

1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドならびに
1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを活用する
新規有機合成法の開発

指導教員 佐藤 毅
論文著者 中谷 展人

目次

序論	・・・4
第一章 1-クロロビニル <i>p</i> -トリルスルホキシドを活用するカルボン酸ならびに γ -ラク トン類の不斉合成	・・・13
1-1. 緒言	
1-2. 光学活性な 1-クロロビニル <i>p</i> -トリルスルホキシドの合成	
1-3. 不斉エステル付加反応と生成物の立体配置の決定	
1-4. 不斉エステル付加反応の基質一般性	
1-5. 反応機構の推定	
1-6. 総括	
第二章 4-クロロ-4- (<i>p</i> -トリルスルフィニル) ブタン酸エステルを活用するシクロプロパ ンカルボン酸類の不斉合成	・・・26
2-1. 緒言	
2-2. マグネシウムカルベノイドに対するエステルエノラートの分子内求核置換反応の 検討	
2-3. クロロメチル化合物に対するエノラートの分子内求核置換反応の検討	
2-4. エノラートの分子内求核置換反応の基質一般性検討	
2-5. 光学活性なシクロプロパンカルボン酸エステルの合成	
2-6. 総括	
第三章 シクロブチルマグネシウムカルベノイドの 1,2-CC 挿入反応によるアルキリデン シクロプロパン類の不斉合成	・・・37
3-1. 緒言	
3-2. 1-クロロシクロブチル <i>p</i> -トリルスルホキシドの合成	
3-3. シクロブチルマグネシウムカルベノイドを経由するアルキリデンシクロプロパン類 の合成	
3-4. シクロブチルマグネシウムカルベノイドの 1,2-CC 挿入反応の条件検討ならびに基 質検討	
3-5. 光学活性なアルキリデンシクロプロパンの不斉合成	
3-6. 総括	
第四章 シクロブチルマグネシウムカルベノイドを活用する多置換シクロブタンならびに アルキリデンシクロブタン類の合成	・・・50
4-1. 緒言	

- 4-2. 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドの合成
- 4-3. シクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成とその反応性
- 4-4. シクロブチルマグネシウムカルベノイドを活用するシクロブタン環上の第四級炭素
一挙構築
- 4-5. シクロブチルマグネシウムカルベノイドを活用するアルキリデンシクロブタン類の
合成
- 4-6. 総括

実験項	・・・ 57
引用文献	・・・ 103
研究総括	・・・ 105
論文目録	・・・ 108
謝辞	・・・ 109

化合物番号は各章毎に独立に付す。

序論

天然に存在する有機化合物は、その多くが分子内に不斉中心を有しており、さらにその多くは単一のエナンチオマーである。生体にとって有用な生理活性を有する有機医薬品もまた光学活性化合物であることが多い。¹⁾これは生体を構成するタンパク質そのものが光学活性を有することに起因しており、医薬品は、その分子構造特有の作用機構によって光学活性なタンパク質に対して働きかけるため、もう一方のエナンチオマーが全く異なる生理活性を示す場合もある。薬害事件として有名なサリドマイドは、エナンチオマー間で生理活性が大きく異なる化合物の代表的な例とされる²⁾ (図 1)。

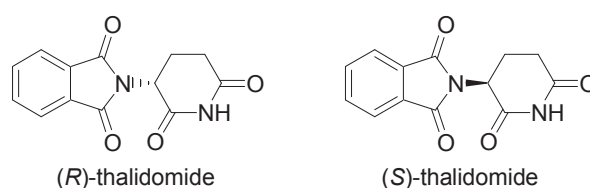


Figure 1

また近年では、光学活性化合物は低分子医薬分野だけでなく、生分解性ポリマーに代表されるような、医療用材料分野(骨固定材、手術用縫合糸、DDS等)においても注目を集めている。例えば生分解性ポリマーの一つであるポリ乳酸樹脂(図 2)は、光学純度が低下すると強度や透明性等の機械物性が低下する傾向がある。³⁾そのため工業的製法においては光学純度の高い乳酸モノマーを使用することが物性維持の鍵となっている。

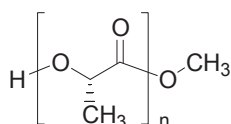


Figure 2

このように、エナンチオマーの一方を選択的に合成する手法、つまり不斉合成法は、人々が豊かな生活を持続するためには必要不可欠な技術である。これまで数多くの研究者が様々な不斉合成法を見出してきたが、現代においても続々と更なる手法開発が世界中で活発に行われている。⁴⁾工業的観点からも不斉合成技術は、医薬分野ならびに高分子材料分野いずれにおいても、安全かつ安価が求められており、有毒金属が残留する懸念の無い不斉合成法の開発ならびに安価な原料を用いる不斉合成法の開発は、持続可能な社会を実現するための産業上の課題であると言える。

有機硫黄化合物、中でもスルホキシド化合物は、上記 2 つの課題を解決できるポテンシャルを有している。その理由を以下に示す。

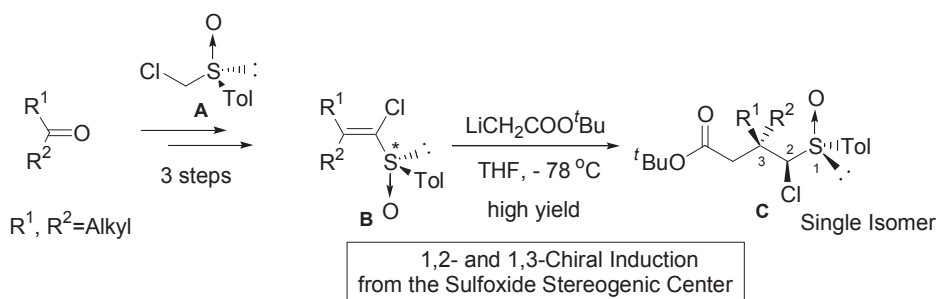
- ・単体硫黄は原油に含まれるチオフェン等の有機硫黄化合物の脱硫により大量に得られる副産物であり、多くの有機硫黄化合物が安価に入手可能である。
- ・スルホキシド化合物は孤立電子対の存在から硫黄原子上に不斉中心を有しており、その光学活性体は不斉源となり得る。

佐藤らは、スルホキシド化合物の有用性と多彩な反応性に着目し、それらを活用する新規有機合成法の開発を精力的に行っている。⁵⁾特にアルキルアリアルスルホキシドの α 炭素上の水素一つを塩素原子に置換したアリアル-1-クロロアルキルスルホキシドは非常に興味深い反応性を示す。以下に、佐藤らの研究成果の一部を記載する。

(1) 光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対するエステルエノラートの不斉共役付加反応

① スルホキシドからの 1,2-、1,3-不斉誘導を利用するカルボニル基 β 位への不斉構築

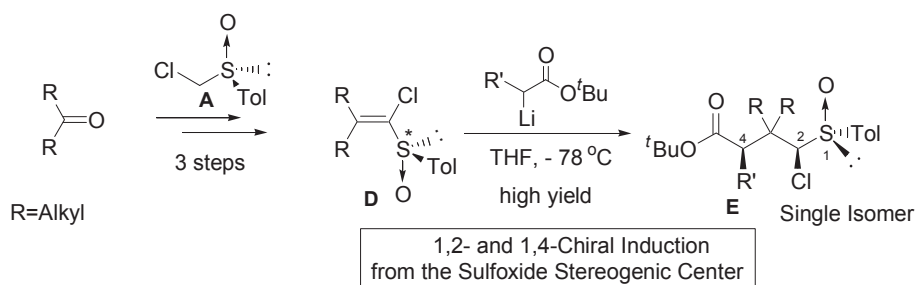
非対称ケトンまたはアルデヒドと、光学活性な (*R*)-クロロメチル *p*-トリルスルホキシド **A** から 2 または 3 工程で光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド **B** を合成した (スキーム 1)。得られた **B** に対して酢酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートを反応させると、共役付加反応が進行し、高収率でエステル付加体 **C** が得られることを見出した。⁶⁾このとき得られた付加体 **C** は不斉点を 3 つ有しているにも関わらず、単一の異性体として得られることが分かった。この結果は、スルホキシドの不斉中心からの 1,2-及び 1,3-同時不斉誘導が起こったことを示しており、それにより高ジアステレオ選択的に生成物が得られたものと考えられる。本不斉合成法はビニルスルホキシドの立体配置を変えるだけで、 β 位不斉炭素の絶対立体配置が異なるエステル誘導体を各々作り分けることができる大変興味深い手法である。



Scheme 1

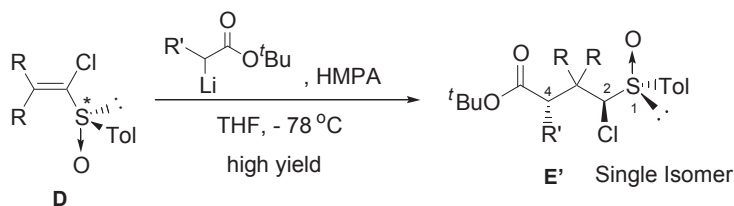
② スルホキシドからの 1,2-、1,4-不斉誘導を利用するカルボニル基 α 位の不斉構築

対称ケトンから先と同様に合成した光学活性なビニルスルホキシド **D** に対し、 α -モノアルキル置換酢酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートを反応させると、共役付加反応を経由し、エステル付加体 **E** が得られることを見出した (スキーム 2) 7)。このとき、付加体 **E** は不斉点を 3 つ有しているにも関わらず、単一の異性体として得られた。この結果は、スルホキシドの不斉中心からの 1,2-及び 1,4-同時不斉誘導が起こったことを示している。



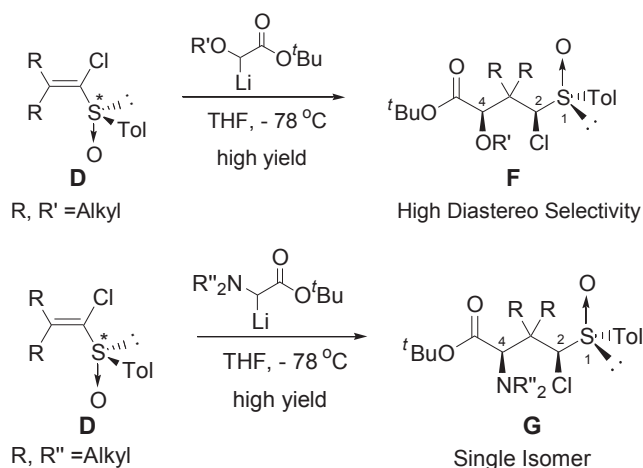
Scheme 2

また、本エステル付加反応に HMPA を添加剤として加えると、 γ -スルホニルエステル **E** の α 位不斉炭素の立体配置が逆転し、*S* 体 **E'** を与えることを見出している (スキーム 3)。以上のように本不斉合成法は、HMPA の有無によりエステルエノラートの幾何異性を変えることで、 α 位不斉炭素の絶対立体配置が異なるエステル誘導体を各々作り分けることができる、大変興味深い手法である。



Scheme 3

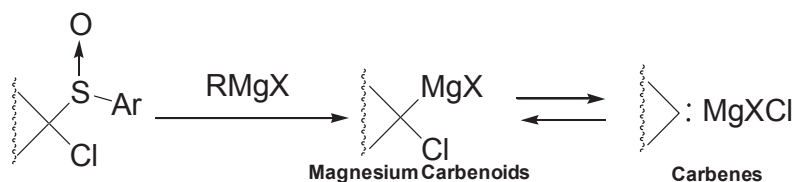
また同手法により、乳酸誘導体 **F**、ならびに α -アミノ酸誘導体 **G** が合成できることを見出した (スキーム 4)。⁸⁾



このように、スルホキシドからの 1,2-、1,3-不斉誘導、または 1,2-、1,4-不斉誘導を利用するカルボン酸誘導体の不斉合成法は各々達成されており、今後、1,2-、1,3-、1,4-同時不斉誘導の検討が期待される。

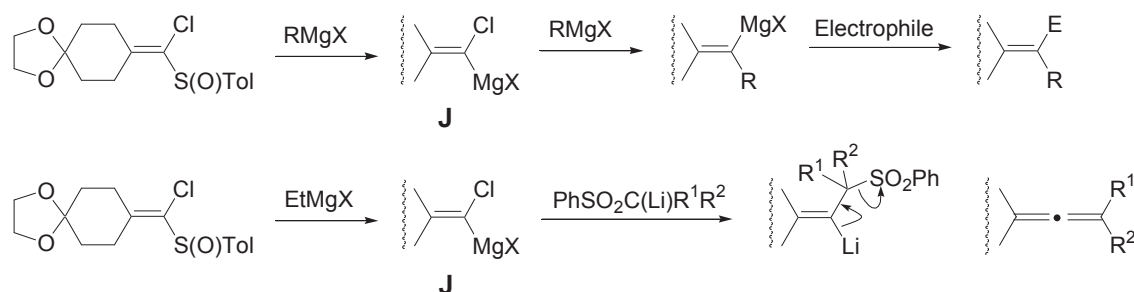
(2) スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由するマグネシウムカルベノイドの生成とその反応性

佐藤らは、アリール-1-クロロアルキルスルホキシドにアルキルリチウム試薬やアルキルマグネシウム試薬を反応させると、スルホキシド-金属交換反応が進行し、カルベン類似の反応性を示す金属カルベノイドが生成することを見出した (図 3)。^{5a)} 通常カルベンは反応制御が困難であることが多いが、カルベノイドは比較的反応選択性が高く取扱いも容易である。佐藤らは特に、リチウムカルベノイドに比べて、より穏和な反応性を示すマグネシウムカルベノイドの生成とその反応性の検討に注力してきた。以下に、様々な種類のマグネシウムカルベノイドとその反応性を記載する。



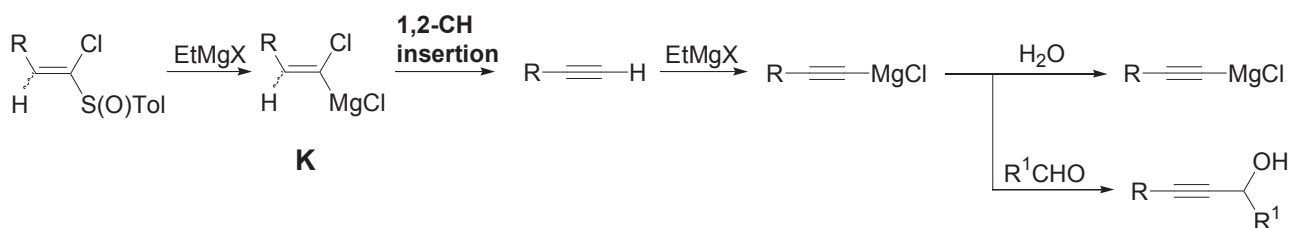
① sp^2 炭素上のカルベノイド

アリール 1-クロロビニルスルホキシドに Grignard 試薬を反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由して、マグネシウムアルキリデンカルベノイド **J** が生成する (スキーム 5)。^{5a), 9)} このマグネシウムアルキリデンカルベノイド自体は電子欠乏性化合物であるが、求核剤との反応により電子豊富な化合物となり、求電子剤とも反応することができる。即ち、マグネシウムアルキリデンカルベノイドに対してワンポットで求核剤と、引き続き求電子剤とを反応させることができ、 sp^2 炭素上に一挙に 2 つの置換基導入が可能であることが分かった。本反応は、マグネシウムアルキリデンカルベノイドがカルベンとは異なる性質を有することを示している。同様の性質を利用して、マグネシウムアルキリデンカルベノイドとリチウム α -スルホニルカルバニオンとの反応で効率的なアレン合成も報告している。^{9c)}



Scheme 5

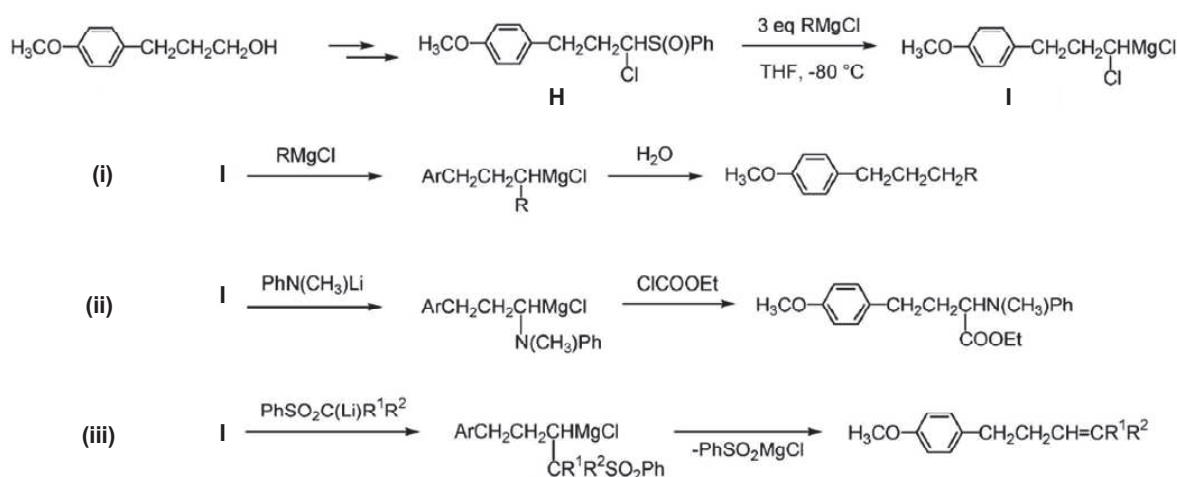
また、2 位に水素原子を有するアリール 1-クロロビニルアリールスルホキシドに同様の反応を行った場合、アセチレン誘導体が得られる (スキーム 6)。これは、マグネシウムアルキリデンカルベノイド **K** の 1,2-CH 挿入反応が起こったことを示している。^{9a)}



Scheme 6

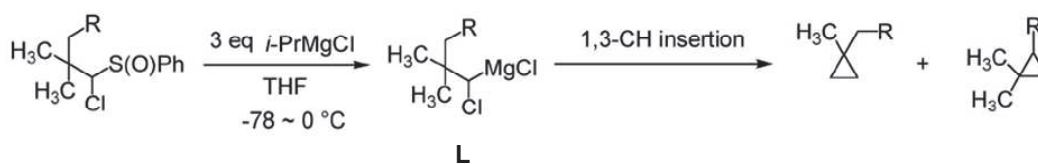
②sp³炭素上のマグネシウムカルベノイド

アリール 1-クロロアルキルスルホキシドに Grignard 試薬を反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由して、マグネシウムカルベノイド **I** が生成する (スキーム 7)。この反応活性種は①と同様に求核剤と、引き続き求電子剤とを連続的に反応させることが可能であり、例えば *N*-リチオ-*N*-メチルアニリンを反応させた後クロロギ酸エチルを反応させると、窒素アニオンの求核置換反応とエステル化が一挙に進行し、対応する α -アミノ酸が得られることが分かった (スキーム 7-(ii)式)。¹⁰⁾



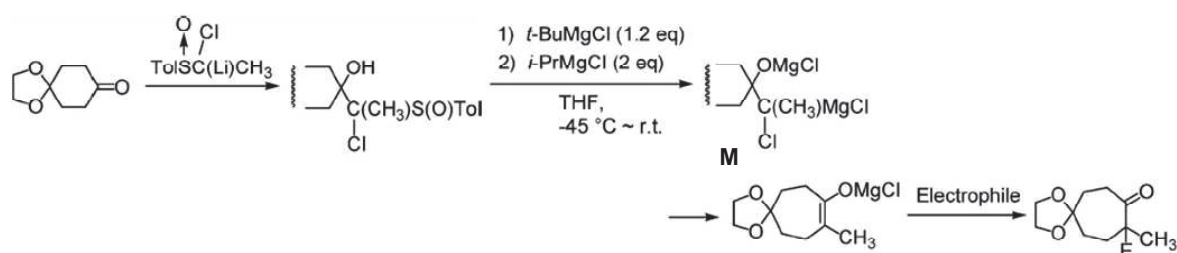
Scheme 7

また、 β 位が第四級炭素であり、かつ γ 位に水素原子を有するマグネシウムカルベノイドの場合、マグネシウムカルベノイド **L** の 1,3-CH 挿入反応が進行し、対応するシクロプロパン化合物を得ることができる (スキーム 8)。^{10a)}



Scheme 8

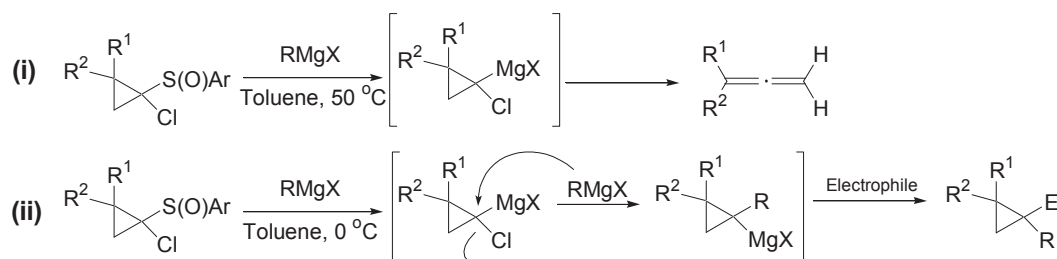
β 位に水酸基を有するクロロスルホキシド化合物を用いて同反応に付すと、 β -オキシドカルベノイド **M** が生成する (スキーム 9)。本活性種は直ちに 1,2-CC 挿入反応を起こし、その後マグネシウムエノラートを生成する。このエノラートは様々な求電子剤でトラップすることが可能である。⁵⁰⁾本反応はカルボニル化合物のホモロゲーションならびに置換基導入がワンポットで可能であるため、大変興味深い。



Scheme 9

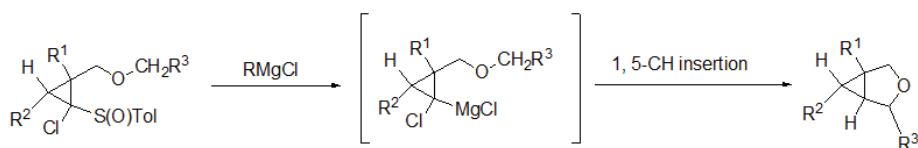
③歪んだ炭素上のカルベノイド

1-クロロシクロプロピルアールスルホキシドに対して Grignard 試薬を反応させると、スルホキシド・マグネシウム交換反応を経由して、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドが得られる (スキーム 10)。¹¹⁾シクロプロピルマグネシウムカルベノイドは反応条件によって性質が変化し、同一基質でも比較的高温で生成させると Doering-LaFlamme 型の 1,2-CC 挿入反応によりアレンが生成する (スキーム 10-(i)式)。一方で、比較的低温条件で取り扱えばシクロプロピルマグネシウムカルベノイドは転位反応を起こすことなく系中で存在し、求核剤と、引き続き求電子剤と反応することができる (スキーム 10-(ii)式)。



Scheme 10

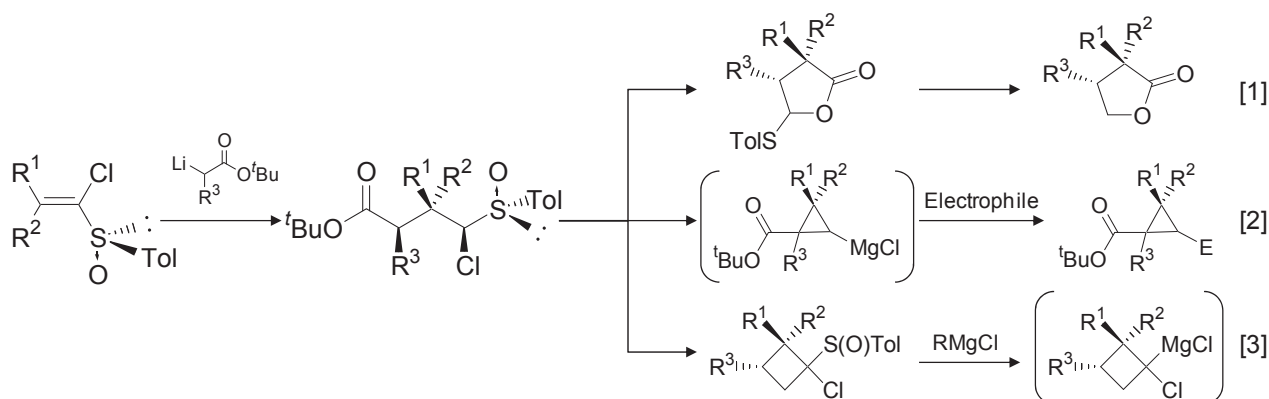
また、シクロプロパン環上の隣接炭素にアルキルオキシメチル基を有するシクロプロピルマグネシウムカルベノイドは、1,5-CH 挿入反応により高収率で 3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン類を与えることが分かった (スキーム 11)。^{11b), 11c)}マグネシウムカルベノイドの 1,5-CH 挿入反応は過去に例が無く、大変興味深い。同様の手法により、3-チアビシクロ [3.1.0]ヘキサンならびに 3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン類の合成を達成した。



Scheme 11

このようにマグネシウムカルベノイドの反応性は大変興味深く、その性質を捉えることは非常に重要である。特に歪んだ炭素上に生成したマグネシウムカルベノイドは、一見不安定であるが、反応条件を整えることでカルベン類似の転位反応や求核剤と、引き続き求電子剤とのワンポット反応が可能であり、炭素骨格構築に活用することができる。これまでシクロプロピルマグネシウムカルベノイドの反応性は検討されてきたが、同様に歪んだ骨格であるシクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成は報告されておらず、検討の余地がある。

以上の研究成果を背景に、筆者は以下の研究を行うこととした（スキーム 12）。



Scheme 12

[1] 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対するエステルリチウムエノラートの共役付加反応を活用するカルボン酸や γ -ラクトン類の不斉合成

本章(1)で述べたように、1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド **B** に対するエステルリチウムエノラートの共役付加反応において、スルホキシドからの 1,2-、1,3-、1,4-同時多点不斉誘導を検討する。得られたエステル共役付加体 **N** は Pummerer 型の環化反応と引き続き脱硫反応を行うことで γ -ラクトンへの誘導が期待できる。本手法を確立できれば、 α 位と β 位に不斉炭素が同時に構築されたカルボン酸誘導体得られ、有機合成化学上価値の高い手法に成り得る。

[2] 4-クロロ-4-(*p*-トリルスルフィニル)ブタン酸エステルを活用するシクロプロパンカルボン酸類の不斉合成

上記[1]で得られるエステル共役付加体 **N** の構造を利用し、マグネシウムカルベノイドおよびエステルエノラートを順次生成させることで、分子内環化を経由してシクロプロパンカルボン酸エステルの合成を検討する。また、本反応がシクロプロピルマグネシウム中間体を経由するならば、求電子剤の添加によってワンポットで置換基導入も期待できる。また、予め光学活性なエステル共役付加体を用いれば、シクロプロパンカルボン酸エステルの不斉合成が可能であると考えられる。

[3] 1-クロロシクロブチルトリルスルホキシドの合成とシクロブチルマグネシウムカルベノイドの反応性検討

上記[1]で得られるエステル共役付加体 **N** の構造を利用し、エステル基の脱離基への変換、 α -スルフィニルカルバニオン生成、環化反応を経て、1-クロロシクロブチルトリルスルホキシドの合成を検討する。得られた 1-クロロシクロブチルトリルスルホキシドと Grignard 試薬との反応では、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由し、マグネシウムカルベノイドが生成すると期待できる。歪んだシクロブタン環上のカルベノイド生成はこれまで知見が無いため、その反応性検討には大きな価値がある。

本博士論文において、上に言及した検討の成果を全 4 章に分けて記述する。

第一章

1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドを活用するカルボン酸 ならびに γ -ラクトン類の不斉合成

1-1. 緒言

カルボン酸は、官能基変換によってエステル、アミド、ケトン、酸無水物、酸ハロゲン化物等の様々なアシル誘導体の原料となるため、一般にこれらは全てカルボン酸誘導体と呼ばれる(図 1-1)。カルボン酸誘導体は天然有機化合物の構造の一部にもよく見受けられ、カルボニル基の存在により反応活性なため、合成中間体としても利用される。¹²⁾著名な人名反応の中にもカルボン酸とその誘導体の反応が多く見受けられる¹³⁾ことから、カルボン酸誘導体は有機化学上大変有用な化合物であることが分かる。

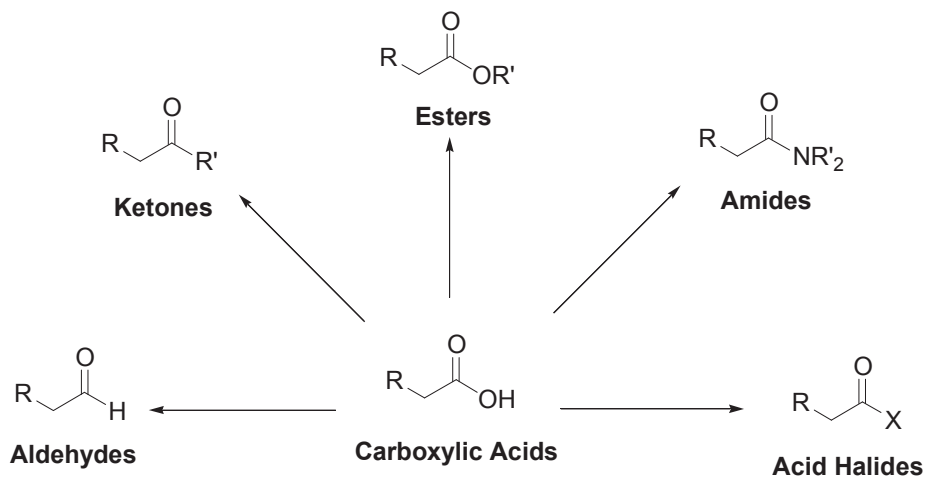
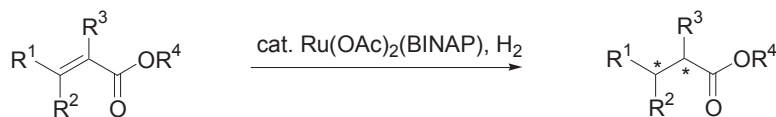


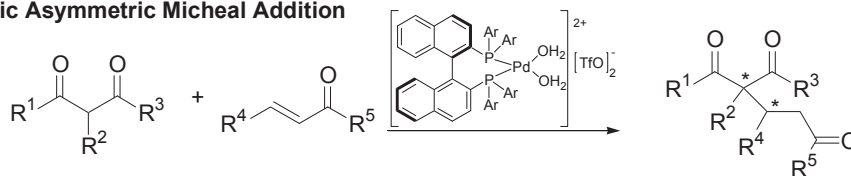
Figure 1-1

低分子有機化合物の合成の分野では、以前よりカルボニル基隣接炭素の不斉構築が重要視されている。特にカルボニル基の α 位や β 位にアルキル基を導入しつつ不斉炭素を構築することは大変難しい。その原因は、カルボニル基の α 位は pK_a が低く活性水素である¹⁴⁾ ため異性化を起こしやすく、 β 位は通常何の活性化も受けていないため、アルキル基の導入自体が困難である。カルボニル化合物の α 位と β 位への同時不斉構築の著名な例としては、野依らによる BINAP-Ru 触媒系を用いるエノン類の不斉還元¹⁵⁾、不斉 Pd 触媒を用いた 1,3-ジケトンのエノンへのマイケル付加反応¹⁶⁾、不斉ルイス酸触媒を用いる Diels-Alder 反応¹⁷⁾等が挙げられる(スキーム 1-1)。しかしながらこれらの反応は、カルボニル基の α 位と β 位への同時不斉構築が可能な極めて有用な反応ではあるものの、いずれの反応においても有毒な遷移金属触媒を使用する点や触媒自体が高価である点等の問題がある。

Noyori Asymmetric Hydrogenation



Catalytic Asymmetric Michael Addition



Asymmetric Diels-Alder Reaction



Scheme 1-1

一方でスルホキシド化合物は、序論で述べた通り、安価であり更に安全に取扱可能かつ入手容易である。また、スルホキシドは孤立電子対の存在により sp³炭素に似た四面体構造を有しており（図 1-2）、3 配位硫黄原子は 200℃まで加熱しないと立体反転の速度は無視できるほどに小さい。¹⁸⁾従って、光学活性なスルホキシドは不斉合成の不斉補助基としての利用価値が高いと言える。

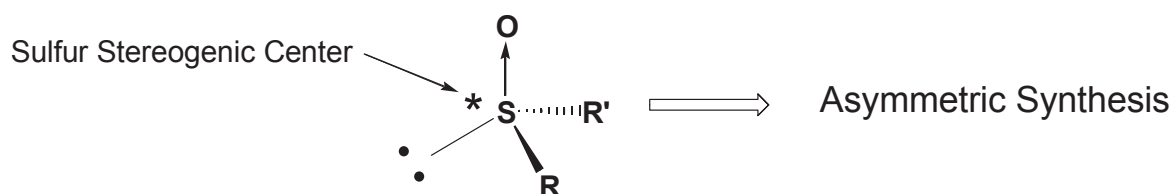
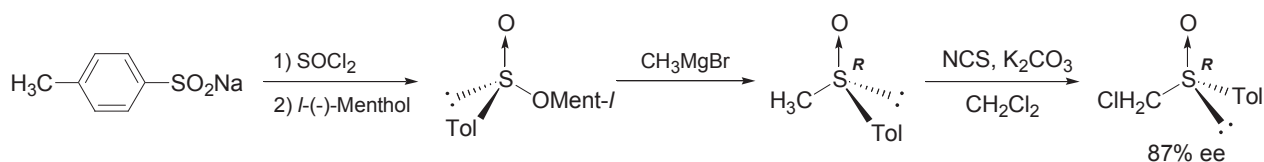


Figure 1-2

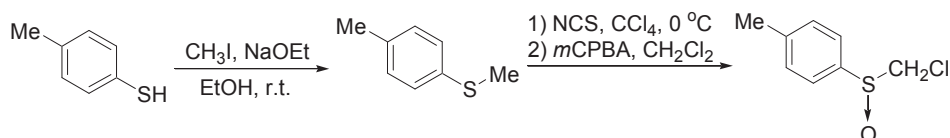
序論にて述べたように、佐藤らは 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対して *tert*-ブチルエステル類のリチウムエノラートを反応させると、スルホキシドからの 1,2-、1,3-不斉誘導又は 1,2-、1,4-不斉誘導を伴い不斉共役付加反応が起こり、立体特異的にエステル付加体が得られることを見出している。筆者はこのスルホキシドを用いた不斉共役付加反応に興味を持ち、本反応の基質検討によってスルホキシドからの 1,2-、1,3-、1,4-同時多点不斉誘導が起こるのではないかと考え、検討を行うこととした。本反応が実現できれば、α位とβ位がともに不斉制御されたカルボン酸誘導体の不斉合成が可能となる。

1-2. 光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドの合成

まず本反応の原料となる光学活性なクロロメチル *p*-トリルスルホキシドを合成した。Andersen らの方法¹⁹⁾に基づき、*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウムと塩化チオニルとの反応でスルフィン酸塩化物を合成し、その後 *l*-メントールとの反応でメンチルエステルを得た。メンチルエステルに対して CH_3MgBr を反応させメチル *p*-トリルスルホキシドとした。 α 位塩素化は佐藤らの方法²⁰⁾に基づき、メチル *p*-トリルスルホキシドに対してジクロロメタン中炭酸カリウム存在下、*N*-クロロスクシンイミド (NCS) を反応させることで (*R**S*)-クロロメチル *p*-トリルスルホキシドを 87% e.e. で得た。塩素化の際、立体反転を伴う α 位塩素化が起こるため、硫黄上の絶対立体配置は (*R*) となる。得られたクロロメチル *p*-トリルスルホキシドは、再結晶法により光学純度を 99% e.e. まで高めた。

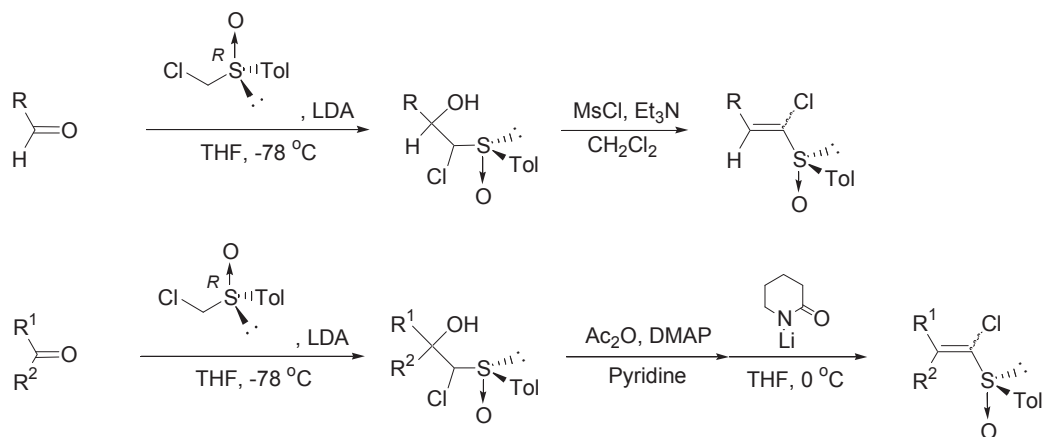


なおラセミ体のクロロメチル *p*-トリルスルホキシドは、下記の手法で合成した (スキーム 1-3)。*p*-トルエンチオールとヨードメタンとの反応でメチルトリスルフィドを合成し、NCS による塩素化に引き続き、*m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) によりスルフィドを酸化した。以降、光学活性体の不斉収率の決定を行う際の HPLC 用リファレンスとしてラセミ体を用いた。



続いて、アルデヒドまたは非対称ケトンから光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドを以下のように合成した (スキーム 1-4)。光学活性なクロロメチル *p*-トリルスルホキシドのリチウム α -スルフィニルカルバニオンとカルボニル化合物から、付加体アルコールを合成した。基質がアルデヒドの場合、過剰のトリエチルアミン存在下に第二級水酸基をメシル化することで、一気に *E*2 脱離を進行させ、2 工程高収率でビニルスルホキシドを得た。一方、基質がケトンの場合、アルコール体の第三級水酸基をアセチル化し、その

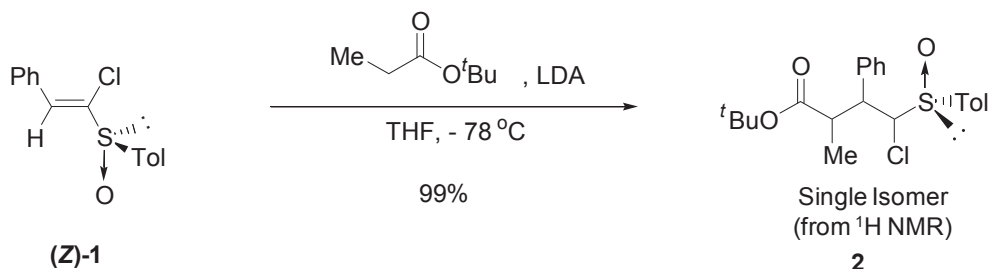
後塩基と反応させることにより、3工程高収率でビニルスルホキシドを得た。それぞれの合成法では幾何異性体が同時に生成するが、それらはいずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、以降の反応で使用した。



Scheme 1-4

1-3. 不斉エステル付加反応と生成物の立体配置の決定

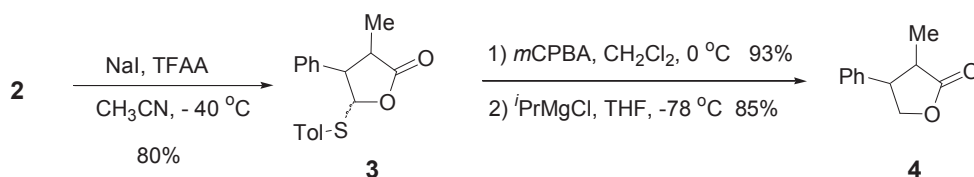
1-2 節の手法を用い、ベンズアルデヒドからビニルスルホキシドを合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により (**Z**)-**1** を単離した。エステル基質として α -モノ置換酢酸エステルであるプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルを用意した。これらの基質を用い、Ar 雰囲気下、THF 溶媒中 -78 °C で LDA とエステルから生成させたりチウムエノラートに対し、(**Z**)-**1** の THF 溶液を滴下した。



Scheme 1-5

その結果、期待通りスルホキシドからの 1,2-、1,3-、1,4-同時多点不斉誘導を伴い付加反応が進行し、エステル付加体 **2** を ¹H NMR 上単一の異性体としてほぼ定量的な収率で得ることに成功した。ここで得られたエステル付加体は不斉点を 4 つ有しており、理論上 8

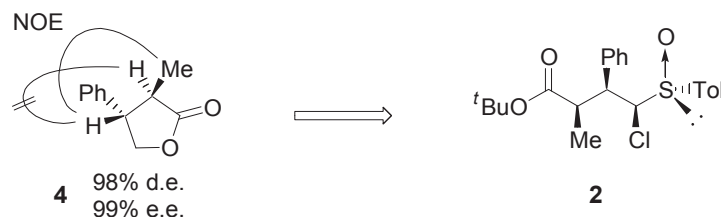
つのジアステレオマーが存在する。そこで得られた異性体の相対立体配置を決定する目的で、佐藤、清水らの報告²¹⁾に従い、スキーム 1-6 のような変換を行った。



Scheme 1-6

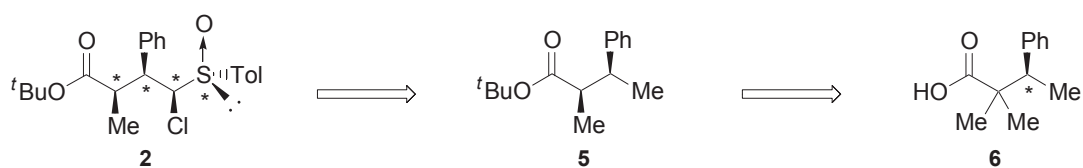
2 に対して NaI、無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) を反応させることで γ -スルファニル γ -ラクトン **3** を得た。この反応は、アシロキシスルホニウムイオンを経由してチオニウムカチオンが生成し、これに対してエステルからの分子内環化反応が進行したものである。著者らはこれを分子内 Pummerer 型環化反応と称している。続いてスルファニル基を *m*CPBA によりスルフィニル基へと変換した。最後に、低温下 Grignard 試薬を反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応が起こり、 γ -マグネシオ γ -ラクトンが生成する。反応を水でクエンチすることで、スルフィニル基が除去された γ -ラクトン **4** を高収率で得ることに成功した。

得られた γ -ラクトン **4** をキラル HPLC 分析したところ、ジアステレオマー過剰率およびエナンチオマー過剰率はそれぞれ 98% d.e.、99% e.e.であった。また、二次元 NMR 分析からカルボニル基の α 位、 β 位に存在する置換基の相対立体配置が *trans* であることを確認した。この結果から、エステル付加体 **2** の相対立体配置は下図に示した通りとなることが分かった。



Scheme 1-7

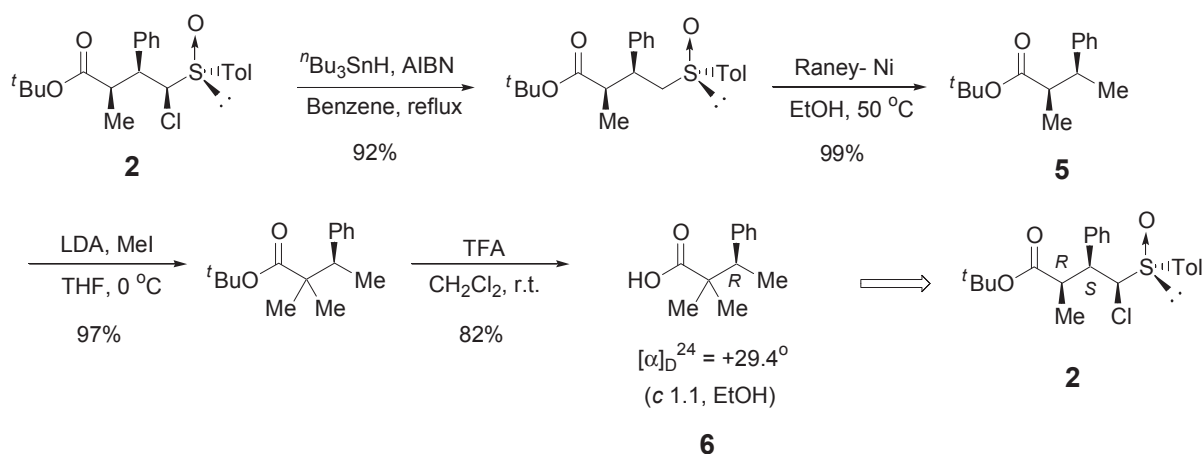
続いて絶対立体配置を決定するべく、エステル付加体 **2** を比旋光度が文献既知の化合物へと誘導し、比旋光度の符号を比較することとした。なお比旋光度の符号を比較するためには、不斉点が 1 つでなければならない。種々調査検討の結果、エステル付加体から誘導可能、かつ文献既知の化合物として 2,2-ジメチル 3-フェニルブタン酸 **6** を選択した (スキーム 1-8)。¹⁰⁾



Scheme 1-8

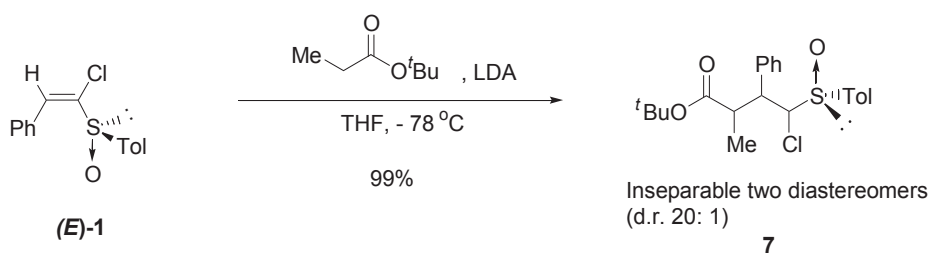
まずスキーム 1-9 に示す如く、エステル付加体 **2** に対して、 Bu_3SnH 、AIBN を反応させ、塩素原子をラジカル的に還元した。続いてエタノール中 50°C で Raney-Ni を反応させ、スルフィニル基を脱硫還元してエステル **5** を得た。**5** を LDA で扱いリチウムエノラートとした後、ヨードメタンを反応させてカルボニル基の α 位をメチル化した。最後にトリフルオロ酢酸 (TFA) によって *tert*-ブチルエステル基をカルボキシル基へと変換し、目的である 2,2-ジメチル 3-フェニルブタン酸 **6** を得た。

得られたカルボン酸の比旋光度を測定したところ、比旋光度の符号は正を示した。文献の構造と照らし合わせ、カルボニル基の β 位不斉炭素の絶対配置を *R* と決定した。この結果と先の相対配置の結果から、エステル付加体の絶対立体配置は、カルボニル基の α 位、 β 位の順に、*R*、*S* と決定することができた。



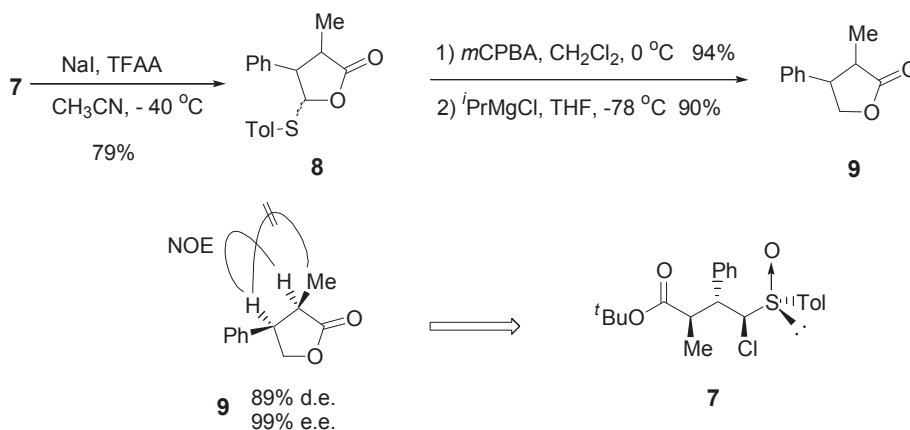
Scheme 1-9

続いて、ビニルスルホキシドの (*E*)体 (*E*)-**1** についても同様のエステル付加反応を検討した。その結果、期待に反してエステル付加体 **7** は分離困難な 2 つのジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマー混合比は ^1H NMR により 20:1 と決定した (スキーム 1-10)。



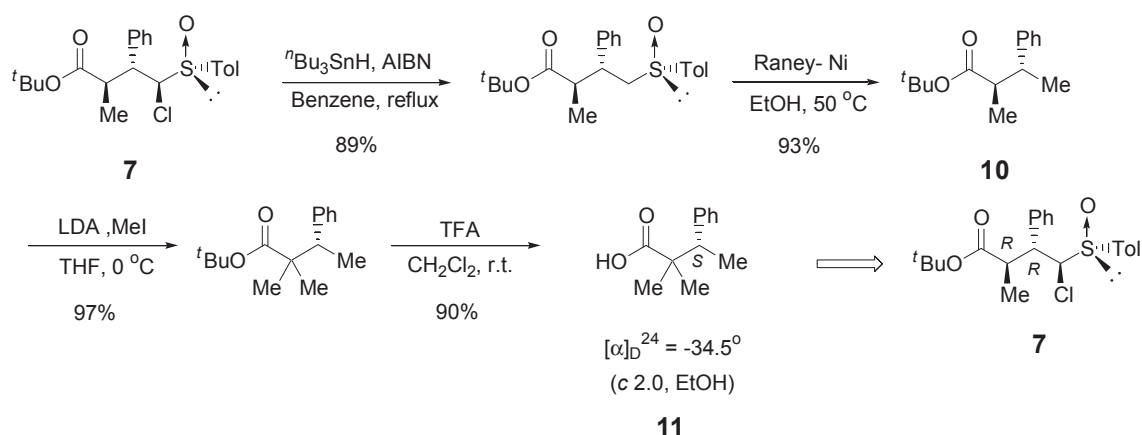
Scheme 1-10

エステル付加体 **7** の相対立体配置の決定、詳細なジアステレオマー過剰率ならびにエナンチオマー過剰率を決定する目的で、先と同様の工程により、**7** を γ -ラクトン **9** へと誘導した。**9** をキラル HPLC 分析したところ、ジアステレオマー過剰率ならびにエナンチオマー過剰率はそれぞれ 89% d.e.、99% e.e. であった。またこのときの HPLC チャートの解析から、エステル付加反応 **7** にて混在したマイナージアステレオマー成分はカルボニル基の α 位不斉炭素がエピ化したものであることが分かった。続いて先と同様にメジャージアステレオマーの二次元 NMR 分析を行った。その結果、カルボニル基の α 位および β 位に存在する置換基の相対立体配置は *cis* であり、エステル付加体 **7** の主ジアステレオマーの相対立体配置はスキーム 1-11 に示した通りであることが分かった。



Scheme 1-11

続いて先と同様の手法により絶対立体配置の決定を行った。エステル付加体 **7** をカルボン酸 **11** に誘導し、比旋光度の符号比較を行った。その結果、比旋光度の符号は負を示し、カルボニル基の β 位不斉炭素の絶対配置を *S* と決定することに成功した。この結果と先の相対配置の結果から、エステル付加体 **7** の絶対立体配置は、カルボニル基の α 位ならびに β 位の順に、*R, R* と決定することができた (スキーム 1-12)。



Scheme 1-12

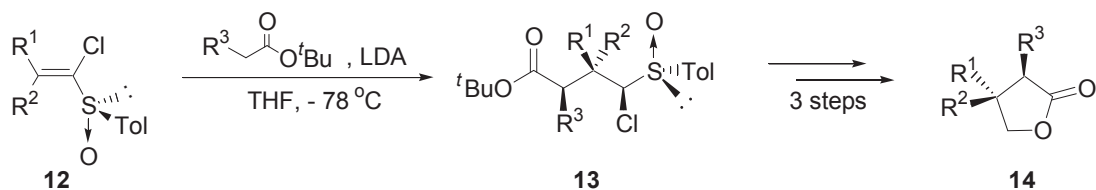
なお、本エステル付加反応で得られる各化合物の絶対立体配置は、佐藤らの以前の研究結果 (6), (7), (8) から予想される配置と一致する。今回の検討では (*E*) 体ビニルスルホキシドが基質の場合ではジアステレオ選択性が完全では無いものの、本エステル付加反応は十分な立体特異性があると言える。

1-4. 不斉エステル付加反応の基質一般性

続いて、本反応の基質一般性を検討した。ビニルスルホキシドとして、アリアルアルデヒド、アルキルアルデヒド、およびジアルキルケトン由来のビニルスルホキシドを用いた。なお、ビニルスルホキシド時点での光学純度は全て 99% e.e. である。エステルの基質として、プロピオン酸 *tert*-ブチル、ヘキサン酸 *tert*-ブチルをそれぞれ用いた。結果を表 1-1 に示す。

エントリー 1, 2 では、フェニル基を有する三置換ビニルスルホキシドに対してヘキサン酸 *tert*-ブチルエステルの付加反応を検討した。その結果、1-3 節で示したプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルの検討時と同様に、(*Z*)-ビニルスルホキシドに対する付加反応の際にはジアステレオ選択性は良好だが、(*E*)-ビニルスルホキシドを用いた場合にはジアステレオ選択性が低下することが分かった。エントリー 3 ~ 6 ではアルキル置換基を有する三置換ビニルスルホキシドに対する付加反応の検討を行ったが、結果は先とは逆となり、(*Z*)-ビニルスルホキシドの場合にジアステレオ選択性が低下した。傾向が逆転した原因は不明であるが、いずれもエステル α 炭素のエピマーがマイナージアステレオマーとして生成していることが HPLC 解析により確認できた。エントリー 7 ~ 10 ではアルキル置換基を有する四置換ビニルスルホキシドを検討した。その結果、いずれもジアステレオ選択性は良好であったが (*Z*)-ビニルスルホキシドを用いた際、ジアステレオ選択性が低下する傾向が見られた。

Table 1-1



Entry	Adduct 12				γ -Lactone 14 ^b			
	R ¹	R ²	R ³	Yield [%] ^a	Yield [%] ^c	d.e. [%]	e.e. [%] ^d	
1	Ph	H	ⁿ Bu	13a 99	14a 70	99	99	
2	H	Ph	ⁿ Bu	13b 99	14b 58	84	99	
3	PhCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	13c 99	14c 67	61	99	
4	H	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	13d 99	14d 48	98	99	
5	PhCH ₂ CH ₂	H	ⁿ Bu	13e 99	14e 50	47	99	
6	H	H	ⁿ Bu	13f 99	14f 48	99	99	
7	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	13g 92	14g 84	98	98	
8	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	13h 90	14h 87	95	99	
9	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	ⁿ Bu	13i 83	14i 65	97	99	
10	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂	ⁿ Bu	13j 86	14j 56	83	99	

^a Yield from 1-chlorovinyl *p*-tolyl sulfoxide **12**.

^b Diastereomeric excess and enantiomeric excess were determined by HPLC using chiral stationary column.

^c Three steps overall yield from adduct **13**.

^d Enantiomeric excess of major diastereomer.

以上の結果から、本反応はジアステレオ選択性が高く、また、エントリー 7～9 に示す通り、第四級不斉炭素構築にも有用である。

1-5. 反応機構の推定

本節では、本エステル付加反応におけるスルホキシドからの同時多点不斉誘導の推定反応メカニズムについて述べる。本反応では、ビニルスルホキシドとエステルエノラートの共役付加反応の際、C-C 結合が形成されると同時に不斉中心が 2 ヶ所同時に構築される。従って、ビニルスルホキシドとエステルエノラートのそれぞれの面選択性によって不斉誘導が起こっているものと考察される。本反応の不斉誘導メカニズムについて著者は、LDA から生成されるリチウムエノラートが (*Z*)-エノラートとして生成する事実²²⁾を踏まえ、図 1-3 に示すような 8 員環遷移状態 **1-A** および 6 員環遷移状態 **1-B** をそれぞれ考えている。

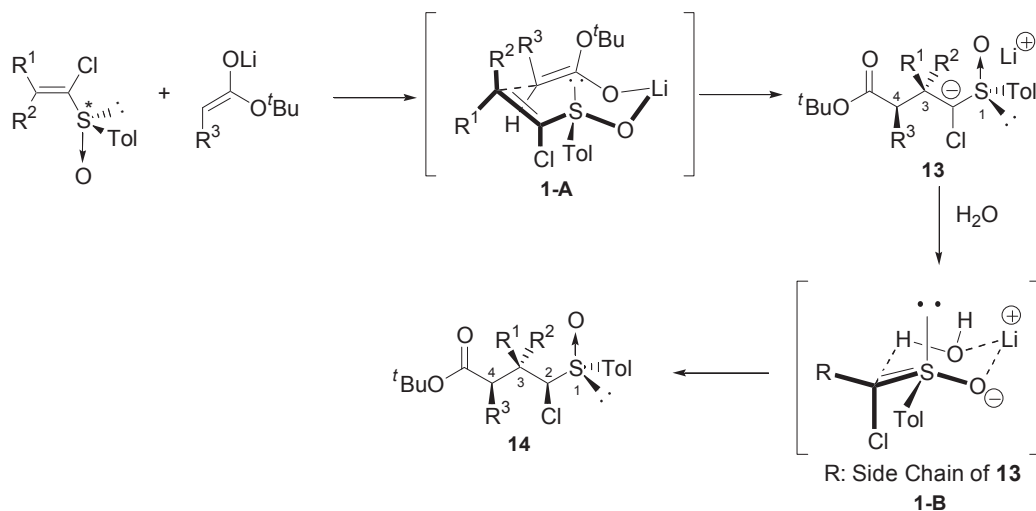


Figure 1-3

即ちエステル付加反応においては、配位能力の高いスルホキシドの酸素原子がリチウムカチオンに配位してエステルエノラートと共に 8 員環 **1-A** を形成することで反応が進行し、3 位と 4 位の不斉が構築されていると考えた。また付加反応後の α -スルフィニルカルバニオン **13** は、水クエンチ時に水およびリチウムカチオンとともに 6 員環 **1-B** を形成し、プロトン化の方向を決めていると考えた。それぞれ詳細に説明する。

リチウムエノラートとビニルスルホキシドの 8 員環遷移状態モデルは、図 1-4 に示すように配座 I ~ IV の 4 種を考えることができる（いずれも疑エクアトリアル位にトリル基が配置されるよう組んだ場合）。まず配座 I と IV においては、ビニルスルホキシドのビニル基とエステルエノラートのビニル基が平行配置をとっており、新たに生成する C-C 結合付近において置換基同士の立体反発が存在するため、比較的不安定な立体配座であると考察される。同様に配座 II と III を考えると、新たに生成する C-C 結合を軸とした Newman 投影式は図 1-5 のようになる。即ち、配座 II では置換基同士が立体反発を避けるために十分なねじれ形 (R^2 と H がアンチペリプラナーの関係) を形成できることに対し、配座 III では十分なねじれ形を形成できず立体反発が生ずる。

以上のことから、置換基同士の立体反発がより小さい『かんむり型配座 II』が本反応の遷移状態となっている可能性が高いと考えている。なお実験事実としては、エステル付加体の α 位炭素に由来するエピ体を得られており、 β 位炭素に由来するエピ体は得られていない。この事実から、これら立体配座のエネルギーは、 $II < I \ll III, IV$ の順であると予想している。

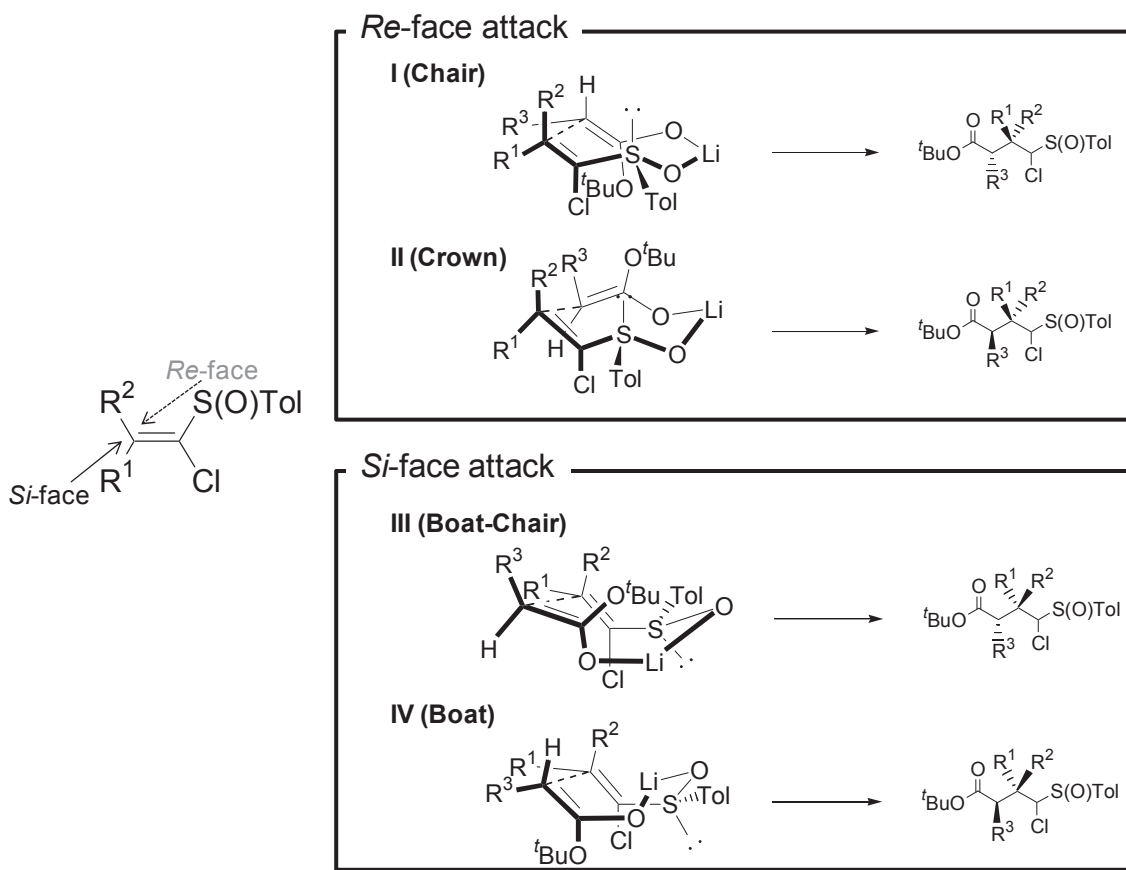


Figure 1-4

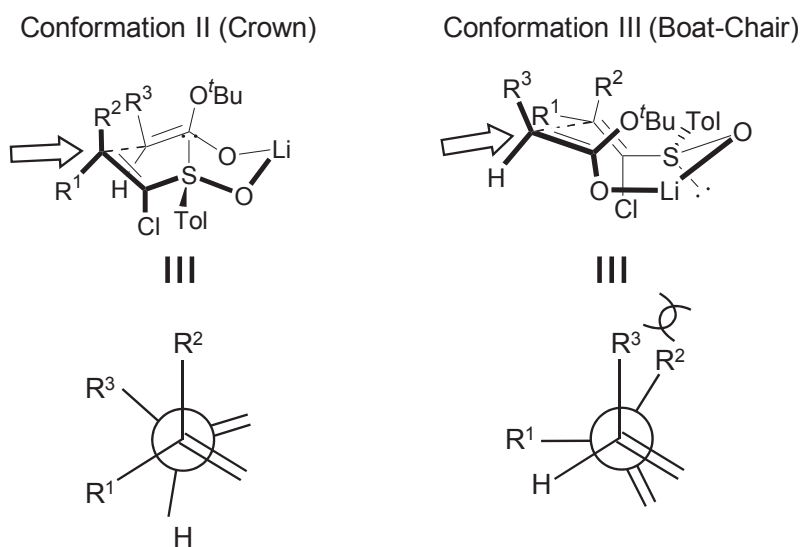
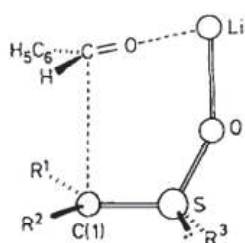


Figure 1-5

また、エステル付加反応後はリチウム α -スルフィニルカルバニオンが生成するが、スルホキシドの α 位不斉炭素由来のジアステレオマーが生成した例が無いことから、プロトン化の方向が決まっていると考えられる。今回の検討では立体構造は決定しなかったが、過去の検討ではスルホキシドの α 位不斉炭素は *S* と決定されており 6b)、今回の検討で得られたエステル付加体も同様の立体配置を取っていると考えられる。

Boche らは、リチウム α -スルフィニルカルバニオンと酸素原子を有する求電子剤（ベンズアルデヒド）との反応において、その立体選択性が発現する機構を図 1-6 に示すような、リチウムカチオンに対して求電子剤の酸素原子とスルフィニル基の酸素原子が配位した 6 員環遷移状態にて説明している。²³⁾ 本反応においても同様に 6 員環を形成することで立体選択性が説明できるため、本反応は **1-B** の機構で進行していると考えている。



Scheme 2. Model of the addition of α -sulfinyl "carbanions" (with the bonding situation at C(1), S, O, and Li as in **1a**) to benzaldehyde. **1a**: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; **1b**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{S-}p\text{-tolyl}$, $R^3 = p\text{-tolyl}$ [10a, b]; **1c**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = p\text{-tolyl}$ [10d]; **1d**: $R^1, R^2 = \text{H}$, C_6H_5 , $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ [10e].

Angew. Chem. Int. Ed. **1986**, *25*, 1011.

Figure 1-6

1-6. 総括

光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対する *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートの共役付加反応は、スルホキシドからの 1,2-、1,3-、1,4-同時多点不斉誘導を伴い進行することを見出した。

光学純度を決定するため、エステル付加体から 3 工程を経て γ -ラク톤を合成した。 γ -ラク톤のキラル HPLC 分析の結果、基質によってジアステレオマー過剰率に若干の差異はあるものの、エナンチオマー過剰率は非常に良好であった。

絶対立体配置を決定するため、エステル付加体から 4 工程で、比旋光度が文献既知のカルボン酸に誘導した。本誘導体の旋光度の符号を文献と比較したところ、エステル付加体の絶対立体配置は当初期待した通りの結果となった。本反応の基質一般性の検討では、様々な基質において本反応は高いジアステレオ選択性を伴い進行することが分かり、 β 位が第四級炭素となるエステル付加体も非常に良好な光学純度で得ることに成功した。

本反応のメカニズムを考察したところ、本反応はビニルスルホキシドとエステルエノラートによる 8 員環遷移状態を経由して進行すると予想され、最も立体障害の少ない配座である『かんむり型配座』をとることによって、不斉誘導が起こるものと考察した。また、スルフィニル基の α 位炭素は、水クエンチの際に 6 員環遷移状態を経由して進行し、その不斉が誘導されているものと考察した。

以上により、1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対するエステルリチウムエノラートの不斉共役付加反応を鍵反応とするカルボン酸誘導体の新規不斉合成法を確立した。本反応は、高い光学純度で隣接する不斉炭素を同時に構築することができ、かつ第四級不斉炭素構築にも応用可能な不斉合成法である。

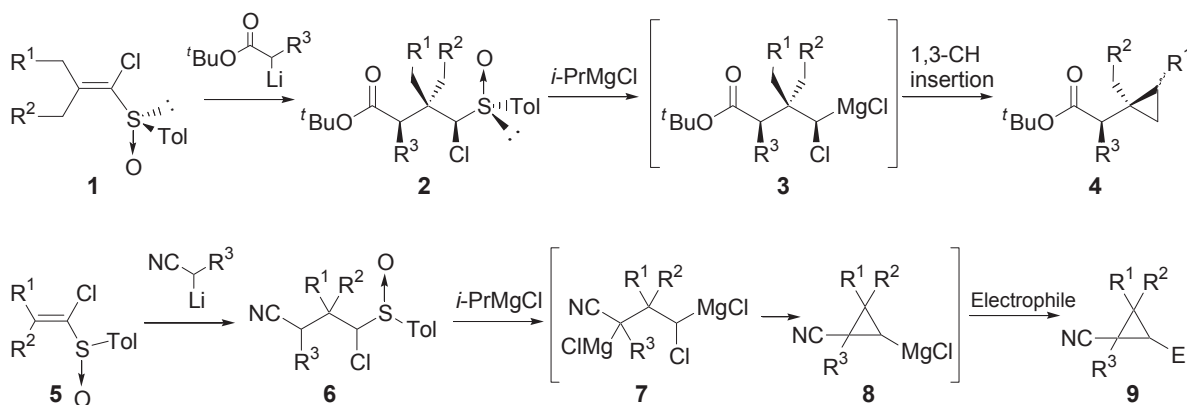
第二章

4-クロロ-4-(*p*-トリルスルフィニル)ブタン酸エステルを活用する シクロプロパンカルボン酸類の不斉合成

2-1. 緒言

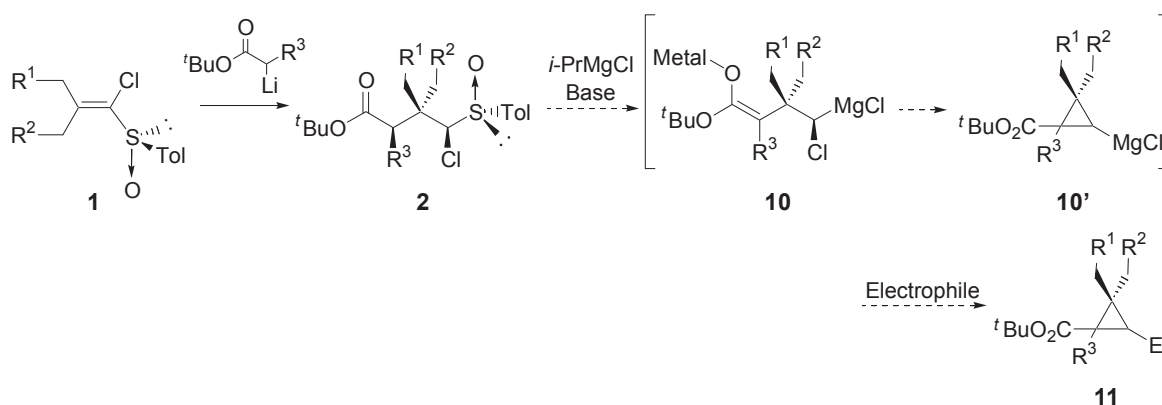
著者は、第一章にて開発した 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドへのエステル付加反応で得られるエステル付加体の構造的特徴に着目し、種々の有用な化合物への誘導を考えた。同様の検討は本研究室で以前にも行われており、その一部を概説する。

佐藤、緒方らは、ビニルスルホキシド **1** とエステルエノラートから合成したエステル付加体 **2** に対してトルエン中 *i*PrMgCl を反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応によりマグネシウムカルベノイド **3** が生成し、この活性種が反応系中で立体特異的な 1,3-CH 挿入反応を起こしシクロプロパン **4** を与えることを見出した (スキーム 2-1)。一方で佐藤、齋藤らは、エステルの代わりにニトリルを用いており、同様の反応にて得られたニトリル付加体 **6** に対する *i*PrMgCl との反応を検討した。その結果、先のエステル付加体の反応結果とは異なり、過剰量の *i*PrMgCl がニトリルの α 位水素を引き抜きシアノ α -カルバニオン **7** が生成、このカルバニオンがマグネシウムカルベノイドに対して分子内求核置換反応を起こすことで、シアノシクロプロパン **9** (E=H) が得られることが分かった。分子内求核置換反応後にはマグネシウムカルバニオン **8** を生じるが、このカルバニオンは求電子剤と反応でき、**9** (E=PhCO 等) が生成することを報告した。^{10b), 24)}



Scheme 2-1

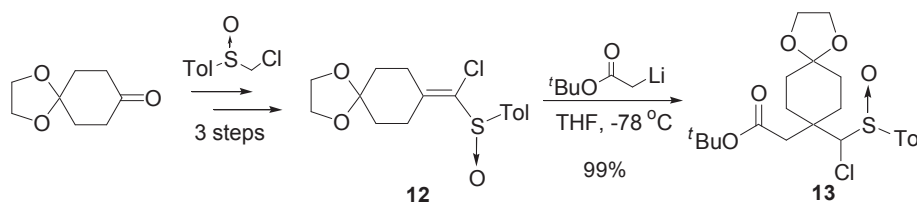
上記検討結果を基に著者は、ビニルスルホキシド **1** から合成したエステル付加体 **2** に対して *i*PrMgCl を反応させた後、1,3-CH 挿入反応が起こる前に、エステル基を塩基によりエノラートにすることができれば、カルベノイド中間体 **10** が生成し、エステルエノラートのカルベノイドに対する分子内求核置換反応が起こり、**11** (E=H) が得られるのではないかと考えた (スキーム 2-2)。反応後に生成するマグネシウムカルバニオン **10'** は求電子剤によりトラップできる可能性があり、エステル付加体から一挙に多置換シクロプロパンカルボン酸 **11** が得られると期待できる。先々のエステル付加反応の不斉誘導を利用すれば、光学活性なシクロプロパンカルボン酸類の合成も期待できる。



Scheme 2-2

2-2. マグネシウムカルベノイドに対するエステルエノラートの分子内求核置換反応の検討

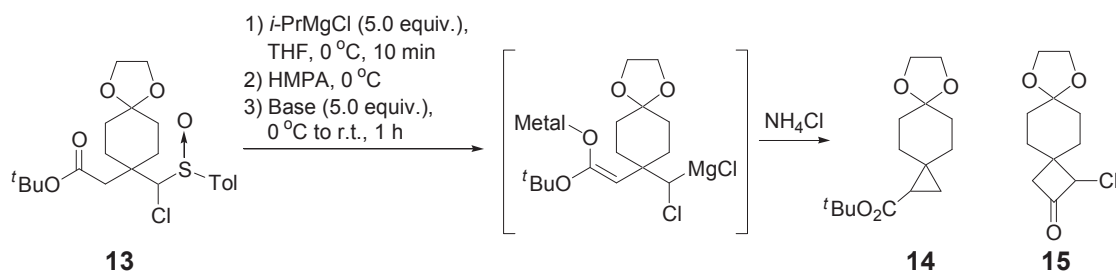
1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オンとクロロメチル *p*-トリルスルホキシドを出発原料として、ビニルスルホキシド **12** を合成した。**12** に対し、酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを反応させ、鍵反応の原料となるエステル付加体 **13** を合成した (スキーム 2-3)。



Scheme 2-3

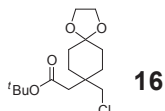
得られたエステル付加体 **13** を用い、鍵反応におけるエノラート生成のための塩基として、*i*PrMgCl、NHMDS、KHMDS、LiHMDS、LDA を検討した (表 2-1)。*i*PrMgCl との反応の検討では、THF 中にて、塩基兼スルホキシド-マグネシウム交換反応のための Grignard 試薬としての役割も兼ねて合計 7 当量を一気に添加し、10 分攪拌後 HMPA を添加した。その他の塩基に関しては、THF 中で①Grignard 試薬添加、②HMPA 添加、③塩基添加、の順で操作を行った。

Table 2-1



Entry	Base	Yield [%]	
		14	15
1 ^a	<i>i</i> PrMgCl (total 7 equiv.)	15	20
2	NHMDS	75	22
3	KHMDS	78	21
4	LHMDS	62	35
5	LDA	37	-

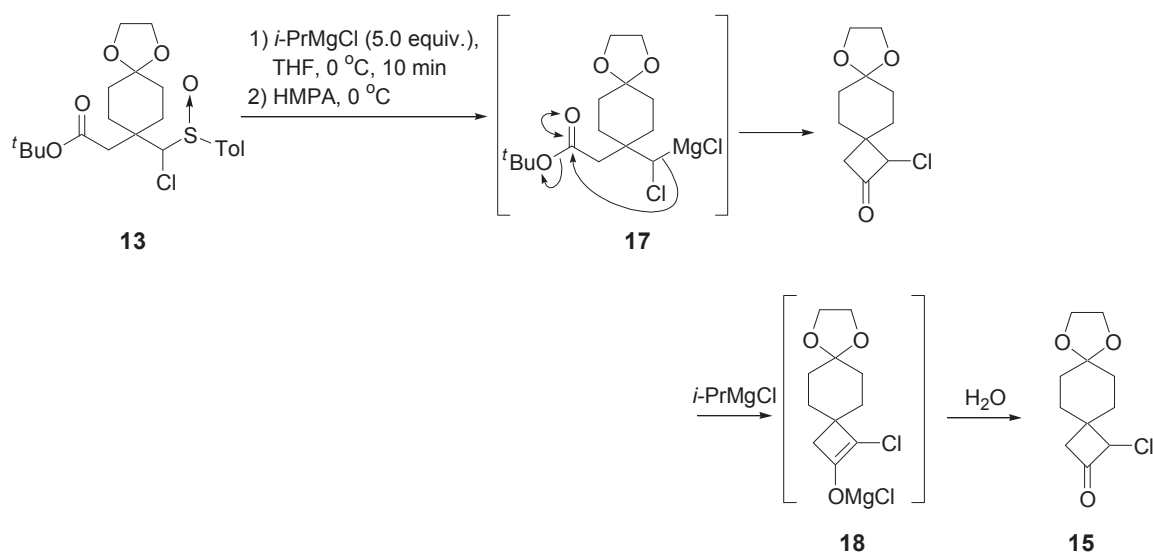
^a Compound **16** was obtained in 60% yield.



*i*PrMgCl を用いた場合、期待していたシクロプロパンカルボン酸エステル **14** は収率 15%程度に止まり、カルベノイドのプロトン化に由来する化合物 **16** が主生成物として収率 60%で得られた (エントリー 1)。同時に、エステル基に対するカルベノイドからの分子内求核アシル置換反応に伴う生成物シクロブタノン **15** が収率 20%で得られた。なお過去の検討において、トルエン溶媒中で確認された 1,3-CH 挿入反応によるシクロプロパン化合物は確認されなかった。これは、溶媒を THF-HMPA 混合溶媒に変更した効果であると考えている。HMDS 系の塩基を用いた場合は、カウンターカチオンの金属種に依らず、高収率で目的の生成物が得られた (エントリー 2~4)。幸いなことにカルベノイドのプロトン化体 **16** は全く確認されなかったものの、期待に反して収率 20~30%程度でシクロブタノン **15** の生成を確認した。LDA を用いた場合は、収率 37%で目的物を得た (エントリー 5)。なおこの条件の反応における副生成物の構造決定には至っていない。

以上の結果から、本反応に最適な塩基は HMDS 系の塩基であることが分かったため、以降の検討では NHMDS を用いた。

なお、シクロブタノン **15** は次に示す機構で生成したものと考えている(スキーム 2-4)。即ち、マグネシウムカルベノイド **17** が生成した後、HMPA によりマグネシウムカルベノイドの求核性が向上し、分子内求核アシル置換反応が直ちに進行する。生成したケトン **15** は未反応のカルベノイド又は後に添加する塩基により直ちにカルボニル基の α 位プロトンが引き抜かれ、エノラート **18** を形成したものと予想される。



Scheme 2-4

続いて最適な反応溶媒と基質濃度とを検討した。ここまでは THF-HMPA 混合溶媒系を用いて反応を検討したが、HMPA は比較的発がん性が高いため、より汎用性のあるルイス塩基として DMPU を用い、THF-DMPU 混合溶媒系に変更して検討した(表 2-2)。

検討の結果、DMPU の割合が増えるとシクロブタノンの収率が低くなる傾向がみられた(エントリー 2~4)。この結果は、DMPU によりエノラート生成速度が向上した(=マグネシウムカルベノイドのエステル基に対する分子内求核アシル置換反応より速い)ことを示す。基質濃度は 0.06 mol/L が最適であった。以上の結果より、THF-DMPU 混合溶媒(混合比 1:1)、基質濃度 0.06 mol/L を本反応の最適条件とした。

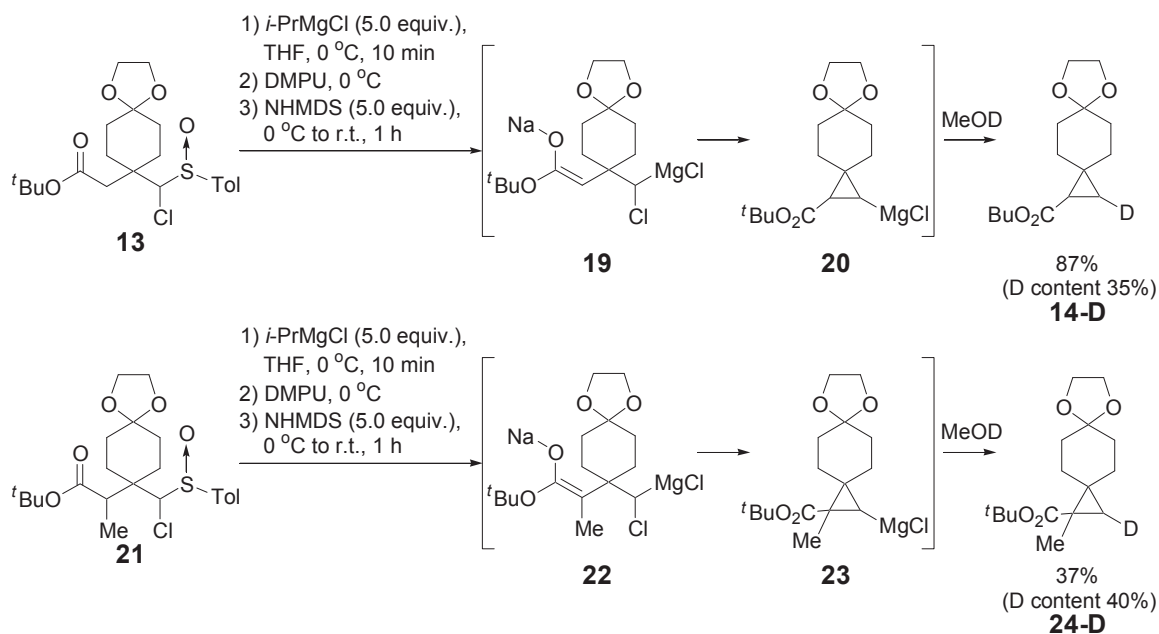
Table 2-2

1) *i*-PrMgCl (5.0 equiv.),
 THF, 0 °C, 10 min
 2) Additive, 0 °C
 3) NHMDS (5.0 equiv.),
 0 °C to r.t., 1 h

NH₄Cl

Entry	Substrate Conc. [mol/L]	Additive	THF/Additive [vol: vol]	Yield [%]	
				14	15
1	0.02	HMPA	10:1	75	22
2	0.02	DMPU	10:1	63	18
3	0.02	DMPU	2.5:1	79	9
4	0.02	DMPU	1:1	66	6
5	0.06	DMPU	1:1	87	7
6	0.1	DMPU	1:1	71	22

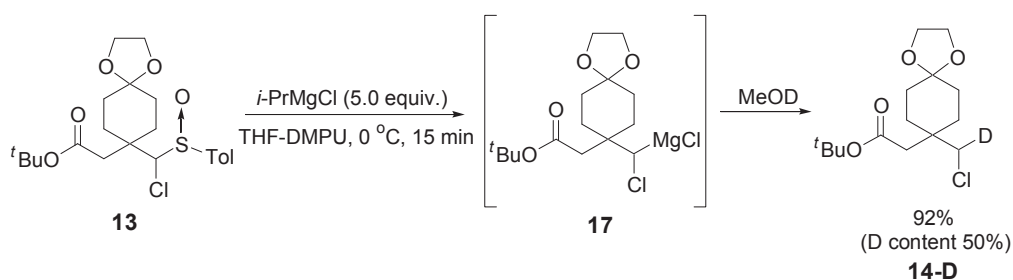
本反応が期待通りマグネシウムカルベノイドに対するエステルエノラートの分子内求核付加反応であるならば、環化反応後、シクロプロピルマグネシウムクロリド **20** が生成していると考えられる (スキーム 2-5)。そこで、**20** の求電子剤によるトラップを検討するべく、まず重メタノールによる反応停止を試みた。



Scheme 2-5

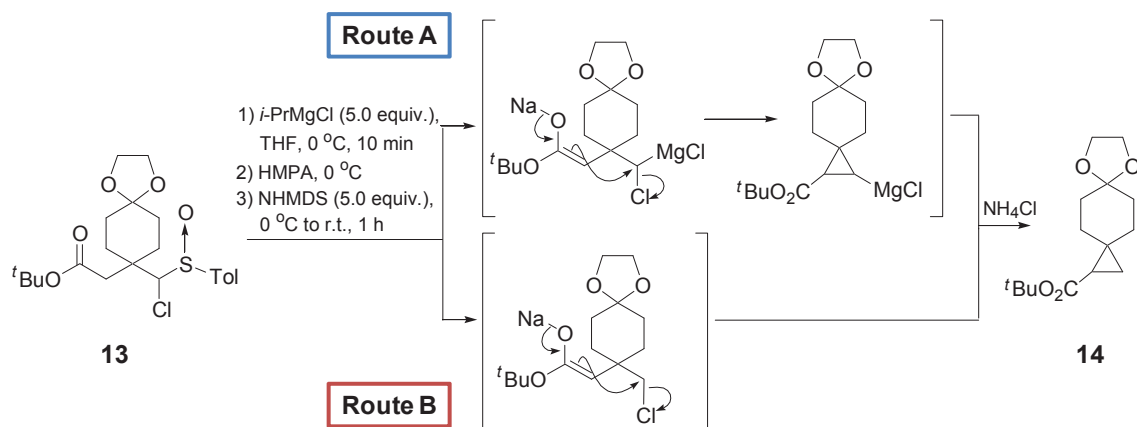
その結果、期待に反して目的物 **14-D** の重水素化率は 35%程度に留まった。酸性度の高いエステルの α 位プロトンによる重水素化率低下を懸念し、エステル α 位に置換基を導入した基質 **21** についても検討したが、**24-D** の重水素化率は 40%であった。

重水素化率の低下原因を探るべく、まずどの時点で重水素化率低下が起こったか検討した。即ち、THF-DMPU 混合溶媒中でマグネシウムカルベノイド **17** を生成させ、15 分後に重メタノールにより反応停止し、**14-D** の重水素化率を測定した (スキーム 2-6)。



Scheme 2-6

その結果、**14-D** は収率良く回収できたが、その重水素化率はわずか 50%であった。このことから、マグネシウムカルベノイドの時点で一部プロトン化が進行していると予想され、本反応では下記のような 2 種の反応が進行していると考えられる (スキーム 2-7)。



Scheme 2-7

ルート A: マグネシウムカルベノイドに対するエステルエノラートの求核置換反応。シクロプロパン環上が重水素化される。

ルート B: マグネシウムカルベノイドがプロトン化を受け、生成したクロロメチル化合物に対するエステルエノラートの求核置換反応。シクロプロパン環上が重水素化されない。

なお、マグネシウムカルベノイドのプロトン源は不明であるが、塩基 NaHMDS の反応後生成物であるヘキサメチルジシラザンの可能性、または、溶媒 THF の可能性、を考えている。マグネシウムカルベノイドのマグネシウムに対して THF が配位するならば、マグネシウムの Lewis 酸性により THF の 2 位プロトンが活性化され、THF の脱プロトン化分解が起こった可能性は十分考えられる。なおこの反応を抑制するため、 -78°C で反応を行ったが、プロトン化は抑制されるかわりに分子内環化反応が進行しづらくなった。

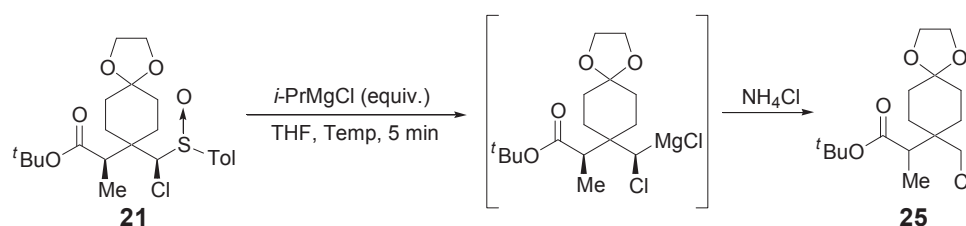
以上の結果から著者は、マグネシウムカルベノイドに対するエステルエノラートの分子内求核置換反応と、ワンポットでの求電子剤によるトラップは困難であると結論付けた。

2-3. クロロメチル化合物に対するエノラートの分子内求核置換反応の検討

2-2 節で示した方法では、最適条件においてもわずかに副生成物としてシクロブタノンが得られた。そこで、より高収率かつ副生成物が生じない手法の開発を目指し、検討した。すなわち、マグネシウムカルベノイドのプロトン化体であるクロロメチル化合物を一度単離し、エステルエノラートの分子内求核置換反応について検討した。

まず、クロロメチル化合物を得る条件の最適化を検討した (表 2-3)。過去の検討では、エステル付加体に対して $i\text{PrMgCl}$ をトルエン溶媒中で反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応により生成したマグネシウムカルベノイドは 1,3-CH 挿入反応を起こし、望まないシクロプロパンが得られることが分かっている。そこで、スルフィニル基の除去のみが起こる条件として THF 溶媒を選択し、反応温度と Grignard 試薬の当量を検討した。その結果、 -60°C 、3.5 当量において最も高い収率でクロロメチル化合物 **25** を得ることに成功した (エントリー 4)。

Table 2-3



Entry	Temp [$^{\circ}\text{C}$]	Equiv. of $i\text{PrMgCl}$	Yield [%]
			25
1 ^a	-78	3.0	46
2	-78	5.0	93
3	-60	3.0	89
4	-60	3.5	93

^a 50% of **21** was recovered.

続いて、分子内求核置換反応の最適反応条件の検討を行った。2-2 節での検討結果に基づき、塩基は NHMDS を選択することとし、溶媒及び添加剤を検討した (表 2-4)。その結果、THF-DMPU (1:1) 混合溶媒において最も高い収率で本反応は進行し、目的物であるシクロプロパンカルボン酸エステルを得ることに成功した (エントリー 4)。

Table 2-4

Reaction scheme: **25** $\xrightarrow[\text{Solvent, 0 } ^\circ\text{C to r.t., 24 h}]{\text{NHMDS (1.5 equiv.)}}$ **24**

Entry	Solvent	ratio	Yield [%]	
			25	24
1	THF	-	96	0
2	THF-HMPA	10:1	46	48
3	THF-DMPU	10:1	73	22
4	THF-DMPU	1:1	0	96

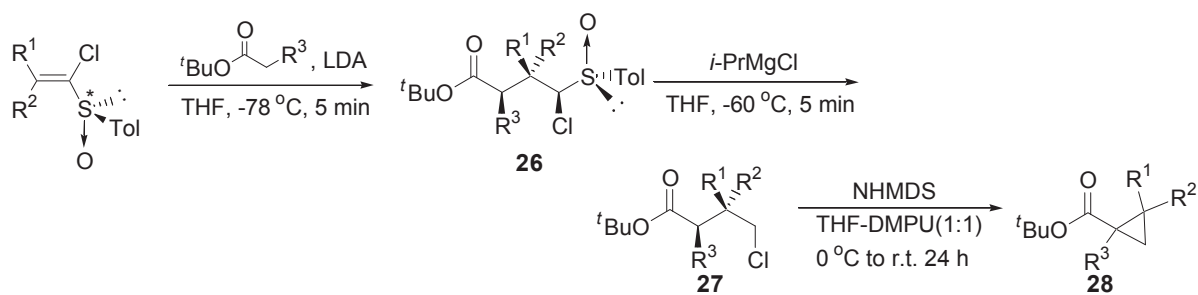
2-4. エノラートの分子内求核置換反応の基質一般性検討

続いて、本反応の基質一般性を探るべく、様々な基質について本反応を検討した (表 2-5)。

スルホキシドの基質として、中員環～大員環 (エントリー 1～4)、鎖状アルキル基 (エントリー 5)、非対称鎖状アルキル基 (エントリー 6, 7) を有するビニルスルホキシドを検討した。またエステルの基質としては、 α 位が無置換 (エントリー 1～7) の他、 α 位に鎖状アルキル基 (エントリー 8, 9)、ヘテロ原子 (エントリー 10, 11) を有する、いずれも *tert*-ブチルエステルを検討した。

その結果、いずれの基質においても、ビニルスルホキシドに対するエステルの共役付加反応、脱スルフィニル化反応、環化反応が高収率からほぼ定量的な収率で進行し、それぞれ対応する化合物 **26**～**28** を得ることに成功した。なお、ベンジルオキシ酢酸 *tert*-ブチルエステル、*N,N*-ジベンジルグリシン *tert*-ブチルエステルを用いた場合 (エントリー 10, 11) では、エノラートの求核性が低いため、エステル付加反応ならびに環化反応の条件を変更した。また、非対称なビニルスルホキシドを基質として用いた場合 (エントリー 6, 7) は、最終生成物であるシクロプロパンカルボン酸エステルは分離困難な幾何異性体混合物として得られたが、その異性体比 (*trans*:*cis*) は 20:1 と高い選択性が見られた。この結果は、エノラートがエステルの β 位置換基との立体反発を避けるようにクロロメチル基への求核置換反応が進行したため、この選択性が生じたと考えている。

Table 2-5



Entry	Vinyl Sulfoxide		Ester	Yield [%]					
	R ¹	R ²	R ³	26	27	28	28	28	28
1		-(CH ₂) ₄ -	H	26a	98	27a	88	28a	96
2		-(CH ₂) ₅ -	H	26b	97	27b	95	28b	99
3		-(CH ₂) ₇ -	H	26c	97	27c	86	28c	95
4		-(CH ₂) ₁₄ -	H	26d	98	27d	90	28d	99
5	PhCH ₂ CH ₂ -	PhCH ₂ CH ₂ -	H	26e	96	27e	93	28e	93
6	PhCH ₂ CH ₂	H	H	26f	98	27f	97	28f	99 ^a
7	H	PhCH ₂ CH ₂ -	H	26g	99	27g	99	28g	99 ^a
8		-(CH ₂) ₅ -	Me	26h	99	27h	93	28h	96
9		-(CH ₂) ₅ -	PhCH ₂ CH ₂ -	26i	99	27i	92	28i	94
10		-(CH ₂) ₅ -	BnO-	26j	94 ^b	27j	88 ^c	28j	92
11		-(CH ₂) ₅ -	Bn ₂ N-	26k	96 ^b	27k	90 ^c	28k	96

^a *trans*: *cis* = 20: 1

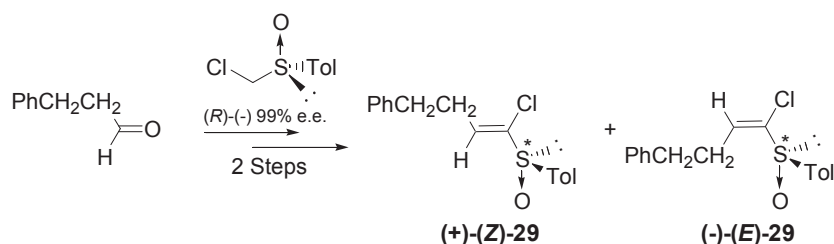
^b Enolate addition reaction was performed at -45 °C for 1 h.

^c Intramolecular substitution reaction was performed under reflux condition.

以上の結果より、本反応は様々な基質について適用可能であることが分かった。

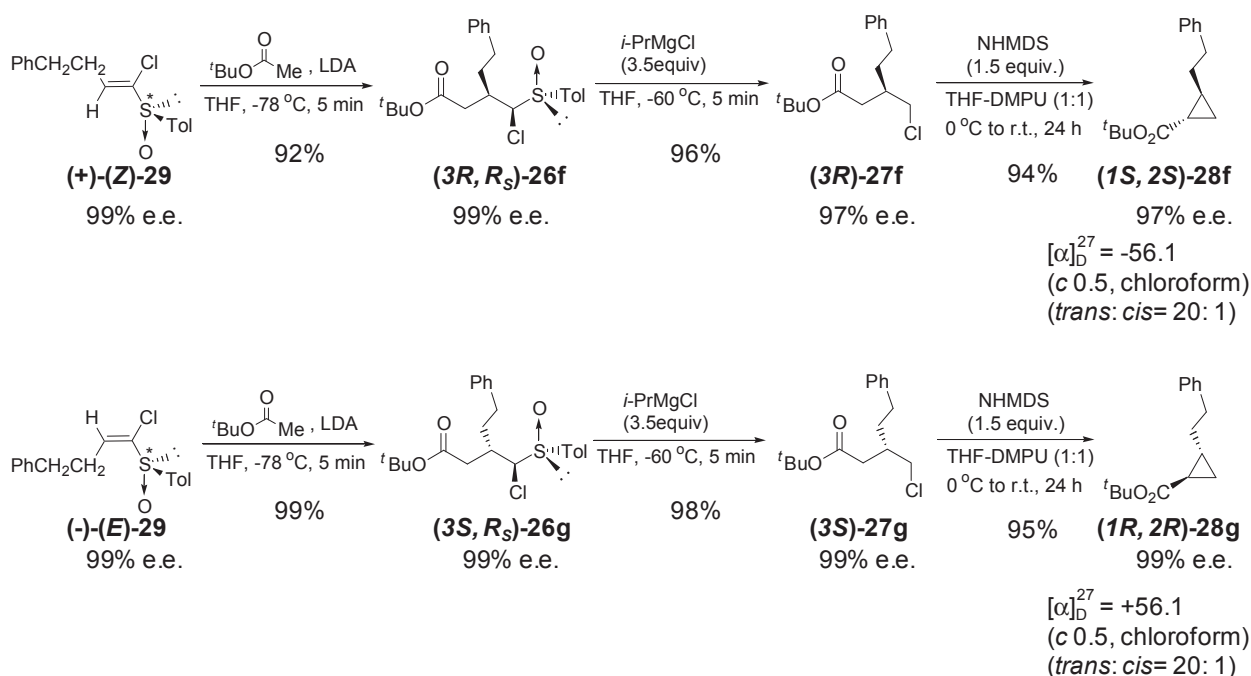
2-5. 光学活性なシクロプロパンカルボン酸エステルの合成

本反応において、用いるクロロメチル *p*-トリルスルホキシドを光学活性体とすることで、不斉合成が可能ではないかと考え検討した。光学純度 99% e.e. の (*R*_S)-クロロメチル *p*-トリルスルホキシドと 3-フェニルプロピオンアルデヒドを用い、ビニルスルホキシド **29** をそれぞれ 99% e.e. で得た (スキーム 2-8)。



Scheme 2-8

(*E*)体ならびに(*Z*)体のそれぞれのビニルスルホキシドに対し、酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを共役付加させ、エステル付加体 **26f**、**26g** をそれぞれ単一の異性体として得た (スキーム 2-9)。次に *i*-PrMgCl との反応で脱スルフィニル化反応を行い、鍵反応原料であるクロロメチル化合物 **27f**、**27g** を得た。このとき、**27f** において光学純度のわずかな低下が見られたが、原因は定かでは無い。得られた基質を鍵反応に付したところ、期待通りの分子内環化反応が進行し、それぞれ *trans*: *cis*=20: 1 の比率で、目的物である光学活性なシクロプロパンカルボン酸エステル **28f**、**28g** を得ることに成功した。**28f**、**28g** の2つの立体異性体の内、主生成物である *trans* 異性体はそれぞれ出発原料であるビニルスルホキシドの幾何異性に起因した立体構造を有しており、比旋光度の符号はそれぞれ逆を示した。



Scheme 2-9

以上の結果から、本章で記述した合成法により光学活性なシクロプロパンカルボン酸エステルの合成に成功した。出発原料であるビニルスルホキシドの幾何異性体を適切に選択することによって、異なる立体化学を有する不斉なシクロプロパンカルボン酸エステルを作り分けることができる。

2-6. 総括

1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対するエステルエノラートの共役付加反応生成物であるエステル付加体に対して *i*PrMgCl を反応させ、マグネシウムカルベノイドを生成した。分子内のエステル基を NaHMDS で取り扱ってエノラート化すると、マグネシウムカルベノイドに対するエステルエノラートの分子内環化反応が起こり、期待通り、シクロプロパンカルボン酸エステルを得ることに成功した。このとき、マグネシウムカルベノイドの分子内求核アシル化が起こったシクロブタノンも同時に得られた。

副反応であるシクロブタノン生成を抑制するため、マグネシウムカルベノイド生成後、反応を停止してクロロメチル化合物を単離した後に、NaHMDS によりエステルエノラートを生成させ分子内環化させることとした。その結果、期待通り高収率で分子内環化が進行し、シクロプロパンカルボン酸エステルを得ることに成功した。また本反応を光学活性体に適用し、光学活性なシクロプロパンカルボン酸エステルの不斉合成に成功した。

以上により、1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドを活用したシクロプロパンカルボン酸類の新規合成法ならびに不斉合成法を確立した。

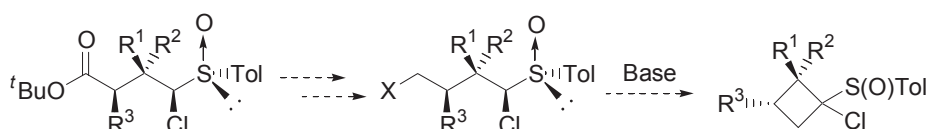
第三章

シクロブチルマグネシウムカルベノイドの 1,2-CC 挿入反応による アルキリデンシクロプロパン類の不斉合成

3-1. 緒言

著者は、第一章にて開発したエステル付加反応で得られるエステル付加体の下記の構造的特徴に着目し、シクロブタン化合物への変換ができるのではないかと考えた（スキーム 3-1）。

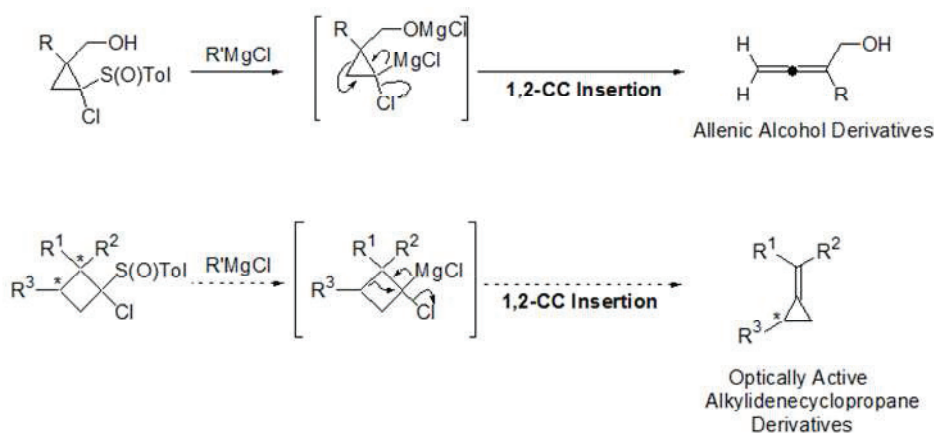
1. カルボニル炭素からスルフィニル基の α 炭素まで 4 炭素を有している。
2. スルフィニル基の α 炭素上には、容易にアニオンを生成させることができる。
3. エステル基は脱離基に変換可能である。



Scheme 3-1

本変換が可能であれば、1-クロロシクロブチルスルホキシドが得られる。この基質は、Grignard 試薬との反応でシクロブチルマグネシウムカルベノイドを生成し、カルベノイド特有の反応への展開が期待できる。カルベノイド特有の反応とは、序論でも述べた通り、①求核剤と引き続く求電子剤との反応による 2 つの置換基の挙構築反応、②骨格転位反応、の 2 種である。特にシクロブチルマグネシウムカルベノイドはそれ自体の骨格が歪んでいるため、特に②骨格転位反応が起こるものと期待した。

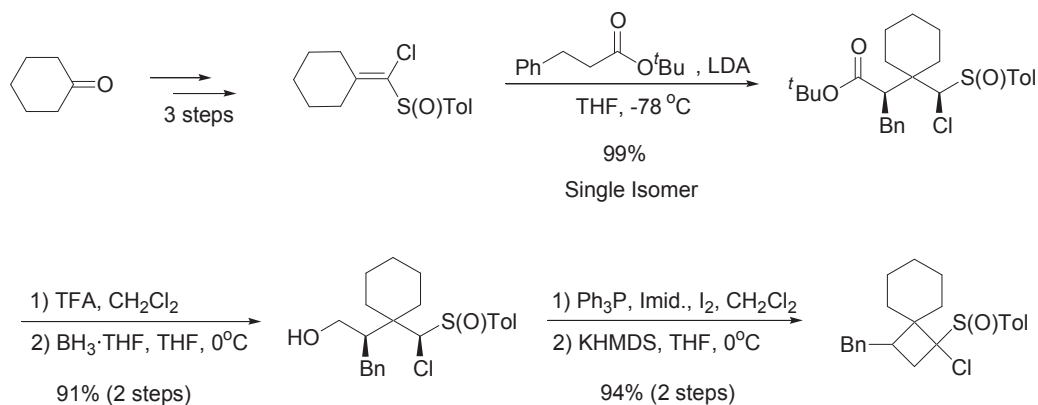
序論でも述べた通り、佐藤らの過去の検討では、歪みのある炭素上のカルベノイドであるシクロプロピルマグネシウムカルベノイドは、その歪みを解消するために Doering-LaFlamme 型の 1,2-CC 挿入反応を起こし、対応するアレン化合物を生ずることを報告している（スキーム 3-2）。シクロブチルマグネシウムカルベノイドにおいても同様に、1,2-CC 挿入反応が起こるのであれば、アルキリデンシクロプロパンが得られる可能性がある。また、第一章で記したように、光学活性なビニルスルホキシドを出発原料として用いれば、エステル付加反応、上述の挿入反応を経て、不斉制御が成された光学活性なアルキリデンシクロプロパンが合成できるのではないかと考え検討した。



Scheme 3-2

3-2. 1-クロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドの合成

本研究の出発物質である 1-クロシクロブチル *p*-トリルスルホキシド **4** の合成を検討した (スキーム 3-3)。なお、検討段階で用いる基質は全てラセミ体を用いているため、以降のスキーム中の化合物の立体配置は、特筆しない限り全て相対立体配置である。



Scheme 3-3

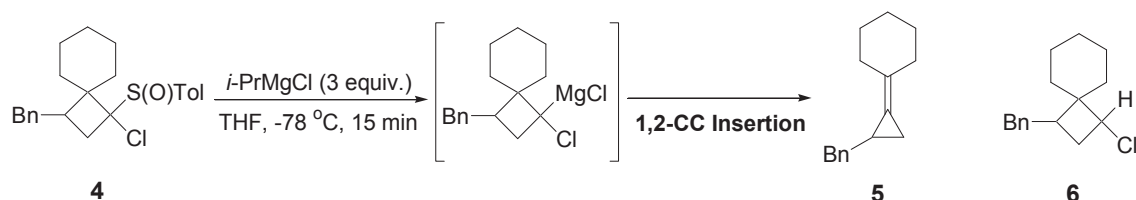
まず、前章に記述した方法で、シクロヘキサノンから 3 工程で 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド **1** を合成した。これに対し、3-フェニルプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートを反応させ、エステル付加体 **2** をほぼ定量的な収率で得た。この時、反応は期待通り 1,2-, 1,4-不斉誘導を伴って進行し、ジアステレオマー比 93:7 で付加体 **2** が得られたことを ¹HNMR により確認した。続いて、**2** のエステル基を脱離基へと変換する目的で、まず *tert*-ブチルエステル基を TFA によりカルボキシル基へと変換し、続いて

カラムクロマトグラフィーによる精製を行うことなく $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ による還元反応に付すことで、2工程収率 91%で、アルコール体 **3** へと変換した。続いて、合成したアルコール体 **3** の第一級水酸基を、THF 溶媒中、 Ph_3P 、イミダゾール、ヨウ素の条件でヨウ素化し、簡易的なカラム精製によってヨード体を単離した。最後に得られたヨード体を KHMDs で処理すると、期待通り α -スルフィニルカルバニオンの生成と分子内置換反応が進行し、望みの 1-クロロシクロブチルトリルスルホキシド **4** を 2工程収率 94%で得ることに成功した。なお本合成法は、グラムスケールにおいても収率・再現性ともに良好であった。

なお、**2** から **3** への変換では、エステルからアルコールに直接還元するために、 DIBAL-H 、 $\text{NaBH}_4/\text{THF-MeOH}$ 、 LiBH_4/THF 、 $\text{LiBH}_4/\text{MeOH}$ 等の還元剤を検討したが、いずれも収率ならびに再現性ともに良い結果は得られなかった。*tert*-ブチルエステルはその立体障害により反応性に乏しいこと、分子内に存在するスルフィニル基が還元剤に配位し反応性を低下させていること、等が原因として考えられる。

3-3. シクロブチルマグネシウムカルベノイドを経由するアルキリデンシクロプロパン類の合成

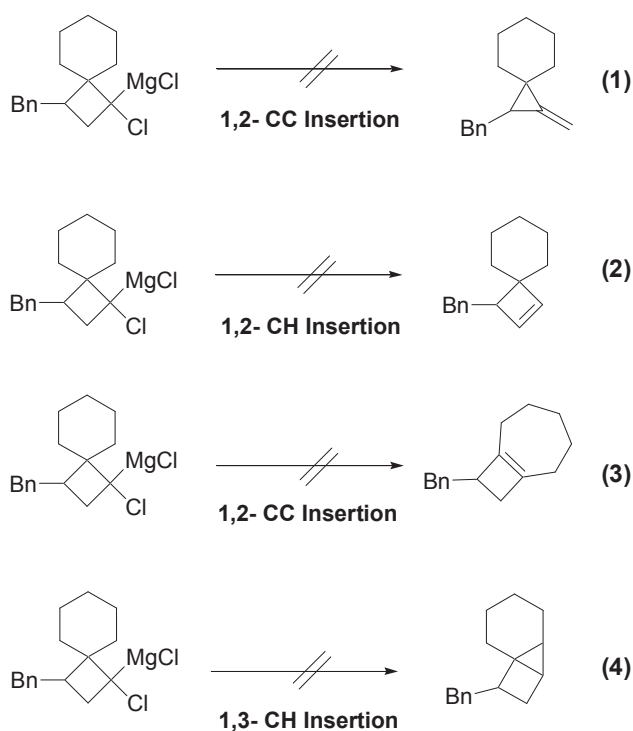
1-クロロシクロブチルトリルスルホキシド **4** の合成が完了したので、続いて鍵反応である、スルホキシド-マグネシウム交換反応を検討した (スキーム 3-4)。



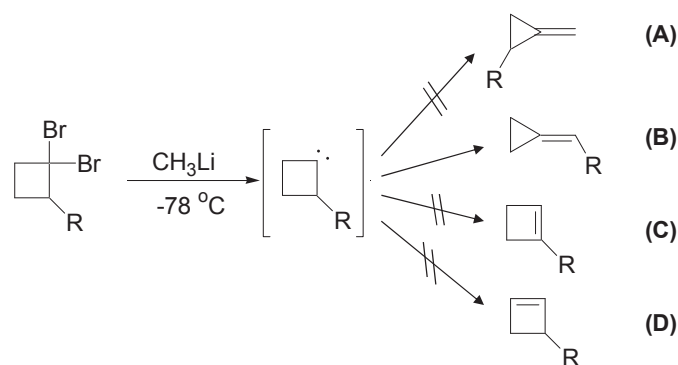
Scheme 3-4

シクロブチルスルホキシド **4** に対し、 Ar 雰囲気下、THF 溶媒中、 -78°C で、3当量の $i\text{-PrMgCl}$ を 15分間反応させた。その結果、期待通りスルホキシド-マグネシウム交換反応を経由して、シクロブチルマグネシウムカルベノイドを生成させることに成功した。また、この生成したカルベノイドは、直ちに望みの 1,2-CC 挿入反応を起こし、目的であるアルキリデンシクロプロパン **5** を収率 48%ながら得ることに成功した。このとき、カルベノイドのプロトン化体 **6** が収率 24%で得られており、これを如何にして減らし、転位反応を起こさせるかが今後の課題として残った。

ところで、ここで生成したシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、副反応として、以下に示すような転位反応を起こす可能性があった（スキーム 3-5）。即ち、カルベノイドがもう一方の炭素と 1,2-CC 挿入反応を起こしたメチレンシクロプロパン（式 1）、カルベノイドの β 位の C-H 結合間に 1,2-CH 挿入反応を起こしたシクロブテン（式 2）、カルベノイドが隣接する 6 員環との 1,2-CC 挿入反応を起こし、環拡大したビスシクロ化合物（式 3）、カルベノイドの γ 位となる 6 員環上の C-H 結合間に 1,3-CH 挿入反応を起こしたトリシクロ化合物（式 4）、である。しかしながら、今回、本反応においてはそのような副反応を経由した生成物は全く確認されておらず、本条件で高い選択性を伴い 1,2-CC 挿入反応が進行した結果、アルキリデンシクロプロパン **5** が得られたものと考えられる。



Brinker らは 2004 年、シクロブタン環上にリチウムカルベンを発生させると、1,2-CC 挿入反応が起こり、アルキリデンシクロプロパン(B)が選択的に得られることを報告した（スキーム 3-6）。²⁵⁾彼らは、この選択性について、遷移状態エネルギーの計算を行うことで説明している。置換基の存在により遷移状態におけるカチオニックな電荷が安定化されるため、(B)となる遷移状態が最もエネルギー障壁が小さく、この選択性が現れたと考えられる。



Scheme 3-6

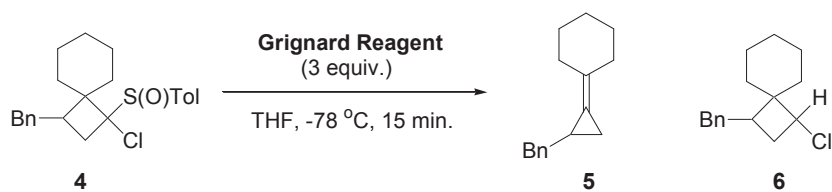
今回著者が行った反応においても、上記に示したカルベン様の反応性ならびに選択性が見られた。このことから、マグネシウムカルベノイドはカルベンマグネシウム錯体との平衡状態をとっており、このカルベンから 1,2-CC 挿入反応が起こったのではないかと考えられる。

3-4. シクロブチルマグネシウムカルベノイドの 1,2-CC 挿入反応の条件検討ならびに基質検討

前述の通り、1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドから生成させたシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、期待通りの 1,2-CC 挿入反応を起こし、アルキリデンシクロプロパンを合成できることが分かった。そこで、本反応のさらなる収率向上を図るため、続いて条件検討を行った（表 3～5）。本検討により、反応の性質や反応の必然性などが考察できることを期待した。なお、条件検討は以下の 5 点を順に行った。

- ① 最適な Grignard 試薬の検討
- ② 最適な反応温度の検討
- ③ 最適な反応時間の検討
- ④ 最適な反応溶媒の検討
- ⑤ 最適な Grignard 試薬の当量の検討

Table 3-1



Entry	Grignard Reagent	Yield [%] ^b	
		5	6
1	<i>i</i> -PrMgCl	47	24
2 ^a	MeMgCl	0	0
3	EtMgCl	54	19
4 ^a	PhMgCl	0	0
5 ^a	<i>t</i> -BuMgCl	0	0
6	-MgCl	56	29

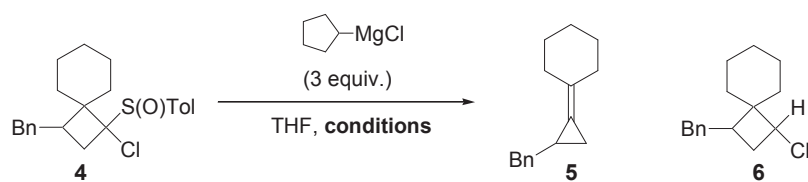
^a Starting material was quantitatively recovered.

^b Isolated yield.

表 3-1 に最適な Grignard 試薬の検討を行った結果を示した。

エントリー 1 は前節にて反応を行った際の条件である。エントリー 2、4、5 では、メチルマグネシウムクロリド、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムクロリドをそれぞれ用いたが、期待に反してこれらの Grignard 試薬を用いた場合は反応が全く進行せず、ほぼ定量的に原料 **4** を回収する結果となった。また、エントリー 3 のエチルマグネシウムクロリドでは、エントリー 1 の場合に比べて若干の収率の向上は見られたものの、ほとんど差のない結果となった。最後にエントリー 6 では、シクロペンチルマグネシウムクロリドを用いたところ、エントリー 1、3 に比べて、若干の収率の向上が見られた。なお、ここで特に注目すべきなのはカルベノイドのプロトン化体の収率である。エントリー 1、3 では 20%前後であるのに対し、エントリー 6 では 30%程の収率でプロトン化体を得られている。カルベノイドのプロトン化体が多く得られたということは、現条件において、カルベノイドが分解することなく存在しており、今後アルキリデンシクロプロパンへの転位反応が進行する可能性があるということである。そこで、以上の結果から、エントリー 6 のシクロペンチルマグネシウムクロリドを本反応における最適な Grignard 試薬と判断した。

Table 3-2



Entry	Conditions		Yield [%]	
	Temp. [°C]	Time [min]	5	6
1	-78	15	56	29
2	-60	15	76	15
3	-40	15	87	1
4	-20	15	73	2
5	0	15	71	2
6	r.t.	15	73	1
7	-40	5	74	6
8	-40	10	85	3
9	-40	30	80	1
10	-40	60	75	2

表 3-2 に、反応温度および反応時間の検討を行った結果を示した。

まずエントリー 1 から 6 では、 -78°C から室温まで約 20°C ごとに温度を変化させ、本反応を行った結果を示している。その結果、 -40°C において目的であるアルキリデンシクロプロパンが 87% という最も高い収率で得られることが分かった。次に、エントリー 7 から 10 では反応時間の検討を行った。その結果、15 分以上の時間の経過とともに、収率は徐々に低下していくという結果が得られた。

以上の結果から、本反応の最適反応温度及び最適反応時間を、それぞれ -40°C 、15 分と決定した。

なお、上述の検討で得られた結果から、スルホキシド-マグネシウム交換反応、続く 1,2-CC 挿入反応の速さが考察できる。まず、低温下や、反応時間が短い場合も原料の回収がされなかったことから、1-クロロシクロブチルスルホキシドは、Grignard 試薬を加えると直ちにシクロブチルマグネシウムカルベノイドを生成することが分かる。続いて、低温下ではカルベノイドのプロトン化体が多く得られ、収率良く目的物を得るためには最低 15 分間の反応時間が必要であることから、低温下では挿入反応の速度は遅く、また挿入反応を完全に進行させるにはある程度の時間が必要であると考察できる。最後に、温度の上昇や、時間の経過とともにアルキリデンシクロプロパンの収率が低下した結果から、生成したアルキリデンシクロプロパンは、系内に存在する Grignard 試薬や未反応のカルベノイドと副反応を起こすことで収率が低下するものと考察することができる。

最後に表 3-3 に、溶媒ならびに Grignard 試薬の当量検討を行った結果を示す。

Table 3-3

Entry	Solvent	equivalent	Yield [%]	
			5	6
1	THF	3	87	1
2 ^a	Et ₂ O	3	39	trace
3 ^b	Toluene	3	27	trace
4	THF	1.2	79	6
5	THF	2	78	3
6	THF	5	76	4

^a Starting material was recovered in 58 %.
^b Starting material was recovered in 69 %.

まず、エントリー 1 から 3 には、最適な反応溶媒の検討結果を示した。エントリー 1 は表 4 で見出した最適条件の結果である。エントリー 2、3 ではそれぞれジエチルエーテル、トルエンを反応溶媒として用いたが、それぞれスルホキシド-マグネシウム交換反応があまり進行せず、中程度の収率でアルキリデンシクロプロパンを得、残りは原料回収という結果となった。

エントリー 4 から 6 では、Grignard 試薬の当量検討を行った。エントリー 4、5 より、ある程度少ない当量においても反応は進行するものの、エントリー 1 に比べて 10% 近く収率が低下する結果が得られた。また、エントリー 6 ではさらに当量を増やし、5 当量の Grignard 試薬を用いたが、さらなる収率の向上は見られなかった。

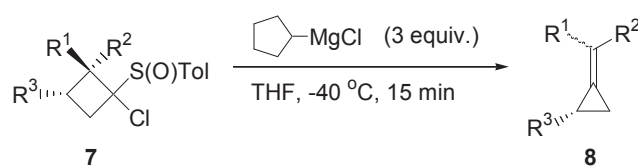
なお、溶媒検討において、ジエチルエーテル、トルエンにおいてそれぞれスルホキシド-マグネシウム交換反応がうまく進行しなかった理由については、次のように考えている。即ち、THF 溶媒においては、特に THF の Lewis 塩基性によって Grignard 試薬の活性が上がり、より求核力を持つことによってスルホキシドへの攻撃が即座に進行する。一方でジエチルエーテルでは、自由度の高いエチル基の存在により、Lewis 塩基としての働きが THF に比べて弱まり、Grignard 試薬の活性が上がらないことによって、反応がうまく進行しなかったのではないかと考えられる。トルエン溶媒に関しては、そもそも Lewis 塩基性がないため、収率が最も悪い結果となったものと思われる。

また表には載せていないが、最適条件の検討の際に、基質を系内に入れる前に Grignard 試薬を入れるか、基質を入れた後に Grignard 試薬を入れるか、という検討も行っているが、両方法間の収率に顕著な差は見られなかった。

以上の結果より、本反応の最適条件を、シクロペンチルマグネシウムクロリドを3当量用い、 -40°C において、15分間、THF 溶媒中で行うものと決定した。

続いて本反応の基質検討を行った (表 3-4)。なお、表 3-4 に示した基質は、全て前述した原料合成の手法を用いて調製したものであり、いずれの反応も条件を全く変えることなく進行し、各基質を得ることに成功した。

Table 3-4



Entry	7			8		
	R ¹	R ²	R ³		Yield [%]	
1	7a	$-(\text{CH}_2)_4-$	PhCH ₂	8a	62	
2	7b	$-(\text{CH}_2)_6-$	PhCH ₂	8b	39 ^a	
3	7c	$-(\text{CH}_2)_{14}-$	PhCH ₂	8c	73	
4	7d	$-(\text{CH}_2)_5-$	PhCH ₂ CH ₂	8d	86	
5	7e	Me	Me	PhCH ₂	8e	77
6	7f	PhCH ₂ CH ₂	Me	Me	8f	82 ^{b, c}
7	7g	Me	PhCH ₂ CH ₂	Me	8g	75 ^{b, d}

^a The structure of the other product could not be determined.

^b Mixture of geometrical isomers were obtained.

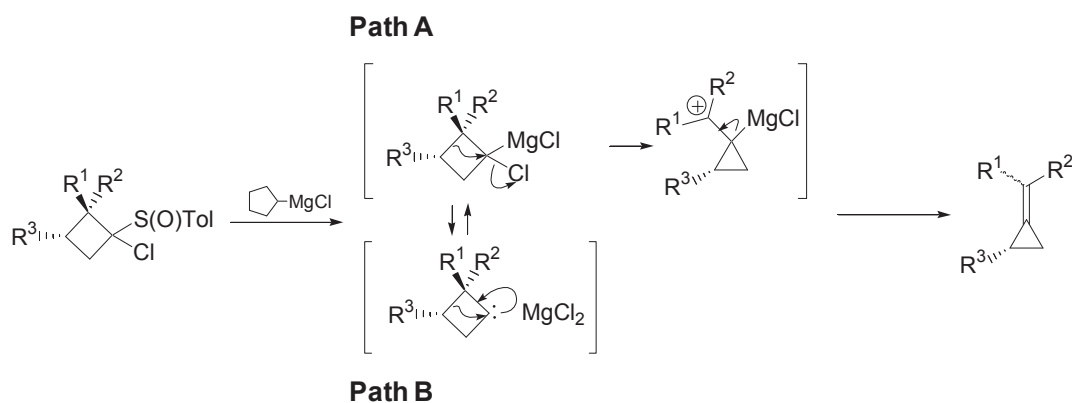
^c The ratio 2:1.

^d The ratio 1:1.

エントリー 1、2、3、4 では、先と同様のスピロ型シクロブタン化合物として、5員環、7員環、15員環、そして側鎖部をベンジル基からフェネチル基に変えた6員環のそれぞれの基質を用いたところ、いずれも目的であるアルキリデンシクロプロパンを得ることに成功した。エントリー 2 に関しては収率の低下が見られたが、このとき大量の副生成物を確認した。現時点ではこの副生成物の構造決定には至っていないが、カルベノイドのプロトン化体とは違った副生成物であることは確認できているため、これまでになかった全く予想外の副反応が起こっていることは確かである。今後さらなる精査によって副生成物の構造を決定し、収率改善を図る。これらの結果から、本反応は中員環、大員環に対しても適用可能であることが分かった。

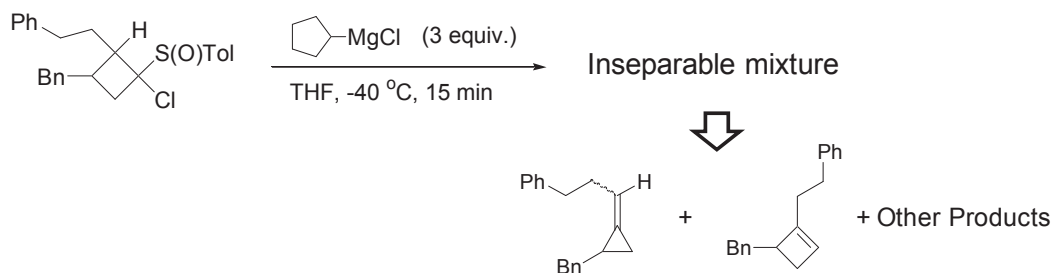
続いてエントリー 5、6、7 では、単純なアルキル鎖を有する α -クロロシクロブチルトリルスルホキシドを用いたところ、それぞれ良好な収率で望みのアルキリデンシクロプロパンを得ることに成功した。これらの結果から、本反応は単純なアルキル鎖を有する基質においても全く問題なく進行することが分かった。

なおエントリー 6、7 に関して、ジアステレオマーの関係にあるシクロブチルスルホキシド **7f**、**7g** は、それぞれ本反応により、幾何異性を有するアルキリデンシクロプロパン **8f**、**8g** へと変換されるが、これらはいずれも幾何異性体の混合物として、それぞれ 2:1、1:1 で得られた。本反応の機構は、カチオンを経由してステップワイズに進む Path A と、カチオンを経由することなく協奏的に進行する Path B が考えられる (スキーム 3-7)。本反応がステップワイズに進行するならば、生成したカルボカチオンは自由回転できるはずであり、原料の立体化学に関わらずある一定の幾何異性体比で生成物が得られると予想できる。一方、本反応が協奏的に進行するのであれば、原料の立体化学に応じたある一定の幾何異性体比で生成物が得られると推測される。得られた結果と上記推測から、本反応は協奏的に Path B で進行していると考察される。



Scheme 3-7

また、基質の一つとして、スルフィニル基の β 位が第三級であるようなシクロブチルスルホキシドを用いて本反応を行った (スキーム 3-8)。その結果、期待に反して様々な挿入反応が起こり、分離困難な複雑な混合物を得た。生成物の ^1H NMR から、1,2-CC 挿入反応が起こった目的物と 1,2-CH 挿入反応が起こったシクロブテンに由来すると思われる特徴的なシグナルは確認できたが、その他にも様々なシグナルが観測され、生成物の確定には至っていない。3-3 節で述べた Brinker らの検討²⁵⁾では、カルベンの 2 位に置換されたアルキル基は、挿入反応で切断される C-C 結合の結合エネルギーを弱める効果がある、と説明している。本基質においても同様のことが言えるとするならば、アルキル置換基が減ったことで、1,2-CC 挿入反応が起こりづらくなったとも考えることができる。

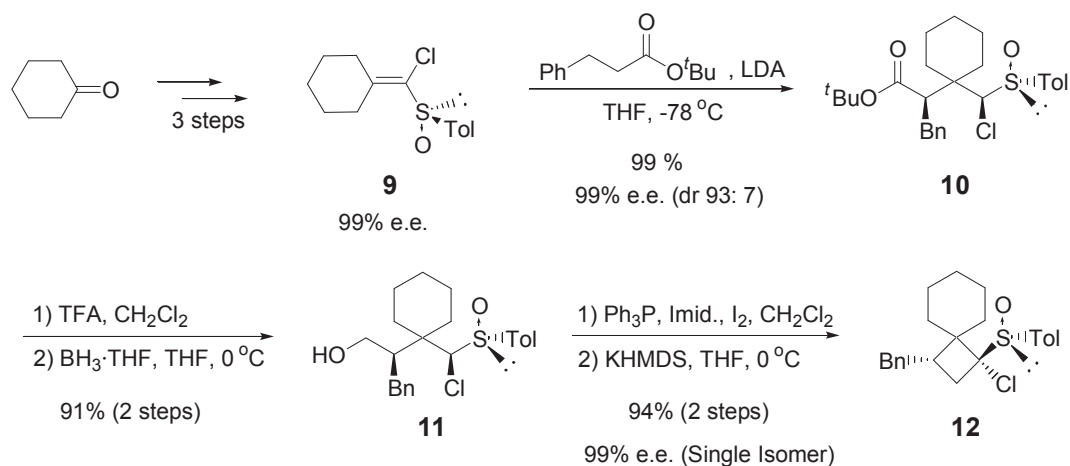


Scheme 3-8

以上の結果により、本反応の有用性ならびに限界を把握できた。本反応は、スルフィニル基のβ位が第四級炭素であることが必要条件であるものの、様々な基質に適用可能で、それぞれ高収率でアルキリデンシクロプロパンが得られることが分かった。スルフィニル基のβ位に第四級炭素を導入することは一見困難であるように思えるが、本合成法はエステル付加反応を用いているため容易に第四級炭素の導入が可能であり、本反応だけでなく、一連の合成法は大変価値の高いものであると考えている。

3-5. 光学活性なアルキリデンシクロプロパンの不斉合成

前節までに記述したように、ビニルスルホキッドを出発原料として、エステル付加反応、官能基変換、分子内環化反応、1,2-CC挿入反応を経て、アルキリデンシクロプロパン類を合成することができることを見出した。そこで、次は目的である光学活性なアルキリデンシクロプロパン類の不斉合成を検討した（スキーム 3-9）。



Scheme 3-9

出発原料として、光学活性なビニルスルホキシド **9** を用い、3-フェニルプロピオン酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートを反応させたところ、期待通りの不斉誘導を伴い反応が進行し、高ジアステレオ選択的にエステル付加体 **10** を得ることに成功した。続いて先ほどと同様にエステル基を水酸基へと変換し **11** とした後、水酸基をヨウ素化し、環化反応に付したところ、単一の生成物として、99% e.e. で 1-クロロシクロブチルトリルスルホキシド **12** を得ることに成功した。

なお、この環化反応の際にシクロブチルスルホキシド **12** が単一の異性体として得られた理由としては、ベンジル基とかさ高いスルフィニル基が、互いに擬エクアトリアル位となるように環化反応が進行したためと考えている。化合物 **4** の立体化学に関しては、**4** から生成させたマグネシウムカルベノイドのプロトン化体の NOESY を測定することにより決定した (図 3-1)。

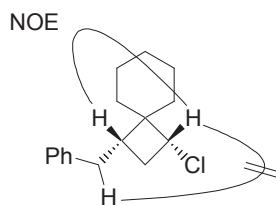
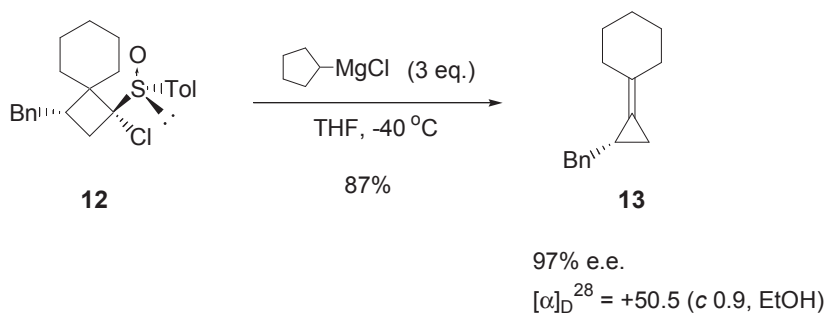


Figure 3-1

以上のようにして光学活性なシクロブチルスルホキシド **12** が合成できたため、続いてこれを、先の最適条件下、鍵反応に付すこととした (スキーム 3-10)。その結果、期待通りの 1,2-CC 挿入反応が進行し、光学活性なアルキリデンシクロプロパン **13** を 97% e.e. という光学純度で得ることに成功し、その不斉合成を達成した。



Scheme 3-10

3-6. 総括

1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対するエステルエノラートの共役付加反応で得られるエステル付加体から 4 工程で、1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを合成した。この化合物に対し、 -40°C でシクロペンチルマグネシウムクロリドを反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由してシクロブチルマグネシウムカルベノイドが生成し、その後直ちに 1,2-CC 挿入反応が起こることで、アルキリデンシクロプロパンが得られた。本合成法は様々な基質に適用することができ、いずれの基質においても中～高収率でアルキリデンシクロプロパンが得られた。

また、本挿入反応を鍵反応とし、光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドを出発原料とすることで、光学活性なアルキリデンシクロプロパンの不斉合成に成功した。

本不斉合成法は、ビニルスルホキシドから 6 工程を要するものの、いずれの工程も高収率であることに加え、高いエナンチオ過剰率で不斉なアルキリデンシクロプロパンを得ることができるため、有機合成上有用な方法である。

以上により、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの 1,2-CC 挿入反応によるアルキリデンシクロプロパン類の新規不斉合成法を確立した。

第四章

シクロブチルマグネシウムカルベノイドを活用する 多置換シクロブタンならびにアルキリデンシクロブタン類の合成

4-1. 緒言

著者は、第三章で見出したシクロブチルマグネシウムカルベノイドの反応性に強く興味を持ち、様々な基質においてその反応性を追求することとした。

第三章で述べたように、カルベノイドの2位が第四級炭素であるシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、比較的低温下において位置選択的に1,2-CC挿入反応を起こしアルキリデンシクロプロパンを生成する。このとき、カルベノイドのプロトン化体はほぼ観測されなかった。一方、カルベノイドの2位が第三級であるシクロブチルマグネシウムカルベノイドでは、上記と同反応条件においては1,2-CC挿入反応や1,2-CH挿入反応の他、カルベノイドのプロトン化体が観測される結果となった。これらの結果は、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの反応性は、カルベノイドの2位の炭素が有する置換基の数に強く依存していることを示唆しており、2位の炭素級数が下がると転位反応が起こりづらくなる可能性がある。従って、カルベノイドの2位炭素上の置換基を無くせば、シクロブチルマグネシウムカルベノイドは転位反応を起こすことなく、系中で存在させられるのではないかと考えた(図4-1)。

本章では、カルベノイドの2位に置換基を持たないシクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成と、その反応性に関する検討結果を記述する。

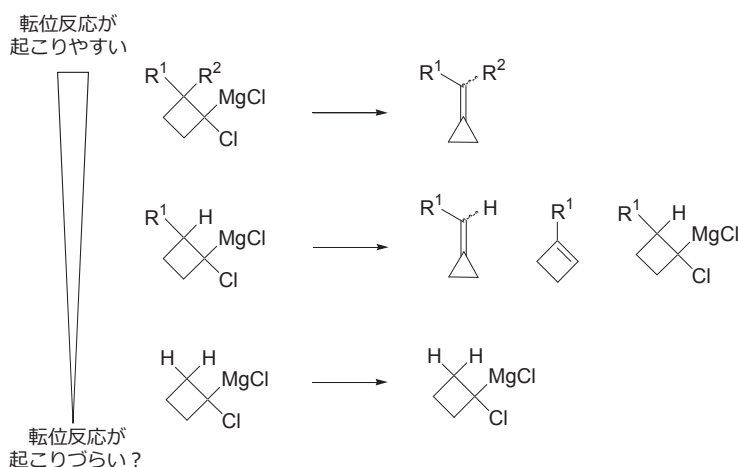
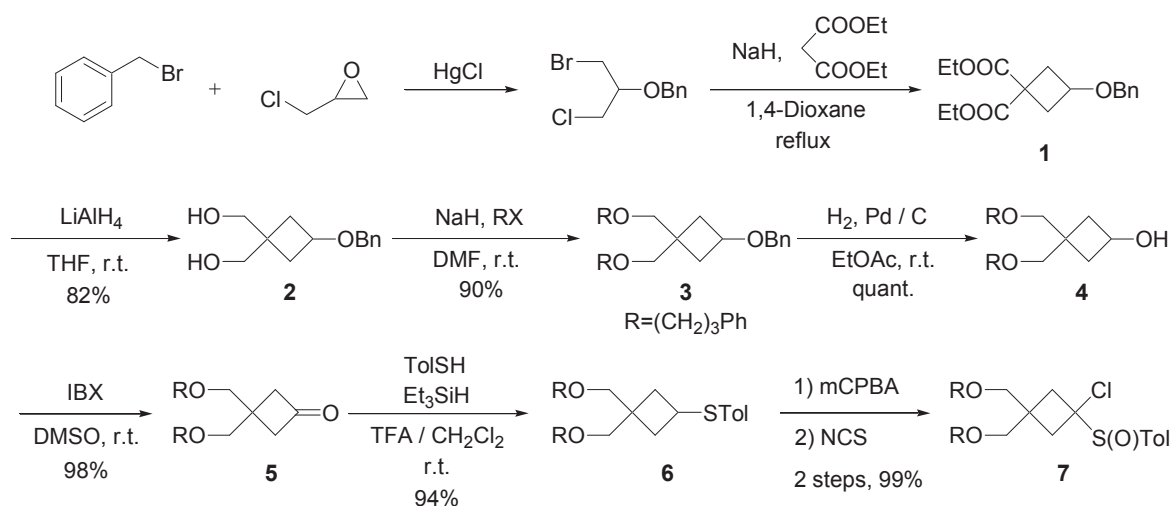


Figure 4-1

4-2. 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドの合成

シクロブチルマグネシウムカルベノイドの前駆体として、 β 位が置換基フリーである 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシド **7** を以下のスキーム 4-1 の如く合成した。

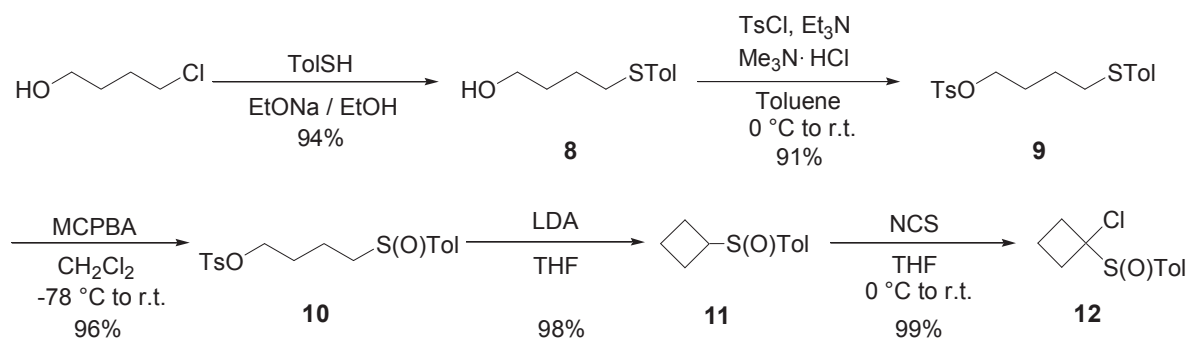
Michejda らの方法^{26a)}により、臭化ベンジルとエピクロロヒドリンから 4 員環ジエステル **1** を合成した。エステル部分を LAH 還元することで 4 員環ジオール **2** とした後、3-フェニルプロピルブロミドを用いてヒドロキシ基のアルキル化を行い **3** とした。水素添加によりベンジル基を脱保護し、IBX による酸化を経て、シクロブタノン **5** を合成した。続いて、Fyfe らの方法^{26b)}によって 4 員環上の炭素に還元的にトリルチオ基を導入し、酸化し次いでクロロ化することで、目的とする 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシド **7** を合成した。



Scheme 4-1

また、 β 位ならびに γ 位が置換基フリーである 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシド **12** は以下のスキーム 4-2 の如く合成した。

1-クロロ-4-ブタノールを塩基性条件下トルエンチオールを反応させ、4-トリルチオ-1-ブタノール **8** を合成し、続いてトシル化条件²⁷⁾に付すことで 4-トリルチオ-1-トシルオキシブチルトリルスルフィド **9** を得た。*m*CPBA 酸化によりスルホキシド **10** とした後、これを THF 溶媒中 LDA で扱うことで、 α -スルフィニルカルバニオンによる分子内環化反応を経由して、シクロブチル *p*-トリルスルホキシド **11** を収率 98% で得た。さらにこの化合物をクロロ化することで、目的である無置換の 1-クロロシクロブチルスルホキシド **12** を合成した。本合成法は全工程とも高収率で再現性が良く、グラムスケールでの合成も可能である。



Scheme 4-2

4-3. シクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成とその反応性

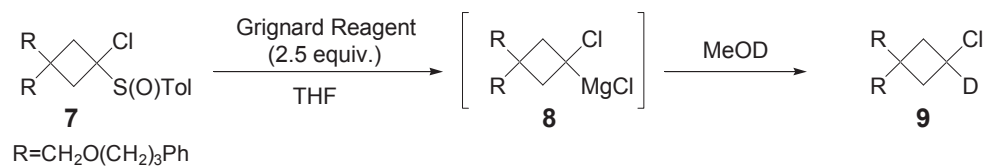
前駆体が合成できたので、この前駆体と Grignard 試薬との反応によるシクロブチルマグネシウムカルベノイド生成の検討を行った。1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを THF 溶媒中、様々な Grignard 試薬と種々の条件にて反応させ、反応を重メタノールでクエンチした結果を示す(表 4-1)。

過去のマグネシウムカルベノイド生成に関する検討と同様に、まずエントリー 1 では、*i*-PrMgCl によるシクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成を試みた。結果、期待通りスルホキシド-マグネシウム交換反応は速やかに進行し、10 分後には原料の消失を伴ってカルベノイド **8** の重水素化体 **9** が収率 84% で得られた。カルベノイドの 2 位に置換基を有する基質 (第三章参照) では、シクロブチルマグネシウムカルベノイドは直ちに 1,2-CC 挿入反応を起こし、アルキリデンシクロプロパンが主生成物として得られたが、この結果から、カルベノイドの 2 位に置換基が無いシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、転位反応を起こすことなく存在することが分かった。

そこで、エントリー 2 ~ 5 ではカルベノイド生成における最適な Grignard 試薬について検討した。その結果、EtMgCl を用いた場合において収率 90% 以上で **9** を得た。なお MeMgCl と PhMgCl に関しては、三章での検討結果と同様、基質と全く反応しないことが分かった。

続いてエントリー 6 ~ 16 では EtMgCl 条件におけるシクロブチルマグネシウムカルベノイドの反応性について検討した。その結果、シクロブチルマグネシウムカルベノイドは -78 °C 以下であれば 30 分程度は存在できることが分かった。第三章で扱ったシクロブチルマグネシウムカルベノイドは低温下においても転位反応を起こすため、カルベノイドとしては不安定であったが、本基質では異なる挙動を示した。

Table 4-1



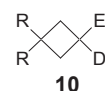
Entry	Grignard Reagent	Temp. [°C]	Time [min]	9
				Yield [%]
1	<i>i</i> -PrMgCl	-78	10	84 ^a
2	MeMgCl	-78	10	No Reaction
3	EtMgCl	-78	10	90 ^a
4	<i>c</i> -PentMgCl	-78	10	79 ^a
5	PhMgCl	-78	10	trace
6	EtMgCl	-90	10	94 ^a
7	EtMgCl	-90	30	88 ^a
8	EtMgCl	-78	30	86 ^a
9	EtMgCl	-78	60	83 ^a
10	EtMgCl	-70	10	81 ^a
11	EtMgCl	-70	30	78 ^a
12	EtMgCl	-60	10	80 ^a
13	EtMgCl	-60	30	72 ^a
14	EtMgCl	-50	10	57 ^{a, b}
15	EtMgCl	-50	30	48 ^{a, c}
16	EtMgCl	-40	10	40 ^{a, d}

^a D-content over 99%.

^b Etylcyclobutane **10** was obtained as a by-product in approximately 20% yield.

^c Etylcyclobutane **10** was obtained as a by-product in approximately 30% yield.

^d Etylcyclobutane **10** was obtained as a by-product in approximately 40% yield.



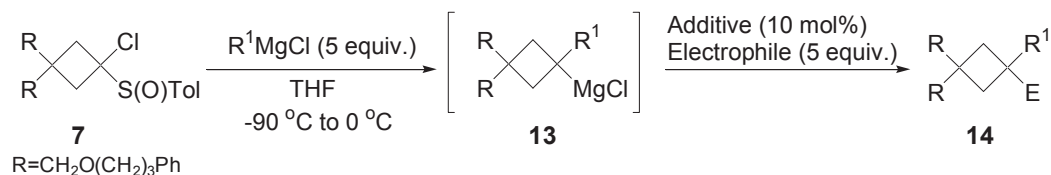
4-4. シクロブチルマグネシウムカルベノイドを活用するシクロブタン環上の第四級炭素一挙構築

先の検討において、表 4-1 エントリー 14～16 に示したように反応温度を上昇させると、カルベノイドと Grignard 試薬が反応した化合物 **10** が副生成物として得られた。この結果は、-50°C以上の温度では、カルベノイドが Grignard 試薬と反応してアルキル化を受け、系中ではシクロブチルマグネシウムクロリドとして存在していることを示す。そこで、このシクロブチルマグネシウムクロリドを求電子剤で捕捉することができれば、シクロブタン環上の第四級炭素をワンポットで一挙に構築することができるのではないかと考えた。

シクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成反応において過剰量の Grignard 試薬を使用することでカルベノイドを積極的にアルキル化するとともに、生成したマグネシウム

カルバニオンの求電子剤による捕捉を検討した。即ち、まず 1-クロロシクロブチルスルホキシドを、THF 溶媒中、 -90°C において 5 当量の Grignard 試薬と反応させた。この反応溶液を徐々に 0°C まで昇温した後、様々な求電子剤を加え、温度を保持したまま 1 時間攪拌した。その結果を表 4-2 に示す。

Table 4-2



Entry	R ¹ MgCl	Electrophile	Additive	14	
				Yield [%]	
1	EtMgCl	H ₂ O	None	14a	76
2	EtMgCl	MeI	CuI	14b	69
3	EtMgCl	H ₂ C=CHCH ₂ I	CuI	14c	64
4	EtMgCl	PhCOCl	CuI	14d	60
5	EtMgCl	EtOCOC	None	14e	45
6	EtMgCl	PhCHO	CuI	-	0 ^a
7	<i>i</i> -PrMgCl ^b	H ₂ O	None	14f	72
8	<i>i</i> -PrMgCl ^b	MeI	CuI	14g	74
9	<i>i</i> -PrMgCl ^b	H ₂ C=CHCH ₂ I	CuI	14h	72
10	<i>i</i> -PrMgCl ^b	PhCOCl	CuI	14i	33
11	<i>c</i> -PentMgCl ^b	H ₂ O	None	14j	77
12	<i>c</i> -PentMgCl ^b	MeI	CuI	14k	70
13	<i>c</i> -PentMgCl ^b	H ₂ C=CHCH ₂ I	CuI	14l	75
14	<i>c</i> -PentMgCl ^b	PhCOCl	CuI	14m	51

^a Compound **14a** was obtained as a major product

^b Grignard Reagent used: 7.5 equiv.

反応を水で停止した場合、収率 76%でエチル化されたシクロブタンが得られた（エントリー 1）。10 mol%ヨウ化銅存在下求電子剤としてヨードメタンを加えると、ジアルキル化されたシクロブタンが収率 69%で得られた（エントリー 2）。同様にアリル基ならびにアシル基の導入にも成功した（エントリー 3～5）。一方、添加剤を加えてもアルデヒドとは反応しないことが分かった。エントリー 7～10、11～14では、Grignard 試薬を *i*-PrMgCl、*c*-PentMgClに変更して検討を行った。その結果、7.5 当量の Grignard 試薬が必要であったが、イソプロピル化、シクロペンチル化に成功し、第四級炭素を含む多置換シクロブタン **12f～i**ならびに **12j～m**を合成することに成功した。

このように、著者はシクロブチルマグネシウムカルベノイドと Grignard 試薬、および

求電子剤との反応により、4員環上に一挙に異なる2つの炭素-炭素結合を構築し、新たな第四級炭素を有するシクロブタン化合物の合成が可能であることを見出した。

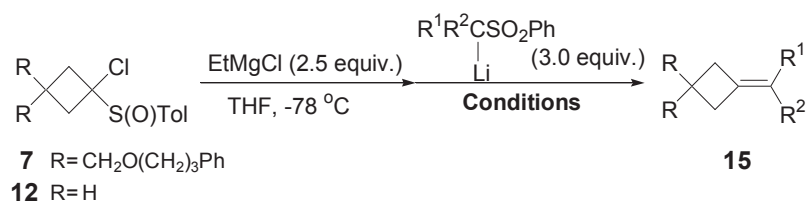
4-5. シクロブチルマグネシウムカルベノイドを活用するアルキリデンシクロブタン類の合成

前節の結果から、シクロブチルマグネシウムカルベノイドが求核剤と、引き続き求電子剤と反応し、一挙に炭素-炭素結合を構築できることが分かった。そこで、過去のカルベノイドの検討に倣い（序論参照）、リチウム α -スルホニルカルバニオンとシクロブチルマグネシウムカルベノイドとの反応性を検討した。この反応が実現できれば、アルキリデンシクロブタン類の合成が可能となる。

α -クロロシクロブチルスルホキシドに対し、THF 溶媒中、 -78°C で2.5当量のEtMgClを加え、シクロブチルマグネシウムカルベノイドを生成させた。これに対し、予め調製した3当量のリチウム α -スルホニルカルバニオンのTHF溶液をキャヌラー経由で添加した。それぞれの条件で反応温度を昇温させた後、反応を停止させた（表4-3）。

その結果、いずれの基質からも中程度から高収率で目的のアルキリデンシクロブタン類を得ることに成功した。スルホンの α 位に sp^2 炭素を有する基質は特に、高収率でアルキリデンシクロブタンを与えることが分かった（エントリー1~5）。これは、共役系が伸びて生成物の安定性が向上するため、スルホンの β 脱離の反応速度が速まり、他の副反応が抑えられた結果と考えている。また、エントリー3、8、11の結果から、本反応によって全置換オレフィンも合成できることが分かった。

Table4-3



Entry	Sulfoxide	Sulfone		Conditions	15	
		R ¹	R ²			Yield [%]
1	7	Ph	H	-78 °C to -20 °C	15a	83
2	7	1-Naphthyl	H	-78 °C to -20 °C	15b	71
3	7	Ph	Me	-78 °C to -20 °C	15c	76
4	7	H ₂ C=CH-	H	-78 °C to -20 °C	15d	77
5	7	Me-CC-	H	-78 °C to -20 °C	15e	67
6	7	H	H	-78 °C to -50 °C, then 3 h	15f	56
7	7	Me	H	-78 °C to -50 °C, then 3 h	15g	47
8	7	Me	Me	-78 °C to -50 °C, then 3 h	15h	49
9	12	Ph	H	-78 °C to -20 °C	15i	78
10	12	1-Naphthyl	H	-78 °C to -20 °C	15j	70
11	12	Ph	Me	-78 °C to -20 °C	15k	64

4-6. 総括

β位に置換基を持たない1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドと Grignard 試薬との反応で生成するシクロブチルマグネシウムカルベノイドの反応性を検討した。その結果、本活性種は-78°C以下で30分程度は転位反応やその他の副反応を起こすことなく存在することが分かった。第三章で示したように、β位に置換基を有する1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドから生成させたシクロブチルマグネシウムカルベノイドは直ちに1,2-CC挿入反応を起こすため、その性質は本結果とは対照的である。

系中で比較的安定なシクロブチルマグネシウムカルベノイドの性質を利用して、本反応活性種に対し、求核剤と引き続く求電子剤とを反応させることで、シクロブタン環上に2つの置換基をワンポットで導入できることを見出した。同様の反応性を利用して、本反応活性種に対してリチウムα-スルホニルカルバニオンを反応させると、アルキリデンシクロブタンが得られることを見出した。

以上により、シクロブチルマグネシウムカルベノイドを利用したシクロブタン環上の第四級炭素一挙構築法とアルキリデンシクロブタン類の新規合成法を確立した。

実験項

一般項

融点 (mp) :

融点測定装置 (Yanaco MP-S3) で測定し、未補正のまま記載。

赤外分光スペクトル (IR) :

Perkin-Elmer 社の Spectrum One 赤外分光光度計を用いて、KBr 錠剤法あるいは NaCl 窓板を使用した直接法 (neat) の透過法で測定。

核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR and ^{13}C NMR) :

JEOL 社 JNMLA 500, Bruker 社 DPX 300, 400, 及び AV 600 の核磁気共鳴装置を使用し、重クロロホルム溶液で測定した。化学シフトはテトラメチルシランを内部標準とし、測定値を δ 値 (ppm) で表示した。以下のように分裂パターンを略記する。一重線 (s)、二重線 (d)、三重線 (t)、四重線 (q)、多重線 (m)。

質量分析 (MS) :

HITACHI 社 M-80B 二重収束質量分析器を用いて、特に記載のない限りイオン化電圧 70eV の直接導入法 (EI) で測定。EI 測定フラグメントピークは、 m/z を示し、ベースピークを 100 とした相対強度 (%) を記載した。

カラムクロマトグラフィー :

シリカゲルは Silica gel 60 N (KANTO CHEMICAL) に蛍光剤を 0.5% 添加したものを使用した。湿式法にて石英製カラム管に充填し、UV 吸収を有する化合物に関しては、254nm の UV ライトによりバンドを検知してフラクションを分取した。

試薬ならびに溶媒 :

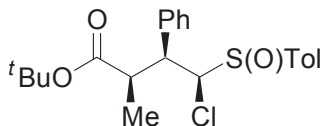
1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン (HMDS), ジイソプロピルアミン 及び ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) は水素化カルシウムを入れ攪拌し、水素の発生が止んだ後に蒸留した。THF はナトリウムと攪拌し、水素の発生が止んだ後に蒸留した。その他、特に記載のない限りは、市販の試薬を使用した。

常法での後処理 :

反応混合物をクロロホルムで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で水層が中性になるまで有機層を洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後ろ液を減圧濃縮することを示す。

第一章

tert-Butyl 4-chloro-2-methyl-3-phenyl-4-(*p*-tolylsulfinyl)butanoate (**2**).



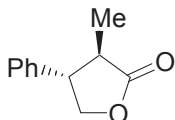
アルゴン雰囲気下 -78°C で、LDA (0.75 mmol)の THF (2.5 mL)溶液中に、プロピオン酸 *tert*-ブチル (0.11 mL; 0.75 mmol)を加えた。溶液を 10 分間攪拌した後、(*Z*)-1-chloro-2-phenyl-1-(*p*-tolylsulfinyl) ethene (41.5 mg; 0.15 mmol)の THF (0.5 mL)溶液を加えた。反応溶液を 15 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた。常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**2** (60.4 mg; 99%)を得た。

Colorless oil;

IR(neat); 2979, 2934, 1727(CO), 1597, 1494, 1455, 1368, 1153, 1086, 1053(SO) cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.03 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.07 (1H, dd, $J=11.3, 7.0\text{Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J=11.3, 2.8\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.28-7.46 (5H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m).

3-methyl-4-phenyl-dihydrofranz-2-one (**4**).



-40°C で、NaI (144 mg; 0.96 mmol)のアセトニトリル (3.3 mL)懸濁液中に、TFAA (0.13 mL; 0.96 mmol)を滴下した。溶液を 10 分間攪拌した後、**2** (78 mg; 0.19 mmol)のアセトニトリル (0.5 mL)溶液を滴下した。反応液を 10 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和亜硫酸ナトリウム溶液で反応を停止した。常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-methyl-3-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-dihydrofranz-5-one(**3**)を無色オイルとして得た。

上記で得た **3** をジクロロメタン (3.1 mL)に溶解し、 0°C で *m*CPBA (53 mg; 0.23 mmol)をゆっくりと加えた。反応溶液を 20 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-methyl-3-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-dihydrofranz-5-one を無色オイルとして得た。

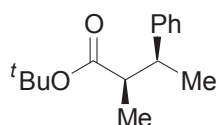
アルゴン雰囲気下 -78°C で、上記で得た 4-methyl-3-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)dihydro-

fran-5-one の THF (1.9 mL) 溶液に対して、*i*-PrMgCl (2.0 mol/L in THF, 0.14 mL; 0.29 mmol) を滴下した。反応液を 15 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を停止した。常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、**4** (21.4 mg; 3 工程全収率 63%) を得た。

Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.27 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.66- 2.80 (1H, m), 3.24- 3.37 (1H, m), 4.11- 4.20 (1H, m), 4.51- 4.61 (1H, m), 7.22- 7.29 (2H, m), 7.29- 7.44 (3H, m).

tert-Butyl 2-methyl-3-phenylbutanoate (**5**).

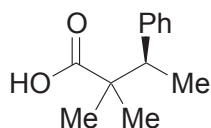


2 (68 mg; 0.18 mmol) のエタノール (0.5 mL) 溶液に対し、過剰量のラネーニッケル/エタノール懸濁液を加えた。40°C で 15 分間攪拌した後、ラネーニッケルをろ別した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**5** (42 mg; 0.18 mmol) を得た。

Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 2.40- 2.52 (1H, m), 2.77- 2.90 (1H, m), 7.14- 7.24 (3H, m), 7.25- 7.33 (2H, m).

2,2-Dimethyl-3-phenylbutyric acid (**6**).



アルゴン雰囲気下-78°C で、**5** (38 mg; 0.16 mmol) の THF (0.8 mL) 溶液に対し、LDA (3.3 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液を滴下した。反応液を 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.20 mL; 3.3 mmol) を滴下した。反応液を 2 時間かけて室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液により反応を停止した。常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、*tert*-Butyl 2,2-dimethyl-3-phenylbutanoate (39 mg; 97%) を得た。

上記で得られた *tert*-Butyl 2,2-dimethyl-3-phenylbutanoate (36 mg; 0.14 mmol) のジクロロメタン (1.4 mL) 溶液に対し、TFA (0.05 mL; 0.70 mmol) を添加し、12 時間攪拌した。反応液が塩基性になるまで 10 wt% の水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、水層をジクロ

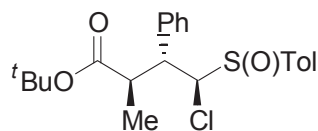
ロメタンで洗浄した。水層が酸性になるまで希塩酸を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、**6** (23 mg; 82%)を得た。

Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.09 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.32 (3H, d, $J= 7.3\text{Hz}$), 3.20 (1H, q, $J= 7.3\text{Hz}$), 7.17-7.33 (5H, m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +29.4$ (c 1.09, EtOH).

***tert*-Butyl 4-chloro-2-methyl-3-phenyl-4-(*p*-tolylsulfinyl)butanoate (7).**

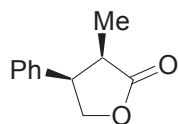


Colorless oil;

IR(neat); 2978, 1731(CO), 1597, 1495, 1455, 1368, 1260, 1153, 1082, 1052(SO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.15 (9H, s), 1.47 (3H, d, $J= 6.9 \text{ Hz}$), 2.40 (3H, s), 3.41 (1H, dd, $J= 9.9, 3.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J= 9.9, 6.9\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J= 3.3\text{Hz}$), 7.22- 7.36 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.44- 7.55 (3H, m), 7.57- 7.63 (2H, m).

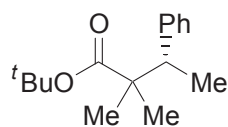
3-methyl-4-phenyl-dihydrofuran-2-one (9).



Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 0.89 (3H, d, $J= 7.4\text{Hz}$), 2.93- 3.06 (1H, m), 3.64- 3.75 (1H, m), 4.51- 4.65 (2H, m), 7.10- 7.18 (2H, m), 7.23- 7.43 (3H, m).

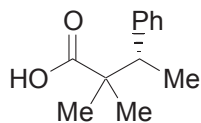
***tert*-Butyl 2,2-dimethyl-3-phenylbutanoate (10).**



Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.01 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.26 (3H, d, $J= 7.3\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 3.14 (1H, q, $J= 7.3\text{Hz}$), 7.17- 7.31 (5H, m).

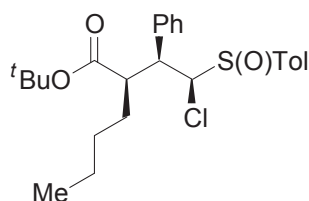
2,2-Dimethyl-3-phenylbutyric acid (11).



Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.09 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.32 (3H, d, $J= 7.3\text{Hz}$), 3.20 (1H, q, $J= 7.3\text{Hz}$), 7.17-7.33 (5H, m). $[\alpha]_{\text{D}^{25}} = -34.5$ (c 1.98, EtOH).

***tert*-Butyl 2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-1-phenyl methyl}hexanoate (13a).**

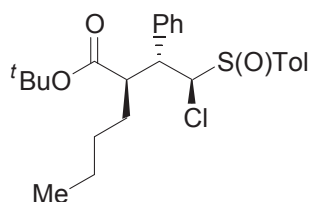


Colorless oil;

IR(neat); 2959, 2872, 1724(CO), 1495, 1455, 1368, 1259, 1152, 1083, 1054(SO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 0.72- 0.81 (3H, m), 1.09- 1.33 (5H, m), 1.47 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.94- 3.05 (1H, m), 4.08 (1H, dd, $J= 11.4, 2.7\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J= 2.7\text{Hz}$), 7.23- 7.31 (2H, m), 7.31- 7.44 (3H, m), 7.49- 7.65 (4H, m).

***tert*-Butyl 2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-1-phenyl-methyl}hexanoate (13b).**

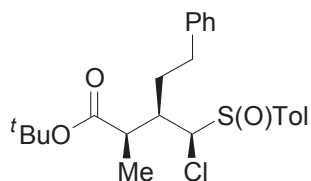


Colorless oil;

IR(neat); 2959, 2873, 1734(CO), 1496, 1457, 1368, 1259, 1153, 1083, 1052(SO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 0.89- 0.99 (3H, m), 1.12 (9H, s), 1.28- 1.55 (5H, m), 1.73- 1.88 (1H, m), 1.90- 2.07 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.36 (1H, dt, $J= 10.5, 4.1\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J= 10.5, 2.5\text{Hz}$), 4.66 (1H, 2.5Hz), 7.21- 7.36 (5H, m), 7.37- 7.47 (2H, m), 7.57- 7.65 (2H, m).

***tert*-Butyl 3-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-2-methyl-5-phenylpentanoate (13c).**

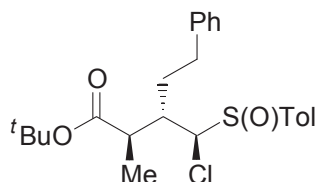


Colorless oil;

IR(neat); 3026, 2977, 2935, 1726 (CO), 1455, 1367, 1151, 1083, 1056(SO)cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.22 (3H, d, *J*= 7.0Hz), 1.44(9H, s), 1.78- 1.96(1H, m), 2.00- 2.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.65- 2.72 (1H, m), 2.82- 2.94 (3H, m), 4.53 (1H, s), 7.18- 7.36 (5H, m), 7.31 (2H, d, *J*= 8.2Hz), 7.66 (2H, d, *J*= 8.2Hz).

***tert*-Butyl 3-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-2-methyl-5-phenylpentanoate (13d).**

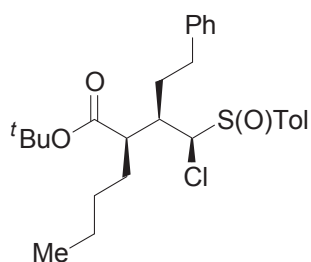


Colorless oil;

IR(neat); 3026, 2977, 2935, 1726 (CO), 1455, 1367, 1151, 1083, 1056(SO) cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.37 (3H, d, *J*= 6.9Hz), 1.41(9H, s), 1.89- 1.97(1H, m), 1.97- 2.07 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.63- 2.73 (2H, m), 2.75- 2.82 (1H, m), 2.82- 2.89 (1H, m), 4.51 (1H, d, *J*= 3.1Hz), 7.16- 7.30 (5H, m), 7.32(2H, d, *J*= 8.1Hz), 7.58 (2H, d, *J*= 8.1Hz).

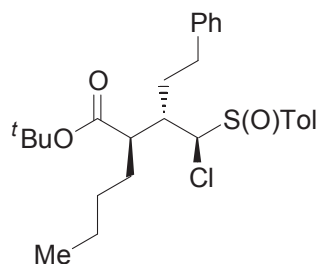
***tert*-Butyl 2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-3-phenyl-propyl}-2-methylhexanoate (13e).**



Colorless oil;

¹H NMR δ 0.89 (3H, t, *J*= 7.0Hz), 1.15- 1.37 (5H, m), 1.43(9H, s), 1.61- 1.72 (1H, m), 1.80- 1.95 (1H, m), 2.01- 2.17 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.49- 2.57 (1H, m), 2.80- 3.02 (3H, m), 4.52(1H, d, *J*= 1.6Hz), 7.17- 7.35 (7H, m), 7.64 (2H, d, *J*= 8.4Hz).

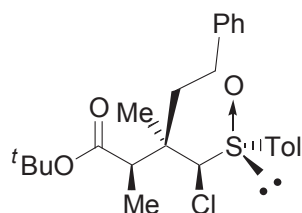
tert-Butyl 2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-3-phenyl-propyl}hexanoate (13f).



Colorless oil;

$^1\text{H NMR}$ δ 0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.23- 1.40 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.62- 1.73 (1H, m), 1.73- 1.85 (1H, m), 1.93- 2.10 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.56- 2.75 (2H, m), 2.77- 2.85 (2H, m), 4.46 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.14- 7.21 (3H, m), 7.25- 7.31 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.1Hz).

tert-Butyl 3-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-phenylpentanoate (13g).



Colorless oil;

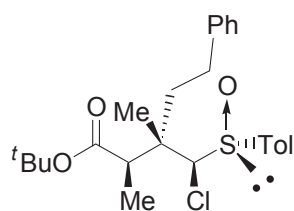
IR (neat) 2979, 1727 (CO), 1598, 1494, 1455, 1368, 1256, 1216, 1160, 1058 (SO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ δ 1.29 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.96- 2.07 (1H, m), 2.17- 2.28 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.76- 2.95 (2H, quin, d, J = 13.1 Hz, 5.0 Hz), 3.16 (1H, q, J = 7.2Hz), 4.91 (1H, s), 7.19- 7.35 (7H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.3Hz).

MS m/z (%) 448 ($[\text{M}^+ - \text{H}]$, trace), 431 (6), 375 (17), 255 (3), 253 (11), 217 (23), 199 (8), 171 (13), 143 (57), 140 (100), 139 (24), 91 (91), 57 (42). Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{ClS}$: M , 448.1839. Found; m/z 448.1825.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -76.8$ (c 1.41, EtOH).

tert-Butyl 3-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-phenylpentanoate (13h).



Colorless oil;

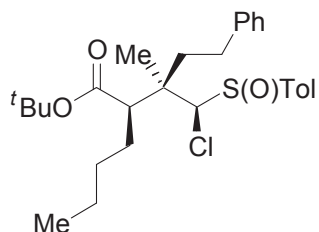
IR (neat) 2977, 1727 (CO), 1597, 1495, 1455, 1368, 1256, 1212, 1155, 1057 (SO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.31 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.00- 2.31 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.71- 2.92 (2H, m), 3.25 (1H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, s), 7.13- 7.42 (7H, m), 7.70- 7.78 (2H, m).

MS m/z (%) 448 ($[\text{M}^+ - \text{H}]$, trace), 431 (2), 375 (14), 255 (3), 253 (10), 217 (20), 199 (5), 171 (13), 143 (49), 140 (100), 139 (21), 91 (69), 57 (41). Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{ClS}$: M , 448.1839. Found; m/z 448. 1849.

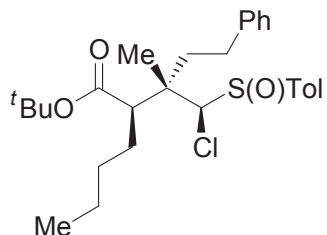
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -50.9$ (c 1.77, EtOH).

***tert*-Butyl 2-{2-[Chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-2-methyl-3-phenyl-propyl}hexanoate (13i).**



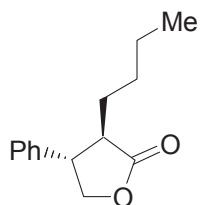
Colorless oil.

***tert*-Butyl 2-{2-[Chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-2-methyl-3-phenyl-propyl}hexanoate (13j).**



Colorless oil.

3-butyl-4-phenyl-dihydrofuran-2-one (14a).

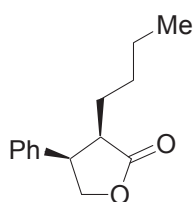


Colorless oil;

IR (neat) 2918, 1773(CO), 1456, 1352, 1364, 1109, 1021 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.79- 0.85 (3H, t, $J= 5.4\text{Hz}$), 1.19- 1.31 (3H, m), 1.31- 1.43 (1H, m), 1.53- 1.69 (1H, m), 1.74- 1.88 (1H, m), 2.67- 2.77 (1H, m), 3.38- 3.47 (1H, m), 4.12 (1H, t, $J= 7.0\text{Hz}$), 4.50- 4.57 (1H, m), 7.22- 7.33 (3H, m), 7.33- 7.41 (2H, m).

3-butyl-4-phenyl-dihydrofuran-2-one (14b).

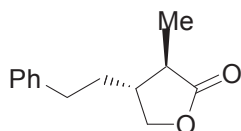


Colorless oil;

IR (neat) 2957, 2862, 1773(CO), 1497, 1456, 1207, 1162, 1035, 1020 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.77 (3H, t, $J= 7.2\text{Hz}$), 0.97- 1.09 (1H, m), 1.09- 1.32 (3H, m), 1.26- 1.41 (1H, m), 1.49- 1.67 (1H, m), 2.80 (1H, dt, $J= 8.5, 5.6\text{Hz}$), 3.65- 3.72 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J= 9.3, 2.0\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J= 6.1, 9.3\text{Hz}$), 7.11- 7.19, (2H, m), 7.23- 7.37 (3H, m).

3-methyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14c).

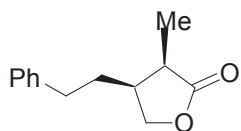


Colorless oil;

IR (neat) 2934, 1776(CO), 1497, 1456, 1387, 1187, 1167, 1014 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.26 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.66- 1.77 (1H, m), 1.94- 2.06 (1H, m), 2.08- 2.29 (2H, m), 3.74- 3.81 (1H, m), 4.32- 4.38 (1H, m), 7.14- 7.25 (3H, m), 7.27- 7.33 (2H, m).

3-methyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14d).



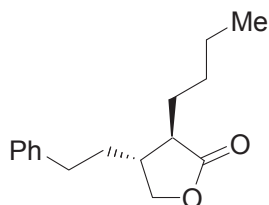
Colorless oil;

IR (neat) 2978, 2940, 1774(CO), 1497, 1455, 1383, 1169, 1046, 1005 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.19 (3H, d, $J= 7.5\text{Hz}$), 1.53- 1.67 (1H, m), 1.72- 1.86 (1H, m), 2.45- 2.75 (4H, m).

m), 4.06 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9\text{Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8\text{Hz}$), 7.11- 7.24 (3H, m), 7.24- 7.33 (2H, m).

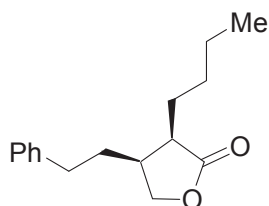
3-Butyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14e).



Colorless oil;

IR (neat) 3027, 2932, 2860, 1777(CO), 1603, 1497, 1455, 1380, 1206, 1165, 1021 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR } \delta$ 0.86- 0.95 (3H, m), 1.23- 1.52 (4H, m), 1.65- 1.85 (2H, m), 1.92- 2.07 (1H, m), 2.16- 2.35 (2H, m), 2.42- 2.79 (3H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 8.9, 7.8\text{Hz}$), 4.36 (1H, dd, $J = 8.9, 7.1\text{Hz}$), 7.12- 7.20 (2H, m), 7.20- 7.25 (1H, m), 7.27- 7.35 (2H, m).

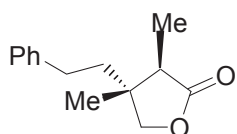
3-Butyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14f).



Colorless oil;

IR (neat) 3027, 2933, 2861, 1777(CO), 1603, 1497, 1455, 1377, 1208, 1164, 1114, 1026, 990 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR } \delta$ 0.86- 0.96 (3H, m), 1.23- 1.39 (3H, m), 1.39- 1.53 (2H, m), 1.53- 1.65 (1H, m), 1.65- 1.87 (2H, m), 2.43- 2.65 (3H, m), 2.65- 2.81 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 9.0, 3.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J = 9.0, 4.8\text{Hz}$), 7.12- 7.20 (2H, m), 7.20- 7.25 (1H, m), 7.27- 7.35 (2H, m).

3,4-Dimethyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14g).



Colorless oil;

IR (neat) 3062, 3027, 2977, 1773 (CO), 1602, 1497, 1455, 1390, 1368, 1289, 1124, 1096,

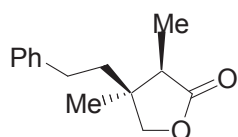
1042, 1009 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.09 (3H, s), 1.14 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.67- 1.78 (1H, m), 1.83- 1.93 (1H, m), 2.40 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.48- 2.58 (1H, m), 2.65- 2.75 (1H, m), 3.95 (2H, s), 7.16- 7.33 (5H, m).

MS m/z (%) 218 ($[\text{M}^+]$, 72) 187 (31), 171 (7), 157 (7), 143 (7), 131 (9), 113 (47), 104 (55), 91 (100). Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: M , 218.1306. Found; m/z 218.1309.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -11.0$ (c 0.93, EtOH).

3,4-Dimethyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14h).



Colorless oil;

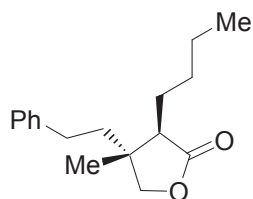
IR (neat) 3027, 2938, 1773 (CO), 1603, 1496, 1453, 1376, 1148, 1095, 1016 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.17 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.22 (3H, s), 1.53- 1.70 (2H, m), 2.38 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.49- 2.66 (2H, m), 3.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.25 (1H, d, $J = 9.2$ Hz) 7.15-7.32 (5H, m).

MS m/z (%) 218 ($[\text{M}^+]$, 32), 187 (72), 159 (7), 144 (8), 131 (11), 113 (15), 105 (19), 104 (69), 91 (100). Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: M , 218.1305. Found; m/z 218.1311.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -32.3$ (c 1.61, EtOH).

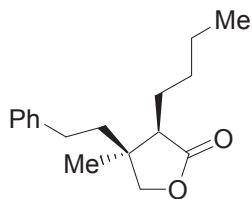
3-butyl-4-methyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14i).



Colorless oil;

$^1\text{H NMR } \delta$ 0.87- 0.97 (3H, m), 1.10 (3H, s), 1.28- 1.50 (4H, m), 1.60- 1.82 (3H, m), 1.84- 1.99 (1H, m), 2.18- 2.29 (1H, m), 2.42- 2.58 (1H, m), 2.62- 2.77 (1H, m), 3.89- 3.99 (2H, m), 7.14- 7.25 (3H, m), 7.27- 7.35 (2H, m).

3-butyl-4-methyl-4-phenethyl-dihydrofuran-2-one (14j).

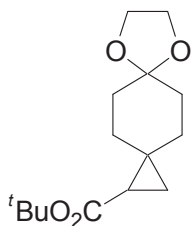


Colorless oil;

$^1\text{H NMR}$ δ 0.87- 0.97 (3H, m), 1.23 (3H, s), 1.27- 1.54 (4H, m), 1.56- 1.75 (4H, m), 2.17- 2.27 (1H, m), 2.44- 2.75 (2H, m), 3.82 (1H, d, $J= 9.1\text{Hz}$), 4.21 (1H, d, $J= 9.1\text{Hz}$), 7.21- 7.25 (3H, m), 7.25- 7.35 (2H, m).

第二章

***tert*-Butyl Cyclopropanecarboxylates (14).**



アルゴン雰囲気下 -78°C で、**13** (64.4 mg; 0.15 mmol)の THF (1.8 mL)溶液に対して、*i*-PrMgCl (0.2 mol/L in THF, 5.53 mL; 1.05 mmol)を滴下し、反応液を 10 分間攪拌した。反応温度を保持したまま HMPA (0.68mL)を滴下し、2 時間かけて室温まで昇温した。飽和塩化アンモニウムにて反応を停止し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**14** (6.0 mg; 15%)を得た。

Colorless oil;

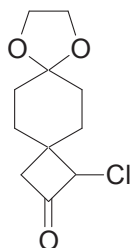
IR (neat): 2929, 1717 (C=O), 1151 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (1H, dd, $J= 4.4, 7.9$ Hz), 1.07 (1H, dd, $J= 4.4, 5.0$ Hz), 1.21-1.83 (17H, m), 3.96 (4H, s).

MS (EI⁺): m/z (%) = 268 ($[\text{M}]^+$, 10), 212 (100), 195 (19), 153 (21), 140 (45), 99 (68), 86 (47), 57(37).

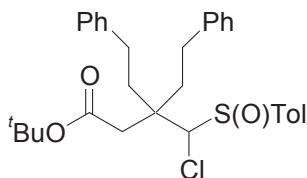
HRMS (EI⁺): m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 268.1675; found: 268.1672.

1-chloro-8,11-dioxadispiro [3. 2. 4. 2] tridecan-2-one (15).



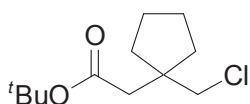
IR (neat): 2926, 2889, 2858, 1791 (C=O), 1731, 1447, 1376, 1264, 1119, 1034 cm^{-1} ;
1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.58–1.69 (3H, m), 1.76–2.03 (4H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 2.89 (2H, s), 3.97 (4H, s), 4.65 (1H, s).
MS (EI⁺): m/z (%) = 230 ($[\text{M}]^+$, 3), 153 (94), 99 (100), 86 (47).
HRMS (EI⁺): m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 230.0710; found: 230.0712.

***tert*-Butyl 3-[chloro(*p*-tolylsulfinyl)methyl]-3-phenethyl-5-phenylpentanoate (26e).**



Colorless oil;
IR (neat): 3026, 2977, 1722 (C=O), 1602, 1495, 1455, 1393, 1368, 1219, 1150, 1083, 1054, 812, 754, 699 cm^{-1} ;
1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (9H, s), 2.09–2.19 (2H, m), 2.21–2.40 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.70–2.78 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 15.9 Hz), 2.87 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.21 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.36 (1H, s), 7.16–7.36 (12H, m), 7.78 (2H, d, J = 7.8 Hz).
13C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.5, 28.1, 30.3, 30.8, 38.2, 39.1, 41.2, 44.6, 80.7, 81.0, 126.0, 126.8, 128.36, 128.41, 128.48, 129.7, 140.5, 141.93, 141.99, 142.8, 170.8.
MS (FAB⁺): m/z (%) = 525 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 10), 469 (84), 233 (33),

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclopentyl]acetate (27a).**



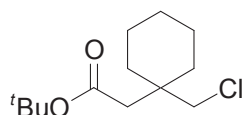
Colorless oil;
IR (neat): 2959, 2871, 1728 (C=O), 1456, 1368, 1251, 1149 cm^{-1} ;
1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (9H, s), 1.56–1.72 (8H, m), 2.42 (2H, s), 3.64 (2H,

s).

MS (ESI+): m/z (%) = 255 ([M+Na]⁺, 100), 249 (74), 31 (19), 199 (30), 95 (16).

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₂₁ClNaO₂: 255.1128; found: 255.1122.

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclohexyl]acetate (27b).**



Colorless oil;

IR (neat): 2978, 2932, 2856, 1726 (C=O), 1456, 1368, 1252, 1147 cm⁻¹;

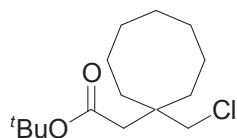
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33–1.53 (19H, m), 2.35 (2H, s), 3.67 (2H, s).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 28.1 (CH₃), 33.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 40.3 (C), 52.3 (CH₂), 80.3 (C), 171.1 (C).

MS (ESI+): m/z (%) = 269 ([M+Na]⁺, 100), 263 (62), 245 (33), 223 (23), 213 (36), 191 (54), 155 (23), 137 (53), 119 (57), 95 (65).

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₂₃ClO₂Na: 269.1284; found: 269.1279.

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclooctyl]acetate (27c).**



Colorless oil;

IR (neat): 2924, 2856, 1727 (C=O), 1476, 1367, 1252, 1150 cm⁻¹;

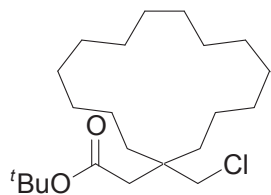
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (9H, s), 1.47–1.59 (14H, m), 2.27 (2H, s), 3.61 (2H, s).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 28.1 (CH₃), 28.5 (CH₂), 31.1 (CH₂), 40.8 (C), 41.2 (CH₂), 51.5 (CH₂), 80.3 (C), 171.0 (C).

MS (ESI+): m/z (%) = 297 ([M+Na]⁺, 100), 291 (64), 273 (35), 241 (37), 219 (56), 183 (33), 165 (73), 147 (78), 123 (69).

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₇ClNaO₂: 297.1597; found: 297.1592.

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclopentadecyl]acetate (27d).**



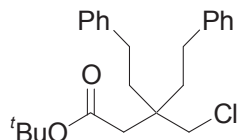
Colorless crystals; mp 42.8–43.8 °C;

IR (KBr): 2979, 2931, 2858, 1722 (C=O), 1463, 1366, 1253, 1232, 1152, 1132 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19–1.41 (28H, m), 1.45 (9H, s), 2.26 (2H, s), 3.60 (2H, s).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.1, 26.2, 26.7, 26.8, 27.0, 27.8, 28.1, 33.6, 40.5, 50.7, 80.2, 171.0.

***tert*-Butyl 3-(chloromethyl)-3-phenethyl-5-phenylpentanoate (27e).**



Colorless crystals; mp 66.1–67.1 °C.

IR (KBr): 3022, 2985, 2957, 2943, 2930, 1716 (C=O), 1602, 1453, 1374, 1349, 1256, 1169, 1156, 1143, 1091, 759, 718, 699 cm⁻¹.

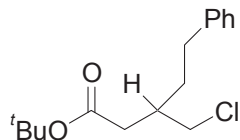
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (9H, s), 1.74–1.83 (4H, m), 2.41 (2H, s), 2.58–2.69 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.16–7.25 (6H, m), 7.27–7.35 (4H, m).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 28.1, 29.7, 36.8, 40.2, 40.7, 50.0, 80.8, 126.0, 128.3, 128.5, 142.0, 170.5.

MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 409 ([M+Na]⁺, 28), 331 (100), 313 (37), 295 (8), 233 (17).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₁ClNaO₂: 409.1910; found: 409.1905.

***tert*-Butyl 3-(chloromethyl)-5-phenylpentanoate (27f, 27g).**



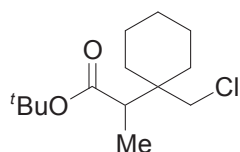
Colorless oil;

IR (neat): 2979, 2932, 1727 (C=O), 1497, 1455, 1392, 1368, 1255, 1148, 750, 700 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (9H, s), 1.65–1.87 (2H, m), 2.20–2.35 (2H, m), 2.45 (1H, dd, *J* = 7.0, 15.0 Hz), 2.62 (1H, ddd, *J* = 6.4, 9.9, 13.9 Hz), 2.67 (1H, ddd, *J* = 6.2,

10.0, 13.9 Hz), 3.65 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.13–7.21 (3H, m), 7.23–7.30 (2H, m).
 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.1, 32.9, 33.3, 36.7, 37.8, 48.0, 80.6, 126.0, 128.3, 128.4, 141.6, 171.6$.
MS (FAB+): m/z (%) = 283 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 19), 227 (100), 209 (41), 129 (36), 91 (41), 57 (67).
RMS (FAB+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClO}_2$: 283.1465; found: 283.1463.

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclohexyl] propanoate (27h).**



アルゴン雰囲気下 -78°C で、**21** (978 mg; 2.45 mmol)の THF (10 mL)溶液に対して、*i*-PrMgCl (75.9 mmol/L in THF, 113 mL; 8.58 mmol)を滴下し、反応液を 5 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止し、常法での後処理を行った後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**25** (594 mg; 93%)を得た。

Colorless oil;

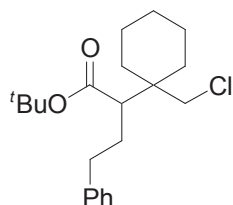
IR (neat): 2977, 2932, 2868, 1724 (C=O), 1456, 1367, 1147 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.22–1.62 (18H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 2.71 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 11.4$), 3.79 (1H, d, $J = 11.4$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.5, 21.24, 21.26, 25.7, 28.1, 29.8, 29.9, 39.2, 44.4, 49.2, 80.3, 174.7$.

MS (FAB+): m/z (%) = 283 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 4), 263 (8), 205 (100), m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClNaO}_2$: 283.1441; found: 283.1435.

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclohexyl]-4-phenyl butanoate (27i).**



Colorless oil;

IR (neat): 2931, 2866, 1721 (C=O), 1605, 1496, 1455, 1392, 1367, 1257, 1144, 849, 737, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ –1.79 (20H, m), 1.96 (1H, tdd, $J = 4.7, 9.7, 12.7$ Hz),

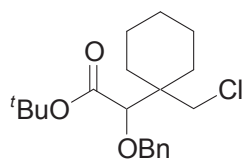
2.44 (1H, ddd, $J = 6.9, 9.7, 11.5$ Hz), 2.59–2.72 (2H, m), 3.61 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.15–7.22 (3H, m), 7.25–7.32 (2H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1, 21.2, 25.6, 28.2, 28.8, 30.2, 30.4, 34.5, 39.5, 49.5, 50.6, 80.7, 125.9, 128.3, 128.4, 141.7, 174.0$.

MS (ESI+): m/z (%) = 373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 11), 295 (100), 277 (59), 213 (30), 131 (20), 117 (22).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClNaO}_2$: 373.1910; found: 373.1905.

***tert*-Butyl 2-(benzyloxy)-2-[1-(chloromethyl)cyclohexyl]acetate (27j).**



Colorless oil;

IR (neat): 2977, 2932, 2866, 1737 (C=O), 1456, 1368, 1257, 1152, 1138, 1113, 741, 698 cm^{-1} ;

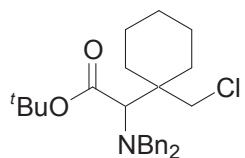
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18\text{--}1.77$ (19H, m), 3.76 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.96 (1H, s), 4.35 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.27–7.38 (5H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1, 21.2, 25.7, 28.2, 28.7, 28.8, 42.0, 48.3, 72.5, 81.3, 81.7, 127.7, 128.1, 128.3, 137.7, 170.5$.

MS (ESI+): m/z (%) = 375 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 297 (55), 131 (12), 91 (100).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClNaO}_3$: 375.1703; found: 375.1697.

***tert*-Butyl 2-[1-(chloromethyl)cyclohexyl]-2-(dibenzylamino)acetate (27k).**



Colorless crystals; mp 105.1–106.1 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3032, 2978, 2943, 2915, 2849, 1718 (C=O), 1495, 1452, 1368, 1350, 1143, 1126, 990, 752, 744, 701 cm^{-1} ;

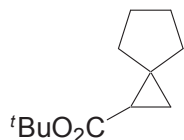
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12\text{--}1.51$ (8H, m), 1.57 (9H, s), 1.70–1.86 (2H, m), 3.48 (2H, d, $J = 14.0$), 3.49 (1H, s), 3.78 (1H, d, $J = 11.0$), 3.85 (1H, d, $J = 11.0$), 4.03 (2H, d, $J = 14.0$), 7.22–7.43 (10H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.0, 21.4, 25.6, 28.5, 28.6, 29.1, 41.9, 48.5, 57.7, 64.4, 81.2, 127.1, 128.3, 129.2, 139.2, 170.0.

MS (ESI+): m/z (%) = 442 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 406 (9), 386 (14), 50 (5), 179 (10).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClNO}_2$: 442.2513; found: 442.2507.

***tert*-Butyl spiro[2.4]heptane-1-carboxylate (28a).**



Colorless oil;

IR (neat): 2958, 2868, 1721 (C=O), 1450, 1393, 1367, 1247, 1146 cm^{-1} .

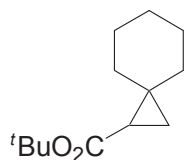
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (1H, dd, J = 4.1, 8.1 Hz), 1.14 (1H, dd, J = 4.1, 5.5 Hz), 1.45 (9H, s), 1.47–1.79 (9H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.2, 25.9, 26.3, 27.5, 28.3, 30.5, 33.0, 37.1, 79.9, 172.6.

MS (ESI+): m/z (%) = 197 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 6), 159 (3), 141 (100), 123 (5), 95 (3).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$: 197.1542; found: 197.1536.

***tert*-Butyl spiro[2.5]octane-1-carboxylate (28b).**



Colorless oil;

IR (neat): 2926, 2854, 1721 (C=O), 1447, 1399, 1366, 1286, 1251, 1207, 1151 cm^{-1} .

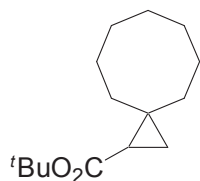
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.72 (1H, dd, J = 4.4, 7.8 Hz), 0.99 (1H, dd, J = 4.4, 5.3 Hz), 1.16–1.61 (20H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 20.0, 25.69, 25.71, 26.2, 27.2, 28.2, 28.8, 30.1, 37.5, 79.7, 172.1.

MS(ESI+): m/z (%) = 211 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 2), 173 (2), 155 (100), 137 (5), 78 (3).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2$: 211.1698; found: 211.1693.

***tert*-Butyl spiro[2.7]decane-1-carboxylate (28c).**



Colorless oil;

IR (neat): 2977, 2923, 2855, 1720 (C=O), 1448, 1394, 1366, 1150 cm^{-1} .

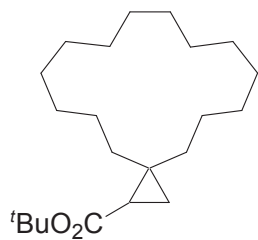
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.77 (1H, dd, J = 4.3, 7.8 Hz), 1.03 (1H, dd, J = 4.3, 5.6 Hz), 1.13–1.62 (22H, m), 1.66–1.73 (2H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 22.7, 25.1, 25.2, 25.5, 26.56, 26.59, 28.2, 28.9, 29.0, 30.9, 38.5, 79.7, 172.1.

MS (ESI+): m/z (%) = 239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 6), 201 (3), 183 (100), 165 (3), 91 (4).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2$: 239.2011; found: 239.2006.

***tert*-Butyl spiro[2.14]heptadecane-1-carboxylate (28d).**



Colorless oil;

IR (neat): 2929, 2858, 1722 (C=O), 1460, 1394, 1366, 1149 cm^{-1} ;

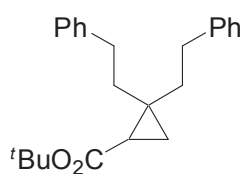
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.73 (1H, dd, J = 4.4, 7.8 Hz), 0.97 (1H, dd, J = 4.4, 5.2 Hz), 1.17–1.66 (38H, m).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 20.5, 24.4, 24.8, 26.6, 26.73, 26.77, 26.91, 26.93, 27.65, 27.67, 27.7, 28.2, 30.9, 37.3, 79.7, 172.1.

MS (FAB+): m/z (%) = 359 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 27), 323 (13), 281 (100), 263 (36), 173 (40), 95 (3), 81 (24), 57 (45).

HRMS (FAB+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NaO}_2$: 359.2926; found: 359.2929.

***tert*-Butyl 2,2-diphenethylcyclopropanecarboxylate (28e).**



Colorless oil;

IR (neat): 3027, 2978, 2931, 1718 (C=O), 1604, 1496, 1455, 1397, 1367, 1243, 1148, 910, 735, 699 cm^{-1} ;

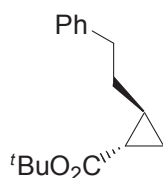
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (1H, dd, J = 4.6, 8.0 Hz), 0.97 (1H, t, J = 0, 4.6 Hz), 1.44–1.53 (11H, m), 1.81–2.05 (3H, m), 2.56 (1H, ddd, J = 5.3, 11.6, 13.3 Hz), 2.62–2.81 (3H, m), 7.1–7.22 (6H, m), 7.24–7.32 (4H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 20.6, 27.2, 28.3, 30.5, 31.0, 32.8, 33.4, 39.1, 80.1, 125.7, 125.9, 128.29, 128.31, 128.33, 128.4, 142.0, 142.3, 171.8.

MS (FAB+): m/z (%) = 373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 317 (8), 295 (48), 35 (19).

HRMS (FAB+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$: 373.2143; found: 373.2138.

(1*S*,2*S*)-tert-Butyl 2-Phenethylcyclopropanecarboxylate (28f).



Colorless oil;

IR (neat): 2978, 2930, 1720 (C=O), 1454, 1405, 1367, 1214, 1152, 748, 699 cm^{-1}

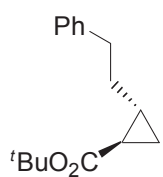
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.61 (1H, ddd, J = 4.0, 6.3, 8.2 Hz), 1.07 (1H, ddd, J = 4.0, 4.8, 8.7 Hz), 1.21–1.36 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.56–1.65 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.13–7.21 (3H, m), 7.23–7.30 (2H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 15.0, 21.3, 21.9, 28.2, 34.9, 35.5, 79.9, 25.8, 128.3, 128.4, 141.8, 173.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ +56.1 (c 0.5, CHCl_3).

e.e.: 99%; (Daicel Chiralpak IA (I 0.46 cm u 25 cm and Chiralpak IC (I 0.46 cm u 25 cm); hexane/EtOAc/EtOH = 200/1/0.1; flow rate, 0.6 mL/min; retention time, 23.9 min [(1*R*,2*R*)- **28f**(minor)], 25.5 min [(1*S*,2*S*)-**28f**(major)]; detection at 254 nm).

(1*R*,2*R*)-tert-Butyl 2-Phenethylcyclopropanecarboxylate (28g).

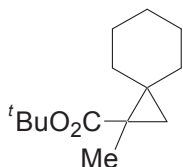


Colorless oil;

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ +56.1 (c 0.5, CHCl_3).

e.e.: 97%; (Daicel Chiralpak IA (I 0.46 cm u 25 cm and Chiralpak IC (I 0.46 cm u 25 cm); hexane/EtOAc/EtOH = 200/1/0.1; flow rate, 0.6 mL/min; retention time, 23.9 min [(1R,2R)- **28g**(minor)], 25.5 min [(1S,2S)-**28g**(major)]; detection at 254 nm).

***tert*-Butyl 1-methylspiro[2.5]octane-1-carboxylate (**28h**).**



アルゴン雰囲気下0°Cで、**27h** (27.2 mg; 0.104 mmol)のTHF-DMPU混合溶液 (0.52 mL/0.52 mL)溶液に対し、NaHMDS (1.9 mol/L, 0.082 mL; 0.16mmol)を滴下し、室温にて28時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止し、常法での後処理を行った後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**28h** (22.5 mg; 96%)を得た。

Colorless oil;

IR (neat): 2927, 2854, 1717 (C=O), 1453, 1367, 1302, 1276, 1249, 1156, 1130 cm^{-1} ;

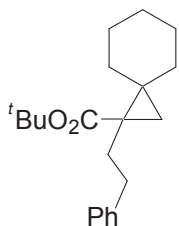
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.31 (1H, d, J = 4.5 Hz), 1.18 (1H, d, J = 4.5 Hz), 1.29 (3H, s), 1.40–1.58 (19H, m).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 16.4, 24.6, 25.7, 25.9, 26.4, 28.1, 29.8, 30.93, 30.97, 31.9, 79.7.

MS (ESI+): m/z (%) = 247 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 17), 169 (100), 151 (33).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$: 247.1674; found: 247.1669.

***tert*-Butyl 1-phenethylspiro[2.5]octane-1-carboxylate (**28i**).**



Colorless oil;

IR (neat): 2973, 2928, 2854, 1717 (C=O), 1603, 1497, 1453, 1391, 1367, 1341, 1307, 1252, 1149, 1117, 851, 748, 735, 699 cm^{-1} ;

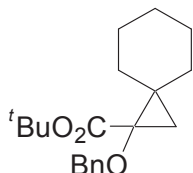
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.29 (1H, d, J = 4.7 Hz), 1.17 (1H, dd, J = 1.2, 4.7 Hz), 1.32–1.53 (20H, m), 2.40–2.53 (1H, m), 2.62 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.14–7.21 (3H, m), 7.25–7.31 (2H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.5, 25.6, 25.9, 26.4, 28.2, 31.1, 31.4, 32.2, 33.1, 34.3, 35.8, 80.0, 125.7, 128.3, 128.4, 142.5, 172.8$.

MS (ESI+): m/z (%) = 337 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 259 (77), 241 (100), 159 (18).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$: 337.2143; found: 337.2138.

***tert*-Butyl 1-(benzyloxy)spiro[2.5]octane-1-carboxylate (28j).**



Colorless oil;

IR (neat): 2976, 2928, 2855, 1718 (C=O), 1455, 1368, 1339, 1308, 1280, 1248, 1226, 1153, 1120, 1028, 850, 743, 697 cm^{-1} ;

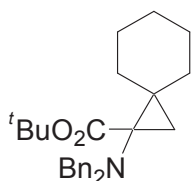
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 1.23 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 1.41–1.77 (19H, m), 4.41 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.27–7.39 (5H, m).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.9, 25.4, 25.8, 26.4, 28.2, 29.6, 31.6, 35.2, 69.2, 71.2, 81.1, 127.5, 127.8, 128.2, 138.2, 171.1$.

MS (ESI+): m/z (%) = 339 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 39), 261 (100), 91 (79).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$: 339.1936; found: 339.1931.

***tert*-Butyl 1-(dibenzylamino)spiro[2.5]octane-1-carboxylate (28k).**



Colorless crystals; mp 115.0–116.0 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 2963, 2926, 2850, 1709 (C=O), 1495, 1455, 1364, 1279, 1248, 1149, 1133, 751, 743, 733, 696 cm^{-1} .

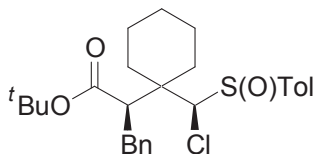
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.08$ (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 0.97 (1H, d, $J = 4.7$), 1.11–1.71 (18H, m), 1.72–1.84 (1H, m), 3.61 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.09–7.38 (8H, m), 7.39–7.50 (2H, m).

MS (ESI+): m/z (%) = 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 350 (26).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_2$: 406.2746; found: 406.2741.

第三章

tert-Butyl 2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-cyclohexyl}-3-phenylpropionate (2).



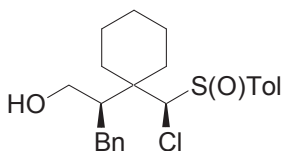
Colorless oil;

IR (neat) 3028, 2976, 2931, 1722(CO), 1597, 1494, 1456, 1367, 1254, 1221, 1144, 1083, 1056(SO) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ \cdot 1.20 (9H, s), 1.23- 1.45 (2H, m), 1.45- 1.63 (2H, m), 1.66- 1.86 (3H, m), 1.87- 2.07 (1H, m), 2.09- 2.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.66- 2.79 (1H, m), 2.99- 3.18 (1H, m), 3.28- 3.46 (2H, m), 5.07 (1H, s), 7.14- 7.29 (5H, m), 7.34 (2H, d, $J= 8.1\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J= 8.1\text{Hz}$).

MS m/z (%) 474 ($[\text{M}^+]$, trace), 457 (7), 401 (14), 281 (16), 243 (63), 242 (16), 197 (39), 161 (31), 141 (27), 140 (100), 141 (28), 91 (96). Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{ClS}$: M , 474.1996. Found; m/z 474.1995.

2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-cyclohexyl}-3-phenyl-propan-1-ol (3).



2 (1.18 g; 2.5 mmol)のジクロロメタン (25 mL)溶液に対し、TFA (0.92 mL; 12.4 mmol)を滴下し、室温にて24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を弱塩基性とした後、水層をジクロロメタンで洗浄した。続いて水層に対して希塩酸を入れて反応液を酸性とした後、常法での後処理を行うことにより、2-{1-[chloro-(*p*-tolylsulfinyl)-methyl]-cyclohexyl}-3-phenyl-propionic acid の粗生成物を得た。

アルゴン雰囲気下で上記粗生成物にTHF (25 mL)を加えて溶液とした後、室温にて BH_3 (1.06 mol/L THF溶液, 11.7 mL; 12.4 mmol)を滴下し、24時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**3** (918 mg; 2工程91%)を得た。

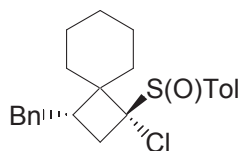
Colorless crystals;

IR (KBr) 3445(OH), 3060, 3026, 2927, 1738, 1597, 1495, 1455, 1399, 1304, 1244, 1082, 1050(SO) cm^{-1} ;

^1H NMR δ = 1.37- 1.56 (3H, m), 1.63- 1.87 (4H, m), 1.91- 2.05 (1H, m), 2.12- 2.25 (1H, m), 2.34- 2.48 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J = 13.4, 11.5Hz), 3.19 (1H, dd, J = 13.4, 2.8Hz), 3.68- 3.81 (1H, m), 3.88- 4.00 (1H, m), 4.95 (1H, s), 7.17- 7.27 (1H, m), 7.28- 7.39 (6H, m), 7.72- 7.79 (2H, m).

MS m/z (%) 405 ($[\text{M}^+]$, trace), 387(5), 230 (12), 229 (72), 211 (16), 199 (6), 155 (5), 140 (66), 141 (28), 117 (34), 90 (29), 91 (100). $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{ClS}$: Found; m/z 405.1646.

3-Benzyl-1-chloro-1-(*p*-tolylsulfinyl)-spiro[3,5]nonane (4).



3 (918 mg; 2.3 mmol)の THF (23 mL)溶液に、 Ph_3P (2.97 g; 11.3 mmol)と I_2 (1.44 g; 11.3 mmol)を加えた。10 分間攪拌した後、イミダゾール (771 mg; 11.3 mmol)を加え、さらに 15 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、常法での後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1-{1-(1-benzyl-2-iodo)ethyl}cyclohexyl-1-chloromethyl *p*-tolylsulfoxide を得た。

アルゴン雰囲気下 0°C で、上記で得られた生成物を THF (91 mL)に溶解し、KHMDS (2.0 mol/L トルエン溶液, 9.1 mL; 4.5 mmol)を滴下した。15 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液により反応を停止した。常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、**4** (822 mg; 2 工程 94%)を得た。

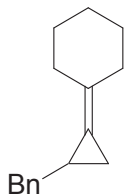
Colorless oil;

IR (neat) 3026, 2928, 2856, 1598, 1495, 1454, 1086, 1059(SO) cm^{-1} ;

^1H NMR δ = 1.34- 1.60 (4H, m), 1.66- 1.95 (4H, m), 1.96- 2.15 (2H, m), 2.18- 2.31 (1H, m), 2.34- 2.49 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.72- 2.86 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J = 13.6, 4.1Hz), 7.08- 7.15 (2H, m), 7.15- 7.31 (5H, m), 7.46- 7.54 (2H, m).

MS m/z (%) 386 ($[\text{M}^+]$, trace), 247 (10), 212 (12), 211 (61), 201 (5), 169 (5), 155 (6), 143 (15), 140 (54), 129 (17), 107 (32), 91 (100). Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{OClS}$: M , 386.1471. Found; m/z 386.1478.

(2-Benzyl-cyclopropylidene)-cyclohexane (5).



アルゴン雰囲気下 -40°C で、**4** (30 mg; 0.08 mmol)の THF (0.78 mL)溶液に対して、シクロペンチルマグネシウムクロリド (2.0 mol/L, ジエチルエーテル溶液, 0.12 mL; 0.23 mmol)を加えた。15 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、**5** (14.3 mg; 87%)を得た。

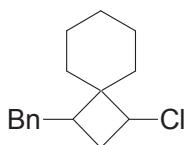
Colorless oil;

IR (neat) 3028, 2929, 2853, 1604, 1496, 1447, 1260, 1238, 737, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.73-0.81 (1H, m), 1.14- 1.24 (1H, m), 1.45- 1.59 (6H, m), 1.63- 1.75 (1H, m), 2.05- 2.16 (2H, m), 2.16- 2.27 (2H, m), 2.55 (1H, dd, $J= 14.3, 7.7\text{Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J= 14.3, 6.1\text{Hz}$), 7.13- 7.33 (5H, m).

MS m/z (%) 212 ($[\text{M}^+]$, 69), 197 (11), 183 (24), 169 (21), 155 (18), 143 (21), 130 (43), 129 (100), 128 (33), 121 (59), 115 (24), 104 (41), 93 (41), 91 (99). Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}$: M , 212.1565. Found; m/z 212.1555.

1-Benzyl-3-chloro-spiro[3,5]nonane (6).



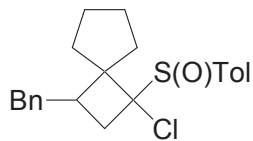
Colorless oil;

IR (neat) 3027, 2924, 2853, 1604, 1496, 1449, 1270, 735, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.32- 1.56 (7H, m), 1.63- 1.74 (1H, m), 1.77- 1.91 (3H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.36- 2.48 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J= 13.4, 4.8\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J= 13.4, 4.8\text{Hz}$), 3.91- 3.99 (1H, m), 7.10- 7.22 (3H, m), 7.22- 7.31 (2H, m).

MS m/z (%) 248 ($[\text{M}^+]$, 1), 187 (16), 186 (100), 157 (6), 143 (7), 125 (12), 124 (12), 118 (12), 117 (16), 104 (84). Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}$: M , 248.1332. Found; m/z 248.1327.

3-Benzyl-1-chloro-1-(*p*-tolylsulfinyl)-spiro[3,4]octane (7a).

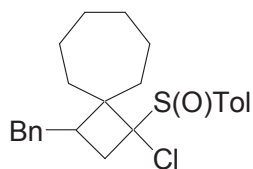


Colorless oil;

IR (neat) 3060, 3026, 2954, 2873, 1598, 1495, 1455, 1399, 1087, 1059(SO) cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.50- 1.71 (2H, m), 1.71- 2.13 (6H, m), 2.29- 2.41 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.45- 2.63 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J=13.4, 10.7\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=13.4, 5.1\text{Hz}$), 7.09- 7.16 (2H, m), 7.16- 7.33 (5H, m), 7.50- 7.58 (2H, m).

3-Benzyl-1-chloro-1-(*p*-tolylsulfinyl)-spiro[3,6]decane (7b).

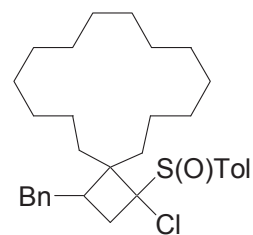


Colorless oil;

IR (neat) 2974, 2855, 1494, 1454, 1086, 1060(SO) cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.36- 1.79 (8H, m), 1.82- 2.21 (4H, m), 2.27- 2.53 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.53- 2.64 (1H, m), 2.69 (1H, dd, $J= 13.6, 10.6\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J= 13.6, 4.9\text{Hz}$), 7.08- 7.16 (2H, m), 7.16- 7.33 (5H, m), 7.50- 7.58 (2H, m).

3-Benzyl-1-chloro-1-(*p*-tolylsulfinyl)-spiro[3,14]octadecane (7c).



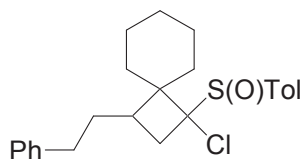
Colorless oil;

IR (neat) 2925, 2856, 1599, 1494, 1455, 1087, 1061(SO) cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.14- 1.66 (25H, m), 1.76 (1H, dd, $J= 13.8, 5.4\text{Hz}$), 1.84- 2.02 (2H, m), 2.15- 2.28 (1H, m), 2.28- 2.43 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.52 (1H, dd, $J= 13.8, 8.9\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J= 13.4, 11.9\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J= 13.4, 4.4\text{Hz}$), 7.06- 7.13 (2H, m), 7.14- 7.31 (5H, m), 7.48- 7.56 (2H, m).

MS m/z (%) 512 ($[\text{M}^+]$, 0.4), 460 (10), 373 (9), 338 (27), 337 (100), 312 (4), 233 (12), 140 (19), 117 (20), 91(51). Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{OClS}$: M , 512.2879. Found; m/z 512.2886.

3-Phenethyl-1-chloro-1-(*p*-tolylsulfinyl)-spiro[3,5]nonane (7d).



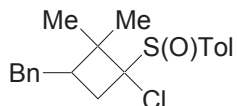
Colorless oil;

IR (neat) 3026, 2930, 2856, 1598, 1495, 1454, 1086, 1060(SO)cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.29- 1.57 (4H, m), 1.58- 1.93 (6H, m), 1.93- 2.08 (2H, m), 2.08- 2.27 (2H, m), 2.37- 2.65 (3H, m), 2.42 (3H, s), 7.11- 7.18 (2H, m), 7.18- 7.23 (1H, m), 7.25- 7.35 (4H, m), 7.54- 7.62 (2H, m).

MS *m/z* (%) 400 ([M⁺], 0.6), 348 (7), 261 (6), 225 (53), 144 (33), 140 (84), 117 (48), 91 (100). Calcd for C₂₄H₂₉OClS: *M*, 400.1628. Found; *m/z* 400.1634.

3-Benzyl-1-chloro-2,2-dimethyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-cyclobutane (7e).

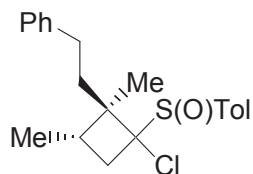


Colorless crystals;

IR (KBr) 2975, 2963, 2917, 1595, 1493, 1455, 1442, 1366, 1084, 1057(SO) cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.34 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.11 (1H, dd, *J*=13.6, 9.6Hz), 2.35 (1H, dd, *J*= 13.6, 7.8Hz), 2.40 (3H, s), 2.49- 2.63 (1H, m), 2.66 (1H, dd, *J*= 13.3, 9.4Hz), 2.82 (1H, dd, *J*= 13.3, 5.7Hz), 7.11- 7.18 (2H, m), 7.18- 7.33 (5H, m), 7.54- 7.61 (2H, m).

1-Chloro-2,3-dimethyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-phenethyl-cyclobutane (7f).

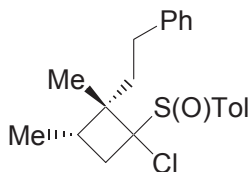


Colorless oil;

IR (neat) 2975, 2930, 1494, 1455, 1382, 1085, 1061(SO) cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.02 (3H, d, *J*= 6.4 Hz), 1.33 (3H, s), 1.89- 2.15 (2H, m), 2.25- 2.47 (3H, m), 2.50- 2.64 (1H, m), 2.84- 2.93 (1H, m), 7.13- 7.22 (1H, m), 7.23- 7.34 (6H, m), 7.62- 7.68 (2H, m).

1-Chloro-2,3-dimethyl-1-(*p*-tolylsulfinyl)-2-phenethyl-cyclobutane (7g).

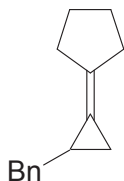


Colorless oil;

IR (neat) 3064, 2932, 1599, 1495, 1455, 1377, 1088, 1060(SO)cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.15 (3H, d, *J*= 7.1Hz), 1.63- 1.77 (2H, m), 1.72 (3H, s), 2.08- 2.27 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53- 2.64 (1H, m), 2.76 (1H, dd, *J*= 13.4, 8.9Hz), 2.76- 2.90 (1H, m), 7.14- 7.22 (1H, m), 7.22- 7.33 (4H, m), 7.28- 7.35 (2H, m), 7.56- 7.64 (2H, m).

(2-Benzyl-cyclopropylidene)-cyclopentane (8a).

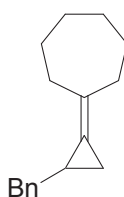


Colorless oil;

IR (neat) 2955, 1770, 1732, 1454, 1168, 1030cm⁻¹;

¹H NMR δ 0.74- 0.84 (1H, m), 1.15- 1.28 (1H, m), 1.60- 1.73 (5H, m), 2.15- 2.28 (2H, m), 2.25- 2.39 (2H, m), 2.54 (1H, dd, *J*= 14.5, 7.7Hz), 2.78 (1H, dd, *J*= 14.5, 6.2Hz), 7.15- 7.34 (5H, m).

(2-Benzyl-cyclopropylidene)-cycloheptane (8b).

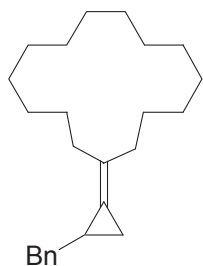


Colorless oil;

IR (neat) 2924, 2853, 1770, 1705, 1454cm⁻¹;

¹H NMR δ 0.74- 0.82 (1H, m), 1.13- 1.24 (1H, m), 1.47- 1.64 (8H, m), 1.64- 1.74 (1H, m), 2.19- 2.43 (4H, m), 2.44 (1H, dd, *J*= 14.5, 8.3Hz), 2.88 (1H, dd, *J*= 14.5, 5.5Hz), 7.15- 7.34 (5H, m).

(2-Benzyl-cyclopropylidene)-cyclopentadecane (8c).



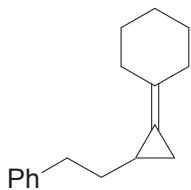
Colorless oil;

IR (neat) 2928, 2857, 1496, 1455, 760, 738, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.75- 0.83 (1H, m), 1.15- 1.24 (1H, m), 1.24- 1.40 (19H, m), 1.40- 1.57 (5H, m), 1.61- 1.72 (1H, m), 2.03- 2.20 (4H, m), 2.38 (1H, dd, J = 14.5, 8.6Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.5, 5.1Hz), 7.14- 7.34 (5H, m).

MS m/z (%) 338 ($[\text{M}^+]$, 100), 248 (14), 247 (74), 169 (21), 155 (22), 143 (24), 129 (43), 95 (32), 91 (80). Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}$: M , 338.2974. Found; m/z 338.2982.

(2-Phenethyl-cyclopropylidene)-cyclopentane (8d).



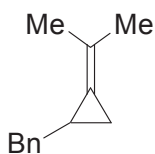
Colorless oil;

IR (neat) 3027, 2929, 2852, 1604, 1496, 1447, 1238, 1032, 744, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.61- 0.71 (1H, m), 1.08- 1.18 (1H, m), 1.37- 1.48 (1H, m), 1.49- 1.62 (7H, m), 1.71- 1.86 (1H, m), 2.15- 2.34 (4H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.13- 7.23 (3H, m), 7.23- 7.32 (2H, m).

MS m/z (%) 226 ($[\text{M}^+]$, 54), 211 (9), 198 (7), 183 (11), 169 (12), 144 (34), 143 (69), 135 (48), 130 (32), 122 (39), 107 (42), 93 (59), 91 (100). Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}$: M , 226.1721. Found; m/z 226.1720.

1-Benzyl-2-isopropylidene-cyclopropane (8e).

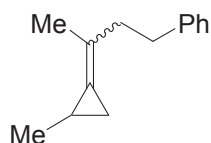


Colorless oil;

IR (neat) 3029, 2969, 2913, 2853, 1783, 1604, 1496, 1454, 1367, 1197, 1030, 998, 738, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.74- 0.83 (1H, m), 1.15- 1.25 (1H, m), 1.62- 1.72 (1H, m), 1.72 (3H, d, $J=$ 1.4Hz), 1.79 (3H, d, $J=$ 1.4Hz), 2.51 (1H, dd, $J=$ 14.3, 7.7Hz), 2.81 (1H, dd, $J=$ 14.3, 5.7Hz), 7.16- 7.33 (5H, m).

1-Methyl-2-(1-methyl-3-phenyl-propylidene)-cyclopropane (8f).

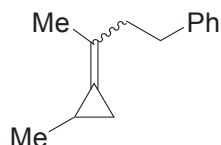


Colorless oil (mixture of geometric isomers);

IR (neat) 3028, 2966, 2926, 2861, 1605, 1496, 1455, 1373, 747, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.43- 0.51 (0.7H, m), 0.51-0.58 (0.3H, m), 1.02- 1.13 (1H, m), 1.05 (1H, d, $J=$ 6.0 Hz), 1.06 (2H, d, $J=$ 6.0 Hz), 1.24- 1.38 (1H, m), 1.80- 1.86 (3H, m), 2.38- 2.48 (2H, m), 2.75- 2.86 (2H, m), 7.12- 7.22 (3H, m), 7.22- 7.31 (2H, m).

1-Methyl-2-(1-methyl-3-phenyl-propylidene)-cyclopropane (8g).

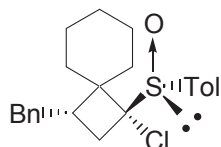


Colorless oil (mixture of geometric isomers);

IR (neat) 3028, 2966, 2948, 2926, 2861, 1604, 1496, 1454, 1372, 747, 698 cm^{-1} ;

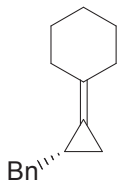
^1H NMR δ 0.43- 0.51 (0.5H, m), 0.51- 0.59 (0.5H, m), 1.05 (1.5H, d, $J=$ 2.9Hz), 1.07 (1.5H, d, $J=$ 2.9 Hz), 1.07- 1.13 (1H, m), 1.81- 1.85 (3H, m), 2.37- 2.48 (2H, m), 2.74- 2.86 (2H, m), 7.12- 7.22 (3H, m), 7.22- 7.31 (2H, m).

3-Benzyl-1-chloro-1-(*p*-tolylsulfinyl)-spiro[3,5]nonane (12).



$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +37.6$ (c 1.1, EtOH).

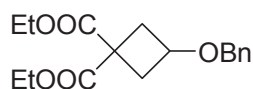
(2-Benzyl-cyclopropylidene)-cyclohexane (13).



$[\alpha]_{D^{28}} = +50.5$ (c 0.9, EtOH).

第四章

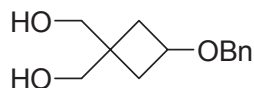
Diethyl 3-Benzoyloxycyclobutane-1,1-dicarboxylate (1).



Colorless oil;

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4) δ 1.23 (6H, t, $J = 7\text{Hz}$), 4.13 (4H, q, $J = 7\text{Hz}$), 4.34 (2H, s), 4.0-4.7 (1H, m), 2.2-3.0 (4H, m), 7.23 (5H, s).

1,1-Di(hydroxymethylene)-3-benzyloxycyclobutane (2).

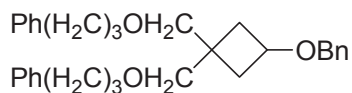


アルゴン雰囲気下、LAH (4.2 g) の THF (100 mL) 溶液を 0°C に冷却し、**1** (6.1 g, 20 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下した。反応溶液を3時間攪拌した後、硫酸ナトリウムを入れて反応を停止させ、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**27** (3.65 g; 82%)を得た。

White crystals; mp $66 - 68^\circ\text{C}$;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.4-2.4 (4H, m), 3.3-4.2 (7H, m), 4.41 (2H, s), 7.36 (5H, s).

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-benzyloxycyclobutane (3).



水素化ナトリウム (2.62 g; 60 mmol) の DMF (70 mL) 溶液を 0°C に冷却し、**2** (3.33 g; 15 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を滴下した。反応溶液を1時間攪拌した後、3-phenylpropyl

bromide (9.05 mL; 60 mmol)を滴下した。反応溶液を2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止した。反応混合物をベンゼンで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**3** (5.91 g; 86%)を得た。

Colorless oil;

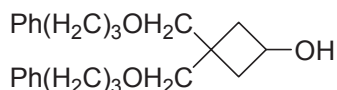
IR (neat); 3085, 3062, 3026, 2930, 2858, 2793, 1603, 1496, 1454, 1350, 1177, 1108, 1029, 911, 819, 744, 698 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ δ 1.85-1.93 (6H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 2.67 (4H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.37 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.09 (1H, quint, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (2H, s), 7.16-7.18 (6H, m), 7.24-7.28 (6H, m), 7.30-7.34 (4H, m).

MS m/z (%) 458 (M^+ , trace), 350 (12), 119 (31), 118 (39), 91 (100), 28 (8).

Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3$: M , 458.2821. Found; m/z 458.2818.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutanol (4).



3 (5.91 g; 12.9 mmol)の酢酸エチル (30 mL) 溶液に10%パラジウム/炭素(1.18 g; 20wt%)を加えた。反応溶液を水素雰囲気下にし、12時間攪拌した。反応液からパラジウム/炭素を濾別した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**4**(4.75 g; quant.)を得た。

Colorless oil;

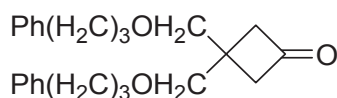
IR (neat); 3394 (-OH), 3084, 3062, 3026, 2930, 2858, 2794, 1603, 1496, 1454, 1367, 1177, 1111, 1067, 913, 818, 745, 699 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ δ 1.85-1.97 (6H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 2.65-2.76 (5H, m), 3.32 (2H, s), 3.37 (2H, s), 3.41 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 7.16-7.19 (6H, m), 7.25-7.29 (4H, m).

MS m/z (%) 368 (M^+ , 3), 325 (13), 118 (100), 91 (97), 28 (12).

Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3$: M , 368.2351. Found; m/z 368.2357.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutanone (5).



4 (4.75 g; 12.9 mmol) の DMSO (32 mL) 溶液に、IBX (4.15 g; 14.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液にベンゼンを加え、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**5** (4.35 g; 92%) を得た。

Colorless oil;

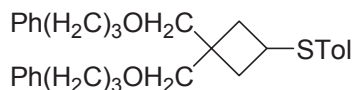
IR (neat); 3085, 3062, 3026, 2930, 2860, 2797, 1785 (=O), 1603, 1497, 1454, 1376, 1115, 746, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.88 (4H, quint, $J = 6.3$ Hz), 2.68 (4H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.91 (4H, s), 3.47 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.53 (4H, s), 7.16-7.19 (6H, m), 7.25-7.29 (4H, m).

MS m/z (%) 366 (M^+ , 8), 248 (8), 119 (52), 118 (98), 117 (22), 91 (100), 28 (12).

Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3$: M , 366.2195, Found; m/z 366.2192.

1,1-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-3-(*p*-tolylsulfanyl)-cyclobutane (**6**).



5 (0.61 g; 1.65 mmol) と *p*-トルエンチオール (0.23 g, 1.82 mmol) のクロロホルム (4 mL) 溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (4.1 mL) を滴下した。反応溶液にトリエチルシラン (1.3 mL; 8.25 mmol) を反応溶液が室温に保たれるように5分以上かけゆっくりと滴下した。反応溶液を6時間攪拌後、クロロホルムと飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止させた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**6** (0.80 g; 99%) を得た。

Colorless oil;

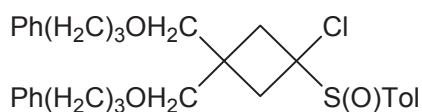
IR (neat); 3084, 3061, 3025, 2930, 2858, 2793, 1602, 1494, 1455, 1367, 1113, 1031, 801, 746, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.83-1.92 (4H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.37-2.41 (2H, m), 2.65-2.70 (4H, m), 3.35 (2H, s), 3.40 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.46 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.79 (1H, quint, $J = 8.1$ Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 7.17-7.19 (8H, m), 7.25-7.29 (4H, m).

MS m/z (%) 474 (M^+ , 62), 150 (100), 135 (14), 118 (16), 91 (63).

Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{S}$: M , 474.2592, Found; m/z 474.2593.

1-Chloro-3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-(*p*-tolylsulfinyl)-cyclobutane (**7**).



スルフィド **6** (4.86 g; 10.2 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液にを0 °Cに冷却した。反応溶液に *m*CPBA (70%; 2.89 g; 11.7 mmol) を徐々に加え、2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止させた。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液で有機層を洗浄した後、常法での後処理を行い、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、無色液体のスルホキシド化合物(4.96 g; 99%)を得た。

上記で得たスルホキシド化合物(4.96 g; 10.1 mmol)のTHF (25 mL) 溶液に *N*-クロロスクシンイミド(1.69 g; 12.1 mmol)を加え、12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣のスクシンイミドを濾別し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**7** (5.3 g; 99%)を得た。

Colorless oil;

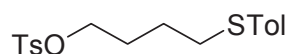
IR (neat); 3084, 3061, 3026, 2935, 2860, 2796, 1599, 1494, 1454, 1368, 1178, 1114, 1056, 929, 809, 747, 700 cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.84-1.91 (4H, m), 2.00 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.46 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 2.65-2.70 (4H, m), 2.87 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 2.98 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 3.44-3.49 (6H, m), 3.59 (2H, s), 7.15-7.29 (10H, m), 7.61-7.63 (2H, m).

MS *m/z* (%) 524 (M⁺, trace,) 385 (12), 118 (49), 91 (100), 28 (10).

Calcd for C₃₁H₃₇ClO₃S: *M*, 524.2152, Found; *m/z* 524.2150.

4-Tosyloxybutyl *p*-tolyl sulfane (**9**).



ナトリウムエトキシド(1.09 g; 16 mmol)のエタノール (12.5 mL) 溶液に4-クロロ-1-ブタノールを加え0 °Cに冷却した。反応溶液に、*p*-トルエンチオール(1.86 g; 15 mmol)のエタノール(4 mL)溶液を滴下し、室温で12時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、スルフィニルアルコール**8** (1.80 g; 92%) を得た。

スルフィニルアルコール**8** (1.96 g; 10 mmol)、トリエチルアミン (3.48 mL; 25 mmol)、トリメチルアミン塩酸塩 (95.5 mg; 1.0 mmol)のトルエン (10 mL) 溶液を0 °Cに冷却し、トシル酸クロリド(2.86 g; 15 mmol)のトルエン (10 mL) 溶液を滴下した。反応溶液の温度を徐々に室温に上げて1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**9** (3.19 g; 91%) を得た。

Colorless oil;

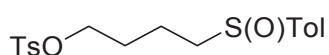
IR (neat); 3021, 2956, 2923, 2868, 1598, 1494, 1449, 1359, 1189, 1176, 1097, 1018, 931, 813, 734, 664, 576, 555 cm⁻¹;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.57-1.67 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

MS m/z (%) 350 (M^+ , 100), 178 (14), 150 (21), 137 (32), 91 (32), 71 (24).

Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$: M , 350.1010, Found; m/z 350.1011.

4-Tosyloxybutyl *p*-tolyl sulfoxide (10).



9 (3.19 g; 9.1 mmol)のジクロロメタン (40 mL) 溶液を0°Cに冷却した。反応溶液に *m*CPBA (70%; 2.47 g; 10 mmol)を徐々に加え、2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止させた。5%水酸化ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液で有機層を洗浄した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホキシド化合物 **10** (3.20 g; 96%)を得た。

Colorless oil;

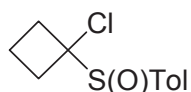
IR (neat); 3020, 2984, 2943, 2868, 1597, 1494, 1442, 1266, 1245, 1088, 1046, 1017, 811, 623, 531 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR } \delta$ 1.72-1.79 (1H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.53-2.61 (1H, m), 3.43 (1H, quint, $J = 8.3$ Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.43-7.45 (2H, m).

MS m/z (%) 194 (M^+ , 53), 140 (87), 92 (41), 91 (28), 55 (100), 28 (15).

Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OS}$: M , 194.0765, Found; m/z 194.0763.

1-Chlorocyclobutyl *p*-tolyl sulfoxide (12).



アルゴン雰囲気下0°Cで、LDA (4.0 mmol)のTHF (80 mL) 溶液に、**10** (0.73 g; 2.0 mmol)の無水THF (4 mL)溶液を滴下した。反応溶液を室温まで徐々に昇温させ、1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、シクロブチルスルホキシド化合物 **11** (0.38 g; 98%)を得た。

シクロブチルスルホキシド化合物 **11** (380 mg; 1.96 mmol)を10 mLのTHFに溶解させ、*N*-クロロスクシンイミド(314 mg; 2.35 mmol)を加え、12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣のスクシンイミドを少量のTHFで濾過した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**12** (444 mg; 99%)を得た。

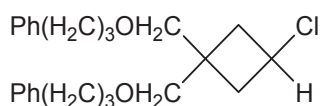
Colorless crystals; mp. 43.5 - 44.0 °C (AcOEt/hexane),

IR (KBr); 3024, 2994, 2955, 2860, 1593, 1489, 1430, 1417, 1395, 1298, 1254, 1245, 1221, 1084, 1054, 1012, 913, 848, 810, 734, 704, 632, 526, 488 cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.90-1.2.04 (2H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.40-2.52 (1H, m), 2.98-3.17 (2H, m), 7.30 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 8.1 Hz).

Anal. Calcd for C₁₁H₁₃ClOS: C, 57.76; H, 5.73; Cl, 15.50; O, 6.99; S, 14.02. Found: C, 57.73; H, 5.68; Cl, 15.37; S, 13.84.

1-Chloro-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutane (**9**).



アルゴン雰囲気下-78 °Cで、**7** (105 mg; 0.2 mmol)の無水THF溶液(2 mL)にEtMgCl (2.0 M solution in THF; 0.25 mL; 0.5 mmol)を滴下した。この反応溶液を10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた(重水素化の場合は、重メタノールを加え反応を停止させた)。反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**9** (69.6 mg; 90%)を得た。

Colorless oil;

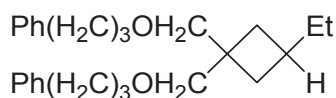
IR (neat); 3085, 3062, 3026, 2939, 2858, 2794, 1603, 1496, 1454, 1367, 1278, 1115, 820, 746, 699 cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.88-1.94 (4H, m), 2.26-2.30 (2H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.69-2.72 (4H, m), 3.37-3.40 (4H, m), 3.43-3.47 (4H, m), 4.45 (1H, quint, *J* = 7.6 Hz), 7.19-7.21 (6H, m), 7.27-7.31 (4H, m).

MS *m/z* (%) 386 (M⁺, trace), 118 (100), 91 (63).

Calcd for C₂₄H₃₁ClO₂: *M*, 386.2013, Found; *m/z* 386.2014.

1-Ethyl-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutane (**14a**).



Colorless oil;

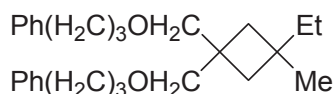
IR (neat); 3027, 2953, 2923, 2855, 1603, 1496, 1455, 1367, 1113, 744, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.79 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40 (2H, quint, $J = 7.4$ Hz), 1.46-1.53 (2H, m), 1.83-1.95 (6H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 2.66-2.71 (4H, m), 3.25 (2H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.45 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.15-7.29 (10H, m).

MS m/z (%) 380 (M^+ , 13), 244 (8), 118 (100), 91 (73), 28 (18).

Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2$: M , 380.2715, Found; m/z 380.2714.

1-Ethyl-1-methyl-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutane (14b)



Colorless oil;

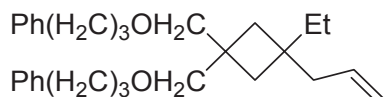
IR (neat); 3027, 2952, 2924, 2855, 1604, 1497, 1455, 1365, 1113, 745, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.76-0.81 (3H, m), 1.08 (3H, s), 1.44 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.46-1.53 (2H, m), 1.57-1.70 (2H, m), 1.83-1.93 (4H, m), 2.65-2.72 (4H, m), 3.36-3.48 (8H, m), 7.15-7.29 (10H, m).

MS m/z (%) 394 (M^+ , 13), 258 (8), 118 (100), 91 (76), 28 (14).

Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2$: M , 394.2872. Found; m/z 394.2871.

1-Allyl-1-ethyl-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutane (14c).



アルゴン雰囲気下 -78 $^{\circ}\text{C}$ で、**7** (105 mg; 0.2 mmol) の無水 THF (2 mL) 溶液に EtMgCl (2.0 M solution in THF; 0.5 mL; 1.0 mmol) を滴下した。この反応溶液をゆっくりと 0°C まで昇温させた後、ヨウ化銅 (I) (4 mg; 0.01 mmol) とヨウ化アリル (0.09 mL; 1 mmol) を加え、 0°C で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、**14c** (53.8 mg; 64%) を得た。

Colorless oil;

IR (neat); 3027, 2923, 2855, 1639, 1603, 1455, 1112, 699 cm^{-1} ;

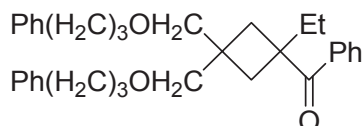
^1H NMR δ 0.76 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.61, 1.68 (each 2H, d, $J = 12.6$ Hz), 1.81-1.94 (4H, m), 2.22 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.60-2.72 (4H, m), 3.37-3.46 (8H,

m), 4.94-5.06 (2H, m), 5.65-5.79 (1H, m), 7.15-7.29 (10H, m).

MS m/z (%) 420 (M^+ , 10), 284 (4), 242 (13), 118 (100), 91 (96).

Calcd for $C_{29}H_{40}O_2$: M , 420.3028, Found; m/z 420.3027.

[1-Ethyl-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutyl]-phenyl-methanone (14d).



Colorless oil;

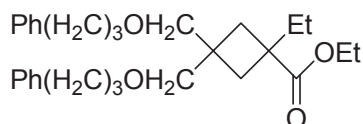
IR (neat); 3026, 2932, 2859, 1714 (ketone), 1674, 1599, 1496, 1455, 1239, 1177, 1113, 745, 700 cm^{-1} ;

1H NMR δ 0.67 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.10-2.17 (4H, m), 2.56-2.64 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.33 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.10-7.31 (10H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.87-7.90 (1H, m).

MS m/z (%) 484 (M^+ , 40), 319 (13), 243 (18), 118 (100), 105 (75), 91 (98), 77 (13).

Calcd for $C_{33}H_{40}O_3$: M , 484.2977, Found; m/z 484.2985.

1-Ethyl-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (14e).



Colorless oil;

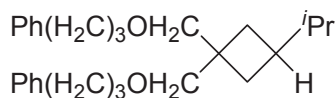
IR (neat); 3026, 2932, 2858, 1727 (ester), 1604, 1497, 1456, 1249, 1176, 1114, 746, 699 cm^{-1} ;

1H NMR δ 0.78 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.78-1.94 (8H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.64-2.72 (4H, m), 3.35-3.46 (8H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz) 7.17-7.30 (10H, m).

MS m/z (%) 452 (M^+ , 28), 407 (8), 242 (12), 118 (100), 91 (68).

Calcd for $C_{29}H_{40}O_4$: M , 452.2927, Found; m/z 452.2923.

1-Isopropyl-3,3-bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-cyclobutane (14f).



Colorless oil;

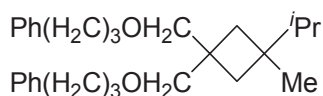
IR (neat); 3026, 2951, 2857, 1603, 1497, 1454, 1365, 1112, 745, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 0.79 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.41-1.57 (3H, m), 1.81-1.94 (7H, m), 2.66-2.71 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.46 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.15-7.29 (10H, m).

MS m/z (%) 394 (M^+ , 12), 258 (7), 118 (100), 91 (70), 28 (15).

Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2$: M , 394.2872, Found; m/z 394.2869.

1-Isopropyl-1-methyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutane (14g)



Colorless oil.

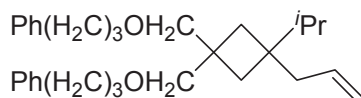
IR (neat): 2954, 2861, 1496, 1454, 1363, 1112 cm^{-1} .

^1H NMR: δ 0.71-0.84 (7 H, m), 0.97 (2 H, s), 1.49-1.78 (5 H, m), 1.81-1.95 (4 H, m), 2.64-2.74 (4 H, m), 3.29 (1 H, s), 3.34 (1 H, s), 3.37-3.52 (6 H, m), 7.12-7.34 (10 H, m).

MS m/z (%) = 408 (M^+ , 9), 118 (100), 91 (86).

Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$: M 408.3028; Found: m/z 408.3028.

1-Allyl-1-isopropyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutane (14h)



Colorless oil.

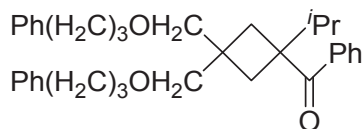
IR (neat): 2953, 2930, 2858, 1638, 1603, 1496, 1454, 1365, 1113, 911 cm^{-1} .

^1H NMR: δ 0.78-0.87 (6 H, m), 1.48-1.96 (9 H, m), 2.15-2.54 (2H, m), 2.64-2.74 (4 H, m), 3.27-3.48 (8 H, m), 4.91-5.09 (2 H, m), 5.71-5.96 (1 H, m), 7.11-7.32 (10 H, m).

MS m/z (%) ; 434 (M^+ , 8), 256 (11), 118 (73), 91 (100), 28 (23).

Calcd for C₃₀H₄₂O₂: *M*, 434.3185; Found: *m/z* 434.3186.

[1-Isopropyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutyl]phenylmethanone (14i)



Colorless oil.

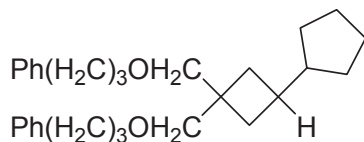
IR (neat): 2938, 2859, 1721, 1674 (C=O), 1598, 1496, 1453, 1263, 1114, 918 cm⁻¹;

¹H NMR δ 0.92 (6 H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.70–1.82 (2 H, m), 1.84–1.97 (2 H, m), 2.22–2.39 (3 H, m), 2.45–2.62 (4 H, m), 2.65–2.75 (2 H, m), 3.25 (2 H, s), 3.32 (2 H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.37–3.50 (4 H, m), 7.07–7.33 (10 H, m), 7.37–7.46 (2 H, m), 7.46–7.56 (1 H, m), 7.84–7.94 (2 H, m).

MS: *m/z* (%) = 498 (M⁺, 10), 319 (10), 118 (70), 105 (48), 91 (100).

Calcd for C₃₄H₄₂O₃: *M*, 498.3134; Found; *m/z* 498.3135.

1-Cyclopentyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutane (14j)



Colorless oil.

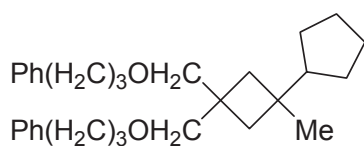
IR (neat): 2945, 2858, 1496, 1453, 1113 cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.02–1.12 (2 H, m), 1.44–1.60 (6 H, m), 1.60–1.70 (2H, m), 1.77–1.94 (7 H, m), 1.99–2.10 (1 H, m), 2.64–2.72 (4 H, m), 3.31 (2 H, s), 3.39–3.48 (6 H, m), 7.12–7.30 (10 H, m).

MS: *m/z* (%) = 420 (M⁺, 12), 284 (6), 118 (100), 91 (70).

Calcd for C₂₉H₄₀O₂: *M*, 420.3028; Found; *m/z* 420.3035.

1-Cyclopentyl-1-methyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutane (14k)



Colorless oil.

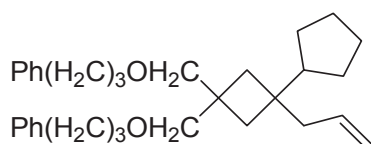
IR (neat): 2949, 2863, 1603, 1496, 1454, 1372, 1113 cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.03–1.28 (5 H, m), 1.42–1.72 (8 H, m), 1.73–1.81 (2H, m), 1.83–1.99 (5 H, m), 2.62–2.74 (4 H, m), 3.37 (2 H, s), 3.40–3.51 (6 H, m), 7.08–7.32 (10 H, m).

MS: *m/z* (%) = 434 (M⁺, 6), 298 (11), 118 (100), 91 (96).

Calcd for C₃₀H₄₂O₂: *M*, 434.3185; Found; *m/z* 434.3180.

1-Allyl-1-cyclopentyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutane (14l)



Colorless oil.

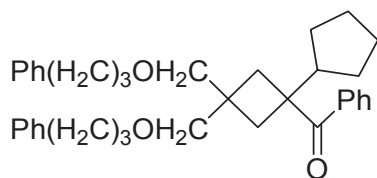
IR (neat): 2947, 2861, 1638, 1603, 1496, 1454, 1366, 1113, 911 cm⁻¹;

¹H NMR δ 1.09–1.28 (2 H, m), 1.43–1.80 (9 H, m), 1.80–1.99 (6H, m), 2.28–2.38 (2 H, m), 2.62–2.74 (4 H, m), 3.35–3.51 (8 H, m), 4.92–5.11 (2 H, m), 5.71–5.91 (1 H, m), 7.10–7.32 (10 H, m).

MS: *m/z* (%) = 460 (M⁺, 18), 282 (19), 147 (22), 118 (89), 91 (100).

Calcd for C₃₂H₄₄O₂: *M*, 460.3341; Found; *m/z* 460.3343.

[1-Cyclopentyl-3,3-bis(3-phenylpropoxymethyl)cyclobutyl]phenylmethanone (14m)



Colorless oil.

IR (neat): 2946, 2863, 1722, 1674 (C=O), 1597, 1496, 1454, 1263, 1176, 1115, 910 cm⁻¹;

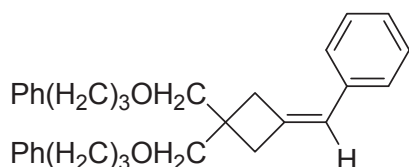
¹H NMR δ 1.28–1.69 (8 H, m), 1.70–1.81 (2 H, m), 1.83–1.97 (2 H, m), 2.20–2.32 (2 H, m), 2.42–2.62 (5 H, m), 2.66–2.75 (2 H, m), 3.23 (2 H, s), 3.31 (2 H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.38–3.50 (4 H, m), 7.05–7.33 (10 H, m), 7.37–7.46 (2 H, m), 7.46–7.54 (1 H, m),

7.87–7.97(2 H, m).

MS: m/z (%) = 524 (M^+ , 15), 147 (28), 118 (52), 105 (43), 91 (100).

Calcd for $C_{36}H_{44}O_3$: M , 524.3290; Found; m/z 524.3285.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-(1-phenyl)-methylidene cyclobutane (14a).



アルゴン雰囲気下0℃で、ベンジルフェニルスルホン(139 mg; 0.6 mmol) の無水THF (2 mL)溶液に、*n*-BuLi (1.57 M solution in hexane; 0.38 mL; 0.6 mmol)を滴下し、-78 ℃に冷却した。別容器に、アルゴン雰囲気下-78 ℃で、**7** (105 mg; 0.2 mmol)の無水THF (2 mL)溶液に、EtMgCl (2.0 M solution in THF; 0.25 mL; 0.5 mmol)を滴下した。前者の溶液を後者の溶液に移し入れ、-20℃までゆっくりと昇温させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、常法での後処理を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**14a** (73.1 mg; 83%)を得た。

Colorless oil;

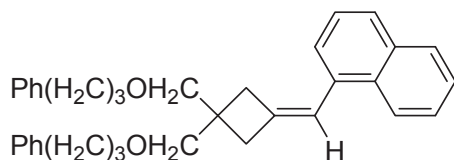
IR (neat); 3026, 2942, 2858, 1680, 1601, 1496, 1113, 911, 742, 698 cm^{-1} ;

1H NMR δ 1.84-1.94 (4H, m), 2.66-2.71 (6H, m), 2.84-2.86 (2H, m), 3.46 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.48 (4H, s), 6.19 (1H, m), 7.13-7.21 (7H, m), 7.24-7.32 (8H, m).

MS m/z (%) 440 (M^+ , 7), 305 (11), 304 (50), 170 (27), 168 (30), 156 (19), 155 (100), 142 (8), 129 (12), 119 (18), 91 (93).

Calcd for $C_{31}H_{36}O_2$: M , 440.2715, Found; m/z 440.2708.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-(1-naphthyl)-methylidene cyclobutane (14b).



Colorless oil;

IR (neat); 3026, 2942, 2858, 1691, 1603, 1590, 1496, 1454, 1113, 909, 782, 733, 699 cm^{-1} ;

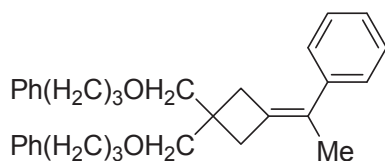
1H NMR δ 1.86-1.92 (4H, m), 2.66-2.70 (4H, m), 2.77-2.79 (4H, m), 3.46 (4H, t, $J = 6.3$

Hz), 3.50 (4H, s), 6.90-6.92 (1H, m), 7.15-7.25 (10H, m), 7.39-7.50 (4H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m).

MS m/z (%) 490 (M^+ , 46), 354 (30), 218 (23), 206 (20), 205 (100), 203 (10), 179 (17), 165 (25), 119 (8), 91 (51).

Calcd for $C_{35}H_{38}O_2$: M , 490.2872, Found; m/z 490.2866.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-(1-phenyl)-ethylidene cyclobutane (14c).



Colorless oil;

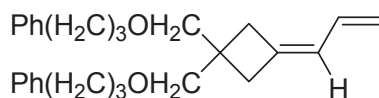
IR (neat); 3026, 2933, 2858, 1600, 1496, 1454, 1114, 910, 760, 742, 698 cm^{-1} ;

1H NMR δ 1.84-1.93 (7H, m), 2.62-2.71 (8H, m), 3.45 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.46 (4H, s), 7.14-7.18 (7H, m), 7.23-7.31 (8H, m).

MS m/z (%) 454 (M^+ , 7), 318 (31), 200 (3), 182 (16), 169 (100), 129 (10), 118 (14), 91 (58).

Calcd for $C_{32}H_{38}O_2$: M , 454.2872, Found; m/z 454.2879.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-(1-ethenyl)-methylidene cyclobutane (14d).



Colorless oil;

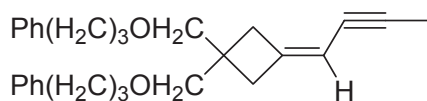
IR (neat); 3026, 2928, 2856, 1676, 1605, 1496, 1454, 1114, 992, 898, 745, 699 cm^{-1} ;

1H NMR δ 1.83-1.92 (4H, m), 2.53 (2H, s), 2.58 (2H, s), 2.65-2.70 (4H, m), 3.44 (4H, s), 3.45 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.91-4.95 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.87-5.90 (1H, m), 6.21-6.34 (1H, m), 7.14-7.19 (6H, m), 7.24-7.29 (4H, m).

MS m/z (%) 390 (M^+ , trace), 254 (10), 120 (16), 119 (21), 118 (21), 105 (20), 92 (23), 91 (100).

Calcd for $C_{27}H_{34}O_2$: M , 390.2559, Found; m/z 390.2560.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-(1-ethynyl)-methylidene cyclobutane (14e).



Colorless oil;

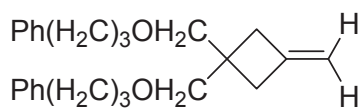
IR (neat); 3026, 2915, 2856, 2219 (alkyne), 1666, 1603, 1496, 1455, 1368, 1112, 924, 868, 746, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.83-1.92 (4H, m), 1.95-1.96 (3H, m), 2.54 (2H, s), 2.60 (2H, s), 2.65-2.70 (4H, m), 3.43 (4H, s), 3.44 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.28-5.30 (1H, m), 7.15-7.20 (6H, m), 7.25-7.30 (4H, m).

MS m/z (%) 402 (M^+ , trace), 266 (28), 132 (67), 118 (30), 117 (33), 91 (100).

Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2$: M , 402.2559, Found; m/z 402.2554.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-methylidene cyclobutane (14f).



Colorless oil;

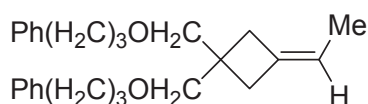
IR (neat); 3026, 2943, 2858, 1678, 1603, 1497, 1455, 1367, 1114, 876, 745, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.84-1.93 (4H, m), 2.50 (4H, t, $J = 2.4$ Hz), 2.65-2.70 (4H, m), 3.44 (4H, s), 3.45 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.81-4.84 (2H, m), 7.15-7.19 (6H, m), 7.25-7.29 (4H, m).

MS m/z (%) 364 (M^+ , trace), 228 (5), 119 (25), 118 (61), 91 (100), 28 (12).

Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2$: M , 364.2402, Found; m/z 364.2395.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-ethylidene cyclobutane (14g).



Colorless oil;

IR (neat); 3027, 2929, 2856, 1603, 1497, 1455, 1367, 1114, 745, 699 cm^{-1} ;

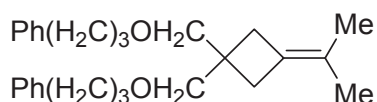
^1H NMR δ 1.49-1.52 (3H, m), 1.84-1.93 (4H, m), 2.41-2.42 (4H, m), 2.65-2.70 (4H, m), 3.44 (4H, s), 3.45 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.17-5.25 (1H, m), 7.15-7.19 (6H, m), 7.25-7.29 (4H,

m).

MS m/z (%) 378 (M^+ , trace), 242 (10), 119 (25), 118 (47), 108 (13), 91 (100).

Calcd for $C_{26}H_{34}O_2$: M , 378.2559, Found; m/z 378.2557.

3,3-Bis-(3-phenyl-propoxymethyl)-1-isopropylidene cyclobutane (14h).



Colorless oil;

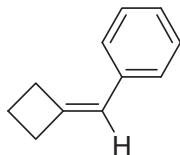
IR (neat); 3027, 2925, 2856, 1603, 1497, 1455, 1370, 1112, 745, 699 cm^{-1} ;

1H NMR δ 1.49-1.53 (6H, m), 1.84-1.93 (4H, m), 2.37-2.38 (4H, m), 2.65-2.70 (4H, m), 3.43 (4H, s), 3.45 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.15-7.19 (6H, m), 7.24-7.29 (4H, m).

MS m/z (%) 392 (M^+ , trace), 256 (38), 118 (24), 107 (82), 91 (100).

Calcd for $C_{27}H_{36}O_2$: M , 392.2715, Found; m/z 392.2718.

1-Phenyl-1-methylidene cyclobutane (14i).



Colorless oil;

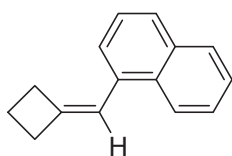
IR (neat); 3024, 2980, 2953, 2911, 1676, 1597, 1498, 1488, 1448, 909, 860, 764, 692 cm^{-1} ;

1H NMR δ 2.04-2.16 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 6.06-6.09 (1H, m), 7.11-7.31 (5H, m).

MS m/z (%) 454 (M^+ , 7), 318 (31), 200 (3), 182 (16), 169 (100), 129 (10), 118 (14), 91 (58).

Calcd for $C_{11}H_{12}$: M , 144.0939, Found; m/z 144.0946.

1-Naphtyl-1-methylidene cyclobutane (14j).



Colorless oil;

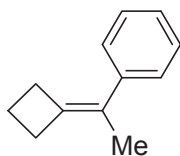
IR (neat); 3046, 2979, 2951, 1671, 1590, 1508, 1395, 1015, 796, 778 cm^{-1} ;

^1H NMR δ 2.05-2.15 (2H, m), 2.93-2.99 (4H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 6.77-6.78 (1H, m), 7.34-7.51 (4H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 8.08-8.11 (4H, m).

MS m/z (%) 194 (M^+ , 67), 179 (71), 165 (100), 28 (27).

Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}$: M , 194.1096, Found; m/z 194.1097.

1-Phenyl-1-ethylidene cyclobutane (14k).



Colorless oil;

IR (neat); 3056, 2977, 2927, 1599, 1496, 1443, 1375, 1054, 1026, 764, 695. cm^{-1} ;

^1H NMR δ 1.88-1.89 (3H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.81-2.92 (4H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.28-7.33 (4H, m).

MS m/z (%) 158 (M^+ , 55), 143 (100), 129 (64), 115 (48).

Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}$: M , 158.1096, Found; m/z 158.1093.

引用文献

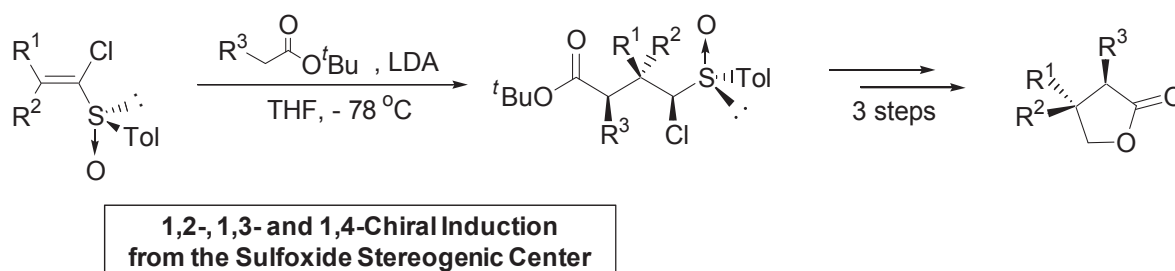
1. 一般財団法人日本医薬情報センター(2014)『日本の医薬品構造式集』丸善出版株式会社.
2. (*R*)-サリドマイドと(*S*)-サリドマイドはそれぞれ生理活性が異なるとされる。サリドマイドの催奇性は、生体内でのラセミ化により発現すると考えられている。(a) Blaschke G.; Kraft H. P.; Fickentscher K.; Kohler F. *Arzneim. -Forsch.* **1979**, *29*, 1640. (b) Eriksson T.; Björkman S.; Roth B.; Fyge A.; Höglund P. *Chirality* **1995**, *7*, 44.
3. Urayama, H.; Kanamori, T.; Kimura, Y. *Macromol. Mater. Eng.* **2001**, *286*, 705.
4. (a) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. *J. Chem Rev.* **2006**, *106*, 2734. (b) Christmann, M.; Bräse S. (2007) 'Asymmetric Synthesis - The Essentials' *Wiley-VCH*.
5. (a) Satoh, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 98. (b) Satoh, T.; Sugiyama, S. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 1049. (c) Satoh, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2009**, *67*, 381.
6. Sugiyama, S.; Satoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 665.
7. Sugiyama, S.; Satoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6771.
8. Kido, M.; Sugiyama, S.; Satoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1934.
9. (a) Satoh, T.; Hayashi, Y.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1866. (b) Satoh, T.; Sakamoto, T.; Watanabe, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2043. (c) Kimura, T.; Kobayashi, G.; Ishigaki, M.; Inumaru M.; Sakurada, J.; Satoh, T. *Synthesis* **2012**, *23*, 3623.
10. (a) Satoh T., Kondo A., Musashi J., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5453. (b) Ogata, S.; Masaoka, S.; Sakai, K.; Satoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5017.
11. (a) Yajima, M.; Nonaka, R.; Yamashita, H.; Satoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4754. (b) Satoh, T.; Ikeda, S.; Miyagawa, T.; Noguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1955. (c) Satoh, T.; Tsuru, T.; Ikeda, S.; Miyagawa, T.; Momochi, H.; Kimura, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1071.
12. (a) John McMurry(2011) 'Organic Chemistry' *Cengage Learning*. (b) Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren(2012) 'Organic Chemistry' *Oxford Univ Pr (Sd)*.
13. Laszlo Kurti, Barbara Czako(2005) 'Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis' *Academic Press*.
14. 'Bordwell pKa Table (Acidity in DMSO)' <<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>> (2014.09.21 アクセス)
15. Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.
16. Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225.
17. Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.
18. D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854.

19. Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.
20. Satoh T.; Oohara, T.; Ueda, Y.; Yamakawa, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3130.
21. (a) Sugiyama, S.; Shimizu, H.; Satoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8771.
(b) Shimizu, H.; Fukuda, S.; Sugiyama, S.; Satoh, T. *Synthesis* **2009**, *8*, 1323.
22. Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
23. Marsch, M.; Massa, W.; Harms, K.; Baum, G.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1011.
24. Saitoh, H.; Watanabe, T.; Kimura, T.; Satoh, T. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2481.
25. Nordvik, T.; Mieusset, J.; Brinker, U. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 715.
26. (a) Michejda, C. J.; Comnick, R. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1046.
(b) Fyfe, M. C. T.; Rasamison, C. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 194.
27. Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183.

研究総括

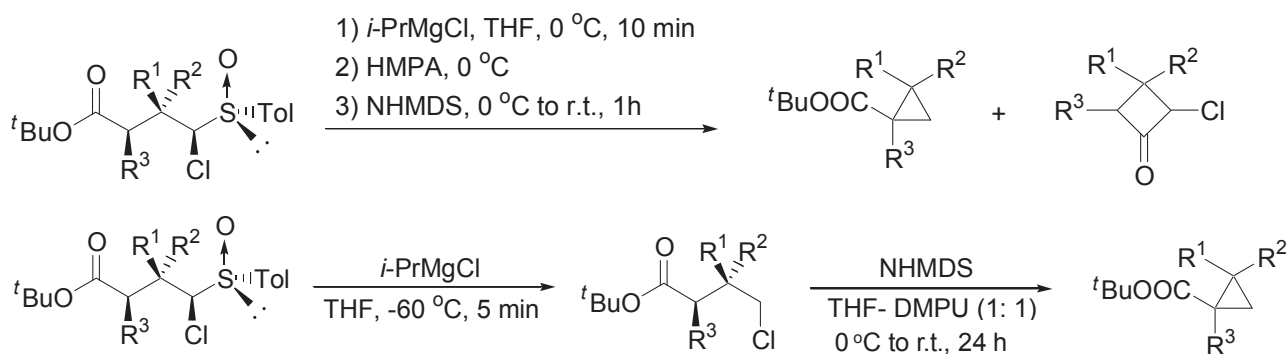
序論では、不斉合成法の価値について言及するとともに、佐藤らによる光学活性なスルホキシドを用いる新規不斉合成法ならびにマグネシウムカルベノイドを用いる新規合成法について概要を記述した。佐藤らの先行技術に基づき、著者が行った4研究テーマを設定した経緯について記述した。

第一章では、光学活性な1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドと *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートとの反応による、同時多点不斉誘導を伴う共役付加反応の開発について記述した。本反応を用いることにより、 α 位ならびに β 位のアルキル基が不斉制御されたエステル付加体が高収率で得られる。得られたエステル付加体から3工程で γ -ラク톤へと誘導し、相対立体配置を決定した(スキーム1)。また、エステル付加体から4工程で絶対立体配置が文献既知の化合物へと誘導し、比旋光度の比較により絶対立体配置を決定した。



Scheme 1

第二章では、上記と同手法で得られるエステル付加体を活用したシクロプロパンカルボン酸エステルの不斉合成法の開発について記述した(スキーム2)。

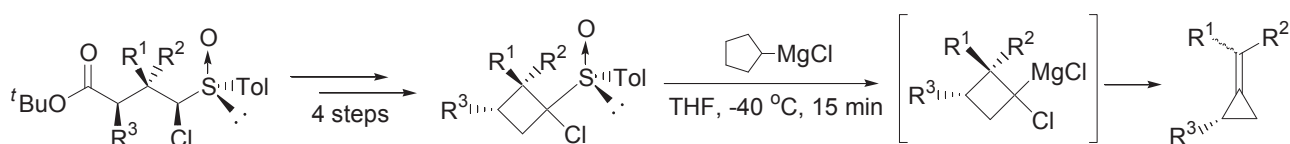


Scheme 2

エステル付加体に対して Grignard 試薬を反応させてマグネシウムカルベノイドを生成し、その後、同分子内に存在するエステル基を塩基によってエノラート化させることで、エノラートからカルベノイドに対する分子内環化反応が起こり、シクロプロパンカルボン酸をエステル付加体からワンポットで得ることに成功した。しかしながら、本手法では、分子内アシル置換反応によるシクロブタノンが副生し、その生成を抑制することは困難であった。

そこで上記の方法を2つに分け、Grignard 試薬によりスルフィニル基を除去してクロロメチル体を得た後、エノラートによる分子内環化反応を行うことで、シクロプロパンカルボン酸を高収率で得る手法を確立した。また本手法を光学活性体なビニルスルホキシドに適用することで、シクロプロパンカルボン酸の不斉合成にも成功した。

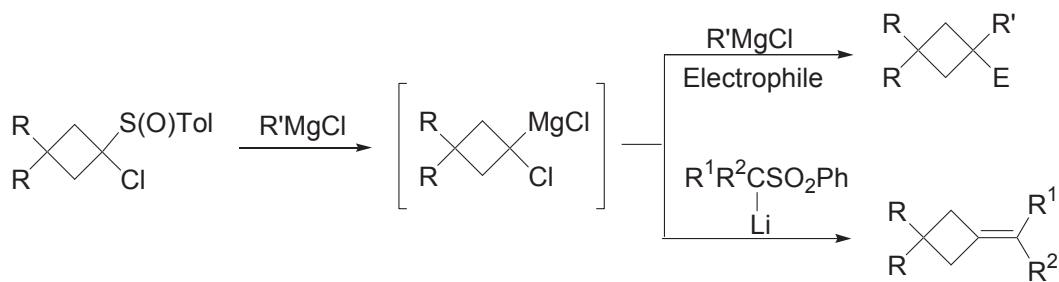
第三章では、 β 位に第四級炭素を有する 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドと Grignard 試薬との反応によるアルキリデンシクロプロパンの不斉合成法の開発について記述した (スキーム 3)。



Scheme 3

先と同手法によって得られたエステル付加体のエステル基を脱離基へと変換し、 α -スルフィニルカルバニオンからの分子内環化により、1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを得た。この生成物に、THF 溶媒中、シクロペンチルマグネシウムクロリドを反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由してシクロブチルマグネシウムカルベノイドが生成し、引き続いて 1,2-CC 挿入反応が起こることで、アルキリデンシクロプロパンが得られることを見出した。本反応を光学活性体に適用し、光学活性なアルキリデンシクロプロパンの合成にも成功した。

第四章では、 β 位に置換基を持たない 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを用いた多置換シクロブタンならびにアルキリデンシクロブタンの合成法について記述した (スキーム 4)。



Scheme 4

β 位に置換基を持たない 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドに対して Grignard 試薬を反応させて生成するシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、 β 位に置換基を持つ基質とは異なり、低温下で 30 分程度存在できることが分かった。この性質を利用して、シクロブチルマグネシウムカルベノイドに対して、求核剤と引き続く求電子剤とを順次反応させ、多置換シクロブタン類を合成することに成功した。更に、シクロブチルマグネシウムカルベノイドとリチウム α -スルホニルカルバニオンとの反応により、ワンポットでアルキリデンシクロブタン類を合成する新手法を確立した。

以上のように、光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対する *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートの不斉共役付加反応を起点として、 γ -ラクトン、シクロプロパンカルボン酸、およびアルキリデンシクロプロパンの不斉合成法を確立した。これにより、不斉補助基としてのスルホキシドの価値を向上させることができた。また、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成、反応性の把握、合成的利用を検討し、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの化学的理解を深めることができた。

論文目録

主論文を構成する論文

1. An asymmetric synthesis of esters and γ -lactones with simultaneous construction of vicinal stereogenic carbons at the α - and β - position starting from optically active 1-chlorovinyl *p*-tolyl sulfoxides
Shimpei Sugiyama, Nobuhito Nakaya, Tsuyoshi Satoh
Tetrahedron: Asymmetry **2008**, *19*, 401.
2. A new synthesis, including asymmetric synthesis, of alkylidenecyclopropanes by 1,2-CC insertion of cyclobutylmagnesium carbenoides as the key reaction
Nobuhito Nakaya, Shimpei Sugiyama, Tsuyoshi Satoh
Tetrahedron Lett. **2009**, *50*, 4212.
3. Cyclobutylmagnesium Carbenoids: Generation from 1-Chlorocyclobutyl *p*-Tolyl Sulfoxide with Ethylmagnesium Chloride, Properties, and Some Synthetic Uses
Tsuyoshi Satoh, Takashi Kasuya, Toshifumi Miyagawa, Nobuhito Nakaya
Synlett **2010**, 286.
4. Efficient Synthesis of Cyclopropanecarboxylic Acid Esters Starting from the Conjugate Addition of Lithium Ester Enolates to 1-Chlorovinyl *p*-Tolyl Sulfoxides
Tsutomu Kimura, Yoshiaki Hattori, Hitoshi Momochi, Nobuhito Nakaya, Tsuyoshi Satoh
Synlett **2013**, 483.

参考論文

1. Synthesis of Multi-Substituted Cyclobutanes and Alkylidenecyclobutanes by the Reaction of Cyclobutylmagnesium Carbenoids with Nucleophiles
Tsuyoshi Satoh, Takashi Kasuya, Masashi Ishigaki, Mio Inumaru, Toshifumi Miyagawa, Nobuhito Nakaya, Shimpei Sugiyama
Synthesis **2011**, 397.

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜り、本論文をまとめるに際して親身な御助言と力強い激励を頂いた恩師 東京理科大学理学部教授 佐藤毅 先生に心より御礼申し上げます。

学位申請及び審査にあたり、丁寧な御指導と御助言を賜りました東京理科大学理学部教授 齋藤 隆夫 先生、同大学教授 硯合 憲三 先生、同大学教授 椎名 勇 先生、同大学教授 斎藤 慎一 先生に厚く感謝の意を表します。

研究及び本学位論文への御助言を賜りました東京理科大学理学部 講師 木村 力 先生に深く感謝致します。

共同研究者として多大なる協力を頂いた杉山 晋平 博士、宮川 利文 博士、糟谷 孝志 氏、百地 仁 氏、服部 芳明 氏に深く感謝致します。

また、佐藤研究室で議論し御助言を賜りました櫻田 城 博士、木戸 正博 氏、谷島 聖庸 氏、栗田 優 氏、田川 直史 氏、光永 新太郎 氏、森 菜月 氏、山下 敬規 氏に感謝致します。

今日に至るまで、好きなことに熱中し続ける私をいつも温かく見守り、支えて頂いた、父 修、母 多枝子、兄 憲二に深厚なる感謝の意を表します。

最後に、いつも健康に気遣い応援して頂いた、妻 幾子に心より感謝の意を表し、本論文を捧げます。

2015年3月

中谷 展人