

シッフ塩基の求核付加反応による非天然型アミノ酸の合成

立川, 明

<https://doi.org/10.11501/3135150>

出版情報 : 九州大学, 1997, 博士 (工学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :

第 3 章 アンチ選択的重複不斉誘導型 Michael 付加反応

第 1 節 序

第 2 章で述べたように、 β -置換 (α -無置換) α, β -不飽和エステルに対するカンファーイミンのリチウムエノラートとの Michael 付加反応は、完全なアンチ選択性を示すものの、ジアステレオ面選択性には限界が認められた。例えば、アクリラートアクセプターのエステル部分に嵩高い *t*-ブチルエステルを導入した場合には最高 95% のジアステレオ面選択性を観測できたものの、メチルエステルでは 60~70% の選択性にとどまった。メタクリラートのように α 位に置換基を有する場合には、それがメチル基のように小さな置換基であっても完全なジアステレオ面選択性を示すのに比べると、まだまだ改善の必要がある。そこでもう一度予想される反応機構に立ち返り、選択性改良の可能性を検討した。

カンファーとグリシンエステルから誘導されるキラルイミン基質は、不斉点と反応点が距離的に離れていることが一つの問題である。にもかかわらず高いジアステレオ面選択性が得られたのは、その遷移状態構造 (Fig. 3-1) の剛直性に依る。すなわち、カンファーの 2 位に置換するイミノ基は、1 位のメチル基と窒素上の置換基との立体障害のために *E* 型幾何異性構造をとる。この構造を保ってリチウムエノラートに変換されるため、エノラート平面は不飽和結合で結合したカンファーのキラリティーの影響を受けてジアステレオマー面を構築する。従って、この面への反応の遷移状態構造の安定性が区別できれば良いことになる。安定性の差異はカンファー構造との間の非結合性相互作用によって決まる。

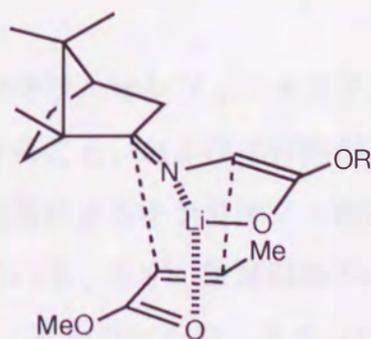


Fig. 3-1 Transition state structure

この遷移状態構造から考えると、不斉源であるカンファー部分からの立体障害の影

響を最も大きく受ける部位は、アクセプターオレフィンエステルの α -位置換基部分である。そこで、入手が容易な一般的アクセプター分子である α -位無置換共役オレフィンエステルを用いて、さらに選択性を向上させるための方法開拓へのヒントを得るために、より反応点に近い部位へのキラル置換基導入を検討した。本章では、反応点の近傍に不斉因子を導入して、カンファアの不斉要素と新たに導入した不斉要素との間での重複不斉誘導の支配性に関する知見を得ることを目的とした。この研究から、カンファアの不斉構造がイミンエステルのリチウムエノラートを用いる Michael 付加反応におけるジアステレオ面選択の信頼性を知ることができる。そこで、共役オレフィンエステルの β -位に不斉源を導入したアクセプターを用いてのジアステレオ面選択的反応を計画した。

さて、金政らは最近、以下に示すようなキラルなオレフィンアクセプターを用いたジアステレオ面選択的環状付加反応について系統的に研究しており、これらのキラル補助基が高い選択性を示すことを見いだした。¹⁾

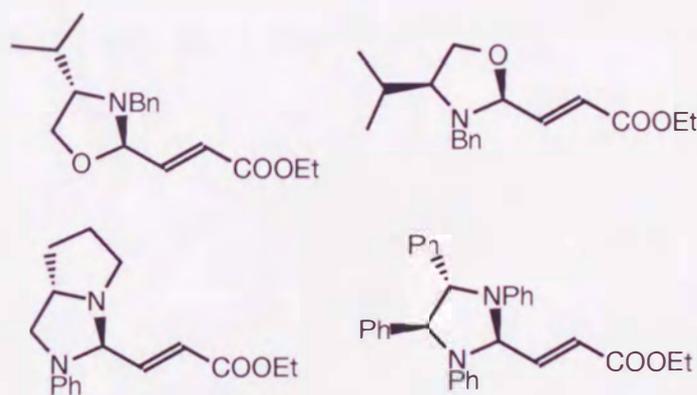


Fig. 3-2 Chiral olefin esters

これらの研究で用いられたキラルオレフィンエステルの構造的特徴は、反応点に隣接した位置に不斉中心を有すること、および不斉源が複素環であることである。彼等は、この種の新しい不斉補助基によるキラリティー制御の機構を提唱して、それらの合成的有用性を明らかにしている。まず、複素環系不斉補助基は、天然のアミノ酸から容易に合成出来る β -アミノアルコールや、イミンのホモカップリングの後の優先晶出法による光学分割で両方の光学活性体が容易に得られる C_2 -対称 1,2-ジアミンを用いる縮合反応で容易に調達できる。さらに、反応終了後に加水分解することに

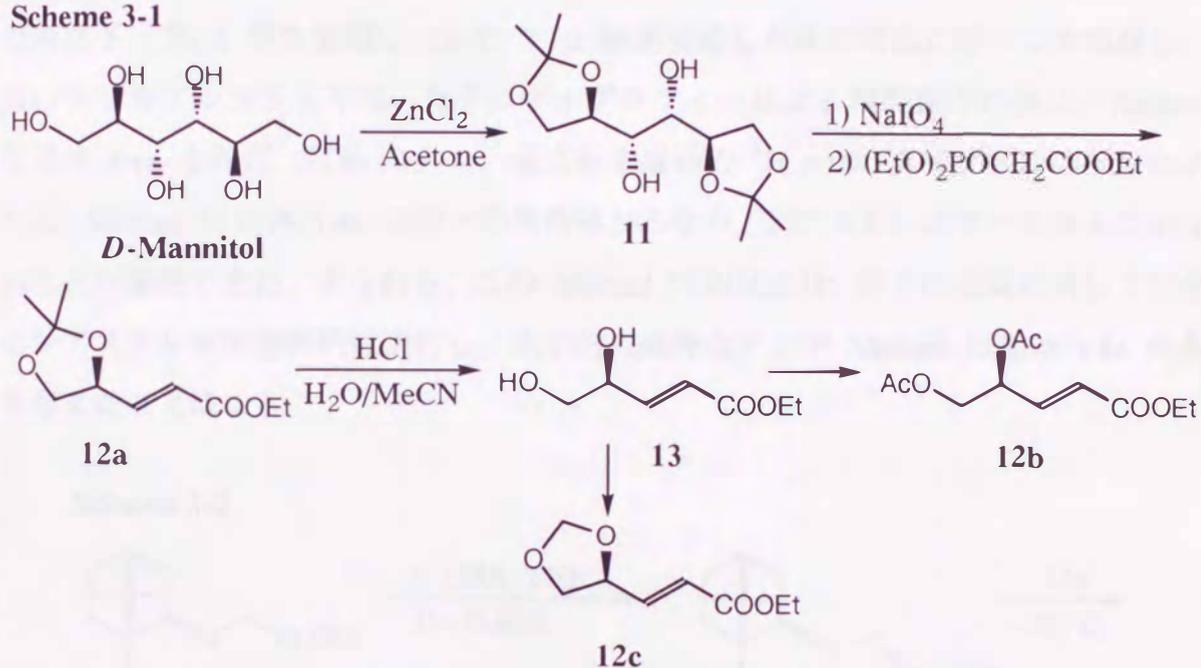
より、補助基の除去と同時に分子内にアルデヒド官能基を生成し、これは目的に応じた種々の骨格変換あるいは官能基変換反応に利用することができる。このように、必要な官能基や置換基を導入するのに利用できる複素環系不斉補助基を有する α,β -不飽和エステルは、合成化学的応用範囲が広く、有用性が高い。

そこで著者も、 β -位に複素環系不斉補助基を有する α,β -不飽和エステルをアクセプターとして用いるカンファーイミンのリチウムエノラートとの反応を検討することにした。上の例に倣って、 β -位に複素環を有する入手容易なキラルオレフィンエステルとして、3-(1,3-ジオキサニル)アクリル酸エチルを使用することにした。このオレフィンエステルは、天然物である D-マンニトールから容易に合成できること、ジオキサラン環を有すること、反応点の隣接位に不斉炭素を有すること、また、反応後の加水分解により 1,2-ジオールを生成し、他の官能基に容易に変換できることなど、先に示した条件を全て満たす。本章では、このキラルオレフィンとキラルなカンファーイミンのリチウムエノラートとの Michael 付加反応を行った結果について述べる。

第 2 節 3-(1,3-ジオキサニル)アクリル酸エチルを用いた重複不斉誘導型 Michael 付加反応

キラルイミン 1 から発生させたリチウムエノラートとの重複不斉誘導型 Michael 付加反応でキラルアクセプターとして用いる 3-[(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル]アクリル酸エチル (12a) は、 β -位に複素環系不斉制御子を有している。このアクセプターは既知化合物であって、文献記載の合成法²⁾に従って純粋なエナンチオマーとして合成できる。

Scheme 3-1



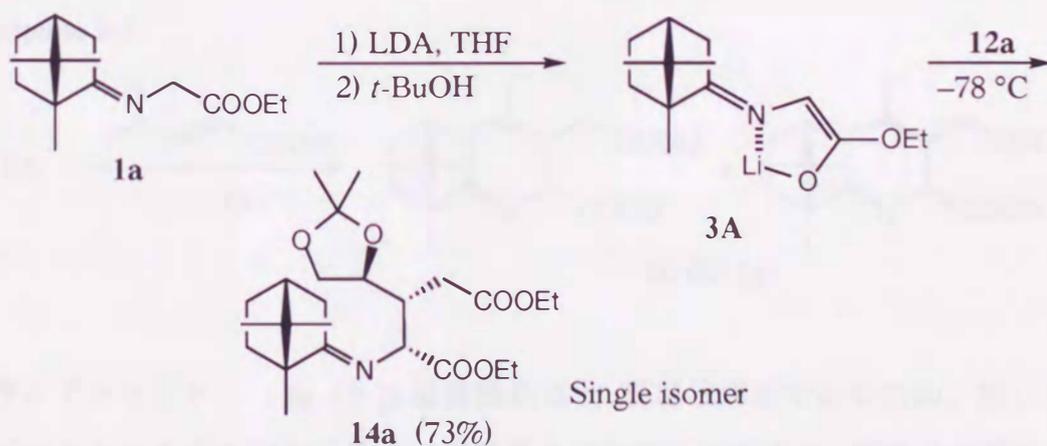
まず、容易に入手できる光学的に純粋な D-マンニトールを、塩化亜鉛とアセトンを用いたアセトニド化によって両末端のジオール対を位置選択的に保護し、ビスアセタール体 11 へと導いた。ついで、このジオール 11 の炭素-炭素結合を、過ヨウ素酸ナトリウムを用いて酸化的に切断して、アセトニド保護されたグリセルアルデヒドへ変換する。生成したアルデヒドを精製する事なく、ホスホノ酢酸エチルとブチルリチウムから発生させたホスホナート安定化カルボアニオンとの Horner-Emmons 反応に付して、目的とする不飽和エステル 12a に導いた (Scheme 3-1)。

このようにして合成した 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル基が置換した不飽和エステル 12a のアセタール部位の変換反応を、次のようにして行った。すなわち、12a のアセトニド保護基を含水アセトニトリル中塩酸で加水分解して除去して、ジヒ

ドロキシ不飽和エステル 13 とし、ついで、アセチル保護することによって 12b を得た。また、その 1,2-ジオール部位をホルムアルデヒドを用いてメチレンアセタールとして保護することにより 12c に変換した。

3-[(*S*)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル]アクリル酸エチル (12a) をアクセプターとして用い、(1*R*,5*R*)-カンファ-イミンエステル 1a のリチウム *Z*-エノラートとの反応を検討した (Scheme 3-2)。まず、THF 溶媒中 -78 °C においてイミン 1a に LDA を作用させてリチウム *Z*-エノラートを発生させた。これに 1 当量の *t*-ブチルアルコールを添加した後、アクセプターオレフィン 12a を作用させた (最適化された条件下：第 2 章を参照)。-78 °C で 2 時間反応した後に常法に従って水処理し、短いシリカゲルカラムを用いたクロマトグラフィーによる精製操作の後に、Michael 付加体 14a を得た (収率：73%)。反応粗生成物の ¹H NMR スペクトルの検討によれば、Michael 付加体 14a は単一の異性体からなり、ジアステレオマーを含んでいないことが確認できた。すなわち、この Michael 付加反応は、両方の基質に対して完全にジアステレオ面選択的に進行し、光学的に純粋なアンチ Michael 付加体 14a のみを与えたことになる。

Scheme 3-2



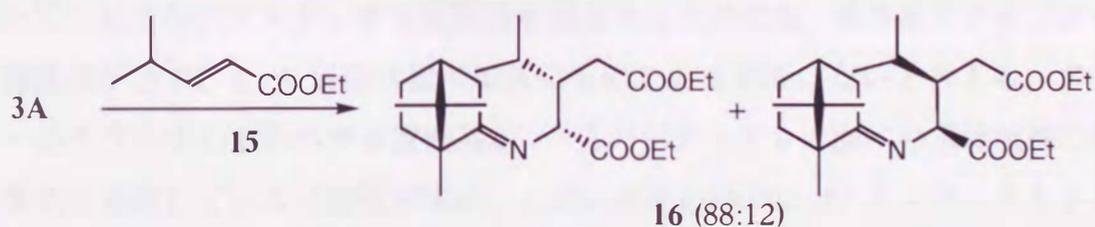
ここで観察された完全なジアステレオ面選択性の発現理由としては、次の可能性がある。すなわち、1) 単に α,β -不飽和エステルの β -位置換基の高高さによって、リチウムエノラートの 1,4-不斉誘起が高効率に行われたものか、2) アクセプターのキラル中心上のヘテロ置換基 (アルコキシル基) との相互作用によって、この基質側での 1,2-不斉誘導が反応全体の選択性を支配したものか、あるいは、3) 共に光学的に

純粋な基質を用いたことによる重複不斉誘導の結果、遷移状態がマッチングペアーを形成して選択性を高めたか、である。

既に第 2 章で述べたように、イミン **1** と α,β -不飽和エステルとの Michael 付加反応において観察されるジアステレオ面選択性はアクセプターのエステル置換基の高さに依存し、メチルエステルを *t*-ブチルエステルに変えて用いることで選択性は大きく向上する。例えば、アクリル酸 *t*-ブチルおよびクロトン酸 *t*-ブチルは共に 95:5 のジアステレオ面選択性を示した。アクセプターの α -位に置換基があると、完全な *Re* 面選択性が達成できることも既に述べた。一方、アクセプターの β -位の置換基の高さの影響はほとんど受けない。例えば、アクリル酸メチル、クロトン酸メチルおよびケイ皮酸メチルとの反応では、それぞれ、84:16, 86:14 および 81:19 と低いレベルで類似した選択性に終始した (Table 2-1 および 2-2)。従って、キラルアクセプター **12a** を用いた反応で観察された完全なジアステレオ面選択性は、単に β -位の置換基の大きさだけで決まったものではないと推定した。

そこで、キラルアクセプター **12a** の β -位置換基である 1,3-ジオキソラン-2-イル基が二級置換基であることに鑑み、同じ二級のイソプロピル基をもつ 4-メチル-2-プロペン酸メチルを用いて、イミンエステル **1a** との Michael 付加反応を検討した。

Scheme 3-3

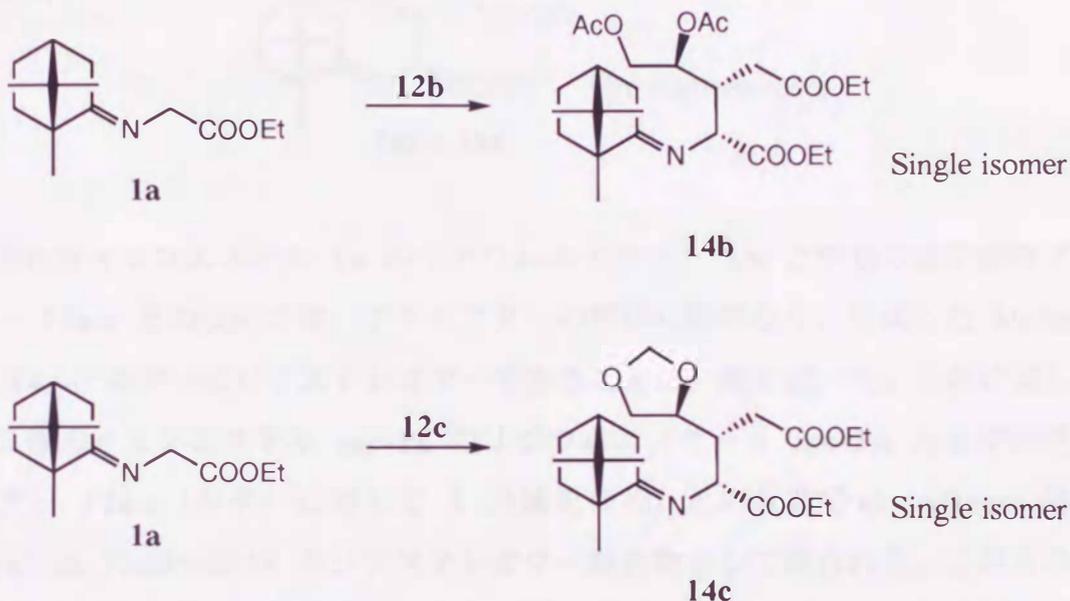


キラルアクセプター **12a** の β -位置換基は 5 員環状構造であるため、むしろイソプロピル基よりも立体的には小さい置換基と見なすことができ、置換基の高さとジアステレオ面選択性の関係を調べるにはイソプロピル基で充分であると思われる。最適化された条件下でのイミン **1b** とアクセプター **15** との反応では、アンチ Michael 付加体 **16** が 88:12 のジアステレオマー混合物として得られた (Scheme 3-3)。この選択性は、他の β -置換 α,β -不飽和エステルよりも若干高いものの、これらとほぼよい一致を見せている。やはり、アクセプターの β -位置換基として二級の置換基が存在

するだけではジアステレオ面選択性は著しく改善され得ないことが、実証された。

一方、光学活性イミンエステル **1a** のリチウムエノラート **3A** とやはり光学活性アクセプター **12b** あるいは **12c** との反応を行ったが、用いたアクセプターの種類に関係なく、生成した Michael 付加体 **14b** および **14c** は単一のジアステレオマーであった (Scheme 3-4)。

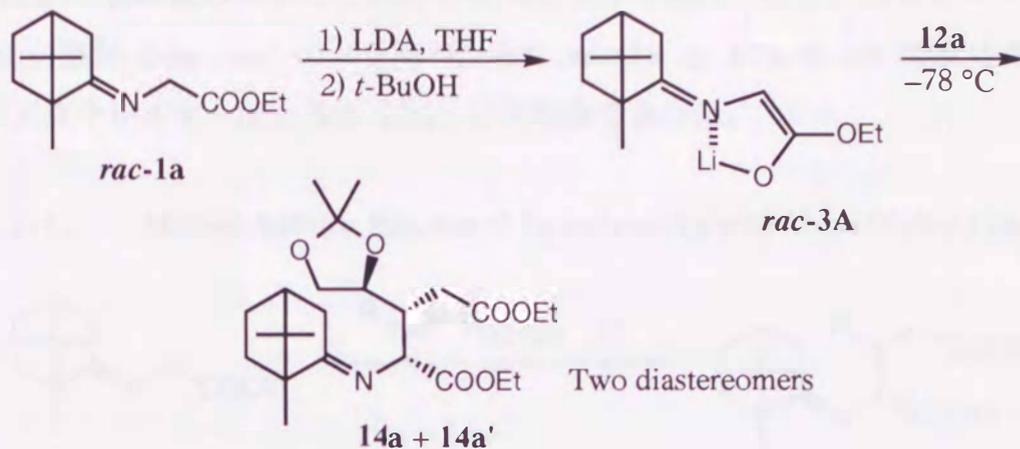
Scheme 3-4



従って、完全なジアステレオ面選択性を達成するためには、キラルアクセプターのβ-位置換基が必ずしも5員環状複素環系のものである必要はないと言える。アクセプターのキラル中心上のヘテロ置換基が、一方のジアステレオ面への求核試剤の接近を効果的に遮蔽している可能性が高い。上記の反応の場合には、エノラートもアクセプターも共に光学活性体を用いているので、アクセプターの1,2-不斉誘導が有利に働くジアステレオ面と、ドナーエノラートの1,4-不斉誘導が有利に働くジアステレオ面とが一致して、特定のジアステレオマーを生成させたと考えられる。そこで、この重複不斉誘導において、いずれの基質の不斉誘導がより支配的に働くかを調べる必要がある。

まず、ラセミ体のカンファーから出発してラセミ体のイミンエステル *rac-1a* を合成した。これを、最適化された条件下で、アキラルなりチウム *Z*-エノラート *rac-3A* に導いた後、光学的に純粋なキラルアクセプター **12a-c** との Michael 付加反応を行った (Scheme 3-5)。結果を Table 3-1 にまとめて示す。

Scheme 3-5

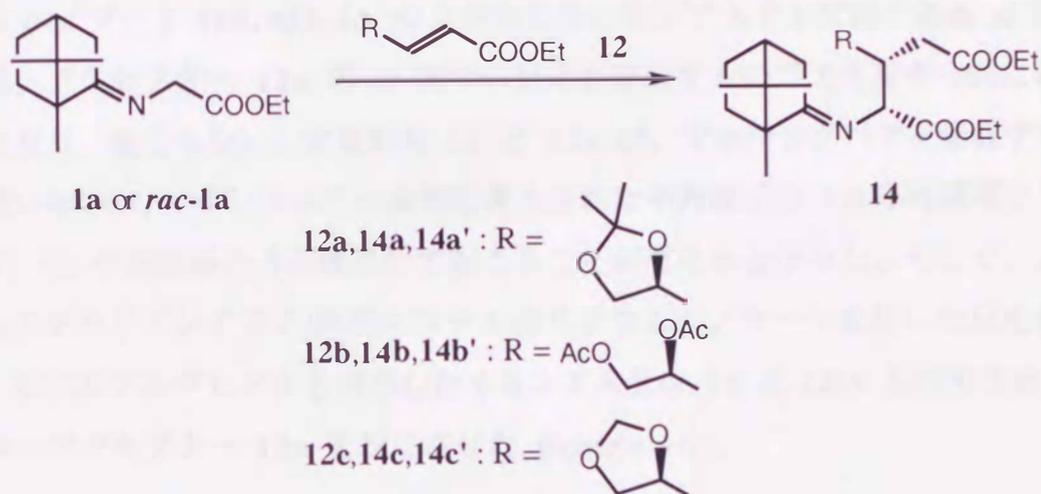


光学活性イミンエステル **1a** のリチウムエノラート **3A** とやはり光学活性アクセプター **12a-c** との反応では、アクセプターの種類に関係なく、生成した Michael 付加体 **14a-c** が単一のジアステレオマーであることは、既に述べた。これに対して、ラセミ体のイミンエステル *rac*-**1a** のリチウムエノラート *rac*-**3A** と光学活性アクセプター **12a-c** (ドナーに対して 1 当量を使用) との反応では、Michael 付加体 **14a'-c'** は 72:28~83:17 のジアステレオマー混合物として得られた。これらの混合物は各成分に分離・精製することはできなかったが、その中に含まれる主ジアステレオマーは、(1*R*,4*R*)-カンファーから誘導されたイミンエステル **1a** のエノラート **3A** との反応で選択的に得られた生成物 **14** と完全に一致した (¹H NMR)。以上のことから明らかに重複不斉誘導が起こっており、(1*R*,4*R*)-カンファーから誘導したイミンエステル **1a** と D-マンニトールから誘導したキラルアクセプター **12** がマッチングペアであることがわかる。副ジアステレオマーの構造決定については後述するが、カンファーの (1*S*,4*S*)-エナンチオマーから誘導されたイミンエステルのリチウムエノラートである (1*S*,4*S*)-**3A** の *re* 面が反応した構造を有する反応生成物であった。

キラルアクセプター **12** が、ラセミ体のイミンエステル *rac*-**1a** から誘導されるリチウム *Z*-エノラート *rac*-**3A** のいずれのエナンチオマーに対して、どの程度反応性に差異を生じるかを調べるには、過剰のエノラート *rac*-**3A** との反応を行うことが必要である。もし、マッチングペアと mismatches ペアとの間の反応速度差が十分大きければ、この反応は *rac*-**1a** の速度論的光学分割に利用できるはずである。そこで、ラセミ体のリチウム *Z*-エノラート *rac*-**3A** に対して 0.75 当量および 0.5 当

量の **12a** を用いて Michael 付加反応を行った。ところが、用いた光学活性アクセプター **12a** の使用量にほとんど依存することなく、83:17 のジアステレオマー比で Michael 付加体 **14a, 14a'** の混合物が得られ、*rac*-**1a** と **12a** を 1:1 で反応させた場合のジアステレオマー比である 75:25 と同程度であった。

Table 3-1. Michael Addition Reaction of **1a** and *rac*-**1a** with Chiral Olefins **12a-c**.^a



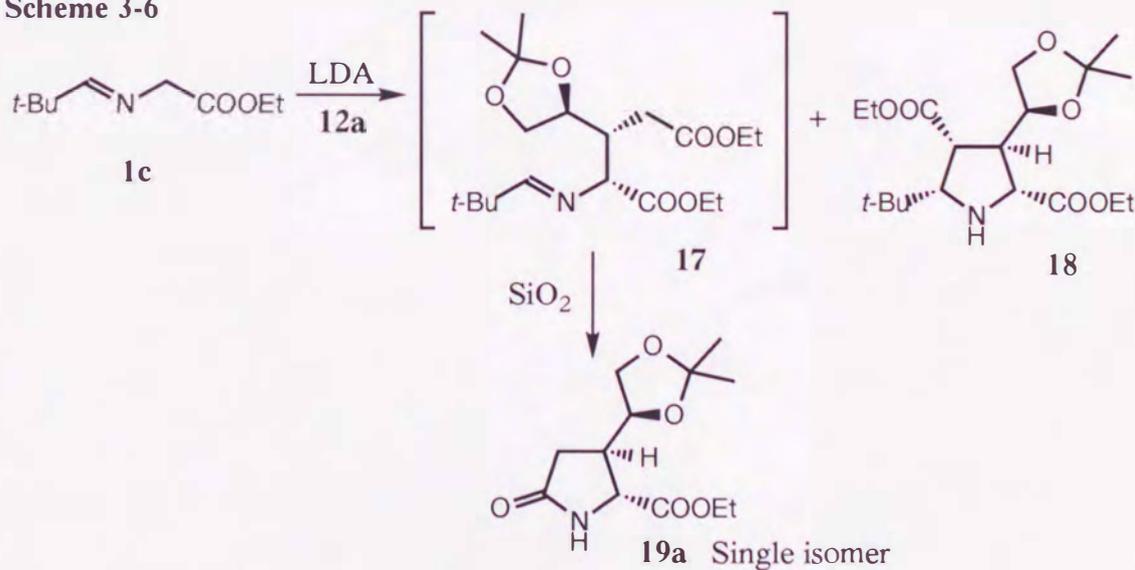
Entry	Imine	Base (equiv)	Olefin (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Product	Yield ^b (%)	Ratio ^c
1	1a	LDA(1)/ <i>t</i> -BuOH(1)	12a (1)	-78	2	14a	73	single
2	1a	LiCl(0.5)/DBU(0.5)	12a (0.5)	rt	2	14a	74	single
3	<i>rac</i> - 1a	LDA(1)/ <i>t</i> -BuOH(1)	12a (1)	-78	2	14a, a'	74	75:25
4	<i>rac</i> - 1a	LDA(1)/ <i>t</i> -BuOH(1)	12a (0.75)	-78	2	14a, a'	61	83:17
5	<i>rac</i> - 1a	LDA(1)/ <i>t</i> -BuOH(1)	12a (0.5)	-78	2	14a, a'	68	83:17
6	<i>rac</i> - 1a	NaH(1)	12a (1)	0	1	14a, a'	58	72:28
7	<i>rac</i> - 1a	NaH(1)	12a (0.5)	0	1	14a, a'	70	78:22
8	1a	LDA(1)/ <i>t</i> -BuOH(1)	12b (1)	rt	2	14b	57	single
9	<i>rac</i> - 1a	NaH(1)	12b (0.5)	0	1	14b, b'	96	77:23
10	1a	NaH(1)	12c (1)	0	22	14c	68	single
11	<i>rac</i> - 1a	NaH(1)	12c (0.5)	0	1	14c, c'	56	75:25

^a All reactions were performed in THF. ^b Isolated yield. ^c Determined on the basis of ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture.

これらの事実から、(ボルニリデンアミノ)酢酸エステル **1a** から誘導したリチウム Z-エノラート **3A** とやはりキラルなアクセプター **12a** との Michael 付加反応においては、アクセプター **12a** の γ -位キラル中心上のアルコキシル基が、反応に参与す

るジアステレオ面を完全に支配する不斉制御子として働いていることが明らかである。さらに言えば、この重複不斉誘導型 Michael 付加反応では、1) まず、D-マンニトールから誘導されるアクセプター 12a の *si* 面が反応することが優先する。2) アンチ付加体を与えるキレーション遷移状態を経て反応が進行するため、マッチングペアをなすエノラート (1*R*, 4*R*)-3A との反応では専ら *re* 面が反応する。3) 一方、ミスマッチングペアをなすエノラート (1*S*, 4*S*)-3A との反応でも *re* 面で反応がおこる。4) エノラート (1*S*, 4*S*)-3A の立体的に空いたジアステレオ面である *si* 面での反応は、アクセプター 12a の *re* 面での反応を要求するのでエネルギー的に著しく不利となり、起こらない。すなわち 1a と 12a が、マッチングペアを形成することは間違いないが、イミンエステル基質に導入された不斉素子の 1,4-不斉誘導よりも、12a の 1,2-不斉誘導の方が優先して起こることが明らかとなった。そこで、アキラルな (アルキリデンアミノ) 酢酸エステルのリチウムエノラートを用いた反応を検討した。ピバルアルデヒドから誘導したイミンエステル 1c に LDA を作用させ、これにキラルアクセプター 12a を反応させた (Scheme 3-6)。

Scheme 3-6



生成物は分離・精製の困難な Michael 付加体 17 と環状付加体 18 の混合物として得られたが (82:18)、いずれも単一のジアステレオマーからなる (¹H NMR)。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製すると、Michael 付加体 17 はシリカゲル処理によりイミン部分が加水分解されてピロリジン体 19a に変換され

ることから、環状付加体 18 とピロリジン誘導体 19a はそれぞれ純粋なエナンチオマーとして得られた。

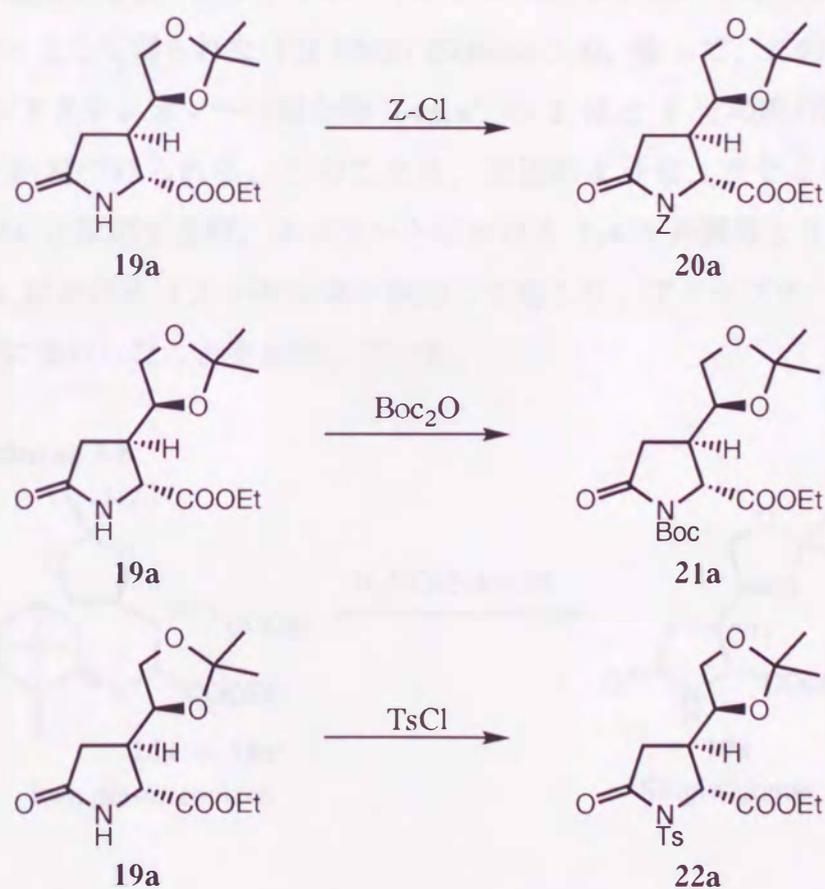


この化合物 (19a) からピロリジン誘導体 19a を得るためにピロリジン誘導体 19a を用いた。この化合物 (19a) は、ピロリジン誘導体 19a に対して高い選択性を示す。この化合物 (19a) は、ピロリジン誘導体 19a に対して高い選択性を示す。この化合物 (19a) は、ピロリジン誘導体 19a に対して高い選択性を示す。

第 3 節 Michael 付加体の構造決定

前述したように、(1*R*,4*R*)-カンファーから調製したリチウム *Z*-エノラート 3A と D-マンニトールから誘導した光学活性アクセプター 12a-c との Michael 付加反応で得られた付加体 14a-c は、ラセミアエノラート *rac*-3A と光学活性アクセプター 12a-c との反応で得られた主ジアステレオマーと同一物であった。キラルなエノラート 3A とアキラルなアクセプターとの Michael 付加反応ではエノラートの *re* 面が主として選択されたことを考慮すれば、この化合物 14a'-c' の絶対配置を推定することは可能である。しかし、この単純不斉誘導型反応で見られたジアステレオ面選択性を、重複不斉誘導型反応である今回の反応にそのまま適用することには問題がある。そこで、推定された絶対配置の正当性を確かめる必要がある。

Scheme 3-7

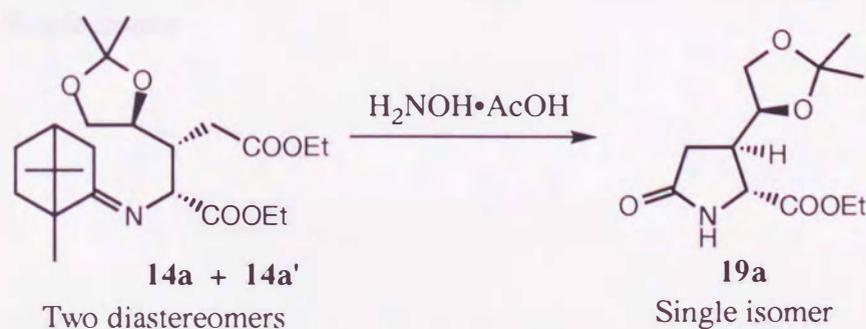


この化合物 14a,a' からカンファー不斉制御子部分を除去してピロリジン誘導体に誘導した後、絶対配置の分かっているジオキソラン部分に対する相対配置を決定すれば、付加反応で構築されたキラル中心の絶対配置が明らかになる。そこで、不斉制

御子の除去のために 14a のヒドロキシルアミンによる加水分解/再閉環によってピロリジン 19a に誘導した後、その窒素原子上にベンジルオキシカルボニルあるいは *t*-ブチルオキシカルボニル保護基を導入したが、残念ながらこれらの結晶化には成功しなかった。ところが、*N*-トシル化生成物 22a は、ジエチルエーテルから再結晶することによって無色透明の斜方晶を与えた (Scheme 3-7)。その X-ray 構造解析を行うことによって、この Michael 付加体 14a が 2*R*,3*R* の絶対構造を有することを決定できた。

次に、*rac*-1a とキラルアクセプター 12a との反応で得られた副ジアステレオマー 14a' の絶対配置を決定しなくてはならない。その構造は、14a,a' からカンファー不斉制御子部分を除去することで容易に決定できる。すなわち、*rac*-1a と 12a との Michael 付加反応で生成する付加体の 2 種のジアステレオマーの混合物をヒドロキシルアミンと処理すると、5-オキソピロリジン-2-カルボン酸エチル 19a が単一のジアステレオマーとして得られた (¹H NMR) (Scheme 3-8)。従って、この Michael 付加体の 2 つのジアステレオマーの混合物 14a,a' の 2 位と 3 位の絶対配置は共に *R* 配置であると結論づけられる。このことは、前述のように、ラセミのエノラート *rac*-3A が 12a と反応する時、エノラートにおける 1,4-不斉誘導よりもむしろアクセプター 12a における 1,2-不斉誘導が優先して起こり、アクセプターの *si* 面での反応が選択的に進行したことを意味している。

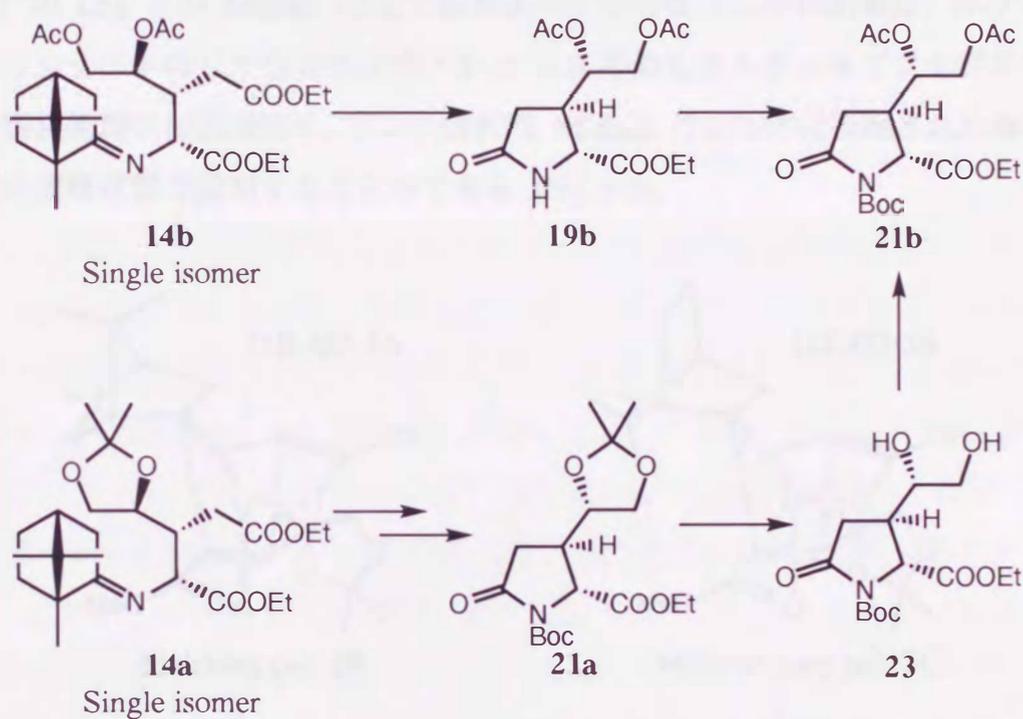
Scheme 3-8



一方、キラルアクセプター 12a とは異なる保護基をもつ 12b とキラルなエノラート 3A との反応で単一のジアステレオマーとして得られる 14b の絶対構造は、次のように決定した (Scheme 3-9)。まず、常法によって 14b のカンファー不斉制御子部分を除去して 5-オキソピロリジン-2-カルボン酸エチル 19b に誘導した後、窒素上

に Boc 保護基を導入して 21b とした。一方、光学的に純粋なイミンエステル (1*R*,4*R*)-1a と アクセプター 12a との反応で得られる光学活性な Michael 付加体 14a をヒドロキシルアミンで処理して 20a とし、この窒素上を Boc 保護して 21a とした。21a のジオキソラン環を加水分解してジオール 23 とし、さらにアセチル化して 21b とした。そのスペクトルデータは、14b から誘導した 21b と全く一致したことから、14b の絶対配置は 2*R*,3*R* であることが確認できた。またこれらの誘導体はすべてジアステレオマーを含んでいないことが、¹H NMR より確認できた。

Scheme 3-9



第4節 不斉発現機構の考察

共にホモキラルなイミンエステル基質 **1a** と α,β -不飽和エステル **12a** との反応が完全にジアステレオ面選択的に進行して単一のジアステレオマーのみを生成するのに対して, *rac*-**1a** と **12a** との反応はアクセプター **12a** が生成物のジアステレオマーを決定する役割を演じていることが明らかである。このことは, **1a** と **12a** がマッチングペアを形成すること, **12a** の不斉点からの 1,2-不斉誘導が優先的に働くこと, また **12a** の 1,2-不斉誘導の選択性が極めて高い結果である。本節では, この極めて高いジアステレオ面選択性が発現した不斉誘起機構を考察する。

rac-**1** の **12a** との Michael 付加で観察された完全な 1,2-不斉誘導は, *N*-アルキリデングリシナートのリチウムエノラートと α,β -不飽和カルボニルアクセプターとのエンド選択的環状付加反応や, アンチ選択的 Michael 付加反応に提案された遷移状態と同様の遷移状態で説明することができる (Fig.3-3)。

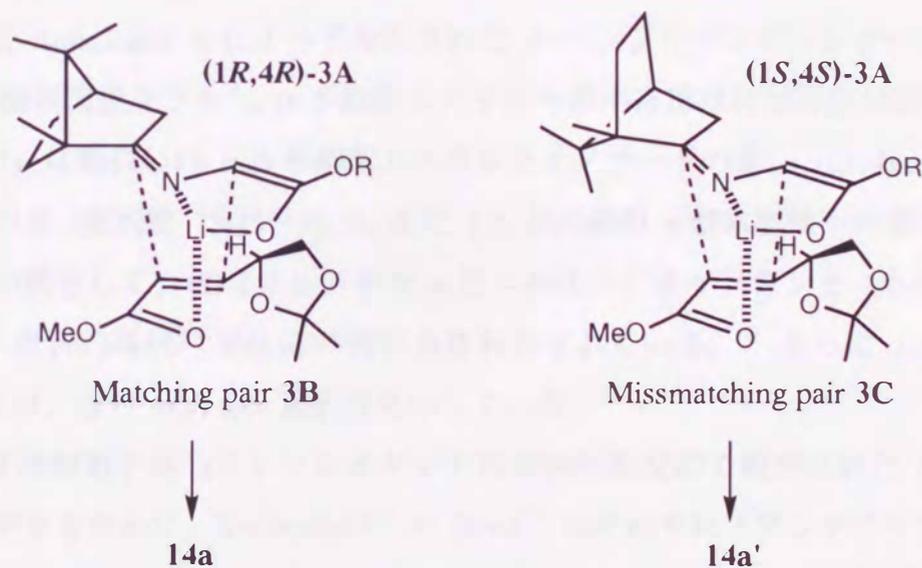


Fig. 3-3

第6章で再び議論するが, 反応中心間のフロンティア軌道に強い引力的相互作用が働き, これに加えて, エノラートのリチウムイオンが **12a** のカルボニル酸素に配位することによってこの遷移状態構造が大きく安定化されるため, 遷移状態はより剛直な構造をとる。さて, *rac*-**3A** の一方の光学異性体 (1R,4R)-**3A** は, その *re*-面が試薬の接近に対して立体障害が少なく, 同様にやはり立体障害が小さい **12a** の *si*-面との間でマッチングペア **3B** を形成し, 付加体 **14a** を生成する。もう一方の光学異

性体 (1*S*,4*S*)-A と 12a との反応では、2 つのジアステレオ面の組み合わせ、すなわち (1*S*,4*S*)-3A の *re*-面と 12a の *si*-面の組み合わせ 3C、および、(1*S*,4*S*)-3A の *si*-面と 12a の *re*-面の組み合わせ、が可能である。しかし、12a による 1,2-不斉誘導が全体の選択性を支配しその *si*-面が専ら反応に関与することとなる。結局、14a のジアステレオマーである 14a' が生成する。

14a と 14a' の立体選択性が、72:28 から 83:17 の範囲であり、キラルリチウムエノレート 3A とアキラルな β -置換メチルアクリレートの反応で観察された選択性と同程度であることは、カンファー不斉素子の 1,4-不斉誘導の限界を示すものと考えられる。一方、12a と有機金属求核種との反応は、極めて高いシン選択性 (あるいは *ul*-選択性) を示し、^{3,4)} 今回観測された 3A および *rac*-3A と 12a-c との反応で観察された完全なアンチ選択性 (あるいは *lk*-選択性) は、従来報告された反応における立体選択性とは反応面が完全に逆転している。

以下に、12a-c と構造の類似した誘導体による *lk*-選択的環状付加反応の例を示す。特に、最近 Annunziata らによって報告された *N*-ベンジリデングリシナートのリチオ化体の γ -酸素置換キラル α,β -不飽和エステルへの不斉環状付加反応は興味深い。⁴⁾ 彼らは 12a に類似した α,β -不飽和エステルとエノラートの高い *si,si*-face 選択性を観察している (選択性 75:25~95:5)。また 12 と同様の γ -酸素置換不斉素子を有する不斉誘導の例として、(*S*)-2,2-ジメチル-4-ビニル-1,3-ジオキサランとニトリルオキシドとの *lk*-選択的環状付加反応の例が多数報告されている。⁵⁾ さらに 12 の Diels-Alder 反応は、専ら *si,si*-face 選択性を示している。^{3d)}

γ -酸素置換親電子体のニトリルオキシドの環状付加反応で観察された *lk*-1,2-不斉誘導を説明するために、Kozikowski⁶⁾ と Houk⁷⁾ はそれぞれ「アンチペリプラナーモデル」と「インサイドアルコキシモデル」を提案している。遷移状態モデル 3D と 3E はそれぞれ Kozikowski のアンチペリプラナーモデルと Houk のインサイドアルコキシモデルを表している (Fig. 3-4)。親電子体 12a が、熱力学的に安定なアンチペリプラナー配座で反応し、エノレート求核種が 12a のエーテル酸素の反対側の面から攻撃する遷移状態は 3D で表され、双極子求核種がジオキサランのメチレン部分の反対側の面から攻撃する遷移状態は 3F で示される。

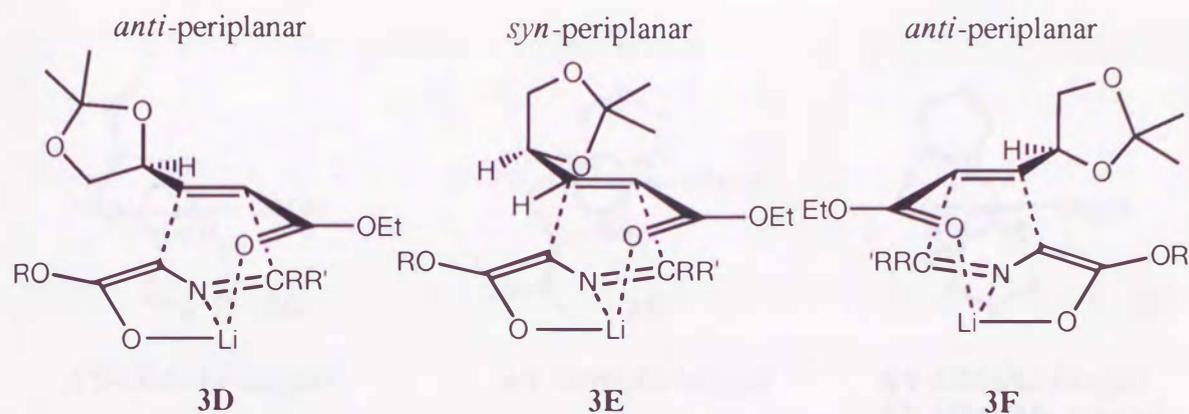


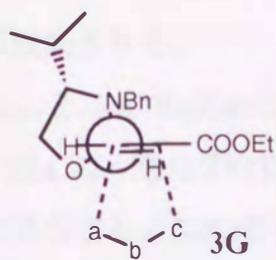
Fig. 3-4

著者の行った反応において 12a が示した完全な *lk*-1,2-不斉誘導は、アンチペリプラナーモデル遷移状態 3D で説明できる。さらに、インサイドモデル 3E では、エノラート求核種がエーテル酸素からの強い静電反発を受けるため、この遷移状態を経る反応は不可能と考えられる。さらに、 β -位に五員環複素環不斉補助基を有する α,β -不飽和エステルへの 1,3-双極性環状付加反応に関する金政らの解釈に基づいても、遷移状態 3E の関与を否定することができる (Fig. 3-5)。¹⁾

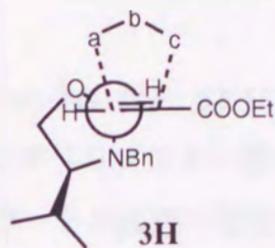
主として金政らによって行われた研究報告をまとめると、不斉誘導は次の 3 つの要因で決まっている。すなわち、1) キラルアクセプターのコンホメーションの相対的熱力学的安定性、2) ドナーとアクセプター分子間に働く静電反発、3) ドナーとアクセプター分子間に働く立体反発である。

Fig. 3-5 で、3G から 3J は、アクセプターのコンホメーションの安定性の寄与が大きい例である。すなわち熱力学的に比較的安定なアンチペリプラナー配座での反応が、不安定なシンペリプラナー配座よりも優先している。その内、3G から 3I においては、求電子体である電子不足オレフィンへの 1,3-双極子の求核攻撃は、静電反発を最小にする面を選択しており、一方 3J では、立体反発を最小にする面を選択していると考えられる。

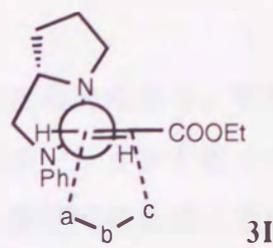
3G から 3I の場合、エーテル酸素とアニリン窒素原子は 3 級アルキルアミン窒素より塩基性が弱く、1,3-双極子は塩基性の強いアミン窒素を避けて反対側の面から接近したと考えられる。一方、親電子剤のアンチペリプラナー配座において強い静電反発、あるいは立体反発が生じるような場合には、不安定なシンペリプラナー構造での反応が重要になってくる。



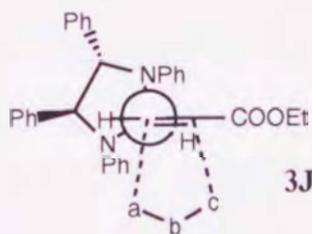
AY-OMe/Li (single)



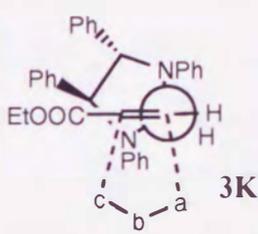
AY-OMe/Li (single)



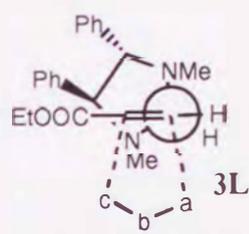
AY-OMe/Li (single)
AY-OMe/Mg (single)
AY-OBu/Li (single)
PhCNO (70:30)



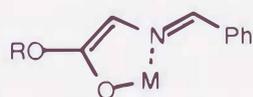
AY-OMe/Li (94:6)
PhCNO (76:24)



AY-OBu/Li (80:20)



AY-OMe/Li (single)
AY-OBu/Li (single)
PhCNO (single)



AY-OMe/Li : R = Me, M = Li
AY-OMe/Mg : R = Me, M = MgBr
AY-OBu/Li : R = *t*-Bu, M = Li

PhCNO : Ph-C⁺=N-O⁻

Fig. 3-5

3K と 3L はその例である。3J においてドナーのメチルエステルが、嵩高い *t*-ブチルエステルになると、これと近接した不斉補助基の 4-位フェニル基との間の立体反発が増加するため、シンペリプラナー型のコンホメーションでの反応，すなわち 3K を経由する反応が主になる。*N*-アルキル置換不斉素子を有する親電子剤は、シンペリプラナーコンホメーションでのみ反応する。なぜなら、アンチペリプラナー型では、大きな静電反発が生じるからである (3L)。また、キラルな α,β -不飽和エステル 12a は、ニトリルオキシドとの反応では、80:20 のジアステレオ選択性を示し、*N*-アルキリデングリシネートとの反応では、完全な選択性を示した。これらの事実と良く一致する結果が、3I および 3J においても認められる。すなわち、ドナーとして

イミンエステルのメタルエノレートを用いた方が、ニトリルオキシドよりも高い選択性が観測される。

12a と 3A の反応は、上の例では 3G から 3I に対応すると考えられる。すなわち、12a は、熱力学的に安定なアンチペリプラナー型のコンホメーションを取って反応に関与する。これにイミンエノラート求核種が接近する際、静電反発を強く受けるエーテル酸素を避け、メチレン側のジアステレオ面を選択する。その結果、完全な *k*-1,2-不斉誘導が達成されたと考えられる。

第5節 結語

前章に述べたように、カンファーとグリシンとから調製できるキラルなイミンエステルを用いる Michael 付加反応は、不斉炭素と反応点が距離的に離れている (1,4-不斉誘導) にもかかわらず、高いジアステレオ面選択性を示した。特にアクセプターの α 位に置換基を導入すると、それがメチル基のように小さな置換基であっても、ジアステレオ面を完全に識別することができた。一方、 α 位無置換のアクセプターを用いた場合に観察されるジアステレオ面選択性は最高 95% 止まりであり、 α 位無置換のアクセプターを用いる反応におけるジアステレオ面選択性には改善の余地が残されていた。そこで本章では、ジアステレオ面選択性を支配する因子を調べるために、キラルなアクセプターを用いる重複不斉誘導を検討した。

β -位に不斉源を導入したアクセプター分子として、天然産のマンニトールから容易に合成できる β -(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)アクリラートをを用いた。

1) このキラルアクセプター分子とキラリティーがマッチングペアをなすキラルなカンファーイミンエステルとは完全に立体選択的に反応し、単一の付加体ジアステレオマーを生成した。

2) ラセミ体のカンファーイミンエステルとキラルな β -ジオキソラニルアクリラートをを用いた反応においても、上述の付加体ジアステレオマーが単一のジアステレオマーとして生成することから、イミンエステルのカンファー不斉補助基による不斉誘導とアクセプターの β -ジオキソラニル不斉補助基による不斉誘導とでは、後者による不斉誘導が圧倒的に支配的に働いていると結論できる。このキラリティー支配性の序列は、アキラルなイミンエステルのリチウムエノラートと β -ジオキソラニルアクリラートとの反応において単一のジアステレオマーが得られることから支持される。

3) 驚くべきことに、アクセプター不飽和エステルの β 位不斉補助基によるキラリティー支配性の強さは、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル基のみならず、1,3-ジオキソラン-4-イル基あるいは単に γ 位の置換基がアセトキシル基でも、完全なキラリティー制御が達成できる。これらの結果に基づいて、イミンエステルのリチウムエノラートと不飽和エステルとの Michael 付加反応の遷移状態構造および反応に関与するジアステレオ面を決める因子についての一般的な考察ができた。

本反応で重複不斉誘導に用いたキラルアクセプターは、単に高い光学収率を与えるのみでなく、生成するグルタミン酸誘導体の β 位に 1,2-ジヒドロキシエチル基を導

入することができ、これらはさらに種々の官能基に変換できることから、合成化学的価値は高いと考えられる。また β -ジオキソラニルアクリラートは、アキラルなイミンエステル基質に対しても高ジアステレオ面選択的に反応することから、合成化学的応用範囲をさらに広げることができたと言える。

第 6 節 実験

Ethyl (*E,S*)-4,5-Diacetoxy-2-pentenoate (**12b**).

12a (1 g, 5 mmol) の CH₃CN (35 mL containing 2 mL of water) 溶液に 0 °C で 2 M HCl (3.5 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した後 NaHCO₃ 水溶液で処理し、EtOAc (15 mL x 2) で抽出する。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、薄い黄色の液体を得る。この液体 (0.8 g, 5 mmol) をさらに精製することなくピリジン (10 mL) に溶解し、Ac₂O (10 mL) を加える。室温で一夜攪拌し、減圧下に濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し **12b** (0.973 g, 80%) を得た。 Colorless liquid; bp 125 °C/1.5 mmHg (bulb-to-bulb); $[\alpha]_D^{20} = 12.9^\circ$ ($c = 1.1$, EtOH); IR (neat) 2984, 1748, 1665, 1445, 1372, 1221, 1182, 1117, 1044, 980, 866, and 716 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, COOEt), 2.07, 2.13 (each 3H, each s, Ac), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, COOEt), 4.22 (2H, m, H-5), 5.65 (1H, m, H-4), 6.04 (1H, dd, $J_{2-3} = 15.8$ and $J_{2-4} = 1.5$ Hz, H-2), and 6.84 (1H, dd, $J_{3-2} = 15.8$ and $J_{3-4} = 5.1$ Hz, H-3); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.21 (COOEt), 20.76, 20.61 (each Ac), 60.67 (COOEt), 63.94 (C-5), 70.13 (C-4), 123.64 (C-2), 140.77 (C-3), 165.25 (COOEt), 170.16, and 169.43 (each Ac); MS m/z (rel intensity, %) 244 (M⁺, 1), 185 (27), 184 (10), 172 (75), 157 (19), 142 (35), 130 (base peak), 129 (15), and 97 (30). Anal. Calcd for C₁₁H₁₆O₆: C, 54.09; H, 6.60%. Found: C, 53.75; H, 6.61%.

Ethyl (*E*)-3-[(*S*)-1,3-Dioxolan-4-yl]acrylate (**12c**).

上記の方法で得られたジオールの粗精製物 (0.8 g, 5 mmol) の石油エーテル (30 mL) 溶液にパラフォルムアルデヒド (0.2 g, 5 mmol) および *p*-TsOH·H₂O (0.014 g) を加え、20 時間加熱環流する。これに AcONa (0.014 g) を加えた後 MgSO₄ で乾燥させ、減圧下に濃縮する。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し、**12c** (0.258 g, 30%) を得た。 Colorless liquid; bp 71 °C/0.4 mmHg (bulb-to-bulb); $[\alpha]_D^{20} = 7.0^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH); IR (neat) 2984, 2876, 1721, 1663, 1468, 1372, 1306, 1269, 1179, 1090, 1034, 982, 939, 868, and 718 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 3.62 (1H, dd, $J_{gem} = 8.4$ and $J_{5'-4'} = 6.2$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 4.13 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 4.25 (1H, dd, $J_{gem} = 8.4$ and $J_{5'-4'} =$

7.0 Hz, the other of H-5 of dioxolanyl), 4.65 (1H, dddd, $J_{4'-5'} = 7.0$, 6.2, $J_{4'-3} = 5.5$, and $J_{4'-2} = 1.5$ Hz, H-4 of dioxolanyl), 4.98, 5.07 (each 1H, s, H-2 of dioxolanyl), 6.09 (1H, dd, $J_{2-3} = 15.8$ and $J_{2-4'} = 1.5$ Hz, H-2), and 6.87 (1H, dd, $J_{3-2} = 15.8$ and $J_{3-4'} = 5.5$ Hz, H-3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.18 (COOEt), 60.55 (COOEt), 69.18 (C-5 of dioxolanyl), 74.40 (C-4 of dioxolanyl), 95.59 (C-2 of dioxolanyl), 122.45 (C-2), 143.94 (C-3), and 165.74 (COOEt); MS (rel intensity, %) 173 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1), 142 (base peak), 127 (20), 97 (22), 84 (42), and 69 (67). HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$: $\text{M}+\text{H}^+$, 173.0814. Found: m/z 173.0836.

Diethyl *N*-[(1*R*,4*R*)-2-Bornylidene]-3-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-(2*R*,3*R*)-glutamate (14a).

n-BuLi (1.64 M in hexane; 0.6 mL, 1 mmol) と *N,N*-ジイソプロピルアミン (0.1 g, 1 mmol) から調整した LDA の THF (2 mL) 溶液に -78°C でイミン (-)-1a (0.237 g, 1 mmol) の THF (1 mL) 溶液, *t*-BuOH (0.074 g, 1 mmol) の THF (1 mL) 溶液および 12a (0.2 g, 1 mmol) の THF (1 mL) 溶液を加える。 -78°C で 2 時間攪拌後, 塩化アンモニウム飽和水溶液を加え, エーテル (3x20 mL) で抽出する。エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ, 減圧濃縮し薄黄色の残差を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し, 付加体 14a (0.323 g, 74%) を得た。Colorless liquid; IR (neat) 2959, 1736, 1372, 1159, 1034, and 862 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.76, 0.92, 0.94 (each 3H, each s, Me of camphor), 1.25, 1.26 (each 3H, each t, $J = 7.0$, Hz, COOEt), 1.6 - 2.0 (6H, m, camphor), 1.32, 1.38 (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), 2.34 (1H, m, camphor), 2.56 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 16.5$ and $J_{4-3} = 5.9$ Hz, one of H-4), 2.58 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 16.5$ and $J_{4-3} = 5.9$ Hz, the other of H-4), 2.81 (1H, quint, $J = 5.9$ Hz, H-3), 3.76 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 8.4$ and $J_{5'-4'} = 7.3$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 4.03 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 8.4$ and $J_{5'-4'} = 6.6$ Hz, the other of H-5 of dioxolanyl), and 4.04 (1H, ddd, $J_{4'-5'} = 7.3$, 6.6, and $J_{4'-3} = 5.9$ Hz, H-4 of dioxolanyl), 4.14 (4H, q, $J = 7.0$ Hz, 2xCOOEt), and 4.20 (1H, d, $J_{2-3} = 5.9$ Hz, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.39, 14.17, 14.21, 19.02, 19.45, 25.30, 26.41, 27.47, 31.88 (camphor, 2-Me of dioxolanyl, and COOEt), 32.64 (C-4), 36.10 (camphor), 41.27 (C-3), 43.92, 47.49, 54.37 (camphor), 60.32, 60.88 (each COOEt), 64.49 (C-2), 67.95 (C-5 of dioxolanyl), 76.17 (C-4 of dioxolanyl), 108.46 (C-2 of dioxolanyl), 171.11, 173.10 (each COOEt), and 186.26 (C=N); MS m/z (rel intensity, %) 437 (M^+ , 4),

422 (11), 336 (15), 264 (9), 238 (17), 237 (base peak), 163 (13), and 43 (13). Anal. Calcd for $C_{24}H_{39}NO_6$: C, 65.88; H, 8.98; N, 3.20%. Found: C, 65.75; H, 8.78; N, 2.90%.

上記と同様にして *rac*-**1a** の反応を行い, 単離不可能なジアステレオマーの混合物 **14a** および **14a'** を得た。 **14a'**: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.75, 0.93, 0.95 (each 3H, each s, camphor), 1.31, 1.37 (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), and 3.75 (1H, dd, $J_{gem} = 8.43$, and $J_{5'-4'} = 7.3$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl). Other signals are overlapping with those of **14a**.

Diethyl *N*-[(1*R*,4*R*)-2-Bornylidene]-3-[(*S*)-1,2-diacetoxyethyl]-(2*R*,3*R*)-glutamate (**14b**).

14a の合成と同様にして (-)-**1a** (0.237 g, 1 mmol) と **12b** (0.244 g, 1 mmol) の反応を行い **14b** (0.237 g, 49%) の黄色液体を得た。 IR (neat) 2959, 2878, 1744, 1684, 1447, 1372, 1225, 1182, 1100, 1032, 949, and 868 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.78, 0.92, 0.94 (each 3H, each s, Me of camphor), 1.23, 1.27 (each 3H, each t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 1.37 (1H, dd, $J = 9.2$ and 4.0 Hz, camphor), 1.68 (1H, dt, $J = 12.5$ and 3.7 Hz, camphor), 1.80 - 1.96 (4H, m, camphor), 2.04 (6H, s, OAc), 2.33 (1H, dt, $J = 16.9$ and 4.0 Hz, camphor), 2.49 (1H, dd, $J_{gem} = 16.9$ and $J_{4,3} = 7.3$ Hz, one of H-4), 2.59 (1H, dd, $J_{gem} = 16.9$ and $J_{4,3} = 5.1$ Hz, the other of H-4), 3.02 (1H, dddd, $J_{3-4} = 7.3$, 5.1, $J_{3-1'} = 5.9$, and $J_{3-2} = 5.5$ Hz, H-3), 4.06 (1H, dd, $J_{gem} = 12.1$ and $J_{2'-1'} = 7.3$ Hz, one of H-2 of diacetoxyethyl), 4.09 (1H, d, $J_{2-3} = 5.5$ Hz, H-2), 4.14 (4H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 4.33 (1H, dd, $J_{gem} = 12.1$ and $J_{2'-1'} = 3.3$ Hz, the other of H-2 of diacetoxyethyl), and 5.20 (1H, ddd, $J_{1'-2'} = 7.3$, 3.3, and $J_{1'-3} = 5.9$ Hz, H-1 of diacetoxyethyl); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 11.33, 14.11, 14.20, 19.04, 19.47, 20.78, 20.89, 27.39, 31.96 (camphor, OAc, and COOEt), 32.15 (C-4), 36.26 (camphor), 39.31 (C-3), 43.92, 47.63, 54.50 (camphor), 60.43, 61.12 (each COOEt), 63.49 (C-2), 64.06 (C-2 of diacetoxyethyl), 71.92 (C-1 of diacetoxyethyl), 170.68, 170.74 (each OAc), 170.13, 172.52 (each COOEt), and 187.61 (C=N); MS m/z (rel intensity, %) 482 ($M^+ + 1$, 13), 481 (M^+ , 52), 436 (10), 423 (17), 422 (68), 337 (21), 336 (base peak), and 237 (51); HRMS Calcd for $C_{25}H_{39}NO_8$: M , 481.2675. Found: m/z 481.2668.

Diethyl *N*-[(1*R*,4*R*)-2-Bornylidene]-3-[(*S*)-1,3-dioxolan-4-yl]-(2*R*,3*R*)-glutamate (**14c**).

14a の合成と同様にして (-)-**1a** (0.194 g, 0.82 mmol) と **12c** (0.141 g, 0.82 mmol) の反応を行い **14c** (0.191 g, 57%) の黄色液体を得た。 IR (neat) 2959, 2876, 2760, 1738, 1684, 1447, 1373, 1248, 1179, 1094, 1030, 943, and 860 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.77, 0.92, 0.95 (each 3H, each s, Me of camphor), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, one of COOEt), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, the other of COOEt), 1.35 (1H, m, camphor), 1.67 (1H, dt, $J = 11.7$ and 3.3 Hz, camphor), 1.83 - 1.95 (4H, m, camphor), 2.33 (1H, dt, $J = 16.9$ and 3.7 Hz, camphor), 2.56 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 16.9$ and $J_{4-3} = 6.6$ Hz, one of H-4), 2.64 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 16.9$ and $J_{4-3} = 6.6$ Hz, the other of H-4), 2.82 (1H, dq, $J_{3-4} = 12.1$ and $J_{3-4} = J_{3-2} = 6.6$ Hz, H-3), 3.74 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 8.4$ and $J_{5'-4'} = 6.6$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 3.94 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 8.4$ and $J_{5'-4'} = 6.6$ Hz, the other of H-5 of dioxolanyl), 4.10 (1H, dt, $J_{4'-3} = 12.1$ and $J_{4'-5'} = 6.6$ Hz, H-4 of dioxolanyl), 4.13 (4H, q, $J = 7.3$ Hz, 2xCOOEt), 4.15 (1H, d, $J_{2-3} = 6.6$ Hz, H-2), 4.80, and 4.98 (each 1H, each s, H-2 of dioxolanyl); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.39, 14.15, 14.21, 19.01, 19.45, 27.47, 31.92 (camphor and COOEt), 32.74 (C-4), 36.08 (camphor), 41.18 (C-3), 43.90, 47.49, 54.38 (camphor), 60.36, 60.93 (each COOEt), 64.42 (C-2), 68.45 (C-5 of dioxolanyl), 76.34 (C-4 of dioxolanyl), 94.83 (C-2 of dioxolanyl), 170.97, 172.97 (each COOEt), and 186.52 (C=N); MS m/z (rel intensity, %) 409 (M^+ , 22), 364 (29), 336 (22), 238 (17), 237 (base peak), and 164 (9). HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: M, 409.2464. Found: m/z 409.2474.

1-Ethyl-5-methyl *N*-[(1*R*,4*R*)-2-Bornylidene]-3-isopropyl-(2*R*,3*R*)-glutamate (**16**).

14a の合成と同様にして (-)-**1a** (0.237 g, 1 mmol) とメチル 4-メチル-2-ヘプテナート (0.244 g, 1 mmol) の反応を行い **16** (0.211 g, 48%) およびそのジアステレオマー **16'** (0.03 g, 7%)の混合物を得た。 Colorless liquid; IR (neat) 2950, 2870, 1740, 1670, 1435, 1390, 1370, 1330, 1250, 1160, 1110, 1065, 1020, 950, 890, 840, 760, and 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.74 (3H, s, Me of camphor), 3.64 (3H, s, COOMe), and 4.06 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt). Other signals are overlapping with those of **16**.] **16**: Colorless liquid; IR (neat) 2960, 2880, 1740, 1690, 1440, 1395, 1370, 1330, 1270, 1170, 1115, 1070, 1030, 940, 890, 860, and 760 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.77 (3H, s, Me of camphor), 0.88, 0.90 (each 3H, each d, $J = 3.3$ Hz, *i*-Pr), 0.92, 0.94 (each 3H, each s, Me of camphor), 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 1.35 (2H, m, camphor), 1.66 (2H, m, camphor),

1.81 - 1.95 (3H, m, camphor), 2.33 (1H, m, *i*-Pr), 2.38 (1H, dd, $J_{gem} = 16.1$ and $J_{4,3} = 5.9$ Hz, one of H-4), 2.49 (1H, dd, $J_{gem} = 16.1$ and $J_{4,3} = 8.1$ Hz, the other of H-4), 2.63 (1H, m, H-3), 3.65 (3H, s, COOMe), 4.02 (1H, d, $J_{2,3} = 5.9$ Hz, H-2), and 4.12 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.37 (Me), 14.17 (COOEt), 19.04, 19.06, 19.45, 20.56 (each Me), 27.54, 29.64, 31.75, 32.92, 36.28, 43.57, 43.92, 47.49 (camphor, C-3, C-4, and *i*-Pr), 51.37 (COOMe), 54.25 (C-1 of camphor), 60.66 (COOEt), 65.84 (C-2), 171.90, 174.25 (each COO), and 185.57 (C=N); MS m/z (rel intensity, %) 365 (M^+ , 30), 337 (14), 323 (14), 322 (64), 292 (32), 250 (11), 238 (17), and 237 (base peak). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_4$: C, 69.01; H, 9.65; N, 3.83%. Found: C, 68.84; H, 9.55; N, 3.48%.

Diethyl (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-*t*-Butyl-3-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (**18**).

1) グリシンエチルエステル塩酸塩 (0.279 g, 2 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に Et_3N (0.202 g, 2 mmol) を加え室温で 10 分攪拌する。これに MgSO_4 (0.361 g, 3 mmol) とピバルアルデヒド (0.172 g, 2 mmol) を加え、さらに 30 分攪拌する。溶媒を減圧留去した後残差をエーテルで洗浄し、エーテル層を濃縮し、**1c** (0.222 g, 65%) を得た。

2) **14a** の合成と同様にして **1c** (0.222 g, 1.29 mmol) と **12a** (0.244 g, 1 mmol) の反応を行い **17** および **18** の混合物 (0.339 g, 71%) を黄色油状物質として得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し、ラクタム **19a** (0.067 g, 13%) および 環状付加体 **18** (0.161 g, 22%) を得た。 **18**: $[\alpha]_D^{25} = -5.56^\circ$ ($c = 0.36$, EtOH); IR (neat) 3584, 2984, 2924, 1742, 1728, 1478, 1372, 1312, 1260, 1184, 1123, 1067, and 858 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 1.26, 1.31 (each 3H, each t, $J = 7.3$ Hz, 2xCOOEt), 1.36, 1.42, (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), 2.54 (1H, m, H-3), 2.99 (1H, s, NH), 3.02 (1H, m, H-4), 3.60, (1H, d, $J_{5,4} = 5.1$ Hz, H-5), 3.79 (1H, dd, $J_{gem} = 8.1$ and $J_{5,4} = 6.2$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 4.09, (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 4.13 - 4.21 (3H, m, H-2, H-4 of dioxolanyl, and the other of H-5 of dioxolanyl), and 4.26 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.19, 13.89 (each COOEt), 26.57, 25.23 (each 2-Me of dioxolanyl), 27.42 (*t*-Bu), 32.55 (*t*-Bu), 47.73 (C-3), 53.34 (C-4), 61.12, 60.44 (each COOEt), 62.88 (C-2), 67.95 (C-5 of dioxolanyl), 72.73 (C-5), 76.88 (C-4 of dioxolanyl), 109.14 (C-2 of dioxolanyl), 172.04, and 174.66 (each

COOEt); MS m/z (rel intensity, %) 371 (M^+ , 1), 356 (35), 315 (18), 314 (base peak), 298 (13), 268 (34), 257 (13), 256 (87), and 171 (13). HRMS Calcd for $C_{19}H_{33}NO_6$: M , 371.2308. Found: m/z 371.2308.

Ethyl (2*R*,3*R*)-3-[(*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**19a**).

14a (0.697 g, 1.6 mmol) の EtOH (3 ml) 溶液に $NH_2OH \cdot HCl$ (0.221 g, 3.2 mmol), $NaOAc \cdot 3H_2O$ (0.436 g, 3.2 mmol) を加え, 2 時間加熱環流する。減圧濃縮の後残差をシリカゲルカラムクロマトグラフ(ヘキサン / 酢酸エチル)により精製し, **19a** (0.411 g, 100%) を得た。Pale yellow liquid; $[\alpha]_D^{20} = -37.1^\circ$ ($c = 1.23$, EtOH); IR (neat) 3258, 2986, 2938, 2903, 1705, 1373, 1213, 1061, and 856 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 1.44, 1.36 (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), 2.43 (1H, dd, $J_{gem} = 17.2$ and $J_{4-3} = 9.2$ Hz, one of H-4), 2.51 (1H, dd, $J_{gem} = 17.2$ and $J_{4-3} = 6.6$ Hz, the other of H-4), 2.70 (1H, dddd, $J_{3-4} = 9.2$, 6.6, $J_{3-2} = 5.9$, and $J_{3-4'} = 4.8$ Hz, H-3), 3.65 (1H, dd, $J_{gem} = 8.4$ and $J_{5-4'} = 6.2$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 4.09 (1H, d, $J_{2-3} = 5.9$ Hz, H-2), 4.11 (1H, dd, $J_{gem} = 8.4$ and $J_{5-4'} = 6.2$ Hz, the other of H-5 of dioxolanyl), 4.24 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 4.35 (1H, dt, $J_{4-5'} = 6.2$ and $J_{4-3} = 4.8$ Hz, H-4 of dioxolanyl), and 6.35 (1H, s, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.13 (COOEt), 25.36, 24.05 (each 2-Me of dioxolanyl), 30.75 (C-3), 40.93 (C-4), 57.85 (C-2), 61.76 (COOEt), 67.30 (C-5 of dioxolanyl), 75.93 (C-4 of dioxolanyl), 108.81 (C-2 of dioxolanyl), 160.17 (C-5), and 176.43 (COOEt); MS m/z (rel intensity, %) 257 (M^+ , 2), 243 (14), 242 (base peak), 200 (16), 199 (64), 184 (74), 169 (53), 168 (13), 155 (11), 154 (23), 126 (15), 102 (10), 101 (91), 84 (9), and 72 (9). Anal. Calcd for $C_{12}H_{19}NO_5$: C, 56.02; H, 7.44; N, 5.44%. Found: C, 55.74; H, 7.35; N, 5.01%.

Ethyl (2*R*,3*R*)-3-[(*S*)-1,2-Diacetoxyethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**19b**).

19a の合成と同様の方法で Michael 付加体 **14b** (0.237 g, 0.49 mmol) を処理することにより **19b** (0.148 g, 100%) を得た。Yellow solid; mp 132.5 - 134 $^\circ C$; $[\alpha]_D^{25} = -1.38^\circ$ ($c = 1.1$, EtOH); IR (neat) 3362, 2984, 2922, 1736, 1699, 1437, 1373, 1236, 1122, 1030, and 862 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, COOEt), 2.12, 2.07 (each 3H, each s, 2xOAc), 2.48 (2H, d, $J_{4-3} = 8.4$ Hz, H-4), 2.88 (1H, ddt, $J_{3-4} = 8.4$, $J_{3-2} = 4.4$,

and $J_{3,1'} = 4.0$ Hz, H-3), 4.10, 4.08 (each 1H, each dd, $J_{gem} = 12.1$ and $J_{2',1'} = 6.2$ Hz, H-2 of diacetoxyethyl), 4.24 (2H, dq, $J = 7.0$ and 1.1 Hz, COOEt), 4.31 (1H, d, $J_{2,3} = 4.4$ Hz, H-2), 5.37 (1H, dt, $J_{1',2'} = 6.2$ and $J_{1',3} = 4.0$ Hz, H-1 of diacetoxyethyl), and 6.85 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.11 (COOEt), 20.85, 20.69 (each Ac), 30.84 (C-3), 39.34 (C-4), 57.55 (C-2), 62.07 (COOEt), 63.51 (C-2 of diacetoxyethyl), 70.78 (C-1 of diacetoxyethyl), 170.48, 170.28 (each Ac), 171.00 (C-5), and 176.14 (COOEt); MS m/z (rel intensity) 301 (M^+ , 12), 242 (9), 241 (62), 228 (20), 213 (20), 181 (54), 169 (20), 168 (base peak), 153 (11), and 126 (32). HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: M, 301.1160. Found: m/z 301.1159.

Ethyl (2*R*,3*R*)-*N*-*t*-Butoxycarbonyl-3-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**21a**).

NaH (60% in oil; 0.053 g, 1.32 mmol) の dry THF (2 mL) けん濁液に 0 °C でラクタム **19a** (0.308 g, 1.2 mmol) と炭酸ジ-*t*-ブチルエステル (0.262 g, 1.2 mmol) の dry THF (4 mL) 溶液を加える。室温で 12 時間攪拌後定法に従い処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し **21a** (0.327 g, 76.3%) を得た。Colorless liquid; $[\alpha]_D^{25} = -14.0^\circ$ ($c = 0.53$, EtOH); IR (neat) 2984, 2938, 1794, 1717, 1750, 1458, 1372, 1318, 1202, 1155, 1059, 932, 853, and 777 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 1.25, 1.09 (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), 1.41 (9H, s, *t*-Bu), 1.87 (1H, dddd, $J_{3,4} = 8.4, 4.8, J_{3,4'} = 5.9$, and $J_{3,2} = 3.3$ Hz, H-3), 2.32 (1H, dd, $J_{gem} = 17.6$ and $J_{4,3} = 8.4$ Hz, one of H-4), 2.41 (1H, dd, $J_{gem} = 17.6$ and $J_{4,3} = 4.8$ Hz, the other of H-4), 3.23 (1H, dd, $J_{gem} = 8.4$ and $J_{5',4'} = 5.9$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 3.48 (1H, dd, $J_{gem} = 8.4$ and $J_{5',4'} = 5.9$ Hz, the other of H-5 of dioxolanyl), 3.62 (1H, q, $J_{4',5'} = J_{4',3} = 5.9$ Hz, H-4 of dioxolanyl), 3.94 (2H, dq, $J = 7.3$ and 0.7 Hz, COOEt), and 4.46 (1H, d, $J_{2,3} = 3.3$ Hz, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.07 (COOEt), 24.80, 26.23 (each 2-Me of dioxolanyl), 27.79 (*t*-Bu), 32.67 (C-3), 37.27 (C-4), 61.63 (COOEt), 61.72 (C-2), 67.18 (C-5 of dioxolanyl), 76.12 (C-4 of dioxolanyl), 83.40 (*t*-Bu), 109.72 (C-2 of dioxolanyl), 148.86 (NCOOBu-*t*), 170.36 (C-5), and 171.76 (COOEt); MS m/z (rel intensity, %) 342 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 67), 284 (44), 258 (15), 257 (51), 242 (33), 240 (10), 199 (17), 198 (10), 185 (13),

184 (base peak), 156 (11), 126 (14), 101 (68), 57 (22), and 56 (19). Anal. Calcd for $C_{17}H_{27}NO_7$: C, 57.13; H, 7.61; N, 3.92%. Found: C, 56.81; H, 7.51; N, 3.50%.

Ethyl (2*R*, 3*R*)-*N*-*t*-Butoxycarbonyl-3-[(*S*)-1,2-diacetoxyethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (21*b*).

1) 上記の 21*a* の合成と同様の方法で, 19*b* (0.253 g, 0.84 mmol) を処理し 21*b* (0.161 g, 47.8%) を得た。

2) 23 (0.227 g, 0.716 mmol) のピリジン (1.4 mL) 溶液に 0 °C で Ac_2O (1.4 mL) を加え, 28 時間攪拌後減圧濃縮, 残差をシリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し 21*b* (0.264 g, 92%) を得た。Colorless liquid; $[\alpha]_D^{20} = 7.9^\circ$ ($c = 0.8$, EtOH); IR (neat) 2982, 2940, 1796, 1748, 1372, 1316, 1221, 1157, 1046, 945, and 851 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 1.50 (9H, s, *t*-Bu), 2.09, 2.07 (each 3H, each s, 2xOAc), 2.50 - 2.80 (3H, m, H-3 and H-4), 4.10 (1H, dd, $J_{gem} = 7.3$ and $J_{2'-1'} = 4.4$ Hz, one of H-2 of diacetoxyethyl), 4.25 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 4.29 (1H, dd, $J_{gem} = 7.3$ and $J_{2'-1'} = 4.4$ Hz, the other of H-2 of diacetoxyethyl), 4.45 (1H, d, $J_{2-3} = 3.7$ Hz, H-2), and 5.25 (1H, q, $J_{1'-2'} = 4.4$ Hz, H-1 of diacetoxyethyl); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.17 (COOEt), 20.66 (OAc), 27.86 (*t*-Bu), 32.87 (C-3), 35.65 (C-4), 61.65 (COOEt), 62.04 (C-2), 62.89 (C-2 of diacetoxyethyl), 71.29 (C-1 of diacetoxyethyl), 84.01 (*t*-Bu), 148.94 (NCOOBu-*t*), 170.06 (C-5), 170.35, 170.31 (each OAc), and 171.61 (COOEt); MS m/z (rel intensity, %) 386 ($M^+ - 15$, 1), 301 (34), 272 (17), 241 (33), 228 (15), 181 (19), 169 (11), 168 (base peak), 126 (16), and 57 (15). Anal: Calcd for $C_{18}H_{27}NO_9$: C, 53.86; H, 6.78; N, 3.49%. Found: C, 53.62; H, 6.81; N, 3.33%.

Ethyl (2*R*, 3*R*)-*N*-Benzoyloxycarbonyl-3-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (20*a*).

NaH (60% in oil, 0.018 g, 0.45 mmol) の dry エーテル (0.5 mL) けん濁液に 0 °C でラクタム 19*a* (0.105 g, 0.41 mmol) の dry エーテル (0.5 mL) 溶液とベンジロキシカルボニルクロライド (0.27 mL, 0.45 mmol) の dry CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液を加える。室温で 24 時間攪拌した後定法により処理し, シリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し 20*a* (0.048 g, 30%) を得た。Pale yellow liquid;

$[\alpha]_D^{25} = -11.53^\circ$ ($c = 0.26$, EtOH); IR (neat) 2986, 2339, 1797, 1747, 1498, 1456, 1381, 1302, 1203, 1109, 1057, 983, 856, 775, 740, and 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 1.33, 1.41 (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), 2.38 (1H, dddd, $J_{3-4} = 8.8, 4.4$, $J_{3-4'} = 5.1$, and $J_{3-2} = 3.3$ Hz, H-3), 2.63 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 18.0$ and $J_{4-3} = 4.4$ Hz, one of H-4), 2.72 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 18.0$ and $J_{4-3} = 8.8$ Hz, the other of H-4), 3.66 (1H, dd, $J_{5'-4'} = 8.4$ and $J_{\text{gem}} = 5.5$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 4.24 (1H, dd, $J_{5'-4'} = 11.7$ and $J_{\text{gem}} = 5.5$ Hz, the other of H-5 of dioxolanyl), 4.14 (1H, ddd, $J_{4'-5'} = 11.7, 8.4$, and $J_{4'-3} = 5.1$ Hz, H-4 of dioxolanyl), 4.44 (1H, d, $J_{2-3} = 3.3$ Hz, H-2), 5.21, 5.33 (each 1H, each d, $J_{\text{gem}} = 12.1$ Hz, PhCH_2), and 7.37 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.01 (COOEt), 24.79, 26.29 (each 2-Me of dioxolanyl), 32.61 (C-3), 37.68 (C-4), 61.87 (COOEt), 62.00 (C-2), 67.34 (C-5 of dioxolanyl), 68.41 (PhCH_2), 76.38 (C-4 of dioxolanyl), 110.10 (C-2 of dioxolanyl), 128.15, 128.46, 128.58, 134.97 (each Ph), 150.78 (NCOO), 170.39 (C-5), and 171.90 (COOEt); MS m/z (rel intensity, %) 391 (M^+ , 25), 376 (9), 174 (14), 101 (22), 92 (9), 91 (base peak), 44 (9), and 43 (17). HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_7$: M, 391.1631. Found: m/z 391.1632.

Ethyl (2*R*,3*R*)-*N*-*p*-Toluenesulfonyl-3-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**22a**).

NaH (60% in oil, 0.029 g, 0.724 mmol) の dry エーテル (1 mL) けん濁液に 0 $^\circ\text{C}$ でラクタム **19a** (0.169 g, 0.658 mmol) の dry エーテル (1 mL) 溶液と *p*-トルエンスルホンクロライド (0.125 g, 0.658 mmol) の dry CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を加える。室温で 24 時間攪拌した後定法により処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフ (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し **22a** (0.178 g, 65.8%) を得た。Colorless prisms (diethyl ether); mp 118.5 - 120.5 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -67.17^\circ$ ($c = 0.4$, benzene); IR (KBr) 2992, 2938, 2905, 1921, 1757, 1597, 1491, 1476, 1262, 1200, 1171, 1152, 1088, 1059, 1017, 961, 856, 816, 704, and 667 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26, 1.22 (each 3H, each s, 2-Me of dioxolanyl), 1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 2.40 (1H, m, H-3), 2.44 (3H, s, *p*-Me), 2.45 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 17.6$ and $J_{4-3} = 2.9$ Hz, one of H-4), 2.64 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 17.6$ and $J_{4-3} = 9.2$ Hz, the other of H-4), 4.09 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 8.8$ and $J_{5'-4'} = 6.6$ Hz, one of H-5 of dioxolanyl), 4.28 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, COOEt), 3.61 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 8.8$ and $J_{5'-4'} = 5.5$ Hz, the other of H-

5 of dioxolanyl), 4.35 (1H, m, H-4 of dioxolanyl), 4.63 (1H, d, $J_{2,3} = 2.6$ Hz, H-2), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, tolyl), and 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, tolyl); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.11 (COOEt), 21.68 (*p*-Me), 25.93, 24.59 (each 2-Me of dioxolanyl), 31.92 (C-3), 39.06 (C-4), 62.33 (C-2), 62.83 (COOEt), 67.11 (C-5 of dioxolanyl), 76.59 (C-4 of dioxolanyl), 110.03 (C-2 of dioxolanyl), 129.23, 129.05, 135.09, 145.22 (each tolyl), 170.26 (C-5), and 171.69 (COOEt); MS *m/z* (rel intensity) 411 (M^+ , 1), 396 (26), 348 (14), 347 (67), 338 (26), 308 (11), 274 (24), 238 (15), 174 (9), and 101 (base peak). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$: C, 55.46; H, 6.12; N, 3.40%. Found: C, 56.02; H, 6.02; N, 3.46%. X-Ray Structure Analysis: 22a の単結晶 X 線回折測定は, graphite-monochromatized Mo K α radiation ($\lambda = 0.71069$) を用いた TEXSAN system⁸⁾ で行い, 構造の解析には, MITHRIL⁹⁾ 直接法を用いた。 Space group $P2_1$, $a = 11.244(2)$, $b = 8.421(2)$, and $c = 12.039(2)$ Å, $V = 1049.3(4)$ Å³, $Z = 2$. The final R factor was 0.050 for 1453 observed reflections.¹⁰⁾

Ethyl (2*R*,3*R*)-*N*-*t*-Butoxycarbonyl-3-[(*S*)-1,2-dihydroxyethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (23).

21a (0.327 g, 0.915 mmol) の MeCN (7 mL containing 0.15 mL of water) 溶液に 0 °C で 2 M HCl (0.7 mL) を加え, 室温で 4 時間攪拌した後 AcOEt で希釈し, NaHCO₃ で中和, Na₂SO₄ で乾燥させた。反応混合物から濾過により無機塩類を除き, 炉液を減圧濃縮して 23 (0.290 g, 100%) を得た。 Colorless liquid; $[\alpha]_D^{25} = -22.2^\circ$ ($c = 0.9$, EtOH); IR (neat) 2982, 2936, 2342, 1780, 1748, 1651, 1458, 1372, 1314, 1202, 1155, 1096, 1032, 961, 905, 837, 777, and 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, COOEt), 1.48 (9H, s, *t*-Bu), 2.34 (1H, dddd, $J_{3,4} = 9.2, 5.9, J_{3,2} = 4.8$, and $J_{3,1'} = 3.7$ Hz, H-3), 2.59 (1H, dd, $J_{gem} = 17.9$ and $J_{4,3} = 9.2$ Hz, one of H-4), 2.61 (2H, br s, 2xOH), 2.73 (1H, dd, $J_{gem} = 17.9$ and $J_{4,3} = 5.9$ Hz, the other of H-4), 3.56 (1H, dd, $J_{gem} = 11.0$ and $J_{2',1'} = 7.3$ Hz, one of H-2 of dihydroxyethyl), 3.70 (1H, dd, $J_{gem} = 11.0$ and $J_{2',1'} = 3.3$ Hz, the other of H-2 of dihydroxyethyl), 3.87 (1H, ddd, $J_{1',2'} = 7.3, 3.3$, and $J_{1',3} = 3.7$ Hz, H-1 of dihydroxyethyl), and 4.44 (1H, d, $J_{2,3} = 4.8$ Hz, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.18 (COOEt), 27.88 (*t*-Bu), 32.37 (C-3), 36.80 (C-4), 61.87 (COOEt), 61.96 (C-2), 64.51 (C-2 of dihydroxyethyl), 71.78 (C-1 of dihydroxyethyl), 83.94 (*t*-Bu), 149.21 (NCOOBu-*t*), 171.20 (C-5), and 173.33 (COOEt); MS *m/z* (rel intensity, %) 244 ($\text{M}^+ - \text{COOEt}$, 10), 217 (12), 188

(63), 186 (9), 147 (9), 144 (69), 126 (16), 91 (33), 84 (48), 73 (16), 59 (10), 57 (base peak), and 56 (15). HRMS Calcd for $C_{14}H_{24}NO_7$: $M+H^+$, 318.1553. Found: m/z 318.1533.

第 7 節 参考文献

- 1) (a) S. Kanemasa, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3633-3636 (1990). (b) S. Kanemasa, H. Yamamoto, E. Wada, T. Sakurai, K. Urushido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2857-2865 (1990). (c) S. Kanemasa, T. Hayashi, J. Tanaka, H. Yamamoto, T. Sakurai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4473-4481 (1991). (d) S. Kanemasa, T. Hayashi, H. Yamamoto, E. Wada, T. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3274-3279 (1991).
- 2) M. E. Jung, T. J. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6304-6311 (1980).
- 3) Diastereoselective Michael addition to **12**: (a) H. Matsunaga, T. Sakamaki, H. Nagaoka, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3009-3012 (1983). (b) T. Suzuki, E. Sato, S. Kamada, H. Tada, K. Unno, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 387-391 (1986). (c) A. Dondoni, M. Pedro, J. Ordoña, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3247-3250 (1991).
Diastereoselective cycloaddition to **12**: (d) J. Mulzer, M. Kappert, G. Hutter, I. Jibril, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1631-1634 (1985). (e) B. M. Trost, J. Lynch, P. Renaut, H. Steinman, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 284-291 (1986). (f) B. M. Trost, S. M. Mignai, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4137-4140 (1986). (g) B. M. Trost, S. M. Mignai, T. N. Nanninga, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1602-1608 (1988). (h) A. G. H. Wee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1363-1364 (1989).
- 4) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, T. Pilati, *Tetrahedron Asymm.*, **2**, 1329-1342 (1991).
- 5) (a) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 529-530 (1987). (b) D. P. Curran, S. A. Gothe, *Tetrahedron*, **44**, 3945-3952 (1988). (c) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *ibid.*, **44**, 4645-4652 (1988). (d) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.*, **55**, 1901-1908 (1990). (e) D. P. Curran, S.-M. Choi, S. A. Gothe, F. Lin, *ibid.*, **55**, 3710-3712 (1990). (f) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, P. Giaroni, L. Raimondi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1659-1662 (1991). (g) V. Jäer, R. Schohe, E. F. Paulus, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5501-5504 (1983). (h) V. Jäer, R. Schhohe,

- Tetrahedron*, **40**, 2199-2210 (1984). (i) V. Jäer, I. Muller, R. Schohe, M. Frey, R. Ehrler, B. Hafele, D. Schroter, *Lect. Heterocycl. Chem.*, **8**, 79-98 (1985).
- 6) (a) A. P. Kozikowski, A. K. Gohsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5788-5789 (1982).
(b) A. P. Kozikowski, A. K. Gohsh, *J. Org. Chem.*, **49**, 2762-2772 (1984).
- 7) (a) K. N. Houk, S. R. Moses, Y. Wu, N. G. Rondan, V. Jäer, R. Schoho, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880-3882 (1984). (b) K. N. Houk, H. Duh, Y. Wu, S. R. Moses, *ibid.*, **108**, 2754-2755 (1986).
- 8) TEXSAN: TEXRAY Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1985).
- 9) C. J. Gilmore, *J. Appl. Crystallogr.*, **17**, 42 (1984).
- 10) Atomic coordinates for this structure have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre. The coordinates can be obtained on request from the Director, Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, U.K.

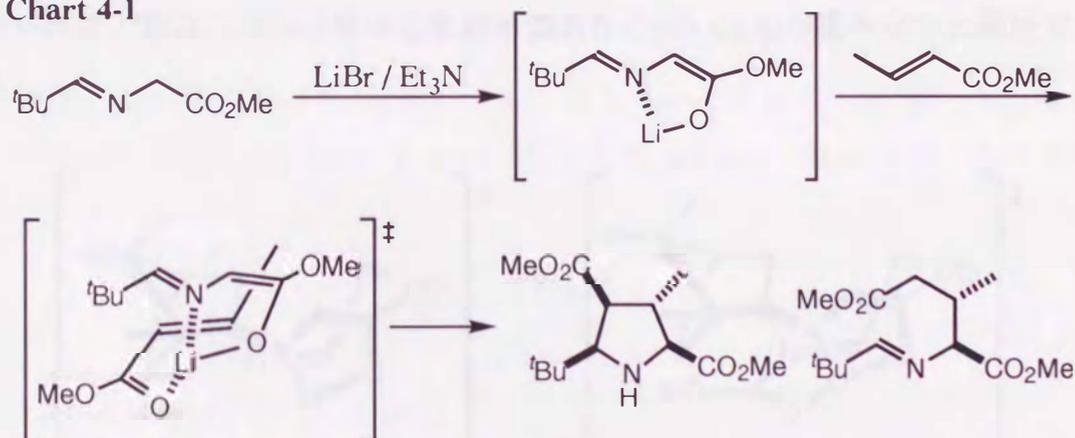
第 4 章 (アルキリデンアミノ)アセタートのアルデヒド, イミンとの反応

第 1 節 序

前 2-3 章で述べてきたように, ベンズアルデヒドとグリシンメチルエステルから誘導されるベンジリデンアミノ酢酸メチルは, LiBr/Net_3 , あるいは LiBr/DBU の存在下で, α, β -不飽和カルボニル化合物と位置及び立体選択的に反応してピロリジン誘導体を生成する。この環状付加反応における高い立体選択性は, イミンエステルの窒素原子とエステル酸素原子がリチウムイオンに分子内キレートすることによるエノラートの Z 配置への固定, エノラートとオレフィンエステルの分子軌道の対称性の合致による引力的相互作用, リチウムイオンへのアクセプターエステル酸素原子の配位による剛直な遷移状態を経て反応が進行するためであると考えられている。

また, イミン炭素上の置換基として高高い *t*-ブチル基を導入した 2,2-ジメチルプロピリデンアミノ酢酸メチルを用いて同様の反応を行うと, 反応条件により環状付加体と Michael 付加体の両方が得られる。Michael 付加反応と環状付加反応とから同一の立体化学をもつ生成物が生成することは, この 2 種の反応が類似の遷移状態を経て進行していることを示している。

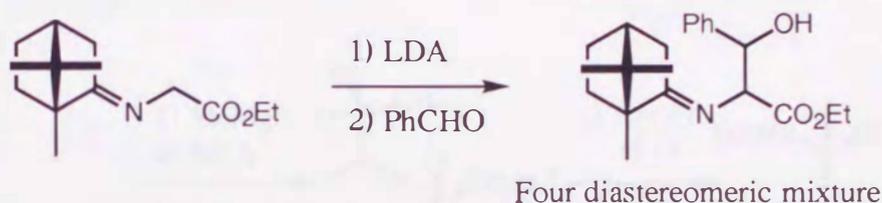
Chart 4-1



イミンエステルのリチウムエノラートが α, β -不飽和カルボニル化合物のよ
うに比較的弱い求電子剤と容易に反応することに鑑みれば, 反応性の観点から

は、より求電子性の高いアルデヒドをアクセプターとして用いることができるはずである。しかもこの反応が立体選択的に進行すれば、イミンエステルのリチウムエノラートとアルデヒドとのアルドール反応は β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体の立体選択的合成法を提供することになる。しかし、予備的研究によれば、(1*R*,4*R*)-カンファーとグリシンエチルエステルから誘導されるキラルなイミンエステルのリチウムエノラートとベンズアルデヒドとの間でアルドール反応は進行するものの、低収率で得られる生成物は可能な 4 つのジアステレオマーの混合物であり、際だった高い選択性は認められなかった。

Chart 4-2



さらに、 α,β -不飽和カルボニル化合物との反応が高い反応性と立体選択性を示すことは、この反応が前述の剛直な遷移状態を経て進行することによると説明してきたが、カルボニル化合物では類似の遷移状態構造を取ることができない。しかし、窒素上にキレーション可能なカルボニル性置換基をもつイミンを用いれば、類似の遷移状態構造を経る選択性の高い反応が組み立つと期待できる。

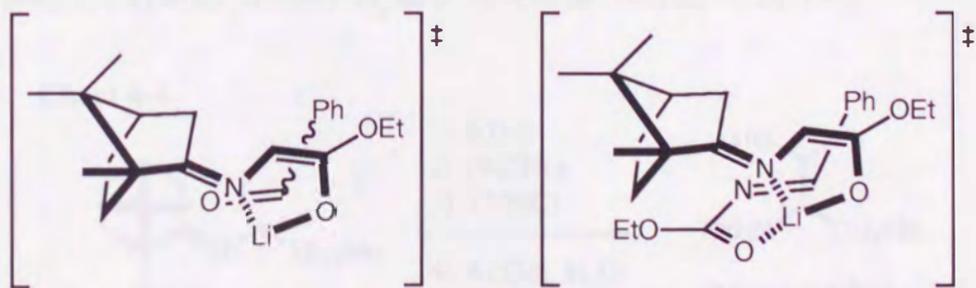
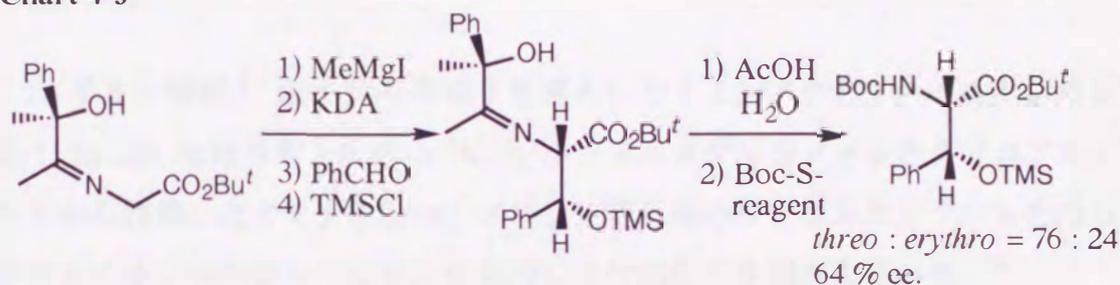


Fig. 4-1

Transition state structures for addition reaction of Schiff base with aldehyde and activated Imine.

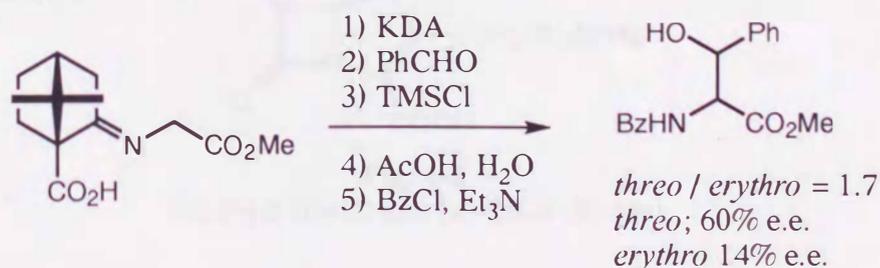
キラルなイミンエステルを用いたアルドール付加反応には、次のような例がある。まず向山らは、キラルな α -ヒドロキシケトンとグリシン *t*-ブチルエステルから誘導されるキラルな α -ヒドロキシイミンエステルを用いたアルドール付加反応を報告している。¹⁾ この方法ではまず、 α -ヒドロキシ基をマグネシウムアルコキッドに変換した後塩基としてカリウムジイソプロピルアミドを用いてエノラートを発生させ、ベンズアルデヒドとの求核付加反応を行っている。しかし、生成物である β -ヒドロキシ α -アミノ酸のジアステレオ選択性およびジアステレオ面選択性は共に低く、*threo:erythro* = 76:24 であり、*threo* 異性体の光学収率は 64% ee に過ぎない。

Chart 4-3



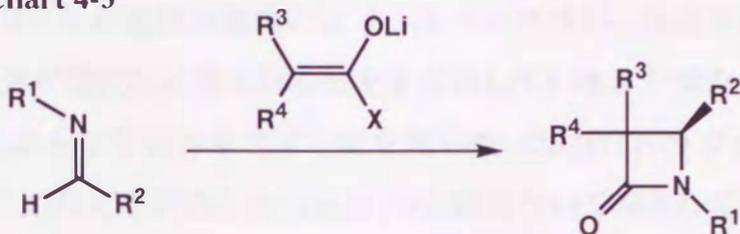
第二の例として、ケトピン酸とグリシンメチルエステルから誘導されるキラルなイミンエステルを用いたアルドール付加反応が Jommi らによって検討された。²⁾ この方法もジアステレオおよびジアステレオ面選択性は低く、 β -フェニルセリン誘導体が *threo:erythro* = 1.7 のジアステレオマー比で得られ、*threo* 異性体の光学収率は 60% ee, *erythro* 異性体は 14% ee であった。

Chart 4-4



一方、エノラートのイミンへの求核付加反応は、それに続く閉環反応を経ることによってβ-ラクタム合成法とし有用であり、多数の報告例がある。多くの場合、基質内に不斉素子を導入したジアステレオ選択的付加反応によりβ-アミノ酸やβ-ラクタムを合成しているが、不斉素子を導入する位置によって、次のようにまとめることが出来る。

Chart 4-5



1) イミン窒素上 (R¹) に不斉素子を導入したイミンアクセプターを用いた反応: Brown らはラセミ体の *o*-ベンジルフェニルグリシノールとグリコアルデヒドから誘導したイミンを用い、グリシン誘導体のリチウムエノラートとのリチウムイオンへのキレーションを利用した付加反応を報告している。³⁾

2) カルボニル側 (R²) に不斉素子を導入したイミンアクセプターを用いた例: Andreoli らは, (+)-PS-5 および (+)-PS-6 の合成研究のキーステップに, (*S*)-ラクトアルデヒドから誘導した光学活性イミンへのブタン酸エステルのリチウムエノラートの付加反応を行い, 96 : 4 のジアステレオマー比で望む立体異性体を合成している。⁴⁾

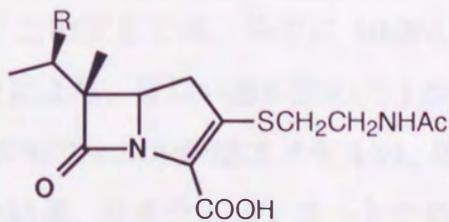


Fig. 4-2
(+)-PS-5 (R=H) and (+)-PS-6 (R=Me)

また、藤沢らは、酒石酸から誘導したジオールをケタールとしてイミンに導

入し、これとメタルエノラートとの反応を行い、Li, Na, Zn エノラートからは 2-(*S*)- β -ラクタムが、Ti エノラートからは 2-(*R*)- β -ラクタムが選択的に得られることを報告している。⁵⁾

3) ドナー分子にエステルまたはアミド (X) として不斉素子を導入した例 : Braun らは、(*R*)-トリフェニルグリコールを不斉源とし、このプロパン酸エステルのリチウムエノラートとイミンの反応を行っている。その結果、不斉源としての三級アルコールが遊離の場合には 2,3-トランス体が、保護されている場合には 2,3-シス体が選択的に得られることを報告している。⁶⁾ また、尾島らは光学活性 2-フェニルシクロヘキサノールを用いた (2*R*,3*S*)- β -ラクタムの合成を行い、さらにこの反応を利用した Taxol の合成について報告している。⁷⁾ 藤沢らは、カンファーから誘導したアミノアルコールを不斉源に用い、種々の金属イオンのエノラートを発生させてイミンへの付加反応を検討している。⁸⁾ その結果、最高 99% を越えるエナンチオ選択性で β -ラクタムを合成している。不斉素子をアミドとして導入した例としては Abrahams らの報告があり、光学活性な *N*-アシルオキサゾリジノンの Ti エノラートとイミンとの反応を行っている。ドナーとしてプロパン酸アミドを用いた場合には (2*R*,3*R*)-体を、2-フェニル酢酸アミドを用いた場合には (2*R*,3*S*)-体を主生成物として与える。⁹⁾ また、Boger らは Bleomycin A およびその関連物質の合成研究の中で、イミンへのキラルアミドの Sn エノラートのジアステレオ選択的付加反応を行っている。¹⁰⁾

4) ドナー分子の α -炭素上 (R^3 または R^4) に不斉素子を導入した例 : Ha らは、リンゴ酸エステルのリチウムエノラートを用いた γ -ラクタムの立体選択的合成を報告している。¹¹⁾ この反応では、系中に HMPA を添加して分子間キレーションを切断することにより、著しい選択性の向上が観測されている。また、清水らは、光学活性 α -スルフィニル酢酸エステルの、種々の金属エノラートのイミンとの反応を行った結果、リチウムエノラートで最高 97:3 のジアステレオマー比を観測している。¹²⁾ Alcaide らは α -アルキリデン β -ラクタムの合成研究の中で、 β -アミノ酸のリチウムエノラートとイミンの反応を行い、置換基による立体選択性の差異を検討している。¹³⁾ Cinquini らは 2-ピリジルチオエステ

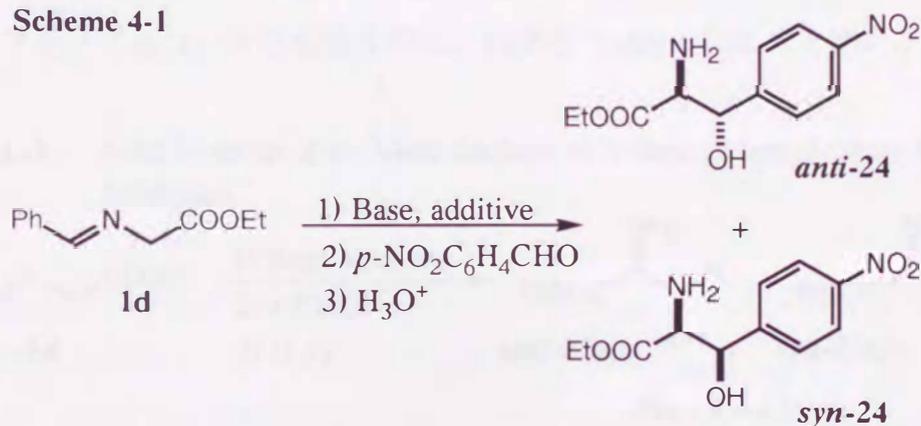
ルのメタルエノラートを用いたイミンへの付加反応について、金属の種類や不斉源の導入位置など、多様な研究を行っている。¹⁴⁾ また、van der Steen らは、*N,N*-ジ置換グリシンの金属エノラートを用いた α -アミノ- β -ラクタムの立体選択的合成について報告し、¹⁵⁾ 3-アミノ-2-アゼチジノンの合成に関する総説¹⁶⁾ を書いている。また、Wang らは、イミンとメタルエノラートとの付加反応の反応機構の解析を、*ab initio* 方を用いた計算化学的手法により研究している。¹⁷⁾

これらの報告の中に多くみられるアルデヒド酸素またはイミン窒素のメタルエノラートへの配位による 6 員環遷移状態を経る立体コントロールと比較して、1,3-双極子環状付加の遷移状態では立体制御を面でコントロールするため、不斉誘導率の高いことが期待される。そこで本研究は、1,3-双極子環状付加反応の遷移状態を取ることのできるドナー分子としてグリシンから誘導されるイミンエステルの金属エノラートを用い、アルデヒドおよびイミンアクセプターへの付加反応における立体選択性について検討することを目的とした。イミンアクセプターとしては、窒素原子上に電子求引性基を有するイミン誘導体を用いて反応を行った。

第2節 チタンエノラートを用いる立体選択的アルドール反応

まず、ベンジリデンアミノ酢酸エチルを THF 中低温下で LDA, LiBr/Et₃N, LiBr/DBU, Me₂AlCl/Et₃N, TiCl₂(OPrⁱ)₂/Et₃N, *t*-BuMgCl などの塩基で処理することによって金属エノラートへと誘導し、続いて活性な芳香族アルデヒドとして知られる *p*-ニトロベンズアルデヒドを作用させると、エノラートのアルデヒドへの環状付加体に相当するエチル 5-(*o*-ニトロフェニル)-2-フェニルオキサゾリジン-4-カルボン酸が、4,5-シス異性体と 4,5-トランス異性体との混合物として得られた。これらのオキサゾリジン体は容易に加水分解を受けるため、反応終了後直ちに酸加水分解して β-ヒドロキシ-α-アミノエステルへと変換して、¹H NMR スペクトルに基いて立体選択性を評価した。

Scheme 4-1

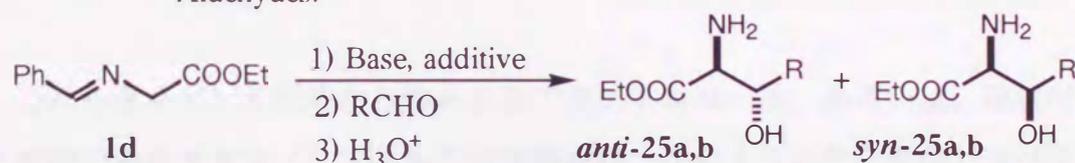


その結果、マグネシウムエノラートとのアルドール反応は比較的高いシン選択性 (*anti:syn* = 11 : 89) を示したものの、他のエノラートとの反応の選択性は著しく低かった。強いて言えば、アンチ選択性が優勢であると言える。例えば、*anti:syn* 比 = 53 : 47 (LDA, -78 °C, 1 h), 68 : 32 (LiBr/Et₃N, -78 °C, 20 h), 52 : 48 (LiBr/DBU, -78 °C, 50 h), 50 : 50 (Me₂AlCl/Et₃N, -78 °C, 20 h), 71 : 29 (Me₂AlCl/Et₃N, 0 °C, 64 h), 53 : 47 (TiCl₂(OPrⁱ)₂/Et₃N, rt, 24 h)。アルミニウムエノラートとの 0 °C における反応では、時間の経過と共にアンチ選択性が増加する傾向が見られることから、速度論支配生成物であるシン異性体が、熱力学支配下でアンチ異性体へと変化することがわかる。アクセプターとしてベンズア

ルデヒドを用いても、ほぼ同様の結果を与えた。ドナーとしてリチウムエノラートを用いた場合、アルドール反応が可逆的に進行して、熱力学支配されることは前例がある。¹⁸⁾

このような反応の可逆性は、安定な芳香族アクセプターを用いたことに原因があると考えられる。そこで、脂肪族アルデヒドを用いた反応は速度論支配され得ると期待した。エノラート発生も非可逆的に行うために、ベンジリデンアミノ酢酸エチルを THF 中 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ において $t\text{-BuMgCl}$ で直接処理するか、あるいは、まず LDA で処理してリチウムエノラートを発生した後に、金属塩を加えてトランスメタル化して金属エノラートに変換した (LDA/Me₂AlCl, LDA/TiCl₂(OPr^{*i*})₂, LDA/TiCl(OPr^{*i*})₃, あるいは LDA/ZrCl₂Cp₂)。種々の脂肪族アルデヒドとの反応を行った後に、前述と同様の理由により酸加水分解処理を行って、アミノアルコール生成物を得た。結果を Table 4-1 にまとめた。

Table 4-1 Aldol Reaction of the Metal Enolates of *N*-Benzylideneglycinate **1d** to Aldehydes.^a



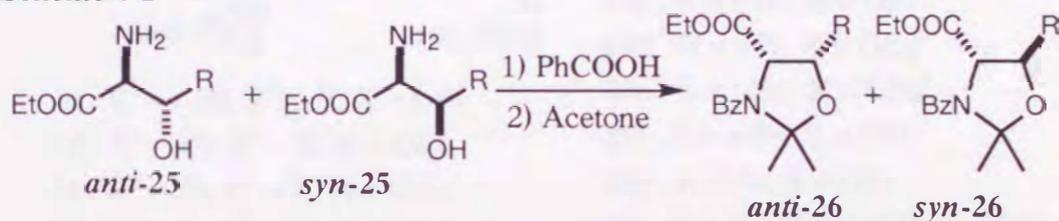
25a : R = *i*-Pr
25b : R = *t*-Bu

Entry	R	Base/Additive ^b	Solvent	Time/h	Yield/% ^c	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^d
1	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -BuMgCl	THF	2	77	64:36
2	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -BuMgCl	CH ₂ Cl ₂	1	74	87:13
3	<i>i</i> -Pr	LDA/Me ₂ AlCl	THF	2	70	82:18
4	<i>t</i> -Bu	LDA/Me ₂ AlCl	THF	1	74	87:13
5	<i>i</i> -Pr	LDA/TiCl ₂ (OPr ^{<i>i</i>}) ₂	THF	2	62	93:7
6	<i>t</i> -Bu	LDA/TiCl ₂ (OPr ^{<i>i</i>}) ₂	THF	1	78	>99:1
7	<i>t</i> -Bu	LDA/TiCl(OPr ^{<i>i</i>}) ₃	THF	4	57	83:17
8	<i>t</i> -Bu	LDA/ZrCl ₂ Cp ₂	THF	2	44	47:53

^aEach one equivalents of **1d**, base, additive, and aldehyde were used. All reaction were performed at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^bImine **1d** was treated with a base and then an additive. ^cYield of isolated mixture of isomers. ^dBased on ¹H NMR or ¹³C NMR spectrum of the crude reaction mixture.

ジルコニウムエノラートとの反応結果を除いて、いずれもかなり高いアンチ選択性を示した。特に、アルデヒドの置換基の高さが選択性の高さに関連していることが判明した。例えば、LDA/TiCl₂(OPrⁱ)₂ から誘導したチタンエノラートと嵩高いアルデヒドである *t*-BuCHO との -78 °C における反応は、ほぼ完全にアンチ選択的であった。同じエノラートは可逆的条件下でも発生させることができるが (TiCl₂(OPrⁱ)₂/ *t*₃N あるいは DBU, -78 °C), トランスメタル化を経る非可逆的条件下での反応がより高い収率を与える。選択性はチタンイオン上の配位子の高さにも依存し、LDA/TiCl(OPrⁱ)₃ から調製したエノラートの選択性は低い。

Scheme 4-2

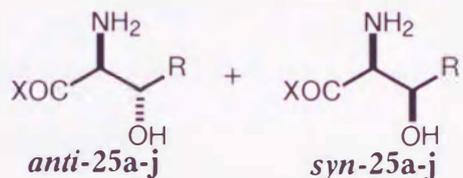
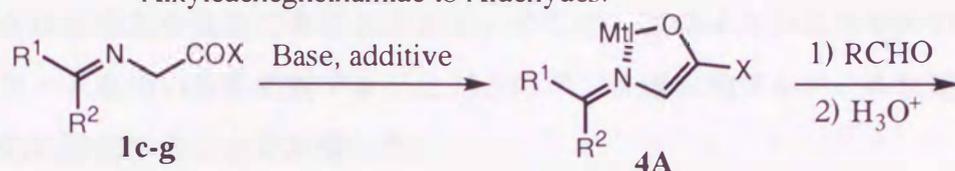


これらアルドール反応から得られるアミノアルコール、あるいは、環状付加生成物であるオキサゾリジン体の立体構造は、次のような化学変換とスペクトルデータの検討から容易に決定できた。すなわち、アミノアルコール生成物を *N*-ベンゾイル化した後アセトンを用いてアセトニドへと変換することで、比較的安定なアセタールを得ることができる。この H-4 と H-5 間の結合定数および NOE 測定の結果から、反応で生成した主立体異性体は 4,5-シス-アセトニドと帰属できることから、アミノアルコール体はアンチ異性体であると決定できる。

高いアンチ選択性を得るには、イミンエステルのアルコール成分の置換基が *t*-ブチル基のように嵩高い方が好ましい。これに対し、イミン炭素上の置換基として嵩高い *t*-ブチル基を導入することは、選択性の大きな向上にはならないが、ベンゾフェノンから誘導したイミンエステルは、アルコール置換基が小さなエチル基であっても、高いアンチ選択性を示す。この場合には、一級の置換基を

もつアルデヒドとの反応でも、かなり高い選択性が観察された。しかし、芳香族アルデヒドあるいは α,β -不飽和アルデヒドとの反応における選択性は低かった。

Table 4-2 Aldol Reactions of Titanium Enolates of *N*-Alkylidene-glycinates or *N*-Alkylidene-glycinamide to Aldehydes.^a



1c : $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{OEt}$

1d : $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{OEt}$

1e : $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{OBu}'$

1f : $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{OEt}$

1g : $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_4$

25a : $\text{R} = i\text{-Pr}$, $\text{X} = \text{OEt}$

25b : $\text{R} = t\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{OEt}$

25c : $\text{R} = i\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{OEt}$

25d : $\text{R} = i\text{-Pr}$, $\text{X} = \text{OBu}'$

25e : $\text{R} = t\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{OBu}'$

25f : $\text{R} = n\text{-Pr}$, $\text{X} = \text{OEt}$

25g : $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{OEt}$

25i : $\text{R} = (E)\text{-PhCH=CH}$, $\text{X} = \text{OEt}$

25j : $\text{R} = t\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{N}(\text{CH}_2)_4$

Entry	R ¹	R ²	X	R	Time/h	Yield/% ^b	anti:syn ^c
1	Ph	H	OEt	<i>i</i> -Bu	2.5	68	91:9
2	Ph	H	OEt	<i>i</i> -Pr	2	62	93:7
3	Ph	H	OEt	<i>t</i> -Bu	1	78	>99:1
4	Ph	H	OBu'	<i>i</i> -Pr	2	70	>99:1
5	Ph	H	OBu'	<i>t</i> -Bu	1	45	>99:1
6	<i>t</i> -Bu	H	OEt	<i>i</i> -Pr	2	43	92:8
7	<i>t</i> -Bu	H	OEt	<i>t</i> -Bu	1	70	98:2
8	Ph	Ph	OEt	<i>n</i> -Pr	2	65	90:10
9	Ph	Ph	OEt	<i>i</i> -Bu	2	64	94:6
10	Ph	Ph	OEt	<i>i</i> -Pr	2	59	98:2
11	Ph	Ph	OEt	Ph	2.5	34	65:35
12	Ph	Ph	OEt	(<i>E</i>)-PhCH=CH	4	64	65:35
13	Ph	Ph	N(CH ₂) ₄	<i>t</i> -Bu	2	75	>99:1

^aTitanium enolates **4A** were generated by treating imine **1** with LDA and then TiCl₂(OPr^{*i*})₂ in THF. The aldol reactions were followed by acid hydrolysis. ^bYield of isolated mixture of isomers. ^cBased on ¹H NMR or ¹³C NMR spectrum of the crude reaction mixture.

一般に、チタンエノラートを用いるアルドール反応は、用いるエノラートの幾何配置とは直接関係なく、シン選択的に進行することが知られている。同様に、種々の求核的グリシン等価体であるエノラートを用いた反応もシン選択的である。その意味で、本研究で観察された高いアンチ選択性は、アルドール型反応によるヒドロキシアミノ酸誘導体合成において極めて特異的であり、この反応は有用な合成法であると言える。そこで、このイミンエステルのチタンエノラートを用いる脂肪族アルデヒドとのアンチ選択的アルドール反応を、不斉反応に展開することを計画した。



第 3 節 不斉アルドール反応への展開

最近金政らは、金属イオンによる配座固定の助けを必要としない新しい不斉補助基を開発した。金属イオンの存在下で反応を行うことが困難とされていた 1,3-双極性環状付加反応のキラリティー制御を達成することが目的であった。オキサゾリジンの 2 位に 2 つのアルキル基を導入すると、3 位窒素上の不飽和アシル基のアミド結合が Z 配置に固定される。その結果、反応サイトである不飽和部位の一方のジアステレオ面が 4 位キラル中心上の置換基で立体遮蔽されることとなり、他方のジアステレオ面での反応が優先的に進行する。事実、この 2,2-ジアルキルオキサゾリジン不斉補助基を用いると、通常キラリティー制御が困難とされるニトリルオキシド環状付加反応において、ほぼ完全な不斉誘起が観察された。¹⁹⁾

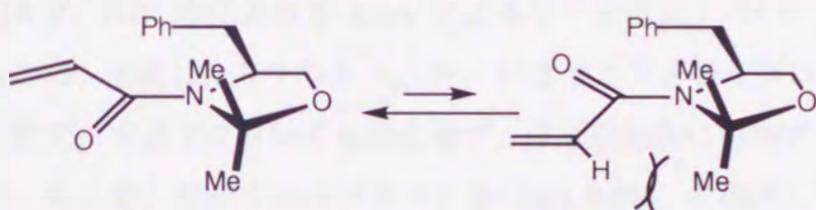
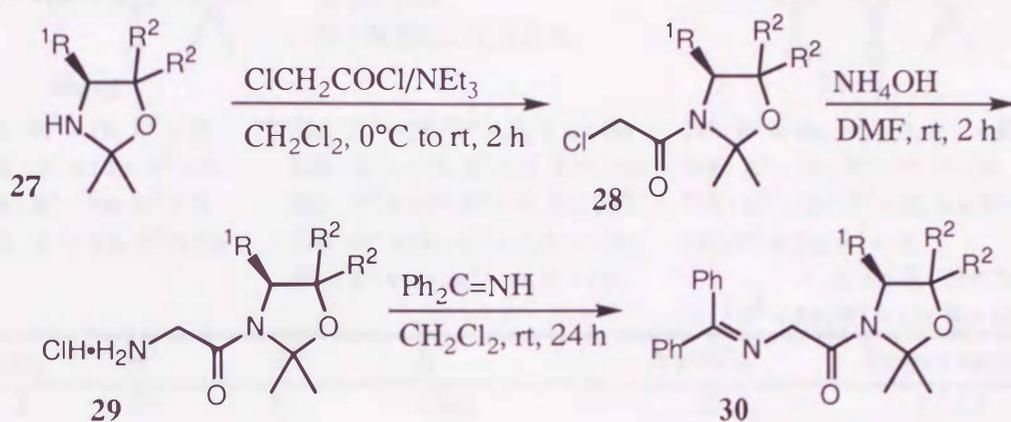


Fig. 4-3 Structure of the novel chiral acceptor

そこで、イミンエステルをイミンアミドとし、上記オキサゾリジン不斉補助基を導入したイミンアミドを合成して、そのチタンエノラートと脂肪族アルデヒドとのアルドール反応を検討することとした。この目的に使用する基質は、以下の方法によって容易に合成できる。すなわち、定法によって入手できる光学活性な 2,2-ジメチルオキサゾリジン²⁰⁾を、塩化クロロアセチル/トリエチルアミンと反応させて 3-クロロアセトアミドに変換した後、これをアンモニア水と反応させてグリシンアミド誘導体とする。さらにジフェニルメチレンアミンと反応させて(ジフェニルメチレンアミノ)酢酸アミドを得た。これらのアルキリデンアミノ酢酸アミドは、比較的不安定な化合物であり、イミン部位での加水分解を受けやすいので、その精製には注意を払う必要がある。そこで、短いカラムにシリカゲル FL 100DX を充填して用いるシリカゲルクロマトグラフ

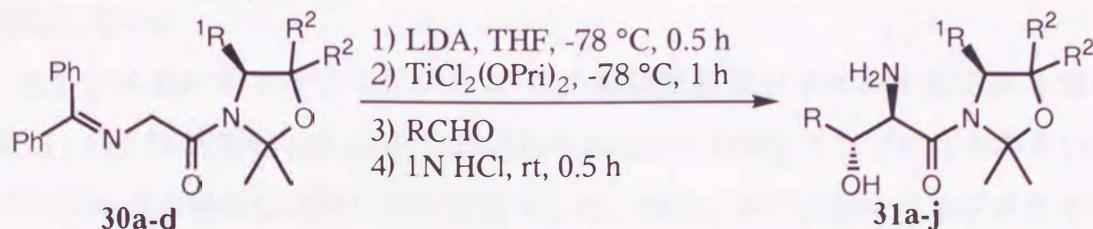
イー法 (展開溶媒 : エーテル/ヘキサン) によって速やかに処理することで、純粋な基質を得ることができた。

Scheme 4-3



アミド 30 の THF 中における LDA によるリチオ化は、 -78°C 、30 分間で完了するものの、生成したリチウムエノラートは 2,2-ジメチルプロパナールに対して不活性で、室温下においても反応せず、ほぼ定量的に原料アミド 30 が回収された。そこで、リチウムエノラートを $\text{TiCl}_2(\text{OPr}^i)_2$ と処理して濃い紫色のチタンエノラートに変換 (-78°C 、1 時間) して 2,2-ジメチルプロパナールとの反応を行うと、 -78°C でほぼ瞬時にエノラートの色が消失した。反応終了後、後述の理由から酸処理によりイミン部位を加水分解すると、 α -アミノ- β -ヒドロキシアセトアミドが 95:5 の立体異性体の混合物として得られた。この選択性は、アンチ付加体の 2 種のジアステレオマーに由来する。すなわち反応で選択されたエノラートのジアステレオ面選択性に由来することが、 ^{13}C NMR スペクトルの分析結果から明らかにされた。すなわち、これらがアンチ/シン異性体の混合物であれば、反応で生じたキラル中心炭素あるいはそこに置換した置換基が大きく異なる化学シフト値を示すはずである。一方、これらがオキサゾリジン不斉補助基に対するジアステレオマー (共にアンチ異性体) である場合には、上記炭素の化学シフトは類似の値を示すと考えられる。観察された結果は、後者であった。

Table 4-3 Asymmetric Aldol Reactions of the Titanium Enolates of Oxazolidine Amides **30**.



30a-d
30a : R¹ = Ph, R² = H
30b : R¹ = *i*-Pr, R² = H
30c : R¹ = Bn, R² = H
30d : R¹ = Bn, R² = Me

31a : R¹ = Ph, R² = H, R = *t*-Bu
31b : R¹ = *i*-Pr, R² = H, R = *t*-Bu
31c : R¹ = *i*-Pr, R² = H, R = *i*-Pr
31d : R¹ = Bn, R² = H, R = *t*-Bu
31e : R¹ = Bn, R² = H, R = *i*-Pr

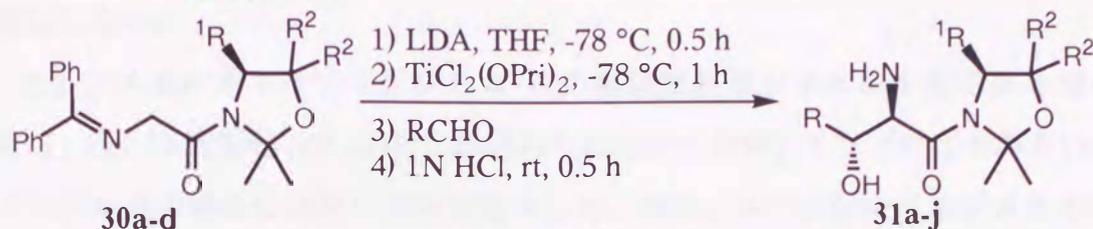
31f : R¹ = Bn, R² = H, R = *n*-Pr
31g : R¹ = Bn, R² = H, R = Et
31h : R¹ = Bn, R² = H, R = Me
31i : R¹ = Bn, R² = H,
R = *n*-PrCH=CH
31j : R¹ = Bn, R² = Me, R = *i*-Pr

Entry	R ¹	R ²	R	Yield/% ^a	Isomer ratio ^b
1	Ph	H	<i>t</i> -Bu	35	67:33
2	<i>i</i> -Pr	H	<i>t</i> -Bu	59	95:5
3	<i>i</i> -Pr	H	<i>i</i> -Pr	61	90:10
4	Bn	H	<i>t</i> -Bu	46	≥99:1
5	Bn	H	<i>i</i> -Pr	53	97:3
6	Bn	H	<i>n</i> -Pr	50	^c
7	Bn	H	Et	46	95:5
8	Bn	H	Me	45	95:5
9	Bn	H	<i>n</i> -PrCH=CH	33	^c
10	Bn	Me	<i>i</i> -Pr	33	81:19

^aYield of isolated mixture of stereoisomers based on **30**. ^bDetermined by ¹³C NMR of the crude reaction mixture of **31**. ^cNot determined due to the contamination by unidentified products.

反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチして得られる粗生成物中には、環状付加体ではなくて、アルドール付加体が生成していることが ¹H NMR スペクトルの測定によって明らかにされた。例えば上の反応例では、塩化アンモニウムによるクエンチ直後に単離した生成物には、 α -(ジフェニルメチレンアミノ)- β -ヒドロキシアセトアミドがほぼ単一のジアステレオマーとして含まれていたが、CDCl₃ 中室温下で放置すると、徐々にヒドロキシル基酸素がイミン炭素との間で閉環したオキサゾリジン誘導体に変化することが観察された。この閉環反応は、アルドール反応のジアステレオ選択性を評価する際に大きな障害になるので、アルドール反応の後に希酸により注意深く加水分解する必要がある。な

Table 4-3 Asymmetric Aldol Reactions of the Titanium Enolates of Oxazolidine Amides **30**.



30a : R ¹ = Ph, R ² = H	31a : R ¹ = Ph, R ² = H, R = <i>t</i> -Bu	31f : R ¹ = Bn, R ² = H, R = <i>n</i> -Pr
30b : R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = H	31b : R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = H, R = <i>t</i> -Bu	31g : R ¹ = Bn, R ² = H, R = Et
30c : R ¹ = Bn, R ² = H	31c : R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = H, R = <i>i</i> -Pr	31h : R ¹ = Bn, R ² = H, R = Me
30d : R ¹ = Bn, R ² = Me	31d : R ¹ = Bn, R ² = H, R = <i>t</i> -Bu	31i : R ¹ = Bn, R ² = H, R = <i>n</i> -PrCH=CH
	31e : R ¹ = Bn, R ² = H, R = <i>i</i> -Pr	31j : R ¹ = Bn, R ² = Me, R = <i>i</i> -Pr

Entry	R ¹	R ²	R	Yield/% ^a	Isomer ratio ^b
1	Ph	H	<i>t</i> -Bu	35	67:33
2	<i>i</i> -Pr	H	<i>t</i> -Bu	59	95:5
3	<i>i</i> -Pr	H	<i>i</i> -Pr	61	90:10
4	Bn	H	<i>t</i> -Bu	46	≥99:1
5	Bn	H	<i>i</i> -Pr	53	97:3
6	Bn	H	<i>n</i> -Pr	50	^c
7	Bn	H	Et	46	95:5
8	Bn	H	Me	45	95:5
9	Bn	H	<i>n</i> -PrCH=CH	33	^c
10	Bn	Me	<i>i</i> -Pr	33	81:19

^aYield of isolated mixture of stereoisomers based on **30**. ^bDetermined by ¹³C NMR of the crude reaction mixture of **31**. ^cNot determined due to the contamination by unidentified products.

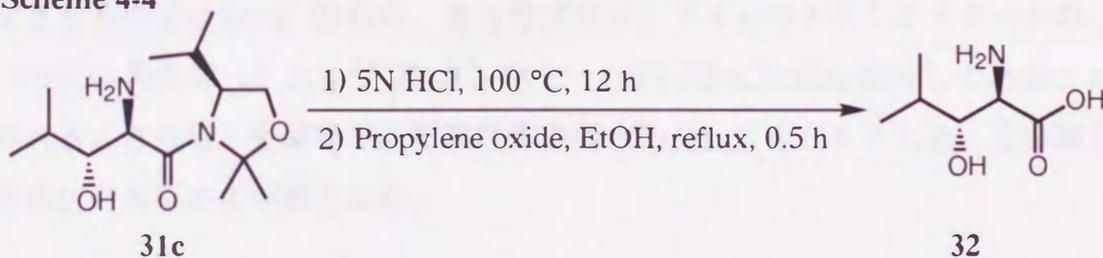
反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチして得られる粗生成物中には、環状付加体ではなくて、アルドール付加体が生成していることが ¹H NMR スペクトルの測定によって明らかにされた。例えば上の反応例では、塩化アンモニウムによるクエンチ直後に単離した生成物には、 α -(ジフェニルメチレンアミノ)- β -ヒドロキシアセトアミドがほぼ単一のジアステレオマーとして含まれていたが、CDCl₃ 中室温下で放置すると、徐々にヒドロキシル基酸素がイミン炭素との間で閉環したオキサゾリジン誘導体に変化することが観察された。この閉環反応は、アルドール反応のジアステレオ選択性を評価する際に大きな障害になるので、アルドール反応の後に希酸により注意深く加水分解する必要が生じる。な

お、この加水分解過程においては、2,2-ジメチルオキサゾリジン不斉補助基は変化しない。

2,2-ジメチルオキサゾリジンの4位の遮蔽置換基がフェニル基である場合には、低い不斉誘起 (67:33) しか認められなかったが、イソプロピルあるいはベンジル基の場合には高い選択性を示した。特に、4-ベンジル-2,2-ジメチルオキサゾリジン不斉補助基をもつチタンエノラートと2,2-ジメチルプロパナールとの反応では、単一のジアステレオマーを与えた。エタナール、プロパナールなどの一級アルデヒドとの反応でも、95:5と満足できる選択性を示した。

アルドール反応で生成した付加体からのオキサゾリジン不斉補助基の除去は、以下に示す条件下での酸加水分解によって容易に達成できた。同時に、この方法によって、アンチアルドール付加体が2*R*,3*R*の絶対構造を有することが明らかにされた。すなわち、2-メチルプロパナールから得られた付加体31cを5*N*塩酸と共に100℃に加熱した後、プロピレンオキシドで中和すると、(2*R*,3*R*)-β-ヒドロキシロイシンが65%の収率で得られた。その相対立体化学と絶対立体化学は、既知化合物との融点(225-228℃)および比旋光度($[\alpha]_D = -22.09$)の比較に基いて決定した。²¹⁾

Scheme 4-4



これらアルドール付加体のアンチ異性体のジアステレオ面選択的生成は、分子内配位によって安定化されたチタン*Z*-エノラートの金属イオンにアルデヒド酸素が配位して進行すると考えられる。キレーション遷移状態を考える必要があることの原因としては、1) 非キレーション遷移状態を経る反応ではシン選択性が発現するはずであることと、2) チタンエノラートの反応性がリチウムエノラートの反応性よりも高いことが挙げられる。後者については、エノラート

の金属イオンがアルデヒド酸素に配位することによってアクセプターの反応性が向上したことを反映していると説明できる。チタンエノラートは、2位の2つのメチル基との立体障害を避けるため *Z* 異性体として反応に関与し、エノラートの4位遮蔽基に面していないジアステレオ面が選択的にアルデヒドへの攻撃に与る。オキサゾリジン不斉補助基が立体的に極度に嵩張る場合には、反応のジアステレオ面選択性が大きく低下するが、これは、ボート型キレーション構造と不斉補助基との間に働く非結合性相互作用が増大して、遷移状態構造が不安定となるためと考えることができる。

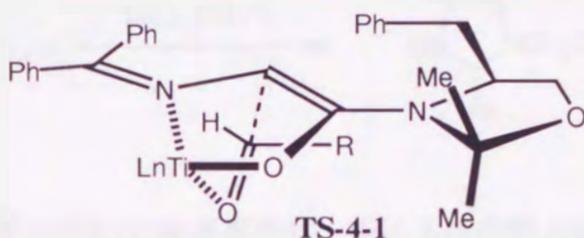


Fig. 4-4 Transitionstate structure of 30c with aldehyde

当然のことながら、2位無置換のオキサゾリジン不斉配位子を用いると、低いジアステレオ面選択性しか観察されない。加えて、アンチ/シン選択性も満足できるものではない。恐らく、オキサゾリジンアミドのチタンエノラートの2つの配座異性体 (*Z* および *E* コンホマー) が同等に反応に関与した結果と思われる。さらに、生成物が回転異性体の混合物として存在するため、立体選択性の決定も極めて困難となる。

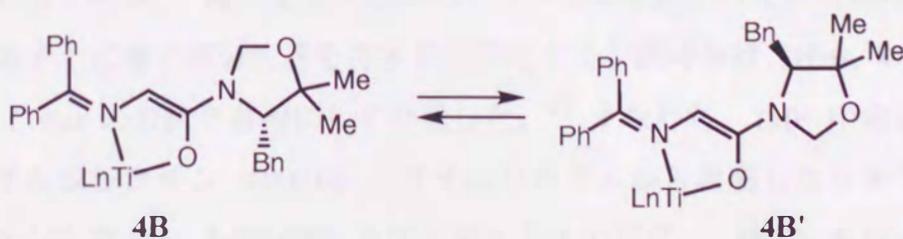
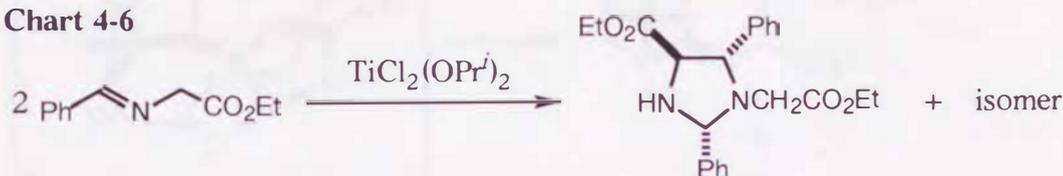


Fig. 4-5 Conformational isomers of titanium enolate of imine

第 4 節 イミンとの反応

さて、著者らはベンジリデンアミノ酢酸エチルをドナー基質として用いるエン反応の検討中、このイミンエステルがジクロロメタン中室温下でジクロロジイソプロポキシチタン (1.3 当量) の存在下ではほぼ定量的に二量化して、環状二量体であるエチル 1-(エトキシカルボニルメチル)-*r*-2,*c*-5-ジフェニル-*t*-4-イミダゾリジンカルボキシラートを単一の立体異性体として生成することを見い出した。

Chart 4-6



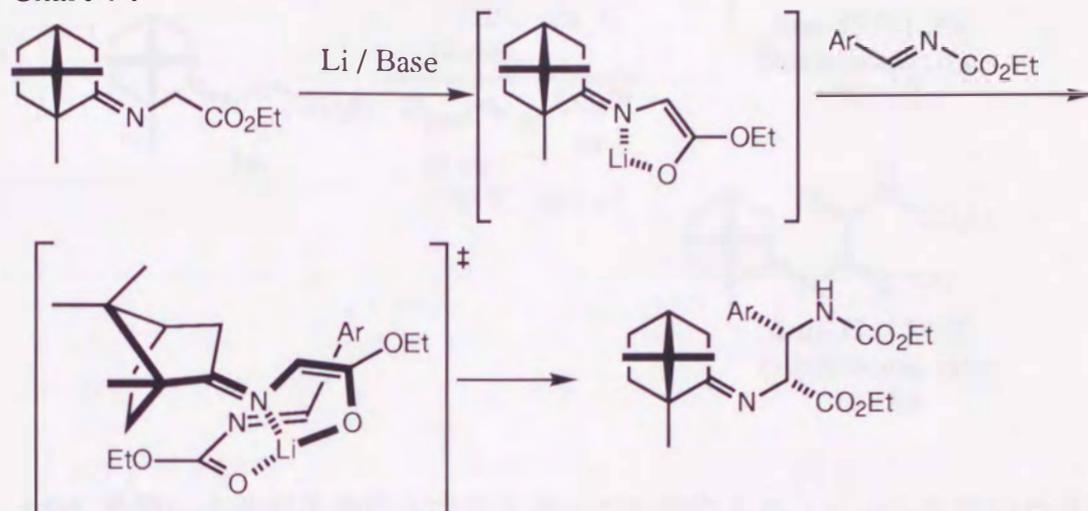
この環状付加反応の高い立体選択性は、ルイス酸の添加により生じる 1,3-双極子のイミンへの立体選択的環状付加反応の結果と理解される。反応機構の詳細については現在明確ではないが、この立体選択性の発現は 1) 窒素上に嵩高いチタン金属イオンが配位することにより *E,Z*-アゾメチンイリド (S 字型) が選択的に発生し 2) アクセプターのエステル酸素がドナーエノラートの金属イオンに配位して活性化されるキレーション遷移状態を経るためとして説明できる。

ならば、窒素上にカルボニル性置換基をもつ活性化イミンをアクセプターとして反応に用いれば、 α,β -不飽和カルボニル化合物の反応と同様のキレーション遷移状態を経る、一般的な立体選択的イミン付加反応が行えると期待できる。

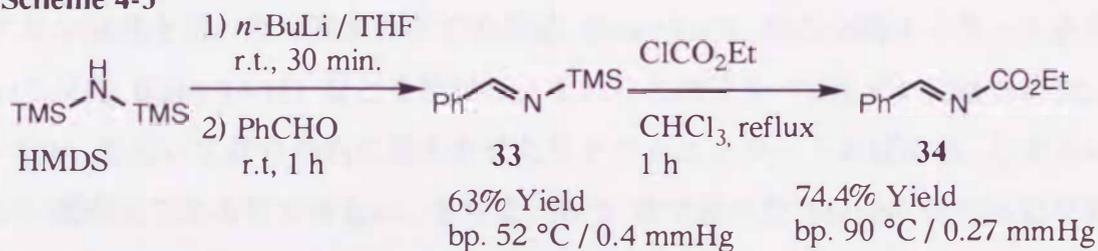
窒素原子上に電子求引性基を有する活性化イミン誘導体は、Hart, Wüthwein, および Collet の方法を参考にして合成した。²²⁾ すなわち、THF 中室温下でヘキサメチルジシラザン (HMDS) とブチルリチウムから調製したリチウムヘキサメチルジシラジド (LiHMDS) とアルデヒドとの反応 (1 時間) を行った後、直接分別蒸留を行って *N*-トリメチルシリルイミン誘導体へと導いた。これをクロロホルム中、クロロ炭酸エチルと 1 時間還流した後、再び分別蒸留によって

N-アルキリデンカルバミン酸エチルを合成した。

Chart 4-7

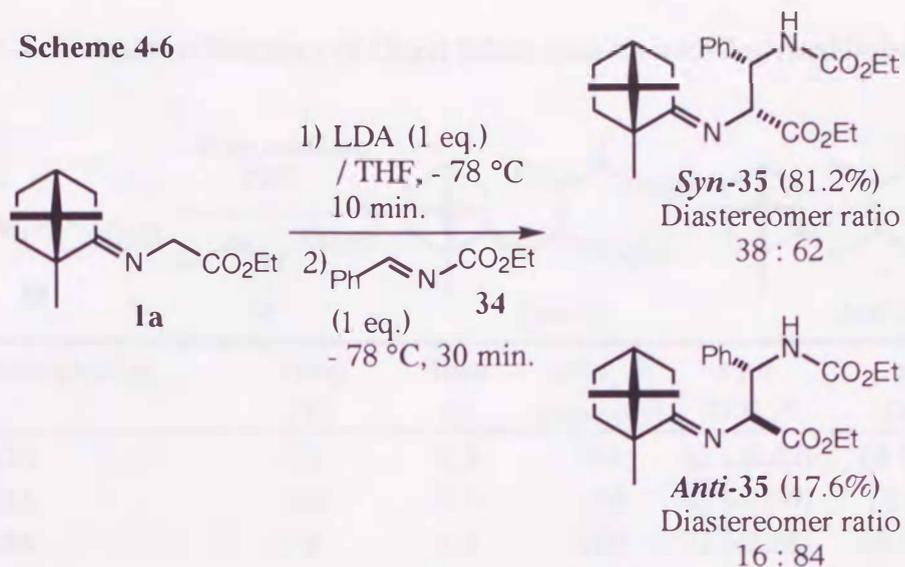


Scheme 4-5



このようにして合成した活性化イミン誘導体である *N*-ベンジリデンカルバミン酸エチル (34) と、カンファーイミンエステル (1a) から発生させた種々の金属エノラートとの反応を検討した。この反応では、生成物の可能な 4 つのジアステレオマーの全てが混合物として得られたが、シン異性体とアンチ異性体とはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離が可能であった。シンおよびアンチ異性体のそれぞれに含まれるジアステレオ面選択による異性体 (ジアステレオ面異性体) 比の決定は、シン異性体とアンチ異性体とをそれぞれ分離した後、¹H NMR スペクトルを基にして行った。その結果、シン異性体のジアステレオ面異性体比は低いものの、アンチ異性体についてはかなり高いジアステレオ面異性体比を有することが判明した。

Scheme 4-6

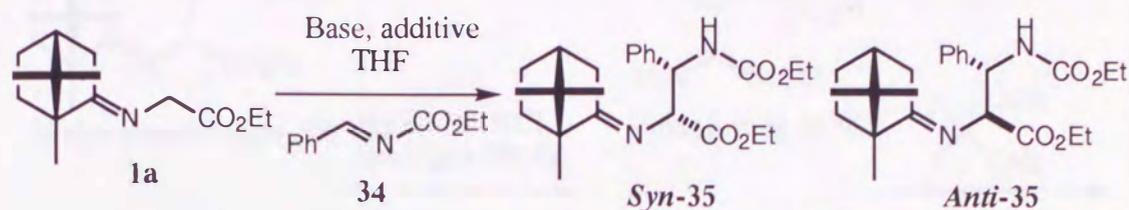


LDA を用いる非可逆条件下で発生させたりチウムエノラートを用いた反応 (Entry 1-4), 同じエノラートを用いた *t*-BuOH 存在下での反応 (Entry 5-8), LiBr/アミン塩基を用いた可逆条件下での反応 (Entry 9-13), 他の金属エノラートを用いた反応 (Entry 14-18) などを検討し, それらの結果を Table 4-4 にまとめた。

LDA を用いて非可逆的に発生させたりチウムエノラートの反応は, わずかにシン選択的であるにすぎない。さらに, 第 2 章で述べた Michael 付加反応で顕著な添加効果を示した *t*-ブチルアルコールを添加すると, シン/アンチ選択性がほとんど観察されなくなる。これに対し, DBU, Et₃N, *N,N,N,N*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) のようなアミン塩基と LiBr を組み合わせて可逆条件下でリチウムエノラートを発生させて反応に用いると, シン選択性が著しく向上することを見出した。可逆条件下でも, カリウムイオンあるいはマグネシウムイオン存在下では選択性が低下し, 銀イオンおよびチタンイオン存在下では選択性はほぼ消失してしまう。これに対し, 非可逆条件下で発生させた亜鉛エノラートを用いた反応のシン選択性が高いことは特筆に値する。

シン異性体におけるジアステレオ面選択性は, 殆どすべての場合に非選択的であったのに対し, アンチ異性体では, 塩基として LDA を用い, 反応をより低温で行うか (Entry 2) または *t*-ブチルアルコールを添加して反応温度を多少上昇させる (Entry 7) ことにより, 選択性の向上が認められた。

Table 4-4 Addition Reactions of Chiral Schiff Base 1a with Activated Imine 34.

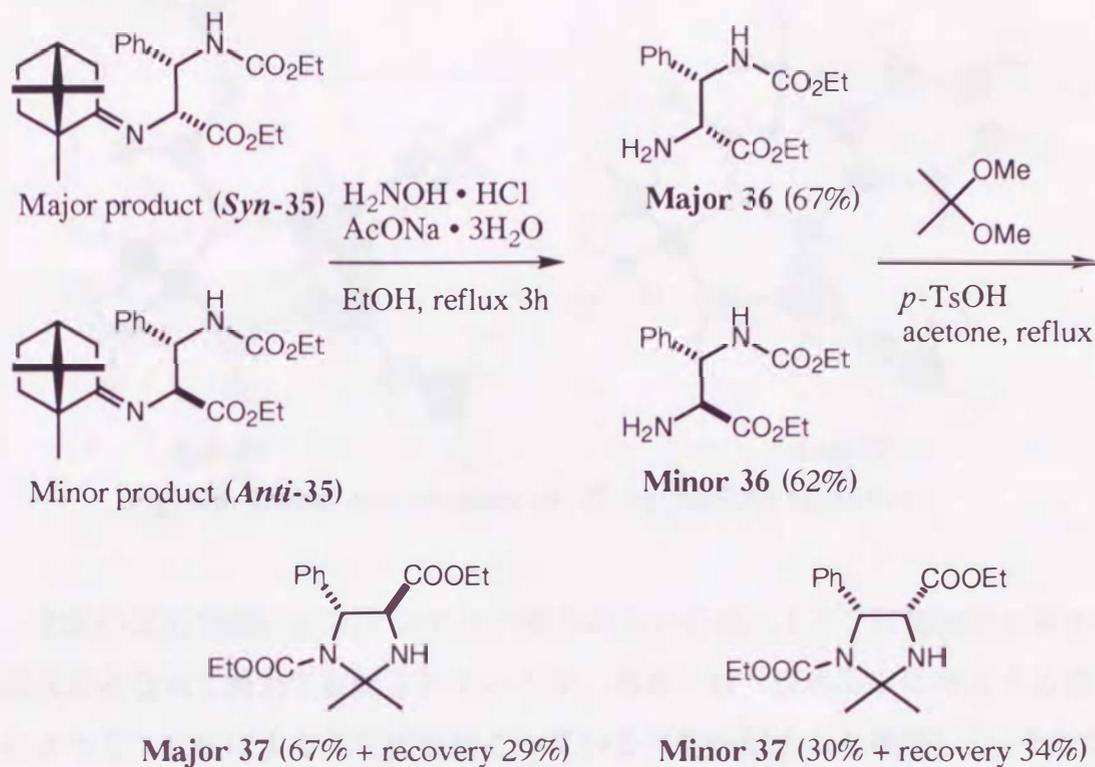


Entry	Base/Additive	Temp (°C)	Time (h)	yield / % (recovery)	<i>syn</i> (D.R.) ^a	<i>anti</i> (D.R.) ^a
1	LDA	-78	0.5	99	82 (38:62)	18 (16:84)
2	LDA	-100	0.5	100	82 (41:59)	18 (9:91)
3 ^b	LDA	-78	0.5	100	72 (45:55)	28 (16:84)
4 ^c	LDA	-78	0.5	9 (36)	83 (32:68)	17 (33:67)
5	LDA/ <i>t</i> -BuOH	-78	0.5	98	38 (38:62)	62 (12:88)
6	LDA/ <i>t</i> -BuOH	-100	0.5	97	62 (38:62)	38 (16:84)
7 ^b	LDA/ <i>t</i> -BuOH	-78	0.5	95	46 (46:54)	54 (19:81)
8	LDA/ <i>t</i> -BuOH	-42	0.5	99	48 (33:67)	5 (27:93)
9	<i>t</i> -BuOK	-78	0.5	100	85 (38:62)	15 (18:82)
10	DBU/LiBr	-78	1.2	92	92 (29:71)	8 (22:78)
11 ^c	DBU/LiBr	-78	6	83	90 (26:74)	10 (13:87)
12	DBU/LiBr	rt	0.5	87	94 (37:63)	6 (42:58)
13	Et ₃ N/LiBr	-78 / 0 / r.t.	1.5 / 8 / 40	82	92 (34:66)	8 (28:72)
14	TMEDA/LiBr	-78 / 0 / r.t.	1 / 3 / 24	89	93 (36:64)	7 (29:81)
15	DBU/AgOAc	-78 / 0	1.5 / 1	99	58 (25:75)	42 (31:69)
16	DIA/ <i>n</i> -BuMgCl	-78 / 0	2 / 0.5	73	81 (20:80)	18 (20:80)
17	Et ₂ Zn	-78 / 0	2 / 2	97	91 (35:65)	9 (44:56)
18	DBU/TiCl ₂ (OPr) ₂	-78 / 0 / rt	2 / 3 / 12	55	51 (6:94)	49 (11:89)

^a D.R.: Diastereomer ratio which was determined by ¹H-NMR spectrum. ^b Solvent: Et₂O. ^c 0.1 Equivalent of base was used. ^d 0.1 Equivalents each of base and additive were used.

ここで得られたシン体とアンチ体の構造は以下の様にして決定した。すなわち、まず付加体をヒドロキシルアミンと処理してカンファー部分を除去し、ついで、得られたジアミンをアセトニド保護することによりイミダゾリジン誘導体へと導いた (Scheme 4-7)。

Scheme 4-7



この環状誘導体について MNDO 計算による構造の最適化を行い C-4 および C-5 位の 2 つのメチン水素原子のなす二面体角を計算した。この計算値を Karplus の式に代入して結合定数を算出した。この計算値と実測結合定数とを比較して、それぞれの付加体の相対立体化学を決定した。主異性体であるシン異性体 (*syn*-35) から誘導したイミダゾリジン体 Major 37 の NMR スペクトルにおける結合定数の実測値 ($J_{4,5}$) は 6.3 Hz であり、また副異性体 (*anti*-35) から誘導したイミダゾリジン体 Minor 37 の対応する結合定数は 10.1 Hz であった。一方、シンおよびアンチ各異性体の二面体角はそれぞれ 133.9 度および 5.6 度と計算され、結合定数はそれぞれ 4.3 Hz および 8.1 Hz となる。従って、主異性体 *syn*-35 をシン異性体、また、副異性体 *anti*-35 をアンチ異性体と決定した。MNDO 計算によって求めたイミダゾリジン環状体の構造を Fig. 4-4 に示す。

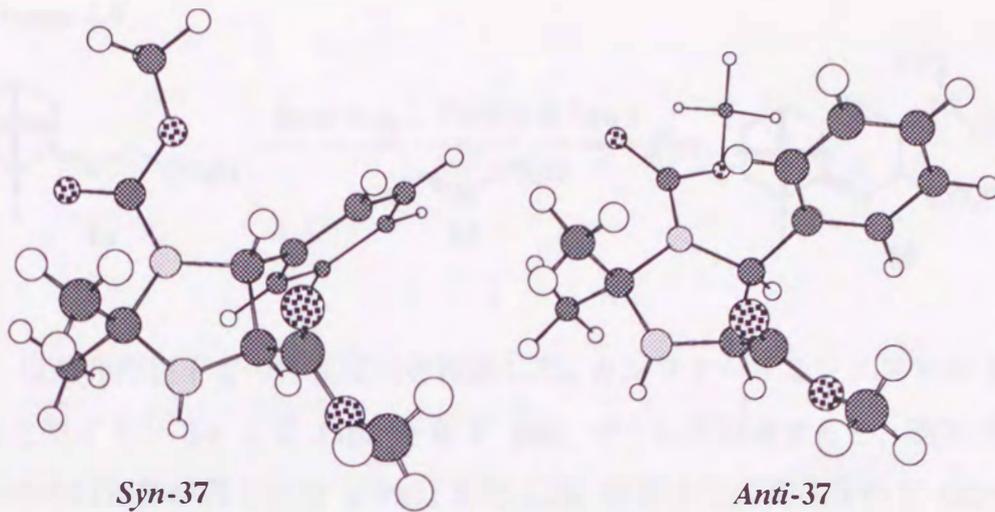
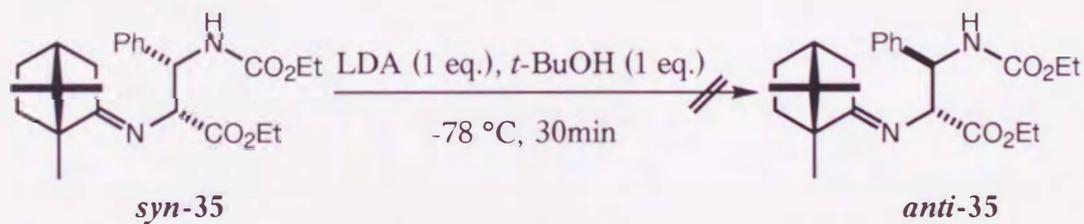


Fig. 4-6 Stable conformation of 37 by MNDO calculation

上記の反応で高いシン/アンチ比が得られないのは、イミン付加反応自身が可逆反応となって熱力学支配されているか、あるいは、反応系中に存在する塩基によってエピ化による異性化が起こっている可能性があるかと推測した。そこで、以下の 3 点を検討した。

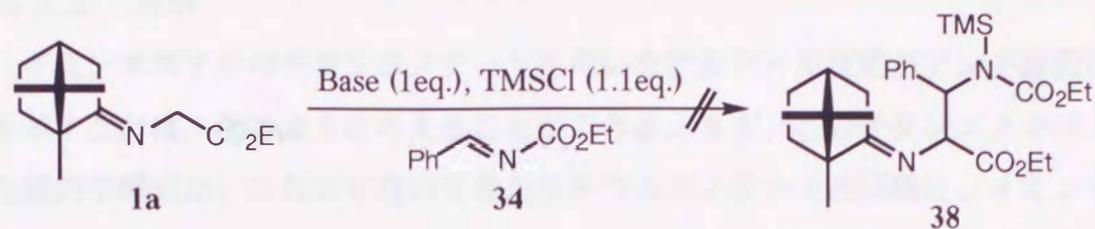
1) 純粋なシン異性体を単離し、これに塩基としてリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を作用させたが、顕著な異性化は観察されなかった (Scheme 4-8)。

Scheme 4-8



2) レトロイミン付加反応を押さえるため、付加体の *N*-シリル化について検討を行った (Scheme 4-9)。すなわち、塩化トリメチルシリル (TMSCl) の存在下に本反応を行ったが、全体の反応速度が著しく低下するだけで、付加体の分子内には TMS 基が導入されていないことが判明した。

Scheme 4-9



3) 塩基非存在下での付加反応を検討した。カンファーイミンエステル **1a** と活性化型イミン **34** とを LiBr 存在下 THF 中で加熱環流すると、選択性は低いものの付加体を得られた (85%)。また, LiBr 存在下での高圧条件下 (40 °C, 10 kbar, 2 days) の反応においても, 共役付加体が見いだした (42%)。このような条件化では, クロトン酸メチルが反応しないことを考えると, **34** タイプの活性化型イミンが共役エステルに比べて求核剤に対する反応性が極めて高いことが分かる。

第 5 節 考察

イミンエステルのチタンエノラートを用いたアルドール反応がアンチ選択性を示すことは、次のように考えることができる。まず、このチタンエノラートの幾何学構造は、これまで用いてきたリチウムエノラートと同様に、イミン窒素原子がチタン原子に分子内配位して大きく安定化を受けるため、*Z*-エノラートとして存在すると考えてよい。このエノラートとアルデヒドとの反応には、以下の 2 つの反応経路が考えられる。まず、リチウムエノラートと α,β -不飽和エステルとの反応で見られた 1,3-双極性環状付加反応の遷移状態 **TS4-3** を経て進行する場合と、通常のアldール反応にならってアルデヒドアクセプターの酸素原子がチタン原子に配位して活性化され、炭素-炭素結合が形成される遷移状態 **TS4-4** を経る場合とである。前者では、アルデヒドは、その置換基をイミンエステルのエノラート部分との立体障害を避けるように配置すると考えてよいので、シン立体選択性が観察されるはずである (Fig. 4-7, **TS4-3**)。然るに、観察された立体選択性はアンチであった。すなわち、反応は 1,3-双極性環状付加反応の遷移状態 **TS4-3** を経て進行していないことになる。

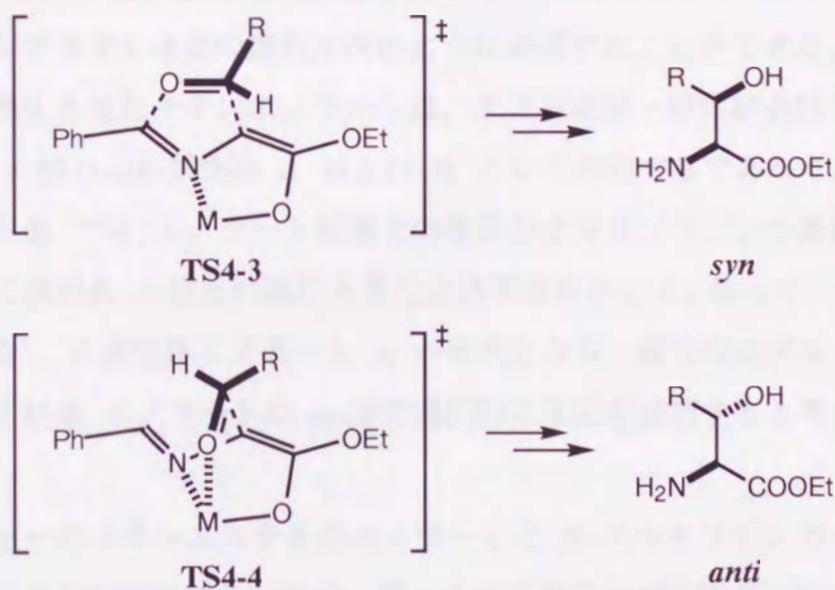


Fig. 4-7 Transition state structures.

チタンイオンの大きな親酸素性を考えると、チタンエノラートがアルデヒドに接近する時、その酸素原子がチタンイオンに配位して活性化されながら反応することが容易に予想される。通常ならば、*Z*-エノラートがキレーション遷移状態を経て反応すればシン選択性が発現するが、この章で用いたチタンエノラートでは、チタンイオンがイミン窒素原子に配位してその座標が固定されるために、通常とは異なる選択性が発現することになる。このことは、既に第 2 章において詳しく論じた。

さて問題の遷移状態構造は、金属イオンの位置が固定された *Z*-メタルエノラートとアルデヒドのつくるビシクロ[2.2.1]ヘプタン系 (あるいは、エノラートとアルデヒド部分に注目すればボート型 6 員環状遷移状態) と見ることができ。アルデヒドの置換基は、イミン部分との立体障害を避けて反対側から接近するため、アンチ選択性を示したと考えられる。この事は、芳香族アルデヒドよりも立体的に嵩高い脂肪族アルデヒドを用いた反応で高い選択性が観察されることから理解できる。

キラルなグリシンアミドのイミン誘導体から発生させたチタンエノラートにおいても TS4-4 と同様の遷移状態を経て付加反応が進行すると考えられる。その際、ジアステレオ面の選択は次のように説明することができる。キラルアミドから発生させたチタンエノラートは、アミド炭素-窒素結合間の束縛回転のために 2 種の回転異性体 A および B として存在するであろう。*E*-異性体エノラート B では、エノラート炭素上の水素がオキサゾリジン不斉補助基の最も立体的に嵩張る 4 位との間に大きな立体障害を生じる。従って、そのような障害の少ない *Z*-異性体エノラート A が有利となり、優先的にアルドール反応に関与する結果、エノラートの *re*-面で選択的に反応が進行すると考えることができる。

カンファアのイミンエステルのエノラートと *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルとの付加反応においては、種々の反応遷移状態構造が可能である。まず、このアクセプター分子が α,β -不飽和エステルの α 位炭素を窒素原子で置換した構造とみなせば、 α,β -不飽和エステルとの反応が經由する 1,3-双極子環

状付加反応の遷移状態を経ることが可能である。この場合には、環状付加反応のフロンティア軌道相互作用に加えて、キレーション相互作用による遷移状態構造の付加的な高度安定化が期待できる (TS4-5)。一方、この活性イミンはアルデヒドと似た反応剤とみなすこともできる。ならば、イミン窒素がエノラート金属イオンに配位するか、あるいは、カルバマート酸素が配位するかで異なる遷移状態構造がとれることになる (TS4-6, TS4-7)。

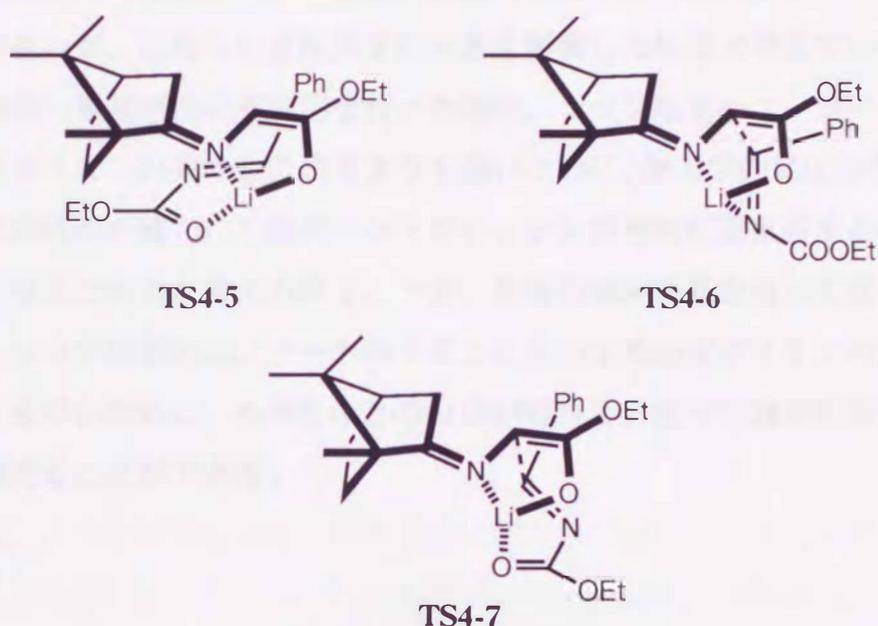


Fig. 4-8 Transition state structures.

後者 2 つの遷移状態のうち、イミン窒素が直接金属イオンに配位して活性化されると (TS4-6)、前述のアルドール反応に関する議論から明らかなように、アンチ選択性が観察されるはずなので、これは可能な遷移状態構造の対象からはずすことができる。残る 2 つは、カルバマート酸素が金属イオンに配位した構造を有する共通点を有する。ならば、フロンティア軌道相互作用による安定化の期待できる、いわゆる 1,3-双極子環状付加反応の遷移状態が有利と考えられる (TS4-5)。

α,β -不飽和エステルをアクセプターとして用いる反応と比較して、シン選択性およびジアステレオ面選択性が低下していることと、用いる反応条件に応じ

て選択性が顕著に変化することに対する妥当な説明は現在までできていない。ただ、アンチ/シン選択性はアクセプター分子である *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルのイミン部位の立体化学に依存するが、この *E/Z* 幾何学構造は必ずしも剛直ではなく、何時も前者に片寄っているとはいえないことが、選択性低下の一因であろう。²³⁾ 加えて、反応に用いたエノラート分子もアクセプターであるカルバマート分子も共に原系で大きな安定化が可能な分子種なので、反応が熱力学的支配を受けやすいことが特徴として挙げられる。恐らく微妙な反応条件の違いが、これらの支配因子に大きく影響した結果と考えている。例えば比較的弱い塩基を用いて反応を行った場合、シッフ塩基のエノラートの生成する速度がイミンの異性化の速度よりも遅いために、熱力学的に安定な *E*-異性体との反応経路が優先して選択性が上昇し、シンの相対配置を有する付加体を優先的に与えたものと考えられる。一方、比較的強い塩基を用いて反応を行った場合、シッフ塩基のエノラートのイミンに付加する速度がイミンの異性化の速度よりも早いために、*Z*-異性体との反応が進行し、従って選択性が低下したものであると考えることができる。

第 6 節 結語

前章までに述べたように、キラルイミンエステル基質を用いた不飽和エステルとの Michael 付加反応が、高ジアステレオ選択的に進行することを見いだした。不飽和エステルの親電子性をアルデヒドのそれと比較すれば、キラルイミンエステルのリチウムエノラートはアルデヒドに対して高い反応性をもつと考えられる。この時立体化学の制御が可能であれば、この反応は β -ヒドロキシ- α -アミノ酸のジアステレオ選択的合成法となる。

このような観点でアルデヒドとの反応を検討した。まず、アキラルなイミンエステルから発生させた種々の金属エノラートと *p*-ニトロベンズアルデヒドとの反応では、反応時間の経過に伴ってアンチ選択性が向上することから、反応は熱力学的に支配されて、安定なアンチ体が生成したと解釈される。反応を速度論支配下で行うため、アクセプターを脂肪族アルデヒドに変えて非可逆条件下で発生させたエノラートとの反応を行った。

その結果、1) チタンエノラートを用いた時に最も高い選択性が観察され、高アンチ選択的に反応が進行した。

2) 特に、嵩高い置換基をもつ脂肪族アルデヒドで高いアンチ選択性を示した。

この立体選択的アルドール反応のキラリティー制御を行うために、最近金政らが開発した不斉補助基である光学的に純粋な 2,2-ジアルキルオキサゾリジンを用いた。これをアルキリデンアミノ酢酸のアミドとしてイミンアミドに組み込んで反応に用いた結果、高いジアステレオ面選択性が観察された。

3) 特に、4 位にベンジル遮蔽基をもつオキサゾリジン不斉補助基が最も優れていて、非可逆的に発生させたチタンエノラートは ϵ -ブチルアルデヒドと単ジアステレオマーを与えた。

本反応により、光学活性セリン誘導体を合成することが可能となった。しかも天然型アミノ酸から容易に入手できる不斉源により、非天然型の (*R*)-セリンを合成できた。セリン誘導体は生理活性物質や不斉補助基、不斉触媒中に多く見られることから、この新規なアンチアルドール付加反応の合成化学的価値は高いと思われる。今後生理活性物質や医薬品等の合成に用いられることが期待

できる。

さらに、ベンジリデンアミノ酢酸エステルから誘導されたチタンエノラートが、立体選択的に 2 量化することを見いだした。このイミンへの立体選択的環状付加反応の結果と併せて考えると、*N*-アルキリデンカルバミン酸エステルは、 α,β -不飽和エステルの α -位炭素を窒素原子で置き換えたアクセプターとみなすことができ、従って、1,3-双極子環状付加反応の遷移状態を経て高ジアステレオ選択的に Michael 付加すると考えられる。そこでキラルなカンファーマイミンエステルのエノラートと *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルとの反応を検討した。

カンファーマイミンエステルのエノラートと *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルとの反応は、LDA を用いた非可逆条件下では、72~82% の選択性でシン体を主生成物として生成したが、Michael 付加反応の時に効果の見られた *t*-ブチルアルコールの添加はシン選択性を低下させた。

4) LDA の代わりにジエチル亜鉛を用いた場合には 10% ほどの選択性の向上が認められた。

5) さらに、臭化リチウム存在下でアミン塩基を作用させる可逆条件下では、90% を越えるシン選択性が観察された。結局、室温で LiBr/DBU 存在下に反応を行うことによりシン：アンチ=94:6 まで向上したが、シン体のジアステレオマー比は期待した程向上せず、今後の課題を残すこととなった。

本研究の結果、イミンエステルのエノラートの *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルへの新規なシン選択的付加反応を見いだした。本反応により、1,2-ジアミンのシン選択的合成が可能となった。ジアミン類が生理活性物質の合成中間体やキラル不斉素子、キラル触媒配位子等によく用いられていることから、合成化学的有用性は極めて高いと思われる。しかしながら、合成化学的に活用するためには、まだまだ満足の行くジアステレオ面選択性が発現したとは言えない。

第 7 節 実験

Ethyl *N*-benzylideneglycinate (**1 d**).

Colorless Liquid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.15$ Hz, COOEt), 4.16 (2H, q, $J = 7.15$ Hz, COOEt), 4.33 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.21-7.53 (3H, m, Ph), 7.58-7.85 (2H, m, Ph), and 8.2 (1H, s, CH=N).

t-Bu *N*-benzylideneglycinate (**1 e**).

Colorless Liquid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.50 (9H, s, OBU^t), 4.32 (2H, S, $-\text{CH}_2-$), 7.35-7.50 (3H, m, Ph), 7.70-7.95 (2H, m, Ph), and 8.37 (1H, s, CH=N).

Ethyl *N*-diphenylmethyleneglycinate (**1 f**).

Colorless Prisms (m.p. 50-52 °C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.20 (3H, t, $J = 7.14$ Hz, OEt), 4.0(2H, q, $J = 7.14$ Hz, OEt), 4.0 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), and 6.9-7.5 (Ph).

β -(4-nitrophenyl)-seline ethyl ester (*anti*-**24**).

1f (191 mg, 1 mmol) の THF 溶液に *t*-BuMgCl (1 ml, 1 M THF solution) を -78 °C で加え, 15 分攪拌する。この溶液に *o*-NO₂C₆H₄CHO (151 mg, 1 mmol) を加え, 14 時間室温で攪拌し, NH₄Cl 飽和水溶液を加える。これに MeOH および 4 N HCl を加え, 2 時間室温で攪拌した後, 有機層をエーテルで除き, 水層を 2 N NaOH で中和し, CH₂Cl₂ で抽出する。有機層を MgSO₄ で乾燥した後減圧下に濃縮し, 得られた残差をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して **24** を得た。

Colorless Solid (mp. 134-138 °C); IR (KBr) 3350, 3300, 3000, 2820, 2700, 1720, 1570, 1520, 1450, 1340, 1200, 1150, 1020, 950, 850, 780, 740, 700, 550, 350 cm⁻¹; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.24 (3H, t, $J = 7.15$ Hz, OEt), 2.66 (3H, Broad S, OH and NH₂), 3.89 (1H, d, $J = 6.59$ Hz, H-2), 4.20 (2H, q, $J = 7.15$ Hz, OEt), 5.60 (1H, d, $J = 3.67$ Hz, H-3), and 7.44, 7.64, 7.82, 7.98 (each 1H, m, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 14.03 (OEt), 58.56 (C-2), 61.11 (OEt), 69.11 (C-3), 12.52, 128.46, 129.24, 133.3, 137.18 (Ph), and 172.79 (CO).

β -(4-nitrophenyl)-seline ethyl ester (*syn*-24).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.03 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 2.66 (3H, Broad S, OH and NH_2), 3.91 (1H, d, J = 4.76 Hz, H-2), 3.97 (2H, q, J = 7.15 Hz, OEt), 5.56 (1H, d, J = 4.76 Hz, H-3), and 7.42-8.00 (4H, m, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 13.80 (OEt), 58.96 (C-2), 61.44 (OEt), 70.62 (C-3), 124.7, 128.4, 128.8, 133.1, 147.7 (Ph), and 172.7 (CO).

β -(*i*-propyl)seline ethyl ester (*anti*-25a).

Colorless Liquid; IR (Neat) 3400, 3000, 1740, 1600, 1460, 1380, 1180, 1020, 860, and 400 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.96, 0.98 (each 3H, d, J = 4.4 Hz, 4-Me x 2), 1.30 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 1.80 (1H, m, H-4), 2.33 (3H, br, OH and NH_2), 3.42 (1H, dd, J = 6.96, 5.13 Hz, H-3), 3.59 (1H, d, J = 5.13 Hz, H-2), and 4.21 (2H, q, J = 7.15 Hz, OEt); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 14.18 (OEt), 18.08 (C-4), 19.50 (4-Me x 2), 30.65 (C-3), 56.74 (C-2), 61.05 (OEt), and 174.5 (CO); Anal. Found: C, 53.93; H, 9.46; N 7.94%; Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_1$: C, 54.84; H, 9.78; N, 7.99%.

β -(*i*-propyl)seline ethyl ester (*syn* 25a).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.94, 1.01 (each 3H, d, J = 6.6 Hz, 4-Me x 2), 1.29 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 1.80 (1H, m, H-4), 2.33 (3H, br, OH and NH_2), 3.47 (1H, dd, J = 6.96, 4.03 Hz, H-3), 3.53 (1H, d, J = 4.03 Hz, H-2), and 4.19 (2H, q, J = 7.15 Hz, OEt); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 14.07 (OEt), 17.98 (C-4), 19.41 (4-Me x 2), 30.79 (C-3), 56.10 (C-2), 61.19 (OEt), and 174.7 (CO).

β -(*t*-butyl)seline ethyl ester (*anti*-25b).

Colorless Liquid; IR (neat) 3500, 3350, 2950, 2300, 1750, 1640, 1600, 1480, 1380, 1300, 1200, 1050, 930, 800, and 400 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 1.30 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 2.33 (3H, br, OH and NH_2), 3.39 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-3), 3.57 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-2), and 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz, OEt); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ = 13.99 (OEt), 26.29, 35.19 (each *t*-Bu), 54.88 (C-2), 61.07 (OEt), and 175.53 (CO);

Anal. Found: C, 56.07; H, 9.85; N, 6.84%; Calcd for $C_9H_{19}O_3N_1$: C, 57.12, H, 10.12, N, 7.4 %;

β -(*t*-butyl)seline ethyl ester (*syn*-25b).

1H NMR ($CDCl_3$) δ = 0.97(9H, s, *t*-Bu), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz, OEt), 2.33 (3H, br., OH and NH_2), 3.46 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-3), 3.61 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-2), and 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz, OEt); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 14.07 (OEt), 26.11, 35.32 (each *t*-Bu), 53.53 (C-2), 61.33 (OEt), and 173.13 (CO).

β -(*i*-butyl)seline ethyl ester (*anti*-25c).

Colorless Liquid; 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 0.89, 0.93 (each 3H, each d, J = 6.59 Hz, 5-Me x 2), 1.05 (1H, ddd, J = 3.2, 9.4, 13.9 Hz, H-4), 1.29 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 1.44 (1H, ddd, J = 4.4, 9.9, 13.9 Hz, the other of H-4), 1.84 (1H, m, H-5), 3.34 (3H, br, OH and NH_2), 3.66 (1H, d, J = 3.67 Hz, H-2), 3.98 (1H, ddd, J = 3.2, 3.67, 9.9 Hz, H-3), and 4.21 (2H, ABq, J = 7.15 Hz, OEt); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 14.23 (OEt), 21.64, 23.66 (5-Me x 2), 24.46 (C-5), 41.15 (C-4), 59.00 (C-3), 61.18 (OEt), 70.15 (C-2), and 173.14 (CO).

β -(*i*-butyl)seline ethyl ester (*syn*-25c).

Colorless Liquid; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 14.70 (OEt), 21.96, 23.44 (5-Me x 2), 24.66 (C-5), 41.29 (C-4), 59.12 (C-3), 61.28 (OEt), 70.26 (C-2), and 173.67 (CO).

β -(*i*-propyl)seline *t*-butyl ester (*anti*-25d).

Colorless Liquid; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 17.23, 18.52 (4-Me x 2), 27.05, 56.13 (OBu'), 29.85 (C-4), 77.7 (C-3), 80.75 (C-2), 172.7 (CO).

β -(*i*-propyl)seline *t*-butyl ester (*syn*-25d).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 17.23, 18.52 (4-Me x 2), 27.05, 56.13 (OBu'), 29.85 (C-4), 77.7 (C-3), 80.75 (C-2), 172.7 (CO).

β -(*t*-butyl)seline *t*-butyl ester (*anti*-25e).

Colorless needles (from hexane-EtOH) mp. 84-85 °C; IR (KBr) 3200, 2950, 1720, 1500, 1380, 1360, 1280, 1250, 1200, 1140, 1000, 840, 750, 700, 580, 470 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 1.48 (9H, s, OBU'), 2.43 (3H, br, OH and NH_2), 3.36 (1H, d, J = 3.3 Hz, H-3), and 3.44 (1H, d, J = 3.3 Hz, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 26.43, 35.17 (*t*-Bu), 27.93, 55.39 (OBU'), 81.96 (C-3), 82.8 (C-2), and 175.0 (CO).

β -(*t*-butyl)seline *t*-butyl ester (*syn*-25e).

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 1.46 (9H, s, OBU'), 2.43 (3H, br, OH and NH_2), 3.40 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-3), and 3.50 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 26.29, 35.43 (*t*-Bu), 28.08, 54.90 (OBU'), 81.84 (C-3), 82.5 (C-2), and 172.2 (CO).

β -propylseline ethyl ester (*anti*-25f).

Colorless Liquid; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.92 (3H, t, J = 6.96 Hz, 5-Me), 1.29 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 1.27-1.63 (4H, overlapping, H-4, 5), 2.33 (3H, br, OH and NH_2), 3.57 (1H, d, J = 4.39 Hz, H-2), 3.83 (1H, ddd, J = 8.42, 4.24, 4.39 Hz, H-3), and 4.21 (2H, q, J = 7.15 Hz, OEt); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 13.95 (OEt), 14.23 (C-5), 19.02 (C-4), 58.67 (C-3), 61.15 (OEt), 72.05 (C-2), and 173.86 (CO).

β -propylseline ethyl ester (*syn*-25f).

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.96 (3H, t, J = 8.06 Hz, 5-Me), 1.30 (3H, t, J = 7.14 Hz, OEt), 1.27-1.63 (4H, overlapping, H-4, 5), 2.33 (3H, br, OH and NH_2), 3.61 (1H, d, J = 5.13 Hz, H-2), 3.68-3.91 (1H, overlapping, H-3), and 4.15-4.27 (2H, overlapping, OEt); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 18.04 (C-5), 30.7 (C-4), 58.40 (C-3), 61.25 (OEt), 71.85 (C-2), and 174.34 (CO).

β -phenylseline ethyl ester (*anti*-25g).

Colorless needles (mp. 76-78 °C); IR (KBr) 3500, 3050, 2900, 1720, 1640, 1560, 1450, 1230, 1040, 740, 700, 560 cm^{-1} ; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 13.95, 59.90 (each OEt),

61.02 (C-2), 74.28 (C-3), 126.3, 127.9, 128.17, 139.79 (Ph), and 172.95 (CO); Anal. Found: C, 60.36; H, 7.37; N, 6.38%; Calcd for $C_{11}H_{15}O_3N_1$: C, 63.14; H, 7.23; N, 6.69 %.

β -phenylseline ethyl ester (*syn*-25g).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 13.89, 60.60 (each OEt), 61.10 (C-2), 74.22 (C-3), 126.0, 127.7, 128.2, 140.8 (Ph), and 173.2 (CO).

β -(*t*-butyl)seline pyrrolidine amide (*anti*-25j).

Colorless Prisms (mp. 84-85 °C); IR (KBr) 3280, 2980, 1620, 1450, 1050, 1020, 900, 850, 550 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 0.92 (9H, s *t*-Bu), 1.80-2.03 (4H, m, H-3', 4'), 2.30 (3H, br, OH and NH_2), 3.33 (1H, d, J = 2.93 Hz, H-2), 3.39-3.51 (4H, m, H-2', 5'), and 3.9 (1H, d, J = 2.93 Hz, H-2); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 24.1, 25.9 (C-3', 4'), 25.9, 35.1 (*t*-Bu), 45.8, 46.6 (C-2', 5'), 50.4 (C-3), 84.5 (C-2), and 174.5 (CO).

β -(*t*-butyl)seline pyrrolidine amide (*syn*-25j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 24.0, 26.1 (C-3', 4'), 26.6, 35.0 (*t*-Bu), 45.6, 46.5 (C-2', 5'), 52.2 (C-3), 84.7 (C-2), and 173.5 (CO).

Ethyl *N*-benzoyl-5-(*t*-butyl)-oxazolidine-4-carboxylate (*anti*-26b).

Colorless Needles (mp. 112-116 °C); IR (KBr) 2900, 1720, 1620, 1400, 1230, 1190, 1150, 1060, 1040, 880, 840, 740, 750, 650 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 0.94 (9H, s, *t*-Bu), 1.15 (3H, t, J = 7.15 Hz, OEt), 1.73, 1.93 (each 3H, s, 2-Me), 3.91 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-5), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz, OEt), 4.12 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-4), and 7.2 - 7.4 (5H, m Ph); NOE H-4/H-5; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = 13.75 (OEt), 23.94, 24.95 (each 2-Me), 25.86, 32.19 (each *t*-Bu), 61.25 (OEt), 63.22 (C-4), 85.19 (C-5), 95.50 (C-2), 125.42, 128.55, 129.28, 137.78 (each Ph), 168.25, and 170.33 (each CO); Anal. Found: C, 68.92; H, 8.26; N, 4.55%; Calcd for $C_{19}H_{27}O_4N_1$: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.2 %.

Ethyl *N*-benzoyl-5-(*t*-butyl)-oxazolidine-4-carboxylate (**anti-26b**). (From *syn* Product).

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 1.82, 1.84 (each 3H, s, 2-Me), Other signals are overlapping with those of 4,5-*cis*; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 13.81 (OEt), 25.25, 25.48 (each 2-Me), 25.30, 33.45 (each *t*-Bu), 61.32 (OEt), 67.81 (C-4), 85.60 (C-5), 95.18 (C-2), 168.75, and 171.30 (each CO). Other signals are overlapping with those of 4,5-*cis*.

(4,5-*cis*) *N*-benzoyl-5-*t*-Bu-oxazolidine-4-carboxylic acid pyrrolidine amide (From *anti* Product).

Colorless Needles (mp. 170-175 °C); IR (KBr) 2900, 1620, 1430, 1400, 1350, 1250, 1190, 1150, 1070, 1040, 880, 800, 760, 740, 700, 650, 600, 500 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.38 - 1.49, 1.53 - 1.64 (4H, m, H-3', 4'), 1.73, 1.99 (each 3H, s, 2-Me x 2), 2.14-2.15, 2.90-2.96, 3.16-3.23, 3.3-3.38 (4H, m, H-2', 5'), 3.92 (1H, d, J = 5.65 Hz, H-5), 4.16 (1H, d, J = 5.65 Hz, H-4), and 7.25 - 7.38 (5H, m, Ph); NOE H-4/H-5; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 23.56, 23.84 (C-3', 4'), 24.30, 25.86 (2-Me x 2), 26.66, 32.02 (*t*-Bu), 45.72, 46.10 (C-2', 5'), 60.72 (C-5), 85.47 (C-4), 95.03 (C-2), 125.29, 128.46, 128.70, 138.57 (Ph), and 167.6, 167.8 (CO); Anal. Found: C, 70.46; H, 8.32; N, 7.62%; Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 70.36; H, 8.44; N, 7.81%.

キラル Schiff 塩基 30 の合成

27 および NEt_3 (2.95 ml) の CH_2Cl_2 溶液に塩化クロロ酢酸 (1.67 ml) を 0 °C で加え、室温で 2 時間攪拌する。この溶液を水 (40 ml) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧下に溶媒を除去し、残差を蒸留することによって 28 を得た。

28 の DMF 溶液に、かき混ぜながらアンモニア水を室温で加え、2 時間攪拌した後、3% HCl-MeOH を加える。反応混合物を減圧下に濃縮し、29 を得る。29 の CH_2Cl_2 溶液にジフェニルメチレンアミンを室温で加え、24 時間攪拌する。反応混合物に水を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮する。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、30 を得た。

30 とアルデヒドのアルドール反応

シッフ塩基 **30** を LDA の dry THF 溶液に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 窒素下で滴下し, 30 分攪拌した後 $\text{TiCl}_2(i\text{-Pr})_2$ を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加えさらに 1 時間攪拌する。アルデヒドの THF 溶液をこれに加え, 12 時間攪拌の後 Roshell 塩をくわえてクエンチする。この溶液に 1 N HCl と MeOH を加え, 2 時間室温で攪拌し, 有機層をエーテルで除去した後水層を 2 N NaOH で中和し, CH_2Cl_2 で抽出する。有機層は MgSO_4 で乾燥させ, 減圧下に濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフにより精製しアルドール付加体を得た。

(4S)-2,2-dimethyl-4-phenyloxazolidine **27a**.

Pale Yellow Oil, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.91, 1.05$ (each 3H, each d, $J = 6.38\text{ Hz}$, Pr'), 1.31, 1.44 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 1.12-1.47 (1H, br, NH), 1.68 (1H, m, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 3.14 (1H, m, H-4), 3.34 (1H, dd, $J = 7.25, 15.38\text{ Hz}$, one of H-5), and 3.94 (1H, dd, $J = 6.59, 7.25\text{ Hz}$, the other of H-5);

(4S)-4-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidine **27b**.

Pale Yellow Oil, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.43, 1.50$ (each 3H, s, 2 x 2-Me), 2.80 (1H, br, NH), 3.67 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-5), 4.23 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-5), 4.50 (1H, t, H-4), and 7.20-7.40 (5H, s, Ph);

(4S)-4-benzyl-2,2-dimethyloxazolidine **27c**.

Pale Yellow Oil, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.31, 1.44$ (each 3H, Each s, 2 x 2-Me), 1.90 (1H, br, NH), 2.70 (1H, dd, $J = 13.6, 7.3\text{ Hz}$, one of 4- CH_2Ph), 3.01 (1H, dd, $J = 13.6, 5.4\text{ Hz}$, the other of 4- CH_2Ph), 3.20-4.00 (3H, m, H-4, H-5), 7.17-7.35 (5H, m, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 26.31, 27.47$ (2 x 2-Me), 39.29 (4- CH_2Ph), 58.83 (C-5), 9.90 (C-4), 94.72 (C-2), and 126.14, 128.17, 128.44, 137.92 (Ph);

(4S)-4-benzyl-2,2,5,5-tetramethyloxazolidine **27d**.

Pale Yellow Oil, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.09, 1.13, 1.29, 1.43$ (each 3H, each s, 2-Me, and 5-Me), 1.95 (1H, br, NH), 2.66 (1H, dd, $J = 1.43, 5.9\text{ Hz}$, one of 4- CH_2Ph), 2.75 (1H, dd, $J = 14.3, 8.1\text{ Hz}$, the other of 4- CH_2Ph), 3.38 (1H, dd, $J = 8.7, 6.9\text{ Hz}$, one of

H-5), 3.72 (1H, dd, $J = 8.7, 8.0$ Hz, the other of H-5), 3.82 (1H, m, H-4), and 7.17-7.34 (5H, m, Ph);

(4S)-3-chloroacetyl-2,2-dimethyl-4-phenyloxazolidine **28a**.

Colorless needles, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.62, 4.90$ (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 3.58, 3.80 (each 1H, each d, H-2'), 3.97 (1H, dd, one of H-5), 5.02 (1H, dd, the other of H-5), and 7.2-7.5 (5H, m, Ph); Anal. found: C, 61.39, H, 6.46, N, 5.55 % Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_1\text{Cl}_1$ C, 61.54, H, 6.36, N, 5.52 %;

(4S)-4-isopropyl-3-chloroacetyl-2,2-dimethyloxazolidine **28b**.

Colorless oil, $[\alpha]_D^{24} = -6.67^\circ$ (c 0.68, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.95$ (6H, d, 4-Pr'), 1.58, 1.62 (each 3H, s, 2 x 2-Me), 2.05 (1H, m, 4-Pr'), 3.65-4.30 (3H, m, 4-H and 5-H), 4.00 (2H, dd, 2'-H).

(4S)-4-benzyl-3-chloroacetyl-2,2-dimethyloxazolidine **28d**.

Colorless needles (from hexane-EtOH) mp. 84-86 $^\circ\text{C}$ Anal. found: C, 65.02, H, 7.58, N, 4.62 % Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_1\text{Cl}_1$ C, 64.97, H, 7.5, N, 4.73 %;

(4S)-3-chloroacetyl-2,2-dimethyl-4-phenyloxazolidine **30a**.

Colorless Liquid, (silica gel column chromatography, hexane - EtOAc, 4 : 1 v/v); $[\alpha]_D = -143.69^\circ$ (c 0.563 CHCl_3); IR (neat) 3000, 1650, 1400, 1280, 1200, 1150, 1080, 920, 850, 780, 700, 400 cm^{-1} $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.68, 1.81$ (each 3H, s, 2-Me x 2), 3.75, 3.98 (each 1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-2'), 3.87 (1H, dd, $J = 9.16, 2.2$ Hz, H-5), 4.34 (1H, dd, $J = 9.16, 6.6$ Hz, H-5), 5.04 (1H, dd, 2.2, 6.6 Hz, H-5), and 6.97 - 7.81 (15H, m, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 23.21, 25.41$ (2-Me x 2), 58.24 (C-5), 60.60 (C-4), 71.50 (C-2'), 96.38 (C-2), 125.98, 127.55, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9, 130.0, 130.3, 132.4, 136.1, 139.3, 141.1 (Ph), 167.69 (C=N), and 171.11 (CO); Anal. found: C, 76.78, H, 6.47, N, 6.38 % Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ C, 78.36, H, 6.58, N, 7.03 %;

(4*S*)-3-chloroacetyl-4-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidine **30 b**.

Colorless Liquid. (silica gel column chromatography, hexane - EtOAc, 4 : 1 v/v); $[\alpha]_D = 3.39^\circ$ (c 1.09 CHCl₃); IR (neat) 3200, 2890, 1650, 1400, 1360, 1280, 1240, 1060, 905, 840, 775, 730, and 700 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 0.83, 0.90$ (each 3H, d, $J = 6.97$ Hz, 4 - *i*-Pr), 1.54, 1.67 (each 3H, s, 2-Me x 2), 1.89 (1H, m, 4 - *i*-Pr), 3.76 (1H, dd, $J =$ Hz, H-4), 3.88 (2H, d, $J = 3.29$ Hz, H-5), 4.17, 4.26 (each 1H, d, $J = 14.7$ Hz, H-2'), and 7.21 - 7.81 (10H, br, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃) $\delta = 17.22, 19.74, 30.87$ (4 - *i*-Pr), 22.79, 25.93 (2-Me x 2), 57.9 (C-2'), 61.91 (C-5), 64.35 (C-4), 95.5 (C-2), 127.8, 127.9, 128.3, 128.5, 128.7, 130.0, 130.3, 132.4, 136.2, 139.3 (Ph), 197.5 (C=N), and 171.4 (CO); Mass m/z (rel intensity, %) 51 (50), 77 (121), 105 (239), 128 (13), 181 (26), 182. (143), 195 (17), and 364 (base Peak); Anal. found: C, 75.52, H, 7.58, N, 7.18 % Calcd for C₂₃H₂₈O₂N₂ C, 75.79, H, 7.74, N, 7.69 %;

(4*S*)-4-benzyl-3-chloroacetyl-2,2-dimethyloxazolidine **30 c**.

Colorless Liquid, (silica gel column chromatography, hexane - EtOAc, 4 : 1 v/v); $[\alpha]_D = -68.96^\circ$ (c 0.406 CHCl₃); IR (neat) 3100, 3000, 2900, 1650, 1500, 1450, 1400, 1380, 1320, 1300, 1250, 1200, 1150, 1070, 1050, 130, 950, 920, 850, 780, 750, 700, and 650 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) $\delta = 1.58, 1.74$ (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 2.79 (1H, dd, $J = 9.15, 13.56$ Hz, one of CH₂Ph), 2.86 (1H, dd, $J = 4.03, 13.56$ Hz, the other of CH₂Ph), 3.816, 3.823 (each 1H, each s, H-5), 4.12 (1H, dd, $J = 4.03, 9.15$ Hz, H-4), 4.22 (2H, ABq, $J = 4.22$ Hz, H-2'), and 7.02-7.82 (15H, m, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃) $\delta = 23.0, 26.8$ (2 x 2-Me), 40.3 (benzyl), 57.8, 58.8 (C-4 and C-5), 66.6 (C-2'), 95.6 (C-2), 127.8, 128.0, 128.3, 128.67, 128.72, 128.8, 129.2, 130.0, 130.4, 136.2, 137.5, 139.3 (Ph), 166.5 (C=N), and 171.4 (CO); Anal. found: C, 77.47, H, 6.84, N, 6.08 % Calcd for C₂₇H₂₈O₂N₂ C, 78.61, H, 6.84, N, 6.79 %;

(4*S*)-4-benzyl-3-chloroacetyl-2,2,5,5-tetramethyloxazolidine **30 d**.

Colorless Liquid, (silica gel column chromatography, hexane - EtOAc, 4 : 1 v/v); $[\alpha]_D = -9.13^\circ$ (c 0.865 CHCl₃); IR (neat) 3000, 1740, 1650, 1580, 1500, 1450, 1400, 1370, 1320, 1280, 1200, 1150, 1080, 1030, 1000, 950, 920, 850, 780, 700, and 650 cm⁻¹; ¹H

NMR (CDCl₃) δ = 1.29, 1.42 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 1.77 (6H, s, 5-Me), 2.82 (1H, dd, J = 8.25, 14.11 Hz, one of CH₂Ph), 2.96 (1H, dd, J = 6.05, 14.11 Hz, the other of CH₂Ph), 3.39 (2H, s, H-2'), 4.32 (1H, dd, J = 6.05, 8.25 Hz), and 7.03-7.83 (15H, m, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 24.2, 27.8 (2 x 2-Me), 28.9, 29.0 (2 x 5-Me), 38.5 (benzyl), 58.5 (C-5), 65.6 (C-4), 80.8 (C-2'), 94.4 (C-2), 127.8, 127.4, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.2, 130.0, 130.2, 138.1, 139.3 (Ph), 168.2 (C=N), 170.2 (CO); Anal. found: C, 76.31, H, 7.09, N, 5.48 % Calcd for C₂₉H₃₂O₂N₂ C, 79.06, H, 7.32, N, 6.36 %;

Aldol adduct of **30a** with 2,2-dimethylpropanal (**31a**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc R_f = 0.1); Colorless needles (from Hexane - EtOH) mp. 165-167 °C IR (KBr) 3250, 2950, 2900, 1620, 1430, 1360, 1270, 1240, 1200, 1160, 1140, 1050, 1000, 920, 840, 750, 700, 660, 575, 530 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.45 (9H, s, 3'-*t*-Bu), 1.63, 1.86 (each 3H, s, 2-Me x 2), 1.83 (2H, br, H-2' and 3'), 3.02 (1H, d, J = 1.98 Hz, H-3'), 3.17 (1H, d, J = 1.98 Hz, H-2'), 3.89 (1H, dd, J = 1.54, 9.01 Hz, H-5), 4.39 (1H, dd, J = 6.56, 9.01 Hz, the other of H-5), 5.14 (1H, dd, J = 1.54, 6.56 Hz, H-4), and 7.26 - 7.36 (5H, m, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 22.0, 25.2 (2 x 2-Me), 26.1, 34.7 (*t*-Bu), 50.3 (C-2'), 60.9 (C-5), 71.1 (C-4), 86.7 (C-3'), 96.0 (C-2), 126.5, 128.3, 129.2, 142.1 (Ph), and 173.9 (CO) Anal. Found: C, 67.13, H, 8.72, N, 8.55 % Calcd for C₁₈H₂₈O₃N₂ C, 67.47, H, 8.81, N, 8.74 %;

diastereomer of **31a**.

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc R_f = 0.4); Colorless needles (from Hexane - EtOH) mp. 162-164 °C IR (KBr) 3250, 2950, 1620, 1420, 1350, 1240, 1050, 1000, 840, 760, 730, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.95 (9H, s, 3'-*t*-Bu), 1.62, 1.88 (each 3H, s, 2-Me x 2), 3.29 (2H, br, H-2' and 3'), 3.92 (1H, d, J = 2.42, 9.02 Hz, H-5), 4.40 (1H, dd, J = 6.59, 9.01 Hz, the other of H-5), 4.99 (1H, dd, J = 2.42, 6.6 Hz, H-4), and 7.41 - 7.27 (5H, m, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 22.6, 25.2 (2 x 2-Me), 26.7, 35.1 (*t*-Bu), 52.2 (C-2'), 61.5 (C-5), 71.2 (C-4), 83.7 (C-3'), 96.3 (C-2), 125.9, 128.4, 129.4, 141.3 (Ph), and 175.2 (CO); Anal. Found: C, 66.66, H, 9.00, N, 8.26 % Calcd for C₁₈H₂₈O₃N₂ C, 67.47, H, 8.81, N, 8.74 %;

Aldol adduct of **30b** with 2,2-dimethylpropanal (**31b**).

Colorless Solid (silica gel column chromatography, EtOAc); Colorless needles (from hexane-EtOH); mp. 101-104 °C IR (KBr) 3250, 3000, 1620, 1560, 1430, 1360, 1340, 1250, 1150, 1070, 1020, 970, 850, 750, 720, 670, 560, 530 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 0.90, 0.93 (each 3H, d, *J* = 6.97 Hz, 4-Pr'), 1.43, 1.61 (each 3H, s, 2-Me x 2), 1.75 (2H, br, NH₂), 2.07 (1H, m, *i*-Pr), 3.28 (1H, d, *J* = 3.66 Hz, H-3'), 3.43 (1H, d, *J* = 3.66 Hz, H-2'), 3.75 (1H, dd, *J* = Hz, H-4), and 3.87 (each 1H, dd, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 16.44, 19.9 (2 - *i*-Pr), 22.0, 25.4 (2 - Me x 2), 26.6 (*t*-Bu), 31.4 (*i*-Pr), 35.1 (*t*-Bu), 51.7 (C-2'), 62.4 (C-5), 63.5 (C-4), 84.6 (C-3'), 95.5 (C-2), and 174.4 (CO); Mass m/z (rel intensity, %) Anal. Found: C, 63.18, H, 10.37, N, 9.33 % Calcd for C₁₅H₃₀O₃N₂ C, 62.90, H, 10.56, N, 9.78 %;

diastereomer of **31b**.

¹³C NMR (CDCl₃) δ = 16.2, 19.8 (2-Pr'), 25.2, 25.8 (2-Me x 2), 26.8 (*t*-Bu), 31.9 (*i*-Pr), 51.3 (C-2'), 61.4 (C-5), 63.3 (C-4), 85.1 (C-3'), 95.6 (C-2) and 173.8 (CO);

Aldol adduct of **30b** with 2-methylpropanal (**31c**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc); Colorless needles (from Hexane - EtOH) mp. 111-113 °C IR (KBr) 3250, 2900, 1620, 1430, 1350, 1240, 1000, 830, 650, 520 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.93, 0.98 (each 3H, d, each *J* = 7.32, 6.6 Hz, *i*-Pr, and 4-Me x 2), 1.52, 1.67 (each 3H, s, 2-Me x 2), 1.88 (2H, m, *i*-Pr, and H-4'), 3.38 (1H, dd, *J* = 3.3, 7.33 Hz, H-3'), 3.52 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-2'), 3.91 - 3.95 (3H, overlapping, H-4, and H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 15.52, 17.07, 19.66, 19.85 (each 3H, each s, 4-Pr' and 4'-Me x 2), 22.40, 25.67 (2 x 2-Me), 29.60 (C-4), 31.50 (4-CH(Me)₂), 54.58 (C-2'), 61.85 (C-5), 64.1 (C-4), 79.39 (C-3'), 95.19 (C-2), and 173.6 (CO); Anal. Found: C, 61.97, H, 10.37, N, 10.26 % Calcd for C₁₄H₂₈O₃N₂ C, 61.73, H, 10.36, N, 10.28 %;

diastereomer of **31c**

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 15.72, 17.30, 19.55, 19.60 (each 3H, each s, 4-Pr' and 4'-Me x 2), 20.1, 25.7 (2 x 2-Me), 29.77 (C-4), 31.61 (4-CH(Me)₂), 54.34 (C-2'), 63.02 (C-5), 64.24 (C-4), 79.06 (C-3'), 95.3 (C-2), and 172.69 (CO);

Aldol adduct of **30c** with 2,2-dimethylpropanal (**31d**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc); Colorless needles (Hexane) m.p. 42-45 °C IR (KBr) 3250, 2950, 2850, 2350, 1620, 1430, 1360, 1250, 1200, 1140, 1050, 840, 750, 720, 550 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.97 (*t*-Bu), 1.53, 1.73 (each 3H, s, 2-Me x 2), 2.90 (1H, dd, J = 13.55, 9.90 Hz, benzyl), 3.16 (1H, dd, J = 13.55, 4.40 Hz, benzyl), 3.33 (1H, d, J = 4.03 Hz, H-3'), 3.57 (1H, d, J = 4.03 Hz, H-2') 3.87 (2H, overlapping, H-5), 4.15 (1H, m, H-4), and 7.18 - 7.47 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 23.0, 26.9 (2-Me x 2), 26.7, 35.3 (*t*-Bu), 40.5 (4-Benzyl), 52.8 (c-2'), 59.4 (C-5), 66.5 (C-4), 84.3 (C-3'), 95.7 (C-2), 127.1, 129.0, 129.3, 130.0, 137.3 (Ph), and 173.6 (CO); Anal. Found: C, 68.94, H, 9.16, N, 8.42 % Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$ C, 68.23, H, 9.04, N, 8.38 %;

Aldol adduct of **30c** with 2-methylpropanal (**31e**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc); IR (neat) 3400, 3000, 2950, 1640, 1430, 1380, 1250, 1230, 1170, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 850, 830, 750, 700, 400 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.91, 0.94 (each 3H, each d, J = 6.96 Hz, 4'-Me x 2), 1.56, 1.77 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 1.92-2.03 (1H, m, H-4'), 2.87 (1H, dd, J = 8.43, 13.56 Hz, one of CH_2Ph), 3.03 (1H, dd, J = 6.59, 13.56 Hz, the other of CH_2Ph), 3.28-3.33 (2H, overlapping, H-2' and H-3'), 3.81-3.89 (2H, overlapping, H-5), 4.32 (1H, m, H-4), and 7.19-7.47 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 15.33, 19.97 (2-Me x 2), 22.82, 26.97 (4'-Me x 2), 29.55 (C-4'), 40.92 (4-benzyl), 55.36 (C-2'), 58.77 (C-5), 67.14 (C-4), 79.17 (C-3'), 95.59 (C-2), 127.02, 128.92, 129.07, 129.45, 137.54 (Ph), and 173.3 (CO);

diastereomer of **31e**

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 16.34, 20.30 (2-Me x 2), 22.64, 27.04 (4'-Me x 2), 29.71 (C-4'), 40.54 (4-benzyl), 55.19 (C-2'), 58.33 (C-5), 66.79 (C-4), and 172.1 (CO). Other signals are overlapping with those of major products.

Aldol adduct of **30c** with butanal (**31f**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc); Colorless prisms (Hexane-EtOH) m.p. 100-102 °C IR (KBr) 3250, 2950, 1620, 1440, 1350, 1250, 1200, 1140, 1070, 1030, 950, 840, 740, 730, 690, 530 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.92 (3H, t, J = 6.96 Hz, H-6'), 1.15-1.72 (4H, overlapping, H-5' and H-4'), 1.54, 1.79 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 2.07 (3H, br, NH_2 and OH), 2.90 (1H, dd, J = 8.42, 13.55 Hz, one of CH_2Ph), 3.03 (1H, dd, J = 6.23, 13.55 Hz, the other of CH_2Ph), 3.24 (1H, d, J = 5.5 Hz, H-2'), 3.51 (1H, m, H-3'), 3.88 (2H, br, H-5), 4.35 (1H, m, H-4), and 7.20-7.38 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.0 (C-6'), 18.9 (C-5'), 23.0, 27.1 (2 x 2-Me), 35.5 (C-4'), 41.0 (benzyl), 57.9 (C-2'), 59.0 (C-5), 67.1 (C-4), 73.4 (C-3'), 95.7 (C-2), 127.1, 129.0, 129.5, 137.3 (Ph), 172.0 (CO);

diastereomer of **31f**.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.0 (C-6'), 19.1 (C-5'), 22.7, 26.8 (2 x 2-Me), 36.3 (C-4'), 40.8 (benzyl), 57.6 (C-2'), 74.6 (C-3'). Other signals overlapping with those of major products.; Anal. Found: C, 67.69, H, 8.84, N, 8.55 % Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$ C, 67.47, H, 8.81, N, 8.74 %;

Aldol adduct of **30c** with propanal (**31g**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc); Colorless prisms (Hexane-EtOH) m.p. 103-109 °C IR (KBr) 3280, 2950, 1620, 1440, 1350, 1250, 1200, 1100, 1050, 960, 850, 800, 750, 700, 530 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.97 (3H, t, J = 7.33 Hz, H-5'), 1.23-1.44 (2H, m, H-4'), 1.54, 1.78 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 2.03 (3H, br, NH_2 and OH), 2.89 (1H, dd, J = 8.43, 15.55 Hz, one of CH_2Ph), 3.04 (1H, dd, J = 8.43, 15.55 Hz, the other of CH_2Ph), 3.26 (1H, d, J = 5.87 Hz, H-2'), 3.46 (1H, m, H-3'), 3.85-3.93

(2H, br, H-5), 4.23 (1H, m, H-4), and 7.19-7.38 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 22.8 (C-5'), 22.8, 26.9 (2 x 2-Me), 26.3 (C-4'), 40.9 (benzyl), 57.4 (C-3'), 58.9 (C-5), 67.0 (C-4), 75.2 (C-2'), 95.6 (C-2), 127.0, 128.9, 129.4, 137.2 (Ph), and 172.0 (CO);

diastereomer of **31g**.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 10.6 (C-5'), 22.9, 27.0 (2 x 2-Me), 41.1 (benzyl), 57.5 (C-3'), 66.5 (C-4), 76.5 (C-2'), 95.8 (C-2), 172.3 (CO). Other signals overlapping with those of major products.;

diastereomer of **31g**.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 10.8 (C-5'), 58.1 (C-3'), 94.0 (C-2), 172.3 (CO). Other signals overlapping with those of major products.; Anal. Found: C, 66.88, H, 8.54, N, 9.04 % Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ C, 66.64, H, 8.55, N, 9.14 %;

Aldol adduct of 30c with ethanal (**31h**).

Pale yellow solid (silica gel column chromatography, EtOAc); IR (KBr) 3400, 2950, 1640, 1430, 1370, 1250, 1200, 1140, 1080, 1050, 850, 820, 740, 700, 530 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz, 3-Me), 1.53, 1.79 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 2.22 (3H, br, NH_2 and OH), 2.80-3.06 (2H, overlapping, benzyl), 4.27 (1H, m, H-4), 3.23 (1H, d, J = 5.13 Hz, H-2'), 3.88 (2H, br, H-5), and 7.21-7.35 (Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 19.2 (C-4'), 23.0, 27.1 (2 x 2-Me), 41.0 (benzyl), 58.5, 58.9 (C-3' and C-5), 67.2 (C-4), 69.1 (C-2'), 95.7 (C-2), 127.1, 129.0, 129.5, 137.3 (Ph), and 171.5 (CO);

diastereomer of **31h**.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.48 (3H, d, J = 5.13 Hz, 3-Me), 1.55, 1.74 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), Other signals overlapping with those of major products.; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 20.2 (C-4'), 23.1, 26.9 (2 x 2-Me), 40.3 (benzyl), 58.4, 58.8 (C-3' and C-5), 95.7 (C-2), 169.2 (CO). Other signals overlapping with those of major products.;

diastereomer of **31h**.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.30 (3H, d, J = 6.23 Hz, 3-Me), 1.57, 1.72 (each 3H, each s, 2 x 2-Me). Other signals overlapping with those of major products.; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 20.1 (C-4'), 22.7, 26.8 (2 x 2-Me), 40.9 (benzyl), 66.4 (C-4), 70.8 (C-2'), 95.6 (C-2), 171.7 (CO). Other signals overlapping with those of major products.;

Aldol adduct of **30c** with cinnamaldehyde (**31i**).

Pale yellow oil (silica gel column chromatography, EtOAc); IR (neat) 3250, 2950, 1650, 1430, 1350, 1240, 1200, 1140, 1080, 1050, 970, 850, 740, 700, 400 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.89 (3H, t, J = 7.33 Hz, H-8'), 1.37 (2H, dt, J = 7.33, 14.65 Hz, H-7'), 1.51, 1.76 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 2.01 (2H, q, J = 6.59 Hz, H-6'), 1.85-2.40 (3H, br, NH_2 and OH), 2.88 (1H, dd, J = 8.79, 13.56 Hz, one of CH_2Ph), 3.03 (1H, dd, J = 5.86, 13.56 Hz, the other of CH_2Ph), 3.33 (1H, d, J = 5.5 Hz, H-2'), 3.84 (2H, br, H-5), 4.02 (1H, dd, J = 5.86, 11.7 Hz, H-3'), 4.20 (1H, m, H-4), 5.38 (1H, dd, J = 6.59, 15.39 Hz, H-5'), 5.71 (1H, m, H-4'), and 7.19-7.89 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 13.6 (C-8'), 22.2 (C-7'), 22.9, 26.9 (2 x 2-Me), 34.28 (C-6'), 40.8 (benzyl), 57.6 (C-2'), 58.9 (C-5), 66.9 (C-4), 74.9 (C-3'), 95.6 (C-2), 127.0 (C-5'), 128.8, 128.9, 129.4, 137.3 (Ph), 134.0 (C-4'), and 170.9 (CO);

diastereomer of **31i**.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.55, 1.71 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 3.44 (1H, d, J = 6.23 Hz, H-2'), 5.50 (1H, dd, J = 7.88, 15.6 Hz, H-5'). Other signals overlapping with those of major products.; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 14.1 (C-8'), 22.4 (C-7'), 22.6, 26.8 (2 x 2-Me), 33.3 (C-6'), 40.6 (benzyl), 57.5 (C-2'), 59.0 (C-5), 65.9 (C-4), 74.6 (C-3'), 95.5 (C-2), 126.7 (C-5'), 134.8 (C-4'), and 172.0 (CO); Other signals overlapping with those of major products.;

Aldol adduct of **30d** with 2-methylpropanal (**31j**).

Colorless solid (silica gel column chromatography, EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.93 (9H, s, Bu'), 1.30, 1.42 (each 3H, each s, 2 x 2-Me), 1.72, 1.75 (each 3H, each s, 2 x 5-

Me), 3.01, 3.04 (each 1H, br s, H-2' and H-3'), 3.09 (2H, br s, CH₂Ph), 4.11-4.16 (1H, H-4), and 7.21-7.82 (5H, m, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 24.3, 27.3 (2 x 2-Me), 26.7, 35.4 (Bu'), 27.8, 28.5 (2 x 5-Me), 38.6 (benzyl), 44.4 (C-2'), 54.7 (C-5), 65.7 (C-4), 80.9 (C-3'), 94.5 (C-2), 128.5, 129.0, 130.0, 138.1 (Ph), and 174.6 (CO);

diastereomer of **31j**

¹³C NMR (CDCl₃) δ = 24.1, 27.0 (2 x 2-Me), 26.8, (Bu'), 28.0, 28.4 (2 x 5-Me), 38.0 (benzyl), 47.2 (C-2'), 57.8 (C-5), 66.7 (C-4), 80.0 (C-3'), 172.2 (CO); Other signals overlapping with those of major products.;

(2*R*, 3*R*) β-Hydroxyisoleucine **32**.

Colorless Needles (From H₂O / EtOH.); [α]_D²⁵ = -22.03 ° (c 0.962 H₂O); IR (neat) 3450, 3100, 2400, 2100, 1650, 1580, 1420, 1350, 1320, 1050, 1000, 725, 860, 820, 640, 550, 470, and 400 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.82, 0.84 (each 3H, d, *J* = 2.75 Hz, 4-Me x 2), 1.79 (1H, m, H-4), 3.39 (1H, dd, *J* = 2.93, 8.98 Hz, H-3), 3.77 (1H, d, *J* = 2.93 Hz, H-2), and 4.63 (3H, br, NH₂ and OH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 21.2, 21.3 (4-Me x 2), 32.9 (C-3), 59.8 (C-3), 78.8 (C-2), and 174.5 (CO); Anal. Found: C, 48.90, H, 8.76, N, 9.43 % Calcd for C₆H₁₃O₃N₁ C, 48.96, H, 8.90, N, 9.52 %;

N-(trimethylsilyl)benzaldimine **33**.

HMDS (10 ml, 47.4 mmol) の THF (40 ml) 溶液に *n*-BuLi (26.3 ml, 43.1 mmol) の 1.64 M ヘキサン溶液を 0 °C で 30 分かけて加える。これを室温でさらに 30 分攪拌し、これにベンズアルデヒド (4.4 ml, 43.1 mmol) を 0 °C で 20 分かけて加える。この溶液を 1 時間攪拌後蒸留により精製し、薄黄色液体 **33** (5.294 g, 63%) を得た。bp 0.4 mmHg/ 52 °C; IR (neat) 2960, 2800, 1650, 1250 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.27 (s, 9H, SiMe₃), 7.3 (m, 3H, ArH), 7.7 (m, 2H, ArH), 8.9 (s, 1H, CH=N); MS *m/z* (relative intensity) 177 (52), 163 (21), 162 (100), 147 (48), 105 (43), 104 (54), 73 (91), 59(87).

N-(ethoxycarbonyl)benzaldimine **34**.

33 (5.294 g, 29.9 mmol) を無水クロロホルムに溶かし、塩化蟻酸エチル (2.86 ml, 29.9 mmol) のクロロホルム (40 ml) 溶液を 40 分かけて滴下する。1 時間加熱環流した後、溶媒を留去し、蒸留により精製して **34** (3.939 g, 74%) の無色液体を得た。bp 0.27 mmHg / 90 °C.; IR (neat) 1730, 1715, 1635, 1625, 1600, 1575 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.38 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃), 4.35 (q, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂), 7.25-7.65 (m, 3H, Ar H), 7.80-8.15 (m, 2H, Ar H), 9.00 (s, 1H, CH=N); ¹³C NMR δ 13.92 (CH₃), 62.70 (CH₂), 128.53, 129.89, 133.38, 133.53 (Ar C), 163.33 (C=O), 170.45 (C=N).

N-bomilydene-β-ethoxycarbonylamino-β-phenylalanyne ethyl ester **35**.

シッフ塩基 **1a** (237 mg, 1 mmol) の THF (2 ml) 溶液に -78 °C で塩基 (1~1.1 mmol) を加え、10 分間攪拌する。これにイミン **34** (177 mg, 1 mmol) の THF (4 ml) 溶液を加えしばらく攪拌する。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して **35** (82-99%) を無色液体として得た。

Syn-35; IR (neat) 3427, 2959, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.20 (s, 5H, Ph), 6.32 (br, 1H, NH), 5.43 (dd, 1H, C3-H, *J* = 9.0 Hz), 4.12 (q, 2H, ester CH₂, *J* = 8.4 Hz), 4.12 (q, 2H, ester CH₂, *J* = 5.6 Hz), 4.03 (d, 1H, C2-H, *J* = 9.0 Hz), 1.25 (t, 3H, ester Me, *J* = 5.6 Hz), 1.25 (t, 3H, ester Me, *J* = 8.4 Hz), 1.60-1.98 (m, 7H, camphor CH₂ and CH), 0.77-1.01, 0.20 (m, 9H, camphor Me); ¹³C NMR δ 187.3, 187.0 (C=N), 169.7, 169.6 (ester C=O), 155.9 (amide C=O), 140.9, 127.9, 127.0, 126.9, 126.5, 126.4 (Ph), 67.8 (C-3), 61.2, 60.8 (ester CH₂), 56.4 (C-2), 61.2, 60.8, 56.4, 54.4, 47.2, 46.7, 43.8, 35.7, 31.8, 31.7, 27.4, 27.1, 19.4, 18.9, 14.6, 14.1, 11.5, 11.2 (camphor and ester Me); (+)FABMS *m/z* (rel. intensity) 415 (M⁺+1, 100), 369 (9), 341 (10), 238 (9), 237 (12), 236 (30); HRMS Calcd for C₂₄H₃₅O₄N₂+H: 415.5529, Found: 415.2590.

Anti-35: ¹H NMR δ 7.23 (m, 5H, Ph), 5.56 (d, 1H, NH, *J* = 8.4 Hz), 5.15 (dd, 1H, C3H, *J* = 8.4, 6.6 Hz), 4.28 (d, 1H, C2-H, *J* = 6.6 Hz), 4.03 (q, 2H, ester CH₂, *J* = 7.5 Hz), 4.06 (q, 2H, ester CH₂, *J* = 7.3 Hz), 1.57-1.91 (m, 6H, camphor CH₂ and CH),

0.75-1.00 (each s, 9H, campor Me), 1.10 (t, 3H, ester Me, $J = 7.5$ Hz), 1.20 (t, 3H, ester Me, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 187.4 (C=N), 169.8 (ester C=O), 155.7 (amide C=O), 139.5, 128.0, 127.9, 127.5 (Ph), 67.9 (C-3), 60.9, 60.8 (ester CH_2), 56.8 (C-2), 54.5, 47.3, 43.9, 36.0, 32.1, 27.4, 19.5, 19.0, 14.6, 14.0, 11.4 (camphor and ester Me); (+)FABMS m/z (rel. intensiti) 415 ($\text{M}^+ + 1$), 341 (10), 238 (11), 237 (12), 236 (32); HRMS Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}_2 + \text{H}$: 415.5529, Found: 415.2581.

β -ethoxycarbonylamino- β -phenylanilyne ethyl ester **36**.

付加体 **35** (100 mg, 0.24 mmol) のエタノール溶液をヒドロキシルアミンを用いて定法により処理し、カラムクロマトグラフにより精製して **36** (45 mg, 67%) の無色液体を得た。

Syn-36: IR (neat) 3385, 3331, 2980, 1956, 1728 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.22 (s, 5H, Ph), 5.88 (d, 1H, NH, $J = 9.2$ Hz), 5.13 (dd, 1H, C3-H, $J = 9.2, 3.0$ Hz), 4.06 (q, 2H, ester CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 4.15 (q, 2H, ester CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 3.82 (d, 1H, C2-H, $J = 3.0$ Hz), 1.50 (br, 2H, NH_2), 1.15 (t, 3H, ester Me, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (t, 3H, ester Me, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR δ 172.1 (ester C=O), 155.8 (amide C=O), 126.3-128.4, 139.7 (Ph), 61.4, 60.8 (ester CH_2), 58.5, 56.8 (each CH), 14.5, 14.1 (ester Me).

Anti-36: IR (neat) 3383, 2,982, 1,957, 1884, 1,714 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.21 (s, 5H, Ph), 6.05 (d, 1H, NH, $J = 7.8$ Hz), 5.11 (dd, 1H, C3-H, $J = 4.6, 7.8$ Hz), 4.06 (q, q, 4H, ester CH_2 , $J = 7.5$ Hz), 3.77 (d, 1H, C2-H, $J = 4.6$ Hz), 1.66 (br, 2H, NH_2), 1.23 (t, t, total 6H, ester CH_3 , $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR δ 175.0 (ester C=O), 155.7 (amide C=O), 137.9, 126.8-128.3 (Ph), 61.2, 60.9 (ester CH_2), 58.5, 56.5 (each CH), 14.6, 14.1 (ester Me).

Ethyl 1-*N*-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-imidazolidine-4-carboxylate **37**.

36 (45 mg, 0.16 mmol) のアセトン (3 ml) 溶液に 2,2-ジメトキシプロパン (0.03 ml, 0.24 mmol) および *p*-TSA (3 mg, 0.016 mmol) を加え、2 日間加熱環流する。この溶液を酢酸エチルで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮する。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、**37** (32 mg, 63%) の黄色油状物質と **36** (13 mg, 29%) の回収を得た。

Syn-37: $^1\text{H NMR}$ δ 7.20 (s, 5H, Ph), 4.89 (d, 1H, C3-H, $J=6.3$ Hz), 4.18 (q, 2H, ester CH_2 , $J=6.9$ Hz), 3.90 (br, 2H, ester CH_2), 3.75 (d, 1H, C2-H, $J=6.3$ Hz), 2.25 (br, 1H, NH), 1.70 (s, 6H, acetonide Me), 1.26 (t, 3H, ester Me, $J=6.9$ Hz), 0.90 (m, 3H, ester Me); $^{13}\text{C NMR}$ δ 171.4 (ester C=O), 153.1 (amide C=O), 141.5, 125.8-128.8 (Ph), 79.4 (acetonide quaternary), 66.4, 66.1 (ester CH_2), 61.7, 60.6 (each CH), 26.8-27.3 (acetonide Me), 14.19 (ester Me).

Anti-37: $^1\text{H NMR}$ δ 7.16 (m, 5H, Ph), 5.12 (d, 1H, C3-H, $J=10.1$ Hz), 4.35 (d, 1H, C2H, $J=10.1$ Hz), 3.92 (m, 2H, ester CH_2), 3.79 (q, 2H, ester CH_2 , $J=3.0$ Hz), 1.92 (s, 3H, acetonide Me), 1.57 (s, 3H, acetonide Me), 1.02 (t, 6H, ester Me, $J=3.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ δ 168.3 (ester C=O), 152.3 (amide C=O), 137.8, 127.9, 127.5, 126.5 (Ph), 78.3 (acetonide quaternary), 63.9, 62.0 (ester CH_2), 61.0, 60.7 (each CH), 26.7, 25.0 (acetonide Me), 14.2, 13.7 (ester Me).

第 8 節 参考文献

- 1) T. Nakatsuka, T. Miwa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1981**, 279.
- 2) L. Casella, G. Jommi, S. Montanarai, M. Sisti, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2067 (1988).
- 3) M. J. Brown, L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **56**, 1933-1936 (1991).
- 4) P. Andreoli, G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *J. Org. Chem.*, **56**, 5984-5990 (1991).
- 5) (a) T. Fujisawa, Y. Ukaji, T. Noro, K. Date, M. Shimizu, *Tetrahedron*, **48**, 5629-5638 (1992). (b) T. Fujisawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7903-7906 (1992). (c) T. Fujisawa, Y. Ukaji, T. Noro, K. Date, M. Shimizu, *Tetrahedron Letters*, **32**, 7563-7566 (1991).
- 6) M. Braun, H. Sacha, D. Galle, A. Elalali, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4213-4216 (1995).
- 7) (a) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron*, **48**, 6985-7012 (1992). (b) I. Ojima, I. Habus, M. Z. Zhao, G. I. Georg, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **56**, 1681-1683 (1991).
- 8) M. Shimizu, Y. Teramoto, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 729-732 (1995).
- 9) I. Abrahams, M. Motevalli, A. J. Robinson, P. B. Wyatt, *Tetrahedron*, **50**, 12755-12772 (1994).
- 10) (a) D. L. Boger, T. Honda, R. F. Menezes, S. L. Colletti, Q. Dang, W. J. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 82-92 (1994). (b) D. L. Boger, T. Honda, Q. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5619-5630 (1994).
- 11) D. C. Ha, K. S. Yun, H. S. Park, W. K. Choung, Y. E. Kwon, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8445-8448 (1995).
- 12) M. Shimizu, Y. Kooriyama, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, 2419-2422 (1994).
- 13) (a) B. Alcaide, G. Esteban, Y. Martincantalejo, J. Plumet, J. Rodriguezlopez, A. Monge, V. Perezgarcia, *J. Org. Chem.*, **59**, 7994-8002 (1994). (b) B. Alcaide, Y. Martincantalejo, J. Perezcastells, J. Rodriguezlopez, M. A. Sierra, A. Monge, V. Perezgarcia, *J. Org. Chem.*, **57**, 5921-5931 (1992).
- 14) (a) M. Cinquini, F. Cozzi, P. G. Cozzi, E. Consolandi, *Tetrahedron*, **47**, 8767-8774 (1991). (b) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, P. G. Cozzi, *J. Org. Chem.*, **57**,

- 4155-4162 (1992). (c) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, F. Ponzini, *J. Org. Chem.*, **58**, 4746-4748 (1993). (d) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6921-6924 (1993). (e) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, F. Ponzini, L. Raimondi, *Tetrahedron*, **50**, 2939-2948 (1994). (f) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron*, **50**, 5821-5828 (1994). (g) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron*, **50**, 9471-9486 (1994). (h) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, V. Molteni, L. Raimondi, *Tetrahedron*, **51**, 8941-8952 (1995). (i) R. Annunziata, M. Benaglia, A. Chiovato, M. Cinquini, F. Cozzi, *Tetrahedron*, **51**, 10025-10032 (1995).
- 15) F. H. Vandersteen, H. Kleijn, G. J. P. Britovsek, J. T. B. H. Jastrzebski, G. Vankoten, *J. Org. Chem.*, **57**, 3906-3916 (1992). (b) F. H. Vandersteen, H. Kleijn, T. B. H. Jastrzebski, G. Vankoten, *J. Org. Chem.*, **56**, 5147-5158 (1991). (c) H. L. Vanmaanen, H. Kleijn, J. T. B. H. Jastrzebski, J. Verweij, A. P. G. Kieboom, G. Vankoten, *J. Org. Chem.*, **60**, 4331-4338 (1995). (d) H. L. Vanmaanen, J. T. B. H. Jastrzebski, J. Verweij, A. P. G. Kieboom, A. L. Spek, G. Vankoten, *Tetrahedron Asymmetry*, **4**, 1441-1444 (1993).
- 16) F. H. Vandersteen, G. Vankoten, *Tetrahedron*, **47**, 7503-7524 (1991).
- 17) X. B. Wang, C. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6241-6244 (1993).
- 18) (a) C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.*, **45**, 1066-1081 (1980). (b) J. Mulzer, M. Zippel, G. Brntrup, J. Segner, J. Finke, *Liebigs Ann. Chem.*, 1108-1134 (1980). (c) Y. Wei, R. Bakthavatchalam, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1535-1538 (1991). (d) W. A. Kleschick, C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 247-248 (1977). (e) R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, *ibid.*, **99**, 1265-1267 (1977). (f) K. K. Heng, R. A. J. Smith, *Tetrahedron*, **35**, 425-435 (1979).
- 19) (a) S. Kanemasa, K. Onimura, E. Wada, J. Tanaka, *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 1185-1188 (1991). (b) S. Kanemasa, K. Onimura, *Tetrahedron*, **48**, 8631-8644 (1992). (c) S. Kanemasa, K. Onimura, *Tetrahedron*, **48**, 8645-8658 (1992).

- 20) S. Kanemasa, K Onimura, *Tetrahedron*, **48**, 8631-8644 (1992).
- 21) (a) E. J. Corey, D. Lee, S. Choi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6735-6738 (1992). (b) J. C. Seehan, K. Maeda, A. K. Sen, J. A. Stock, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1303-1305 (1962).
- 22) (a) D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T. Yang, *J. Org. Chem.*, **48**, 289-294 (1983). (b) R. Kupfer, S. Meier, E. Würthwein, *Synthesis*, 688-690 (1984). (c) J. Vidal, J. Drouin, A. Collet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 435. (d) J. Vidal, L. Guy, S. Stén, A. Collet, *J. Org. Chem.*, **58**, 4791 (1993).
- 23) (a) For reviews of isomerizations about C=N double bonds, in Patai, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", Interscience, New York, 1970, see the articles by McCarty, 363-464 (pp. 364-408), Wettermark, 565-596 (pp. 574-582). (b) D. Y. Curtin, E. J. Grubbs, C. G. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2775 (1966).