

ヨウ化サマリウムを用いた結合開裂反応の開発と

含酸素複素環天然物の合成

星薬科大学  
図書館



0000060101

石川文博

ヨウ化サマリウムを用いた結合開裂反応の開発と

含酸素複素環天然物の合成

# 目次

総論		1
第一章	ヨウ化サマリウムを用いた含酸素複素環天然物の合成	23
第一節	(-)-Invictolide の合成	23
第二節	(+)-Crobarbatic Acid 及び (-)-Integerrinecic Acid Lactone の合成	26
第三節	(+)-Nemorensic Acid の合成	31
第二章	ヨウ化サマリウムを用いた新規反応の開発	37
第一節	Formyl Ester の官能基変換反応	37
第二節	$\alpha$ -Amino Carbonyl 化合物の還元的脱窒素反応	40
結論		50
謝辞		52
第三章	実験の部	53
第一節	第一章 第一節の実験	53
第二節	第一章 第二節の実験	60
第三節	第一章 第三節の実験	71
第四節	第二章 第一節の実験	79
第五節	第二章 第二節の実験	88
引用文献		104

## 略号表

本論文中においては以下の略号を使用する。

### 〔試薬及び溶媒〕

DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAE	dimethylaminoethanol
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinone
DMSO	dimethylsulfoxide
HMPA	hexamethylphosphoramide
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
THF	tetrahydrofuran

### 〔官能基〕

Bu	butyl
Et	ethyl
Me	methyl
Ph	phenyl
Pr	propyl

[ 保護基 ]

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
THP	tetrahydropyranyl
TMS	trimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Z	benzyloxycarbonyl

## 総論

近年、医学・薬学の進歩は目覚ましく、これまで「不治の病」や「原因不明の病」とされてきた多くの疾患の発症因子・発現機序・治療方法等が分子レベルで解明されつつある。特に現在では医薬品分子とレセプターの構造活性相関に関する研究が盛んに行われており、これらを基盤に開発された医薬品の中には複雑な構造を有する化合物が多く見られる。医療現場においてはこれら医薬品の「臨床に供するに足る量の安定的供給」が強く望まれていることから、以前にも増して有機合成化学の重要性が高まりつつある。

現在の有機合成化学は「時間」と「費用」をかければ作れないものはないと言われるほどの技術を有しており、これまで人類にとって有用な物質を数多く供給してきた。しかしながら今日の医療現場においては、医薬品の低価格での安定供給が強く望まれており、その実現は創薬に携わる者にとって最も大きく、且つ重要な課題の一つとなっている。

この課題に対する創薬面からのアプローチの一つとして「目的物質の効率的な合成」が挙げられる。即ち、短時間且つ高収率に目的分子を合成することによって、医薬品合成をより効率的なものとし、これにより「低コスト化」及び「安定供給」を実現するものである。したがって医薬品合成の効率化を実現するには、「反応行程の短縮化」や「高収率・高選択性・迅速な反応の適用」が必要不可欠である。

そこで著者は、ユニークな反応特性を有し、これまで困難或いは不可能とされてきた多くの反応を実現するなど新しい可能性を持つ反応剤として注目され、現在盛んに研究が行われているランタノイド金属反応剤であるヨウ化サマリウム<sup>1)</sup>に着目した。

サマリウムは原子番号 62 のランタノイド金属であり、その二価の塩であるヨウ化サマリウム ( $\text{SmI}_2$ ) は 1980 年、Kagan 等<sup>2)</sup> により初めて有用な有機合成反応剤として報告されて以来、急速に発展・進歩し、現在では有機合成には欠くことのできない存在となっている。一電子還元剤であるヨウ化サマリウムは、THF などの有機溶媒中、サマリウム金属とヨウ素 ( $\text{I}_2$ ) 或いはジヨードメタン ( $\text{CH}_2\text{I}_2$ )、ジヨードエタン ( $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{I}$ )、ヨウ化水銀 ( $\text{HgI}_2$ ) などから調製可能であり、また 0.1M-THF 溶液として市販されていることなどからも入手容易な反応剤と言える。さらに空気、水分を完全に除いた状態であれば、室温においても長期間に渡ってその還元能を維持できる比較

的安定な反応剤と言える<sup>2,3)</sup>。

その還元力は  $\text{Sm}^{3+}/\text{Sm}^{2+} = -1.55\text{V}$  (in Water) という比較的強い還元力を有し、THF などの有機溶媒中では更に還元力は強まると考えられている。また、酸素原子に対する親和力も強く、Al と Ti の間に位置することが知られている。さらに「原子半径が大きい」、「配位数が高い」などの特徴が知られている。(Fig.1)

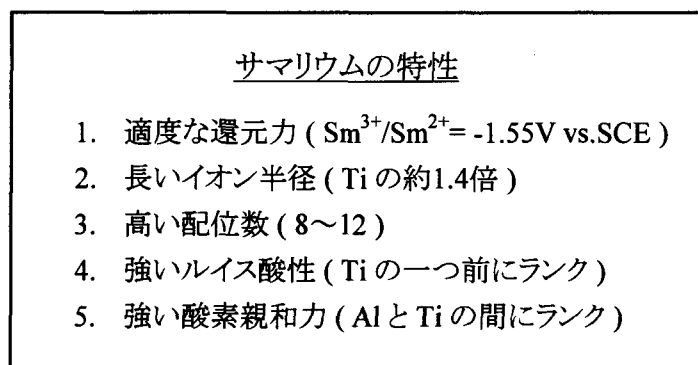
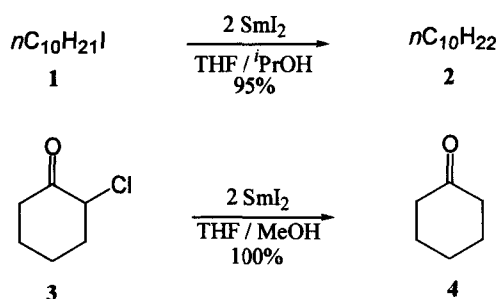


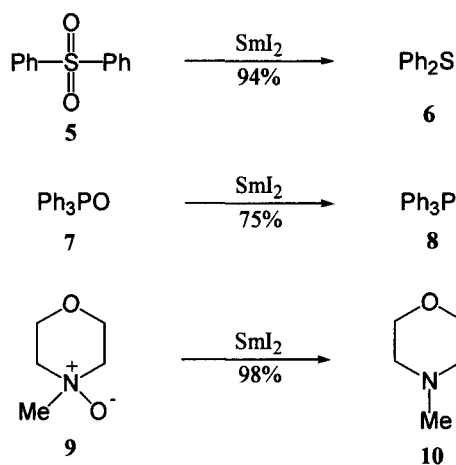
Fig. 1

前述のように、ヨウ化サマリウムは強い還元力を持つことから、これまで多くの一電子還元反応に用いられてきた<sup>4,5)</sup> (Scheme 1)。また、ヨウ化サマリウムを用いた反応の多くは、反応系内に HMPA を添加することにより反応収率の向上や反応時間の短縮といった興味深い挙動が報告されている<sup>4,6)</sup>。これは HMPA がサマリウム原子に配位することで飛躍的に還元力が増大するためと考えられている。添加剤としては HMPA の他に DMPU, DMAE, DMA など用いられる場合が多く、これらも HMPA 同様、サマリウム原子に配位することにより、還元力に影響を与えているものと考えられている。



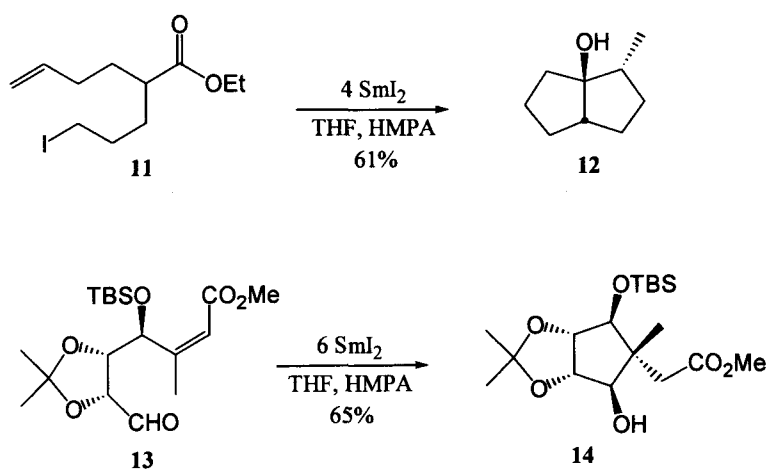
Scheme 1

また、ヨウ化サマリウムはその強い還元力により、これまで困難とされてきたスルホン、スルホキシド、アミノキシド、リンオキシド、スズオキシドなど種々のヘテロ原子オキシドを容易に還元することができる<sup>7)</sup>。(Scheme 2)



**Scheme 2**

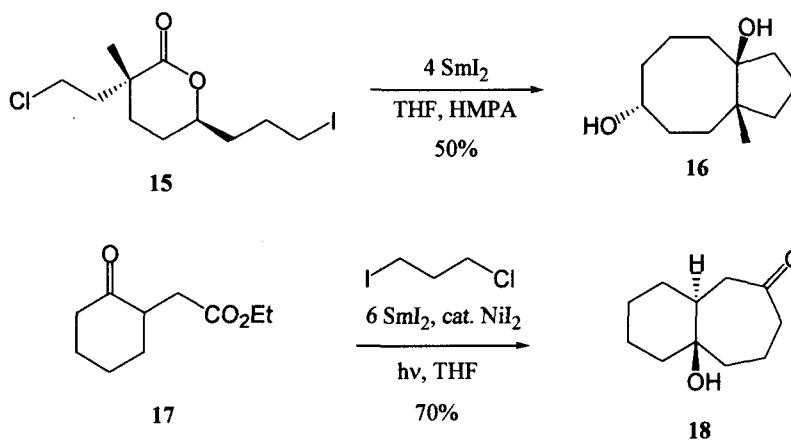
さらに、ヨウ化サマリウムはケトンやアルデヒドに対し、一電子を与えケチルラジカルを生成させることから、これまで主に Grignard タイプの反応或いは pinacol タイプのカップリング反応に用いられてきた<sup>1)</sup>。(Scheme 3)



**Scheme 3**

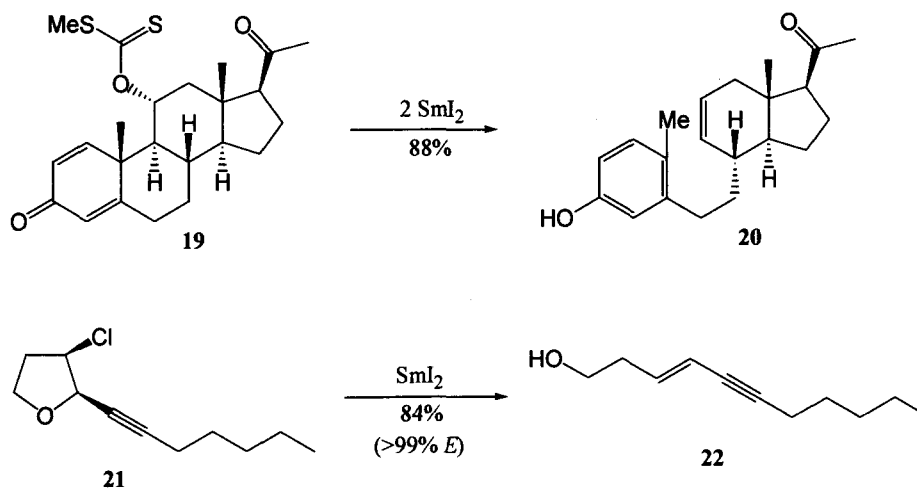


また、一電子移動で進行するラジカル反応は、反応系が酸性或いはアルカリ性に傾きやすいイオン反応に比べ、ほぼ中性で反応が進行するという大きな利点があるが、反応の制御が難しいため、これらの反応を用いた炭素-炭素結合形成反応としてはエントロピー的に有利な5員環或いは6員環形成反応以外は極めて少なく、以前より分子間反応にも適用できるような一般的手法の開発が強く望まれていた<sup>8)</sup>。ヨウ化サマリウムはこれらの要望に応え得る反応性を持つ。(Scheme 4)



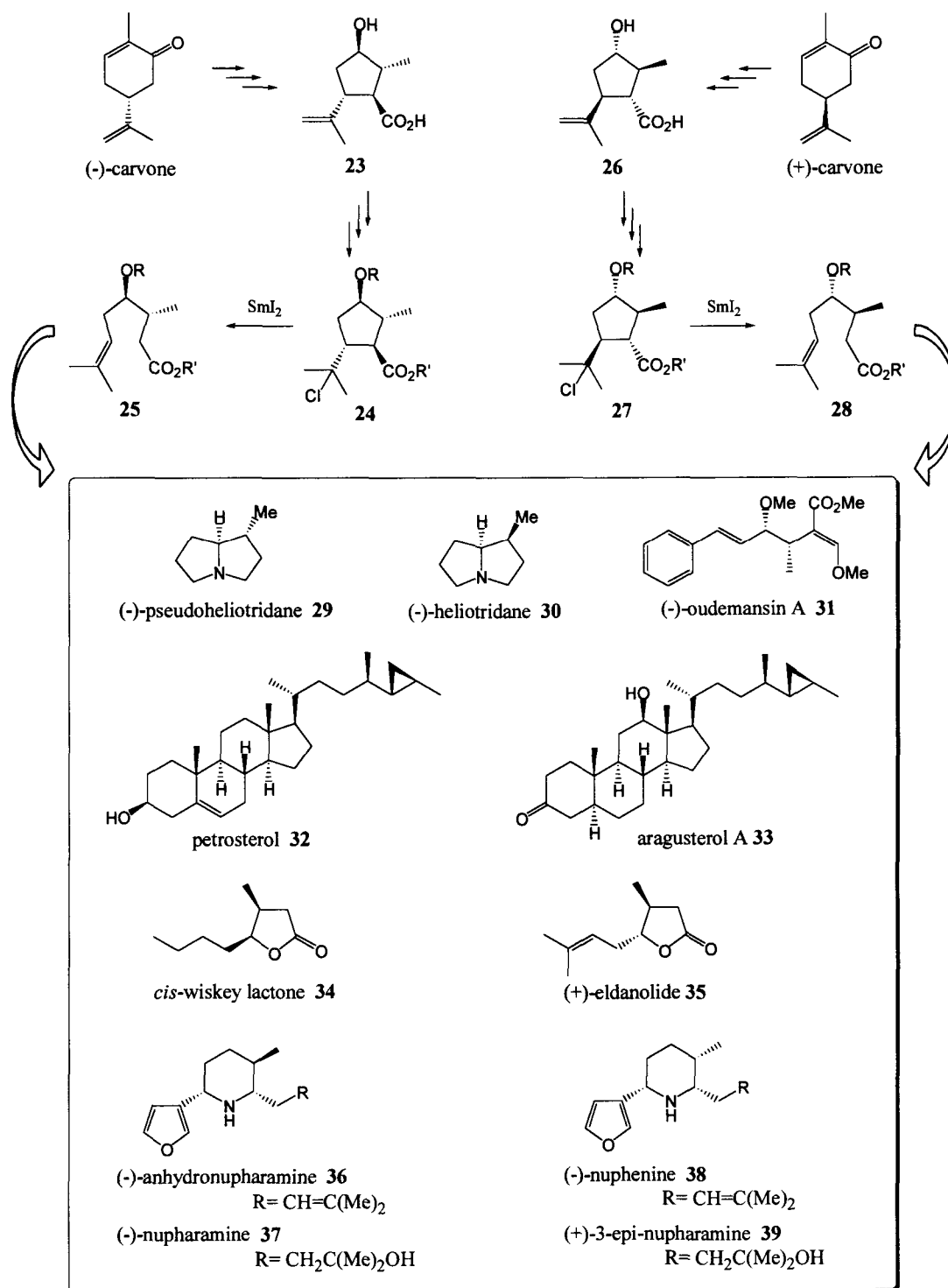
Scheme 4

以上のように、ヨウ化サマリウムの合成的用途のほとんどが、「炭素-炭素結合形成反応」或いは「官能基変換反応」であった中で、この反応剤を「炭素-炭素結合開裂反応」に用いた例は極めて稀である<sup>9)</sup>。(Scheme 5)



Scheme 5

1992年、本多等はヨウ化サマリウムを「炭素-炭素結合開裂反応」に応用するべく、両光学対掌体が入手容易な (-) 及び (+)-carvone から数工程で得られるシクロペンタン誘導体 **23**, **26**<sup>10)</sup> をキラル合成素子として、 $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の  $\alpha$ ,  $\beta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を開発し<sup>11)</sup>、これを鍵反応として数種の生理活性天然物の効率的合成を達成している<sup>11,12)</sup>。 (Scheme 6)



Scheme 6

そこで著者は、先のヨウ化サマリウムによる $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の $\alpha$ ,  $\beta$ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応の天然物合成への応用として、火蟻の女王蟻認識フェロモンである(-)-invictolide **40**<sup>13)</sup>の合成を行うこととした。

(-)-Invictolide **40** は、4つの不斉炭素を有する $\delta$ -ラクトン系化合物で、主にアメリカ南部に生息する火蟻 (*Solenopsis invicta* (Buren)) の女王蟻認識フェロモンである。元来この蟻は輸入作物に紛れて外地よりアメリカに侵入した蟻で、現在ではほぼアメリカ全土の農地に広く生息し、土でできた大きな塚を作り、これを巣としている。この蟻に噛まれると長時間持続する非常に強い痛みを襲われることから、農業に従事する者にとって害虫として認識されており、これまで主としてアメリカ南部の農業に大きな悪影響を及ぼしてきた。さらに当初アメリカ南部に生息していたこの蟻は、1950年代から1990年代初頭にかけて徐々にアメリカ北部にも生息範囲を広げ、現在ではアメリカ農業界全体に深刻な影響を与えている。

以上の経緯から、この蟻の「生態把握」、「駆除」を目的とする多くの研究が行われてきた。その中でも特に女王蟻認識フェロモンの利用が有効的駆除方法の開発に必要な不可欠と考えられ、その単離が行われたが、18,000匹の火蟻から3種類の女王蟻認識フェロモン<sup>13,14)</sup>が僅か5~25 $\mu$ gしか単離されなかった。そこで各種生物学的研究に供するに足る量の、これらフェロモン類の化学的合成法の開発が強く待ち望まれていた。(Fig. 2)

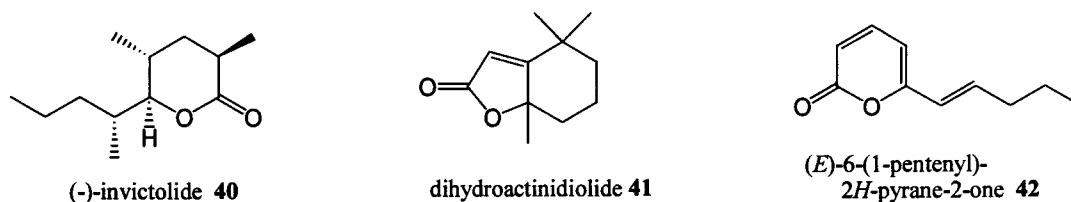
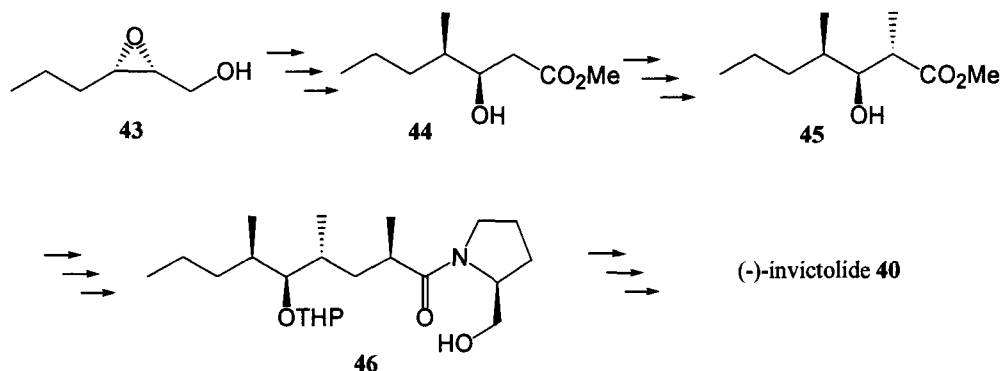


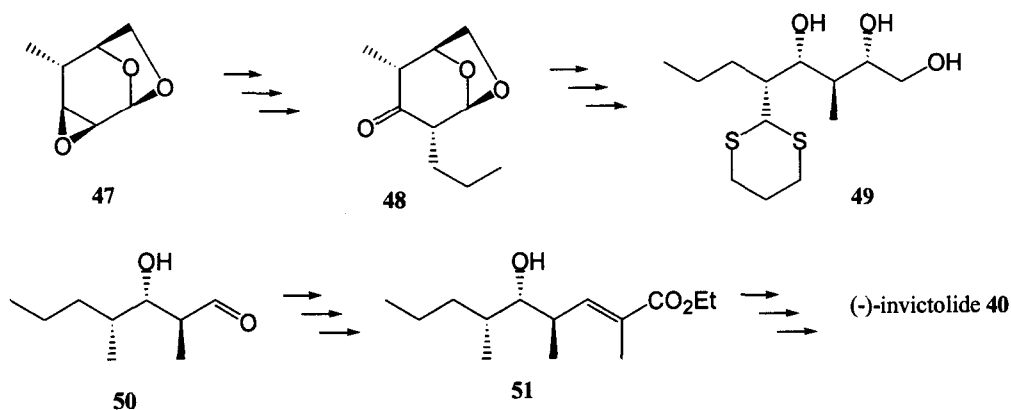
Fig. 2

1967年、Sakan 等<sup>13)</sup>が **41** を、1983年には Rocca 等<sup>14)</sup>が **42** の合成を行った。Invictolide **40** は1984年、Hoye 等<sup>15)</sup>が初めてラセミ合成を行い、その後、森等<sup>16a,b)</sup>が (+) 及び (-)-invictolide のキラル合成を達成した。(Scheme 7)



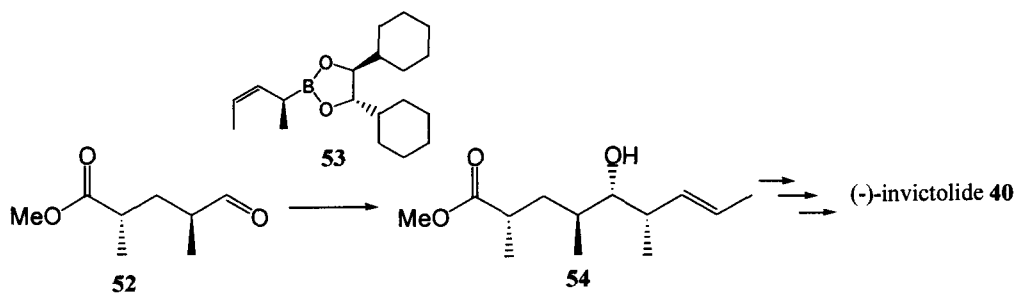
Scheme 7

さらに1987年、若松等<sup>17)</sup>はコーンスターチから容易に得られる anhydro sugar を原料に用いて(-)-invictolide **40** の合成を達成している。(Scheme 8)



Scheme 8

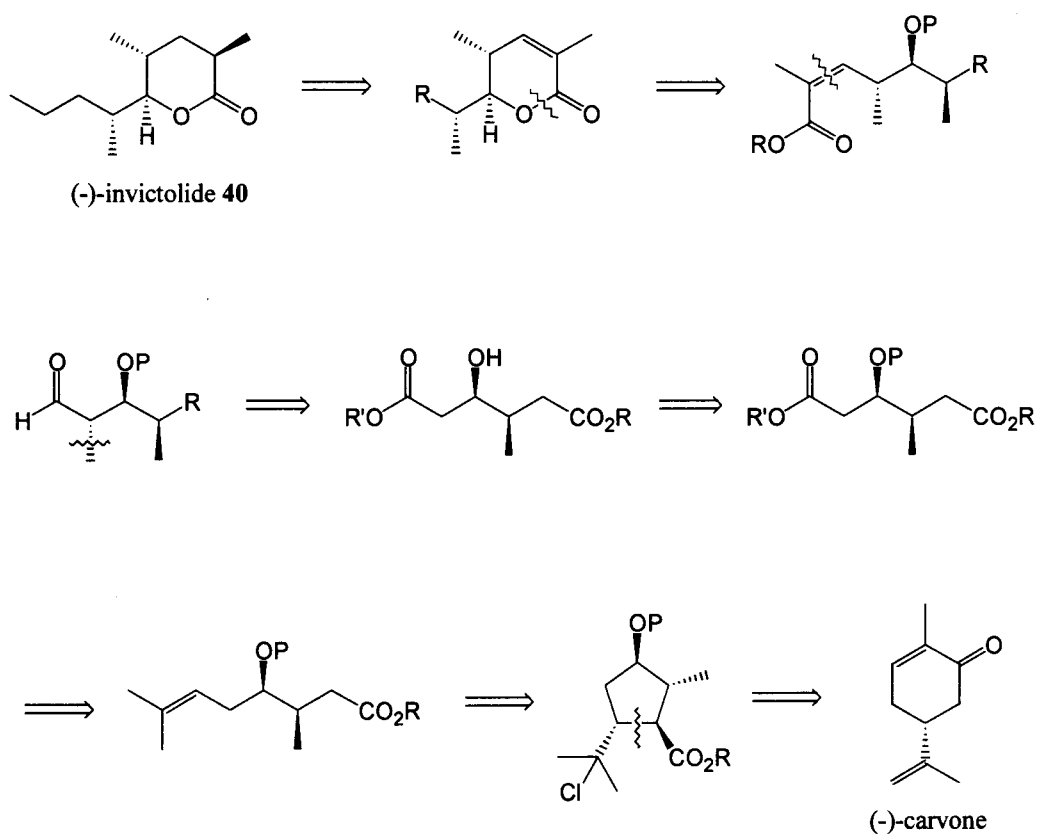
また、1989年、Hoffmann 等<sup>18)</sup>はキラルなペンテニルボラン **53** を用いて (-)-invictolide **40** のキラル合成を達成している。(Scheme 9)



Scheme 9

そこで著者は先に述べたように、本多等により開発された (-)-carvone から容易に誘導できる $\gamma$ -ハロエステル<sup>11)</sup>の位置選択的炭素-炭素結合開裂反応<sup>11)</sup>を用いることにより、効率的な (-)-invictolide **40** のキラル合成が可能であると考え、以下に示す逆合成解析に基づき、その合成を検討した。(Scheme 10)

この間の詳細については第一章第一節で述べる。



**Scheme 10**

次に著者は、先のヨウ化サマリウムによる $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の $\alpha, \beta$ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を用いて、ピロリチジンアルカロイドの一種である crobarbatine **55**<sup>19)</sup> 及び integerrimine **56**<sup>20a-d)</sup> のネシン酸部分である (+)-crobarbatic acid **57**<sup>21)</sup> 及び、(-)-integerrinecic acid lactone **58**<sup>20e)</sup> の合成について検討することとした。(Fig. 3)

ピロリチジンアルカロイド<sup>22)</sup> は 1960 年代のはじめ、このアルカロイドを含有する植物を飼料として与えられた家畜の死亡数が非常に多いことから注目され始めた一連のアルカロイド群である。

現在、ピロリチジンアルカロイドは世界各国において 200 種類以上が確認されており、その多くが人体に対して肝毒性或は発ガン性を示すことが知られる、薬理学的にも興味深い化合物群である<sup>23)</sup>。ピロリチジンアルカロイドを含有する植物は、古くから漢方薬などの民間薬に配合されている場合も多く、近年では誤食による事故が相次いで発生している。ピロリチジンアルカロイドの構造は「ネシン塩基」と呼ばれる塩基部分と、「ネシン酸」と呼ばれるカルボン酸部分から構成されており、そのほとんどが 11~14 員環マクロライドジエステル構造を有している。ネシン塩基は現在までに 10 数種類が確認されており、絶対構造が明らかとされているのも多く、それらの中には抗腫瘍活性等の注目すべき生理活性が認められる物質もあることから、これまでその構造決定やキラル合成など多くの研究がなされてきた<sup>24)</sup>。

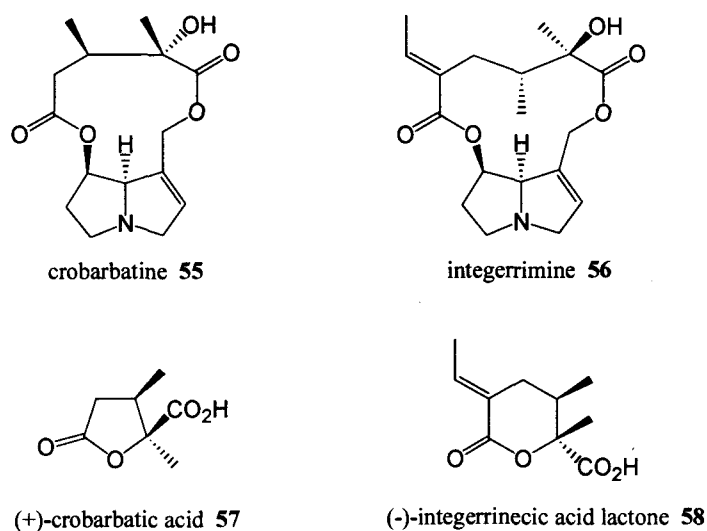


Fig. 3

一方、ネシン酸は種類も多く、現在までに数十種類が確認されている。そのほとんどは炭素数6~12であり、中でも炭素数10のものが多数見られるが、これは2つのイソプレレン単位から構成されるものが多いと推測されている。また、その多くがジカルボン酸構造を有し、さらに  $\gamma$ -位或いは  $\delta$ -位に水酸基を有するものが多いことから、通常  $\gamma$ -或いは  $\delta$ -ラクトン体として単離される。中にはジカルボン酸でないものや、複雑な構造を有するもの、未だ絶対構造が明らかにされていないものも多く存在する。このようなネシン酸の一種である (+)-crobarbatic acid **57**, (-)-integerrineic acid lactone **58** は分子内に連続する2つの不斉炭素を有し、合成化学上非常に興味深い化合物である。

代表的なマクロピロリチジンアルカロイドの一種である crobarbatine **55** は1973年、Puri 等<sup>19)</sup>により *Crotalaria* (*Leguminosea*) の植物である、*C. barbata*. R.の種子から単離され、各種構造解析の結果、11員環マクロライドジエステル構造を有し、ネシン塩基として retronecine **60**、ネシン酸として (2*S*,3*R*)-2-hydroxy-2,3-dimethylglutaric acid から構成されていることが明らかとなった。Crobarbatine **55** の加水分解物である (2*S*,3*R*)-2-hydroxy-2,3-dimethylglutaric acid は、通常対応する  $\gamma$ -ラクトン体即ち (+)-crobarbatic acid **57** として単離される<sup>25)</sup>。(Fig. 4)

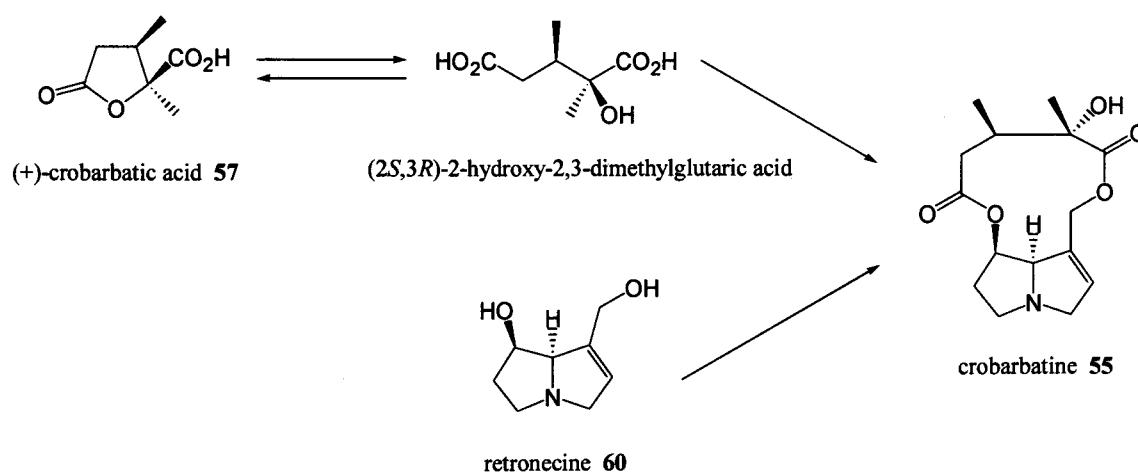
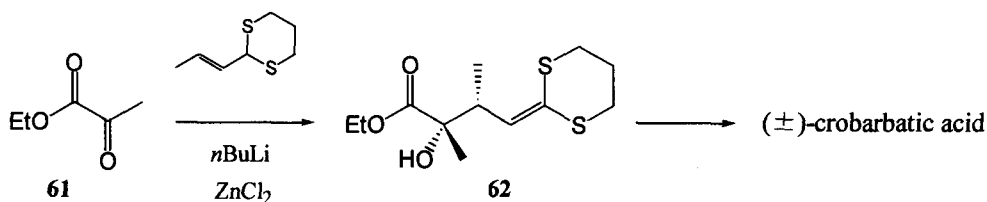


Fig. 4

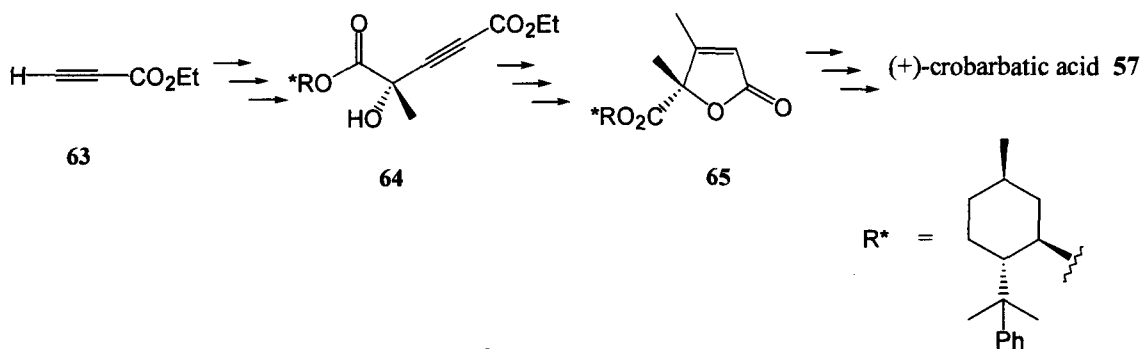
しかしながら、これまで報告された (+)-crobarbatic acid **57** の合成例は少なく、わずかに数例を数えるのみである。

Fang 等<sup>26a)</sup> は 1987 年、(*E*)-2-(1-propen-1-yl)-1,3-dithiane 及び ZnCl<sub>2</sub> から調製可能な 2-propenyl-1,3-dithian-2-ylzinc reagent を用いて (±)-crobarbatic acid の合成を達成している。(Scheme 11)



**Scheme 11**

また、彼等は 1992 年にキラルな pyruvate **64** を用い、立体選択的アルキル化反応を鍵反応とするキラル合成を達成している<sup>26b)</sup>。(Scheme 12)



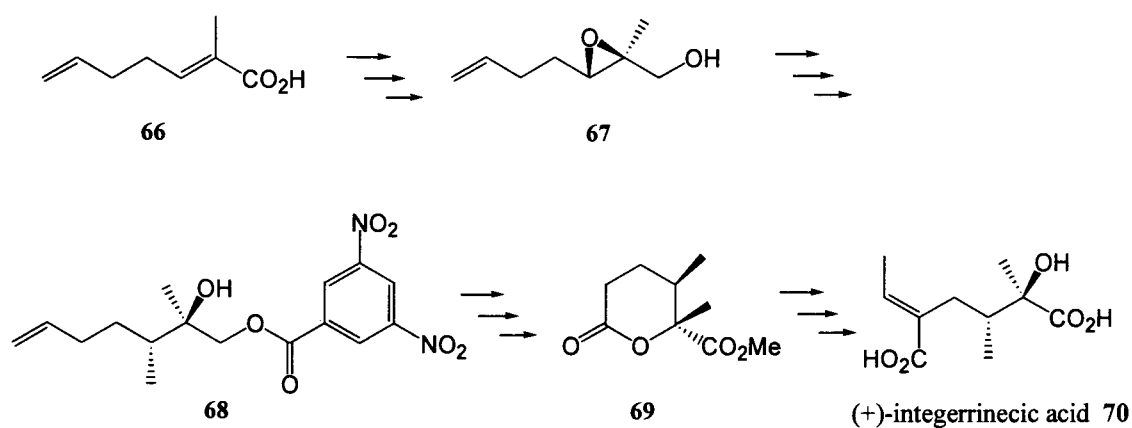
**Scheme 12**

一方、integerrimine **56** は 1939 年、Manske 等<sup>27)</sup> により *S. integerrinus* から secocionine のマイナー抽出物として、また、Adams 等<sup>28)</sup> により *Crotalaria incana* からメジャー抽出物として得られた 12 員環マクロライドジエステル構造を有するピロリチジンアルカロイドである。そのネシン酸部は通常 δ-ラクトン体として単離され、(-)-integerrinecic acid lactone **58** と呼ばれる。ネシン酸の中には (-)-integerrinecic acid lactone **58** と類似の構造を有するもの数種類確認されていることから、その合成は意義深いものと考えられる。



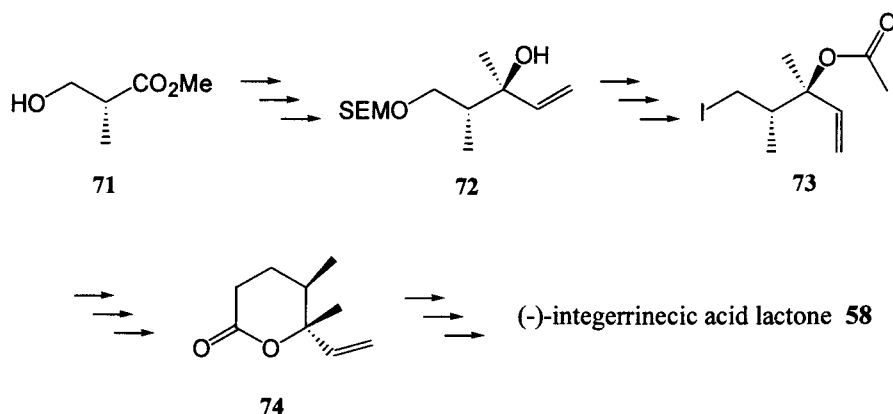
Integerrineic acid lactone **58** の最初の合成は、1961年、Geissman 等<sup>29)</sup>によりラセミ体合成として報告されたが、その後のラセミ体合成も光学活性体合成もわずか数例を数えるのみである。

1986年、Niwa 等<sup>30)</sup>は (*E*)-2-methylhepta-2,6-dienoic acid **66** を原料として用い、Sharpless 不斉エポキシ化反応<sup>31)</sup>を鍵反応として(+)-integerrineic acid **70** のキラル合成を達成している。(Scheme 13)

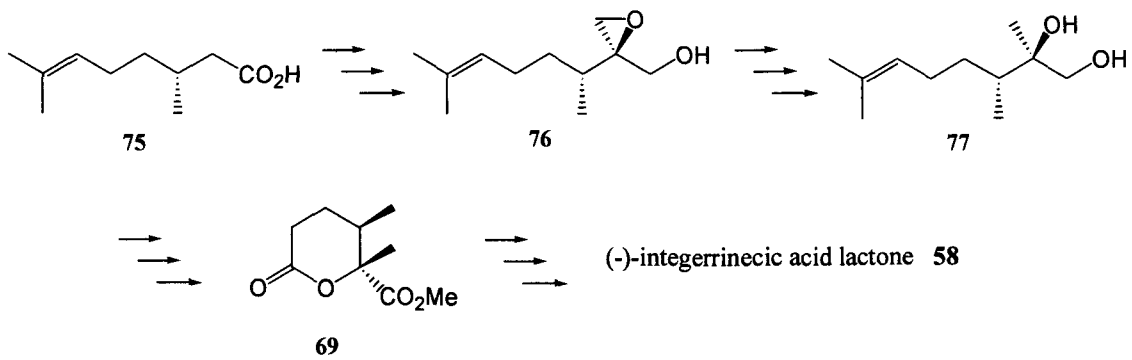


Scheme 13

1986年<sup>32a)</sup>、White 等は (*R*)-(-)-3-hydroxy-2-methylpropionate **71** を、また1988年<sup>32b)</sup>には  $\beta$ -citronellic acid **75** を原料に用い、(-)-integerrineic acid lactone **58** のキラル合成を達成している。(Scheme 14), (Scheme 15)



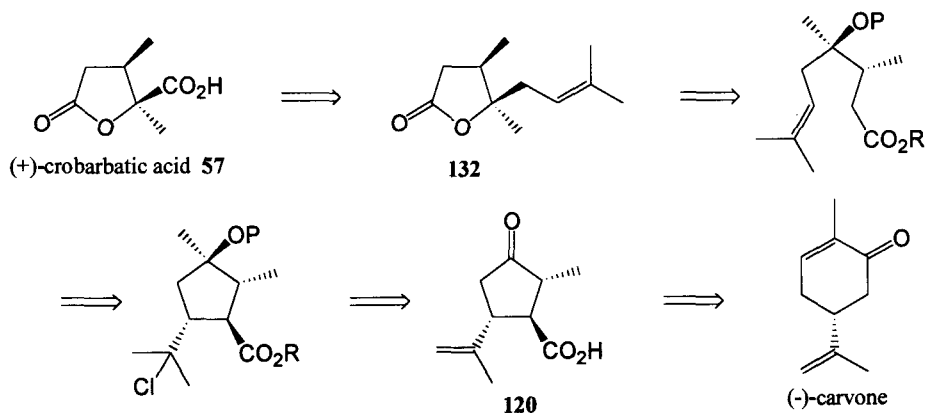
Scheme 14



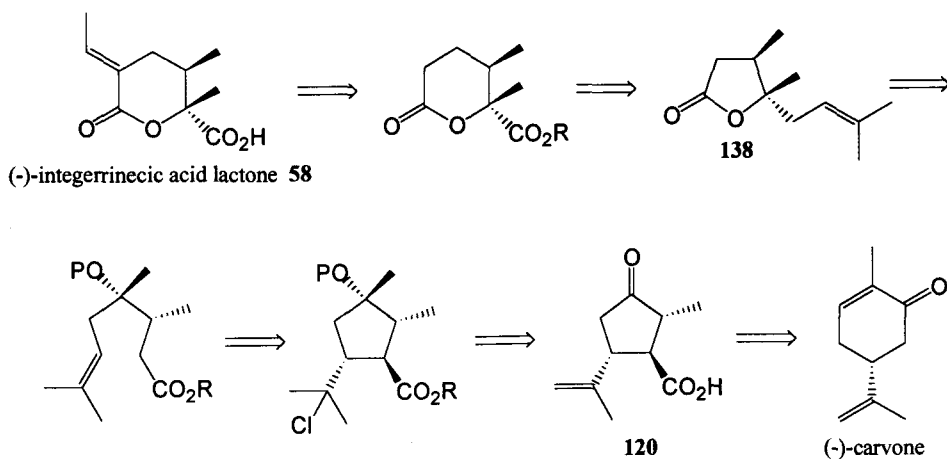
**Scheme 15**

そこで著者は、先の (-)-invictolide **40** の合成に用いた、 $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を鍵反応として用いることにより、効率的な (+)-crobarbatic acid **57** 及び (-)-integerrinecic acid lactone **58** のキラル合成が可能であると考え、検討することとした。(Scheme 16), (Scheme 17)

この間の詳細については第一章第二節で述べる。



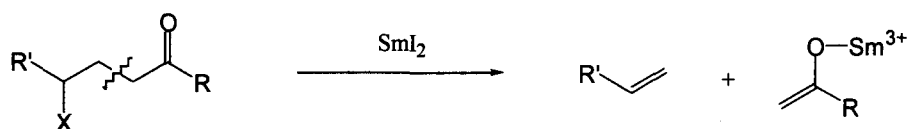
**Scheme 16**



**Scheme 17**

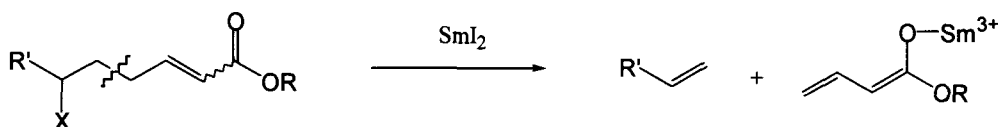
これまで鍵反応として用いてきた  $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の  $\alpha$ ,  $\beta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応は、ヨウ化サマリウムにより「一電子還元を受ける部位」と「生成したラジカルを補足する部位」を分子内の適当な位置に配置することにより、位置選択的に炭素-炭素結合を開裂するという特徴を有する。

(Scheme 18)



Scheme 18

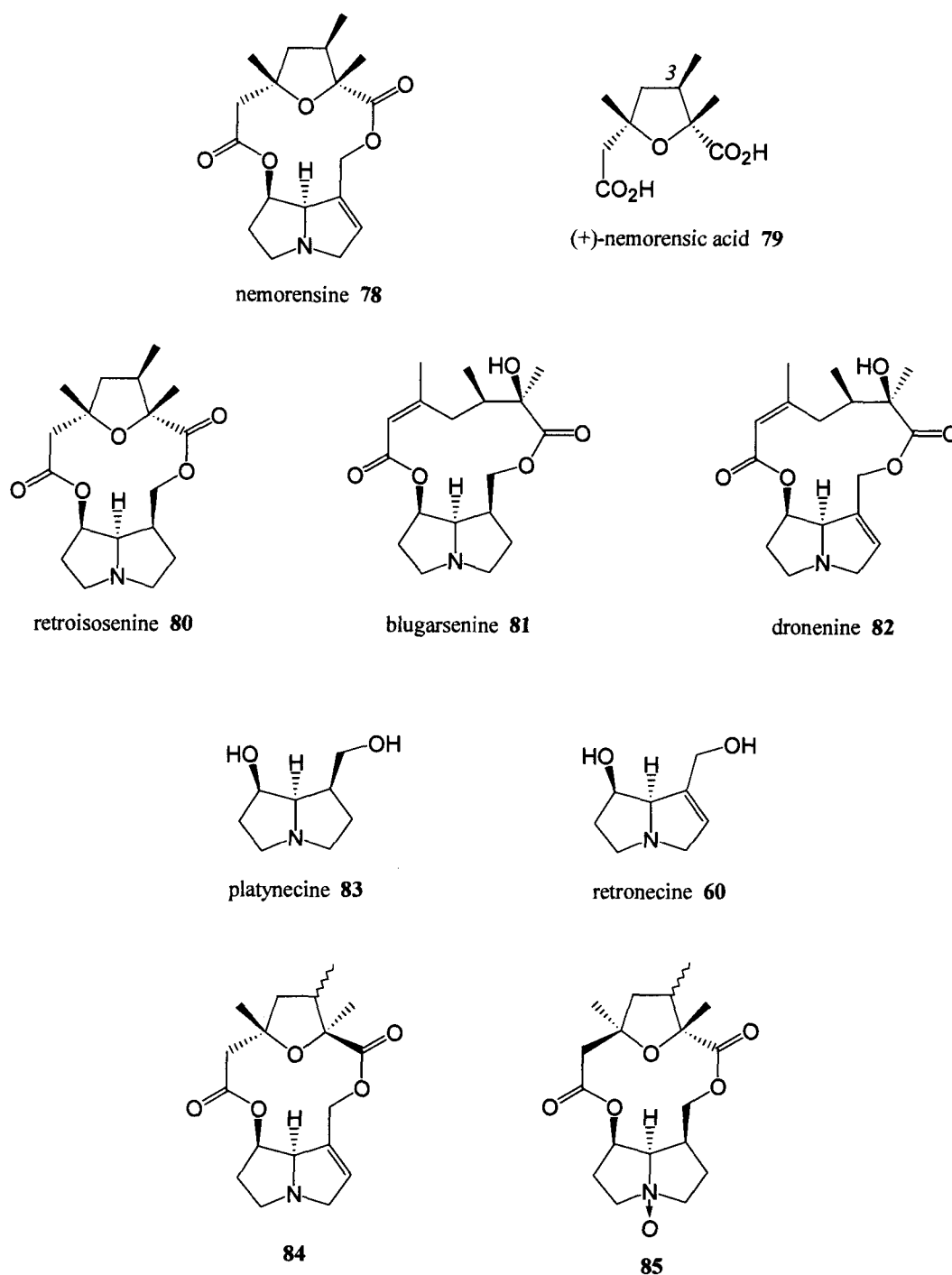
しかしながら本反応は現在まで  $\gamma$ -ハロカルボニル化合物にのみ適用されてきた。そこで著者は本反応の適用範囲の拡大を目的とし、 $\epsilon$ -ハロ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル化合物の  $\gamma$ ,  $\delta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応について検討することとした。(Scheme 19)



Scheme 19

さらに本反応を用い、ピロリチジンアルカロイド、nemorensine **78** 及び retroisosenine **80** のネシン酸部分である (+)-nemorensic acid **79** の合成を行うこととした。

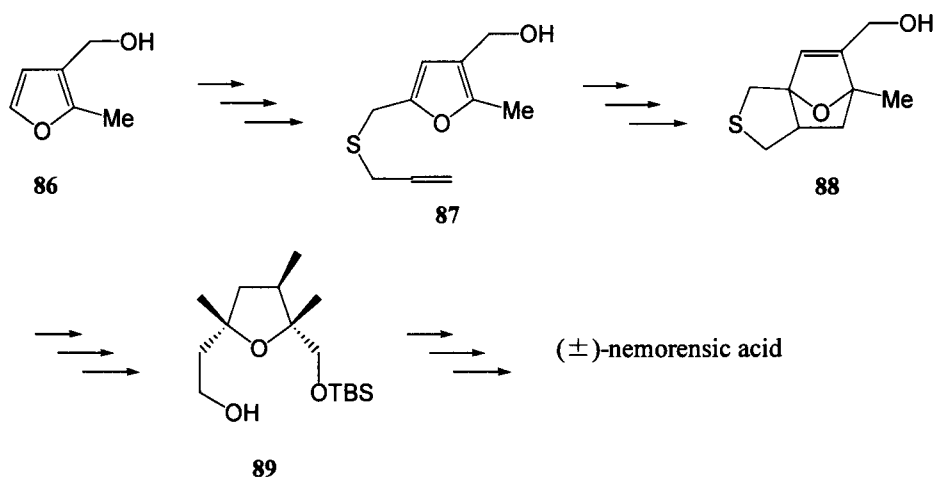
Nemorensine **78** は *Senecio nemorensis* から単離された3種のピロリチジンアルカロイド (nemorensine **78**, retroisosenine **80**, bulgarsenine **81**) の一つであり、1973年、Santavy 等<sup>33a)</sup>により構造解析が行われた。Nemorensine **78** と retroisosenine **80** は共通のネシン酸である(+)-nemorensic acid **79** を有し、ネシン塩基部分が各々 reteronecine **60** および platynecine **83** を有する。当初 Santavy 等により nemorensine の構造は **84** と報告されたが、その後彼らにより nemorensine の N-oxide である oxynemorensine の構造が **85**、retroisosenine の構造が **80** として報告されるなど、そのネシン酸部分の絶対構造は長い間明らかにされていなかった<sup>33b,c)</sup>。(Fig. 5)



**Fig. 5**

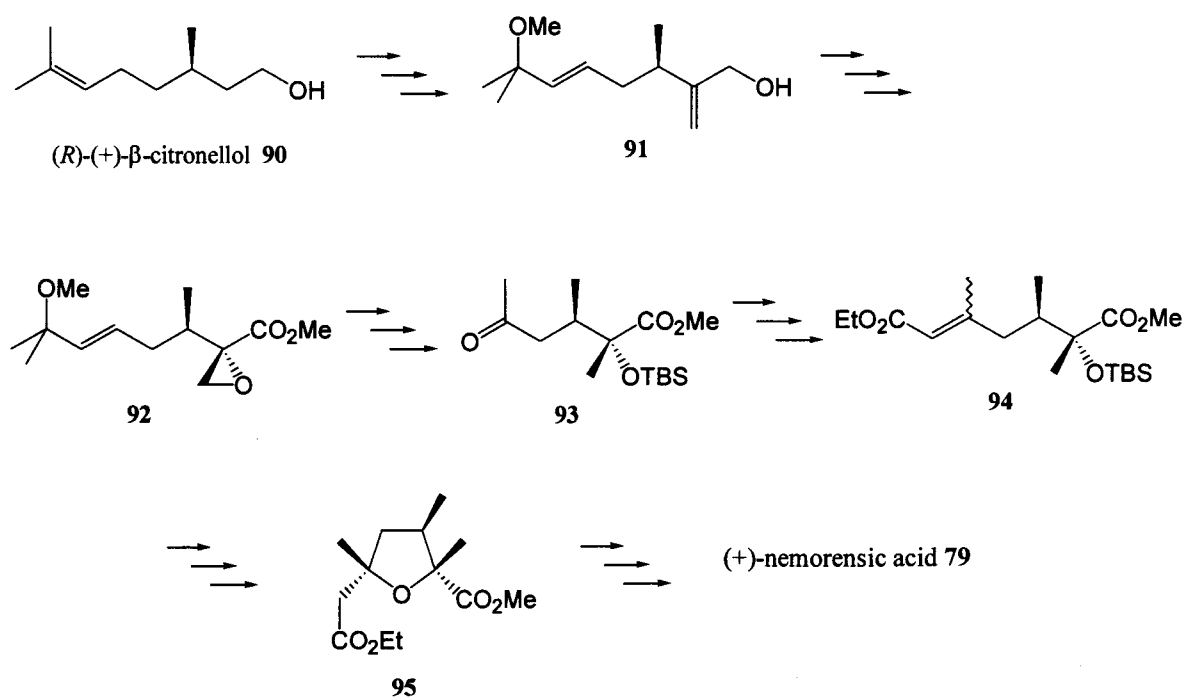
これらの長きに渡る研究の中で、(+)-nemorensic acid **79** の3位の立体については不明とされていたが、1980年、Roder等<sup>34)</sup>により nemorensine **78** の生合成前駆体と考えられる dronenine **82** が、さらに Evans等<sup>35a)</sup>、Will等<sup>35b,c)</sup>により、retroisosensine **80** の生合成前駆体と考えられる bulgarsensine **81** が新たに単離され、X線結晶構造解析を用いることにより、これらの絶対構造が解明された結果、(+)-nemorensic acid **79** の3位の立体が *R* 配置であると推測されるに至った。

これらの研究結果を受けて、1985年、Klein 等<sup>36)</sup> がフラン誘導体 **86** を原料に用い、分子内 Diels-Alder 反応<sup>37)</sup> を鍵反応として、初めて (±)-nemorensic acid の合成を達成し、その相対配置を明らかにした。(Scheme 20)



**Scheme 20**

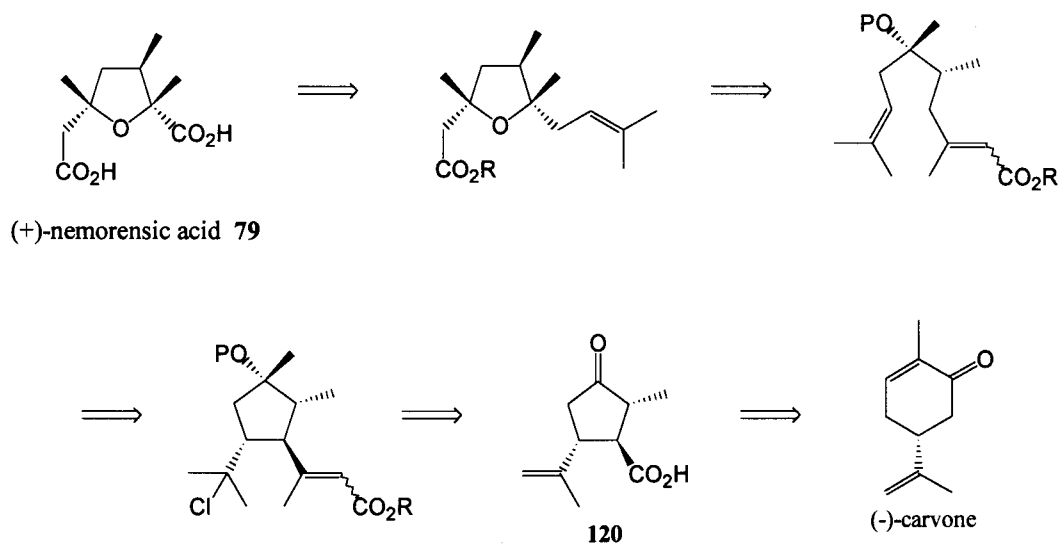
また、1995年、White 等<sup>38)</sup> は (R)-(+)-β-citronellol **90** を原料に用いて、初めて (+)-nemorensic acid **79** のキラル合成を達成している。(Scheme 21)



**Scheme 21**

そこで著者は、先に述べたように  $\epsilon$ -ハロ- $\alpha, \beta$ -不飽和エステル化合物の  $\gamma, \delta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を用い、nemorensine **78** 及び retroisosenine **80** に共通のネシン酸部分である (+)-nemorensic acid **79** の合成について検討することとした。(Scheme 22)

この間の詳細については第一章第三節で述べる。



**Scheme 22**

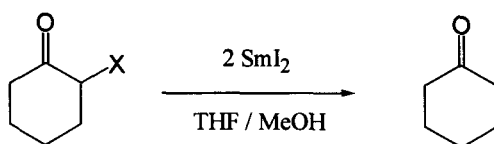
有機合成的な手法を用いて化合物を合成する場合、合成戦略上しばしば保護基を用いることがある。とりわけ複雑な構造を有する化合物の合成においては、保護基は事実上必要不可欠な存在である。

また、複数の水酸基を持つ物質を合成原料や合成中間体に用いた場合、しばしば目的の水酸基に対して選択的に有機反応を適用しなくてはならない場面に遭遇することがある。そこで、それら複数の水酸基に対し区別して反応を行うために、あらかじめ各々の水酸基を脱保護方法の異なった数種類の保護基で保護しておき、必要に応じて目的の水酸基のみを脱保護し、得られた遊離の水酸基を各種有機反応に付すという方法をとることが多い。このような場合、各々の保護基の脱保護は他の保護基に影響を与えることなく選択的に行う必要があることから、用いる保護基の選択が重要なポイントとなる。

水酸基の保護基は主にエーテル系、エステル系に大別され、そのほとんどが酸性或いは塩基性条件において脱保護される<sup>39)</sup>。水酸基のエステル系保護基である formyl ester は比較的弱い塩基性条件下において脱保護することができ、分子内に acetyl ester や benzoyl ester などの他のエステル基が存在しても、ほぼ選択的に脱保護できる有用性の高い保護基として知られている<sup>40)</sup>。しかしながら formyl ester の脱保護を行う場合、分子内に存在する塩基性条件に不安定な他の官能基や各種保護基にも影響を与えてしまうことも知られている。

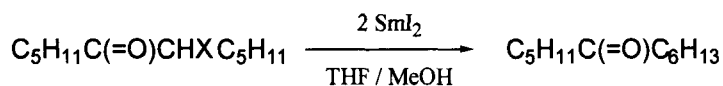
そこで著者は、より温和な formyl ester の脱保護条件を見出すべく、ヨウ化サマリウムを用いた中性条件下における formyl ester の脱保護反応について検討することとした。この間の詳細は第二章第一節で述べる。

ヨウ化サマリウムはカルボニル酸素に対して一電子を与え、容易にケチルラジカルを生成させることから、カルボニル基の  $\alpha$  位に硫黄や酸素などのヘテロ原子を含む官能基や、ハロゲンなどの適当な脱離基を配置した場合、これらを還元的に除去することができる<sup>7,41)</sup>。(Table 1), (Table 2)



entry	X	% GC yield
1	Cl	100
2	SPh	76
3	S(O)Ph	64
4	SO <sub>2</sub> Ph	88

Table 1



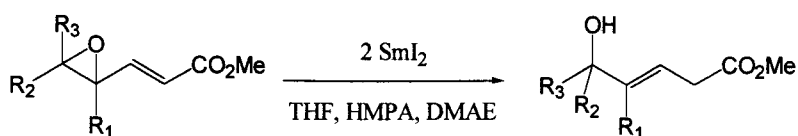
entry	X	% GC yield
1	OAc	(75)a
2	OTMS	98
3	OCOCH <sub>2</sub> Ph	100
4	OTs	94
5	OH	29

a) : isolated yield

Table 2

中でも、最も有用性が高い反応の一つである、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル化合物の脱酸素反応は多くの天然物合成に利用されている<sup>42)</sup>。またその応用として、1986年、Molander等<sup>43a)</sup>により、さらに1987年、稲永等<sup>43b)</sup>により  $\alpha$ ,  $\beta$ -エポキシエステル及び  $\gamma$ ,  $\delta$ -エポキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルのエポキシ環開環反応等が開発されている。(Table 3)





entry	substrate	product	yield (%)	ratio ( $\delta$ -OH : $\gamma$ -OH)
1			73	> 200 : 1
2			74	> 200 : 1
3			80	> 200 : 1
4			90	> 200 : 1

Table 3

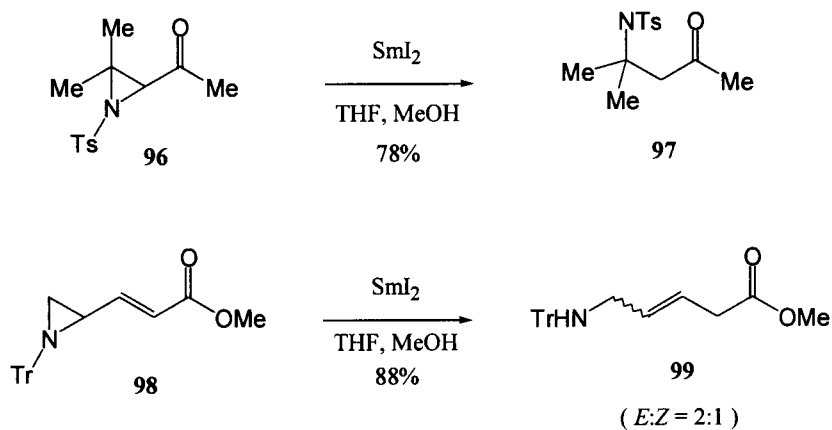
特に、現在では光学活性エポキシカルボニル化合物は、既知の方法<sup>31)</sup>を用いることにより比較的容易に合成できることから、 $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシカルボニル化合物及び $\gamma$ 、 $\delta$ -エポキシ- $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物のエポキシ環開環反応は、各々 $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物及び $\delta$ -ヒドロキシカルボニル化合物の立体選択的合成法として有用性の高いものと言える。

また、天然物などの複雑な構造を有する化合物の合成においては、合成戦略上合成中間体或いは合成原料分子上の不必要な酸素官能基を除去する必要性に迫られる場合があるが、現在知られている脱水酸基反応<sup>44)</sup>は必ずしも温和な反応条件のものばかりではなく、しかもそのほとんどは多段階反応であった。

それにひきかえ、ヨウ化サマリウムを用いたカルボニルの $\alpha$ 位における還元的脱酸素反応は、酸素官能基の位置こそ限定されるものの、ラジカル反応であるためほぼ中性という比較的温和な条件で、しかも一段階で酸素官能基を除去することができる。

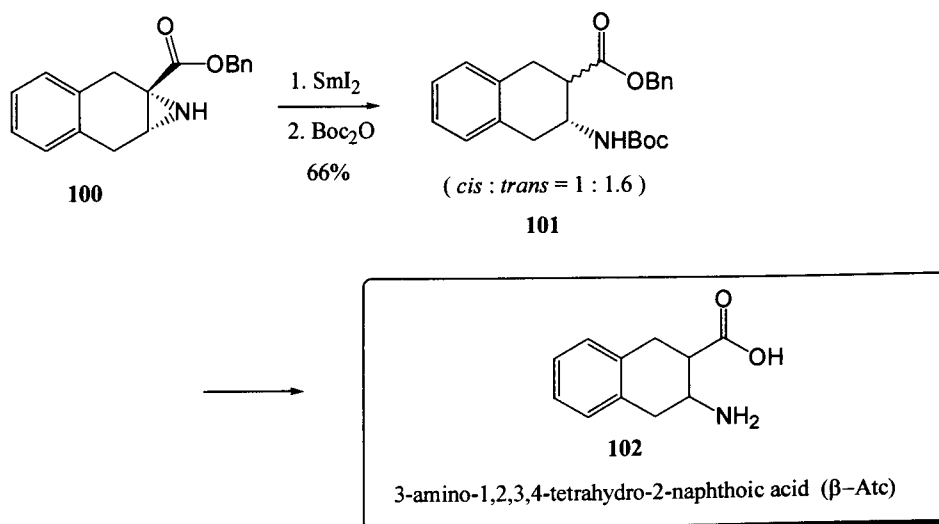
以上のようにカルボニルの $\alpha$ 位における脱酸素反応は非常に有用な反応として広く利用されている。

一方、カルボニル基の  $\alpha$  位における脱窒素反応の報告例は非常に少ない。ヨウ化サマリウムを用いた  $\alpha$ -amino carbonyl 化合物の脱窒素反応は、1995 年、Molander 等<sup>45)</sup> により 2-acylaziridine の aziridine 環開環反応及び 4-acylazetidine 環の azetidine 環開環反応として初めて報告され、翌年彼等はその応用として  $\gamma$ ,  $\delta$ -アジリジノ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物の aziridine 環開環反応<sup>46)</sup> を報告している。(Scheme 23)



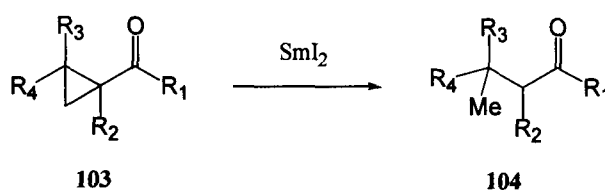
**Scheme 23**

実際に Goodman 等<sup>47)</sup> は 2-acylaziridine の aziridine 環開環反応を利用して、 $\beta$ -アミノ酸である 3-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic acid ( $\beta$ -Atn) **102** の合成を行っている。(Scheme 24)



**Scheme 24**

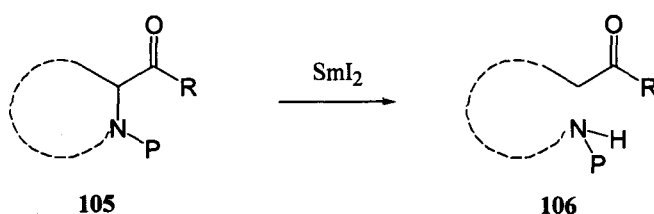
しかしながら、Molander 等や Goodman 等が用いた反応基質の窒素官能基はすべて aziridine 環、azetidine 環といった 3 員環或いは 4 員環の非常に歪みの大きい環状化合物である。環を構成する元素の種類は異なるものの、同じ 3 員環である  $\alpha$ ,  $\beta$ -シクロプロピルカルボニル化合物をヨウ化サマリウムで処理すると、cyclopropane 環はその歪みの大きさが原因となり開環してしまうことから<sup>48)</sup>、彼等による報告例は、いわば“特殊な構造を有する  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物及び  $\gamma$ ,  $\delta$ -アジリジノ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物”の位置選択的炭素-窒素結合開裂反応であり、これまで一般的な基質に対する適応性は明らかとされていなかった。(Scheme 25)



**Scheme 25**

そこで著者は、より歪が小さく一般的な基質である鎖状、5 員環、6 員環などの  $\alpha$ -アミノ酸誘導体を反応基質として用いた  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物の還元的脱窒素反応について検討することとした。(Scheme 26)

この間の詳細は第二章第二節で述べる。

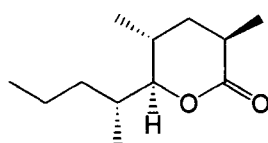


**Scheme 26**

# 第一章 ヨウ化サマリウムを用いた含酸素複素環天然物の合成

## 第一節 (-)-Invictolide の合成<sup>49)</sup>

総論でも述べたように、(-)-invictolide **40**<sup>13)</sup> は主にアメリカ南部に生息する火蟻 (*Solenopsis invicta* (Buren)) の女王蟻認識フェロモンであり、4つの不斉炭素を有する $\delta$ -ラクトン系化合物である。本化合物の立体選択的合成を達成するためには、これら4つの不斉中心を効率的に構築する必要がある。(Fig. 6)

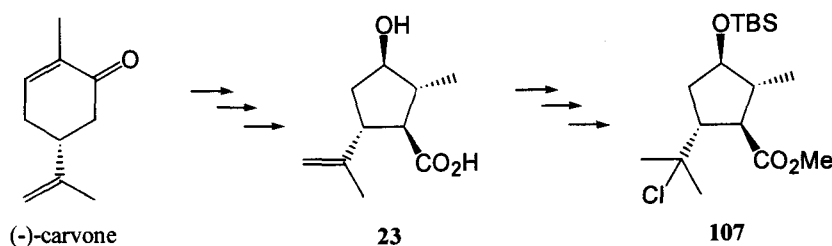


(-)-invictolide **40**

Fig. 6

そこで著者は総論でも述べたように、本多等により開発された $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の位置選択的炭素-炭素結合開裂反応<sup>11)</sup>及び $\beta$ -キレーションを利用した立体選択的アルキル化反応<sup>50)</sup>を鍵反応として用いることにより、効率的な(-)-invictolide **40**のキラル合成が可能であると考え検討することとした。

原料として本多等の方法<sup>10)</sup>により、(-)-carvoneから容易に得られるシクロペンタン誘導体**107**を選択した。(Scheme 27)

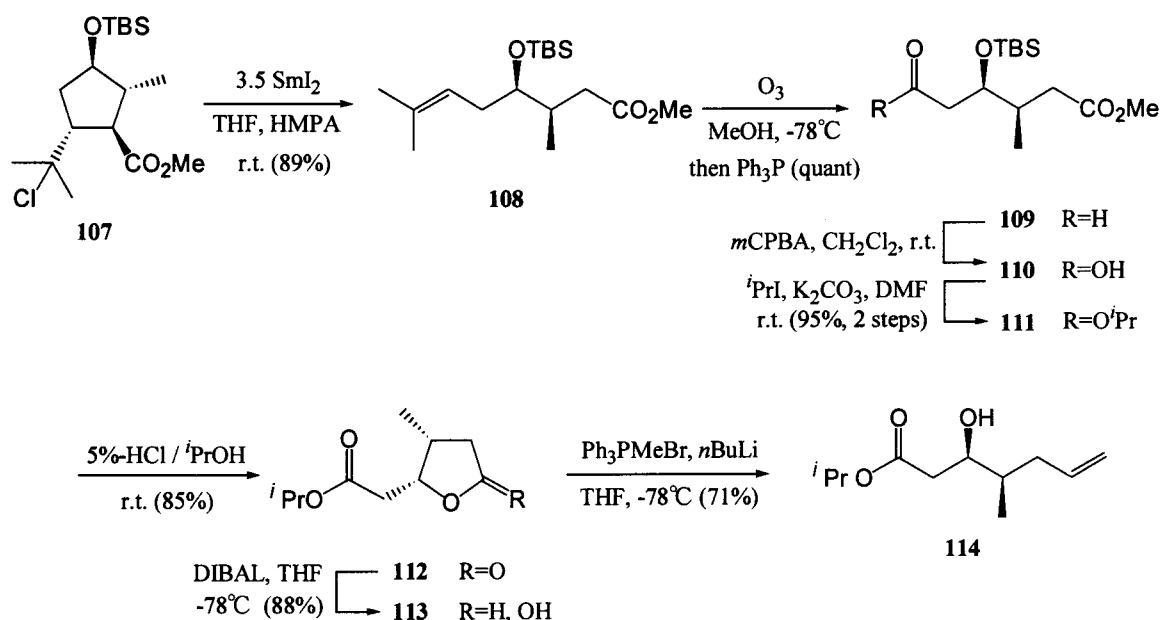


Scheme 27

まずシクロペンタン誘導体 **107** を無水 THF 中室温においてヨウ化サマリウムで処理したところ、目的とする位置選択的炭素-炭素結合開裂反応が進行し、開裂体 **108** が得られた。次に得られた開裂体 **108** をメタノール中-78℃においてオゾン酸化に付き、生成したオゾニドをトリフェニルホスフィンで還元したところ、ほぼ定量的に対応するアルデヒド体 **109** が得られた。続いて、得られたアルデヒド体 **109** に対し  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 *m*CPBA による酸化反応<sup>51)</sup>に付きカルボン酸 **110** とし、これを単離精製することなく無水 DMF 中  $\text{K}_2\text{CO}_3$  及び *i*PrI で処理してジエステル体 **111** を得た。

得られたジエステル体 **111** に対し脱シリル化を行うべく、イソプロピルアルコール中 5%-HCl 水溶液で処理したところ、脱シリル化とともに環化反応が進行し、 $\gamma$ -ラクトン体 **112** が得られた。続いてラクトン体 **112** を無水 THF 中-78℃において DIBAL で処理し、ラクトール体 **113** へと誘導した。次にラクトール体 **113** を *n*BuLi 及び  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  により Wittig 反応<sup>52a)</sup>に付きオレフィン体 **114** とした。

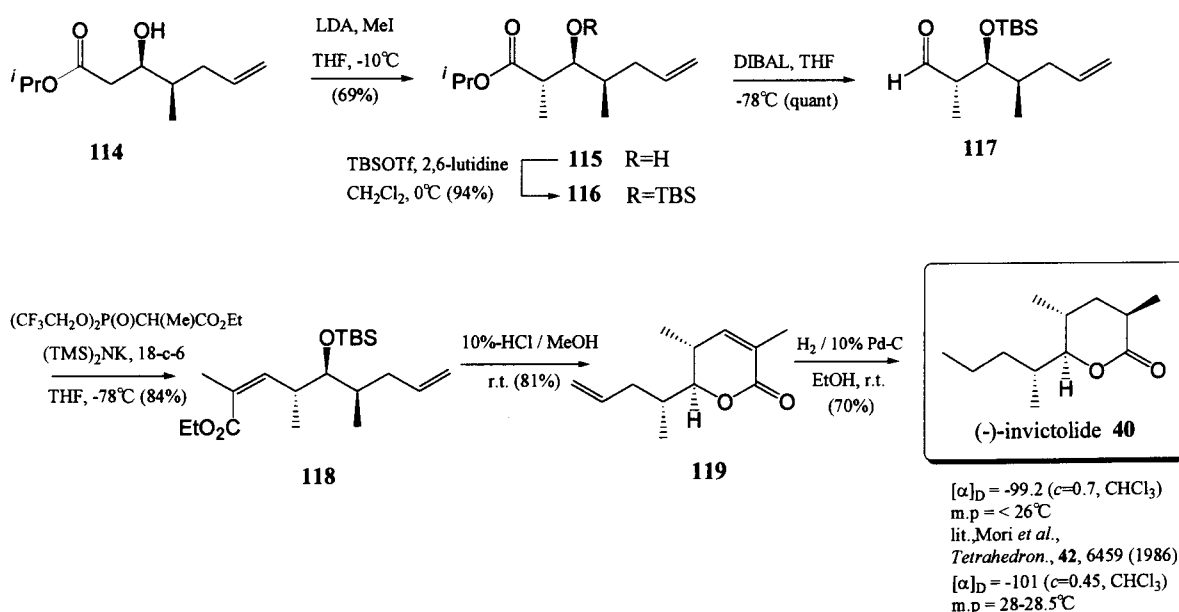
(Scheme 28)



Scheme 28

次に化合物 **114** 対し、 $\beta$ -キレーションを利用した立体選択的アルキル化反応<sup>50)</sup>を行うべく、無水 THF 中 LDA を用いて脱プロトン化し、MeI を用いてメチル化したところ所望の立体化学を有するアルコール体 **115** が得られた。

次に遊離の水酸基を保護すべく、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 2,6-lutidine 及び TBSOTf で処理してシリルエーテル体 **116** とした。さらに DIBAL 還元を行い対応するアルデヒド体 **117** とした後、Still 等の方法<sup>53)</sup> に従い Z-選択的 Horner-Emmons 反応に付し  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 **118** とした。得られたエステル体 **118** を 10%-HCl/メタノール (1:20, v/v) 混液で処理したところ、脱シリル化とともに環化反応が一挙に進行し  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和- $\delta$ -ラクトン体 **119** が得られた。ラクトン体 **119** をエタノール中触媒量の 10% Pd-C を用い、水素気流下常圧において接触還元反応に付し、(-)-invictolide **40** 及び 3 位のエピマー体の混合物をほぼ定量的に得た。得られた混合物を再結晶することにより純粋な(-)-invictolide **40** が 70%の収率で得られた。本化合物はすでに森等<sup>16a)</sup> によってキラル合成が達成されており、合成品の NMR、IR 等の各種スペクトルデータならびに比旋光度等の各種機器データは文献記載のそれとよく一致していることから、ここに (-)-invictolide **40** の立体選択的合成が達成された。(Scheme 29)



Scheme 29

## 第一章 第二節

### (+)-Crobarbatic Acid 及び (-)-Integerrinecic Acid Lactone の合成<sup>54)</sup>

総論でも述べたように、(+)-crobarbatic acid **57** 及び (-)-integerrinecic acid lactone **58** は各々マクロピロリチジンアルカロイドの一種である crobarbatine **55** 及び integerrimine **56** のネシン酸部である (Fig. 7)。いずれも分子内に2つの連続した不斉中心を有する合成化学上大変興味深い化合物である。

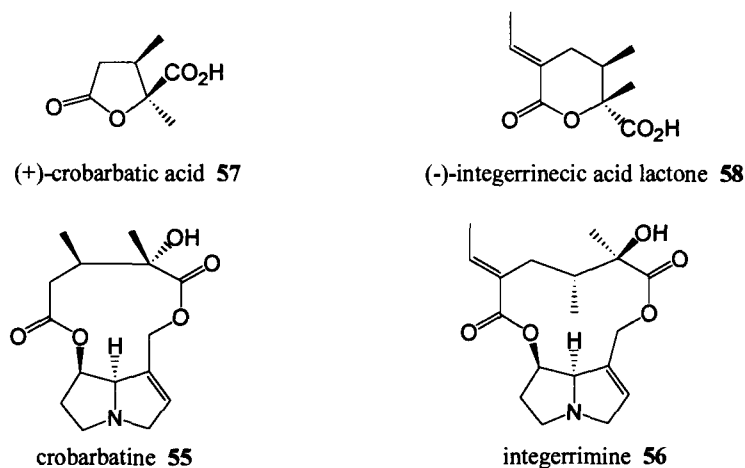
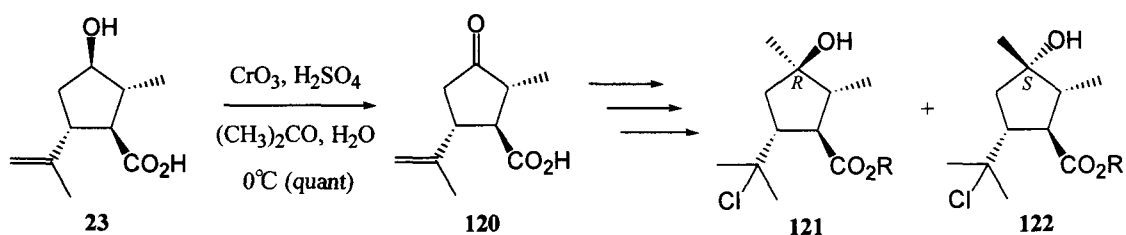


Fig. 7

そこで著者は、ヨウ化サマリウムによる $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を利用することにより、立体選択的にこれらの分子を合成することが可能であると考え検討することとした。

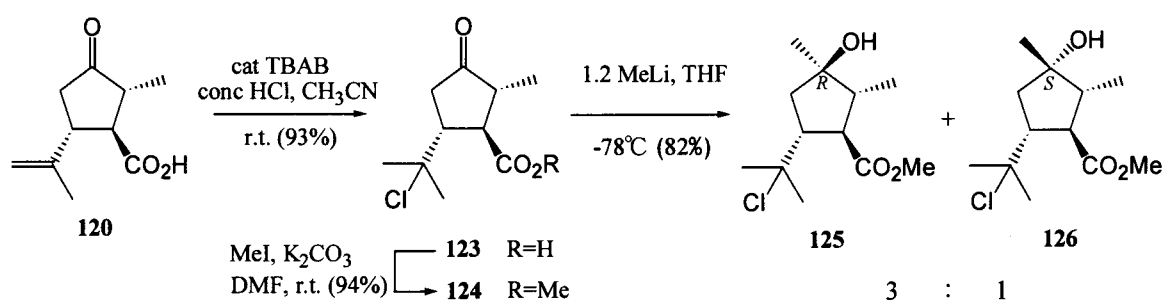
はじめに、シクロペンタン誘導体 **23** を Jones 酸化<sup>55)</sup> に付して得られるシクロペンタノン誘導体 **120**<sup>56)</sup> を原料とし、(+)-crobarbatic acid **57** 及び (-)-integerrinecic acid lactone **58** の合成に必要な立体を有するシクロペンタン誘導体 **121** ならびに **122** の合成について検討した。(Scheme 30)



Scheme 30

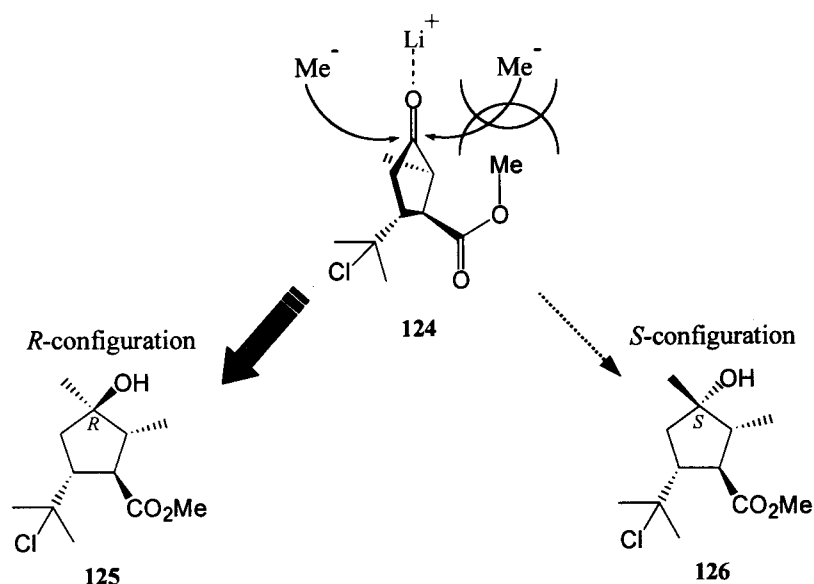
まず化合物 **120** のイソプロペニル基に塩化水素を導入するため、アセトニトリル中触媒量の TBAB 存在下濃塩酸で処理し、クロル体 **123** とした。次に得られたクロル体 **123** を無水 DMF 中  $K_2CO_3$  及び MeI で処理してメチルエステル体 **124** とし、得られたエステル体 **124** を無水 THF 中  $-78^\circ\text{C}$  において MeLi で処理したところ、*R*-アルコール **125** 及び *S*-アルコール **126** が 3 : 1 の比で得られた。各々の立体化学は、あらかじめ NOE を観測することによって立体化学が確認されている化合物 **125** 及び **126** の誘導體を化合物 **125** 及び **126** へ導くことにより決定した。

(Scheme 31)



**Scheme 31**

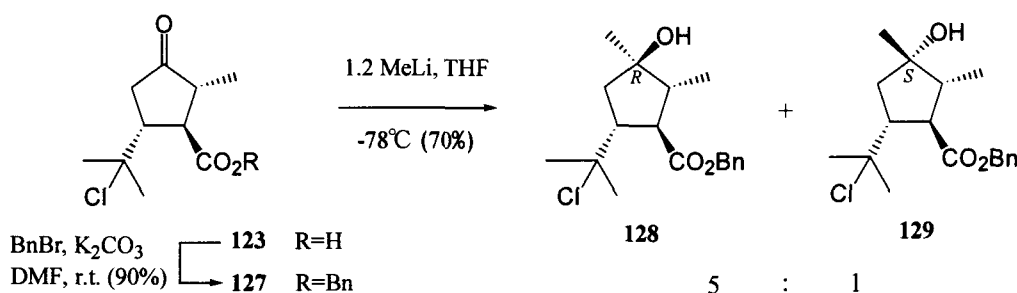
化合物 **126** に比べ、化合物 **125** が優先的に得られたのは、化合物 **124** のエステル部分によりシクロペンタン環上のケトンに対する  $\beta$  面からの MeLi による求核付加が阻害されたためと考えられる。(Fig. 8)



**Fig. 8**



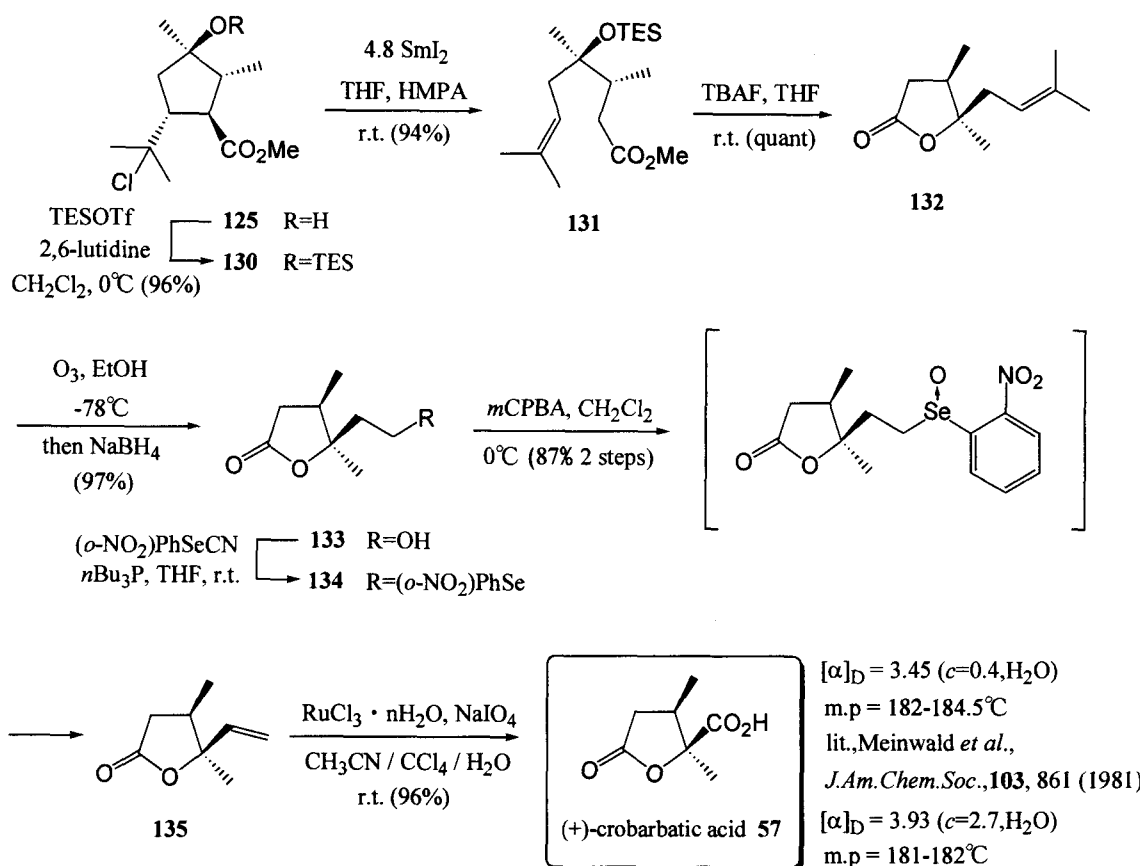
そこで、より嵩高いエステル基を有するベンジルエステル体 **127** を MeLi で処理することで、(+)-crobarbatic acid **57** の合成に必要な立体を有する *R*-アルコール体 **121** の生成比率が向上するものと考え、これについて検討することとした。即ちクロル体 **123** を無水 DMF 中  $K_2CO_3$  及び BnBr で処理してベンジルエステル体 **127** とし、得られた **127** を MeLi で処理したところ、予想通り *R*-アルコール体 **128** の生成比率が向上し、*R*-アルコール **128** 及び *S*-アルコール **129** が 5 : 1 の比で得られた。得られた化合物 **128** 及び **129** の立体化学は、すでに立体化学が明らかな化合物 **125** 及び **126** に導くことにより決定した。(Scheme 32)



**Scheme 32**

次に得られたエステル体 **125** を無水  $CH_2Cl_2$  中 TESOTf 及び 2,6-lutidine で処理することによりシリルエーテル体 **130** とした。得られた化合物 **130** を無水 THF 中室温においてヨウ化サマリウムで処理したところ、目的とする  $\alpha$ ,  $\beta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応が進行し開裂体 **131** が得られた。次に  $\gamma$ -ラクトン環を構築すべく、開裂体 **131** を無水 THF 中 TBAF で処理したところ、脱シリル化と同時に一挙に環化反応が進行し、(+)-crobarbatic acid **57** と同一の立体化学を有するラクトン体 **132** が定量的に得られた。さらに側鎖の 3-methylbut-2-enyl 基をカルボン酸へと変換すべく、ラクトン体 **132** をオゾン酸化に付し、次いで反応系内に生成したオゾニドを  $NaBH_4$  で還元することによりアルコール **133** とした。得られたアルコール体 **133** を Grieco 等<sup>57)</sup> の方法を用い、無水 THF 中 (*o*- $NO_2$ ) $PhSeCN$  と  $nBu_3P$  により対応するセレニド体 **134** とし、続いてセレニド体 **134** を  $CH_2Cl_2$  中  $0^\circ C$  において *m*CPBA で酸化したところ、脱離反応が進行しビニル体 **135** が得られた。最後に得られたビニル体 **135** を  $CCl_4-CH_3CN-H_2O$  (2:2:3, v/v) 混液中  $RuO_4$  で酸化<sup>58)</sup> し、収率 96% で目的とする (+)-crobarbatic acid **57** を得た。

(+)-Crobarbatic acid **57** は、既に Meinwald 等<sup>59)</sup> によりキラル合成が達成されており、得られた合成品の NMR、IR 等の各種スペクトルデータならびに比旋光度等の各種機器データは文献記載のそれとよく一致していることから、ここに(+)-crobarbatic acid **57** の合成が達成された。(Scheme 33)

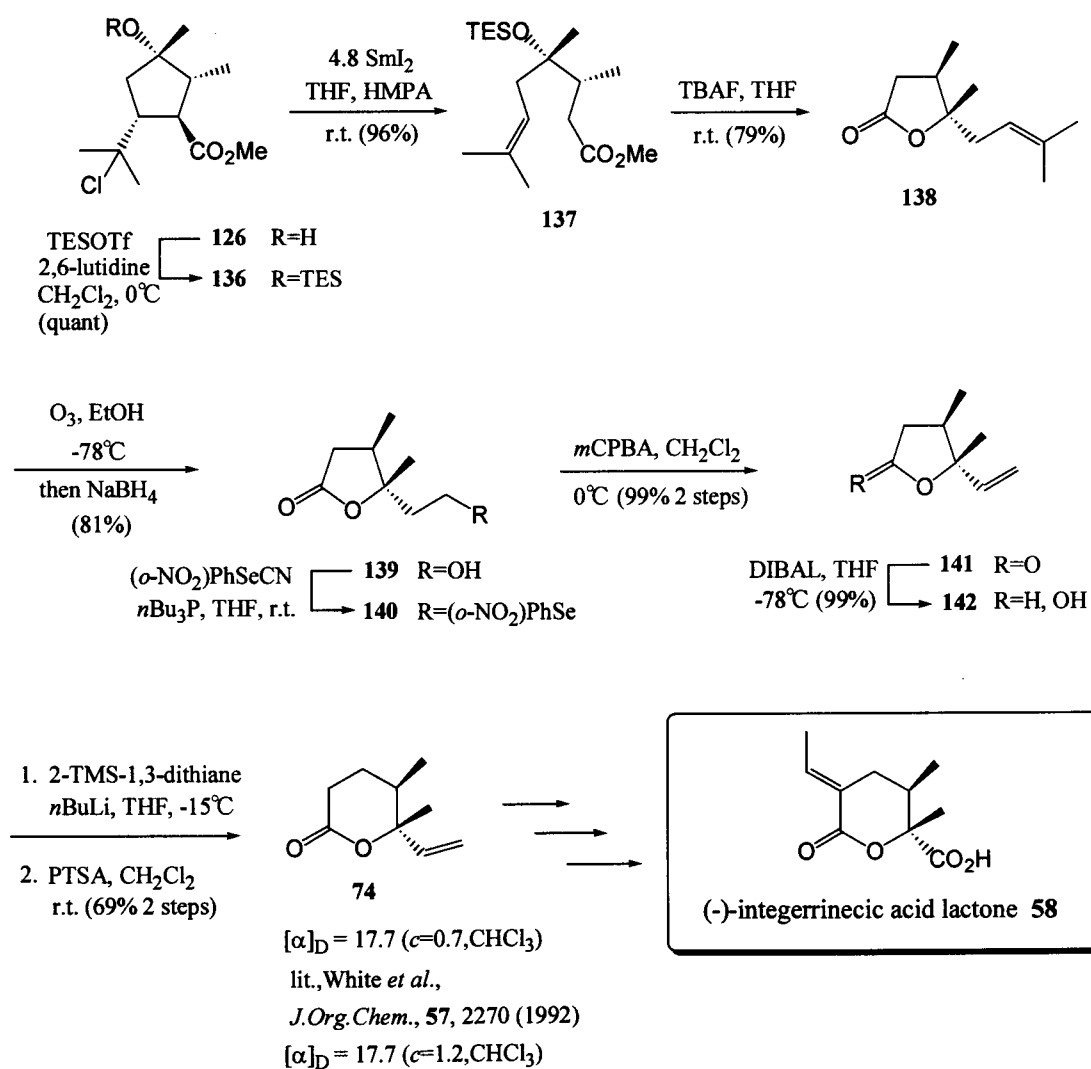


Scheme 33

次に著者はエステル体 **126** を合成中間体として(-)-integerrinecic acid lactone **58** の合成を行うこととした。即ち、(+)-crobarbatic acid **57** の合成と同様に、エステル体 **126** より誘導したシリルエーテル体 **136** をヨウ化サマリウムで処理して開裂体 **137** とし、続いて TBAF を用いて脱シリル化いγ-ラクトン体 **138** とした。次にオゾン酸化/NaBH<sub>4</sub>還元を付し対応するアルコール体 **139** とし、Grieco 等<sup>57)</sup> の方法に従いセレニド体 **140**、ビニル体 **141** へと順次変換した。

得られたビニル体 **141** を無水 THF 中 -78°C において DIBAL で還元してラクトール体 **142** とし、次に得られたラクトール体 **142** を無水 THF 中 -15°C において、あらかじめ *n*BuLi 及び 2-trimethylsilyl-1,3-dithiane より調製した 2-lithio-2-trimethylsilyl-1,3-

dithiane で処理し、得られた粗精製物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中室温において触媒量の PTSA で酸加水分解することにより  $\delta$ -ラクトン **74** とした。本化合物はすでに White 等<sup>20e)</sup> によって (-)-integerrinecic acid lactone **58** へと変換されており、合成品の NMR、IR 等の各種スペクトルデータならびに比旋光度等の各種機器データは文献記載のそれとよく一致していることから、ここに (-)-integerrinecic acid lactone **58** の形式合成が達成された。(Scheme 34)



Scheme 34

# 第一章 第三節

## (+)-Nemorensic Acid の合成<sup>60)</sup>

総論でも述べたように、著者はヨウ化サマリウムによる $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の $\alpha$ ,  $\beta$ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応の応用として、 $\epsilon$ -ハロー $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル化合物の $\gamma$ ,  $\delta$ 位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を開発し、生理活性天然物の合成に応用することとした。

著者が合成対象とした (+)-nemorensic acid **79** は nemorensine **78** 及び retroisosenine **80** に共通するネシン酸部分であり、分子内にテトラヒドロフラン環及び3つの不斉炭素を有する合成化学上非常に興味深い化合物である。(Fig. 9)

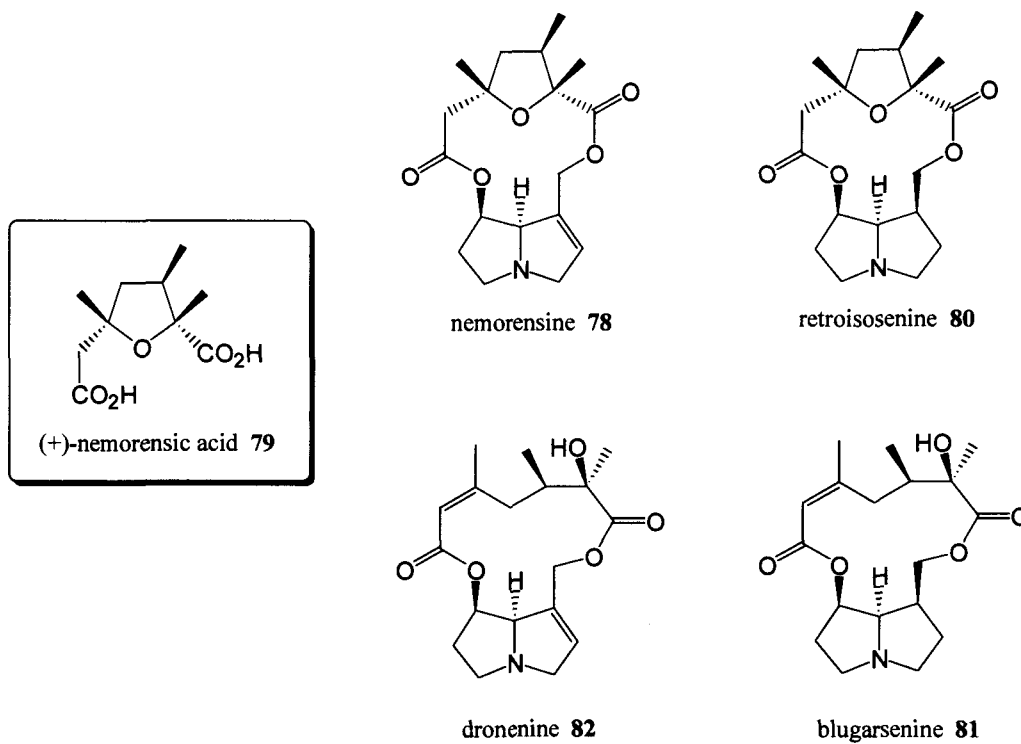
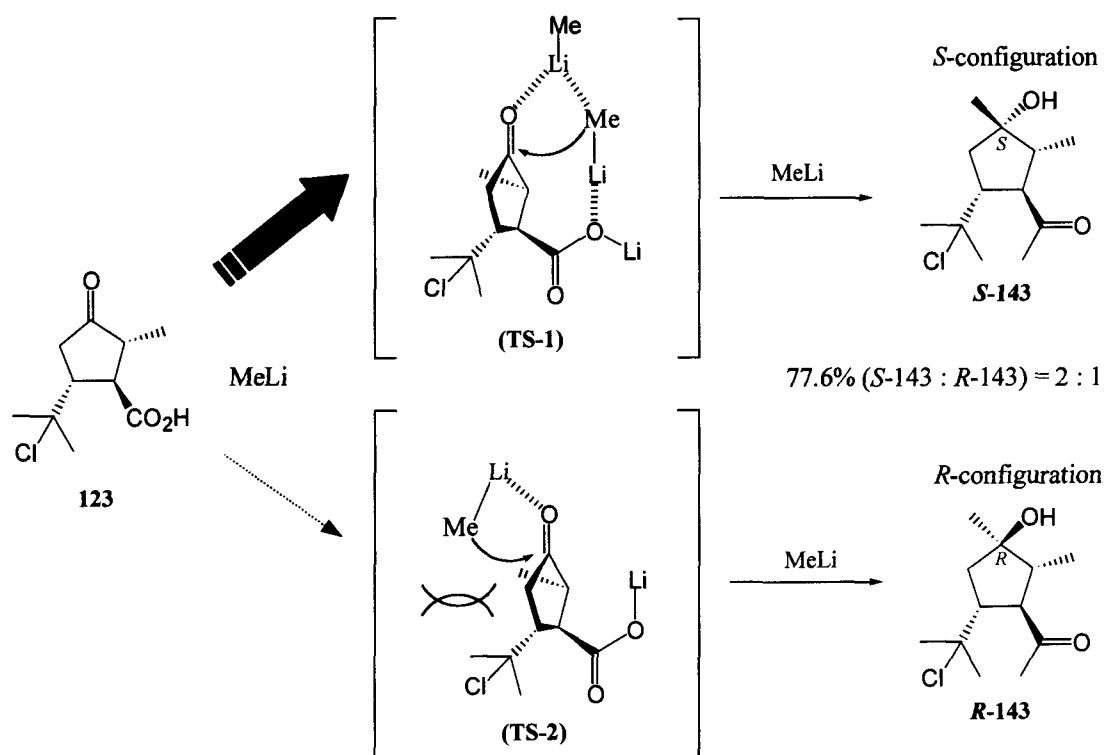


Fig. 9

しかしながら、(+)-nemorensic acid **79** の絶対構造は長い間明確にされていないため、現在までにその合成はわずか2例しか報告されていない<sup>36,38</sup>。

(+)-Nemorensic acid **79** は分子内に3つの不斉炭素を有するテトラヒドロフラン誘導体であることから、本化合物の立体選択的合成を行うにはこれら3つの不斉中心を効率良く構築する必要がある。

そこで著者は第一章第二節の (+)-crobarbatic acid **57** 及び (-)-integerrinecic acid lactone **58** の合成に用いたシクロペンタノン誘導体 **123** を原料とした。まず、(+)-nemorensic acid **79** の2位の立体を構築するため、化合物 **123** のケトンに対しメチル基を導入すると同時にカルボン酸部分をメチルケトンへと変換するべく無水 THF 中 MeLi で処理したところ、アルコール体 **S-143** 及び **R-143** が2:1 の比で得られた。得られた両アルコール体の立体化学は、すでに立体化学が明らかな化合物 **126** 及び **125** から、アルコール体 **S-143** 及び **R-143** へと変換することにより確認した。MeLi が化合物 **123** のケトンに求核付加した際、アルコール体 **S-143** が優先して得られたのは、MeLi がリチオ化されたカルボン酸に配位しながらケトン部分に求核付加したためと考えられる。(Scheme 35)

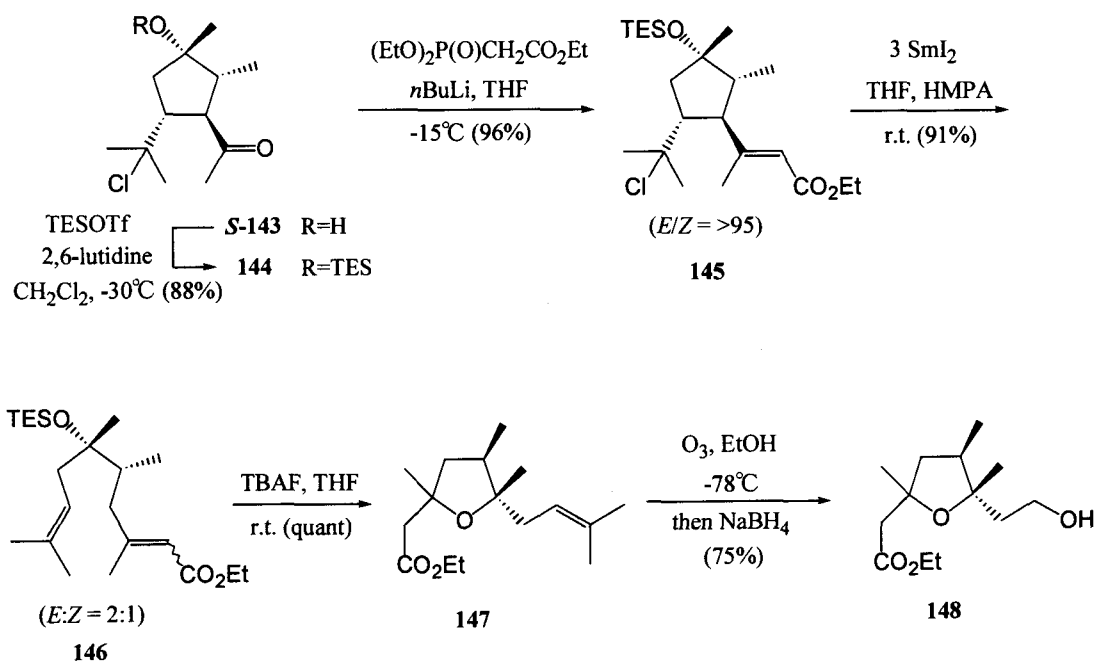


Scheme 35

次に得られたアルコール体 **S-143** を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 TESOTf 及び 2,6-lutidine で処理し、シリルエーテル体 **144** とした。さらに  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルへと変換するべくシリルエーテル体 **144** を Horner-Emmons 反応<sup>52b,c)</sup> に付したところ、 $\epsilon$ -クロロ- $\alpha, \beta$ -不飽和エステル **145** が立体選択的に得られた。

次に、得られた  $\epsilon$ -クロロ- $\alpha, \beta$ -不飽和エステル **145** を無水 THF 中室温においてヨウ化サマリウムで処理したところ、 $\gamma, \delta$  位間において位置選択的炭素-炭素結合開裂反応が進行し、目的とする開裂体 **146** が *E*:*Z* 体 = 2:1 の比で得られた。本反応においては、脱ハロゲン体或いはエノン部が還元された生成物は確認されなかった。

得られた開裂体 **146** を TBAF で処理したところ、脱シリル化が進行すると同時に分子内 Michael 反応が進行し、テトラヒドロフラン誘導体 **147** がほぼ定量的に得られた。得られた化合物 **147** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる *cis* 体、*trans* 体の分離精製が困難であったことから、*cis/trans* 混合物のまま次工程へと進むこととした。即ち、化合物 **147** (*cis/trans* - mixture) をエタノール中オゾン酸化に付し、生成したオゾニドを  $\text{NaBH}_4$  で還元してアルコール体 **148** へ導いた。(Scheme 36)



Scheme 36

得られたアルコール体 **148** (*cis* / *trans* - mixture) を高速液体カラムクロマトグラフィーを用いて分離精製したところ、*cis*-**148**、*trans*-**148** を約 1 : 3.6 の比で得ることができた。また、これら化合物の立体化学は Fig. 10 で示したような NOE が観測されたことにより決定した。(Fig. 10)

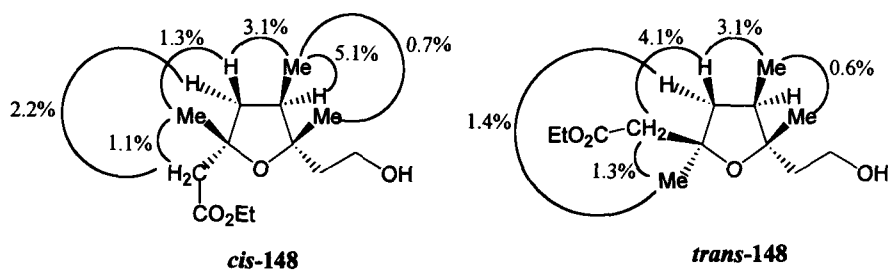
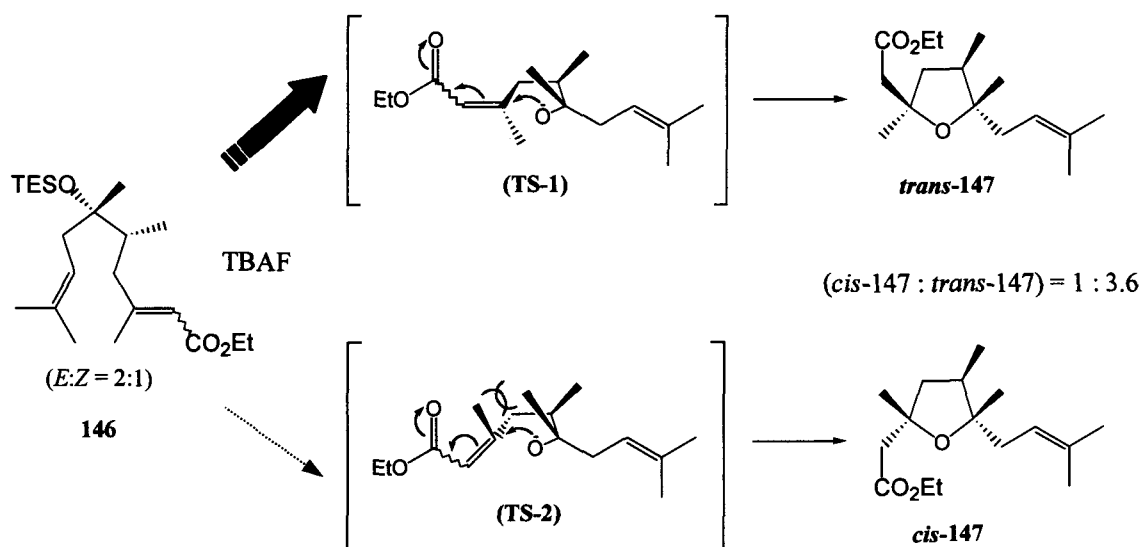


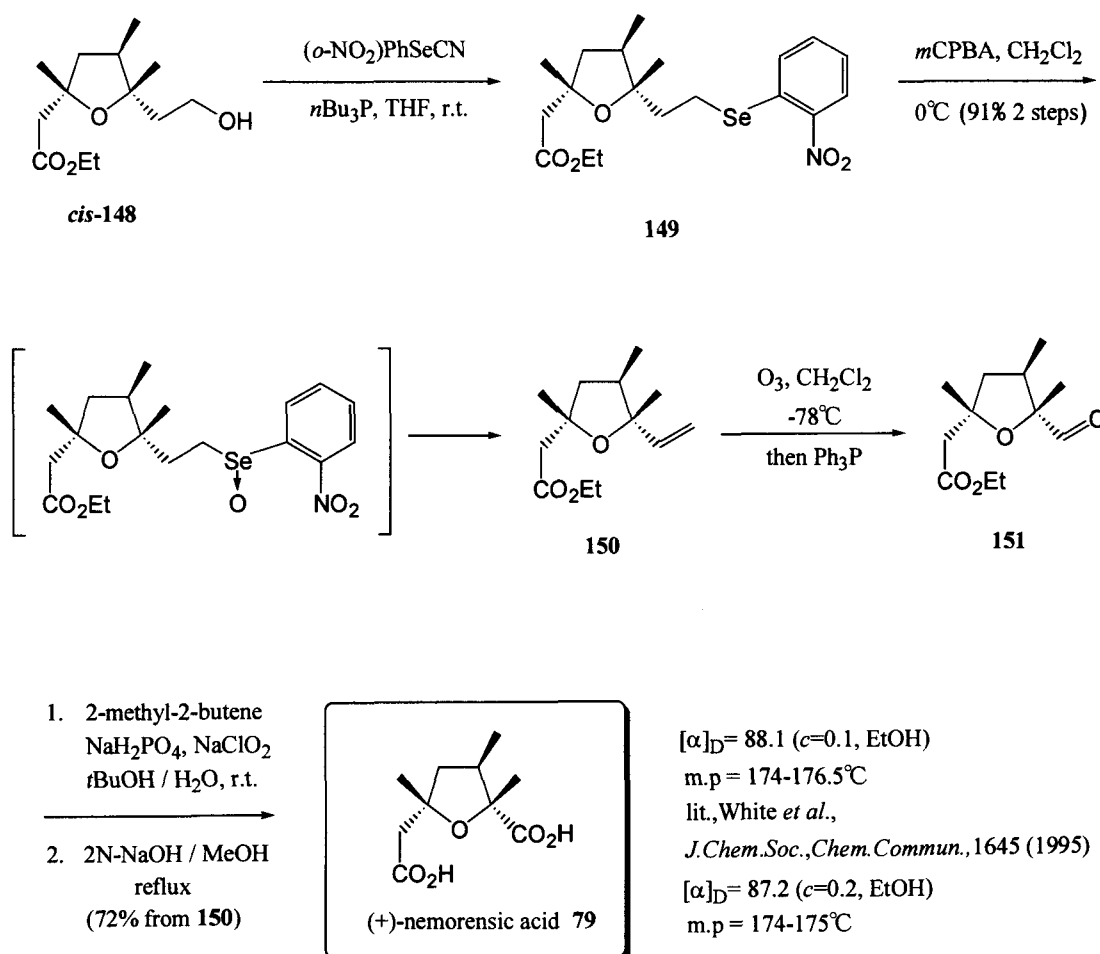
Fig. 10

この生成比の発現は開裂体 **146** の脱シリル化に続いて起こる分子内 Michael 反応の遷移状態が **TS-2** より **TS-1** が立体的に有利であったためと考えられる。(Scheme 37)



Scheme 37

次に得られたアルコール体 **cis-148** を無水 THF 中 (*o*-NO<sub>2</sub>)PhSeCN 及び *n*Bu<sub>3</sub>P で処理してセレニド体 **149** とした。さらに本化合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0°Cにおいて *m*CPBA で酸化したところ、脱離反応が進行してオレフィン体 **150** が得られた。本化合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中オゾン酸化に付し、生成したオゾニドを Ph<sub>3</sub>P で還元してアルデヒド体 **151** とした。これを単離精製することなく NaClO<sub>2</sub> によりカルボン酸とし、さらに 2N-NaOH を用いてエチルエステルの加水分解を行ったところ、(+)-nemorensic acid **79** が得られた。本化合物はすでに White 等<sup>38)</sup> によってキラル合成が達成されており、合成品の NMR、IR 等の各種スペクトルデータならびに比旋光度等の各種機器データは文献記載のそれとよく一致していることから、ここに(+)-nemorensic acid **79** の全合成が達成された。(Scheme 38)



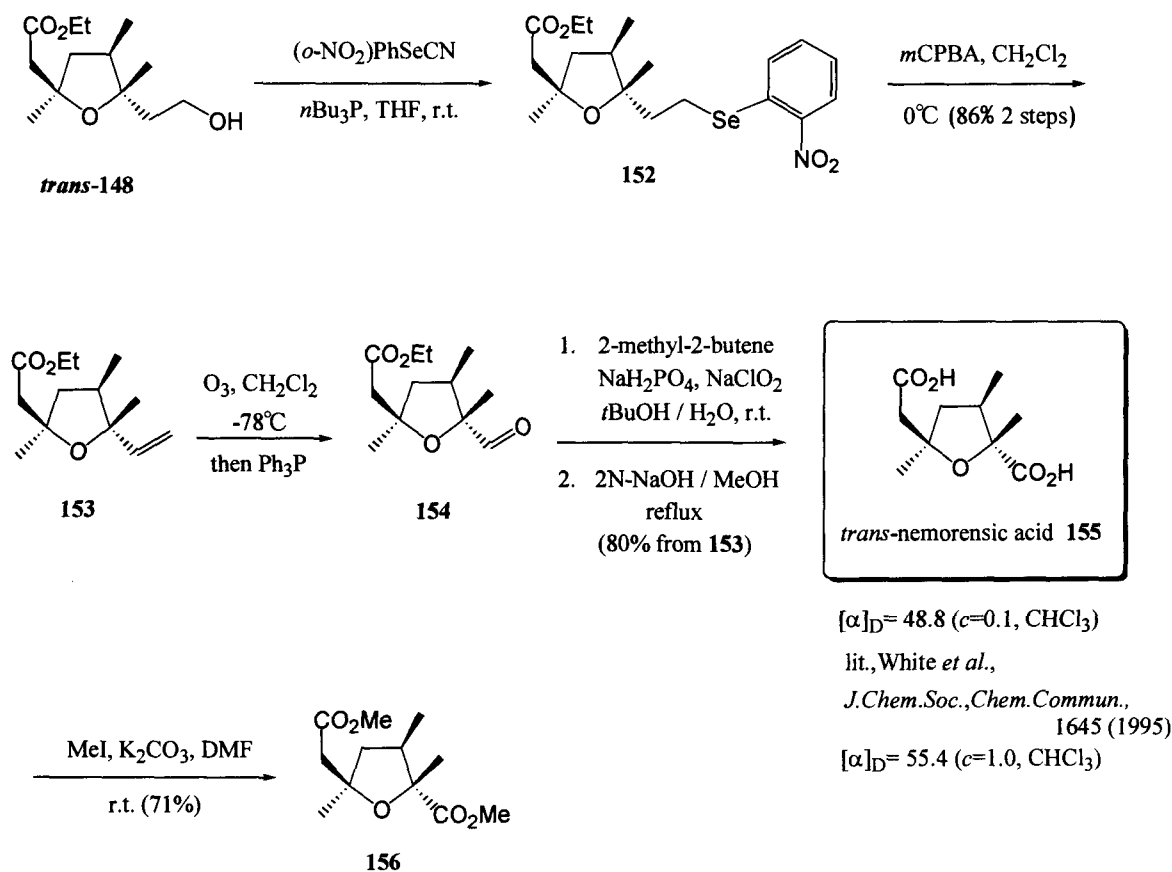
Scheme 38



次に著者は、当初 oxynemorensine **85** のネシン酸部分と考えられていた *trans*-nemorensic acid **155** の合成に着手することとした。即ち、化合物 *trans*-**148** を無水 THF 中 (*o*-NO<sub>2</sub>)PhSeCN 及び *n*Bu<sub>3</sub>P で処理してセレニド体 **152** とし、得られた **152** を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0°C において *m*CPBA で酸化したところ脱離反応が進行し、オレフィン体 **153** が得られた。得られた **153** を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中オゾン酸化に付し、生成したオゾニドを Ph<sub>3</sub>P で還元してアルデヒド体 **154** とし、これを単離精製せずに NaClO<sub>2</sub> によりカルボン酸へと酸化した後、2N-NaOH でエステル部分を加水分解したところ、*trans*-nemorensic acid **155** が得られた。本化合物はすでに White 等<sup>38)</sup> によってキラル合成が達成されており、得られた合成品の NMR、IR 等の各種スペクトルデータならびに比旋光度等の各種機器データは文献記載のそれとよく一致していることから、ここに *trans*-nemorensic acid **155** の全合成が達成された。

また、White 等<sup>38)</sup> の報告に準じ、得られた *trans*-nemorensic acid **155** を dimethyl ester 体 **156** へと導くことにより *trans*-nemorensic acid **155** の合成を確かなものとした。

(Scheme 39)

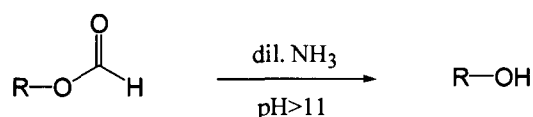


Scheme 39

## 第二章 ヨウ化サマリウムを用いた新規反応の開発

### 第一節 Formyl Ester の官能基変換反応<sup>61)</sup>

総論でも述べたように、有機合成化学において formyl ester は水酸基の保護基として用いられる場合が多く、比較的弱い塩基性条件において容易に脱保護できることから、分子内に acetyl ester や benzoyl ester などの他種のエステルが存在しても、ほぼ選択的に脱保護することが可能な有用性の高い保護基として知られている<sup>39,40)</sup>。(Scheme 40)



Scheme 40

しかしながら formyl ester の塩基性条件下における脱保護反応は、分子内に塩基性条件に不安定な他の官能基が存在した場合、これらの官能基がしばしば影響を受けることから、より温和な条件を用いた脱保護反応の開発が待ち望まれていた。

そこで著者は中性条件で反応を行うことができるヨウ化サマリウムを用いた formyl ester の新規脱保護反応について検討することとした。即ち、formyl ester をヨウ化サマリウムにより還元することができれば対応するアルコール体が得られるものと推測した。

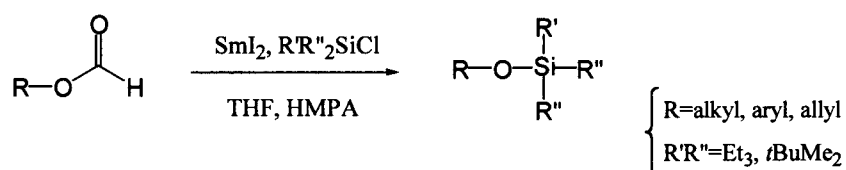
水酸基の保護基としての formyl ester は第一級、第二級、アリル、アリアルなどの多種の水酸基に対し幅広く適用されることから、本反応の基質としてこれらのアルコールから容易に得られる formyl ester 類を用いることとした。また、formyl ester 以外の塩基性条件に不安定な官能基に対する本反応の影響を観察するため、分子内に他のエステルやカルバモイル基が共存する基質についても検討することとした。

その結果、Table 4 に示すとおり、数種の formyl ester 類を THF 中 HPMA 存在下ヨウ化サマリウムで処理したところ、目的とする formyl ester の選択的脱保護反応が進行し、対応するアルコール体が短時間且つ高収率で得られた。(Table 4)

本反応は第一級 (entry 1, 6)、第二級 (entry 2, 5)、アリル (entry 4)、アリアル (entry 3) などの幅広い基質において進行し、entry 5 及び 6 から明らかなように、分子内に他のエステルやカルバモイル基などアルカリ性条件に不安定な官能基が存在しても、それらの官能基にほとんど影響を与えることなく進行することが明らかとなった。

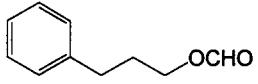
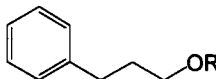
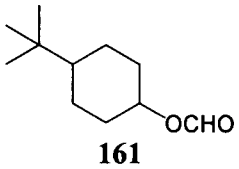
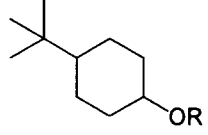
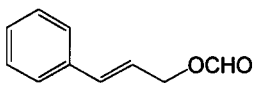
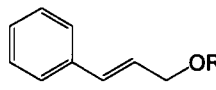
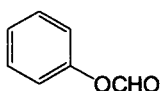
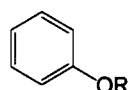
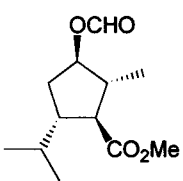
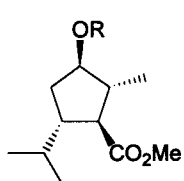
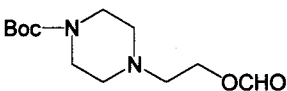
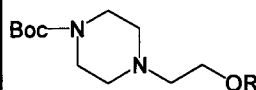
通常、分子内に塩基性条件に不安定な他の官能基が存在した場合 formyl ester のみを選択的に脱保護するには、できるかぎり弱い塩基性条件で処理する必要があり、結果的に反応時間が長くなる場合が多かった。しかしながら本反応ではほとんどの場合、分子内の他のエステルやカルバモイル基などに対して影響を与えないだけでなく、反応自体が数分で完結することから、従来の formyl ester の脱保護反応に比べ、選択性のみならず反応時間の面からも非常に効率的であると言える。

また最近、本多等<sup>62)</sup>によりヨウ化サマリウムによるカルボニル化合物の還元反応において、反応系内に TMSCl を共存させることにより反応時間が大幅に短縮されるといった非常に興味深い報告がなされたことから、本反応においてもさらなる反応時間の短縮を目的に反応系内に TMSCl と同種のトリアルキルククロシランである TBSCl, TESCO を添加したところ、興味深いことに脱保護体の代わりに対応するシリルエーテル体が短時間且つ高収率で得られることが判明した。(Table 4), (Scheme 41)



**Scheme 41**

本反応結果より、formyl ester をヨウ化サマリウムで処理すると対応するアルコール体を与え、また、その反応系内にトリアルキルククロシランを共存させると、直接対応するシリルエーテル体が得られることが明らかとなった。本反応は formyl ester の選択的脱保護反応および一工程 O-silyl ether 化反応として有用であるが、反応機構に関しては現在不明である。

entry	substrate	reaction condition	reaction time (min)	product			yield (%)
				( R )			
1	 <b>157</b>	A	5 >		H	<b>158</b>	quant
		B	5 >		TES	<b>159</b>	97
		C	5 >		TBS	<b>160</b>	99
2	 <b>161</b>	A	5 >		H	<b>162</b>	quant
		B	5 >		TES	<b>163</b>	quant
		C	5 >		TBS	<b>164</b>	89
3	 <b>165</b>	A	5 >		H	<b>166</b>	98
		B	5 >		TES	<b>167</b>	98
4	 <b>168</b>	A	5 >		H	<b>169</b>	99
		B	5 >		TES	<b>170</b>	88
5	 <b>171</b>	A	5 >		H	<b>172</b>	96
		B	5 >		TES	<b>173</b>	92
6	 <b>174</b>	A	5 >		H	<b>175</b>	87
		B	5 >		TES	<b>176</b>	86

Reaction condition

A : SmI<sub>2</sub> (5eq), THF / HMPA (20:1 v/v), r.t.

B : SmI<sub>2</sub> (5eq), THF / HMPA (20:1 v/v), TESCl (2.5eq), r.t.

C : SmI<sub>2</sub> (5eq), THF / HMPA (20:1 v/v), TBSCl (2.5eq), r.t.

**Table 4**

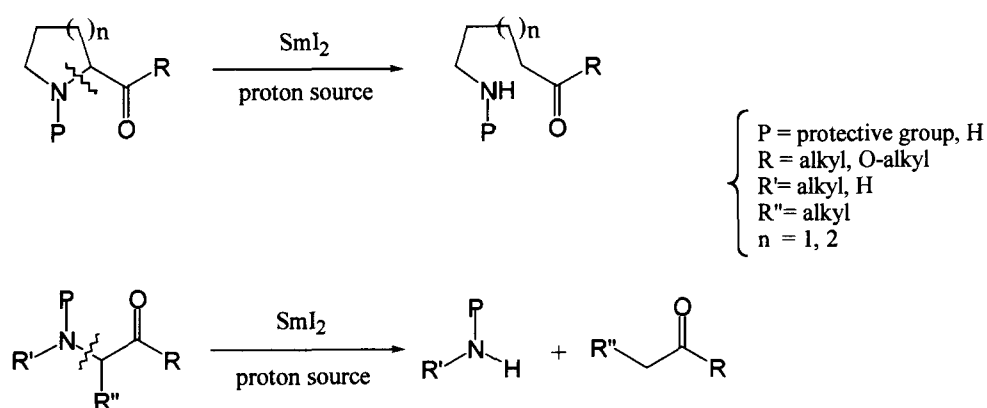
## 第二章 第二節

### $\alpha$ -Amino Carbonyl 化合物の還元的脱窒素反応<sup>63)</sup>

総論でも述べたように、ヨウ化サマリウムを用いたカルボニル基の $\alpha$ 位における脱ヘテロ原子反応や脱ハロゲン化反応など<sup>7,41)</sup>は、ヨウ化サマリウムが有機合成に用いられ始めた当初より有用な反応として知られており、現在では有機合成反応の常法のひとつとして用いられている<sup>41-43)</sup>。

カルボニル基の $\alpha$ 位における脱ヘテロ原子反応の中でも脱酸素反応と同様に非常に有用性が高いと考えられる脱窒素反応<sup>45,46)</sup>は、これまで窒素原子が aziridine 環、azetidine 環といった3員環或いは4員環などの非常に歪の大きい環状構造を構成している、いわば特殊な反応基質においてのみ報告されており、鎖状や5員環或いは6員環などの一般的な構造を有する反応基質においての報告例はなかった。

そこで著者は、これら歪の小さい一般的な構造を有するカルボニル化合物の $\alpha$ 位における脱窒素反応について検討することとした。(Scheme 42)



Scheme 42

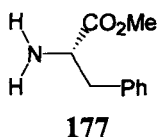
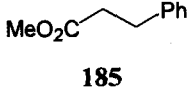
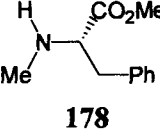
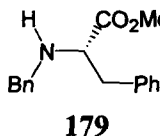
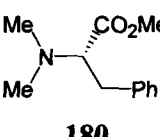
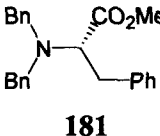
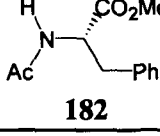
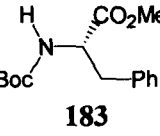
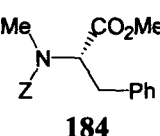
反応基質には $\alpha$ -アミノカルボニル化合物であるフェニルアラニンやプロリンなどから容易に調製可能なアミノ酸誘導体を用いることとした。現在入手可能なアミノ酸は種類も豊富で、自然界に存在するアミノ酸以外に非天然型の立体化学を有するものや、様々な位置に官能基が導入されたものも存在する。

また、アミノ酸の多くは安価であり、アミノ基、カルボキシル基自体の官能基変換反応も数多く知られていることから、生理活性物質の合成などにおいて合成原料として利用頻度の高い高機能性合成素子群となっている。

まず著者は、反応基質としてフェニルアラニンを選択し、本反応が分子内にほとんど或いは全く歪のない物質、即ち鎖状化合物に対し適応可能であるか否かを確認すると同時に、窒素原子の置換基（保護基）が本反応に及ぼす影響について検討することとした。

窒素原子の置換基（保護基）としては、水素、アルキル基、アセチル基、カルバモイル基を選択し、各種フェニルアラニン誘導体 **177**~**184** を反応基質として本反応を試みたところ、ほとんどの反応基質において反応は進行し、目的とする脱窒素体 **185** が得られた。(Table 5)

この結果は、反応基質に鎖状 $\alpha$ -アミノエステル化合物を用い且つ窒素原子の置換基に水素、アルキル基、アセチル基を選択した場合、ヨウ化サマリウムによるエステルの $\alpha$ 位における脱窒素反応は比較的速やかに且つ高収率で進行することを示唆している。

entry	substrate	product	proton source	reaction time	yield (%)
1	 177	 185	MeOH	30min	73
			Pivalic acid	15min	80
2	 178		MeOH	30min	71
3	 179		MeOH	2.5h	85
4	 180		MeOH	< 5min	90
5	 181		MeOH	4h	93
6	 182		MeOH	15min	99
7	 183		no reaction	MeOH Pivalic acid DMAE	/
8	 184	no reaction	MeOH	/	

**Reaction condition**

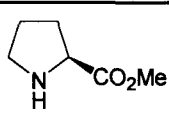
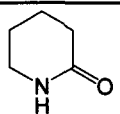
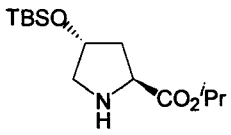
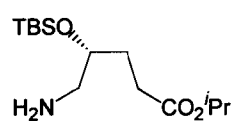
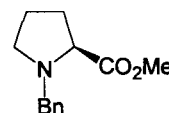
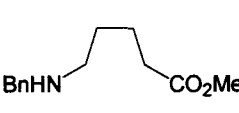
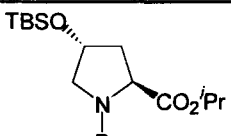
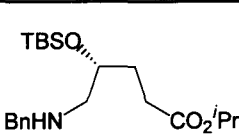
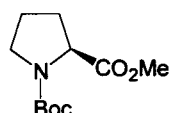
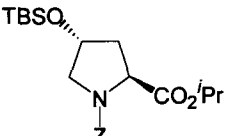
substrate ( 0.5 mmol ),  $\text{SmI}_2$  ( 5 eq ), HMPA ( 5 eq )

proton source ( 2.5 eq ), solvent ( THF ),  $0^\circ\text{C}$  to room temperature.

**Table 5**

次に著者は本反応の適用範囲の拡大を目的として、5員環及び6員環構造を有する $\alpha$ -アミノエステル化合物に対し本反応を試みることにした。環状アミノ酸であるプロリンおよびピペコリン酸はそれぞれ5員環及び6員環環状構造を有していることから、窒素原子置換基の一つはあらかじめアルキル基である。そこで、もう一方の置換基として水素、アルキル基、アセチル基、カルバモイル基を選択し、ヨウ化サマリウムによるエステル基の $\alpha$ 位における脱窒素反応を試みることにした。

(Table 6), (Table 7)

entry	substrate	product	proton source	reaction time	yield (%)
1	 <b>186</b>	 <b>187</b>	MeOH	30min	62
			Pivalic acid	10min	73
2	 <b>188</b>	 <b>189</b>	MeOH	1.5h	88
3	 <b>190</b>	 <b>191</b>	MeOH	9h	82
4	 <b>192</b>	 <b>193</b>	MeOH	7.5h	99
5	 <b>194</b>	no reaction	MeOH	/	/
			Pivalic acid		
			DMAE		
6	 <b>195</b>	no reaction	MeOH	/	/

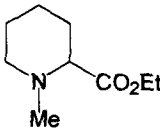
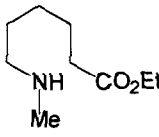
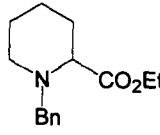
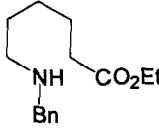
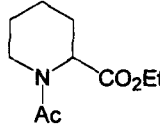
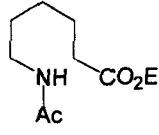
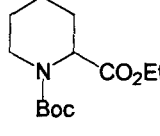
Reaction condition

substrate ( 0.5 mmol ),  $\text{SmI}_2$  ( 5 eq ), HMPA ( 5 eq )

proton source ( 2.5 eq ), solvent ( THF ), 0°C to room temperature.

**Table 6**



entry	substrate	product	proton source	reaction time	yield (%)
1	 <b>196</b>	 <b>197</b>	MeOH	< 5min	86
2	 <b>198</b>	 <b>199</b>	MeOH	< 5min	89
3	 <b>200</b>	 <b>201</b>	MeOH	45min	78
4	 <b>202</b>	no reaction	MeOH Pivalic acid DMAE		

**Reaction condition**

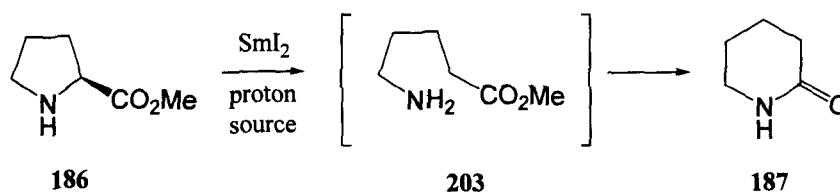
substrate ( 0.5 mmol ),  $\text{SmI}_2$  ( 5 eq ), HMPA ( 5 eq )

proton source ( 2.5 eq ), solvent ( THF ), 0°C to room temperature.

**Table 7**

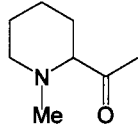
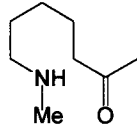
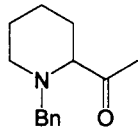
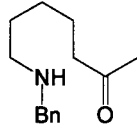
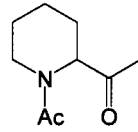
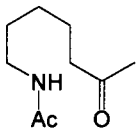
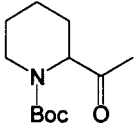
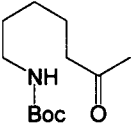
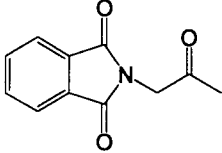
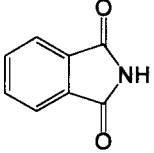
以上の結果より、本反応はカルボニルとしてエステル基、且つ脱離する窒素原子が5員環或いは6員環を形成している場合においても、窒素原子の置換基が水素、アルキル基、アセチル基などの誘導体において進行し、高収率で対応する開裂体を与えることが明らかとなった。

また、化合物 **186** を本反応に付した結果化合物 **187** が得られたのは、カルボニル基の $\alpha$ 位炭素と窒素原子の間で開裂反応が進行して化合物 **203** となった後、一挙に環化反応が進行しアミド体 **187** が得られたものと考えられる。(Scheme 43)



**Scheme 43**

ここまで著者が  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物として用いた反応基質のカルボニル部分は全てエステルであった。そこで、カルボニル部分が本反応に及ぼす影響を明らかにするべく、カルボニル基がケトンである 2-acetylpiperidine 誘導体及び phthalimide 誘導体について検討することとした。(Table 8)

entry	substrate	product	reaction time	yield (%)
1	 <b>204</b>	 <b>205</b>	1min	87
2	 <b>206</b>	 <b>207</b>	1min	96
3	 <b>208</b>	 <b>209</b>	< 5min	94
4	 <b>210</b>	 <b>211</b>	< 5min	96
5	 <b>212</b>	 <b>213</b>	1min	72

Reaction condition

substrate ( 0.5 mmol ),  $\text{SmI}_2$  ( 5 eq ), HMPA ( 5 eq )

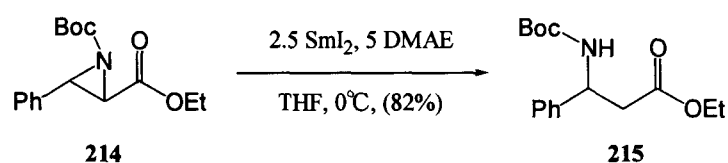
MeOH ( 2.5 eq ), solvent ( THF ), 0°C to room temperature.

**Table 8**

上記の結果より、本反応はカルボニル基がケトンでもエステルの場合と同様に進行することが明らかとなった。

また、ここで特筆すべきは、窒素原子の保護基にカルバモイル基 (Boc) を用いた化合物 **210** において反応が進行したことである。これまで反応が進行しなかったカルバメート体は分子内のカルボニル基がエステルであったのに対し、化合物 **210** のカルボニル基はケトンであった。したがって、本反応は分子内に存在するエステルやケトンなどのカルボニル基の“カルボニル性”に大きく影響を受けるものと考えられる。

ヨウ化サマリウムによるエステルの  $\alpha$  位における脱窒素反応で、窒素原子の置換基にカルバモイル基を用いた例は、1997年、Molander 等<sup>46)</sup>によって報告されているが、その反応基質の窒素原子は歪みの大きい aziridine 環 (3 員環) を形成したものである。(Scheme 44)

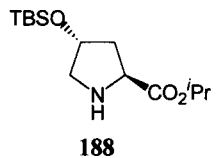
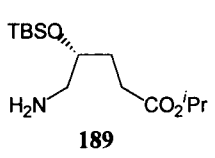
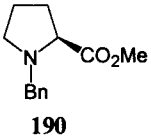
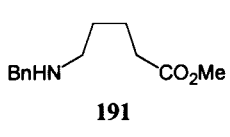
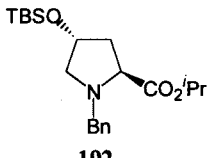
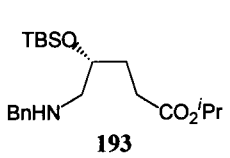
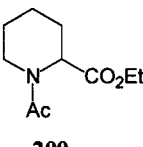
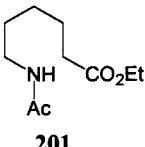


**Scheme 44**

しかしながら、Table 5 ~ 7 が示すとおり、窒素原子の置換基にカルバモイル基を用いた場合、鎖状、5 員環及び 6 員環などの歪の小さい反応基質において、ヨウ化サマリウムによるエステルの  $\alpha$  位における脱窒素反応は進行しなかったことから、Molander 等<sup>46)</sup>が報告したヨウ化サマリウムによるエステルの  $\alpha$  位における脱窒素反応のうち、窒素原子の置換基にカルバモイル基を用いたものは、窒素原子が歪の大きい 3 員環である aziridine 環を構築していたために脱窒素反応が進行したものと考えられる。

一般的にヨウ化サマリウムによる種々の反応は系内に HMPA を共存させることにより反応時間が飛躍的に短縮されたり反応収率が向上するなどの報告<sup>4,6)</sup>があることから、本反応における HMPA およびプロトン源の影響を明らかにするべく数種の反応基質について検討を行った。

即ち、本反応に対する HMPA の影響を確かめる目的で、プロトン源としてメタノールを用い、HMPA 添加及び未添加の両条件において反応を行い、反応時間と収率の差異から本反応における HMPA の影響を考察することとした。さらに、本反応に対するプロトン源の影響を確かめる目的で HMPA を添加する条件において、プロトン源としてメタノール、ピバル酸及び DMAE を用いて反応を行い、それぞれの反応時間と収率の差異から本反応におけるプロトン源の影響を考察することとした。(Table 9)

entry	substrate	product	reaction time	proton source	additive	yield (%)
1	 188	 189	5h	MeOH	none	65
			1.5h			88
			40min	pivalic acid	HMPA	82
			45min			DMAE
2	 190	 191	18h	MeOH	none	85
			9h			82
			1h	pivalic acid	HMPA	92
			2h			DMAE
3	 192	 193	36h	MeOH	none	76
			7.5h			99
			45min	pivalic acid	HMPA	88
			1.5h			DMAE
4	 200	 201	12h	MeOH	none	50
			45min			78
			< 5min	pivalic acid	HMPA	86
			10min			DMAE

**Reaction condition**

substrate ( 0.5 mmol ), Sml<sub>2</sub> ( 5 eq ), HMPA ( 5 eq )

proton source ( 2.5 eq ), solvent ( THF ), 0°C to room temperature.

**Table 9**

Table 9 より明らかなように、本反応においても HMPA を添加することにより、反応時間の短縮及び収率の向上が見られた。

また、メタノール、ピバル酸及び DMAE の 3 種のプロトン源について検討したところ、それぞれの収率は同程度であるが、反応時間に差異が生じ、ピバル酸、DMAE、メタノールの順で反応時間が長くなることが明らかとなった。

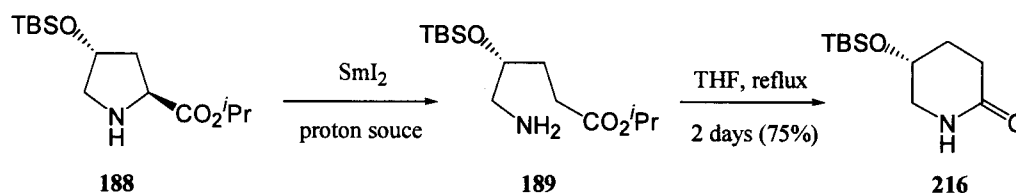
以上の結果より、ヨウ化サマリウムを用いた  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物の脱窒素反応には次のような特徴が挙げられる。

- ①脱離する窒素原子の置換基は、水素、アルキル、アセチル（アミド）が良好であり、カルバモイル基の場合は脱離する窒素原子が 3 員環或いは 4 員環など歪の大きい環状構造を形成する場合か或るいはカルボニルがケトンの場合に反応が進行する。
- ②本反応は脱離する窒素原子が第一級、第二級、第三級のいずれの場合でも反応は進行する。
- ③本反応は HMPA を添加することにより反応時間が短縮し、また化学収率も向上する傾向が見られる。
- ④本反応にはプロトン源としてメタノール、ピバル酸、DMAE などを使用することができ、いずれのプロトン源を用いた場合も反応収率に大きな差異は認められないものの、反応時間はメタノール、DMAE、ピバル酸の順で短くなる傾向がある。
- ⑤本反応は脱離する窒素原子が鎖状、5 員環、6 員環のいずれの構造であっても進行する。
- ⑥本反応は分子内に存在する他のアミド基、カルバモイル基などに影響を与えることなく進行する。

以上のように、本反応は反応基質・窒素原子の保護基・プロトン源などの適用範囲も広く、また実験操作も比較的簡便であることから適用性及び実用性に優れた反応と言える。

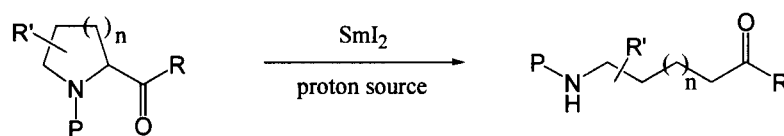
また、本反応の有機合成化学における有用性も非常に高く、中でも以下の点は特筆するに価する。即ち、

- ①本反応を用いることにより、これまでできなかった或いは多段階を要した分子変換を効率よく行うことができる。(Scheme 45)



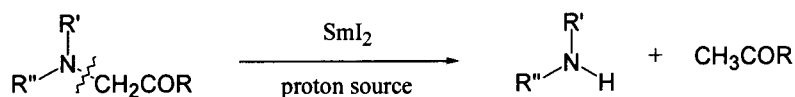
Scheme 45

- ②環状アミノ酸誘導体をマスクされた鎖状アミノ化合物と考えることができる。(Scheme 46)



Scheme 46

- ③酸にも塩基にも強いアシルメチル基 (-CH<sub>2</sub>COR) を窒素原子の保護基として用いることができ、この保護基の除去を中性条件下ヨウ化サマリウムで行うことができる。(Scheme 47)



Scheme 47

以上のように著者は、ヨウ化サマリウムを用いた一般的な $\alpha$ -アミノカルボニル化合物の脱窒素反応を確立し、本反応の有機合成化学における有用性と適用性の拡大に成功した。

## 結 論

医薬品の低価格且つ安定的な供給を実現するには、目的物質の効率的合成が必要不可欠であり、「反応行程の短縮化」や「高収率・高選択性・迅速な反応の適用」が重要なポイントとなる。そこで著者は、ユニークな反応特性を有し、これまで困難或いは不可能とされてきた多くの反応を実現するなど新しい可能性を持つランタノイド金属反応剤であるヨウ化サマリウムに着目した。

ヨウ化サマリウムは適度な還元力を有する一電子還元剤であり、酸素原子に対する親和力が強く、比較的大きな原子半径を有することから、同じラジカル反応剤である Na 金属や Zn 試薬、Sn 試薬などでは達成できなかった反応を実現することができ、現在では多くの有用な反応が開発されている。これまで多くの化学者がヨウ化サマリウムを「官能基変換反応」或いは「炭素-炭素結合形成反応」に用いてきた中であって、本多等は両対掌体が入手容易な (-) 及び (+)-carvone より数工程で得られるシクロペンタン誘導体 **23**, **26** を原料に用い、ヨウ化サマリウムによる  $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の  $\alpha$ ,  $\beta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を開発し、多くの生理活性天然物の効率的合成に成功している。

そこで著者はこの反応を用い、数種の含酸素複素環天然物の効率的合成について検討した。

著者はまず、シクロペンタン誘導体 **23** の立体化学を考慮した上で、本多等により開発されたヨウ化サマリウムによる  $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の  $\alpha$ ,  $\beta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を利用し、アメリカ農業に深刻な影響を与えている火蟻の女王蟻認識フェロモン、(-)-invictolide **40** の合成を行った。

次に本反応を用いて、マクロピロリチジンアルカロイド、crobarbatin **55** 及び integerrimine **56** のネシン酸部分である(+)-crobarbatic acid **57** 及び (-)-integerrinecic acid lactone **58** の合成を達成した。

さらに、著者は先のヨウ化サマリウムによる  $\gamma$ -ハロカルボニル化合物の  $\alpha$ ,  $\beta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を、 $\epsilon$ -クロロ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル化合物の  $\gamma$ ,  $\delta$  位間における位置選択的炭素-炭素結合開裂反応へと発展させ、これを利用することでマクロピロリチジンアルカロイド、nemorensine **78** 及び retroisosenine **80** の共通するネシン酸部分である (+)-nemorensic acid **79** の合成を達成

した。

次に著者はヨウ化サマリウムの特徴的な一電子還元能に着目し、新規結合開裂反応について検討した。

まず、有機合成化学において有用性の高い保護基として知られる formyl ester のヨウ化サマリウムを用いた新規脱保護反応を開発し、更に本反応においてトリアルキルクロロシランを共存させることにより、直接対応するシリルエーテル体へと変換できることを明らかにした。

次に著者は、これまでカルボニルの  $\alpha$  位における脱窒素反応は、脱離する窒素原子が3員環或いは4員環などの歪の大きい環状構造を有する基質についてのみ報告されており、3員環及び4員環以外の反応基質に対する系統的な研究が行われていなかったことから、脱離する窒素原子が歪のない或るいは歪の小さい鎖状、5員環及び6員環の構造を有する反応基質に対し本反応を適用することにより、その有用性の証明と適用性の拡大に成功した。

以上のように著者は、ヨウ化サマリウムによる位置選択的炭素-炭素結合開裂反応を巧みに利用し、数種の含酸素複素環天然物の合成を行い、さらにヨウ化サマリウムの持つ一電子還元能を利用し、数種の新規結合開裂反応を開発した。

これらの結果は、ヨウ化サマリウムの持つ有用性の一部を証明したに過ぎず、今後の更なる飛躍的進歩を祈念して止まない。



## 謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました星薬科大学教授本多利雄先生に謹んで感謝致します。

また、本研究に御指導、御助言くださいました星薬科大学講師津吹政可先生に感謝致します。

さらに、本研究に御助言、御協力くださいました金井一夫博士、山根深一博士、水谷尋丈博士、加藤美穂修士をはじめ、星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に感謝致します。

また、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、元素分析の労をとられました星薬科大学機器センターの諸氏に感謝致します。

## 第三章 実験の部

本実験に際し、融点測定は柳本融点測定装置で測定し、すべて未補正である。赤外吸収 (IR) スペクトルの測定は日本分光 FT/IR-200 型赤外分光光度計を使用し、薄膜法 (thin film) で測定した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定は日本電子 GSX-270 型を使用し、特記しない限り  $\text{CDCl}_3$  溶液として測定した。化学シフトは tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした  $\delta$  値 (ppm) を用いた。尚、singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet 及び broad は、それぞれ s, d, t, q, m 及び br と略記した。旋光度の測定は、日本分光 DIP-360 型を使用した。質量 (Ms) スペクトルは日本電子 JMS-D360 型を使用し、EI 法或いは CI 法により測定した。元素分析は Perkin-Elmer 240B 及び Yanako-MT5 を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィーには HITACHI UV Detector L-7400, HITACHI Pump L-7100, HITACHI Column Oven L-5030, HITACHI Integrator D-7500 を使用し、カラムは Nacalai Tesque COSMOSIL Waters 5SL を使用した。

### 第一節 第一章第一節の実験

#### **Methyl (3*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-3,7-dimethyl-6-octenoate (108)**

金属 Sm 粉 (18.6 g, 0.124 mol) とモレキュラーシーブス (4 Å, 2 g) を入れた無水 THF 溶液 (290 mL) に、アルゴン気流下室温において 1,2-diiodoethane (33.1 g, 0.115 mol) の無水 THF 溶液 (290 mL) をゆっくりと滴加する。室温において 30 分間攪拌した後、HMPA (73.5 mL) を滴加して 15 分間攪拌する。次に化合物 **107**<sup>10,11)</sup> (10.7 g, 29.5 mmol) の無水 THF 溶液 (107 mL) をゆっくりと滴加する。10 分間攪拌後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (2 mL)、セライト (50 g) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) を加え、反応溶液に空気を通気する。反応溶液が濃紫色から黄色に変色したことを確認した後、セライト濾過を行って不溶物を取り除く。得られた濾液を水 (200 mL×2)、飽和食塩水 (200 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:2, v/v) 流分より化合物 **108** (8.58 g, 89 %) を無色油状物として得。IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2860 and 1730  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  :

0.03 (6H, s, 2×SiMe), 0.88 (9H, s, *tert*-Bu), 0.89 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 1.61 and 1.70 (each 3H, each s, 2×7-CH<sub>3</sub>), 2.08-2.19 (4H, m, 2- and 3-H and 5-H<sub>2</sub>), 2.41-2.51 (1H, m, 2-H), 3.57-3.66 (4H, m, 4-H and CO<sub>2</sub>Me) and 5.06-5.12 (1H, m, 6-H); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>Si: 285.1884 (M<sup>+</sup>-29), found 285.1884 (M<sup>+</sup>-29).

#### **Methyl (3*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-3-methyl-6-oxohexanoate (109)**

化合物 **108** (2.3 g, 7.0 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解し、-78°Cにおいて攪拌しながらオゾンを通気する。反応溶液が薄い青色を呈したことを確認し、オゾンの通気を停止して同温にて30分間攪拌する。アルゴンを通気し系内のオゾンを除き、Ph<sub>3</sub>P (2.9 g, 11.0 mmol) を加えて反応溶液を攪拌しながら、ゆっくりと室温まで昇温する。反応溶液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (12:1, v/v) 流分より化合物 **109** (2.1 g, 100%) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -16.4° ( $c = 1.5$ , CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ: 0.44-0.99 (6H, m, 2×SiMe), 0.87 (9H, br s, *tert*-Bu), 0.92 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 2.06 (1H, dd,  $J = 9.8$  and 15.3 Hz, 2-H), 2.16-2.20 (1H, m, 3-H), 2.47-2.51 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 2.58 (1H, dd,  $J = 4.3$  and 15.3 Hz, 2-H), 3.68 (3H, s, OMe), 4.21-4.27 (1H, m, 4-H) and 9.79 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz, CHO).

#### **1-Isopropyl 6-methyl (3*R*,4*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-methyladipate (111)**

化合物 **109** (1.2 g, 4.0 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) に溶解し、アルゴン気流下室温において *m*CPBA (1.0 g, 6.0 mmol) を加えて12時間攪拌する。反応溶液を0°Cに冷却し、Me<sub>2</sub>S (0.73 mL, 10.0 mmol) をゆっくりと加え、同温において1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して未精製の化合物 **110** を得る。得られた未精製の化合物 **110** を無水DMSO (12 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.8 g, 20 mmol) を加え、アルゴン気流下室温において <sup>t</sup>PrI (2.7 g, 16.0 mmol) を加えて1時間攪拌する。反応溶液に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 mL) を加えてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL×3) で抽出し、得られた有機層を水 (30 mL×2)、飽和食塩水 (30 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (25:1, v/v) 流分より、化合物 **111** (1.4 g, 95.1% (2 steps)) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 25.3° ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1723 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ: 0.04-0.08 (6H, m, 2×SiMe), 0.87 (9H, br s, *tert*-Bu), 0.91 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.23 and 1.25 (each 3H, each br s,

2×Me), 2.05 (1H, dd,  $J = 9.8$  and  $14.6$  Hz, 2-H), 2.12-2.17 (1H, m, 3-H), 2.32-2.37 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 2.56 (1H, dd,  $J = 4.3$  and  $14.6$  Hz, 2-H), 3.67 (3H, s, OMe), 4.12-4.18 (1H, m, 4-H) and 4.97-5.02 (1H, m, OCH); Anal. calcd for C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Si : C 58.92, H 9.89. found C 58.71, H 9.87.

#### **(3R,4R)-4-Isopropoxyloxycarbonylmethyl-3-methyl-γ-butyrolactone (112)**

化合物 **111** (5.0 g, 15 mmol) を <sup>t</sup>PrOH (50 mL) に溶解し、室温において 5%-HCl 水溶液(7.5 mL) を加えて 3 時間加熱還流する。反応溶液を 0°C に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて反応溶液を中和し、EtOAc (100 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (2:1, v/v) 流分より化合物 **112** (2.5 g, 84.8 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 48.2° ( $c = 1.4$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 1775 and 1723 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.03 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, Me), 1.26 (6H, d,  $J = 6.1$  Hz, 2×Me), 2.17-2.79 (5H, m, 2-H<sub>2</sub> and 3-H and CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Pr), 4.81-4.97 (1H, m, 4-H) and 5.01-5.13 (1H, m, OCH); Anal. calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> : C 59.98, H 8.05. found C 59.74, H 7.91.

#### **(3R,2R,5R/S)-5-Hydroxy-2-isopropoxyloxycarbonylmethyl-3-methyltetrahydrofuran (113)**

化合物 **112** (1.5 g, 7.5 mmol) を無水 THF (150 mL) に溶解し、アルゴン気流下-78°C において DIBAL (0.98 M-hexane solution, 9.2 mL, 9.0 mmol) を 1 時間かけてゆっくりと加える。同温において 12 時間攪拌後、50%-MeOH 水溶液 (20 mL) を加え、ゆっくりと室温まで昇温して 2 時間攪拌する。減圧下、反応系内の THF 及び MeOH を留去してセライト濾過を行い、得られた濾液を EtOAc (50 mL×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (2:1, v/v) 流分より、化合物 **113** (1.3 g, 87.8 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>) : 3500 and 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.93 (1.8H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.05 (1.2H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.24 (6H, d,  $J = 6.1$  Hz, 2×Me), 1.71-2.80 (6H, m, 2-H<sub>2</sub> and 3-H and CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Pr and OH), 4.47 (0.4H, m, 4-H), 4.64 (0.6H, m, 4-H), 5.00-5.10 (1H, m, OCH), 5.46 (0.4H, m, OCHO) and 5.57 (0.6H, m, OCHO); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> : 184.1098

(M<sup>+</sup>-18), found 184.1098 (M<sup>+</sup>-18).

#### Isopropyl (3*R*,4*R*)-3-hydroxy-4-methyl-6-heptenoate (114)

Ph<sub>3</sub>PMeBr (0.27 g, 0.7 mmol) の無水 THF 溶液 (5 mL) に、アルゴン気流下 0°Cにおいて、*n*BuLi (1.68 M-hexane solution, 0.41 mL, 0.7 mmol) を滴加する。30 分間攪拌した後、化合物 113 (0.05 g, 0.2 mmol) の無水 THF 溶液 (1 mL) を滴加し、ゆっくりと室温まで昇温して攪拌する。反応溶液を 0°Cに冷却した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 mL) を加えて EtOAc (30 mL×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より、化合物 114 (35 mg, 70.7 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 22.8° (*c* = 0.7, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 3550 and 1720 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.25 (6H, d, *J* = 6.1 Hz, 2×Me), 1.59-1.88 (1H, m, 4-H), 1.91-2.37 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 2.42-2.51 (2H, m, 2-H<sub>2</sub>), 2.87 (1H, br s, OH), 3.96 (1H, m, 3-H), 5.01-5.10 (3H, m, 7-H<sub>2</sub> and OCH) and 5.74-5.84 (1H, m, 6-H); Anal. calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> : C 65.97, H 10.07. found C 65.84, H 10.10.

#### Isopropyl (2*S*,3*S*,4*R*)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-6-heptenoate (115)

<sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH (0.8 mL, 0.7 mmol) の無水 THF 溶液 (1 mL) に、アルゴン気流下-30°Cにおいて *n*BuLi (1.68 M-hexane solution, 0.5 mL, 0.87 mmol) を滴加する。30 分間攪拌した後、化合物 114 (0.05 g, 0.3 mmol) の無水 THF 溶液 (1 mL) を滴加し、ゆっくりと 0°Cまで昇温した後、再度-10°Cに冷却し、MeI (0.16 mL, 2.5 mmol) をゆっくりと滴加する。3 時間攪拌後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 mL) を加えて EtOAc (30 mL×3) で抽出し、有機層を水 (30 mL×2)、飽和食塩水 (30 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1, v/v) 流分より化合物 115 (40 mg, 69.2 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 2.0° (*c* = 1.7, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.90 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.15 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.25 and 1.26 (each 3H, each d, *J* = 6.7 Hz, 2×Me), 1.66-1.71 (1H, m, 4-H), 1.99-2.28 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 2.53-2.63 (2H, m, 2-H, OH), 3.60 (1H, m, 3-H), 5.00-5.08 (3H, m, 7-H<sub>2</sub> and OCH) and 5.74-5.83 (1H, m, 6-H); Ms <sup>m/z</sup>: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> : 214.1565 (M<sup>+</sup>), found 214.1566 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> : C 67.24,

H 10.35. found C 66.95, H 10.27.

**Isopropyl (2*S*,3*S*,4*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2,4-dimethyl-6-heptenoate (116)**

化合物 **115** (0.27 g, 1.3 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (6 mL) に 2,6-lutidine (0.43 g, 4.0 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において TBSOTf (0.53 g, 2.0 mmol) を滴加する。1 時間攪拌後、飽和食塩水 (10 mL) を加えて EtOAc (30 mL×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1, v/v) 流分より、化合物 **116** (0.39 g, 94.2 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 13.3° (*c* = 0.6, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.01-0.11 (6H, m, 2×SiMe), 0.83-0.92 (12H, m, *tert*-Bu and Me), 1.08 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, Me), 1.23 (6H, d, *J* = 6.7 Hz, 2×Me), 1.62-1.71 (1H, m, 4-H), 1.85-2.19 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 2.58 (1H, septet, *J* = 6.7 Hz, 2-H), 3.92 (1H, dd, *J* = 3.1, and 6.7 Hz, 3-H), 4.94-5.04 (3H, m, 7-H<sub>2</sub> and OCH) and 5.74-5.82 (1H, m, 6-H); Ms *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Si : 313.2199 (M<sup>+</sup>-15), found 313.2199 (M<sup>+</sup>-15).

**(2*S*,3*S*,4*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,4-dimethyl-6-heptenal (117)**

化合物 **116** (100 mg, 0.3 mmol) を無水 toluene (7.5 mL) に溶解し、アルゴン気流下 -78°C において DIBAL (0.93 M-hexane solution, 0.52 mL, 0.5 mmol) をゆっくりと加える。同温において 30 分間攪拌後 50%-MeOH 水溶液 (1 mL) を加え、ゆっくりと室温まで昇温して 2 時間攪拌する。減圧下反応系内の toluene 及び MeOH を留去し、セライト濾過を行い、得られた濾液を EtOAc (20 mL×3) で抽出し、有機層を水 (20 mL×2)、飽和食塩水 (20 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **117** (80 mg, 100 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 19.2° (*c* = 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1722 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.08 (6H, s, 2×SiMe), 0.89-0.92 (12H, m, *tert*-Bu and Me), 1.09 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, Me), 1.68-1.79 (1H, m, 4-H), 1.82-1.90 (1H, m, 5-H), 2.20-2.29 (1H, m, 5-H), 2.51-2.60 (1H, m, 2-H), 3.80 (1H, dd, *J* = 4.1, and 4.5 Hz, 3-H), 5.00-5.07 (2H, m, 7-H<sub>2</sub>), 5.66-5.82 (1H, m, 6-H) and 9.77 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, CHO); Ms *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si : 255.1778 (M<sup>+</sup>-15), found 255.1773 (M<sup>+</sup>-15).

**Ethyl (2Z)-(4S,5S,6R)-5-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2,4,6-trimethylnona-2,8-dienoate (118)**

(CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)CH(Me)CO<sub>2</sub>Me (72 mg, 0.2 mmol) と 18-crown-6 (0.14 g, 0.5 mmol) の無水 THF 溶液 (5 mL) に、アルゴン気流下-78°Cにおいて (TMS)<sub>2</sub>NK (0.5 M-toluene solution, 0.42 mL, 0.21 mmol) を滴加する。30 分間攪拌した後、化合物 **117** (47 mg, 0.17 mmol) の無水 THF 溶液 (2 mL) を滴加し、同温において 1 時間攪拌して飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 mL) を加え、Et<sub>2</sub>O (20 mL×3) で抽出し、有機層を水 (30 mL×2)、飽和食塩水 (30 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15:1, v/v) 流分より化合物 **118** (52 mg, 84.4 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -11.3° (c = 0.6, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1719 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.07 (6H, s, 2×SiMe), 0.85 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me), 0.92 (9H, m, *tert*-Bu), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me), 1.29 (3H, t, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56-1.69 (1H, m, 6-H), 1.70-1.83 (1H, m, 7-H), 1.89 (3H, br s, Me), 2.15-2.28 (1H, m, 7-H), 3.36-3.51 (2H, m, 4- and 5-H), 4.18 (2H, q, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.91-5.02 (2H, m, 9-H<sub>2</sub>), 5.62-5.82 (1H, m, 8-H) and 6.03 (1H, dd, J = 1.2 and 9.8 Hz, 3-H); Ms <sup>m/z</sup>: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si : 339.2353 (M<sup>+</sup>-15), found 339.2353 (M<sup>+</sup>-15); Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si : C 67.74, H 10.80. found C 67.66, H 10.55.

**(4R,5S)-5-[(1'R)-Methylbut-3'-enyl]-2,4-dimethyl-2-penten-5-olide (119)**

化合物 **118** (50 mg, 0.14 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、室温において 10%-HCl 水溶液 (0.05 mL) を加えて 2 時間攪拌する。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え反応溶液を中和し、EtOAc (20 mL×2) で抽出する。得られた有機層を水 (30 mL×2)、飽和食塩水 (30 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (14:1, v/v) 流分より化合物 **119** (20 mg, 81.4 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -51.5° (c = 1.7, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.97 and 1.04 (each 3H, each d, J = 7.3 Hz, 2×Me), 1.75-1.83 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CHCHH), 1.90 (3H, br s, Me), 2.13-2.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CHO- and CH<sub>2</sub>=CHCHH), 2.58-2.65 (1H, m, C=CHCH(CH<sub>3</sub>)CHO-), 4.00 (1H, dd, J = 2.4 and 11.0 Hz, CHO-), 5.02-5.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>=CH), 5.75 (1H, ddt, J = 7.3, 14.0 and 17.1 Hz, CH<sub>2</sub>=CH) and 6.30 (1H, m, CH=C(CH<sub>3</sub>)CO); Ms <sup>m/z</sup>: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> : 194.1306 (M<sup>+</sup>), found 194.1306 (M<sup>+</sup>).

### (-)-Invictolide (40)

化合物 **119** (0.1 g, 0.5 mmol) の EtOH (1 mL) 溶液に、触媒量の 10% Pd-C を加え、水素気流下室温において 12 時間攪拌する。反応溶液をセライト濾過を行って不溶物を除いた後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (15:1, v/v) 流分より、(-)-invictolide **40** と 3 位の epimer の混合物 (102 mg, 99.5 %) を無色油状物として得。さらに、得られた混合物を -78°C において hexane より再結晶し、(-)-invictolide **40** (71 mg, 69.5 %) を無色結晶として得。mp : < 26° {lit<sup>16a</sup>}, 28-28.5° }; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -99.2° (*c* = 0.7, CHCl<sub>3</sub>) { lit<sup>16a</sup>}, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -101° (*c* = 0.45, CHCl<sub>3</sub>)}; IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.89 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, Me), 0.91 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 0.97 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.23 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.25-1.51 (5H, m, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.67 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.85-2.08 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CHO-), 2.56-2.72 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)C=O), 3.90 (1H, dd, *J* = 1.8 and 10.4 Hz, CHO); Ms *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> : 198.1619 (M<sup>+</sup>), found 198.1619 (M<sup>+</sup>).



## 第二節 第一章第二節の実験

### (1*R*,2*R*,5*R*)-5-(1-Chloro-1-methylethyl)-2-methyl-3-oxocyclopentanecarboxylic acid (123)

化合物 **120**<sup>56)</sup> (10.0 g, 55.0 mmol) を CH<sub>3</sub>CN (200 mL) に溶解し、TBAB (5.0 g, 15.5 mmol) を加えて 30 分攪拌した後、濃 HCl 水溶液 (100 mL) を加えて室温において 12 時間攪拌する。減圧下 CH<sub>3</sub>CN を留去した後 NaCl (30 g) を加えて EtOAc (100 mL×3) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (200 mL×2) で洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (8:1, v/v) 流分より、化合物 **123** (11.2 g, 93.0 %) を白色結晶として得。mp ; 118-120° ; [α]<sub>D</sub> = -96.6° (*c* = 0.8, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2980 and 1740 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.22 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.59 and 1.63 (each 3H, each s, 2× Me), 2.41-2.89 (5H, m, 1-, 2- and 5-H and 4-H<sub>2</sub>) and 8.50-9.00 (1H, br s, CO<sub>2</sub>H); Ms *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> : 218.0708 (M<sup>+</sup>), found 218.0708 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub> : C 54.85, H 6.95. found C 54.95, H 6.90.

### Methyl (1*R*,2*R*,5*R*)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-2-methyl-3-oxocyclopentanecarboxylate (124)

化合物 **123** (15.0 g, 68.7 mmol) を無水 DMF (150 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.0 g, 0.10 mol) を加え、アルゴン気流下 0°C において MeI (6.0 mL, 42.3 mmol) をゆっくりと滴加する。反応系の温度をゆっくりと室温まで昇温して 12 時間攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (80 mL) を加えて EtOAc (100 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (8:1, v/v) 流分より、化合物 **124** (15.0 g, 94.0 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -83.3° (*c* = 1.4, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1740 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR δ ; 1.14 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.56 and 1.57 (each 3H, each s, 2× Me), 2.38-2.90 (5H, m, 1-, 2- and 5-H and 4-H<sub>2</sub>) and 3.77 (3H, s, OMe); Ms *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub> : 232.0856 (M<sup>+</sup>), found 232.0859 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O : C 56.0, H 7.35 found C 55.75, H 7.25.

**Methyl (1R,2R,3R,5R)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-cyclopentanecarboxylate (125) and Methyl (1R,2R,3S,5R)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-cyclopentanecarboxylate (126)**

化合物 **124** (15.0 g, 64.5 mmol) を無水 THF (300 mL) に溶解し、モレキュラーシーブス(4 Å, 10 g) を加え、アルゴン気流下-78°Cにおいて MeLi (1.16 M-Et<sub>2</sub>O solution, 78.2 mL, 86.0 mmol) をゆっくりと滴加する。同温において 30 分攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100mL) を加えて EtOAc (100 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より、化合物 **125** (10.0 g, 62.0 %) 及び化合物 **126** (3.42 g, 20.0 %) を各々無色油状物として得。

**125:**  $[\alpha]_D = -12.5^\circ$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3540, 2900 and 1720 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.97 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.26 (3H, s, Me), 1.51 and 1.55 (each 3H, each s, 2 × Me), 1.84-1.96 (2H, m, 2- and 4-H), 2.12-2.21 (1H, m, 4-H), 2.66-2.75 (2H, m, 1- and 5-H) and 3.72 (3H, s, OMe); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>3</sub> : 248.1179 (M<sup>+</sup>), found 248.1164 (M<sup>+</sup>).

**126:**  $[\alpha]_D = -12.8^\circ$  ( $c = 0.9$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3540, 2900 and 1720 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.04 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, Me), 1.24 (3H, s, Me), 1.53 and 1.55 (each 3H, each s, 2 × Me), 1.86-2.00 (2H, m, 2- and 4-H), 2.07-2.13 (1H, m, 5-H), 2.63 (1H, dd,  $J = 3.1$  and 7.3 Hz, 4-H), 2.80 (1H, dt,  $J = 7.3$  and 15.8 Hz, 1-H) and 3.73 (3H, s, OMe); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>3</sub> : 248.1179 (M<sup>+</sup>), found 248.1185 (M<sup>+</sup>).

**Benzyl (1R,2R,5R)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-2-methyl-3-oxocyclopentanecarboxylate (127)**

化合物 **123** (1.21 g, 5.54 mmol) を無水 DMF (36 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.93 g, 6.74 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて BnBr (1.13 g, 6.43 mmol) をゆっくりと滴加する。反応系の温度をゆっくりと室温まで昇温し、12 時間攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **127** (1.53 g, 90.0 %) を無色油状物として得。

$[\alpha]_D = -52.3^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max ( $\text{CHCl}_3$ ): 2990 and 1730  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ ; 1.13 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.48 and 1.54 (each 3H, each s,  $2 \times \text{Me}$ ), 2.38-2.87 (5H, m, 1-, 2- and 5-H and 4- $\text{H}_2$ ), 5.15-5.24 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) and 7.35-7.39 (5H, m, ArH); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ : 308.1168 ( $\text{M}^+$ ), found 308.1173 ( $\text{M}^+$ ).

**Benzyl (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-3-hydroxy-2,3-dimethylcyclopentane-carboxylate (128) and Benzyl (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-3-hydroxy-2,3-dimethylcyclopentanecarboxylate (129)**

化合物 **127** (1.34 g, 4.34 mmol) を無水 THF (25 mL) に溶解し、モレキュラーシーブス(4 Å, 1 g) を加え、アルゴン気流下-78°Cにおいて MeLi (1.16 M- $\text{Et}_2\text{O}$  solution, 4.82 mL, 5.59 mmol) をゆっくりと滴加する。同温において 30 分攪拌した後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (20 mL) を加えて EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で順次洗浄する。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (15:1, v/v) 流分より化合物 **128** (810 mg, 58.0 %) 及び化合物 **129** (165 mg, 12.0 %) を各々無色油状物として得。

**128**:  $[\alpha]_D = -10.3^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max ( $\text{CHCl}_3$ ): 3480, 2920 and 1735  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.24 (3H, s, Me), 1.44 and 1.52 (each 3H, each s,  $2 \times \text{Me}$ ), 1.81-1.97 (2H, m, 1- and 5-H), 2.10-2.25 (1H, m, 2-H), 2.68-2.79 (2H, m, 4- $\text{H}_2$ ), 5.13-5.20 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) and 7.31-7.39 (5H, m, ArH); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$ : 324.1491 ( $\text{M}^+$ ), found 324.1483 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$ : C 66.70, H 7.75 found C 66.35, H 7.85.

**129**:  $[\alpha]_D = -6.4^\circ$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max ( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 2990 and 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.03 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, Me), 1.23 (3H, s, Me), 1.46 and 1.52 (each 3H, each s,  $2 \times \text{Me}$ ), 1.85-2.00 (2H, m, 1- and 5-H), 2.04-2.17 (1H, m, 2-H), 2.63-2.86 (2H, m, 4- $\text{H}_2$ ), 5.12 and 5.18 (each 1H, each d,  $J = 12.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) and 7.32-7.38 (5H, m, ArH); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$ : 324.1491 ( $\text{M}^+$ ), found 324.1490 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$ : C 66.70, H 7.75 found C 66.40, H 7.80.

### Procedure for conversion of benzyl ester (128) to methyl ester (125)

化合物 **128** (0.52 g, 1.60 mmol) を EtOH (50 mL) に溶解し、10% Pd-C (70 mg) を加え、水素気流下 12 時間攪拌する。セライト濾過を行って反応溶液中の不溶物質を除き、得られた濾液を減圧下溶媒留去する。得られた残渣を精製することなく無水 DMF (50 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (440 mg, 3.19 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において MeI (0.20 mL, 3.19 mmol) をゆっくりと加える。反応溶液を室温へと昇温した後、2 時間攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (40 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1, v/v) 流分より化合物 **125** (379 mg, 95 % (2 steps)) を無色油状物として得。benzyl ester **129** から methyl ester **126** への変換も、同様の操作を行い、96 % (2 steps) の収率で化合物 **126** を得た。

### Methyl (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-2,3-dimethyl-3-(triethylsiloxy)-cyclopentanecarboxylate (130)

化合物 **125** (650 mg, 2.62 mmol) を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) に溶解し、2,6-lutidine (1.36 g, 11.3 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において TESOTf (1.35 mL, 5.13 mmol) をゆっくりと滴加する。同温にて 1 時間攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (10:1, v/v) 流分より化合物 **130** (911 mg, 96 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 24.8° (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1730 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR δ: 0.59 (6H, q, J = 7.3 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>), 0.90-1.00 (12H, m, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and 2-Me), 1.21 (3H, s, Me), 1.53 and 1.55 (each 3H, each s, 2×Me), 1.75-2.08 (3H, m, 2-, 4- and 5-H), 2.65-2.80 (2H, m, 1- and 4-H) and 3.69 (3H, s, OMe); Ms <sup>m</sup>/<sub>2</sub>: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>ClO<sub>3</sub>Si : 333.1621 (M<sup>+</sup>-29), found 333.1621 (M<sup>+</sup>-29); Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>3</sub>Si : C 59.55, H 9.70 found C 59.45, H 9.65.

### Methyl (3*R*,4*R*)-3,4,7-trimethyl-4-(triethylsiloxy)oct-6-enoate (131)

金属 Sm 粉 (28 g, 0.19 mol) とモレキュラーシーブス (4 Å, 2 g) を入れた無水 THF

溶液 (400 mL) に、アルゴン気流下室温において 1,2-diiodoethane (48.7 g, 0.18 mol) の無水 THF 溶液 (90 mL) をゆっくりと滴加する。室温において 30 分間攪拌した後、HMPA (122 mL) を滴加して 15 分間攪拌する。次に化合物 **130** (13.5 g, 37.2 mmol) の無水 THF 溶液 (135 mL) をゆっくりと滴加する。10 分間攪拌後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2 mL)、セライト (50 g) 及び大量の Et<sub>2</sub>O を加え、反応溶液に空気を通気する。反応溶液が濃紫色から黄色に変色したことを確認した後、セライト濾過を行って不溶物を取り除く。得られた濾液を水 (200 mL×2)、飽和食塩水 (200 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1, v/v) 流分より化合物 **131** (11.43 g, 94 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 16.5° (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2870, 1730 and 905 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR δ: 0.54-0.62 (6H, m, 3×SiCH<sub>2</sub>), 0.81-0.98 (12H, m, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and 3-Me), 1.12 (3H, s, Me), 1.60 and 1.71 (each 3H, each s, 2×Me), 1.89-2.27 (4H, m, 2-H<sub>2</sub>, 3- and 5-H), 2.60-2.71 (1H, m, 5-H), 3.67 (3H, s, OMe) and 5.16-5.22 (1H, m, 6-H); Ms <sup>m</sup>/<sub>2</sub>: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Si : 299.2041 (M<sup>+</sup>-29), found 299.2033 (M<sup>+</sup>-29); Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si : C 65.80, H 11.05 found C 65.60, H 10.80.

#### **(3R,4R)-3,4-Dimethyl-4-(3-methylbut-2-enyl)-γ-butyrolactone (132)**

化合物 **131** (11.4 g, 34.8 mmol) を無水 THF (150 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0°C において、TBAF (1.0 M-THF solution, 65 mL, 65.0 mmol) をゆっくりと滴加する。反応溶液を室温まで昇温し、16 時間攪拌した後、飽和食塩水 (100 mL) を加えて EtOAc (100 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **132** (6.33 g, 100 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -4.2° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2900 and 1750 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me), 1.23 (3H, s, Me), 1.63 and 1.74 (each 3H, each s, 2×Me), 2.25 (1H, dd, J = 10.4 and 16.5 Hz, 2-H), 2.34-2.46 (3H, m, 3-H and CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.43 (1H, dd, J = 7.9 and 16.5 Hz, 2-H) and 5.16-5.22 (1H, m, olefinic proton); Ms <sup>m</sup>/<sub>2</sub>: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> : 182.1306 (M<sup>+</sup>), found 182.1306 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O : C 71.10, H 10.00 found C 71.20, H 9.90.

### **(3R,4R)-4-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethyl- $\gamma$ -butyrolactone (133)**

化合物 **132** (24.0 mg, 0.13 mmol) を EtOH (30 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$ において攪拌しながらオゾンを通気する。反応溶液が薄い青色を呈したことを確認し、オゾンの通気を停止し、同温にて 10 分間攪拌する。アルゴンを通気し系内のオゾンを除き  $\text{NaBH}_4$  (8.0 mg, 0.22 mmol) を加えて反応溶液を攪拌しながらゆっくりと室温まで昇温する。Acetone (1 mL) を加え 15 分間攪拌した後、反応溶液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (1:1 v/v) 流分より、化合物 **133** (20 mg, 97.1 %) を無色油状物として得。  $[\alpha]_{\text{D}} = -24.9^{\circ}$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3480, 2900 and  $1750\text{ cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.08 (3H, d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , Me), 1.32 (3H, s, Me), 1.93-2.01 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.27 (1H, dd,  $J = 10.4$  and  $16.5\text{ Hz}$ , 2-H), 2.41-2.53 (1H, m, 3-H), 2.64 (1H, dd,  $J = 7.9$  and  $16.5\text{ Hz}$ , 2-H) and 3.85 (2H, dt,  $J = 5.5$  and  $11.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ : 158.0943 ( $\text{M}^+$ ), found 158.0955 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C 59.60, H 9.00 found C 59.85, H 8.90.

### **(3R,4R)-3,4-Dimethyl-4-[2-(*o*-nitrophenylselenyl)ethyl]- $\gamma$ -butyrolactone (134)**

化合物 **133** (1.84 g, 11.7 mmol) を無水 THF (35 mL) に溶解し、(*o*- $\text{NO}_2$ )PhSeCN (4.90 g, 21.6 mmol) を加え、アルゴン気流下  $0^{\circ}\text{C}$ において  $n\text{Bu}_3\text{P}$  (8.0g, 39.7 mmol) をゆっくりと滴加する。反応溶液を室温まで昇温して 2 時間攪拌した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (1:1, v/v) 流分より化合物 **134** (4.0 g, 100 %) を黄色油状物として得。  $[\alpha]_{\text{D}} = 6.3^{\circ}$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2940 and  $1770\text{ cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.10 (3H, d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , Me), 1.33 (3H, s, Me), 1.99-2.20 (2H, m, 2- and 3-H), 2.28-2.48 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ), 2.67 (1H, dd,  $J = 7.9$  and  $16.5\text{ Hz}$ , 2-H), 2.92-3.12 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Se}$ ), 7.31-7.37 (1H, m, ArH), 7.52-7.60 (2H, m, ArH) and 8.29-8.33 (1H, m, ArH).

### **(3R,4R)-3,4-Dimethyl-4-vinyl - $\gamma$ -butyrolactone (135)**

化合物 **134** (0.49 g, 1.4 mmol) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.6 mL) に溶解し、アルゴン気流下  $0^{\circ}\text{C}$ において  $m\text{CPBA}$  (0.63 g, 2.6 mmol) をゆっくりと加える。同温において 30 分間攪拌した後、10%- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (10 mL)、および飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) を加えて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL  $\times$  3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (50 mL

×2)で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (8:1, v/v) 流分より、化合物 **135** (0.17 g, 87.0 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -7.8° (*c* = 0.5, CHCl<sub>3</sub>), IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2940 and 1765 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.07 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.35 (3H, s, Me), 2.24 (1H, dd, *J* = 10.4 and 16.5 Hz, 2-H), 2.42 (1H, ddq, *J* = 6.7, 7.9 and 10.4 Hz, 3-H), 2.68 (1H, dd, *J* = 7.9 and 16.5 Hz, 2-H), 5.17 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, CH=CHH), 5.30 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, CH=CHH) and 5.93 (1H, dd, *J* = 10.4 and 17.1 Hz, CH=CH<sub>2</sub>); Ms *m/z*: calcd for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 125.0586 (M<sup>+</sup>-15), found 125.0601 (M<sup>+</sup>-15).

#### (+)-Crobarbatic acid (**57**)

化合物 **135** (84 mg, 0.6 mmol) を CCl<sub>4</sub> (1.2 mL), CH<sub>3</sub>CN (1.2 mL), H<sub>2</sub>O (1.8 mL) の混合溶液に溶解し、NaIO<sub>4</sub> (0.52 g, 2.40 mmol) を加える。次に、0°Cにおいて RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (270 mg, 2.2 mol equiv.) をゆっくりと加える。同温において30分間攪拌した後 NaCl (3 g) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL×3) で抽出する。得られた有機層を飽和食塩水 (20 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (3:1, v/v) 流分より (+)-crobarbatic acid **57** (91 mg, 96.1 %) を白色結晶として得。mp: 182-184.5° { lit<sup>59)</sup>., mp: 181-182° }, [α]<sub>D</sub> = 3.45 (*c* = 0.4, H<sub>2</sub>O) { lit<sup>59)</sup>., [α]<sub>D</sub> = 3.93° (*c* = 2.7, H<sub>2</sub>O)}, <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.11 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.46 (3H, s, Me), 2.15-2.25 (1H, m, 3-H) and 2.71-2.81 (2H, m, 2-H<sub>2</sub>).

#### Methyl (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(1-chloro-1-methylethyl)-2,3-dimethyl-3-(triethylsiloxy)-cyclopentanecarboxylate (**136**)

化合物 **126** (3.24 g, 13.0 mmol) を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) に溶解し、2,6-lutidine (7.23 g, 59.8 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて TESOTf (7.2 mL, 27.3 mmol) をゆっくりと滴加する。同温にて1時間攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 mL) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (10:1, v/v) 流分より化合物 **136** (4.73 g, 100 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -21.9° (*c* = 0.9,

CHCl<sub>3</sub>) ; IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2985 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.59 (6H, q,  $J$  = 7.3 Hz, 3  $\times$  SiCH<sub>2</sub>), 0.90-1.00 (12H, m, 3  $\times$  SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and 2-Me), 1.21 (3H, s, 4-Me), 1.53 and 1.55 (each 3H, each s, 2  $\times$  Me), 1.78-2.02 (2H, m, 4-H<sub>2</sub>), 2.20-2.26 (1H, m, 5-H), 2.44 (1H, dd,  $J$  = 7.3 and 9.2 Hz, 2-H), 2.89 (1H, dq,  $J$  = 9.2 and 11.0 Hz, 2-H) and 3.69 (3H, s, Me) ; Ms  $m/z$  : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>ClO<sub>3</sub>Si : 333.1621 (M<sup>+</sup>-29), found 333.1643 (M<sup>+</sup>-29); Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>3</sub>Si : C 59.55, H 9.70 found C 59.80, H 9.75.

### **Methyl (3*R*,4*S*)-3,4,7-trimethyl-4-(triethylsiloxy)oct-6-enoate (137)**

金属 Sm 粉 (33.0 g, 0.23 mol) とモレキュラーシーブス (4 Å, 2 g) を入れた無水 THF 溶液 (490 mL) に、アルゴン気流下室温において 1,2-diiodoethane (59.4 g, 0.22 mol) の無水 THF 溶液 (30 mL) をゆっくりと滴加する。滴加終了後 30 分間攪拌し、HMPA (150 mL) を滴加して 15 分間攪拌する。次に化合物 **136** (16.5 g, 45.5 mmol) の無水 THF 溶液 (165 mL) をゆっくりと滴加する。10 分間攪拌後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (3 mL)、セライト (100 g) 及び、大量の Et<sub>2</sub>O を加え、反応溶液に空気を通気する。反応溶液が黄色に変色したことを確認した後セライト濾過を行い、不溶物を取り除く。得られた濾液を水 (200 mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (200 mL  $\times$  2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1, v/v) 流分より化合物 **137** (14.3 g, 96.1 %) を無色油状物として得。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -1.3° ( $c$  = 1.1, CHCl<sub>3</sub>) ; IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2900 and 1710 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.59 (6H, q,  $J$  = 7.9 Hz, 3  $\times$  SiCH<sub>2</sub>), 0.90-0.98 (12H, m, 3  $\times$  SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and 3-Me), 1.18 (3H, s, Me), 1.61 and 1.71 (each 3H, each s, 2  $\times$  Me), 1.99-2.24 (4H, m, 2- and 5-H<sub>2</sub>), 2.60-2.67 (1H, m, 3-H), 3.67(3H, s, OMe) and 5.13-5.18 (1H, m, 6-H) ; Ms  $m/z$  : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Si : 299.2041 (M<sup>+</sup>-29), found 299.2083 (M<sup>+</sup>-29); Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si : C 65.80, H 11.05 found C 65.45, H 11.00.

### **(3*R*,4*S*)-3,4-Dimethyl-4-(3-methylbut-2-enyl)- $\gamma$ -butyrolactone (138)**

化合物 **137** (5.82 g, 17.7 mmol) を無水 THF (80 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0°C にて TBAF (1.0 M-THF solution, 33.2 mL, 33.2 mmol) をゆっくりと滴加する。反応溶液を室温まで昇温して 12 時間攪拌した後、飽和食塩水 (50 mL) を加えて EtOAc (100 mL  $\times$  3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (100 mL  $\times$  2) で



順次洗浄する。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **138** (2.54 g, 79 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}} = 37.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2920 and 1760  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.10 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, Me), 1.36 (3H, s, Me), 1.62 and 1.74 (each 3H, each s,  $2 \times \text{Me}$ ), 2.24-2.42 (4H, m, 2-, 3-H and  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J = 7.3$  and 15.9 Hz, 2-H) and 5.17-5.22 (1H, m, olefinic proton); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 182.1306 ( $\text{M}^+$ ), found 182.1306 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C 70.75, H 10.00 found C 70.70, H 10.00.

#### **(3R,4S)-4-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethyl- $\gamma$ -butyrolactone (139)**

化合物 **138** (2.45 g, 13.5 mmol) を EtOH (100 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ において攪拌しながらオゾンを通気する。反応溶液が薄い青色を呈したことを確認し、オゾンの通気を停止して、同温において 10 分間攪拌する。アルゴンを通気して系内のオゾンを除き、 $\text{NaBH}_4$  (0.8 g, 22.0 mmol) を加えて反応溶液を攪拌しながらゆっくりと室温まで昇温する。Acetone (10 mL) を加え 15 分間攪拌した後、反応溶液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (1:1 v/v) 流分より化合物 **139** (1.72 g, 81.2 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}} = -0.1^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2925 and 1765  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.09 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.44 (3H, s, Me), 1.68-1.97 (2H, m, 2- $\text{H}_2$ ), 2.25-2.45 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.56-2.71 (1H, m, 3-H) and 3.83-3.88 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  158.0943 ( $\text{M}^+$ ), found 158.0952 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3 \cdot 0.13\text{H}_2\text{O}$ : C 59.90, H 8.95 found C 60.10, H 8.95.

#### **(3R,4S)-3,4-Dimethyl-4-[2-(*o*-nitrophenylselenyl)ethyl]- $\gamma$ -butyrolactone (140)**

化合物 **139** (1.48 g, 9.37 mmol) を無水 THF (30 mL) に溶解し、(*o*- $\text{NO}_2$ )PhSeCN (3.95 g, 17.4 mmol) を加え、アルゴン気流下  $0^\circ\text{C}$ において  $n\text{Bu}_3\text{P}$  (7.05 g, 35.0 mmol) をゆっくりと滴加する。反応溶液を室温まで昇温し 2 時間攪拌した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (1:1, v/v) 流分より化合物 **140** (3.18 g, 99.1 %) を黄色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}} = -46.3^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 1765, 1595 and 1335  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.07 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.50 (3H, s, Me), 1.81-2.06 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ), 2.25 (1H, dd,  $J = 10.4$  and 17.1 Hz, 2-H),

2.40-2.50 (1H, m, 3-H), 2.69 (1H, dd,  $J = 7.9$  and  $17.1$  Hz, 2-H), 2.93 (1H, dt,  $J = 6.1$  and  $12.2$  Hz, CHHSe), 3.09 (1H, dt,  $J = 7.3$  and  $12.2$  Hz, CHHSe), 7.32-7.36 (1H, m, ArH), 7.50-7.58 (2H, m, ArH) and 8.29-8.33 (1H, m, ArH).

#### **(3R,4S)-3,4-Dimethyl-4-vinyl- $\gamma$ -butyrolactone (141)**

化合物 **140** (3.16 g, 9.20 mmol) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) に溶解し、アルゴン気流下  $0^\circ\text{C}$  において *m*CPBA (5.72 g, 23.6 mmol) をゆっくりと加える。同温において 30 分間攪拌した後、10%- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (50 mL)、および飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) を加えて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL $\times$ 3) で抽出する。得られた有機層を水 (100 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (100 mL $\times$ 2) で順次洗浄する。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (8:1, v/v) 流分より化合物 **141** (1.28 g, 99.4 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}} = -21.2^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max ( $\text{CHCl}_3$ ): 2975, 1770 and  $1605\text{ cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR } \delta$ : 1.05 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.49 (3H, s, Me), 2.20 (1H, dd,  $J = 11.0$  and  $16.5$  Hz, 2-H), 2.32-2.46 (1H, m, 3-H), 2.58 (1H, dd,  $J = 7.3$  and  $16.5$  Hz, 2-H), 5.22 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHH}$ ), 5.30 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHH}$ ) and 5.93 (1H, dd,  $J = 10.4$  and  $17.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ : 140.0836 ( $\text{M}^+$ ), found 140.0831 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C 67.70, H 8.65 found C 67.95, H 8.65.

#### **(4R,5S)-4,5-Dimethyl-5-vinyltetrahydrofuran-2-ol (142)**

化合物 **141** (241 mg, 1.72 mmol) を無水 THF (9.8 mL) に溶解し、アルゴン気流下  $-78^\circ\text{C}$  において DIBAL (0.91 M-hexane solution, 4.0 mL, 3.72 mmol) をゆっくりと加える。同温において 40 分間攪拌後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (30 mL) を加えて EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を水 (50 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で順次洗浄する。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (3:1, v/v) 流分より化合物 **142** (244 mg, 99.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max ( $\text{CHCl}_3$ ): 3410, 2930 and  $1610\text{ cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H-NMR } \delta$ : 0.94 and 0.97 (each 1.5H, each d,  $J = 6.7$  Hz,  $2\times$  Me), 1.30 and 1.46 (each 1.5H, each s,  $2\times$  Me), 1.50-2.43 (3H, m, 3- $\text{H}_2$  and 4-H), 3.50 and 3.95 (each 0.5H, each m, 2-H), 5.10 and 5.30 (each 1H, each m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.69 (0.5H, dd,  $J = 10.4$  and  $17.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) and 5.95 (0.5H,

dd,  $J = 10.4$  and  $17.1$  Hz,  $CH=CH_2$ ); Ms  $m/z$ : calcd for  $C_8H_{12}O$  : 124.0905 ( $M^+$ -18), found 124.0885 ( $M^+$ -18).

**(5*R*,6*S*)-5,6-Dimethyl-6-vinyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (74)**

2-Trimethylsilyl-1,3-dithiane (2.37 mL, 11.4 mmol) の無水 THF 溶液 (11.2 mL) に、アルゴン気流下-15°Cにおいて *n*BuLi (1.64 M-hexane solution, 6.30 mL, 9.78 mmol) をゆっくりと滴加し、同温において 30 分間攪拌した後、化合物 **142** (232 mg, 1.63 mmol) の無水 THF 溶液 (3.4 mL) をゆっくり加える。同温において 20 分間攪拌した後、飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (20 mL) を加えて EtOAc (30 mL×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣を無水  $CH_2Cl_2$  (20 mL) に溶解し、触媒量の PTSA を加えて室温において 1 時間攪拌する。飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (20 mL) を加えて  $CH_2Cl_2$  (20 mL×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane- $CH_2Cl_2$  (4:1, v/v) 流分より化合物 **74** (174 mg, 69.3 % (2 steps)) を無色油状物として得。 $[\alpha]_D = 17.7^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $CHCl_3$ ) { lit<sup>20e</sup>},  $[\alpha]_D = 17.7^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $CHCl_3$ )}, IR  $\nu$  max ( $CHCl_3$ ): 2900 and 1735  $cm^{-1}$ ,  $^1H$ -NMR  $\delta$  : 1.04 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, Me), 1.47 (3H, s, Me), 1.86-2.23 (3H, m, 3- $H_2$  and 5-H), 2.44-2.60 (2H, m, 4- $H_2$ ), 5.16-5.32 (2H, m,  $CH=CH_2$ ) and 5.88 (1H, dd,  $J = 10.4$  and  $17.1$  Hz,  $CH=CH_2$ ); Ms  $m/z$ : calcd for  $C_9H_{14}O_2$  : 154.0992 ( $M^+$ ), found 154.0982 ( $M^+$ ).

### 第三節 第一章第三節の実験

#### **(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)- and (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-Acetyl-4-(1-chloro-1-methylethyl)-1,2-dimethyl-1-cyclopentanol (*S*-143) and (*R*-143)**

化合物 **123** (1.0 g, 4.58 mmol) を無水 THF (20 mL) に溶解し、アルゴン気流下-78°C において MeLi (1.06 M-Et<sub>2</sub>O solution, 21.6 mL, 22.9 mmol) を滴加する。-78°C において 2 時間攪拌した後、反応溶液をゆっくりと昇温し、室温で 12 時間攪拌する。反応溶液を 0°C に冷却した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出し、得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1, v/v) 流分より化合物 **S-143** (0.55 g, 52.0 %) 及び化合物 **R-143** (0.27 g, 25.6 %) を各々無色油状物として得。

**S-143** :  $[\alpha]_D = 20.7^\circ$  ( $c = 0.9$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3420, 2970 and 1750 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.10 (3H, d,  $J = 7.4$  Hz, 2-Me), 1.22 (3H, s, 1-Me), 1.46 and 1.55 (each 3H, each s, 2×Me), 1.67-1.75 (1H, m, 4-H), 1.87-1.93 (1H, m, 2-H), 2.30 (3H, s, Ac), 2.75-2.83 (1H, m, 3-H) and 2.90-3.00 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  : 18.43, 19.96, 20.40, 29.93, 33.17, 43.67, 44.90, 49.34, 63.24, 64.03, 111.10 and 214.16 ; Ms  $m/z$  : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> : 196.1462 (M<sup>+</sup>-36), found 196.1462 (M<sup>+</sup>-36); Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>2</sub> : C 61.91, H 9.09. found C 62.13, H 9.02.

**R-143** :  $[\alpha]_D = -16.3^\circ$  ( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3450 and 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.95 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 2-Me), 1.24 (3H, s, 1-Me), 1.44 and 1.53 (each 3H, each s, 2×Me), 1.85-1.95 (2H, m, 3- and 5-H), 2.11-2.20 (1H, m, 2-H), 2.19 (3H, s, Ac) and 2.69-2.76 (2H, m, 4- and 5-H); Ms  $m/z$  : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> : 196.1462 (M<sup>+</sup>-36), found 196.1458 (M<sup>+</sup>-36).

#### **(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-Acetyl-4-(1-chloro-1-methylethyl)-1-triethylsiloxy-1,2-dimethylcyclopentane (144)**

化合物 **S-143** (12.7 g, 55.1 mmol) を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) に溶解し、2,6-lutidine (23.6 g, 220 mmol) を加え、アルゴン気流下-30°C において TESOTf (26.0 g, 110 mmol) をゆっくりと滴加する。-30°C において 2 時間攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100 mL) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL×2) で抽出し、得られた有機層を水 (200 mL×2)、飽和食塩水

(200 mL×2) で順次洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **144** (16.7 g, 87.5 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -54.4° (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1715 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.55 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, d, J = 7.3 Hz, 2-Me), 1.23 (3H, s, 1-Me), 1.41 and 1.53 (each 3H, each s, 2×Me), 1.75-2.18 (3H, m, 2-H and 5-H<sub>2</sub>), 2.20 (3H, s, Ac), 2.53 (1H, dd, J = 7.3 and 7.6 Hz, 3-H), 3.01 (1H, dt, J = 7.9 and 9.8 Hz, 4-H); <sup>13</sup>C-NMR δ : 3.92, 4.39, 12.73, 18.63, 21.97, 30.32, 41.85, 43.09, 44.03, 48.38, 61.52, 143.52 and 208.94 ; Ms <sup>m/z</sup> : calcd for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>SiClO<sub>2</sub> : 346.2095 (M<sup>+</sup>), found 346.2088 (M<sup>+</sup>).

**(E)-Ethyl 3-[(1'*R*,2'*R*,3'*S*,5'*R*)-5'-(1''-chloro-1''-methylethyl)-3'-triethylsiloxy-2',3'-dimethylcyclopentyl]-2-butenolate (145)**

(EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (2.76 g, 13.0 mmol) を無水 THF (20 mL) に溶解し、アルゴン気流下-15°Cにおいて *n*BuLi (1.0 M-THF solution, 12.5 mL, 12.5 mmol) をゆっくりと滴加する。同温において 30 分間攪拌した後、化合物 **144** (1.50 g, 4.33 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を加え、加熱還流しながら 12 時間攪拌した後、反応溶液を 0°C に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **145** (1.72 g, 95.6 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -16.0° (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.65 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.83 (3H, d, J = 6.3 Hz, 2'-Me), 0.95 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86-0.95 (1H, m, 2'-H), 1.19 (3H, s, 1''-Me), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, s, 1''-Me), 1.64 (3H, s, 3'-Me), 1.95-2.09 (3H, m, 5'-H and 4'-H<sub>2</sub>), 2.13 (3H, s, 3-Me), 2.22-2.32 (1H, m, 1'-H), 4.13 (2H, q, J = 7.3 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) and 4.69 (1H, br s, olefinic proton); <sup>13</sup>C-NMR δ : 6.65, 7.10, 14.30, 14.66, 19.93, 25.52, 29.69, 46.77, 47.29, 50.58, 59.47, 61.28, 81.26, 110.68, 117.24, 145.83 and 166.63; Ms <sup>m/z</sup> : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>SiClO<sub>3</sub> : 416.2513 (M<sup>+</sup>), found 416.2493 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>SiClO<sub>3</sub> : C 63.35, H 9.91. found C 63.73, H 10.04.

### **Ethyl (5*R*,6*S*)-6-triethylsiloxy-3,5,6,9-tetramethyldeca-2,8-dienoate (146)**

金属 Sm 粉 (6.91 g, 46.0 mmol) とモレキュラーシーブス (4 Å, 1 g) を入れた無水 THF 溶液 (50 mL) に、アルゴン気流下室温において 1,2-diiodoethane (11.8 g, 41.8 mmol) の無水 THF 溶液 (30 mL) をゆっくりと滴加する。滴加終了後 30 分間攪拌し、HMPA (6.0 mL) を滴加して 10 分間攪拌する。次に化合物 **145** (5.81 g, 13.9 mmol) の無水 THF 溶液 (30 mL) をゆっくりと滴加する。15 分間攪拌後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (2 mL)、セライト (100 g) 及び Et<sub>2</sub>O (400 mL) を加えて反応溶液に空気を通気する。反応溶液が濃紫色から黄色に変色したことを確認した後セライト濾過を行って不溶物を取り除く。得られた有機層を水 (200 mL×2)、飽和食塩水 (200 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (15:1, v/v) 流分より化合物 **146** (*E/Z*-mixture, 4.48 g, 91.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1720 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.59 (6H, q, *J* = 7.9 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.78 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 5-Me), 0.99 (9H, t, *J* = 7.9 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.82-0.89 (2H, m, 7-H<sub>2</sub>), 1.18 (3H, s, 6-Me), 1.28 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.61 (3H, s, 9-Me), 1.72 (3H, s, 9-Me), 1.73-1.84 (1H, m, 5-H), 2.11 (3H, s, 3-Me), 2.18 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, 4-H<sub>2</sub>), 4.09-4.18 (2H, m, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.16-5.22 (1H, m, 8-H) 5.64 and 5.73 (total 1H, each s, 2-H); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 6.99, 7.25, 7.26, 14.13, 14.35, 18.09, 18.47, 22.71, 29.38, 29.68, 29.72, 31.95, 40.26, 59.43, 77.96, 116.87, 117.69 and 120.41; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si: 353.2511 (M<sup>+</sup>), found 353.2508 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si: C 69.05, H 11.06. found C 69.18, H 10.65.

### **A mixture of (2*S*,3*R*,5*R*)- and (2*S*,3*R*,5*S*)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2,3,5-trimethyl-2-(3-methyl-2-butenyl)tetrahydrofuran (147)**

化合物 **146** (0.86 g, 2.44 mmol) を無水 THF (30 mL) に溶解し、TBAF (1.0 M-THF solution, 4.87 mL, 4.87 mmol) を加え室温において 12 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (30 mL) を加えて EtOAc (50 mL×2) で抽出し、得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (12:1, v/v) 流分より化合物 **147** (0.65 g, 100 %) (*cis*-**147**: *trans*-**147** = 1:3.6 mixture) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2970 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.97 (0.75H, d, *J* = 6.8 Hz,

3-Me), 0.99 (2.25H, d,  $J = 6.8$  Hz, 3-Me), 1.14 (0.75H, s, 2-Me), 1.16 (2.25H, s, 2-Me), 1.25 (0.75H, s, 5-Me), 1.26 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (2.25H, s, 5-Me), 1.59 (3H, s, 3'-Me), 1.73 (3H, s, 3'-Me), 1.93-2.50 (5H, m, 3-H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$  and 1'-H<sub>2</sub>), 2.54-2.67 (2H, m, 4-H<sub>2</sub>), 4.06-4.20 (2H, m,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) and 5.24-5.35 (1H, m, 2'-H);  $^{13}\text{C-NMR } \delta$ : (*trans*-147) 5.74, 13.39, 14.12, 17.93, 25.82, 25.97, 28.28, 33.90, 43.28, 44.55, 47.88, 60.14, 78.97, 84.97, 120.33, 142.65 and 171.19. (*cis*-147) 6.52, 12.44, 14.15, 17.93, 25.43, 25.98, 28.80, 34.18, 43.48, 44.16, 47.06, 60.14, 79.32, 85.04, 120.33, 142.65 and 171.19; Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$ : 268.2038 ( $\text{M}^+$ ), found 268.2048 ( $\text{M}^+$ ).

**(2*S*,3*R*,5*S*)- and (2*S*,3*R*,5*R*)-5-Ethoxycarbonylmethyl-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,5-trimethyltetrahydrofuran (*cis*-148) and (*trans*-148)**

化合物 147 (*cis/trans*-mixture, 3.22 g, 11.9 mmol) を EtOH (60 mL) に溶解し、-78°Cにおいて攪拌しながらオゾンを通気する。反応溶液が薄い青色を呈したことを確認し、オゾンの通気を停止して同温にて 15 分間攪拌する。アルゴンを通気し反応系内のオゾンを除き、 $\text{NaBH}_4$  (0.45 g, 12.0 mmol) を加えて反応溶液を攪拌しながら、ゆっくりと 0°Cまで昇温する。同温にて 1 時間攪拌し、acetone (2 mL) を加えて 15 分間攪拌した後、反応溶液を減圧下溶媒留去して得られた残渣に  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) を加え、セライト濾過することにより不溶物を取り除く。濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1 v/v) 流分より化合物 *cis*-148 と *trans*-148 の混合物 (2.18 g, 75.1%) を無色油状物として得。

**Procedure for separation of compounds (*cis*-148) and (*trans*-148) by means of HPLC**

化合物 *cis*-148 と *trans*-148 の混合物 (20 mg) を hexane- $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL, 4:1, v/v) に溶解し、以下の条件において HPLC の流出液より化合物 *cis*-148 及び *trans*-148 を約 1 : 3.6 の割合で各々無色油状物として得。

{ HPLC condition I }

column : Waters 5SL (silica gel)  
column size : 250mm × 4.6 φ  
column temp : 25°C  
flow rate : 3 mL/min  
UV detection : 210nm  
(wave length)  
solvent : hexane-Et<sub>2</sub>O (16:1, v/v)

{ HPLC condition II }

column : Waters 5SL (silica gel)  
column size : 250mm × 6.0 φ  
column temp : 30°C  
flow rate : 10 mL/min  
UV detection : 210nm  
(wave length)  
solvent : hexane-Et<sub>2</sub>O (14:1, v/v)

**(cis-148)**:  $[\alpha]_D = 65.2^\circ$  ( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3430, 2980 and 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.94 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 3-Me), 1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (3H, s, 2-Me), 1.31 (3H, s, 5-Me), 1.62 (1H, t,  $J = 12.5$  Hz, 4-H), 1.72-1.82 (2H, m, 1'-H<sub>2</sub>), 2.25 (1H, dd,  $J = 6.9$  and 12.5 Hz, 4-H), 2.28-2.35 (1H, m, 3-H), 2.47 (2H, br s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.01 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz, 2'-H<sub>2</sub>) and 4.13 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  : 13.18, 14.08, 24.74, 28.30, 35.98, 43.88, 44.45, 46.83, 59.57, 60.18, 80.13, 86.08 and 170.75; Ms  $m/z$  : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> : 244.3263 (M<sup>+</sup>), found 244.3259 (M<sup>+</sup>).

**(trans-148)**:  $[\alpha]_D = 49.1^\circ$  ( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3430, 2980 and 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.96 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 3-Me), 1.26 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, s, 2-Me), 1.31 (3H, s, 5-Me), 1.73-1.90 (2H, m, 1'-H<sub>2</sub>), 1.83 (1H, t,  $J = 12.5$  Hz, 4-H), 2.01 (1H, dd,  $J = 6.6$  and 12.5 Hz, 4-H), 2.17-2.36 (1H, m, 3-H), 2.57 and 2.64 (each d, each 1H,  $J = 13.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.03 (2H, t,  $J = 10.6$  Hz, 2'-H<sub>2</sub>) and 4.14 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  : 13.18, 14.04, 25.31, 27.54, 36.19, 43.62, 45.37, 47.78, 59.30, 60.33, 79.55, 85.91 and 170.84; Ms  $m/z$  : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> : 244.3263 (M<sup>+</sup>), found 244.3266 (M<sup>+</sup>).

**(2S,3R,5S)-2-Ethenyl-5-ethoxycarbonyl-2,3,5-trimethyltetrahydrofuran (150)**

化合物 **cis-148** (1.70 g, 6.96 mmol) を無水 THF (35 mL) に溶解し、(*o*-NO<sub>2</sub>)PhSeCN (2.41 g, 10.4 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて *n*Bu<sub>3</sub>P (2.10 g, 10.4 mmol) を



ゆっくりと滴加する。反応溶液を室温まで昇温して5時間攪拌した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) に溶解し、アルゴン気流下  $0^\circ\text{C}$  において *m*CPBA (7.72 g, 45.0 mmol) をゆっくりと加える。同温において30分間攪拌した後、10%- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (50 mL) 及び飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) を加えて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL $\times$ 3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で順次洗浄する。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (6:1, v/v) 流分より化合物 **150** (1.42 g, 90.5 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_{\text{D}} = 60.1^\circ$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960 and 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 3-Me), 1.26 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (3H, s, 2-Me), 1.35 (3H, s, 5-Me), 1.71 (1H, t,  $J = 12.4$  Hz, 4-H), 1.99 (1H, dd,  $J = 6.3$  and 12.4 Hz, 4-H), 2.20-2.33 (1H, m, 3-H), 2.61 and 2.72 (each 1H, each d,  $J = 14.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 4.14 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.08 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz, olefinic proton), 5.27 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, olefinic proton) and 5.78 (1H, dd,  $J = 10.7$  and 17.2 Hz, olefinic proton);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 14.10, 14.13, 26.38, 27.76, 43.30, 46.71, 60.06, 79.86, 85.27, 113.29, 140.75 and 170.91; Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : 226.1569 ( $\text{M}^+$ ), found 226.1578 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : C 68.99, H 9.80. found C 68.70, H 9.85.

#### (+)-Nemorensic acid (**79**)

化合物 **150** (42 mg, 0.19 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  において攪拌しながらオゾンを通気する。反応溶液が薄い青色を呈したことを確認し、オゾンの通気を停止して同温にて30分間攪拌する。アルゴンを通気し反応系内のオゾンを除き、 $\text{Ph}_3\text{P}$  (75 mg, 0.29 mmol) を加え、反応溶液を攪拌しながらゆっくりと室温まで昇温する。反応溶液を減圧下溶媒留去して得られた残渣に  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) を加え、セライト濾過することにより不溶物を取り除く。濾液を減圧下溶媒留去して得られた未精製の化合物 **151** を 2-methyl-2-butene (53 mg, 0.76 mmol) 及び  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (23 mg, 0.19 mmol) を溶解した  $\text{H}_2\text{O}$  (0.4 mL) と *t*BuOH (1.5 mL) の混合溶液に加え、次いで室温においてゆっくりと  $\text{NaClO}_2$  (51 mg, 0.57 mmol) を加える。同温で1時間攪拌した後、飽和食塩水 (30 mL)、 $\text{NaCl}$  (3 g) 及び 1N-HCl (5 mL) を加えて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL $\times$ 3) で抽出する。得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄して有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣を  $\text{MeOH}$  (2 mL) に溶解し、2N-NaOH (1 mL) を加えて5

時間攪拌しながら加熱還流し、反応溶液を 0°C に冷却して水 (10 mL) を加え CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL×2) で洗浄した後、1N-HCl を加えて pH=1~2 に調製して減圧下溶媒留去する。得られた残渣を MeOH (5 mL) に溶解して濾過を行い、不溶物を除いた濾液を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Waters C18 Sep-Pak cartridge) に付し、H<sub>2</sub>O-MeOH (19:1, v/v) 流分より (+)-nemorensic acid **79** (29.6 mg, 72.2 % (3 steps)) を無色粉末として得。mp : 174 - 176.5° {lit<sup>38)</sup>., 174 - 178° }; [α]<sub>D</sub> = 88.1° (c = 0.1, EtOH) {lit<sup>38)</sup>., [α]<sub>D</sub> = 87° (c = 0.84, EtOH)}; IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2970 and 1705 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.00 (3H, d, J = 6.9 Hz, 3-Me), 1.34 (3H, s, 2-Me), 1.42 (3H, s, 5-Me), 1.83 (1H, t, J = 12.5 Hz, 4-H), 2.09 (1H, dd, J = 6.8 and 12.5 Hz, 4-H), 2.30-2.44 (1H, m, 3-H) and 2.64 (2H, dd, J = 14.5 and 14.5 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); Ms <sup>m/z</sup>: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> : 216.0998 (M<sup>+</sup>), found 216.0998 (M<sup>+</sup>).

#### (2*S*,3*R*,5*R*)-2-Ethenyl-5-ethoxycarbonyl-2,3,5-trimethyltetrahydrofuran (**153**)

化合物 *trans*-**148** (3.0 g, 12.3 mmol) を無水 THF (60 mL) に溶解し、(*o*-NO<sub>2</sub>)PhSeCN (3.63 g, 15.6 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において *n*Bu<sub>3</sub>P (6.3 g, 31.3 mmol) をゆっくりと滴加する。反応溶液を室温まで昇温して 5 時間攪拌した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0°C において *m*CPBA (11.6 g, 67.5 mmol) をゆっくりと加える。同温において 30 分間攪拌した後、10%-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄する。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (6:1, v/v) 流分より化合物 **153** (2.38 g, 85.5 % (2 steps)) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 55.3° (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2980 and 1745 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.96 (3H, d, J = 6.9 Hz, 3-Me), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, s, 2-Me), 1.36 (3H, s, 5-Me), 1.71 (1H, t, J = 12.5 Hz, 4-H), 1.99 (1H, dd, J = 6.3 and 12.5 Hz, 4-H), 2.20-2.33 (1H, m, 3-H), 2.58-2.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.12 (2H, q, J = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.07 (1H, d, J = 10.7 Hz, olefinic proton), 5.26 (1H, d, J = 17.2 Hz, olefinic proton) and 5.79 (1H, dd, J = 10.7 and 17.2 Hz, olefinic proton); <sup>13</sup>C-NMR δ : 14.06, 14.10, 26.84, 27.57, 43.35, 44.97, 47.79, 60.06, 79.42, 85.10, 113.19, 140.64 and 170.98; Anal. calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> : C 68.99, H 9.80. found C 68.69, H 9.96.

### ***trans*-Nemorensic acid (155)**

化合物 **153** (50 mg, 0.22 mmol) を用いて、(+)-nemorensic acid **79** の製法の同様に処理し、*trans*-nemorensic acid **155** (38.0 mg, 80.0 %) を無色油状物として得。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 48.8° (*c* = 0.1, CHCl<sub>3</sub>) {lit<sup>38)</sup>, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 55.4° (*c* = 0.99, CHCl<sub>3</sub>)}; IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2990 and 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.95 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, 3-Me), 1.29 (3H, s, 2-Me), 1.36 (3H, s, 5-Me), 1.76 (1H, t, *J* = 12.5 Hz, 4-H), 2.03 (1H, dd, *J* = 6.6 and 12.5 Hz, 4-H), 2.24-2.38 (1H, m, 3-H), 2.53 and 2.54 (each 1H, each d, *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); Ms *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>: 216.0998 (M<sup>+</sup>), found 216.0977 (M<sup>+</sup>).

### ***trans*-Nemorensic acid dimethyl ester (156)**

*trans*-nemorensic acid **155** (24 mg, 0.11 mmol) を無水 DMF (4 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0.44 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて MeI (40 mg, 0.28 mmol) をゆっくり滴加する。反応溶液を室温まで昇温して3時間攪拌し、反応溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (10 mL) を加えて EtOAc (30 mL×3) で抽出する。得られた有機層を水 (30 mL×2)、飽和食塩水 (30 mL×2) で順次洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1, v/v) 流分より *trans*-nemorensic acid dimethyl ester **156** (19.2 mg, 70.5 %) を無色油状物として得。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 60.8° (*c* = 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, 3-Me), 1.25 (3H, s, 2-Me), 1.34 (3H, s, 5-Me), 1.92 (1H, t, *J* = 12.5 Hz, 4-H), 2.04 (1H, dd, *J* = 6.8 and 6.9 Hz, 4-H), 2.59-2.79 (3H, m, 3-H and 1'-H<sub>2</sub>), 3.66 (3H, s, OMe) and 3.74 (3H, s, OMe); Ms *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 244.2834 (M<sup>+</sup>), found 244.2844 (M<sup>+</sup>).

## 第四節 第二章第一節の実験

### General procedure for the formation of formates from various alcohols (procedure A)

アルコール体 (10.0 mmol) 及び formic acid (0.84 g, 18.0 mmol) を無水  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) に溶解し、アルゴン気流下  $0^\circ\text{C}$  において DCC (4.20 g, 20.0 mmol) の無水  $\text{CHCl}_3$  (30 mL) をゆっくりと加える。反応終了後 0.1N-HCl (20 mL) を加え、反応溶液をセライト濾過して得られた濾液を  $\text{CHCl}_3$  (50 mL $\times$ 3) で抽出する。すべての有機層を合わせ、水 (50 mL $\times$ 3)、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で順次洗浄した後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、対応する formyl ester 体を得る。

### General procedure for cleavage of formyl ester (procedure B)

Formyl ester 体 (1.0 mmol) の無水 THF 溶液 (30 mL) に、アルゴン気流下  $0^\circ\text{C}$  において、 $\text{SmI}_2$  (5.0 mmol) の無水 THF-HMPA (20:1, v/v, 5 mL) 溶液をゆっくりと滴加する。同温にて5分間攪拌した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20 mL)、セライト (20 g) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) を加え、反応溶液に空気を通気する。反応溶液が濃紫色から黄色に変色したことを確認してセライト濾過を行い、得られた濾液を水 (50 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。得られた有機層を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、対応するアルコール体を得る。

### General procedure for conversion of formyl ester to *o*-silyl ethers (procedure C)

Formyl ester 体 (1.0 mmol) の無水 THF 溶液 (30 mL) に、アルゴン気流下  $0^\circ\text{C}$  において、 $\text{SmI}_2$  (5.0 mmol) の無水 THF-HMPA (20:1, v/v, 5 mL) 溶液をゆっくりと滴加する。5分間攪拌した後、TBSCl または TESCl (2.5 mmol) の無水 THF 溶液 (10 mL) をゆっくりと加える。さらに5分間攪拌した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20 mL)、セライト (20 g) 及び  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) を加えて反応溶液に空気を通気する。反応溶液が濃紫色から黄色に変色したことを確認してセライト濾過を行い、得られた濾液を水 (50 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (50 mL $\times$ 2) で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。得られた有機層を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、対応する

silylether 体を得る。

### 1-Formyloxy-3-phenylpropane (157)

3-Phenyl-1-propanol (1.12 g, 8.2 mmol) を前述の procedure A と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (25:1, v/v) 流分より、化合物 **157** (0.99 g, 73.3 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.99 (2H, tt,  $J$  = 6.6 and 8.1 Hz, 2-H<sub>2</sub>), 2.70 (2H, t,  $J$  = 8.1 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 4.18 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz, 1-H<sub>2</sub>), 7.16-7.32 (5H, m, ArH) and 8.07 (1H, s, CHO); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 29.61, 31.44, 62.48, 125.55, 127.86, 127.94, 140.79 and 160.35; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 164.0837 (M<sup>+</sup>), found 164.0833 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: C 73.14, H 7.34. found C 73.17, H 7.51.

### Cleavage of formyl ester (157)

化合物 **157** (0.65 g, 4.0 mmol) を前述の procedure B と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (6:1, v/v) 流分より、化合物 **158** (0.54 g, 100 %) を無色油状物として得。尚、得られた化合物 **158** の NMR、IR 及び各種機器スペクトルデータは 3-phenyl-1-propanol のそれと完全に一致した。

### 1-Triethylsiloxy-3-phenylpropane (159)

化合物 **157** (0.32 g, 2.0 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane 流分より化合物 **159** (0.48 g, 97.2 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 2880 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.60 (6H, q,  $J$  = 8.1 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (9H, t,  $J$  = 8.1 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.74 (2H, dt,  $J$  = 6.4 and 7.6 Hz, 2-H<sub>2</sub>), 2.68 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.64 (2H, t,  $J$  = 6.4 Hz, 1-H<sub>2</sub>) and 7.14-7.30 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 4.42, 6.66, 32.06, 34.46, 61.89, 125.53, 128.12, 128.30 and 142.04; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si: 251.1831 (M<sup>+</sup>), found 251.1854 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>OSi: C 72.05, H 10.48. found C 72.17, H 10.58.

### **1-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3-phenylpropane (160)**

化合物 **157** (0.19 g, 1.16 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane 流分より化合物 **160** (0.29 g, 99.7 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2950 and 2860 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.05 (6H, s, 2 × SiMe), 0.91 (9H, s, *tert*-Bu), 1.78-1.89 (2H, m, 2-H<sub>2</sub>), 2.62 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.58 (2H, t,  $J$  = 6.3 Hz, 1-H<sub>2</sub>) and 7.15-7.29 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : -5.29, 18.30, 25.96, 32.10, 34.48, 62.28, 125.65, 128.24, 128.45 and 142.19; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>OSi: 251.1831 (M<sup>+</sup>), found 251.1855 (M<sup>+</sup>).

### **(*E/Z*)-4-*tert*-Butyl-1-formyloxycyclohexane (161)**

(*E/Z*)-4-*tert*-Butyl-cyclohexyl alcohol (1.61 g, 10.3 mmol) を前述の procedure A と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (20:1, v/v) 流分より、化合物 **161** (1.54 g, 81.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2950, 2860 and 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.82 (6H, s, *tert*-Bu), 0.83 (3H, s, *tert*-Bu), 0.92-2.06 (9H, m, 4-H and 2-, 3-, 5- and 6-H<sub>2</sub>), 4.66-4.78 (0.7H, m, 1-H), 5.09-5.14 (0.3H, m, 1-H), 7.99 (0.7H, s, CHO) and 8.04 (0.3H, s, CHO); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 21.09, 24.94, 26.94, 27.06, 27.16, 31.59, 31.75, 32.10, 46.58, 47.04, 68.60, 72.69, 159.77 and 159.81; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>: 185.1541 (M<sup>+</sup>), found 185.1548 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>: C 71.69, H 10.94. found C 71.55, H 10.93.

### **Cleavage of formyl ester (161)**

化合物 **161** (0.41g, 2.22mmol) を前述の procedure B と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より、化合物 **162** (0.35g, 100%) を無色油状物として得。尚、得られた化合物 **162** の NMR、IR 及び各種機器スペクトルデータは (*E/Z*)-4-*tert*-butyl-cyclohexyl alcohol のそれと完全に一致した。

### **(*E/Z*)-4-*tert*-Butyl-1-triethylsilyloxycyclohexane (163)**

化合物 **161** (0.34 g, 1.84 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (29:1, v/v) 流

分より化合物 **163** (0.50 g, 100 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2955 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.52 (6H, q,  $J$  = 7.9 Hz, 3  $\times$  SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (9H, s, *tert*-Bu), 0.89 (9H, t,  $J$  = 7.9 Hz, 3  $\times$  SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86-1.26 (5H, m, 4-H and 3- and 5-H<sub>2</sub>), 1.65-1.85 (4H, m, 2- and 6-H<sub>2</sub>) and 3.34-3.45 (1H, m, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 4.80, 6.73, 25.73, 27.51, 32.12, 36.36, 47.06 and 71.71; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>OSi : 270.2379 (M<sup>+</sup>), found 270.2375 (M<sup>+</sup>).

#### **(E/Z)-1-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4-*tert*-butylcyclohexane (164)**

化合物 **161** (0.1 g, 0.54 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (29:1, v/v) 流分より化合物 **164** (0.13 g, 88.5 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>) : 2950 and 2860 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.05 (6H, s, 2  $\times$  SiMe), 0.84 (9H, s, *tert*-Bu), 0.88 (9H, s, *tert*-Bu), 0.96-1.31 (5H, m, 4-H and 3- and 5-H<sub>2</sub>), 1.74-1.92 (4H, m, 2- and 6-H<sub>2</sub>) and 3.42-3.53 (1H, m, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : -4.11, 18.20, 25.87, 25.97, 27.73, 32.27, 36.51, 47.32 and 72.01; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>OSi : 271.2457 (M<sup>+</sup>), found 271.2444 (M<sup>+</sup>).

#### **(2E)-1-Formyloxy-3-phenyl-2-propene (165)**

Cinnamyl alcohol (0.80 g, 6.0 mmol) を前述の procedure A と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (15:1, v/v)流分より、化合物 **165** (0.93 g, 95.2 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 4.80 (2H, d,  $J$  = 6.4 Hz, 1-H<sub>2</sub>), 6.72 (1H, dt,  $J$  = 6.4 and 16.0 Hz, 2-H), 6.66 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz, 3-H), 7.23-7.40 (5H, m, Ar) and 8.10 (1H, s, CHO); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 63.84, 122.10, 126.23, 127.74, 128.19, 134.09, 135.63 and 160.26; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> : 162.0681 (M<sup>+</sup>), found 162.0662 (M<sup>+</sup>).

#### **Cleavage of formyl ester (165)**

化合物 **165** (0.23 g, 1.42 mmol) を前述の procedure B と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (15:1, v/v) 流分より化合物 **166** (0.19 g, 97.7 %) を無色油状物として得。尚、得られた化合物 **166** の NMR、IR 及び各種機器スペクトルデータは cinnamyl alcohol のそれと完全に一致した。

### **(2E)-1-Triethylsiloxy-3-phenyl-2-propene (167)**

化合物 **165** (0.12 g, 0.74 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (20:1, v/v) 流分より化合物 **167** (0.18 g, 98.2 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.59 (6H, q,  $J$  = 7.9 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (9H, t,  $J$  = 7.9 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.27 (2H, d,  $J$  = 5.1 Hz, 1-H<sub>2</sub>), 6.22 (1H, dt,  $J$  = 5.1 and 15.8 Hz, 2-H), 6.53 (1H, d,  $J$  = 15.8 Hz, 3-H) and 7.12-7.32 (5H, m, ArH); <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 4.40, 6.55, 63.24, 126.13, 127.02, 128.20, 128.75, 129.37 and 136.88; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>OSi : 248.1596 (M<sup>+</sup>), found 248.1605 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>OSi : C 72.52, H 9.74. found C 72.01, H 9.74.

### **Formyloxybenzene (168)**

Phenol (1.0 g, 10.6 mmol) を前述の procedure A と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (10:1, v/v) 流分より、化合物 **168** (1.12 g, 86.5 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2930 and 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 7.13-7.45 (5H, m, ArH) and 8.32 (1H, s, CHO); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 120.95, 126.18, 129.53, 149.79 and 159.14; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> : 122.0368 (M<sup>+</sup>), found 122.0341 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> : C 68.84, H 4.95. found C 68.80, H 5.06.

### **Cleavage of formyl ester (168)**

化合物 **168** (0.21 g, 1.71 mmol) を前述の procedure B と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、pentane-Et<sub>2</sub>O (20:1, v/v) 流分より、化合物 **168** (0.16 g, 99.3 %) を無色固体として得。尚、得られた化合物 **168** の NMR、IR 及び各種機器スペクトルデータは phenol のそれと完全に一致した。

### **Phenyl triethylsilyl ether (170)**

化合物 **168** (0.56 g, 4.6 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、pentane 流分より化合物 **170** (0.84 g, 88.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.74 (6H, q,  $J$  = 8.2 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (9H, t,  $J$  = 8.2 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.83-6.95 (3H, m, ArH) and 7.18-7.25 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 5.02, 6.45, 119.82, 121.13, 129.25 and



155.60; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>OSi : 208.1283 (M<sup>+</sup>), found 208.1279 (M<sup>+</sup>).

### **Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclopentane-1-carboxylate (172)**

Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-isopropenyl-2-methylcyclopentane-1-carboxylate<sup>10,11)</sup>  
(2.20 g, 11.1 mmol) を EtOAc (50 mL) に溶解し、10% Pd-C (50 mg) を加えて水素気流下 12 時間攪拌する。反応溶液をセライト濾過して得られた濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (6:1, v/v) 流分より化合物 **172** (2.0 g, 91.0 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -16.8° (*c* = 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 3430, 2960 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.86 and 0.89 (each 3H, each d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.05 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 1.54 (1H, dq, *J* = 6.8, 6.8 and 13.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67-1.89 (2H, m, 4-H<sub>2</sub>), 2.05-2.17 (1H, m, 2-H), 2.23-2.36 (1H, m, 1-H), 3.70 (3H, s, OMe) and 3.67-3.80 (1H, m, 3-H); <sup>13</sup>C-NMR δ : 16.92, 19.59, 20.30, 32.03, 36.77, 46.77, 47.46, 53.81, 78.15 and 176.89; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> : 200.1412 (M<sup>+</sup>), found 200.1427 (M<sup>+</sup>).

### **Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-formyloxy-5-isopropyl-2-methylcyclopentanecarboxylate (171)**

化合物 **172** (1.0 g, 5.0 mmol) を前述の procedure A と同様の方法で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (7:1, v/v) 流分より化合物 **171** (1.0 g, 87.0 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -31.4° (*c* = 1.5, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 2960 and 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.86 and 0.89 (each 3H, each d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me), 1.59 (1H, dq, *J* = 6.8, 6.8 and 13.5 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (2H, dd, *J* = 5.9 and 9.1 Hz, 4-H<sub>2</sub>), 2.08-2.16 (1H, m, 1-H), 2.25-2.42 (2H, m, 2- and 5-H), 3.70 (3H, s, OMe), 4.78 (1H, q, *J* = 5.9 Hz, 3-H) and 8.05 (1H, s, CHO); <sup>13</sup>C-NMR δ : 16.44, 18.99, 19.94, 31.06, 33.74, 44.83, 46.98, 53.40, 79.33, 159.99 and 174.62; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> : 229.1440 (M<sup>+</sup>), found 229.1433 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> : C 63.13, H 8.83. found C 63.28, H 8.34.

### **Cleavage of formyl ester (171)**

化合物 **171** (0.13 g, 0.57 mmol) を前述の procedure B と同様の方法で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (7:1, v/v) 流

分より化合物 **172** (0.11 g, 95.8 %) を無色油状物として得。尚、得られた化合物 **172** の NMR、IR 及び各種機器スペクトルデータは原料として調製した化合物 **172** のそれと完全に一致した。

#### **Methyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-isopropyl-2-methyl-3-triethylsiloxycyclopentanecarboxylate (173)**

化合物 **171** (0.33 g, 1.43 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (9:1, v/v) 流分より化合物 **173** (0.41 g, 92.2 %) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = -35.7° (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>) ; IR ν max (CHCl<sub>3</sub>) : 2960 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 0.51 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.83 and 0.85 (each 3H, each d, J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3 × SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me), 1.51 (1H, dq, J = 6.8, 6.8 and 13.5 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.63-1.78 (2H, m, 4-H<sub>2</sub>), 1.97-2.12 (2H, m, 1- and 5-H), 2.25-2.36 (1H, m, 2-H), 3.60 (3H, q, J = 5.9 Hz, 3-H) and 3.94 (3H, s, OMe); <sup>13</sup>C-NMR δ : 4.80, 6.70, 16.54, 19.69, 20.42, 32.16, 37.28, 46.07, 47.90, 53.42, 78.65 and 176.27; Ms <sup>m/z</sup>: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si : 308.1808 (M<sup>+</sup>), found 308.1822 (M<sup>+</sup>).

#### **4-tert-Butoxycarbonyl-1-(2-hydroxyethyl)piperazine (175)**

1-(2-Hydroxyethyl)piperazine (3.0 g, 23.1 mmol) を無水 DMF (90 mL) に溶解し、Et<sub>3</sub>N (5.13 g, 50.8 mmol) を加え、アルゴン気流下 -15°C において TBDPSCl (7.0 g, 25.3 mmol) の無水 DMF 溶液 (30 mL) を 1 時間かけて滴加する。反応溶液を 0°C まで昇温して 4 時間攪拌した後、飽和食塩水 (60 mL) および 1N-KOH (5 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (100 mL × 2) で抽出する。すべての有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 mL × 2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して減圧下溶媒留去する。得られた残留物を無水 CHCl<sub>3</sub> (50 mL) に溶解し Et<sub>3</sub>N (3.5 g, 34.7 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において Boc<sub>2</sub>O (6.54 g, 30 mmol) を加え 12 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (50 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (100 mL × 3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水 (100 mL × 2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して減圧下溶媒留去する。得られた残留物を無水 THF (50 mL) に溶解し、TBAF (1.0 M-THF solution, 50 mL, 50 mmol) を加えて 3 時間加熱還流する。反応溶液を室温になるまで放

冷し、飽和食塩水 (50 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 混液 (50 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、すべての有機層を合わせ無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 流分より化合物 **175** (2.35 g, 44.2 % (3 steps)) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3360 and 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.46 (9H, s, *tert*-Bu), 2.45-2.49 (6H, m, 2- and 6-H<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.64 (4H, t, *J* = 5.6 Hz, 3- and 5-H<sub>2</sub>) and 4.35 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 30.42, 50.80, 51.12, 51.43, 51.74, 52.05 and 132.69; Ms *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 230.1630 (M<sup>+</sup>), found 230.1650 (M<sup>+</sup>).

#### **4-*tert*-Butoxycarbonyl-1-(2-formyloxyethyl)piperazine (174)**

化合物 **175** (1.0 g, 4.35 mmol) を前述の procedure A と同様の方法で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 流分より化合物 **174** (0.80 g, 71.3 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 1730 and 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.46 (9H, s, *tert*-Bu), 2.45 (4H, t, *J* = 5.1 Hz, 2- and 6-H<sub>2</sub>), 2.67 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHO), 3.44 (4H, t, *J* = 5.1 Hz, 3- and 5-H<sub>2</sub>), 4.30 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHO) and 8.09 (1H, s, CHO); Ms *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 258.1579 (M<sup>+</sup>), found 258.1570 (M<sup>+</sup>).

#### **Cleavage of formyl ester (174)**

化合物 **174** (0.13 g, 0.57 mmol) を前述の procedure B と同様の方法 (ただし抽出溶媒は CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v)) で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 流分より、化合物 **175** (0.11 g, 87.0 %) を無色油状物として得。尚、得られた化合物 **175** の NMR、IR 及び各種機器スペクトルデータは原料として調製した化合物 **175** のそれと完全に一致した。

#### **4-*tert*-Butoxycarbonyl-1-(2-triethylsiloxyethyl)piperazine (176)**

化合物 **174** (0.19 g, 0.74 mmol) を前述の procedure C と同様の方法で処理して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 流分より化合物 **176** (0.28 g, 86.1 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2880 and 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.60 (6H, q, *J* = 7.8 and 15.7 Hz, 3×SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (9H,

t,  $J = 7.8$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46 (9H, s, *tert*-Bu), 2.46 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz, 2- and 6-H<sub>2</sub>), 2.52 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi-}$ ), 3.43 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz, 3- and 5-H<sub>2</sub>) and 3.75 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi-}$ ); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  : 4.24, 6.60, 28.38, 53.49, 60.49, 60.68, 79.44 and 154.65; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si : 344.2495 (M<sup>+</sup>), found 344.2469 (M<sup>+</sup>).

## 第五節 第二章第二節の実験

### 0.2 M-SmI<sub>2</sub>/HMPA THF 溶液 (以後 SmI<sub>2</sub>/HMPA 溶液と略す) の調製

金属 Sm 粉 (3.23 g, 21.0 mmol) を加えた無水 THF 溶液 (2.0 mL) にアルゴン気流下室温において 1,2-diiodoethane (5.64 g, 20.0 mmol) の無水 THF 溶液 (50 mL) をゆっくりと滴加しはじめる。滴加開始後約 1 分した時点において、反応溶液が濃青色を呈したことを確認し、反応溶液に無水 THF (46.5 mL) を加えて引き続き 30 分かけて先の 1,2-diiodoethane の無水 THF 溶液を滴加する。滴加終了後 30 分間攪拌し、無水 HMPA (3.6 mL, 20.0 mmol) を加えて 15 分間攪拌する。

### Procedure for deamination reaction of $\alpha$ -amino carbonyl compounds ( method A )

$\alpha$ -Amino carbonyl 化合物 (0.5 mmol) の無水 THF 溶液 (10 mL) に、アルゴン気流下 0°C において SmI<sub>2</sub>/HMPA 溶液 (12.5 mL, 2.5 mmol) をゆっくりと滴加する。次に proton source (MeOH, DMAE, pivalic acid) (1.25 mmol) の無水 THF 溶液 (5 mL) をゆっくりと滴下する。滴加終了後ゆっくりと反応系の温度を室温まで昇温する。反応終了後、空気を通気しながらセライトパウダー (約 20 g)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 mL) 及び Et<sub>2</sub>O (50 mL <) を加え、反応溶液の濃紫色が退色したことを確認した後、セライト濾過して不溶物を除去する。濾液を飽和食塩水 (100 mL×3) で洗浄し、有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的とする化合物を得る。

### Procedure for deamination reaction of $\alpha$ -amino carbonyl compounds ( method B )

$\alpha$ -Amino carbonyl 化合物 (0.5 mmol) の無水 THF 溶液 (10 mL) に、アルゴン気流下 0°C において SmI<sub>2</sub>/HMPA 溶液 (12.5 mL, 2.5 mmol) をゆっくりと滴加する。次に proton source (MeOH, DMAE, pivalic acid) (1.25 mmol) の無水 THF 溶液 (5 mL) をゆっくりと滴下し、滴加終了後ゆっくりと反応系の温度を室温まで昇温する。反応終了後、空気を通気しながらセライトパウダー (約 20 g)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 mL) 及び Et<sub>2</sub>O (50 mL <) を加え、反応溶液の濃紫色が退色したことを確認した後、セライト濾過して不溶物を除去する。得られた濾液に NaCl (10 g) 及び 20% -アンモニア水溶液 (20 mL) を加え、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留

去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的とする化合物を得る。

#### **Procedure for deamination reaction of compound (177)**

化合物 **177** (108 mg, 0.50 mmol) を、proton source として MeOH を用いて、method A に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (12:1, v/v) 流分より化合物 **185** (60 mg, 73.3 %) を無色油状物として得。

#### **Methyl 3-phenylpropionate (185)**

IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3040, 2960 and 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.61 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz, 2-H<sub>2</sub>), 2.93 (2H, t,  $J$  = 8.1 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.64 (3H, s, OMe) and 7.15-7.30 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 30.82, 35.57, 51.45, 126.14, 128.15, 128.39, 140.40 and 173.17; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 164.0837 (M<sup>+</sup>), found 164.0862 (M<sup>+</sup>).

#### **N-Methyl-L-phenylalanine methyl ester (178)**

化合物 **184** (0.55 g, 1.68 mmol) を MeOH (30 mL) に溶解し、10% Pd-C (50 mg) を加えて水素気流下室温において 12 時間攪拌する。反応溶液をセライト濾過して不溶物を除き、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 流分より化合物 **178** (0.36 g, 90.4 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3440, 2920 and 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.73 (3H, s, NMe), 3.14-3.51 (3H, m, 2-H and 3-H<sub>2</sub>), 3.70 (3H, s, OMe), 4.11-4.67 (1H, br s, NH) and 7.21-7.43 (5H, m, ArH); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 193.1103 (M<sup>+</sup>), found 193.1103 (M<sup>+</sup>).

#### **Procedure for deamination reaction of compound (178)**

化合物 **178** (107 mg, 0.55 mmol) を、proton source として MeOH を用いて、method A に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より化合物 **185** (65 mg, 71.1 %) を無色油状物として得。

#### **N-Benzyl-L-phenylalanine methyl ester (179)**

L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (2.0 g, 9.27 mmol) を無水 DMF (10 mL) に

溶解し、アルゴン気流下室温において benzaldehyde (0.87 g, 9.27 mmol) を加えて 12 時間攪拌する。次に NaBH<sub>3</sub>CN (1.2 g, 19.2 mmol) 及び MeOH (10 mL) を加えて 4 時間攪拌する。減圧下溶媒を留去して反応溶液に水 (30 mL) 及び 1N-KOH 水溶液 (2 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (30 mL×3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (10:1, v/v) 流分より化合物 **179** (1.82 g, 76.2 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3520, 2920 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.88 (2H, d,  $J$  = 6.7 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.48 (1H, m, 2-H), 3.62 (3H, s, OMe), 3.71-3.77 (2H, m, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.13-6.44 (1H, br s, NH) and 7.18-7.39 (10H, m, ArH); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 269.1416 (M<sup>+</sup>), found 269.1416 (M<sup>+</sup>).

#### Procedure for deamination reaction of compound (179)

化合物 **179** (402 mg, 1.51 mmol) を、proton source として MeOH を用いて、method A に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より化合物 **185** (208 mg, 85.0 %) を無色油状物として得。

#### *N,N*-Dimethyl-L-phenylalanine methyl ester (**180**)

L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (513 mg, 2.38 mmol) を無水 DMF (15 mL) に溶解し、NaH (60 % in oil, 0.48 g, 12.0 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において MeI (0.89 g, 5.95 mmol) を加えて 3 時間攪拌する。反応溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) を加えて EtOAc (30 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (30 mL×2) で洗浄して無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (5:1, v/v) 流分より化合物 **180** (344 mg, 69.8 %) を無色油状物として得。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 22.0° ( $c$  = 1.7, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2950 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.36 (6H, s, 2×NMe), 3.05 (2H, dd,  $J$  = 9.2 and 13.5 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.43 (1H, dd,  $J$  = 5.8 and 9.2 Hz, 2-H), 3.60 (3H, s, OMe) and 7.15-7.35 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 35.39, 41.43, 50.56, 69.16, 126.02, 127.97, 128.66, 162.07 and 171.39; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 207.2159 (M<sup>+</sup>), found 207.2179 (M<sup>+</sup>)

### Procedure for deamination reaction of compound (180)

化合物 **180** (366 mg, 1.77 mmol) を、proton source として MeOH を用いて、method A に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より化合物 **185** (261 mg, 90.1 %) を無色油状物として得。

### *N,N*-Dibenzyl-L-phenylalanine methyl ester (**181**)

L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (0.3 g, 1.39 mmol) を無水 DMF (30 mL) に溶解し、NaH (60 % in oil, 0.24 g, 6.0 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて BnBr (0.59 g, 3.48 mmol) を加える。反応溶液の温度をゆっくりと室温まで昇温した後 3 時間攪拌し、反応溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄して無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し hexane-EtOAc (10:1, v/v) 流分より化合物 **181** (0.36 g, 71.9 %) を無色油状物として得。

$[\alpha]_D = -14.7^\circ$  ( $c = 1.4$ , CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): 3030 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.95 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.53 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, 2-H), 3.62 (4H, br s, 2×NCH<sub>2</sub>Ph), 3.80 (3H, s, OMe) and 7.13-7.30 (15H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 35.78, 51.08, 54.46, 62.35, 72.09, 126.27, 126.94, 128.16, 128.18, 128.71, 129.42, 139.26 and 172.70; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 359.1885 (M<sup>+</sup>), found 359.1867 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: C 80.19, H 7.01, N 3.90. found C 80.30, H 7.26, N 4.11.

### Procedure for deamination reaction of compound (181)

化合物 **181** (128 mg, 0.36 mmol) を proton source として MeOH を用いて、method A に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より、化合物 **185** (54.1 mg, 92.5 %) を無色油状物として得。

### *N*-Acetyl-L-phenylalanine methyl ester (**182**)

L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (2.0 g, 9.27 mmol) を DMF (40 mL) に溶解し、DIPEA (3.0 g, 23.2 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて Ac<sub>2</sub>O (1.42 g, 13.9 mmol) をゆっくりと加える。同温にて 1 時間攪拌後、飽和食塩水溶液 (40 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混合溶媒 (50 mL×3) で抽出し、全ての有機層を飽和食塩



水溶液 (50 mL×2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥する。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1 v/v) 流分より化合物 **182** (1.92 g, 93.7%) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 89.7° (*c* = 0.4, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 3290, 3030, 1750 and 1660 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.99 (3H, s, Ac), 3.06-3.20 (1H, m, 3-H), 3.13 (1H, dd, *J* = 5.3 and 5.4 Hz, 2-H), 3.73 (3H, s, OMe), 4.86-4.93 (1H, m, 3-H), 7.06-7.11 (2H, m, ArH) and 7.22-7.34 (3H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR δ : 23.00, 37.76, 52.24, 53.07, 127.04, 128.50, 129.15, 135.79, 169.67 and 172.08; Ms *m/z* : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> : 221.1052 (M<sup>+</sup>), found 221.1080 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> : C 65.14, H 6.83, N 6.33. found C 64.90, H 6.76, N 6.11.

#### Procedure for deamination reaction of compound (**182**)

化合物 **182** (111mg, 0.50mmol) を proton source として MeOH を用いて、method A に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より化合物 **185** (81.3mg, 98.7%) を無色油状物として得。

#### *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-phenylalanine methyl ester (**183**)

*L*-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (1.0 g, 4.64 mmol) を THF-H<sub>2</sub>O (4:1, v/v) 混液 (30 mL) に溶解して、0°Cにおいて K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.88 g, 21.0 mmol) 及び Boc<sub>2</sub>O (1.44 g, 6.6 mmol) を加えて室温で 12 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (20 mL) 及び 1N-KOH 水溶液 (1 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (30 mL×3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水(50 mL×2)で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 流分より化合物 **183** (1.15 g, 92.4%) を無色油状物として得。[α]<sub>D</sub> = 18.8° (*c* = 2.0, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max (CHCl<sub>3</sub>): 3320, 2980, 1700 and 1695 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.33 (9H, s, *tert*-Bu), 3.16 (1H, dd, *J* = 4.3 and 13.3 Hz, 2-H), 3.73 (3H, s, OMe), 5.45-5.53 (2H, m, 3-H<sub>2</sub>) and 7.12-7.29 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR δ : 25.48, 28.22, 38.02, 56.16, 67.81, 126.42, 128.23, 129.35, 137.32, 155.86 and 177.43; Ms *m/z* : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> : 280.1549 (M<sup>+</sup>), found 280.1561 (M<sup>+</sup>).

### ***N*-Benzyloxycarbonyl-*N*-methyl-*L*-phenylalanine methyl ester (184)**

*L*-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (1.0 g, 4.64 mmol) を THF-H<sub>2</sub>O (4:1, v/v) 混液 (20 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.88 g, 21.0 mmol) を加え、0°Cにおいてゆっくりと Z-Cl (30 %-toluene solution, 3.96 mL, 6.96 mmol) を滴加し 12 時間攪拌する。減圧下 toluene, THF を留去し、反応溶液に飽和食塩水 (20 mL) 及び 1N-KOH 水溶液 (2 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (30 mL×3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残留物を無水 DMF (30 mL) に溶解し、NaH (60% in oil, 0.21 g, 5.25 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて MeI (1.04 g, 6.96 mmol) を加え、同温において 1 時間時間攪拌する。反応溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **184** (1.21 g, 79.9 % (2 steps)) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2970, 1740 and 1510 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.79 (3H, s, NMe), 3.29-3.33 (1H, m, 2-H), 3.71 (3H, s, OMe), 4.97-5.13 (4H, m, 3-H<sub>2</sub> and COCH<sub>2</sub>Ph) and 7.10-7.37 (10H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 31.55, 34.72, 52.10, 60.12, 67.00, 126.51, 127.74, 127.82, 127.95, 128.34, 128.68, 130.55, 136.92, 156.37 and 171.29.

### **$\delta$ -Valerolactam (187)**

*L*-Proline methyl ester **186** (200 mg, 1.74 mmol) を proton source として MeOH を用いて、method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より化合物 **187** (107 mg, 62.3 %) を無色油状物として得。尚、化合物 **187** の NMR, IR 及び各種機器データは  $\delta$ -valerolactam のそれとよく一致した。

### **(4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-*L*-proline isopropyl ester (188)**

化合物 **192** (1.0 g, 2.65 mmol) を EtOAc (50 mL) に溶解し、10% Pd-C (100 mg) を加えて水素気流下室温において 5 時間攪拌する。反応溶液をセライト濾過して不溶物質を除き、濾液を減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (4:1, v/v) 流分より化合物 **188** (0.70 g, 91.9 %) を無色油状

物として得。  $[\alpha]_D = -10.5^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3410, 2930 and 1745  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.09 (6H, s,  $2 \times \text{SiMe}$ ), 0.89 (9H, s, *tert*-Bu), 1.29 and 1.31 (each 3H, each d,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.17-2.32 (2H, m, 3- $\text{H}_2$ ), 3.28 (2H, dd,  $J = 2.1$  and 12.4 Hz, 2-H), 3.80-3.87 (1H, m, 4-H), 4.46-4.57 (2H, m, 5- $\text{H}_2$ ) and 5.13 (1H, septet,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : -5.00, 17.88, 18.35, 21.63, 25.63, 38.39, 53.58, 58.29, 70.16, 70.79 and 167.89;  $\text{Ms } m/z$ : calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$ : 288.1995 ( $\text{M}^+$ ), found 288.2002 ( $\text{M}^+$ ).

#### Isopropyl (4*R*)-5-amino-4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)pentanoate (189)

化合物 **188** (349 mg, 1.21 mmol) を、proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (1:1, v/v) 流分より化合物 **189** (310 mg, 88.1 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_D = 0.5^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3360, 2925, 1730 and 1655  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.06-0.17 (6H, m,  $2 \times \text{SiMe}$ ), 0.91 (9H, s, *tert*-Bu), 1.23 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.75-2.00 (2H, m, 3- $\text{H}_2$ ), 2.37 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz, 2- $\text{H}_2$ ), 2.89-3.07 (2H, m, 5- $\text{H}_2$ ), 3.99-4.18 (1H, m, 4-H), 4.97-5.06 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) and 5.67-6.54 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : -4.42, 17.88, 21.78, 25.64, 25.79, 29.24, 50.00, 67.91 and 172.69;  $\text{Ms } m/z$ : calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Si}$ : 290.2151 ( $\text{M}^+$ ), found 290.2136 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Si}$ : C 57.88, H 11.10, N 4.82. found C 58.00, H 11.23, N 5.00.

#### *N*-Benzyl-L-proline methyl ester (190)

L-Proline methyl ester (1.22 g, 9.46 mmol) を無水 DMF (50 mL) に溶解し、NaH (60 % in oil, 0.48 g, 12.0 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において BnBr (1.71 g, 10 mmol) を加える。反応溶液の温度をゆっくりと室温まで昇温した後 12 時間攪拌し、反応溶液に飽和食塩水 (40 mL) 及び 1N-KOH (2 mL) を加えて EtOAc (50 mL  $\times$  3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (50 mL  $\times$  2) で洗浄して無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、減圧下溶媒除去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し hexane-EtOAc (19:1, v/v) 流分より化合物 **190** (1.11 g, 54.9 %) を無色油状物として得。 $[\alpha]_D = -0.3^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2950 and 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.48-1.93 (4H, m, 3- and 5-H, and 4- $\text{H}_2$ ), 2.03-2.17 (1H, m, 3-H), 2.44 (1H, dt,  $J = 7.3$  and 8.7 Hz, 5-H), 2.85-2.92 (1H, m, 2-H), 2.90 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz,  $\text{NCHPh}$ ), 3.77 (3H, s, OMe), 4.19 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz,

NCHPh) and 7.21-7.38 (5H, m, ArH);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 21.40, 33.58, 40.81, 51.35, 53.58, 66.10, 71.44, 127.87, 128.31, 135.99, 137.44, 139.97 and 173.33; Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 295.1572 ( $\text{M}^+$ ), found 295.1562 ( $\text{M}^+$ ).

#### **Methyl 5-(benzylamino)pentanoate (191)**

化合物 **190** (602 mg, 2.04 mmol) を proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (19:1, v/v) 流分より化合物 **191** (498 mg, 82.2 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max ( $\text{CHCl}_3$ ): 3330, 2925 and 1715  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.42-1.73 (4H, m, 3- and 4-H<sub>2</sub>), 2.62-2.68 (2H, m, 2-H<sub>2</sub>), 3.06-3.11 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.25-3.36 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 3.64 (3H, s, OMe) and 7.21-7.35 (5H, m, ArH); Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : 297.1729 ( $\text{M}^+$ ), found 297.1714 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C 76.74, H 7.80, N 4.17. found C 76.90, H 7.76, N 4.30.

#### **(4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsiloxy)-L-proline isopropyl ester (192)**

(4R)-Hydroxy-L-proline (5.10 g, 38.9 mmol) を THF- KOH<sub>aq</sub> (1N) (4:1, v/v, 50 mL) に溶解し、0°Cにおいて Z-Cl (30 %-toluene solution, 22.2 mL, 39.0 mmol) をゆっくりと加える。12時間攪拌後、減圧下 THF 及び toluene を留去し、0°Cに冷却後 1N-HCl を加えて pH=1~2 とし、NaCl (30 g) を加えて EtOAc (100 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水溶液 (100 mL×2) で洗浄した後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣を無水 DMF (100 mL) に溶解し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.0 g, 80 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて  $^t\text{PrI}$  (10.3 g, 60 mmol) をゆっくりと加える。反応溶液を約 1 時間かけて室温へと昇温したあと、12時間攪拌し飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) を加える。EtOAc (100 mL×3) で抽出し、得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣を無水 DMF (100 mL) に溶解して imidazole (3.41 g, 50 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて TBSCl (7.30 g, 44 mmol) をゆっくりと加える。1時間攪拌後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (40 mL) を加えて EtOAc (100 mL×3) で抽出し、得られた有機層を水 (100 mL×2)、飽和食塩水 (100 mL×2) で順次洗浄後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥して減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc

(6:1, v/v) 流分より化合物 **192** (10.0 g, 61.2 % (3 steps))を無色油状物として得。  $[\alpha]_D = -45.1^\circ$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2930, 1745 and 1495  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.02-0.10 (6H, m,  $2 \times \text{SiMe}$ ), 0.86 (9H, s, *tert*-Bu), 1.21 and 1.22 (each 3H, each d,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.94-2.04 (1H, m, 3-H), 2.15-2.21 (1H, m, 3-H), 3.22 (1H, dd,  $J = 5.9$  and 9.6 Hz, 2-H), 3.41-3.55 (2H, m, 4-H and  $\text{OCHHPH}$ ), 3.95-4.00 (1H, m,  $\text{OCHHPH}$ ), 4.35-4.46 (2H, m, 5- $\text{H}_2$ ), 5.01 (1H, septet,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) and 7.23-7.39 (5H, m, ArH);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : -5.00, 17.84, 21.64, 25.67, 39.29, 59.05, 61.43, 64.34, 67.70, 70.31, 126.90, 128.04, 128.92, 138.26 and 173.05; Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}$ : 378.2426 ( $\text{M}^+$ ), found 378.2476 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}$ : C 66.62, H 9.58, N 3.70. found C 66.80, H 9.99, N 3.71.

#### **Isopropyl (4*R*)-5-benzylamino-4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)pentanoate (193)**

化合物 **192** (210 mg, 0.50 mmol) を proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (1:1, v/v) 流分より化合物 **193** (188 mg, 99.1 %) を無色油状物として得。  $[\alpha]_D = -2.0^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3430, 2930 and 1735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.01-0.04 (6H, m,  $2 \times \text{SiMe}$ ), 0.84 (9H, s, *tert*-Bu), 1.18 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.75-1.77 (2H, m, 3- $\text{H}_2$ ), 2.27 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz, 2- $\text{H}_2$ ), 2.57 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz, 5- $\text{H}_2$ ), 3.69-3.86 (3H, m, 4-H and  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.95 (1H, septet,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) and 7.15-7.28 (5H, m, ArH);  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : -4.59, 0.93, 14.04, 17.95, 21.74, 25.77, 30.30, 53.90, 54.39, 67.37, 70.67, 126.72, 127.85, 128.23, 140.38 and 173.05; Ms  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}$ : 380.2621 ( $\text{M}^+$ ), found 380.2586 ( $\text{M}^+$ ); Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}$ : C 66.27, H 10.06, N 3.68. found C 66.30, H 10.34, N 3.84.

#### ***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-proline methyl ester (194)**

L-Proline methyl ester (1.0 g, 7.75 mmol) を THF-H<sub>2</sub>O (4:1, v/v) 混液 (50 mL) に溶解し、0°Cにおいて K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.93 g, 14.0 mmol) 及び Boc<sub>2</sub>O (2.16 g, 10.0 mmol) を加え、室温において 12 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (50 mL) 及び 1N-KOH 水溶液 (1 mL) を加え、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (50 mL  $\times$  3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水 (50 mL  $\times$  2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH

(9:1, v/v) 流分より化合物 **194** (1.57 g, 88.7%) を無色油状物として得。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -50.1° (*c* = 2.3, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 1750 and 1705 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.11 (9H, s, *tert*-Bu), 1.49-1.73 (4H, m, 3- and 4-H<sub>2</sub>), 1.82-2.02 (1H, m, 5-H), 3.05-3.29 (2H, m, 2- and 5-H) and 3.42 (3H, s, OMe); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 23.17, 27.88, 30.35, 45.80, 51.35, 58.56, 79.14, 153.19 and 173.14; Ms *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 229.1314 (M<sup>+</sup>), found 229.1307 (M<sup>+</sup>).

#### **(4R)-N-Benzyloxycarbonyl-4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-L-proline isopropyl ester (195)**

(4R)-4-Hydroxy-L-proline (0.39 g, 26.7 mmol) を THF-H<sub>2</sub>O (4:1, v/v) 混液 (15 mL) に溶解し、0°Cにおいて K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.29 g, 9.5 mmol) 及び Z-Cl (30 %-toluene solution, 2.25 mL, 3.92 mmol) を加えて 12 時間攪拌する。減圧下 toluene 及び THF を留去し、1N-HCl (5 mL) 及び NaCl (2 g) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (30 mL×3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水 (30 mL×2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して減圧下溶媒留去する。得られた残渣を無水 DMF (30 mL) に溶解して K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.10 g, 8.0 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて *i*-PrI (1.03 g, 6.0 mmol) をゆっくりと加える。反応溶液を室温へと昇温したあと 4 時間攪拌し、飽和食塩水 (50 mL) を加える。EtOAc (50 mL×3) で抽出して得られた有機層を水 (50 mL×3)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣を無水 DMF (50 mL) に溶解し、imidazole (0.68 g, 10 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて TBSCl (0.74 g, 4.5 mmol) をゆっくりと加える。3 時間攪拌後、飽和食塩水 (40 mL) を加えて EtOAc (50 mL×3) で抽出し、得られた有機層を水 (50 mL×2)、飽和食塩水 (50 mL×2) で順次洗浄後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (12:1, v/v) 流分より化合物 **195** (0.95 g, 73.5% (3 steps)) を無色油状物として得。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -23.2° (*c* = 0.2, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2955, 1745 and 1715 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.03-0.07 (6H, m, 2× SiMe), 0.87 (9H, s, *tert*-Bu), 1.10 and 1.24 (each 3H, each d, *J* = 6.3 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.96-2.08 (1H, m, 3-H), 2.14-2.27 (1H, m, 3-H), 3.40-3.51 (1H, m, 2-H), 3.63-3.72 (1H, m, 4-H), 4.36-4.47 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 4.96 (1H, septet, *J* = 6.3 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.02-5.21 (2H, m, OCH<sub>2</sub>Ph) and 7.26-7.35 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : -5.00, 13.98, 17.77, 21.34, 25.57, 31.43, 39.72, 54.97, 57.90, 66.80, 68.37, 69.52, 127.58, 127.73, 128.27, 136.33, 154.31 and 172.12; Ms *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>Si: 421.2284 (M<sup>+</sup>), found 421.2264 (M<sup>+</sup>).

### **Ethyl 6-(methylamino)hexanoate (197)**

化合物 **196** (0.75 g, 4.34 mmol) を proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 流分より化合物 **197** (645 mg, 86.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2935 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33-1.70 (6H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 2.30 (2H, t,  $J$  = 7.4 Hz, 2-H<sub>2</sub>), 2.43 (3H, s, NMe), 2.58 (2H, t,  $J$  = 7.1 Hz, 6-H<sub>2</sub>) and 4.12 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 14.23, 24.85, 26.84, 29.48, 34.26, 36.45, 51.86, 60.19 and 173.14; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 173.1416 (M<sup>+</sup>), found 173.1414 (M<sup>+</sup>).

### **Ethyl (2*S*/*R*)-1-benzylpiperidine-2-carboxylate (198)**

DL-Ethyl pipercolinate (1.0 g, 6.36 mmol) を無水 DMF (50 mL) に溶解し、DIPEA (1.65 g, 12.7 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°C において BnBr (1.72 g, 9.54 mmol) を加え、反応溶液の温度をゆっくりと室温まで昇温した後 12 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (40 mL) 及び 1N-KOH (2 mL) を加えて EtOAc (50 mL × 3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (50 mL × 2) で洗浄して無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **198** (1.54 g, 98.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2940 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28-1.42 (1H, m, 4-H), 1.51-1.68 (3H, m, 4-H and 5-H<sub>2</sub>), 1.73-1.90 (2H, m, 3-H<sub>2</sub>), 2.13 (1H, dt,  $J$  = 6.9 and 11.9 Hz, 6-H), 2.93 (1H, dt,  $J$  = 4.6 and 10.2 Hz, 2-H), 3.12 (1H, dd,  $J$  = 4.6 and 7.8 Hz, 2-H), 3.39 (1H, d,  $J$  = 13.2 Hz, NCHHPh), 3.80 (1H, d,  $J$  = 13.4 Hz, NCHHPh), 4.12 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) and 7.20-7.35 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 14.13, 22.36, 25.08, 29.40, 49.98, 60.05, 60.37, 64.30, 126.78, 127.90, 129.00, 138.02 and 173.66; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 247.1572 (M<sup>+</sup>), found 247.1580 (M<sup>+</sup>).

### **Ethyl 6-(benzylamino)hexanoate (199)**

化合物 **198** (221 mg, 0.89 mmol) を、proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (15:1, v/v) 流分より化合物 **199** (198 mg, 89.3 %) を無色油状物として得。

IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3425, 2890 and 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24-1.43 (4H, m, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 1.57-1.68 (2H, m, 3-H<sub>2</sub>), 1.82-1.90 (2H, m, 2-H<sub>2</sub>), 2.29 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz, 6-H), 2.87 (1H, t,  $J$  = 6.1 Hz, 6-H), 4.06-4.15 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and NCH<sub>2</sub>Ph), 5.60-5.82 (1H, br s, NH), 7.36-7.42 (3H, m, ArH) and 7.55-7.64 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 13.85, 25.59, 27.03, 33.55, 46.69, 49.59, 50.99, 59.91, 128.46, 128.63, 129.80, 131.42 and 173.03; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 249.1729 (M<sup>+</sup>), found 249.1721 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C 72.25, H 9.30, N 5.62. found C 72.44, H 9.26, N 5.70.

### **Ethyl (2*S*/*R*)-1-acetylpiperidine-2-carboxylate (200)**

DL-Ethyl pipercolinate (1.0 g, 6.36 mmol)を無水 THF (20 mL) に溶解し、DIPEA (1.65 g, 12.7 mmol) を加え、アルゴン気流下 0°Cにおいて Ac<sub>2</sub>O (0.98 g, 9.60 mmol) を加え、4 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (40 mL) 及び 1N-KOH (1 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (30 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 流分より化合物 **200** (1.25 g, 95.6 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2940, 1735 and 1660 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.19 (9H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.08 (3H, s, Ac), 2.17-2.33 (1H, m, 6-H), 3.30 (1H, dt,  $J$  = 2.6 and 13.0 Hz, 6-H), 3.66-3.77 (1H, m, 2-H) and 4.08-4.27 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 13.98, 20.60, 21.36, 25.06, 26.36, 43.88, 51.50, 60.79, 170.37 and 171.07; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 200.1287 (M<sup>+</sup>), found 200.1259 (M<sup>+</sup>).

### **Ethyl 6-(acetylamino)hexanoate (201)**

化合物 **200** (491 mg, 2.47 mmol) を、proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 流分より化合物 **201** (386 mg, 77.9 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2925, 1735 and 1650cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.21-1.67 (9H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17 (3H, s, Ac), 2.24-2.32 (2H, m, 2-H<sub>2</sub>), 3.19 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz, 6-H), 3.35 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz, 6-H) and 4.12 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 201.1365 (M<sup>+</sup>), found 201.1365 (M<sup>+</sup>).



### **Ethyl (2*S*/*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylate (202)**

DL-Ethyl pipercolinate (1.0 g, 6.36 mmol) を無水 THF (50 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0°Cにおいて K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.93 g, 14.0 mmol) 及び Boc<sub>2</sub>O (2.16 g, 10.0 mmol) を加え、室温において 12 時間攪拌する。反応溶液に飽和食塩水 (50 mL) 及び 1N-KOH 水溶液 (1 mL) を加え、EtOAc (50 mL×3) で抽出する。すべての有機層を合わせて飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄した後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-Et<sub>2</sub>O (3:1, v/v) 流分より化合物 **202** (1.25 g, 76.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2940, 1740 and 1700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.20-1.72 (6H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 1.27 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (9H, s, *tert*-Bu), 2.15-2.26 (1H, m, 6-H), 2.93 (1H, dt,  $J$  = 2.6 and 12.4 Hz, 6-H), 3.90-4.02 (1H, m, 2-H) and 4.19 (3H, q,  $J$  = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 13.78, 20.27, 26.24, 27.79, 41.57, 53.31, 60.31, 77.19, 79.16, 146.25 and 171.21; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 258.1705 (M<sup>+</sup>), found 258.1710 (M<sup>+</sup>).

### **(2*S*/*R*)-2-Acetyl-1-methylpiperidine (204)**

化合物 **196** (1.0 g, 5.84 mmol) を無水 THF (20 mL) に溶解し、MeNH(OMe)·HCl (684 mg, 7.0 mmol) を加え、アルゴン気流下 -15°Cにおいて MeMgBr (ca.3.0M, 4.4 mL, 13.1 mmol) をゆっくりと加える。反応溶液の温度をゆっくりと室温まで昇温し、6 時間攪拌した後飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) を加えて CHCl<sub>3</sub>-MeOH (19:1, v/v) 混液 (30 mL×3) で抽出する。有機層を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後、減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (29:1, v/v) 流分より化合物 **204** (0.71 g, 85.8 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2940, 2790 and 1715 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.18-1.83 (6H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 2.02 (1H, dt,  $J$  = 2.8 and 11.2 Hz, 6-H), 2.14 (3H, m, Ac), 2.15 (3H, s, NMe), 2.53-2.60 (1H, m, 2H) and 2.87-2.97 (1H, m, 6-H); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 22.97, 24.98, 28.47, 44.16, 53.12, 55.28, 75.17 and 210.68; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO: 141.1154 (M<sup>+</sup>), found 141.1157 (M<sup>+</sup>).

### **7-Methylamino-2-heptanone (205)**

化合物 **204** (255 mg, 1.82 mmol) を proton source として MeOH を用いて、method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 流分より化合物 **205** (226 mg, 86.8 %) を無色油状物として得。  
IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3460, 2995 and 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.25-1.38 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 1.48-1.65 (4H, m, 4- and 6-H<sub>2</sub>), 2.13 (3H, s, 1-Me), 2.43 (3H, s, NMe), 2.42-2.49 (2H, m, 3-H<sub>2</sub>), 3.01-3.14 (2H, m, 7-H<sub>2</sub>) and 5.61-5.84 (1H, br s, NH); Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO : 143.1310 (M<sup>+</sup>), found 143.1310 (M<sup>+</sup>).

#### **(2S/R)-2-Acetyl-1-benzylpiperidine (206)**

化合物 **198** (4.15 g, 16.8 mmol) を、化合物 **204** の製法と同様に処理して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-EtOAc (9:1, v/v) 流分より化合物 **206** (2.51 g, 68.7 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2940 and 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.21-1.80 (6H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 1.91 (1H, dt,  $J$  = 3.5 and 11.2 Hz, 6-H), 2.26 (3H, s, Ac), 2.86-2.93 (2H, m, 2- and 6-H), 3.18 and 3.65 (each 1H, each d,  $J$  = 13.7 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph) and 7.22-7.35 (5H, m, ArH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  : 23.30, 24.99, 28.56, 51.37, 60.87, 73.72, 127.00, 128.19, 128.61, 137.97 and 212.18; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO : 217.1467 (M<sup>+</sup>), found 217.1463 (M<sup>+</sup>).

#### **7-Benzylamino-2-heptanone (207)**

化合物 **206** (55 mg, 0.25 mmol) を proton source として MeOH を用いて、method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (12:1, v/v) 流分より化合物 **207** (53.2 mg, 95.9 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3425, 2935 and 1715 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.25-1.41 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 1.50-1.67 (2H, m, 4-H<sub>2</sub>), 1.79-1.98 (2H, m, 6-H<sub>2</sub>), 2.13 (3H, s, 1-Me), 2.87 (2H, dt,  $J$  = 7.7 and 8.1 Hz, 7-H<sub>2</sub>), 4.08-4.17 (2H, m, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.37-7.44 (3H, m, ArH), 7.62-7.67 (2H, m, ArH) and 8.21-8.54 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  : 22.67, 25.68, 29.99, 36.67, 43.00, 46.55, 51.04, 128.88, 129.20, 130.37, 130.65 and 208.85; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO : 219.1623 (M<sup>+</sup>), found 219.1622 (M<sup>+</sup>).

#### **(2S/R)-1,2-Diacetylpiperidine (208)**

化合物 **206** (20 mg, 0.09 mmol), Ac<sub>2</sub>O (47 mg, 0.46 mmol) 及び 10% Pd-C (10 mg) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) に溶解し、水素気流下室温において 12 時間攪拌する。反応溶液をセラ

イト濾過して不溶物を除き、濾液を減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (29:1, v/v) 流分より化合物 **208** (17.0 mg, 100 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2940, 1720 and 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.25-1.72 (6H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 2.15 (3H, s, Ac), 2.16 (3H, s, Ac), 3.17 (1H, dt,  $J$  = 2.8 and 13.4 Hz, 6-H), 3.71-3.76 (1H, m, 6-H) and 5.24-5.31 (1H, m, 2-H); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 20.52, 21.51, 24.94, 25.42, 26.85, 44.63, 58.74, 170.32 and 207.09; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 169.1103 (M<sup>+</sup>), found 169.1109 (M<sup>+</sup>).

### 7-Acetylamino-2-heptanone (209)

化合物 **208** (167 mg, 0.99 mmol) を proton source として MeOH を用いて、method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 流分より化合物 **209** (159 mg, 94.0 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3290, 2925, 1710 and 1655 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.25-1.37 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 1.45-1.64 (4H, m, 4- and 6-H<sub>2</sub>), 1.98 (3H, s, Ac), 2.14 (3H, s, 1-Me), 2.45 (2H, t,  $J$  = 7.1 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.24 (2H, dt,  $J$  = 6.8 and 7.1 Hz, 7-H<sub>2</sub>) and 5.52-5.81 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 23.13, 23.32, 26.28, 29.29, 29.91, 39.37, 43.40, 170.12 and 209.52; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 171.1259 (M<sup>+</sup>), found 171.1271 (M<sup>+</sup>).

### (2*S*/*R*)-2-Acetyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine (210)

化合物 **206** (0.24 g, 1.11 mmol), Boc<sub>2</sub>O (0.48 g, 2.2 mmol) 及び 10% Pd-C (50 mg) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) に溶解し、水素気流下室温において 12 時間攪拌する。反応溶液をセライト濾過して不溶物を除き、濾液を減圧下溶媒留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1, v/v) 流分より化合物 **210** (0.19 g, 76.8 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 2940, 1720 and 1690 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.03-1.56 (6H, m, 3-, 4- and 5-H<sub>2</sub>), 1.32 (9H, s, *tert*-Bu), 2.00 (3H, s, Ac), 2.52-2.75 (1H, m, 6-H), 3.72-3.95 (1H, m, 6-H) and 4.32-4.58 (1H, m, 2-H); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 20.30, 24.80, 26.43, 28.08, 41.29, 42.40, 60.32, 61.43, 79.75, 171.92 and 207.69; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 227.1521 (M<sup>+</sup>), found 227.1514 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C 63.41, H 9.31, N 6.16. found C 63.79, H 9.43, N 6.55.

### 7-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-2-heptanone (211)

化合物 **210** (290 mg, 1.28 mmol) を proton source として MeOH を用いて、method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub>-MeOH (15:1, v/v) 流分より化合物 **211** (281 mg, 95.7 %) を無色油状物として得。IR  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>): 3460, 2935, 1715 and 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.25-1.36 (2H, m, 5-H<sub>2</sub>), 1.43-1.67 (4H, m, 4- and 6-H<sub>2</sub>), 1.44 (9H, s, *tert*-Bu), 2.13 (3H, s, 1-Me), 2.43 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, 3-H<sub>2</sub>), 3.11 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz, 7-H<sub>2</sub>) and 4.23-4.63 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 0.98, 23.35, 26.27, 28.38, 29.86, 43.51, 79.21, 157.01 and 208.92; Ms  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: 230.1756 (M<sup>+</sup>), found 230.1726 (M<sup>+</sup>).

### Procedure for deamination reaction of *N*-(2-oxopropyl)phthalimide (212)

*N*-(2-Oxopropyl)phthalimide **212** (101 mg, 0.50 mmol) を proton source として MeOH を用いて method B に従って処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (12:1, v/v) 流分より、化合物 **213** (52 mg, 71.6 %) を無色結晶として得。尚、得られた化合物 **213** の NMR, IR 及び各種スペクトルデータは phthalimide のそれと完全に一致した。

## 引用文献

- (1) (a) J. Inanaga, *J. Org. Synth. Chem.*, **47**, 200 (1989). (b) J. A. Soderquist, *Aldrichim. Acta*, **24**, 15 (1991). (c) D. Curran, T. Fevig, C. Jasperse, M. Tottleben, *Synthesis*, 943 (1992). (d) G. A. Molander, *Chem. Rev.*, **92**, 29 (1992). (e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.*, **96**, 307 (1996). (f) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron*, **54**, 3321 (1998).
- (2) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2693 (1980).
- (3) T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.*, 501 (1987).
- (4) J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 1485 (1987).
- (5) (a) J. Souppe, J. L. Namy, H. B. Kagan., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3497 (1982). (b) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 1135 (1986). (c) G. A. Molander, G. E. LaBelle, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 5259 (1986). (d) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 210 (1987). (e) K. Kusuda, J. Inanaga, M. Yamaguchi., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 215 (1987). (f) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7105 (1990). (g) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1699 (1991). (h) D. P. Curran, R. L. Wolin, *Synlett.*, 317 (1991).
- (6) Z. Hou, K. Kobayashi, H. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 265 (1991).
- (7) Y. Handa, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 298 (1989).
- (8) M. Ramaiah, *Tetrahedron*, **43**, 3541 (1987).
- (9) (a) T. P. Ananthanarayan, T. Gallagher, P. Mugnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 709 (1982). (b) L. Crombie, L. J. Rainbow, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6517 (1988). (c) D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7001 (1990).
- (10) T. Kametani, T. Honda, H. Ishizone, K. Kanada, K. Naito, Y. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 646 (1989).
- (11) T. Honda, K. Naito, S. Yamane, Y. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1218 (1992).
- (12) (a) T. Honda, S. Yamane, K. Naito, Y. Suzuki, *Heterocycles*, **37**, 515 (1994). (b) T. Honda, F. Ishikawa, S. Yamane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 499 (1994).

- (c) T. Honda, S. Yamane, K. Naito, Y. Suzuki, *Heterocycles*, **40**, 301 (1995).
- (d) T. Honda, M. Katoh, S. Yamane, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2291 (1996).
- (13) T. Sakan, S. Isoe, S. B. Hyeon, *Tetrahedron Lett.*, 1623 (1967).
- (14) J. R. Rocca, J. H. Tumlinson, B. M. Glancey, C. S. Lofgren, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1623 (1983).
- (15) T. R. Hoye, D. R. Peck, T. A. Swanson, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2738 (1984).
- (16) (a) K. Mori, Y. Nakazono, *Tetrahedron*, **42**, 6459 (1986). (b) S. Senda, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 1379 (1987).
- (17) T. Wakamatsu, Y. Nishikimi, H. Kikuri, H. Nakamura, *Heterocycles*, **26**, 1761 (1987).
- (18) R. W. Hoffmann, K. Ditrich, G. Koster, R. Sturmer, *Chem. Ber.*, **122**, 1783 (1989).
- (19) S. C. Puri, R. S. Sawhney, C. K. Atal, *Experientia*, **29**, 390 (1973).
- (20) (a) M. Hikichi, Y. Asada, T. Furuya, *Tetrahedron Lett.*, 1233 (1979). (b) K. Narasaka, T. Sakakura, T. Uchimura, D. G. Vuong, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2954 (1984).
- (c) J. D. White, J. C. Amedio, G. Samuel. Jr, L. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **54**, 4268 (1989). (d) K. Lee, J. A. Jackson, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **58**, 5967 (1993).
- (e) J. D. White, J. C. Amedio, G. Samuel. Jr, S. Ohira, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **57**, 2270 (1992).
- (21) (a) K. Brown, J. A. Devlin, D. J. Robins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1819 (1983).
- (b) E. Vedejs, S. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3030 (1984).
- (22) (a) L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick, *The Pyrrolizidine Alkaloid.*, North-Holland Publishing. Co., Amsterdam (1968). (b) E. K. McLean, *Pharm. Rev.*, **22**, 429 (1970).
- (c) D. J. Robins, *Chem. Org. Naturst.*, **41**, 115 (1982). (d) J. T. Wrobel, *The Alkaloids : Pyrrolizidine Alkaloids*, ed. A. Brossi. Academic Press, New York, **26**, 327 (1985).
- (e) Recent reviews : D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.*, **7**, 377 (1990); **8**, 213 (1991); **9**, 313 (1992); **10**, 487 (1993); **11**, 613 (1994); **12**, 413 (1995). and references cited therein.
- (23) (a) A. R. Mattocks, *Phytochemical Ecology.*, Academic Press, New York (1972).
- (b) L. W. Smith, C. C. J. Culvenor, *J. Nat. Prod.*, **44**, 129 (1981). (c) A. R. Mattocks, *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids.*, Academic Press, London (1986).
- (24) (a) T. A. Geissman, A. C. Waiss, *J. Org. Chem.*, **27**, 139 (1962). (b) J. J. Tufariello, G. E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 373 (1980). (c) G. E. Keck, D. G. Nickell, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **102**, 3632 (1980). (d) H. Niwa, Y. Miyauchi, O. Okamoto, Y. Uosaki, A. Kuroda, H. Ishiwata, K. Yamada, *Tetrahedron*, **48**, 393 (1992).
- (25) K. Yamada, H. Tatematsu, Y. Hirata, M. Haga, I. Hirono, *Chem. Lett.*, 1123 (1976).
- (26) (a) J. M. Fang, B. C. Hong, *J. Org. Chem.*, **52**, 3162 (1987). (b) J. M. Fang, B. C. Hong., *J. Org. Chem.*, **57**, 2937 (1992).
- (27) (a) R. H. F. Manske, *Can. J. Res., Sect B.*, **17B**, 1 (1939). (b) R. H. F. Manske, *Chem. Abstr.*, **33**, 6321 (1939).
- (28) R. Adams, B. L. V. Duuren, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4631 (1953).
- (29) C. C. J. Culvenor, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1647 (1961).
- (30) H. Niwa, Y. Miyauchi, Y. Uosaki, A. Kuroda, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4609 (1986).
- (31) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- (32) (a) J. D. White, *J. Org. Chem.*, **51**, 5492 (1986). (b) J. D. White, L. R. Jayasinghe, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2139 (1988).
- (33) (a) A. Klasek, P. Sedmera, A. Boeva, F. Santavy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 2504 (1973). (b) N. T. Hghia, P. Sedmera, A. Klasek, A. Boeva, L. Drjanovska, L. Dolejs, F. Santavy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 2952 (1976). (c) A. Klasek, P. Sedmera, J. Vokoun, A. Boeva, S. Dvorackova, F. Santavy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 548 (1980).
- (34) E. Roder, H. Wiedenfeld, M. Frisse, *Phytochemistry*, **19**, 1275 (1980).
- (35) (a) H. S. Evans, *Acta. Cryst.*, **B36**, 3150 (1980). (b) A. Kirfel, G. Will, *Cryst. Struct. Comm.*, **9**, 353 (1980). (c) A. Kirfel, G. Will, *Cryst. Struct. Comm.*, **9**, 363 (1980).
- (36) L. L. Klein, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2573 (1985).
- (37) (a) J. G. Martin, R. K. Hill, *Chem. Rev.*, **61**, 537 (1961). (b) M. Petrzilka, J. I. Grayson, *Synthesis*, 753 (1981).
- (38) M. P. Dillon, N. C. Lee, F. Stappenbeck, J. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1645 (1995).
- (39) T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1990).
- (40) (a) F. Reber, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta.*, **37**, 45 (1954). (b) C. B. Reese,

- J. C. M. Stewart, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1968).
- (41) (a) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 1135 (1986). (b) A. B. Smith III, N. K. Dunlap, G. A. Sulikowaski, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 439 (1988). (c) K. Kusuda, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2945 (1989).
- (42) (a) J. D. White, T. C. Somers, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4424 (1987). (b) E. J. Corey, S. W. Wright, *J. Org. Chem.*, **53**, 5980 (1988).
- (43) (a) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 2596 (1986). (b) K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4437 (1987).
- (44) (a) N. C. Billingham, R. A. Jackson, F. Malec, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 344 (1977). (b) H. Redlich, H. J. Neumann, H. Paulsen, *Chem. Ber.*, **110**, 2911 (1977). (c) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis*, 743 (1981). (d) W. Hartwig, *Tetrahedron*, **39**, 2609 (1983). (e) Y. Ueno, C. Tanaka, M. Okawara, *Chem. Lett.*, 795 (1983).
- (45) G. A. Molander, P. J. Stengel, *J. Org. Chem.*, **60**, 6660 (1995).
- (46) G. A. Molander, P. J. Stengel, *Tetrahedron*, **53**, 8887 (1996).
- (47) N. Kawahata, M. Goodman, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2271 (1999).
- (48) (a) E. Hasegawa, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1717 (1993). (b) R. A. Batey, J. D. Harling, W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **52**, 11421 (1996). (c) J. T. Link, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8166 (1996). (d) G. A. Molander, C. Alonso-Alija, *Tetrahedron*, **53**, 8067 (1997).
- (49) T. Honda, S. Yamane, F. Ishikawa, M. Katoh, *Tetrahedron*, **52**, 12177 (1996).
- (50) G. Frater, *Helv. Chim. Acta.*, **62**, 2825 (1979).
- (51) (a) J. Meinwald, J. J. Tufariello, J. J. Hurst, *J. Org. Chem.*, **29**, 2914 (1964). (b) P. Koll, R. Durrfeld, U. Wolfmeire, K. Heyns, *Tetrahedron Lett.*, 5081 (1972). (c) J. W. Coe, W. R. Roush, *J. Org. Chem.*, **54**, 915 (1989).
- (52) (a) A. Maercker, *Org. React.*, **14**, 270 (1965). (b) J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.*, **74**, 87 (1974). (c) W. S. Wadsworth, Jr, *Org. React.*, **25**, 73 (1977).
- (53) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4405 (1983).
- (54) T. Honda, F. Ishikawa, S. Yamane, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1125 (1996).
- (55) A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. L. Lemin, *J. Chem. Soc.*, 2548 (1953).



- (56) T. Honda, H. Ishige, M. Tsubuki, K. Naito, Y. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 954 (1991).
- (57) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, **41**, 1485 (1976).
- (58) H. J. Carlsen, T. Katsuki, S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **46**, 3936 (1981).
- (59) J. Huang, J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 861 (1981).
- (60) T. Honda, F. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **64**, 5542 (1999).
- (61) T. Honda, F. Ishikawa, *Synth. Commun.*, **29**, 3323 (1999).
- (62) T. Honda, M. Katoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 369 (1997).
- (63) T. Honda, F. Ishikawa, *Chem. Commun.*, 1065 (1999).