安定カチオン種を用いる新しい炭素－炭素結合生成反応の開発

町　田　　茂

博　士　論　文

安定カチオン種を用いる新しい炭素－炭素結合生成反応の開発

東京大学大学院　工学系研究科　合成化学専門課程

町田　茂

目次

第一章　序論　1

第二章　飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体とする
カチオン中間体の反応挙動
第一節　緒言　13
第二節　2,2-ジメトキシエタノールの合成　18
第三節　エナミンとの反応　20
第四節　シリルエノールエーテルとの反応　26
第五節　シクロペンテンとの反応　29
第六節　総括　31

第三章　α,β－不飽和カルボン酸エステルを前駆体とするカチオン
中間体とエナミンのMichael反応
第一節　緒言　32
第二節　ジアステレオ選択的Michael反応　38
第三節　不斉Michael反応　49
第四節　総括　54

第四章　α,β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを用いた
Diels-Alder反応
第一節　緒言　56
第二節　アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルと1,3-ジエンの反応　60
第三節　置換α,β－不飽和カルボン酸 2,2-メトキシエチルと
1,3-ジエンの反応　63
第四節　総括　65

第五章　結論　66

実験の部　69

参考文献　96

報文目録　100

謝辞

第一章　序論

古くから，天然化合物を自然界から抽出精製し，医薬，農薬，染料などとして用いることが行われてきたが，産業革命以後の急速な諸産業，医療，農業の技術革新により，天然化合物の需要と供給のバランスが崩れ，それらの化合物を他の手段を用いて得ることが急務となっている。近年，著しく発展を遂げている手法として生化学的手法があり，大腸菌を使ってのインシュリンの合成は，糖尿病の治療に光を与えている。しかし，この手法はまだ歴史が浅く，要求されている種々の天然化合物の合成には対応できていない。これに対して，着実に多くの天然化合物を手にする手法として，有機合成的手法がある。入手が容易な原料から幾つかのステップを経て，複雑な構造を有する目的化合物を合成するこの手法に求められることは，如何に単一の最終化合物を高収率で得るかということにある。目的化合物の収率は，各ステップの収率の積であることから，それぞれの素反応における新しい有効な合成上の方法論の開発が，収率向上のためには必要不可欠である。現在までに，多くの化学者の開発した優れた方法論を背景として，WoodwardらによるビタミンB_{12}[1]の全合成をはじめ，血小板凝集抑制作用および制癌作用を有する生体内物質であるプロスタグランジン[2]や分子内に６４個の不斉中心を有するバリトキシン[3]など，種々の天然化合物がすでに全合成されている。しかしながら，全収率の観点からは，目的の天然化合物を大量合成して社会に供給する段階には程遠く，望みの反応のみが100 %進行する理想的な方法論の開発を目指して現在も活発に研究が行われている。

目的化合物の収率が低下する原因として，副反応と反応選択性が挙げられる。仮に，副反応を抑制する方法論が開発できたとしても，反応選択性が低ければ天然物合成の素反応として適当であるとは言えず，逆もまた真である。即ち，要求されているのは，副反応を抑制し，かつ反応選択性も高い方法論の開発である。この２つの条件を完全に満たすことは，非常に困難であり，現在でも有成の大きなテーマの一つである。

ここで述べた反応選択性とは，1)官能基選択性 2)位置選択性 3)立体選択性等を指している。

官能基選択性とは，化学選択性とも呼ばれるが，反応が２つ以上の官能基に対して起り得るときの官能基間の区別性のことである。例えば，カルボニル基に対する求核剤の反応性は，カルボニル基を含む官能基の種類により異なり，そのことはヒドリドとの反応性についても例外ではない。Table-1にカルボニル基を還元されやすい順に並べ，それらと種々の還元剤との反応性について示したが，分子内に２つの異なるカルボニル基が存在する場合でも，適当な還元剤を選択することで望みの一方だけを選択的に還元することができる。このことにより還元したくないもう一方のカルボニル基を保護して，還元終了後に脱保護するという２つの段階を省略することができ，有機合成上極めて有用である。

Table 1

	$NaBH_4$	BH_3	9-BBN	$LiC_4H_9)_3BH$	$LiAlH_4$	AlH_3	$LiAl(OCH_3)_3H$	$LiAl(O\text{-}t\text{-}C_4H_9)_3H$
アルデヒド	○	○	○	○	○	○	○	○
ケトン	○	○	○	○	○	○	○	○
酸ハロゲン化物	○	○	×	○	○	○	○	○
エステル	×	△	△	○	○	○	○	△
ラクトン	×	○	○	○	○	○	○	△
カルボン酸	×	○	△	×	○	○	○	×
酸アミド	×	○	×	×	○	○	○	×

○：すみやかに還元が進行する
△：基質に依存する。還元されるものもあるが一般には反応が進行しにくい
×：反応が極めて遅いかまたは反応しない

次に，位置選択性とは，反応が２つ以上の異なる位置で起り得るときの反応位置間の区別性のことである。例えば，アリルスルフィドより生成したアニオンとカルボニル化合物との縮合反応は，γ位で起るがその位置選択性は基質により異なり，一般性が低い。しかしながら，対イオンをリチウムからチタンに変えると，位置選択性は逆転し，かつ飛躍的に向上する(Scheme 1)[4]。このような位置異性体の作り分けは，目的化合物の収率向上の観点から極めて重要である。

Scheme 1

立体選択性とは，反応が２つ以上の立体異性体を生じるときの立体異性体間の選択性のことであり，立体異性体として定義されるものに，シス－トランス異性体，ジアステレオ異性体，エナンチオ異性体がある。まず，シス－トランス異性体であるが，生体内において，レチナールの11位のシス－トランス光異性化反応により明反応，暗反応が起こることは周知のことであり，シス体とトランス体では，物理的性質が大きく異なる。従って，シス－トランス異性体を同一の化合物として考えることはできず，作り分けることが求められる。例えば，アルケン合成の重要な反応の１つであるWittig反応において，アルキルジフェニルホスフィンオキシドのリチオ誘導体とアルデヒドの反応では，一般にエリトロアルコールを経由して(Z)-アルケンが優先して得られるが，リチオ誘導体をエステルあるいはラクトンでアシル化した後還元すると，トレオアルコールが生成し，このアルコールと塩基との反応により(E)-アルケンを得ることができる(Scheme 2)[5]。次に，ジアステレオ異性体であるが，化合物内に２個以上の不斉点が存在する場合，その相対的な立体配置により，複数のジアステレオ異性体が存在する。これらの異性体は，全く同一の平面構造式で表されるが，物理的な性質が異なる。分子内に多くの不斉点を有する化合物を合成する場合，立体選択的方法論を用い

Scheme 2

ずに唯一のジアステレオ異性体を合成することは不可能であり，有効な立体選択的方法論の１つとして，速度論的条件下における反応が挙げられる。ここでいう速度論的条件とは，例えば，反応温度を低温にすること，反応時間を短縮すること，あるいは，中間遷移状態の安定性を上げること等により達成できる。熱力学的支配で反応が進行している場合，立体選択性は生成物の相対的な熱力学的安定性に支配されるのに対し，速度論的条件下では，反応の遷移状態の相対的安定性に支配される。従って，より安定な中間遷移状態を経由するように反応を設計することにより，望みのジアステレオ異性体を入手することができる。一例を挙げると，ルイス酸性を持つリチウム，ホウ素，スズ等の金属エノラートとアルデヒドとのアルドール反応を速度論的条件下において行なうと，反応は可能な６員環イス型遷移状態の中で，最もエネルギー的に有利な状態を経由してジアステレオ選択的に進行し，片方のジアステレオ異性体を優先的に与える(Scheme 3)[6]。さらに，１つのジアステレオ異性体には，分子内のすべての不斉点における立体配置が逆転した１つのエナンチオ異性体が存在する。エナンチオ異性体どうしは，光学的性質を除いて，同じ物理的性質を有するために精製段階での分離が困難であり，不斉合成と呼ばれるエナンチオ選択的合成法が，有機合成上非常に重要な位置を占めている。近年，この分野の発展は目覚しく，高い不斉収率を実現した反応が次々報告されている。例えば，不斉水素化反応には，コバルト，パラジウム，ルテニウムあるいはロジウム等の遷移金属を中心金属として不斉配位子を配位させた触媒が多く用いられるが，その不斉収率は，配位子の中心金属への配位

Scheme 3

力に大きく依存する。また，C_2-対称性をもつ触媒は180°回転しても同じ立体構造をとるため，反応基質が面のどちらから接近しても同じ不斉環境を与え，不斉誘導の効率が良い。これらのことをふまえて，遷移金属への配位力が強いリン原子を含む不斉ホスフィン二座配位子が数多く研究されている。企業化された一例を挙げると，Scheme 4に示した不斉ホスフィン二座配位子diPAMPを有するロジウム触媒を用いてジヒドロアミノ酸誘導体を不斉水素化することにより，パーキンソン病の治療薬であるL-DOPAの前駆体を高い不斉収率で合成できる[7]。

Scheme 4

以上述べてきた選択性の問題は，未だ充分に解決されたとは言えず，現在も新しい合成的方法論の開発が活発に行なわれており，その中核を成すのが反応剤の開発である。反応剤の分類法には種々あるが，その電荷により分類すれば，1)陰イオン反応剤 2)中性反応剤 3)陽イオン反応剤に分けられる。

陰イオン反応剤は，有機金属試薬をはじめとして，イリド，隣接する電子求引性基により安定化されたカルバニオン等，活発に研究が行なわれており，先に述べたイリド，あるいは，不斉ヒドリド試薬を用いた例でも分るように，立体選択的反応への応用において確実に一分野を形成しつつある[8]。天然物合成に多用されるアルドール反応においても，前述したが，種々のエノラート前駆体と金属の組合せが研究されている。例えば，向山らにより報告されたL-プロリンから誘導したキラルジアミン配位子を持つスズエノラートとアルデヒドの縮合は，高

Scheme 5

いジアステレオ，かつエナンチオ選択性で進行する(Scheme 5)[9]。

このような陰イオン反応剤の急速な発展に対して，逆の極性を有する陽イオン反応剤としては，古くからMeerwein試薬やVilsmeier試薬等が知られているが，それらは単純なホルミル化剤あるいはアルキル化剤にすぎず，研究対象となっているカチオン種も陰イオン反応剤に較べてはるかに少ない。炭素陽イオンの物性面からの研究は，不安定な炭素陽イオンが，超強酸であるフルオロスルホン酸と5フッ化アンチモンの混合溶媒中で比較的長寿命であることが分り[10]，かつ低温ＮＭＲ測定技術の飛躍的な進歩と相まって，近年加速的に進みつつあり，研究対象とされている陽イオン種もより高度な構造を有するようになってきている。しかし，このような物性研究の急速な進展にもかかわらず，複雑な構造を持つ陽イオン反応剤を用いた有機合成反応の開発はまだ端緒についたばかりである。

炭素陽イオン反応剤の構造を大別すると，1)陽イオン種の外部から正電荷が安定化されている反応剤と 2)陽イオン種内部に正電荷を安定化させる置換基を有する反応剤とに分けられる。前者の例として，アリルカチオンあるいはその類縁体が，外部の遷移金属により安定化されたπ-アリル遷移金属錯体が挙げられる[11]。一般に，典型金属-アリル化合物は求核剤として作用するが，π-アリル

Scheme 6

遷移金属錯体は，正電荷が遷移金属のd軌道の関与により安定化されたアリルカチオンとして求核剤の攻撃を受ける(Scheme 6)。このπ-アリル金属錯体の反応性は，中心金属の特性と配位子の種類に依存する。例えば，中心金属が鉄，ニッケル，コバルト，クロム等の場合，その求電子性を向上させるために，電子求引性を有するカルボニルを配位させた錯体を用いることが多い。しかし，金属カルボニルは毒性が強く取扱いが困難であるという欠点があることから，実用性を向上させるためには他の配位子の開発が望まれる。これに対して，π-アリルパラジウム錯体は中心金属が高価であるという欠点はあるが配位子の選択の幅が広く，かつ金属の酸化・還元が容易であることから触媒として反応を活性化することができ，林らの不斉触媒反応をはじめ，多くの炭素－炭素結合生成反応に応用されており，将来性の高い分野を形成している(Scheme 7)[12]。

Scheme 7

一方，フェニル基，ヘテロ原子等の電子供与性の置換基は，分子内の正電荷を安定化させることが知られているが，これらの置換基を有するカルベニウムイオン種で，単離可能あるいはそれと同程度の安定性を有するものを有機合成に応用した例は少ない。その中で，比較的よく研究されているものに，２つのヘテロ原子により安定化されたカルベニウムイオンがあり，近年，炭素－炭素結合生成反応への応用も報告されるようになってきている。例えば，２つの硫黄原子により正電荷が安定化されたカチオン種である1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンを用いた反応として，2-アルキル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンに対するシリルエノールエーテルあるいはケテンシリルアセタールのClaisen型縮合反応[13]

Scheme 8

Scheme 9

や，2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンに対する各種求核剤のMichael型反応[14,15]等が挙げられる(Scheme 8,9)。また，2つの酸素原子により正電荷が安定化されたカチオン種である1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンについても，2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対するアルキニル基を有するホウ素アート錯体の反応や[16]，エナミンを求核剤としたClaisen型反応[17]が報告されており，さらに，2-アルケニル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対するアルキル化反応[18]も検討されている(Scheme 10,11,12)。さらに本研究と同時期に，硫黄原子と窒素原子により安定化された光学活性な

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

Scheme 13

Scheme 14

Scheme 15

2-アルケニル-1,3-チアゾリウムカチオン種に対するベンジルアミンのエナンチオ選択的Michael反応[19]や，(+)-カンファーに縮環した1,3-オキサゾリニウムカチオンを用いた不斉Diels-Alder反応[20]，さらに，光学活性なオルソアミドから誘導される1,3-オキサゾリニウムカチオンに対する各種求核剤のエナンチオ選択的付加反応[21]等が報告されている(Scheme 13,14,15)。このように正電荷が内部の置換基により安定化された陽イオン種は，興味ある反応性を示すにもかかわらずその化学種としての安定性の問題から，有機合成の原料化合物として用いる研究は，極く限られたカチオン種にしか行われていないのが現状である。そこで筆者は，２つの酸素原子により安定化されたカチオン種を研究対象化合物として選び，このカチオン種を炭素－炭素結合生成反応へ応用することを目的とした新規の合成化学的方法論の開発を試みた。

Scheme 16

Scheme 17

Scheme 18

1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオン種は，Meerweinらにより初めて合成されて以来，いくつかの合成法が報告されているが(Scheme 16,17,18)[22]，いずれも合成収率が低く，また生成した塩は水に不安定かつ一般に結晶性も悪いため精製が困難であり，有機反応の出発原料として取り扱いにくい。同様のことが，1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオン種についても言える。従って，同程度に安定で，かつ同様な反応性を有するカチオン種を前駆体から定量的に系内生成させ，そのまま単離せずに求核剤との反応に用いることができれば，有機合成的有用性が飛躍的に高まると考えられる。

系内で生成した安定有機カチオン種を反応に用いた例として，先に触れた2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンを用いた反応が挙げられる。このカチオン種は，対応するケテンジチオアセタールを原料化合物として，ルイス酸でアルキルチオ基を引き抜くことにより容易に生成し，one-potで求核剤との反応に用いられている[15]。しかし，2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンの場合は，ケテンアセタール自体が不安定な化合物であり，この化合物をカチオン前駆体として用いることはできない。そこで，新規カチオン前駆体の設計を試みた。

糖質化学の分野において，２位の水酸基をアシル基で保護したグリコシル供与体のグリコシル化反応が，アシロキシ基のアノマー位への隣接基関与により生成した1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを経由して進行し，このカチオ

Scheme 19

ン種に対して求核剤が立体選択的に攻撃することから，1,2-トランス-グリコシル化合物が優先的に生成することが知られている(Scheme 19)[23]。そこで，この隣接基関与の概念を糖質以外のエステル基に拡張することを考え，Fig 1に示した3種のエステル基を1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオン，あるいは1,3-ジオキサン-イリウムカチオンの前駆体として設計した。即ち，2,2-ジメトキシエチルエステルは，ルイス酸存在下，エステルカルボニル基の隣接基関与により片方のメトキシ基が容易に引抜かれ，温和な条件下で1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを生成するものと期待される。グリシジルエステルとオキセタニルメチルエステルの場合も同様に，エステルカルボニル基が隣接基関与して，ルイス酸によるオキシラン環あるいはオキセタニル環の開裂が温和な条件下で起り，対応するカチオン種が生成すると考えられる。

Fig. 1

このような仮定のもとでまず，ルイス酸存在下，飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルから生成するカチオン種と種々の求核剤との反応を検討した。併せて，この前駆体エステルの原料である2,2-ジメトキシエタノールの新規合成法についても検討を加えた(第二章)。

次に，先に述べた3種類のエステル基を有するα,β-不飽和カルボン酸のエステルを合成し，これらのエステルから生成するカチオン種とエナミンとの反

応およびその立体選択性について検討した(第三章)。

さらに，ルイス酸存在下におけるα,β-不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルと1,3-ジエンとの反応およびその立体選択性について検討を加えた(第四章)。

第二章　飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体とするカチオン中間体の反応挙動

第一節　緒言

今世紀初頭，トリフェニルメタン系染料の物性に関する研究が着手され，この染料の特徴的な色をトリチルカチオンの化学で説明する試みがなされた。この時点を有機陽イオン種に関する研究の始りと考えてよい。しかし，有機陽イオン種が，実際に活性の高い反応中間体として認識されるに至ったのは，Meerweinらによる転移反応[24]の研究がきっかけであり，その時期は今世紀半ばのことである。Meerweinらは，一般にMeerwein試薬と呼ばれるオキソニウム塩や序章でも触れた２つの酸素原子により安定化されたカルベニウムイオン等を初めて合成し，併せてそれらの物性についても明らかにした[22]。これらの研究の流れは，対象をFriedel-Crafts反応における反応中間体のような，より不安定なカチオン種とする研究へと引き継がれていった[23]。一方，ほぼ同時期におけるWinsteinらを中心とした有機化学反応論の発展は目覚しいものがあり，特に隣接基関与の概念[25]は，1950年代以降の有機化学に大きな影響を与えた。隣接基関与とは，分子内のやや隔たった炭素上に位置するｎ，π，σ，またはｄ電子が電子欠損反応中心と相互作用を行なって系に安定をもたらすという概念であり，この寄与による反応の加速性についても多く報告されている。この一連の研究の発展段階で，Winsteinによって，それまでの古典的なイオンの概念を打破ったカチオン中間体が提唱され非古典的イオンと命名された。これに対して，Brownは，古典的イオンの立場から反論し，ここに古典的イオン－非古典的イオン論争が始まった。この論争は，σ橋かけカチオンを中心に行なわれ，さらに最終的には2-ノルボルニルカチオンに焦点がしぼられていったが(Fig. 2)，その存否を確認する直接的手段が存在しなかった。しかし最近，超強酸中で不安定カチオン種が比較的長寿命で存在することが明らかになり[10]，かつ低温におけるＮＭＲ測定技術や同位体効果の測定技術

Fig. 2

が飛躍的に向上したことと相まって，短寿命のカチオン種についても分析化学の分野からの情報が得られるようになった。2-ノルボルニルカチオンについても，低温固相ＮＭＲ[27]と同位体効果[28]から，少なくとも固体中あるいは超強酸中においては古典的イオンの形で存在していることが確認された。このようにカチオン種の物性研究が着実な発展を遂げているにもかかわらず，複雑な構造を有するカチオン種を炭素－炭素結合生成反応へ応用する研究はまだ端緒についたばかりである。.

カチオン種は，一般に不安定な化学種であり正電荷が置換基により安定化されたカチオン種についても，有機反応の原料化合物として用いるに足る安定性を有するものは多くない。また，その構造の一般性を保ちながら安定性を向上させることは非常に困難である。従って，安定性と反応性を兼ね備えたカチオン種を前駆体から定量的に系内生成させて，単離せずに求核剤との反応に用いることができれば有機合成上の有用性は飛躍的に高まると考えられる。そこで，本章では，２つの酸素原子により安定化された2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを対象化合物として，このカチオン種の有機合成への応用を目的とした新規方法論の開発を試みた。

2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンは，Meerweinらにより初めて合成単離されて以来，その合成法に関する研究は多くなされ，序章で示したようないくつかの合成法[22]がすでに確立されている。しかし，このカチオン種は水に対して極めて不安定で一般に結晶性も低いことから，合成時の精製操作に困難が伴うばかりでなく保存も非水条件下で行なう必要があり，このことが，このカチオン種を反応剤として用いる研究の大きな障害になっている。

Scheme 20

このカチオン種を反応剤としての側面から観ると，正電荷中心である２位と酸素原子に隣接した４位に求核剤との反応可能点が存在し，求核剤がいずれの反応点に攻撃するかに興味が持たれる。Meerweinらは，このカチオン種に対する単純な陰イオン種の求核反応を検討し，アルコキシドイオンとシアン化物イオンが２位に，また，ハロゲン化物イオンが４位に，それぞれ反応することを報告している(Scheme 20)[28]。このような求核剤の種類による位置選択性の違いは，有機合成における新規方法論の開発という観点から非常に興味深く，統一的に解釈しようとする試みもなされている。その１つは，生成物の安定性を基準にした解釈である[29]。この解釈によると，求核剤の攻撃は，まず結合状態の変化が小さく動力学的に安定な２位に対して起こり，この動力学的生成物が不安定な場合には，熱力学的に安定な生成物を与える４位に対して起こることになるが，この解釈は，原系と動力学的生成系の間に平衡が成り立っていることを前提としており平衡が成り立っていない系には適用できない。これに対してもう１つの解釈は，Hard Soft Acid Base(HSAB)理論によるものである。この解釈によれば，２位はカチオン種の正電荷中心であるからイオン性が高くハードな反応点であり，一方，４位は電荷が分散しているからイオン性が低くソフトな反応点であると定義され，従って，ハード性の高いアルコキシドイオンとシアン化物イオンは２位に，また，比較的ソフト性の高いハロゲン化物イオンは４位にそれぞれ求核攻撃したと説明されている。この解釈は，定性的ではあるがカチオン環に対する求核剤の位置選択性をよく説明できる(Scheme 21)[30]。

Scheme 21

Nu = Enamine, Silyl enol ether, Ketene silyl acetal
Metal enolate, Alkyl lithium

Scheme 22

このような単純な陰イオン種の求核反応は，求核剤による位置選択性の違いを系統的に検討できるという点では非常に有用であるが，有機合成的実用性は必ずしも高くない。しかし近年，このカチオン種に対する炭素求核剤を用いた炭素－炭素結合生成反応が数例報告され，反応剤としての興味が高まってきている。向山らは，このカチオン種に対する種々の求核剤の反応を検討し，いずれの場合もカチオン環の２位で反応することを報告している(Scheme 22)[17]。また，同時期にPelterらは，このカチオン種とアルキニル基を有するホウ素アート錯体の反応[16]を検討し，アルキニル基の２位の求核攻撃がこのカチオンに対して起こり，これに伴いホウ素上のアルキル基が1,2-転位したビニルボランが生成することを報告しているが，この場合においても求核剤は，カチオン環の２位で反応している(Scheme 23)。これらの炭素求核剤の位置選択性について先に述べたHSAB理論を適用すると，このカチオン環内の２つの反応点を基準とした場合，いずれの炭素求核剤もハードな求核剤として振舞う程度のハード性を有しているということになる。

このように，2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対する反応剤としての興味が高まるにつれて，このカチオン種の化学種としての不安定性が研究の妨げになってきている。そこで，このカチオン種を系内で定量的に生成することができる反応系の開発を目的として，カチオン種の前駆体を設計した。

Scheme 23

Scheme 24

第一章で述べたように糖質の分野において，２位にアシロキシ基を有するグリコシル供与体に対するグルコシル化反応は，系内で生成した2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを経由して進行することが知られてるが[23]，このカチオン種の系内生成には，２位のカルボニル基の隣接基関与が大きな役割を果している。そこで，この隣接基関与の概念を通常のエステル基にまで拡張して，ルイス酸存在下温和な条件で2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを生成すると期待される飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルエステルを前駆体エステルとして設計した。このカチオン種には，正電荷中心であるカチオン環の２位とメトキシ基の根元の４位に求核剤との反応可能点が存在し，求核剤がいずれの反応点を攻撃するかに興味がもたれる(Scheme 24)。

そこでまず，エステル前駆体の原料アルコールである2,2-ジメトキシエタノールの簡便でしかも大量合成に適する新規合成法について検討した結果を第二節で述べた後，エナミンを求核剤して用いた場合の位置選択性について第三節で，次にシリルエノールエーテルとの反応については第四節で，さらにシクロペンテンとの反応について第五節で，それぞれ詳細に検討した結果を述べる。

第二節　2,2-ジメトキシエタノールの合成

Scheme 25

2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオン種の前駆体として開発した2,2-ジメトキシエチルエステル類は，対応する酸クロリドと2,2-ジメトキシエタノールをピリジン存在下で縮合させることにより容易に合成することができたが，その原料化合物である2,2-ジメトキシエタノールの合成に関する研究は，意外に少ない。わずかにSheehanらによる報告例[21]があるが(Scheme 25)，この場合においても高い収率は達成されておらず，また，2,2-ジメトキシエチルベンジルエーテルのBirch還元において使用する液体アンモニアや金属ナトリウムの取り扱いには注意を要することから大量合成には適さない。そこで，より温和な条件で2,2-ジメトキシエタノールを大量合成可能な新規合成法の開発を試みた(概要 Scheme 26)。この合成経路は，1)エチルビニルエーテルの過酸化物による酸化 2)生成したエポキシ環の酸性条件下における求核的開裂 3)アセタール交換 の3つの素反応により構成されているが，各段階で単離精製する必要性がなく，また，いずれの段階も反応操作が簡便であるという利点を有する。

Scheme 26

第2段階の素反応であるエポキシ環の求核剤による位置選択的開裂反応に関しては，酸性条件下における求核剤の攻撃は，エポキシ環にプロトン化し，開環して生じる2つのカチオンのうちより安定なカチオンに対して起り，塩基性条件下における求核剤の攻撃は立体的混み合いの小さな位置に対して起ることが知

られている。また，第３段階のアセタール交換反応も，酸性条件下乾燥アルコールを溶媒として反応を行なえば定量的に進行することが知られている。従って，本節においては，専ら過酸化物による酸化反応の検討を行なった(Table 2)。

Table 2.

Oxidant	yield (%)
*m*CPBA	66
MMPP	52
60 % H_2O_2, MeCN, $KHCO_3$	28

その結果，過酸化物としてｍ－クロロ過安息香酸(mCPBA)[32]を用いた場合が最も良い収率を与えることが分った。また，mCPBAの代りに過フタル酸マグネシウム塩６水和物(MMPP)[33]を用いても同様の良い結果が得られた。しかし，これらの過酸化物はいずれも高価な化合物であり，合成コストの観点から大量合成には適さない。一方，過酸化水素とアセトニトリルから誘導される過アセチミド酸[34]を過酸化物として用いた場合，合成収率は低いが，反応操作が簡便でしかも合成コストを低くおさえることができるから大量合成に適していることが分った。

第三節　エナミンとの反応

飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルエステルは，アセタール炭素が電子欠損中心となった場合にエステルカルボニル基が５員環を形成しながら隣接基関与できる構造を有している。このエステルにルイス酸を作用させると，ルイス酸がアセタール酸素に配位してアセタール炭素を電子欠損状態とし，そこにエステルカルボニル基が隣接基関与してアセタール炭素との間に結合を生成すると同時にルイス酸がメトキシ基を引き抜くことにより，温和な条件下で2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを生成することが期待される(Scheme 27)。緒言でも述べたように，このカチオン種には，カチオン環の２位と４位に求核剤との反応可能点が存在し，求核剤がいずれの反応点に攻撃するかに興味がもたれる。そこで，本節では，エナミンを炭素求核剤として用いた反応を検討した。

Scheme 27

一般に，カチオン種を用いる反応において，その反応温度におけるカチオン種の安定性は，生成物の収率に大きな影響を与える。また，カチオン種の反応性も反応温度に依存することから，本節のカチオン中間体とエナミンの反応においても，カチオン種の分解が抑制され，かつエナミンとの反応が速やかに起る適度な反応温度を見出すことが求められる。

そこでまず，フェニルプロピオン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体エステルとして用いて，ジクロロビス(トリフルオロメタンスルホナト)チタン(1.1倍モル量)存在下，1-モルホリノ-1-シクロヘキセン(2.0倍モル量)との反応における反応温度および反応時間の検討を行なった。前駆体エステルからのカチオン種の生成は，ルイス酸のメトキシ基への配位能力，即ち，ルイス酸性に大きく依存するものと思われる。従って，カチオン中間体が生成する前にエナミンが系内に

共存すると，エナミンのルイス酸への配位によりルイス酸性が著しく低下し，カチオン中間体の生成が妨げられるものと考え，まず，前駆体エステルにルイス酸を作用させて充分にカチオン中間体を生成させた後，エナミンを添加してその反応性を検討した(Scheme 28, Table 3)。

Scheme 28

Table 3.

run	reaction temperature (°C)	time (h)	yield (%)
1	-45	20	42
2	-20	24	59
3	0	3	75
4	0	1	72
5	r.t.	1	58

その結果，いずれの反応温度においてもエナミンは位置選択的にカチオン環の２位に求核攻撃しClaisen型の縮合生成物を与えるが，反応収率は，0℃の時に最も高く，室温ではむしろ低下することが分った。この高い位置選択性は，ハード性の高いエナミンが，２つの反応点の中でよりハード性の高い２位で反応したと考えれば定性的に説明できる。また，収率の温度依存性は，0℃以下でカチオン種がある程度安定に存在していることを示唆しており，室温まで反応温度を上昇させた場合の収率の低下は，この反応温度におけるカチオン中間体の分解速度が生成物の生成速度に対して無視できない程度に達したためであると考えられる。

以上の反応では，塩化メチレンを反応溶媒として用いたが，溶媒の極性もまたカチオン中間体の溶解性，安定性，反応性を支配する大きな要因の１つであ

る。本節の反応においても，極性溶媒であるアセトニトリル中で反応を行なうと生成物の収率は著しく低下した。これは，ルイス酸にアセトニトリルが配位してルイス酸性が低下しカチオン中間体の生成が極めて遅くなったため，あるいは，生成したカチオン中間体が強く溶媒和されてエナミンとの反応性が低下したためであると説明できる。これに対して，塩化メチレンを反応溶媒として用いた場合に生成物が好収率で得られたのは，塩化メチレンはルイス酸のアセタール部位への配位を阻害せず，また生成したカチオン中間体がエナミンとの反応性が保たれる程度に適度に溶媒和されているためであると考えられる。

このように，溶媒の極性が反応収率に大きな影響を与えることが分ったが，系内のルイス酸性もまた反応収率を左右する要因となり得る。即ち，カチオン生成時におけるルイス酸によるメトキシ基の引き抜きは，ルイス酸性に大きく依存している。また，カチオン生成後の系内の酸性度は，カチオンの安定性および反応性，あるいは，エナミンの反応性に大きな影響を与えると考えられる。そこで，ルイス酸の種類とエナミンの量が反応収率に及ぼす効果を検討した(Table 4)。

Table 4.

run	Lewis acid	enamine (eq.)	yield (%)
1	$TiCl_2(OTf)_2$	2.0	72
2		1.6	20
3		1.2	0
4	$TiCl_3OTf$	2.0	75
5		1.6	69
6		1.2	58
7	$SnCl_3OTf$	1.6	46
8		1.2	60
9	$AlCl_2OTf$	1.2	0

Reaction condition: 0 °C, 1 h.

その結果，ジクロロビス(トリフルオロメタンスルホナト)チタン，あるいは，トリクロロ(トリフルオロメタンスルホナト)チタンをルイス酸として用いた場合，良好な収率でClaisen型縮合成生物が得られることが分かった(エナミン

2.0倍モル量)。さらに，同一のルイス酸を用いた場合でも，使用したエナミンのエステルに対する当量比の変化に伴い，生成物収率が著しく変化した。即ち，ジクロロビス(トリフルオロメタンスルホナト)チタンやトリクロロ(トリフルオロメタンスルホナト)チタンをルイス酸として用いた系では，使用するエナミンの量が増加するに伴い生成物の収率が向上し，逆に，トリクロロ(トリフルオロメタンスルホナト)スズを用いると，エナミンの量が減少するに従い収率が向上することが分った。このことは，過剰のエナミンが反応性に強い影響を与えていることを示唆している。エナミンは電子供与体としての性質を有しルイス酸に配位可能な化合物であり，カチオン中間体との反応に直接関与しない過剰のエナミンがルイス酸に配位すると考えれば，系内の酸性度は添加したエナミンの量と相関を保ちながら変化すると考えられる。一般に，系内の酸性度は，反応性を決める大きな因子の1つであり，本節で述べている反応においても，酸性度が高すぎるとエナミンの反応性は著しく低下し，逆に低すぎると，カチオン中間体の安定性が高くなりすぎて反応性が低下すると考えることによって上述の現象を説明することができる。

このように，エナミンはルイス塩基として系内の酸性度を調節する機能を有しており，その量が反応収率に大きな影響を与えることが分った。一方，エナミンの求核性は，エナミンのアミノ基から隣接したオレフィンへ不対電子が押し出しに依存することから，この押し出しの強さがカチオン中間体との反応性を支配するものと思われる。そこで，ルイス塩基性の異なる3種のアミノ基を有するシクロヘキサノンエナミンを合成し，フェニルプロピオン酸エステルから生成させたカチオン中間体との反応を検討した(Table 5)。

Table 5.

enamine	yield (%)
morpholino	58
N-methylpiperazino	8
piperidino	33

その結果，モルホリノエナミンが最もよい収率で生成物を与えることが分った。また，N－メチルピペラジノエナミンは，電子の押し出しが最も強いと考えられるにもかかわらず，反応収率が他の２つのエナミンの場合と比較して著しく低下するという結果が得られた。この低い収率は，N－メチルピペラジン環の４位にある窒素原子が，カチオン中間体の正電荷中心と相互作用して反応性を低下させていることに起因していると考えられる。

以上の検討により，カチオン中間体とエナミンのClaisen型反応における最適反応条件を求めることができた。そこで，フェニルプロピオン酸エステルと種々のモルホリノエナミンとの反応を，最適条件のもとで検討した(Table 6)。その結果，環状，非環状を問わずいずれのケトンから誘導されたモルホリノエナミンもカチオン中間体と位置選択的に反応し，Claisen型縮合生成物を好収率で与えることが分った。

Table 6.

run	morpholino enamine	yield (%)
1	3-pentanone	85
2	cyclopentanone	94
3	acetophenone	62
4		69a)
5	cyclohexanone	72

a) Reaction conditions: -78 °C, 42 h.

そこでさらに，種々のカルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを合成し，この前駆体から生成するカチオン中間体とモルホリノエナミンとの反応を検討した(Table 7)。

Table 7.

run	R^1	R^2	R^3	yield (%)
1	^{t}Bu	Ph	H	11
2	Ph	Ph	H	73
3		$(CH_2)_3$		43
4	PhC≡C	$(CH_2)_4$		58

その結果，環状，非環状，いずれのエナミンとの反応も円滑に進行し，Claisen型縮合成生物が得られた。特に，フェニルプロピン酸エステルとの反応では，カチオン環に隣接した三重結合に対してMichael反応する可能性もあるにもかかわらず，反応は位置選択的に進行し，Claisen型の生成物を比較的良好な収率で与えることが分った。一方，ピバル酸エステルとの反応では，充分な収率で目的物は得られなかった。これは，カチオン中間体の正電荷中心に隣接した3級ブチル基の立体障害のためと思われる。しかしこの場合にも，より立体障害の小さい2-ジオキソラニウムカチオンの4位への反応生成物は得られておらず，位置選択性が立体的要因に起因していないことを示唆している。

先に述べたように，本節の反応で得られたClaisen型縮合成生物は，1,3-ジケトンの片方のカルボニル基が選択的にアセタールで保護された構造を有している。このような化合物の合成法としては，緒言で触れた向山らの例[17]があるが，原料化合物としての安定性を考えれば実用的と言えず，これに対して，本節の合成法を用いれば，安定なエステルを出発原料としてone-potで目的化合物が得られることから有機合成上の有用性は高いものと考える。

第四節　シリルエノールエーテルとの反応

前節において，飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルから生成する2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対して，エナミンが選択的に２位に求核攻撃して1,3-ジケトンの片方のカルボニル基が選択的に保護された有機合成上有用な化合物を与えることを述べた。エナミンは，エナミン－イミニウムカチオン・カルバニオン双性イオンの共鳴構造が存在するためにイオン性が高くハードな求核剤であることから，カチオン環内で最もハード性の高い２位に求核攻撃したと考えることにより，この位置選択性を定性的に説明できる。一方，シリルエノールエーテルは，エナミンの場合のような共鳴構造が取りにくいためにアニオン性が低く，相対的にソフトな求核剤であることが知られており，カチオン中間体との反応において，エナミンの場合とは異なる位置選択性が期待される。

向山らは，単純な2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対するシリルエノールエーテルの反応を検討し，エナミンの場合と同様にカチオン環の２位で位置選択的に起ることを報告している(Scheme 22)[17]。このことは，シリルエノールエーテルが，少なくともこのカチオン種の２つの反応点を基準とした場合，ハードな求核剤として振舞ったと考えることができる。

Nu = Enamine, Silyl enol ether, Ketene silyl acetal
Metal enolate, Alkyl lithium

Scheme 22

そこで，飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルから生成する2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを用いて，シリルエノールエーテルとの反応の位置選択性について検討した。

2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンは，カチ

オン環の４位にハード性の比較的高いメトキシ基を有するために，単純な2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンの４位と比較してハード性が相対的に高くなっていると考えられる。従って，このカチオン中間体に対するシリルエノールエーテルの求核攻撃の位置選択性に興味が持たれる。そこで，フェニルプロピオン酸 2,2-ジメトキシエチル，あるいは，安息香酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体エステルとして用いて，シリルエノルエーテルとの反応を検討した(Scheme 29)。その結果，いずれの場合も，シリルエノールエーテルがカチオン中間体の４位に求核攻撃したaldol型縮合成生物が比較的良好な収率で得られた(Table 8)。このことは，シリルエノールエーテルが，２つの反応点のうちハードな正電荷中心よりも相対的にソフト性の高いカチオン環の４位を選択的に攻撃したことを示している。また，見方をかえると，単純なジオキソラニウムカチオンの４位との微妙なソフト性の差を求核剤が認識して反応点が変化したとみなすことができ，興味深い。

Scheme 29

Table 8

Entry	R^1	R^2	Lewis acid	Method	Yield / %	Diastereomer ratio
1	$PhCH_2CH_2$	Ph	$TiCl_4$	A	71	72 : 28
				B[3]	75	70 : 30
2		Et[1]	$SnCl_4$	B	43	60 : 40
3		Et[2]		B	34	62 : 38
4	Ph			B	61	63 : 37
5		OMe		A	—[4]	—

1) E/Z=80/20. 2) E/Z=20/80. 3) Cation generation : -20°C, 3 h. 4) Complex mixture.

シリルエノールエーテルは，エナミンと異なりルイス酸への配位能力がないことから，必ずしもカチオン中間体を生成させてから求核剤を添加する必要はないと思われる。そこで，ルイス酸と求核剤をエステルの溶液に対して同時に加えた場合(Method A)とカチオン中間体を生成させてからエナミンを加え場合た

(Method B)の反応収率と立体選択性について検討を加えた。その結果，いずれの滴下順序においても良好な収率でaldol型の生成物が得られることが分った。また，滴下順序によらず，この反応のジアステレオ選択性は充分でないということも分った。Method Aにおいて，反応が環状カチオン中間体を経由しているということを直接説明できる実験事実は得られていないが，反応収率および立体選択性がMethod Bの場合とほぼ同様であることから，この滴下順序による反応においても，暫時生成したカチオン中間体を経由して進行しているものと思われる。

第五節　シクロペンテンとの反応

前節までに述べたように，飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルより生成した2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対して，エナミンはカチオン環の２位に求核攻撃してClaisen型の生成物を与え，また，シリルエノールエーテルは４位に攻撃してaldol型生成物を与えることが分った。この反応点の相違は，求核剤のハード・ソフトとカチオン環内の反応点のハード・ソフトの関係を考えることにより定性的に説明できた。本節では，電子的にほとんど活性化されていないシクロペンテンを求核剤として選び，2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンとの反応を検討した。シクロペンテンは，アニオン性がほとんどなくシリルエノールエーテルよりもはるかにソフトであることから，前節までの議論どおりに反応が進行するならばカチオン環の４位に対して位置選択的に求核攻撃すると予測される。そこで，種々のルイス酸存在下安息香酸 2,2-ジメトキシエチルとシクロペンテンとの反応における位置選択性を検討した(Scheme 30, Table 9)。

Scheme 30

Table 9.

run	Lewis acid	reaction temperature (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	$SnCl_4$	-23	24	52
2		-45	30	38[1)]
3	$TiBr_4$	-45	25	40[1)]
4	$TiCl_4$	-23	24	46[1)]
5	$TiCl_2(OTf)_2$	-45	25	0[1)]

1) Cation Generation; -45 °C, 3 h Then cyclopentene was added.

その結果，シクロペンテンがカチオン環の４位に選択的に求核攻撃した後，さらに塩化物イオンが付加した化合物が選択的に得られた。この結果は，前節と同様の考え方に基づき定性的に説明できることから，2-アルキル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンに対する反応位置の選択性はHSAB理論[30]によって整理できることが分かった。

第六節　総括

飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルにルイス酸を作用させると，カルボニル基の隣接基関与により容易にメトキシ基が引抜かれ，2-アルキル-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンを生成する。このカチオン中間体に対して，エナミンは正電荷中心である２位に，また，シリルエノールエーテルとシクロペンテンは４位にそれぞれ求核攻撃する。この反応点の違いは，アニオン性が高くハードな求核剤であるエナミンはハード性の高い正電荷中心に攻撃し，エナミンと比較してソフトなシリルエノールエーテルとシクロペンテンは比較的ソフトな４位に攻撃したと考えると定性的に説明できる。また，反応生成物に着目すると，エナミンとの反応で得られたClaisen型縮合生成物は，1,3-ジケトンの片方のカルボニル基が選択的にアセタールで保護された構造を有しており，有機合成上有用であると考えられる。

第三章　α,β－不飽和カルボン酸エステルを前駆体とするカチオン中間体とエナミンのMichael反応

第一節　緒言

前章において述べたように，飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルから生成するカチオン種と求核剤の反応は位置選択的に進行し，また，その位置選択性は，HSAB理論[33]を求核剤および反応点に適用することにより定性的に説明できることが分った。さらに，エナミンを求核剤として用いると，1,3-ジケトンの片方のカルボニル基が選択的にアセエタールで保護された化合物を容易に合成できることから，このエステル前駆体の有機合成的有用性も示された。そこで，次に本章では，極めて水に不安定で有機合成の原料化合物として適さないとされている2-アルケニル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンおよび2-アルケニル-1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンの合成的用途への応用を目指し，新規方法論の開発を試みた結果について述べる。

2-アルケニル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンおよび2-アルケニル-1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンの特徴は，そのカチオン環が強力な電子求引性基として隣接するオレフィンを活性化しているため，求核剤との反応可能点がカチオン環内の２つに加え，カチオン環外にもう１つ存在しているということである。従って，これら３つの反応可能点のいずれに求核剤が攻撃するかに興味が持たれる。向山らは，2-スチリル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンとアート錯体の反応[18]について検討を行ない，有機銅酸リチウム化合物はオレフィンに，また有機アルミン酸リチウムはカチオン環の２位に，それぞれ位置選択的に求核攻撃することを報告している(Scheme 31)。

Scheme 31

しかしながらこのような高い位置選択性にもかかわらず，このカチオン種は化学種としての安定性に乏しいことから，他の炭素求核剤との反応に用いられた例はいまだ報告されていない。これに対して，幾分安定性の高い2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンについては，向山らによりいくつかの炭素求核剤との反応が検討されている[14,15]。特に，シリルエノールエーテルとの反応は位置選択的かつ立体選択的に進行し，高いアンチ選択性でMichael付加物が得られている(Scheme 32)。また，エナミンを求核剤として用いた場合，立体選択性は劣るが，シン体のMichael付加物が優先して得られている(Scheme 33)[35]。このような立体選択性の発現は，隣接するカチオン環によりオレフィンが活性化され，求核剤との反応が，速度論的条件下で進行することに起因すると考えられる。同様の活性化は，２つの酸素原子によって安定化されたカルベニウムイオン反応剤についても期待され，そのことから，立体選択的Michael反応への応用が可能であると考えられる。

Scheme 32

Scheme 33

Michael反応は，前世紀末に初めて報告されて以来，重要な炭素－炭素結合生成反応の１つとして有機合成に多く用いられてきたが，反応の立体選択性に関する報告は，aldol反応と比較してはるかに少なく，ある程度の成果が得られ

るようになったのはここ十年程のことである。一般に，Michael反応の立体選択性は，Michael供与体とMichael受容体の組合せは言うまでもなく，溶媒等の反応条件によっても変化することが知られている。例えば，山口らは，α，β－不飽和エステルとエステルリチウムエノラートのMichael反応における溶媒効果について検討を行ない，反応溶媒としてTHF(テトラヒドロフラン)を用いるとシン付加物が優先し，THF-HMPA(ヘキサメチルリン酸トリアミド)中で反応を行うとアンチ付加物が優先することを報告している(Scheme 34)[36]。

Scheme 34

Michael受容体としてα，β－不飽和ケトンを用いた場合でも，Heathcockらにより同様の溶媒効果が検討されているが[37]，通常，α，β－不飽和ケトンとエステルエノラートの反応では1,2-付加(aldol反応)が優先して起こるため，α，β－不飽和エステルの場合と比較して汎用性が低い。

α，β－不飽和ケトンとエステルエノラートの反応において1,2-付加が優先する傾向にあるのは，エステルエノラートがハードな求核剤であるためハードな反応点であるカルボニル炭素への攻撃が起りやすいからであると考えられるが，向山らは，ソフト性の高いチオエステルから誘導されるシリルエノールエーテルをエステルエノラート等価体として用い，触媒量のトリチル塩存在下でα，β－不飽和ケトンとの反応を検討し，このような比較的ソフトな炭素求核剤を用いると1,2-付加(Aldol反応)が抑制され，高いアンチ選択性でMichael付加物が得られることを見出している(Scheme 35)[38]。また，ケトンエノラート等価体を求核剤として用いた場合，一般に種々の副反応が起りやすく，α，β－不飽和ケトンと

Scheme 35

のMichael反応においても反応の制御が容易でないことが知られているが，ケトンエノラート等価体としてシリルエノールエーテルを用いると，反応はルイス酸存在下において比較的良好な収率で進行し，アンチ体のMichael付加物を選択的に与えることを向山ら[38]およびHeathcockら[40]が報告している。

一方，より不活性なMichael受容体であるα，β－不飽和エステルとケトンエノラート等価体のMichael反応は，平衡が原系に片寄っていることから，一般に苛酷な反応条件を必要とし立体の制御が困難であることが知られている。従って，速度論的条件下で反応させるためには，Michael供与体あるいはMichael受容体を活性化してやることが必要となる。Michael供与体を活性化した反応例として，Endersらのヒドラゾンのリチウム塩とα，β－不飽和エステルとのアンチ選択的Michael反応や光学活性なヒドラゾンを用いた不斉Michael反応が挙げられる(Scheme 36)[41]。一方，Michael受容体を活性化した例としては，先に述べた向山らの2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンを用いた反応が挙げられる[14,15]。

Scheme 36

このように，α，β－不飽和エステルとケトンエノラートの立体選択的Michael反応は，Michael供与体あるいはMichael受容体を活性化することにより可能であることが理解されるが，これまでに報告された例はすべてアンチ選択的

反応であり，高いシン選択性を達成した例はない。前述したように，2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンとエナミンとの反応[35]が，例外的にシン体のMichael付加物を優先的に与えるが，その立体選択性は必ずしも高くない。そこで，２つの酸素原子により安定化されたカチオン種をMichael受容体として，ケトンエノラート等価体との高シン選択的Michael反応の開発を試みた。

先に述べたように，2-アルケニル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンおよび2-アルケニル-1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンは，極めて水に不安定で一般に結晶性も低いため精製が困難であり，保存も非水条件下で行なう必要がある。このような化学種としての不安定性が，これらのカチオン種を反応剤として用いる研究の妨げとなっている。2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンの場合，このカチオン種を安定な前駆体ケテンジチオアセタールのβ位からアルキルチオ基[15]を引き抜くことにより系内で生成させ，単離せずに求核剤と反応させる手法が向山らによって開発されているが(Scheme 37,38)，ケテンアセタールはケテンジチオアセタールよりもかなり不安定であり，同様の手法を2-アルケニル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンおよび2-アルケニル-1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンの系内生成に応用することは難しい。

Scheme 37

Scheme 38

Fig. 3

そこで筆者は，これら２つのカチオン種の前駆体として，３種の新規前駆体エステルを設計した。Fig 3に示した前駆体α，β－不飽和エステルは，いずれもルイス酸を作用させると，エステルカルボニル基の隣接基関与により，メトキシ基の引き抜きあるいは環の開裂が容易に起こり，温和な条件で対応するカチオン中間体を生成すると考えられる。そこで，これらのエステル基を有する前駆体α，β－不飽和カルボン酸エステルから系内生成したカチオン中間体とエナミンのMichael反応の反応性およびジアステレオ選択性について検討した(第二節)。次に，光学活性エナミンをMichael供与体として用いて，カチオン中間体のエナンチオ選択的Michael反応への応用を検討した(第三節)。

第二節　ジアステレオ選択的Michael反応

不安定な化学種である2-アルケニル－1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンあるいは2-アルケニル－1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンを有機合成反応に応用することを目的として，このカチオン種を定量的に系内生成させる前駆体エステルを設計した(Scheme 39)。これらの前駆体エステルは，ルイス酸存在下，エステルカルボニル基の隣接基関与により温和な条件で対応するカチオン中間体を生成すると考えられ，カチオン環の強力な電子求引性により活性化されたオレフィンへの求核剤の攻撃が期待される。

Scheme 39

これらのカチオン中間体は，α，β－不飽和エステル等価体であるが，緒言でも述べたように，α，β－不飽和エステル等価体とケトンエノラート等価体

Scheme 40

Fig. 4

のMichael反応において，高いシン選択性が得られた例はない。そこで，これらのカチオン中間体を用いて，高シン選択的Michael反応の開発を試みた。

まず，高いシン選択性が得られたMichael反応として，Seebachらのニトロオレフィンとエナミンの反応に着目した(Scheme 40)[42]。この高いシン選択性は，電子欠損中心であるニトロ基とエナミンのアミノ基との間の相互作用により，反応がイス型の6員環遷移状態を経由して進行するため発現すると説明されている(Fig. 4)。緒言で触れた2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンとエナミンのシン選択的Michael反応では，電子欠損中心である環状カチオンとエナミンのアミノ基との間の相互作用によりSeebachらと同様のイス型の6員環遷移状態が仮定でき(Fig. 5a)，シン体のMichael付加物が優先して得られたと考えられる。しかし，この反応におけるシン選択性は必ずしも高くないことから，一部の反応が非環状の遷移状態(Fig. 5b)を経由して進行しているものと考えることができる。

(a)

(b)

Fig. 5

前述したように，６員環遷移状態を経由するためには，電子欠損中心である環状カチオンとエナミンのアミノ基との間の相互作用が不可欠であり，また，エナミンのアミノ基がハード性の高い基であることを考慮すると，ハード性の高い正電荷中心との間にはより強い相互作用が働くものと考えられる。即ち，2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンとエナミンとの反応において高いシン選択性が得られなかったのは，２つのソフトな硫黄原子で正電荷が安定化されているために，ハードなアミノ基との間の相互作用が充分でなかったからであると考えられ，よりハード性の高い酸素原子により安定化されたカチオン種を用いれば，アミノ基との相互作用が強まりシン選択性が向上するものと期待される。しかし，先に述べたように，２つの酸素原子により安定化されたカチオン種は一般に化学種としての安定性が低く有機合成の原料化合物としては適さないことが知られているから，これらの不安定なカチオン種をScheme 39に示した安定な前駆体エステルから系内で生成させ，エナミンとのMichael反応を検討した。

まず，これらの前駆体エステルのエナミンとの反応性を比較するために，クロトン酸のエステルを合成し，四塩化チタンを0℃で３時間作用させてカチオン中間体を生成させた後，1-モルホリノ-1-フェニルプロペンと-78℃で24時間反応させて，生成物の収率と立体選択性を比較した(Scheme 41, Table 10)。

Scheme 41

Table 10.

ester	yield (%)	*syn* : *anti* a)
2,2-dimethoxyethyl	77	88 : 12
glycidyl	21	83 : 17
oxetanylmethyl	40	60 : 40
methyl	0	—

a) Determined by GC.

その結果，いずれの前駆体エステルを用いた場合も，エナミンの求核攻撃はオレフィンに対して位置選択的に起こり，対応するMichael付加物が選択的に得られた。通常のエステルであるクロトン酸メチルは，四塩化チタン存在下-78℃で，1-モルホリノ-1-フェニルプロペンと全く反応しないことから，いずれの前駆体エステルもMichael受容体の活性化に有効であることが分った。その中でも，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルは，前駆体エステルとして特に優れた反応性および立体選択性を示し，高収率しかも高いシン選択性でMichael付加物を与えることが分った。グリシジル，あるいは，オキセタニルメチルエステルを前駆体とした場合，生成したカチオン種の反応溶媒に対する溶解性が低く，その結果として低収率になったものと考えられ，実際，カチオン種の生成に伴なった沈殿の生成が観察された。

クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体とした場合に達成された高いシン選択性は，α,β－不飽和エステル等価体とケトンエノラート等価体のMichael反応において初めての例であり，また，反応収率も高いことから，有機合成的有用性が高いと考えられる。そこで，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体として用いた反応について，さらに検討を加えた。

クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルにルイス酸を作用させると，ルイス酸がメトキシ基に配位してアセタール炭素の電子密度が下がり，この電子欠損中心に対してエステルカルボニル基が隣接基関与し，それと同時にメトキシ基が引き抜かれて2-(1-プロペニル)-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンが生成すると考えられる。そこでまず，四塩化チタン存在下塩化メチレン中で，カチオン中間体の生成温度の検討を行なった。その結果，-45℃がカチオンの生成に最適な温度であり，それよりも低い温度ではカチオンの生成速度が遅く，また，それよりも高い温度では，カチオン中間体の分解反応が無視できなくなることが分った(Scheme 42, Table 11)。

そこで，重塩化メチレンを溶媒として，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルに四塩化チタンを-45℃で３時間作用させた後，-70℃で^{13}C－ＮＭＲを測定し

Scheme 42

Table 11.

temperature for cation generation (°C)	yield (%)
-78	51
-45	80
-23	62
0	43

て，カチオン中間体の生成を確認した(Fig 6)。[43]その結果，カチオンの生成に伴って，前駆体エステル由来のピークが完全に消失し，カチオン種に特徴的なピーク(正電荷中心 180ppm，1-プロペニル基のC2 173ppm)が出現することから，カチオン中間体は，前述した反応条件下で容易に生成し，少なくとも温度を上昇しない限りにおいては安定に存在していることが分った。また，エステルカルボニルのβ位の炭素の化学シフトは，カチオン中間体の生成に伴い145ppmから173ppmへ低磁場シフトすることが観測され，カチオン中間体のβ位炭素のカチオン性が極めて高くなっていることが示唆される。

Fig. 6 ^{13}C-NMR spectra of a) ester **1a** (in $CDCl_3$, rt) and b) the cation generated on the action of $TiCl_4$ (in CD_2Cl_2, -70 °C).

このβ位炭素のカチオン性は，Scheme 43に示したようなケテンアセタール型のカチオンとの共鳴を考えれば説明できるが，この効果によりハード性の高くなったオレフィンに対して，ハードな求核剤であるエナミンが位置選択的に攻撃したと考えられる。

Scheme 43

このように，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルに四塩化チタンを作用させると，温和な条件下でカチオン中間体が生成することが分った。そこで，このカチオン中間体とエナミンとのMichael反応における反応温度，溶媒，ルイス酸の効果を1-モルホリノ-1-フェニルプロペンとの反応をモデルとして検討した。

速度論的条件下におけるMichael反応は，より安定な中間遷移状態を経由して進行し，立体の制御された生成物が選択的に得られることが期待される。序論でも述べたように，反応の速度論的支配に必須の反応条件として，反応温度を低く保つということが挙げられる。そこでまず，本節の反応においても生成物収率および立体選択性に対する反応温度の影響を検討した(Table 12)。その結果，いずれの反応温度においてもMichael付加物が位置選択的に得られることが分った。しかし，生成物の立体選択性は温度に依存して変化し，-78℃において最も高いシン選択性が達成された。

Table 12.

temperature (°C)	reaction time (h)	yield (%)	*syn* : *anti* a)
-78	24	82	93 : 7
-45	14	73	88 : 12
-23	14	47	85 : 15
0	1	72	55 : 45

a) Determined by HPLC.

反応温度が-23℃以下では，反応はある程度速度論的支配で進行しているが，それよりも高温になると熱的平衡によりシン－アンチ異性化が起こるために立体選択性が失われたと考えられる。

次に，カチオン種の溶解性，安定性，反応性に大きな影響を及ぼす溶媒の効果について検討した(Table 13)。その結果，塩化メチレンを反応溶媒にした場合に最も高い収率しかも高いシン選択性でMichael付加物が得られ，一方，エーテルやアセトニトリル中では反応が全く進行しないことが分った。このように極性の高い溶媒を用いた場合に反応が進行しない原因として，これらの溶媒がルイス酸に配位してルイス酸性が低下しカチオン種の生成が妨げられること，あるいは，生成したカチオン中間体が強く溶媒和されて反応性が低下しまうことが考えられる。

Table 13.

solvent	yield (%)	*syn* : *anti* a)
dichloromethane	82	93 : 7
toluene	28	83 : 17
acetonitrile	0	—
diethyl ether	0	—

a) Determined by HPLC

さらに，上述した温度効果や溶媒効果と同様にカチオン種の生成やMichael反応の反応性および立体選択性に大きな影響を与えると考えられるルイス酸の効果について検討した(Table 14)。その結果，ルイス酸として四塩化チタンを用いた場合に特異的に良好な収率で生成物が得られた。四塩化チタンよりもルイス酸性の高い五塩化アンチモンをルイス酸として用いた場合，五塩化アンチモンがクロル化剤として作用して，2-クロルプロピオフェノンが主生成物として得られ，Michael付加物は全く得られなかった。また，四塩化チタンよりもルイス酸性の低いルイス酸を用いた場合には，原料化合物が多く回収された。これは，前駆体エステルのアセタール部位の活性化が充分に行なえず，カチオン中間体の生成が困難であることに起因していると考えられる。

Table 14.

Lewis acid	temperature for cation generation (°C)	time for cation generation (h)	yield (%)	*syn* : *anti* a)
$SbCl_5$	-45	3	0	—
$TiCl_4$	-45	3	82	93 : 7
Me_3SiOTf	-45	3	31	90 : 10
$SnCl_4$	-45	3	31	90 : 10
$EtAlCl_2$	0	3	19	94 : 6 b)
$AlCl_3$	-45	6	0	—
$BF_3{\cdot}OEt_2$	0	1	0	—

a) Determined by HPLC unless otherwise stated. b) Determined by GC.

以上の検討により，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルと1-モルホリノ-1-フェニルプロペンとのMichael反応における最適反応条件が明らかになった。そこで次に，異なるアミノ基を有するプロピオフェノンのエナミンを用いてアミノ基の効果について検討した(Table 15)。

Table 15.

enamine	yield (%)	*syn* : *anti* a)
morpholino	82	93 : 7
N-methylpiperazino	18	80 : 20
pyrrolidino	43	68 : 32
piperidino	74	86 : 14

a) Determined by GC.

その結果，モルホリノエナミンとの反応において，最も高い収率とシン選択性を達成できることが分った。これに対して，N－メチルピペラジノエナミンを用いた場合は，他のエナミンの場合と比較してMichael付加物の収率が著しく低下した。エナミンの求核性は，エナミンのアミノ基からオレフィンへの不対電子の押出しの強さに依存することから，アミノ基の塩基性が反応性に大きな影響を与えると考えられる。N－メチルピペラジノエナミンは，ルイス塩基性の高いアミノ基を有しており，高い求核性が期待されるが，先に述べたようにカチオン中間体との反応収率は低かった。このことは，N－メチルピペラジノ基の4位にある窒素原子とカチオンが強く静電相互作用するためにカチオン環に隣接したオ

レフィンの反応性が低下し，Michael付加物の収率が著しく低下したと考えることで説明できる。

このようにモルホリノエナミンが，その適当な塩基性から最も良い収率およびシン選択性でMichael付加物を与えることが分った。そこで，種々のα，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルとモルホリノエナミンとの反応を検討した(Scheme 44, Table 16)。

Scheme 44

Table 16

run	ester	R^1	R^2	R^3	enamine	adduct	yield of adduct (%)	*syn* : *anti*
1	**1a**	Ph	Me	H	**2a**	**3a**	82	93 : 7 a)
2		Et	Me	H	**2b**	**3b**	83	91 : 9 a)
3		$(CH_2)_4$		H	**2c**	**3c**	81	96 : 4 a)
4		$(CH_2)_3$		H	**2d**	**3d**	61	88 : 12 b)
5		H	Me	H	**2e**	**3e**	92	91 : 9 a)
6		H	Ph	H	**2f**	**3f**	68	3 : 1 c)
								3 : 2 d)
7		H	Me	Me	**2g**	**3g**	33	—
						4	33	—
8	**1b**	Ph	Me	H	**2a**	**3h**	95	64 : 36 e)
9		Et	Me	H	**2b**	**3i**	79	81 : 19 e)
10		$(CH_2)_4$		H	**2c**	**3j**	56	77 : 23 e)
11	**1c**	Ph	Me	H	**2a**	—	0	—
12	**1d**	Ph	Me	H	**2a**	**3k**	71	88 : 12 e,f)

a) Determined by GC.

b) Determined by ^{1}H-NMR.

c) Determined by ^{1}H-NMR of the crude reaction mixture.

d) Determined by ^{1}H-NMR after purification.

e) Determined by HPLC.

f) 1,6-Adduct was not detectable.

その結果，クロトン酸エステルを前駆体にした場合には，フェニルアセトアルデヒドのエナミンとの反応を除いて，高いシン選択性で反応が進行し良好な収率でMichael付加物が得られた。また，桂皮酸エステルを用いた場合でも，シン選択性が若干低下するものの良好な収率で反応が進行することが分った。クロトン酸エステルとフェニルアセトアルデヒドのエナミンとのMichael反応において立体選択性が低かったのは，生成したMichael付加物の２つのジアステレオ異性体の間に速い平衡が存在しており反応の停止や精製の段階で異性化が起こることに起因している。Run 7に示したように，末端二置換のエナミンとの反応も円滑に進行し，Michael付加物とMichael付加が進行した後に環化したシクロブタン誘導体(Fig. 7)がほぼ1:1のモル比で得られた。この付加環化は，末端二置換のエナミンを用いた場合の特質であり，通常のエステルを用いた場合でも同様の付加環化生成物が得られることが知られている[44]。これに対して，β－二置換α,β－不飽和カルボン酸2,2-ジメトキシエチルはエナミンと全く反応せず，このことはエステルのβ位の立体障害に起因していると思われる。さらに，ソルビン酸 2,2-ジメトキシから生成するカチオン中間体に対するエナミンの求核攻撃は，β位(1,4-付加)あるいはδ位(1,6-付加)に起る可能性があるが，位置選択的にβ位に対して起り，1,6-付加物は全く検出されなかった。

Fig. 7

このような高いシン選択性とジエン酸エステルを用いた場合の位置選択性は，Fig. 8に示したイス型の６員環遷移状態を仮定することで説明できる。この遷移状態は，先に述べたSeebachらのニトロオレフィンとエナミンとのMichael反応において高いシン選択性を説明するために提唱された６員

Fig. 8

環遷移状態と本質的に同じものである[42]。この遷移状態の形成には，カチオン種とエナミンのアミノ基との間の相互作用が不可欠であり，カチオン中間体が立体の制御にも関与していることを強く示唆している。また，クロトン酸エステルの場合と比較して，桂皮酸エステルの立体選択性が若干低下するのは，カチオン中間体のフェニル基とエナミンの置換基(R^2)との間の強いゴーシュ相互作用のために非環状遷移状態に対する環状遷移状態の優位性が低下するためであると考えられる。さらに，ジエン酸エステルを前駆体として用いた場合，6員環遷移状態を仮定すると1,4-付加物が生成し，一方，8員環遷移状態を仮定すると1,6-付加物が得られることになるが，速度論的条件下ではより安定な遷移状態を経由して反応が進行するということを考慮すると，一般に6員環遷移状態が8員環遷移状態よりも安定であることから，反応は6員環性状態を経由して進行し，1,4-付加物が選択的に得られたと考えられる。

このように，本章で達成された高いシン選択性は，α,β－不飽和カルボン酸エステル等価体とケトンエノラート等価体のMichael反応においては初めての例であり有機合成上極めて有用である。

第三節　不斉Michael反応

前節において，2,2-ジメトキシエチルエステルから生成したカチオン中間体は，速度論的条件下で種々のエナミンと反応し，高収率しかも高いシン選択性でMichael付加物を与えることを見出した。この高いシン選択性は，ニトロオレフィンとエナミンとの高シン選択的Michael反応においてSeebachらが提唱した遷移状態と同様のイス型６員環遷移状態を仮定することにより説明することができる。また，α,β－不飽和エステル等価体とケトンエノラート等価体とのMichael反応において，このような高いシン選択性が達成された例はなく，有機合成上の有用性は極めて高いと考えられる。

次に本節では，2,2-ジメトキシエチルエステル類を前駆体とするカチオン中間体とエナミンとのエナンチオ選択的Michael反応の開発を試みた結果について述べる。

カチオン種を用いるMichael反応において不斉点を導入することができる化合物は，1)ルイス酸 2)前駆体エステル 3)エナミンである。不斉ルイス酸の使用は，向山らの2-スチリル-1,3-ジチオラン-2-イリウムカチオンのMichael反応や[14,15]本章第２節で述べたジアステレオ選択的反応の立体選択性に対アニオンの効果がほとんどみられないこと，あるいは不斉配位子の配位がルイス酸性に大きな影響を与えてしまうことから本節の反応には適さないと考えた。前駆体エステルへの不斉の導入については，その予備実験として，エステル部位の１位がメチル基，フェニル基，メトキシメチル基により置換されたラセミの前駆体エステルを用いて1-モルホリノ-1-フェニルプロペンとのMichael反応を行ない，生成物の４つのジアステレオ異性体の選択比を比較することにより不斉誘起の可能性を検討したが，いずれの置換基の場合も有意な不斉誘起は起こらなかった。

一方，Seebachらは，ニトロオレフィンと光学活性エナミンとの不斉Michael反応についても検討し，良好な光学収率でMichael付加物が得られることを報告していが(Scheme 45)[45]，前節で述べたジアステレオ選択的Michael反応が

Scheme 45

Seebachらの提案した環状遷移状態と同様の遷移状態を経由していると考えられることから，本研究の反応系においても光学活性エナミンを用いることにより不斉Michael反応が可能であるものと期待される。

もし，本節のエナンチオ選択的反応が高いシン選択性を保ったまま進行するならば，これまでに得られたことのない立体構造を持つエナンチオマーが選択的に得られることになり，有機合成的観点から興味が持たれる。さらに，光学活性アミノ基を有するエナミンを不斉源として用いた場合，反応停止時の加水分解によりキラルシントンである光学活性アミンを容易に除去することができるから，汎用性の高い方法論となるものと考えられる。

そこでまず，異なる不斉アミノ基を有するエナミンを用いて，不斉アミノ基のエナンチオ選択性に対する効果を検討した(Table 17)。

Table 17

Enamine	Reaction temp. (°C)	time (h)	Yield (%)	ee%
	-23	24	63	40
	-23	24	27	20
	-45	24	29	14
	-23	24	50	0

その結果，光学活性エナミンとしてS-(+)-1-[2-(メトキシメチル)ピロリジノ]-1-シクロヘキセンを用いた場合に，ある程度の不斉収率が達成されることが分った(不斉収率 40 %)。ピロリジノ基の2位の立体障害が小さくなると不斉収率が低下することから，不斉誘起には置換基の適度な嵩高さが必要であることが示唆される。さらに，光学活性モルホリノエナミンを用いた反応も検討したが，高い不斉収率は得られなかった。

Scheme 46

Table 18.

temperature (°C)	yield (%)	ee (%)
-78	46	28
-45	64	39
-23	63	40[a)]

a) *syn* : *anti* = 6 : 1.

そこで，ある程度の不斉誘起効果を示したS-(+)-1-[2-(メトキシメチル)ピロリジノ]-1-シクロヘキセンを用いて反応温度の効果を検討した(Scheme 46, Table 18)。その結果，不斉収率は温度依存性を示し，-23℃，あるいは，-45℃において最も高くなり(不斉収率 40 %)，-78℃ではむしろ低下することが分かった。このような温度効果は，可能な6員環遷移状態間のエネルギー差が，-23℃，あるいは，-45℃で最大になっていることを示唆していると思われる。さらに，直鎖ケトンS-(+)-2-(メトキシメチル)ピロリジノエナミンの不斉誘起能を検討するためにS-(+)-1-[2-(メトキシメチル)ピロリジノ]-1-フェニルプロペンを用い

て反応を行った。その結果，不斉収率68%で対応するMichael付加物が得られることが分った(Scheme 47)。

Scheme 47

以上のように，S-(+)-2-(メトキシメチル)ピロリジノ基を不斉源として用いるとある程度の不斉誘起が達成されることが分った。本節で述べた反応における不斉の誘起は，反応が6員環遷移状態を経由して進行することに起因すると考えられるが，この遷移状態を経由するためにはエナミンのアミノ基とカチオン環との間の相互作用が不可欠であり，その相互作用の強さが可能な6員環遷移状態間のエネルギー差に大きな影響を与えると考えられる。一般に，不斉の誘起には，ある程度の置換基の嵩高さが必要とされるが，本反応系においては，逆に，その立体障害が大きすぎるとカチオン環との相互作用が弱まり，コンホメーションの自由度が増して，可能な6員環遷移状態間のエネルギー差が減少する可能性がある。2-(メトキシメチル)ピロリジノ基を有するエナミンである程度の不斉誘起が達成できたのは，いまだ不十分ながら，メトキシメチル基が不斉を誘起するに足る嵩高さを有し，かつ側鎖のメトキシ基がハード性を有することから，アミノ基の窒素原子と共に2点でカチオン中心と相互作用し6員環遷移状態が保たれているためであると思われる。しかし，この不斉源を用いた反応におけるシン選択性は，前節のモルホリノエナミンの場合と比較して必ずしも高くなく，このことは反応の一部が非環状遷移状態を経由して進行していることを示唆している。従っ

て，不斉収率のさらなる向上には，よりルイス塩基性の高い2-メトキシメチル置換アミノ基を有する光学活性エナミンを用いてカチオン環との相互作用を強め，強く固定化された6員環遷移状態を経由して反応が進行するようにすることが必要であると思われる。

第四節　総括

極めて水に不安定で有機合成の原料化合物として適さないとされている2-アルケニル-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオン，あるいは2-アルケニル-1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンを安定な前駆体化合物から系内で生成させ，単離せずに求核剤との立体選択的反応に応用すること目的として，これらのカチオン種の前駆体エステルを設計しエナミンとの立体選択的Michael反応を試みた。

まず，クロトン酸の前駆体エステルを用いてエナミンとの反応性および反応の立体選択性を検討した。その結果，いずれの場合もMichael付加物が位置選択的に得られ，これらの前駆体エステルがMichael受容体の活性化に有効であることが分った。特に，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルは，前駆体エステルとして最も優れており，エナミンと温和な条件下で反応して，高収率しかも高いシン選択性でMichael付加物を与えることを見出した。このエステルからのカチオン中間体の生成は，ルイス酸として四塩化チタンを用いた系において，^{13}C－NMR(測定溶媒 重塩化メチレン)の低温測定により確認された。

そこで次に，クロトン酸 2,2-ジメトキシエチルとプロピオフェノンのエナミンの反応をモデルとして温度効果，溶媒効果，ルイス酸の効果を検討した。その結果，1) -78℃で最も良いシン選択性を示すこと 2) 塩化メチレンが反応溶媒として極性およびカチオンの溶解性の点で優れていること 3) ルイス酸として四塩化チタンを用いた場合が特異的に良い結果を与えること 4) モルホリノエナミンがMichael供与体として優れていることが分った。

このモデル反応の検討で得られた知見を基にして反応条件の最適化を行ない，種々のα,β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルとモルホリノエナミンの反応性および反応の立体選択性を検討した。その結果，反応はいずれの場合も良好な収率で進行し，シン体のMichael付加物が優先的に得られることを見出した。また，ソルビン酸エステルを前駆体として用いた場合，高い位置選択性およびジアステレオ選択性でシン体の1,4-付加物が得られ1,6-付加物は全く検出さ

れないことが分った。

この高いジアステレオ選択性は，反応がイス型の６員環遷移状態を経由して進行していると仮定することにより説明できる。また，ジエン酸エステルを用いた場合に見られる高い位置選択性も，一般に６員環遷移状態が８員環遷移状態よりも安定であることを考えれば矛盾なく説明できる。このような６員環遷移状態を経由するためには，カチオン中間体の正電荷中心とエナミンのアミノ基の間に相互作用があることが必要不可欠であり，環状カチオンは，単にオレフィンを活性化しているだけでなく立体選択性の制御にも関与していることが示唆される。

そこで，このカチオン中間体を不斉Michael反応に応用するには，カチオン中間体の正電荷中心と直接相互作用するエナミンのアミノ基に不斉を導入することが最も有効であると考え，S-(+)-［(2-メトキシメチル)ピロリジノ］エナミンを用いてクロトン酸 2,2-ジメトキシメチルとのMichael反応を検討した。その結果，ある程度の不斉収率でMichael付加物が得られることが分った。

本研究で達成された高いシン選択性は，α,β－不飽和カルボン酸エステル等価体とケトンエノラート等価体のMichael反応においては初めての例であり，有機合成上極めて有用である。また，光学活性エナミンを用いた不斉Michael反応は，現時点で不斉収率68%を達成しており，さらに不斉収率が向上する可能性が高いと期待される。

第四章　α，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを用いたDiels-Alder型反応

第一節　緒言

前章で述べたように，α，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルは，ルイス酸存在下エナミンと反応し，高いシン選択性でMichael付加物を与えることが分った。この高いシン選択性は，この反応が速度論的条件下で，イス型の6員環遷移状態を経由して進行したと考えることによって説明でき，また，このカチオン中間体の求核剤に対する反応性の高さは，環状カチオンの強力な電子求引性により隣接するオレフィンが強く活性化されたことに起因していると考えれば説明できる。

一般に，電子求引性基によるオレフィンの活性化は，求核剤との反応性を高めるばかりでなく，オレフィンに親ジエン体としての性質を賦与する。親ジエン体とは，ジエンのHOMO(最高被占軌道)とのエネルギー差が比較的小さいLUMO(最低空軌道)を有する化合物のことであり，これらのフロンティア軌道間の相互作用により２つのσ結合が協奏的に生じる付加環化反応がDiels-Alder反応である(Fig 9)[46]。

Fig. 9 Diels-Alder反応におけるフロンティア軌道間相互作用

Diels-Alder反応は，天然物の骨格にみられる複雑な環構造を少ないステップで効率よく合成するためには不可欠の反応であり，室温よりも高い温度条件下や加圧下での反応はよく知られている。また，ルイス酸触媒を用いた反応についてもすでに多く検討されており，反応性や立体選択性の向上等興味深い結果が報告されている。例えば，カルボニル基によりオレフィンが活性化された化合物であるアクロレインは，親ジエン体としてシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応に用いられるが，系内にルイス酸を共存させると反応性が向上し，またエンド選択性も向上することが知られている。この反応性の向上は，ルイス酸のカルボニル基への配位により隣接するオレフィンのLUMOが下がり，その結果1,3-ジエンのHOMOとのエネルギー差が小さくなるためフロンティア軌道間の相互作用が起こりやすくなるからであると説明されている。Howkらは，カルボニル基がプロトン化されたアクロレインについてフロンティア軌道エネルギーを計算し，このプロトン化によりオレフィンのLUMOのエネルギー準位が下がるという結果を得ている[47]。この計算結果は，ルイス酸がアクロレインに配位した場合にも同様にオレフィンのLUMOのエネルギー準位が下がることを示唆しており，上で述べた説明を支持している。一方，アクロレインとシクロペンタジエンの無触媒Diels-Alder反応においても，ある程度の選択性でエンド付加環化体を与えることが知られているが，この選択性は，アクロレインのカルボニル炭素のLUMOと新たな結合生成に関与しないジエン炭素のHOMOとの間の２次的な結合性相互作用により，エンド型遷移状態が安定化されていることに起因している。Hoffmannらは，カルボニル基がプロトン化されたアクロレインのフロンティア軌道の係数を計算し，このプロトン化によりカルボニル炭素のLUMOの係数が大きくなるという結果を得ているが[48]，この計算結果は，ルイス酸が配位したアクロレインの場合にも同様にカルボニル炭素のLUMOの係数が大きくなることを示唆している。速度論的条件下におけるDiels-Alder反応は，より安定性の高い遷移状態を経由して進行することが知られており，このようなカルボニル炭素のLUMOの係数の増大は，先に述べたフロンティア軌道間の２次的な結合性相互作用を強め，無触媒反応の場合よりもエ

ンド型遷移状態が安定化されてエンド選択性が向上する。他のカルボニル化合物についても，例えば，メチルビニルケトンと2-メチル-1,3-ブタジエンとのDiels-Alder反応を触媒量の四塩化スズ・５水和物存在下で行うと，低温での反応が可能になり(120℃→＜25℃)，1,4-置換付加体の割合が増加することが報告されている(Scheme 48)[49]。また，同様の反応性の向上とエンド選択性の向上は，アクリル酸とシクロペンタジエンのDiels-Alder反応を三塩化アルミニウム・エーテル錯体存在下で行った場合にも観測されている(Scheme 49)[50]。

no catalyst, toluene 120 °C	71	:	29
$SnCl_4 \cdot 5H_2O$, benzene < 25 °C	93	:	7

Scheme 48

0 °C, no catalyst	84	:	16
0 °C, + 47 % $AlCl_3O(C_2H_5)_2$	93	:	7
-70 °C, + 47 % $AlCl_3O(C_2H_5)_2$	97	:	3

Scheme 49

このように，ルイス酸がカルボニル基に配位すると，カルボニル炭素のLUMOの係数が増大しジエン炭素との２次的な相互作用が強まり，また，カルボニル基に隣接したオレフィンのLUMOのエネルギー準位が低下する。従って，カチオン種を親ジエン体として用いた場合，カチオン環の強力な電子求引性基によりさらに大きなフロンティア軌道の変化が期待され，反応が温和な条件下で高立体選択的に進行するものと思われる。

そこでまず，第二節で，ルイス酸存在下におけるアクリル酸 2,2-ジメト

キシエチルと種々の1,3-ジエンのDiels-Alder反応について検討した結果を示し，さらに第三節で，種々の置換基を有するα,β－不飽和カルボン酸エステルと1,3-ジエンとの反応を検討した結果について述べる。

第二節　アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルと1,3-ジエンの反応

アクリル酸エステルは，基本的なエステル系親ジエン体として，古くから種々の1,3-ジエンとのDiels-Alder反応に用いられてきた。アクリル酸メチルを例にとると，このエステルは，無触媒下においても種々の1,3-ジエンと熱的に反応することが知られており，シクロペンタジエンとの反応における溶媒効果についても検討が行なわれ，反応溶媒の極性によらずエンド選択的に反応が進行することが報告されている。また，緒言で例を示したように，ルイス酸触媒の効果についても多くの検討がなされており，反応性や立体選択性の向上等興味ある知見が得られている。

近年，Oppolzerらは，ジクロロジイソプロポキシチタン存在下，光学活性なカンファーから誘導されたエステルアルキル基を有する光学活性アクリル酸エステルが，低温でシクロペンタジエンと反応して高い不斉収率でDiels-Alder付加環化生成物を与えることを報告しているが(Scheme 50)[51]，このような高いエナンチオ選択性も，緒言で述べたようなルイス酸の効果により親ジエン体の反応性が向上し，反応が遷移状態の安定性に支配される速度論的条件下で進行することに起因している。従って，ルイス酸が配位したカルボニル基よりもさらに強力な電子求引性の置換基を有する親ジエン体を用いれば，より温和な条件下での反応の進行と立体選択性の向上が期待される。

Scheme 50

そこで，ルイス酸存在下，カチオン中間体を生成すると期待されるアクリル酸 2,2-ジメトキシエチルを親ジエン体として，1,3-ジエンとの反応を検討した(Table 19)。

Table 19.

Diene	Lewis acid	Yield / %	Main product
	$TiCl_4$	85	*endo* : *exo* = 96 : 4
	Me_3SiOTf	41	*endo* : *exo* = 97 : 3
	Ph_3CClO_4 [a]	86	*endo* : *exo* = 97 : 3
	$TiCl_4$	89	*endo* : *exo* = >99 : 1
	Me_3SiOTf	83	*endo* : *exo* = >99 : 1
	$TiCl_4$	89	
	Me_3SiOTf	86	
	$TiCl_4$	66	1,4- : 1,3- = 97 : 3
	Me_3SiOTf	78	1,4- : 1,3- = >99 : 1

a) The reaction was carried out in acetonitrile at -23 °C for 7 h in the presence of 10 mol % trityl perchlorate.

その結果，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルは，ルイス酸存在下-78℃で環状1,3-ジエンと反応し，高い収率しかも高いエンド選択性でDiels-Alder環化

生成物を与えた。これに対し，通常のエステルであるアクリル酸エチルは，四塩化チタン存在下-78℃でシクロペンタジエンとほとんど反応しなかった。これらの結果から，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルと1,3-ジエンの反応には，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルから生成したカチオン中間体が関与していることが強く示唆され，この反応における高いエンド選択性は，このカチオン中間体とジエン炭素の強い２次的な相互作用によるものであると考えられる。また，シクロペンタジエンとのDiels-Alder反応は，触媒量のトリチル塩でも活性化され，他のルイス酸を用いた場合と同様の収率および高い立体選択性が達成できることが分った。この場合，カチオン中間体を経由しないで反応が進行した可能性もあるが，通常のアクリル酸エステルの場合よりも低温で反応が進行したことから，暫時生成したカチオン中間体が1,3-ジエンとの反応に関与しているものと思われる。さらに，シソイドートランソイドの平衡が存在し，環状1,3-ジエンよりも反応性が低いイソプレンとの反応も，-78℃という極く低温でも高位置選択的に進行し，良好な収率で1,4-置換付加体が得られた。このことは，カチオン環の強い電子求引性により，隣接するオレフィンのLUMOが大きく引き下げられ，ジエン炭素との軌道間の相互作用が容易になったことに起因しているものと思われる。

このように，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルは，ルイス酸存在下，環状，非環状を問わず広範な1,3-ジエンとの高立体選択的Diels-Alder反応が可能であることから，優れた親ジエン体として有機合成への応用が期待される。

第三節　置換α，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルと 1,3-ジエンの反応

前節で述べたように，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルは，ルイス酸存在下，通常のアクリル酸エステルよりも低温で種々の1,3-ジエンと反応し，高収率しかも高い立体選択性でDiels-Alder生成物を与える。この親ジエン体の顕著な反応性の向上は，反応にカチオン中間体が関与していることを強く示唆している。

カチオン中間体を経由してDiels-Alder反応が進行するならば，カチオン環の電子求引性により隣接したオレフィンのLUMOが大きく引き下げられ，種々の置換基を有するα，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを親ジエン体として用いた場合でも，速度論的条件下での反応の進行が期待される。そこで，ルイス酸存在下，置換α，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルとシクロペンタジエンとの反応を検討した(Table 20)。

Table 20

Ester	Conditions	Yield / %
	-78 °C, 24 h	75
	-78 °C, 24 h	87
	-45 °C, 24 h	42 [a)]
	-78 → 11 °C, 3 h	20

a) Me_3SiOTf was used instead of $TiCl_4$.

その結果，いずれのエステルの場合もシクロペンタジエンとの反応は，通常のエステルの場合よりもはるかに温和な反応条件下で進行し，対応するDiels-Alder環化生成物が得られることが分った。特に，通常Diels-Alder反応が極めて起こりにくいとされているペンチン酸エステルの反応が，必ずしも高い収率ではないが，速度論的な条件下で進行していることは，2,2-ジメトキシエチルエステル類が親ジエン体として有用であることを示しており興味深い。

第四節　総括

アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルは，ルイス酸存在下-78℃で環状1,3-ジエンと反応し，高い収率しかも高いエンド選択性でDiels-Alder環化生成物を与えた。また，非環状1,3-ジエンとの反応も，環状ジエンの場合と同様の条件下で進行し，高収率しかも高い位置選択性で1,4-置換付加体のDiels-Alder環化生成物が得られた。さらに，置換α,β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルとシクロペンタジエンの反応も，四塩化チタン存在下，通常のエステルの場合よりもはるかに温和な反応条件で進行することが分った。これらの結果から，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルと1,3-ジエンの反応には，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルから生成したカチオン中間体が関与していることが強く示唆される。

第五章　結論

本研究では，水に極めて不安定で有機合成の原料化合物として用いることが困難であった２つの酸素原子により正電荷が安定化された1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオン，あるいは1,3-ジオキサン-2-イリウムカチオンを反応剤として炭素－炭素結合生成反応に応用することを目的として，これらのカチオン種を系内で生成することが可能な前駆体エステルを合成し種々の求核剤との反応を検討した。

飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを用いた反応では，エナミンはカチオン環の２位に，また，シリルエノールエーテルとシクロペンテンは４位にそれぞれ位置選択的に求核攻撃することが分った。この位置選択性は，カチオン環の反応点と求核剤にHSAB理論を適用することにより系統的に説明することができる。また，エナミンとのClaisen型反応における生成物は，1,3-ジケトンの片方のカルボニル基が選択的に保護された化合物であり有機合成上の有用性が高いと考えられる(第二章)。

カチオン環に隣接したオレフィンを有するカチオン種の前駆体として設計した三種のα,β－不飽和カルボン酸エステルは，Michael受容体の活性化に有効であり，特に，α,β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体として用いると，高シン選択的に反応が進行し良好な収率でMichael付加物が得られた。さらに，ソルビン酸 2,2-ジメトキシエチルの場合，1,6-付加の可能性もあるが位置選択的に1,4-付加物が得られた。このような高いジアステレオ選択性および位置選択性は，イス型の６員環遷移状態を経由して反応が進行したと仮定すると説明できる。この遷移状態を経由するためには，カチオン環とエナミンのアミノ基との間の相互作用が不可欠であり，カチオン中間体が立体の制御にも関与していることが強く示唆される。そこで，この相互作用点であるエナミンのアミノ基に光学活性点を導入することにより不斉Michael反応への応用を検討した。その結果，ある程度の不斉収率で対応するMichael付加物が得られた。光学活性エナ

ミンを用いた場合，不斉源であるアミノ基を反応終了時に加水分解で容易に除くことができることから反応の汎用性が高く，方法論として優れていると考えられる(第三章)。

α，β－不飽和カルボン酸 2,2-ジメトキシエチルから生成するカチオン中間体は，カチオン環の強力な電子求引性により優れた親ジエン体としての性質を有し，非環状ジエンを含む汎用性の高いジエンと低温において良好な収率で反応し，高い立体選択性で対応するDiels-Alder生成物を与えた。このことは，この反応がカチオン中間体を経由して進行していることを強く示唆している(第四章)。

このように，2,2-ジメトキシエステル類からルイス酸存在下温和な条件で生成する4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンは，そのカチオン環が反応場を提供するばかりでなく，強力な電子求引性基として反応点を活性化する能力を有していることを見出した。

このような強い活性化能力は，本論文で検討した以外の炭素－炭素結合生成反応にこの新規方法論を応用できる可能性を示唆している。例えば，第四章で述べたように，アクリル酸 2,2-ジメトキシエチルは，優れた親ジエン体であることから，通常反応が起こりにくいとされているHOMOのエネルギ-準位が低下したジエンとの速度論的条件下でのDiels-Alder反応が期待される。また，カチオン環の強い電子求引性により，エナミンのような電子求引性基のついたオレフィンとの四員環生成反応(第三章参照)，あるいは，ジアゾメタン，フエニルアジド，アゾメチンイミン等との高配向選択的1,3-双極子付加環化反応等への応用が可能であるものと思われる。さらに，ジエン酸 2,2-ジメトキシエチルを前駆体として用いると，生成するカチオン中間体のLUMOのエネルギー準位は，通常のジエンよりも大きく低下していると考えられるので，電子供与性基が置換してHOMOのエネルギー準位の上昇したオレフィンとの間に逆タイプのDiels-Alder反応が起こることが期待される。また上述した反応の応用として，分子内Diels-Alder反応や分子内エン反応のような天然物の骨格合成に欠かせない反応への応用も可能であるものと思われる。

以上のように，2,2-ジメトキシエチルエステル類は，今後，種々の炭素－炭素結合生成反応への応用が期待される反応剤であり，本論文で開発した新規方法論は，２つの酸素原子により安定化されたカチオン種の炭素－炭素結合生成反応への応用の幅を大きく広げたという点で有機合成上有用であると考えられる。

実験の部

反応溶媒は常法に従い蒸留精製し，ナトリウムまたはモレキュラーシブを加えて保存したものを使用した。但し，テトラヒドロフランおよびエーテルは，使用直前にナトリウム／ベンゾフェノンケチルから蒸留したものを使用した。

カラムクロマトグラフィーによる分離には，和光純薬　ワコーゲル C-200, C-300(いずれもシリカゲル)を用いた。

分種薄層クロマトグラフィーによる分離には，和光純薬　ワコーゲル B-5F (シリカゲル)を使用した。

沸点は，未補正値をそのまま記載した。

核磁気共鳴スペクトル測定には，JEOL JNM-GX400またはJEOL JNM-PMX 60SIを用い，テトラメチルシランを内部標準物質としたδ値をppm単位で示した。

赤外吸収スペクトル測定には，JASCO IR-810を用い，吸収波長をcm^{-1}を単位として示した。試料の測定は，液膜法で行なった。

ガスクロマトグラフィーによる分析には，Shimadzu GC-14Aを使用し，固定相には，OV-1またはShimadzu CBP10-M25-025(キャピラリーカラム OV-17相当)を用いた。

高速液体クロマトグラフィーによる分析には，Shimadzu LC-6Aを使用し，固定相にはHibar LiChrosorb Si60 Merck(Cat. 50388)を用いた。

質量スペクトルは，Shimadzu QP-2000またはJEOL JMS-AX505Hにより測定し，高分解能質量スペクトルは，JEOL JMS-AX505Hにより測定した。

比旋光度は，JASCO DIP-360 型 Digital Polarimeterにより測定した。

不斉収率は，Shimadzu LC-6Aを使用し，光学活性カラムにはCHIRALCEL OJ (DAISEL CHEMICAL INDUSTRIES)を用いて決定した。

第二章

本章で用いた2,2-ジメトキシエチルエステルは，対応する酸塩化物と2,2-ジメトキシエタノールをピリジン存在下で反応させて合成した(第三章のエステル合成法を参照)。

ジクロロビス(トリフルオロメタンスルホナト)チタンは，文献に従って合成した[52]。

第二節

2,2-ジメトキシエタノール

Method A: 酸化剤 m－クロロ過安息香酸(mCPBA)[32]

mCPBA(4.26 g, 純度 85 %, 21.0 mmol)のメタノール溶液(20 ml)に，エチルビニルエーテル(4 ml, 42 mmol)のメタノール溶液(6 ml)を0℃でゆっくりと滴下した後，その温度で1.5時間撹拌し，さらに室温で一晩放置する。過剰のエチルビニルエーテルを留去した後，20 mlのメタノールを加え，続いて0.4 mlの濃硫酸を加える。この反応混合物を1時間撹拌した後，6 gの炭酸カリウム(43 mmol)を加え，さらに数時間撹拌する。次に，400 mlの塩化メチレンを加え，析出する沈殿をセライトろ過し，不溶部を50 mlの塩化メチレンで洗浄する。沸点が42℃以下の成分を留去し，残査に20 mlの塩化メチレンを加えてモレキュラーシーブ4Åで一晩乾燥し，析出した沈殿を再びセライトろ過した後，不溶部を50 mlの塩化メチレンで洗浄する。ろ液を濃縮し水素化カルシウムから蒸留すると1.46 gの2,2-ジメトキシエタノールが得られる(66 %)。

b.p. 47～48℃ (9 mmHg)　　lit. 58～60℃ (12 mmHg)

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 4.4(t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.7(d, J = 5.5 Hz, 2H),

3.4(s, 6H), 2.1(m, 1H); IR:(NaCl) 3445, 1450, 1365, 1195, 1135, 1080, 1050, 970 cm^{-1}

Method B: 酸化剤 モノ過フタル酸マグネシウム塩6水和物(MMPP)[33]

MMPP(62 g, 125 mmol)のメタノール溶液(400 ml)に，エチルビニルエーテル(40 ml, 420 mmol)のメタノール溶液(60 ml)を0℃でゆっくりと滴下した後，少量のモレキュラーシーブ 3Åを加えその温度で数時間撹拌し，さらに室温で一晩放置する。析出した沈殿をセライトろ過し，不溶部を200 mlのメタノールで洗浄する。ろ液に200 mlのオルソギ酸メチルと4 mlの濃硫酸を加えて1時間加熱還流し，その後室温まで冷却する。反応混合物に68 gの炭酸カリウムとモレキュラーシーブ 3Åを加え室温で数時間撹拌する。析出した沈殿をセライトろ過し，不溶部を塩化メチレンで洗浄する。モレキュラーシーブ 3Å存在下で70℃以下の成分を常圧留去し，残査を塩化メチレンで繰り返し抽出する(15 回)。有機相を一晩モレキュラーシーブ 4Åで乾燥した後，溶媒を常圧留去し，モレキュラーシーブ 4Åから蒸留すると11.1 gの2,2-ジメトキシエタノールが得られる(52 %)。

Method C: 酸化剤 過アセチミド酸[34]

炭酸水素カリウム(16.7 g, 0.17 mol)，アセトニトリル(78 g, 1.9 mol)，エチルビニルエーテル(151 g, 2.1 mol)のメタノール溶液(1 l)に，56.7 gの60 %過酸化水素(過酸化水素 34 g,1.0 mol)を0℃でゆっくりと滴下した後，その温度で1.5時間撹拌し，さらに室温で一晩放置する。その後12時間加熱還流し，モレキュラーシーブ 3Åを加えて一晩放置する。次に，過剰のエチルビニルエーテルを留去した後，析出した沈殿をろ過し，不溶部を300 mlのメタノールで洗浄する。このろ液に15 mlの濃硫酸と100 mlのオルソギ酸メチルを加え1時間加熱還流した後，100 gの炭酸カリウムとモレキュラーシーブ 3Åを加え一晩放置する。析出した沈殿をセライトろ過し，不溶部を塩化メチレンで洗浄する。沸点が73℃以下の成分を留去し，残査に400 mlの水と200 mlのクロロホルムを加えて析出し

た沈殿を再びセライトろ過し，ろ液を塩化メチレンで繰り返し抽出する。有機相をモレキュラーシーブ 4Åで一晩乾燥させた後，溶媒を濃縮しモレキュラーシーブ 4Åで再度乾燥し，続いてモレキュラーシーブ 4Åから蒸留すると30 gの2,2-ジメトキシエタノールが得られる(28 %)。

第三節

エナミンは，文献に従って合成したものを用いた[53]。

2,2-ジメトキシエチルエステルとエナミンとの反応：一般的操作

アルゴン雰囲気下，-23℃でジクロロビス(トリフルオロメタンスルホナト)チタン(0.50 mmol)に2,2-ジメトキシエチルエステル(0.45 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。この懸濁液にエナミン(0.90 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくり滴下した後，温度を0℃まで昇温し，撹拌しながら1時間反応させる。0℃において，メタノール (1 ml)，ついで15分後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて反応を停止する。反応混合物をセライトろ過し，ろ液を塩化メチレン(5 x 10 ml)で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去し，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)により生成物の精製を行なう。分離が不十分な場合には，展開媒の極性を下げて数度展開するとよい。

生成物の物性値

Product	R^1	R^2	R^3
a	$PhCH_2CH_2$	$-(CH_2)_3-$	
b		$-(CH_2)_4-$	
c		Et	Me
d		Ph	H
e	^tBu		
f	Ph		
g		$-(CH_2)_3-$	
h	PhC≡C	$-(CH_2)_4-$	

a; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 1.2 - 3.0 (m, 11H), 3.3 (s, 3 × 0.5 H), 3.4 (s, 3 × 0.5 H), 3.6 - 4.3 (m, 2H), 5.0 - 5.3 (m, 1H), 7.2 (s, 5H).

IR (film): n = 1740, 1100, 980, 755, 705 cm^{-1}.

b; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 1.3 - 3.0 (m, 13H), 3.3 - 3.5 (m, 3H), 3.6 - 4.3 (m, 2H), 5.0 - 5.3 (m, 1H), 7.2 (s, 5H).

IR (film): n = 1715, 1105, 980, 750, 700 cm^{-1}.

c; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 0.9 - 1.2 (m, 6H), 1.7 - 3.1 (m, 7H), 3.4 (s, 3H), 3.7 - 4.3 (m, 2H), 5.0 - 5.3 (m, 1H), 7.2 (s, 5H).

IR (film): n = 1715, 1105, 980, 755, 705 cm^{-1}.

d; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 1.9 - 3.1 (m, 4H), 3.2 - 3.4 (m, 5H), 3.8 - 4.1 (m, 2H), 5.0 - 5.2 (m, 1H), 7.2 (s, 5H), 7.4 - 7.6 (m, 3H), 7.8 - 8.2 (m, 2H).

IR (film): n = 1680, 1100, 975, 750, 700, 690 cm^{-1}.

e; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 1.1 (s, 9 × 0.85H), 1.3 (s, 9 × 0.15H), 3.3 - 4.1 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 4.9 - 5.2 (m, 1H), 7.2 (s, 5H), 7.3 - 7.7 (m, 3H), 7.8 - 8.1 (m, 2H).

IR (film): n = 1745, 1680, 1105, 715, 690 cm^{-1}.

f; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 3.2 (s, 3 × 0.5H), 3.3 (s, 3 × 0.5H), 3.4 - 4.2 (m, 4H), 5.0 - 5.2 (m, 1H), 7.2 (s, 5H), 7.2 - 7.7 (m, 8H), 7.8 - 8.1 (m, 2H).

IR (film): n = 1680, 1110, 765, 700 cm^{-1}.

g; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 1.2 - 2.4 (m, 6H), 2.5 - 2.9 (m, 1H), 3.2 - 4.1 (m, 2H), 3.4 (s, 3 × 0.4H), 3.5 (s, 3 × 0.6H), 5.0 - 5.2 (m, 1H), 7.2 - 7.6 (m, 5H).

IR (film): n = 1745, 1110, 970, 745, 705 cm^{-1}.

h; ^{1}H-NMR (CCl_4): d = 1.6 - 2.1 (m, 6H), 2.2 - 2.6 (m, 3H), 3.4 - 3.5 (m, 3H), 4.0 - 4.3 (m, 2H), 5.2- 5.3 (m, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 3H), 7.4 -7.5 (m, 2H).

IR (film): n = 2230, 1720, 1100, 760, 695 cm^{-1}.

第四節

シリルエノールエーテルは，文献に従って合成したものを用いた[54]。

3-フェニルプロピオン酸 2,2-ジメトキシエチルと(Z)-1-トリメチルシロキシ-1-フェニル-1-ペンテンとの反応：典型的操作

Method A

Ar雰囲気下，2,2-ジメトキシエチルエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に(Z)-1-トリメチルシロキシ-1-フェニル-1-ペンテン(0.60 mmmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液を加え-72℃に冷却する。この混合溶液に四塩化チタンの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，終了後反応系の温度を徐々に-15℃まで昇温しながら6時間反応させる。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)で反応を停止し，不溶物をセライトろ過した後，ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝ 2/1)により生成物の精製を行なう。

Method B

Ar雰囲気下，-23 ℃で2,2-ジメトキシエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に四塩化チタンの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。3-トリメチルシロキシ-2-ペンテン(0.61 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，終了後反応系の温度を徐々に0℃まで昇温しながら2時間反応させる。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)で反応を停止し，不溶物をセライトでろ過した後，ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝ 2/1)により生成物の精製を行なう。

3-フェニルプロピオン酸 2,2-ジメトキシエチルと3-トリメチルシロキシ-2-ペンテンとの反応：典型的操作

Ar雰囲気下，-23 ℃で2,2-ジメトキシエチルエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に四塩化スズの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。3-トリメチルシロキシ-2-ペンテン(Z/E = 20/80, 0.61 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で6時間反応させる(但し，E/Z = 20/80の場合は，-78℃，3時間)。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)で反応を停止し，不溶物をセライトでろ過した後，ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)により生成物の精製を行なう。

安息香酸 2,2-ジメトキシエチルと3-トリメチルシロキシ-2-ペンテンとの反応：典型的操作

Ar雰囲気下，-23 ℃で2,2-ジメトキシエチルエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に四塩化スズの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。反応系を-74℃に冷却した後，3-トリメチルシロキシ-2-ペンテン(0.60 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で24時間反応させる。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)で反応を停止し，不溶物をセライトでろ過した後，ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)により生成物の精製を行なう。

安息香酸 2,2-ジメトキシエチルと3-メトキシ-3-トリメチルシロキシ-2-ペンテンとの反応：典型的操作

Ar雰囲気下，-23 ℃で2,2-ジメトキシエチルエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に四塩化スズの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴

下し，この温度で3時間撹拌する。反応系を-74℃に冷却した後，3-メトキシ-3-トリメチルシロキシ-2-ペンテン(0.60 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で3時間反応させる。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)で反応を停止し，不溶物をセライトでろ過した後，ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝ 3/1)により生成物の精製を行なう。

生成物の物性値

Product	R^1	R^2
a	$PhCH_2CH_2$	Ph
b		Et

a; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): d = 1.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.54 (dt, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 4.03 (dd, *J* = 4.5, 11.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 3.7, 11.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.28 (m, 5H), 7.45 - 7.58 (m, 3H), 7.90 - 7.93 (m, 2H).
IR (film: diastereomer mixture): n = 2870, 1738, 1680, 1595, 1450, 1210, 1160, 1100, 1080, 965, 750, 700 cm^{-1}.

b (more polar); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): d = 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (dq, *J* = 7.2, 9.0 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.54 (ddd, *J* = 3.1, 4.3, 9.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 4.3, 12.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 3.1, 12.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.33 (m, 5H).

b (less polar); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): d = 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.37 - 2.55 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.71 (dq, *J* = 6.7, 12.2 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.59 (ddd, *J* = 4.0, 5.2, 6.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.33 (m, 5H).
IR (film: diastereomer mixture): n = 2940, 1735, 1715, 1450, 1160, 1100, 1080, 750, 700 cm^{-1}.

シクロペンテンは，通常の方法に従って蒸留精製したものを用いた。

安息香酸 2,2-ジメトキシエチルとシクロペンテンとの反応：一般的操作

Ar雰囲気下，-45℃で2,2-ジメトキシエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液にルイス酸の塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。そのままの温度でシクロペンテン(0.60 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し24～30時間反応させる(但し，四塩化チタンの場合は-23℃，四塩化スズは，-23，-45℃)。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 ml)で反応を停止し，不溶物をセライトでろ過した後，ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後，分取薄層クロマトグラフィー(展開媒：ヘキサン/酢酸エチル ＝ 9/1，３度上げ)により生成物の精製を行なう。

生成物の物性値

(more polar: mixture of two diastereomers); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): d = 1.5 - 2.6 (m, 9H), 3.7 - 3.9(s x 2, 3H), 4.6 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.2 (m, 2H).

(less polar); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): d = 1.5 - 2.8 (m, 9H), 3.6 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.2 (m, 2H).

ＭＳ：分子イオンピークは確認できないが以下に示したフラグメントを検出した。

第三章

第二節

本節で用いたエナミンは，文献に従って合成した[53]。

クロトン酸 2,2-ジメトキシエチル

クロトン酸クロリド(7.8 g, 75 mmol)の塩化メチレン溶液(20 ml)に0℃で2,2-ジメトキシエタノール(5.3 g, 50 mmol)とピリジン(6.5 g, 82 mmol)の塩化メチレン溶液(32 ml)をゆっくりと滴下する。終了後，そのままの温度で1時間撹拌し，緩衝溶液(pH 6.8)で反応を停止する。過剰のピリジンを硫酸銅水溶液(50 ml)で２度抽出し，有機相を繰り返し水洗する。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)で２度洗浄し，続いて繰り返し水洗する。炭酸カリウムで乾燥した後溶媒を留去し，シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5)で精製すると2.2 gのクロトン酸 2,2-ジメトキシエチルが得られる(25 %)。

b.p. 97～97.5℃(10 mmHg)

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 7.1(m, 1H), 5.8(m, 1H), 4.5(t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.1(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.3(s, 6H), 1.9(dd, J = 2, 7 Hz, 3H); IR:(NaCl) 1725, 1660, 1445,1380, 1185, 1140, 1080, 1050, 975 cm^{-1}; MS: $(M-MeO)^+$ calcd for $C_7H_{11}O_3$: m/z = 143.0709, found 143.0728

脱水剤としてアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)／トリフェニルホスフィンを用いると92 %の収率でクロトン酸 2,2-ジメトキシエチルが得られる(ソルビン酸 2,2-ジメトキシエチルの合成法を参照)。

桂皮酸 2,2-ジメトキシエチル

クロトン酸エステルの合成と同様に対応する酸クロリドと2,2-ジメトキシエタノールをピリジン存在下で反応させることにより合成できる。本論文では，精製を蒸留で行なったものを使用したが(28 %)，このエステルは必ずしも熱に安定ではないのでカラムクロマトグラフィーによる精製が望ましい。

b.p. 149～154℃(5 mmHg)

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$):δ 7.8(d, J = 17 Hz, 1H), 7.4(m, 5H), 6.5(d, J = 17 Hz, 1H), 4.8(t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.3(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.4(s, 6H); IR:(NaCl) 1720, 1640, 1580, 1445, 1375, 1175, 1135, 1080, 990, 765, 710 cm^{-1}; MS: calcd for$C_{13}H_{16}O_4$: m/z = 236.1049, found 236.1024

3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジメトキシエチル

クロトン酸エステルの合成と同様に対応する酸クロリドと2,2-ジメトキシエタノールをピリジン存在下で反応させることにより合成できる。精製は，シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行なう(酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 11)(78 %)。

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$):δ 6.7(m, 1H), 4.7(t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.1(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.3(s, 6H), 2.1(s, 3H), 0.9(s, 3H); IR:(NaCl) 1720, 1650, 1450, 1380, 1155, 1135, 1085, 990 cm^{-1}; MS: $(M-MeO)^+$ calcd for $C_8H_{12}O_3$: m/z = 156.0787, found 156.0771

(2E,4E)-2,4-ヘキサジエン酸 2,2-ジメトキシエチル

トリフェニルホスフィン(6.9 g, 26 mmol), 2,2-ジメトキシエタノール(2.2 g,22 mmol), ヘキサジエン酸(3.0 g, 26 mmol)のTHF溶液(30 ml)に-78℃でアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD, 4.5 g, 26 mmol)のTHF溶液(10 ml)をゆっくりと滴下する。終了後室温まで徐々に昇温た後，9時間撹拌する。溶媒を留去した後，残査にヘキサン : エーテル = 1 : 1混合溶媒を加え，析出した沈殿をセライ

トろ過し，不溶部をエーテルで洗浄する。ろ液を濃縮した後，シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル : ヘキサン = 1 : 19 → 1 : 9，それから，酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9)で２度精製すると3.4 gの(2E,4E)-2,4-ヘキサジエン酸 2,2-ジメトキシエチルが得られる(82 %)。

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 7.4(m, 1H), 6.2(m, 2H), 5.8(t, J = 15 Hz, 1H), 4.5(t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.1(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.3(s, 6H), 1.8(d, J = 5 Hz, 3H); IR:(NaCl) 1720, 1645, 1445, 1380, 1190, 1135, 1080, 1000 cm^{-1}; MS: calcd for $C_{10}H_{16}O_4$: m/z = 200.1048, found 200.1023

クロトン酸 2-オキシラニルメチル

クロトン酸エステルの合成と同様に対応する酸クロリドと2,2-ジメトキシエタノールをピリジン存在下で反応させることにより合成できる(精製法: 減圧蒸留 17 %)。

b.p. 78～80℃(6 mmHg)　lit. 71℃(3 mmHg)

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 7.1(m, 1H), 5.8(m, 1H), 4.5-3.8(m, 2H), 3.2(m, 2H), 2.9-2.5(m, 2H), 1.9(d, J = 7 Hz, 3H); IR:(NaCl) 1725, 1660, 1450, 1265, 1185, 1030, 970 cm^{-1}

クロトン酸 (3-メチル-3-オキセタニル)メチル

クロトン酸エステルの合成と同様に対応する酸クロリドと2,2-ジメトキシエタノールをピリジン存在下で反応させることにより合成できる(精製法: 減圧蒸留 34 %)。

b.p. 69℃(6 mmHg)

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 7.1(m, 1H), 5.8(m, 1H), 4.6-4.1(m, 6H), 2.0(d, J = 7 Hz, 3H), 1.4(s, 3H); IR:(NaCl) 1735, 1660, 1450, 1260, 1180, 1030, 980, 940 cm^{-1}

2,2-ジメトキシエチルエステルとエナミンとのMichael反応 ：一般的操作

Ar雰囲気下，-45℃で2,2-ジメトキシエチルエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に四塩化チタンの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。反応系を-78℃に冷却した後，エナミン(0.60 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で24時間反応させる。乾燥メタノール(1 ml)を加えた後，反応系を0℃まで昇温し，15分間撹拌する。続いて，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)を加えて30分間撹拌した後，不溶物をセライトでろ過する。ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥するした後，溶媒留去し，分取薄層クロマトグラフィーあるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の精製を行なう。

2-(1-プロペニル)-4-メトキシ-1,3-ジオキソラン-2-イリウムカチオンの低温^{13}C-NMRデータ

^{13}C-NMR(100 MHz, CD_2Cl_2): δ 180(cation center), 173(C2 of 1-propenyl), 116(C1 of 1-propenyl), 112(C4 of 1,3-dioxolan-2-ylium), 76(C5 of 1,3-dioxolan-2-ylium), 61(methoxy), 22(C3 of 1-propenyl)

立体化学の決定

Michael付加物の立体化学は，以下の方法で決定した。

3,4-ジメチル-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチルは，対応する2,2-ジメトキシエチルエステルをナトリウムメトキシド(1.0 eq.)でエステル交換することにより容易に得られる。一方，アンチ体に富む3,4-ジメチル-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチルは，向山らの方法[55]により合成したS-エチル チオエステルからScheme 51に示した方法で容易に誘導できる。これら２つのエステルの^{1}H-NMRデータおよびGCデータを比較することにより，本節の反応における主生成物はシン体であると結論した。さらに，3,4-ジメチル-5-オキソヘプタン酸メチル

についても，Prof. Endersより教唆いただいたアンチ体の^{1}H-NMRデータと比較して，主生成物がシン体であることを確認した。他のMichael付加物については，シン体の3,4-ジメチル-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸 2,2-ジメトキシエチルとNMR,GCあるいはHPLCのデータが同じ傾向を示すものをシン体と決定した。

Scheme 51

生成物の物性値

I

product	R^1	R^2	R^3	R^4
a	Me	Ph	Me	H
b		Et	Me	
c		$-(CH_2)_4-$		
d		$-(CH_2)_3-$		
e		H	Me	
f		H	Ph	
g		H	Me	Me
h	Ph	Ph	Me	H
i		Et	Me	
j		$-(CH_2)_4-$		
k		Ph	Me	

a; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1680, 1600, 1450, 1375, 1180, 1135, 1080, 745, 700 cm^{-1}.
MS: $(M-MeO)^+$ calcd for $C_{16}H_{21}O_4$: m/z = 277.1440, found 277.1422; $(M-MeOH)^+$ calcd for $C_{16}H_{20}O_4$: m/z = 276.1361, found 276.1352.

b; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.61-2.20 (m, 6H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1715, 1455, 1375, 1180, 1135, 1075 cm^{-1}.
MS: $(M-MeO)^+$ calcd for $C_{12}H_{21}O_4$: m/z = 229.1440, found 229.1432; $(M-MeOH)^+$ calcd for $C_{12}H_{20}O_4$: m/z = 228.1362, found 228.1372.

c; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1710, 1450, 1375, 1180, 1135, 1080 cm^{-1}.
MS: $(M-MeO)^+$ calcd for $C_{13}H_{21}O_4$: m/z = 241.1440, found 241.1444; $(M-MeOH)^+$ calcd for $C_{13}H_{20}O_4$: m/z = 240.1361, found 240.1351.

d; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1455, 1375, 1180, 1135, 1080 cm^{-1}.
MS: $(M–MeO)^+$ calcd for $C_{12}H_{19}O_4$: m/z = 227.1284, found 227.1313; $(M–MeOH)^+$ calcd for $C_{12}H_{18}O_4$: m/z = 226.1205, found 226.1207.

e; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.65 (s, 1H), 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 1.05 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.3 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1705, 1460, 1380, 1190, 1135, 1075 cm^{-1}.
MS:$(M–MeO)^+$ calcd for $C_{10}H_{17}O_4$: m/z = 201.1127, found 201.1105; $(M–MeOH)^+$ calcd for $C_{10}H_{16}O_4$: m/z = 200.1049, found 200.1036.

f; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 9.7 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 4.6 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.1 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.0-3.5 (m, 1H), 3.4 (s, 6H), 3.1-2.0 (m, 3H), 0.8 (d, J = 7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1730, 1700, 1600, 1460, 1380, 1175, 1135, 1080, 760, 705 cm^{-1}.
MS: $(M–MeO)^+$ calcd for $C_{15}H_{19}O_4$: m/z = 263.1283, found 263.1274; $(M–MeOH)^+$ calcd for $C_{15}H_{18}O_4$: m/z = 262.1205, found 262.1206.

g; ^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ 9.6 (s, 1H), 4.6 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.1 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.3 (s, 6H), 2.5-2.0 (m, 3H), 1.2 (d, J = 10 Hz, 3H), 1.05 (s, 6H).
IR: (NaCl) 1740, 1710, 1460, 1380, 1180, 1140, 1080 cm^{-1}.
MS: $(M–MeO)^+$ calcd for $C_{11}H_{19}O_4$: m/z = 215.1284, found 215.1286; $(M–MeOH)^+$ calcd for $C_{11}H_{18}O_4$: m/z = 214.1205, found 214.1204.

h; ^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ 8.1 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.2 (s, 5H), 4.2 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.8 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.0-3.3 (m, 2H), 3.2 (s, 6H), 2.7 (m, 2H), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1680, 1600, 1450, 1380, 1170, 1140, 1075, 760, 705 cm^{-1}.
MS: $(M–MeO)^+$ calcd for $C_{21}H_{23}O_4$: m/z = 339.1597, found 339.1573; $(M–MeOH)^+$ calcd for $C_{21}H_{22}O_4$: m/z = 338.1518, found 338.1511.

i; ^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ 7.2 (s, 5H), 4.3 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.9 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.2 (s, 6H), 2.8-2.2 (m, 6H), 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1715, 1600, 1455, 1380, 1175, 1135, 1080, 760, 700 cm^{-1}.
MS: $(M–MeO)^+$ calcd for $C_{17}H_{23}O_4$: m/z = 291.1596, found 291.1613; $(M–MeOH)^+$ calcd for $C_{17}H_{22}O_4$: m/z = 290.1518, found 290.1501.

j; ^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ 7.3 (s, 5H), 4.4 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.3 (s, 6H), 2.9 (m, 2H), 2.9-1.2 (m, 10H).
IR: (NaCl) 1740, 1710, 1600, 1455, 1375, 1170, 1135, 1080, 735, 705 cm^{-1}.
MS: calcd for $C_{19}H_{26}O_5$: m/z = 334.1780, found 334.1828.

k; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.65 (dd, J = 1.8, 6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1680, 1600, 1450, 1375, 1175, 1135, 1080, 970, 750, 710 cm^{-1}.
MS: $(M-MeO)^+$ calcd for $C_{18}H_{23}O_4$: m/z = 303.1596, found 303.1569; $(M-MeOH)^+$ calcd for $C_{18}H_{22}O_4$: m/z = 302.1518, found 302.1553.

l; ^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): δ 4.6 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.1 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.3 (s, 6H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 2.1-1.6 (m, 2H), 1.1 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.9 (s, 6H).
IR: (NaCl) 1740, 1455, 1375, 1335, 1200, 1140, 1080, 880 cm^{-1}.
MS: 8^+ calcd for $C_{11}H_{19}O_5N$: m/z = 245.1263, found 245.1254; $(8-MeO)^+$ calcd for $C_{10}H_{16}O_4N$: m/z = 214.1079, found 214.1102; $(8-MeOH)^+$ calcd for $C_{10}H_{15}O_4N$: m/z = 213.1001, found 213.1006.

第三節

光学活性エナミンは，Seebachらの報文[43]に従うか，または参考にして合成した。

2,2-ジメトキシエチルエステルと光学活性エナミンとのMichael反応 ：一般的操作

Ar雰囲気下，-45℃で2,2-ジメトキシエチルエステル(0.50 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に四塩化チタンの塩化メチレン溶液(0.55 mmol)をゆっくりと滴下し，この温度で3時間撹拌する。そのままの温度で，エナミン(0.60 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液をゆっくりと滴下し，24時間反応させる。乾燥メタノール(1 ml)を加えた後，反応系を0℃まで昇温し，薄層クロマトグラフィーでみてテイリングがなくなるまで撹拌する。続いて，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)を加えて30分間撹拌した後，不溶物をセライトでろ過する。ろ液を塩化メチレン(3 x 5 ml)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥するした後，溶媒留去し，分取薄層クロマトグラフィーあるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の精製を行なう。

1,3-ジエンは，常法に基づき精製したものを用いた。

第二節

アクリル酸 2,2-ジメトキシエチル

トリフェニルホスフィン(6.3 g, 24 mmol), 2,2-ジメトキシエタノール(2.2 g,22 mmol), アクリル酸(1.9 g, 26 mmol)のTHF溶液(20 ml)に室温でアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD, 4.2 g, 24 mmol)のTHF溶液(20 ml)をゆっくりと滴下する。そのままの温度で3時間撹拌した後，一晩放置する。溶媒を留去し，残査にエーテル : ヘキサン = 1 : 1混合溶媒を加えて室温で撹拌する。析出した沈殿をセライトろ過し，不溶部をエーテルで洗浄する。ろ液を濃縮した後，シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル : ヘキサン = 1 : 9)で精製すると2.8 gのアクリル酸 2,2-ジメトキシエチルが得られる(82 %)。

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$):δ 6.7-5.6(m, 3H), 4.6(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.1(d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.4(s, 6H).

2,2-ジメトキシエチルエステルとジエンとのDiels-Alder反応：一般的操作

Method A

Ar雰囲気下において，ルイス酸の塩化メチレン(約1.5 ml)溶液(1.2 mmol, 1.2倍モル量)を反応温度にまで冷却した後，2,2-ジメトキシエステル(1.0 mmol)とジエン(2.0 mmol, 2.0倍モル量；ただし，シクロペンタジエンの場合は3.0倍モル量)の塩化メチレン(3.5～5 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で規定時間反応させる。乾燥メタノール(5 ml)を加えた後，トリエチルアミンを

1 ml加えて反応を停止し，さらに，過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。反応混合物を塩化メチレン(環状1,3-ジエンの場合はヘキサン)で抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥するした後，溶媒留去し，シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の精製を行なう。

Method B：触媒反応(ルイス酸；$TrClO_4$)

Ar雰囲気下において，よく乾燥した過塩素酸トリチル(21～36 mg，7～12 mol%)を-23℃に冷却した後，アクリル酸 2,2-ジメトキシエステル(144mg，0.9 mmol)とシクロペンタジエン(176 mg，2.6 mmol，3.0倍モル量)のアセトニトリル(5 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で7時間反応させる。乾燥メタノール(2 ml)を加えた後，トリエチルアミンを0.2～0.3 ml加えて反応を停止し，さらに，過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とヘキサンを加える。反応混合物をヘキサンで抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥するした後，溶媒留去し，シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル ： ヘキサン ＝ 5 ： 95 → 10 ： 90 → 20 ： 80，各100 ml)により生成物の精製を行なう。

生成物の物性値

a: R^1 = H

b: R^1 = Me

c

d

a; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.37 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 5.5, 5.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 5.2, 2.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.65 (s, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1440, 1380, 1140, 1080, 800, 760 cm^{-1}.
MS: calcd for $C_{12}H_{20}O_4$: m/z = 228.1381, found 228.1383.

b; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57 (dd, J = 5.5, 5.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.28 - 1.90 (m, 5H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).
IR: (NaCl) 1740, 1440, 1390, 1130, 1080, 980, 860, 770 cm^{-1}.
MS: calcd for $C_{13}H_{22}O_4$: m/z = 242.1545, found 242.1548.

c; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12, 5.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12, 5.5 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (brs, 1H), 2.68 (ddd, J = 10, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.60 (brs, 1H), 1.8 - 1.2 (m, 6H).
MS: calcd for $C_{13}H_{20}O_4$: m/z = 240.1361, found 240.1358.

d; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.20 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 5.5, 5.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.23 (s, 1H), 2.99 (ddd, J = 9.5, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.91 (ddd, J = 12.8, 9.5, 3.4 Hz, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H).
MS: calcd for $C_{12}H_{18}O_4$: m/z = 226.1205, found 226.1197.

メタクリル酸 2,2-ジメトキシエチル

ヨウ化2-クロロ-N-メチルピリジニウム(3.12 g, 12.2 mmol, 1.22倍モル量)の塩化メチレン(10 ml)溶液に0℃でメタクリル酸(964 mg, 11.2 mmol, 1.12倍モル量), トリエチルアミン(2.54 g, 25.1 mmol, 1.26倍モル量)を加え, 続いて2,2-ジメトキシエタノール(1.06 g, 9.99 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液を加える。添加終了後すぐに室温まで温度を上げて11時間撹拌する。過剰の水を加えて反応を停止し, 塩化メチレンで数回抽出し, 有機相を硫酸ナトリウムで一晩乾燥する。溶媒を留去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル : ヘキサン = 5 : 95 → 10 : 90, 各々 1 l, 500 ml)で精製すると0.84 gのメタクリル酸 2,2-ジメトキシエチルが得られる(48 %)。

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 6.2(s, 1H), 5.6(s, 1H), 4.6(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.1(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.4(s, 6H), 2.0(s, 3H).

マレイン酸 モノ2,2-ジメトキシエチルモノメチル

マレイン酸モノメチルを原料として, メタクリル酸 2,2-ジメトキシエチルの場合と同様の手法で合成できる。精製は, シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル : ヘキサン = 1 : 9 → 15 : 85, 各々 500 ml, 1 l)で行なう。本手法では, 異性化が起こったフマル酸エステルが不純物として相当量生成し, 目的化合物との分離が不可能である。(収率 93 %; ただし2種の異性体混合物)。

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 6.9(s, 2H), 4.6(t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.2(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.8(s, 3H), 3.4(s, 6H).

アセチレンカルボン酸 2,2-ジメトキシエチル

トリフェニルホスフィン(6.45 g, 24.6 mmol), 2,2-ジメトキシエタノール(2.12 g, 20.0 mmol)のTHF(20 ml)を-78℃に冷却し, アセチレンカルボン酸

(1.93 g, 27.6 mmol)を加え，さらにアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD, 4.31 g, 24.7 mmol)のTHF(20 ml)溶液をゆっくりと滴下する。滴下終了後，徐々に昇温しながら撹拌し，さらに室温で一晩放置する。溶媒を留去し，残査にエーテル：ヘキサン＝1：1混合溶媒(60 ml)を加えて析出した沈殿をセライトろ過し，不溶部をエーテルで洗浄する。ろ液を濃縮した後，シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル：ヘキサン＝9：91 → 15：85，各々1 l, 500 ml)で精製すると2.39 gのアセチレンカルボン酸 2,2-ジメトキシエチルが得られる(76 %)。

^{1}H-NMR(60 MHz, $CDCl_3$): δ 4.6(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.1(d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.4(s, 6H), 3.0(s, 1H); IR:(NaCl) 3250, 2120, 1725, 1450, 1140, 1080, 755, 700 cm^{-1}.

2,2-ジメトキシエチルエステルとシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応：一般的操作

Ar雰囲気下において，ルイス酸の塩化メチレン(約1.5 ml)溶液(1.2 mmol, 1.2倍モル量)を反応温度にまで冷却した後，2,2-ジメトキシエステル(1.0 mmol)とジエン(2.0 mmol, 2.0倍モル量；ただし，シクロペンタジエンの場合は3.0倍モル量)の塩化メチレン(3.5～5 ml)溶液をゆっくりと滴下し，そのままの温度で規定時間反応させる。乾燥メタノール(5 ml)を加えた後，トリエチルアミンを1 ml加えて反応を停止し，さらに，過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とヘキサンを加える。反応混合物をヘキサンで抽出し，有機相を硫酸ナトリウムで乾燥するした後，溶媒留去し，シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の精製を行なう。

生成物の物性値

a: R^1 = Me, R^2 = H

b: R^1 = COOMe, R^2 = H

c: R^1 = H, R^2 = Me

d

a; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 6.6 - 5.8 (m, 2H), 4.5 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.0 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.4 (s, 6H), 2.7 - 2.2 (m, 2H), 2.0 - 1.4 (m, 2H), 1.2 (d,*J* = 7.0 Hz, 3H).

b(*endo*/*exo* mixture); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.28 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, minor), 4.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, major), 4.21 - 4.02 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, major), 3.64 (s, 3H, minor), 3.40, 3.39 (s x 2, 6H), 3.5 - 3.1 (m, 3H), 2.73 (m, 1H, minor), 2.70 (m, 1H, major), 1.62, 1.48 (t + d, 2H).

c(*endo*/*exo* mixture); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.26 - 6.14 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.2 - 4.0 (m, 2H), 3.39 (s, 6 H), 3.05, 2.83, 2.81 (brs x 3, 2H), 2.45 (dd, *J* = 12, 4 Hz); 1.94 (dd, *J* = 12, 2.5 Hz); 1.60 - 1.36 (m); 0.87 (dd, *J* = 12, 2.5 Hz); total 4H, 1.44, 1.13 (s x 2, 3H).

d; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6 (d,*J* = 3.0 Hz, 1H), 7.1 - 6.9 (m, 2H), 4.6 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.1 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.0 - 3.6 (m, 2 H), 3.3 (s, 6H), 2.2 (s, 2H).

参考文献

1) Woodward, R. B. Pure Appl. Chem., 1968, 519, 1971, 283, 1973, 145.

2) Mitra, A. The Synthesis of Prostaglandins; John Wiley & Sons: New York, 1977

3) Armstrong, R. W.; Beau, J. -M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. -H.; Haukins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W., Jr.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Shutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.; White, J. B.; Yonaga, M. J. Am. Chem. Soc., 111, 7525, 7530.

4) Ikeda, Y.; Furuta, K.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 7663.

5) Carruthers, W. Some Mordern Methods of Organic Synthesis; Cambridge University Press: London, 1986; P 125.

6) Caine, D. Cabon-Carbon Bond Formation; Augustine, R. L. Ed.; Marcel Dekker, 1979, Vol. 1, Chapter 2.

7) Halpern, J. Asymmetric Synthesis; Academic Press: New York, 1985; Vol. 5, P 41.

8) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T.R. Topics in Stereochemistry; Alliger, N. L.; Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Eds.; John Wiley & Son: New York, 1982; Vol. 13, P 1; Evans, D. A. Asymmetric Synthesis; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press: New York, 1984; Vol. 3, Chapter 1; Heathcock, C. H. Asymmetric Synthesis; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press: New York, 1984; Vol. 3, Chapter 2; Seebach, D.; Geiss, K. -H. New Application of Organometallic Reagents in Organic Synthesis; Seyferth, D. Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1976;

Vol. 1, p 1.

9) Mukaiyama, T; Hashimoto, Y.; Shoda, S. Chem. Lett., 1983, 935.

10) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J. Superacids; John Wiley & Sons: New York, 1985

11) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Compr. Organomet. Chem. 1982, 8, 799 ; Heck, R. F. Palladium Reagents in Organic Syntheses; Academic Press: New York, 1985; Blystone, S. L. Chem. Rev. 1989, 89, 1663.

12) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 191; Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. Chem. Lett., 1987, 177.

13) Stahl, I. Chem. Ber., 1985, 118, 1798, 3159.

14) Hashimoto, Y.; Mukaiyama, T. Chem. Lett., 1986, 755, 1623.

15) Hashimoto, Y.; Sugumi, H.; Okauchi, T.; Mukaiyama, T. Chem. Lett., 1987, 1691, 1695.

16) Pelter, A.; Colclough, M. E. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 1935

17) Hayashi, Y.; Wariishi, K.; Mukaiyama, T. Chem. Lett., 1987, 1243.

18) Mukaiyama, T.; Hayashi, Y.; Hashimoto, Y. Chem. Lett., 1986, 1627.

19) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Merino, T. Tetrahedron, 1990, 46, 6167.

20) Kouklovski, C.; Pouilhes, A.; Langlois, Y. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6672, and references cited therein.

21) Palazzi, C.; Poli, G.; Scolastico, C.; Villa, R. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 4223.

22) Pittman, C.U, Jr; McManus, S. P.; Larsen, J. W. Chem. Rev., 1972, 72, 357.

23) Paulsen, H. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1971, 26, 127.

24) Meerwein, H.; van Emster, K. Ber., 1922, 55, 2500.

25) Olah, G. A. Chem. Eng. News, 1967, 45, #14, 76; Science, 1970, 168, 1298.

26) Haywood-Farmer, J. Chem. Rev., 1974, 74, 315.

27) Olah, G. A.; White, A. M. J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 3956; Yannoni, C. S.; Macho, V.; Myhre, P. C. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 907.

28) Saunders, M.; Kates, M. R. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 6867.

29) Meerwein, H.; Bodenbenner, K.; Borner, P.; Kunert, F.; Wunderlich, K. Justus Liebigs Ann. Chem., 1960, 632, 38.

30) Ho, T. -L. Hard and Soft and Acids and Bases Principle in Organic Synthesis; Academic Press: New York; 1977, p 35.

31) Parham, W. E.; Reiff, H. E. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 6391.

32) Frimer, A. A. Synthesis, 1977, 578.

33) Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. Synthesis, 1987, 1015.

34) Bach, R. D.; Knight, J. W. Org. Synth.; John Wiley & Sons: New York, 1981, Vol. 60, 63.

35) 橋本幸彦　博士論文　第１章　第４節

36) Yamaguchi, M.; Tsukamoto, M.; Tanaka, S.; Hirao, I. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 5661.

37) Heathcock, C. H.; Oare, D. A. J. Org. Chem., 1985, 50, 3022.

38) Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. Chem. Lett., 1986, 1817.

39) Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. Chem. Lett., 1986, 1017.

40) Heathcock, C. H.; Norman, M. H.; Uehling, D. E. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 2797.

41) Enders, D.; Papadopoulos, K.; Rendenbach, B. E. M. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 3491.

42) Seebach, D.; Golinski, J. Helv. Chim. Acta., 1981, 64, 1413; Seebach, D.; Beck, A. K.; Golinski, J.; Hay, J. N.; Laube, T. Helv. Chim. Acta., 1985, 68, 162.

43) Paulsen, H.; Dammeyer, R. Chem. Ber., 1976, 109, 1837.

44) Brannock, K. C.; Bell, A.; Burpitt, R. D.; Kelly, C. A. J. Org. Chem., 1964, 29, 801.

45) Blarer, S. J.; Schweizer, W. B.; Seebach, D. Helv. Chim. Acta 1982, 65, 1637.

46) I. フレミング 著, 竹内敬人, 友田修司 訳 フロンティア軌道法入門, 講談社サイエンティフィック(1978)

47) Howk, K. N., Acc Chem. Res., 1975, 8, 361.

48) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 2046, 4388.

49) Kreiser, W.; Haumesser, W.; Thomas, A. F. Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 164.

50) Sauer, J.; Kredel, J. Tetrahedron Lett., 1966, 731, 6359.

51) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Dao, G. M.; Reichlin, D.; Godel, T. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 4781.

52) Noftle, R. E.; Cady, G. H. Inorg. Chem., 1966, 5, 2182.

53) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 207; Carlson, R.; Phan-Tan-Luu, R.; Mathieu, D.; Ahouande, F.S.; Babadjamian, A.; Metzger, J. Acta Chem. Scand., 1978, B32, 335.

54) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. J. Org. Chem., 1969, 34, 2324.

55) Kobayashi, S.; Tamura, M.; Mukaiyama, T. Chem. Lett., 1988, 91.

報文目録

1) Hashimoto, Y.; Machida, S.; Saigo, K.; Inoue, J.; Hasegawa, M. Chem. Lett., 1989, 943.

2) Saigo, K.; Machida, S.; Kudo, K.; Saito, Y.; Hashimoto, Y.; Hasegawa, M. Synth. Commun., 1990, 20, 2197.

3) Hashimoto, Y.; Saigo, K.; Machida, S.; Hasegawa, M. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5625.

4) Machida, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K.; Inoue, J.; Hasegawa, M. Tetrahedron accepted.

謝辞

本研究を行なうにあたり，終始御指導を賜わりました本学教授　長谷川正木先生，並びに本学助教授　西郷和彦先生に心から感謝致します。また，多くの有益な示唆と助言を戴きました本学助手　橋本幸彦先生に深く感謝致します。

さらに，本研究に御協力戴きました工藤一秋氏，井上淳也氏，斉藤好幸氏，平田和之氏に深く感謝の意を表します。また，貴重なサンプルを提供して戴きました東京理科大学助手　小林修先生に感謝致します。そして，元素分析を担当して戴きました本学理学部化学科有機分析室の皆様に感謝の意を表します。

また，学部４年生の研究室配属以来，修士課程修了までの長きに亘り，御指導激励戴きました本学教授　井上祥平先生，並びに九州大学助教授　前田瑞夫先生に心から感謝致します。さらに，多くの助言を戴きました本学助教授　相田卓三先生，竹田研爾博士，本学技官　野原正雄氏，丁大源博士，青山真人博士，黒木正勝氏に対し，篤く感謝致します。そして，公私に亘り筆者を励まし支えてくださいました井上研究室秘書　安田宏子さん，並びに長谷川，井上両研究室の職員，院生，学生の皆様に感謝致します。

最後に，９年間の長きに亘り，筆者の学生生活を応援激励して下さいました両親並びに家族全員に篤く感謝の意を表します。

１９９１年　２月　８日

町田茂

inches
1 2 3 4 5 6 7 8
cm
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
Kodak Color Control Patches
© Kodak, 2007 TM: Kodak
Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black
C Y M
Kodak Gray Scale
© Kodak, 2007 TM: Kodak
A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19