

2007 年度 博士論文

ルイス酸触媒によるエテントリカルボン酸エステル誘導体を用いた
共役付加—環化反応

奈良先端科学技術大学院大学(NAIST) 物質創成科学研究科
反応制御科学講座 (主指導教員 垣内 喜代三 教授)
博士後期課程 森川 智史

目次

略号表

序論	1
本論	8

第1章

**Zn, In 触媒によって促進されるエテントリカルボン酸エステル誘導体と
プロパルギルアミン・アルコールを用いた共役付加—環化反応：
メチレンピロリジン・メチレンテトラヒドロフラン合成**

第1節 序論	8
第2節 結果と考察	9
第3節 実験項	24
第4節 参考文献	38

第2章

**置換プロパルギルアルコールを用いた共役付加—環化反応：
置換メチレンテトラヒドロフラン合成**

第1節 序論	40
第2節 結果と考察	41
第3節 実験項	53
第4節 参考文献	75

第3章

***o*-エチニルアニリンを用いた共役付加—環化反応：
1,2,3,4-テトラヒドロキノリン合成**

第1節 序論	77
第2節 結果と考察	78
第3節 実験項	88
第4節 参考文献	95

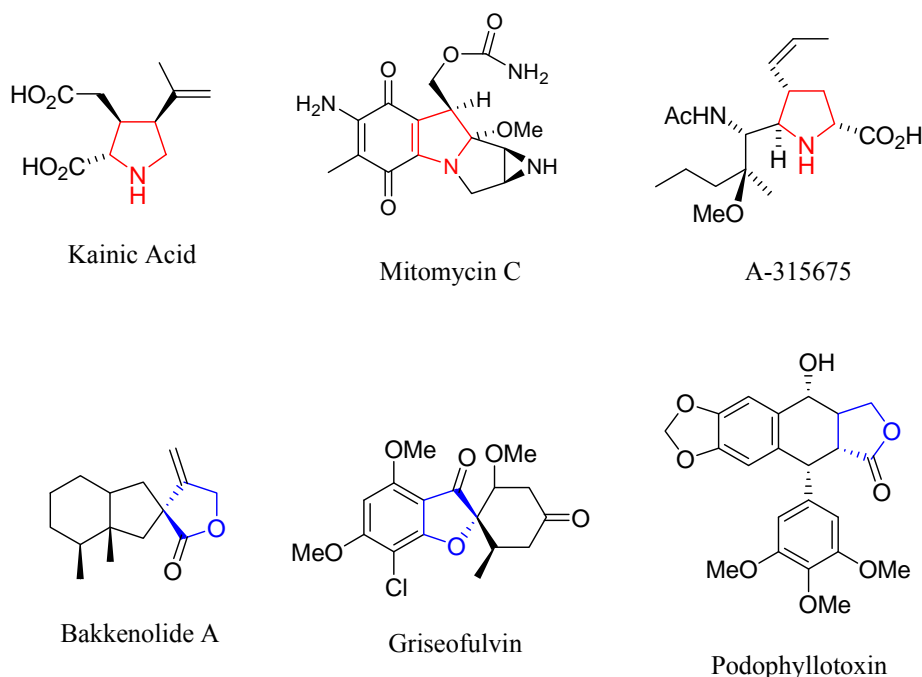
総括	96
謝辞	99

略号表

Bn	: benzyl
^t Bu	: tertiary butyl
ee%	: enantiomer excess
eq	: equation or equivalent
equiv	: equivalent
EWG	: electron withdrawing group
HBT	: 1-hydroxybenzotriazole
Pr	: propyl
PG	: protecting group
rac	: racemate
r.t.	: room temperature
Tf	: trifluoromethanesulfonyl (= CF ₃ -SO ₂ -)
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl (= <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -)
TFA	: trifluoroacetic acid
THF	: tetrahydrofuran
TMS	: trimethylsilyl
WSC	: water soluble carbodiimide (= 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide HCl

序論

含窒素及び酸素ヘテロ 5 員環状化合物、例えばプロリンや関連したアミノ酸の骨格であるピロリジン及びテトラヒドロフランは、有機合成において重要な基本骨格であり、それらは生理活性を示す多くの天然物などに含まれている^{1,2}。代表的な例を Scheme 1 に示す。



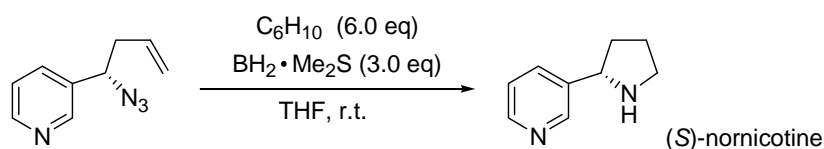
Scheme 1

ピロリジン骨格を有する物質に Kainic Acid(カイニン酸), Mitomycin C, A-315675 などがある。カイニン酸は、紅藻のマクリ(海人草)から発見され、駆虫薬として用いられる^{1d}。Mitomycin C は、*Streptomyces caespitosus* の培養濾液から得られる一群の抗腫瘍性抗生物質のうち、最も強い抗腫瘍活性を有する物質として分離された^{1e}。Abbott 社のインフルエンザ-ノイラミニダーゼ阻害剤 A-314675 は、インフルエンザウィルス複製の強力な阻害剤である^{1f}。

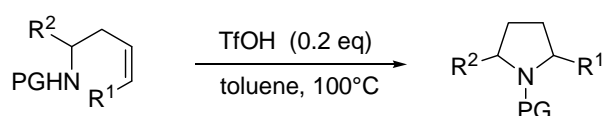
また、テトラヒドロフラン骨格を有する物質に Ambrox, Griseofulvin, Podophyllotoxin などがある。Bakkenolide A は、昆虫の摂食阻害活性及びいくつかの癌細胞系統に対する細胞毒性を示し^{2b,c}、Griseofulvin は、殺菌性の抗生物質として知られている^{2b}。Podophyllotoxin は、重要な制癌剤 Etoposide の薬理学的主成分である^{2b,2d}。

先に示した天然物などの合成を指向して、ピロリジン及びテトラヒドロフランを穏和で効率的に形成させる反応が望まれており、多くの報告がなされている^{3,4}。

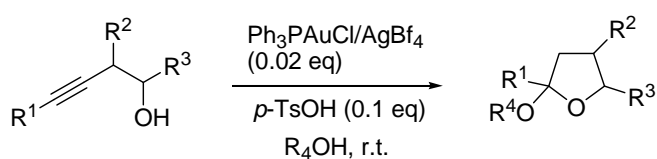
Scheme 2



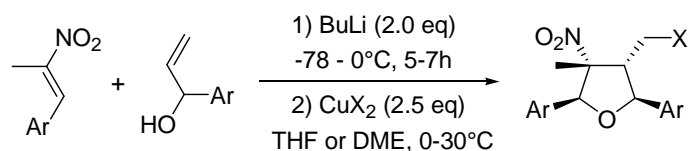
Lebreton, J. et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.



Hartwig, F. et al. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.



Krause, N. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.



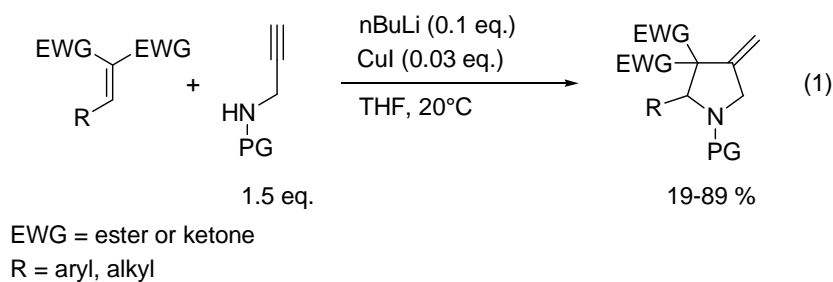
Jahn, U. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4481.

最近の効率的なピロリジン合成報告例として、Lebreton らによる、分子内ヒドロホウ素化—シクロアルキル化を伴う、ニコチン誘導体の合成がある^{3a}。また、Hartwig らは、二重結合を含むアルケニルアミンを基質とした、酸触媒による分子内ピロリジン合成を報告している^{3e}。

また、テトラヒドロフラン合成の例として、Krause らは、三重結合を有するアルコールを基質として、ソフトなルイス酸触媒として働く金触媒を用い、分子内テトラヒドロフラン合成を報告している^{4d}。分子間反応の例として、Jahn らは、ニトロアルケンとアリルアルコールを用いたタンデム型アニオン—ラジカル発生過程による環形成により、テトラヒドロフランを合成している^{4h}。

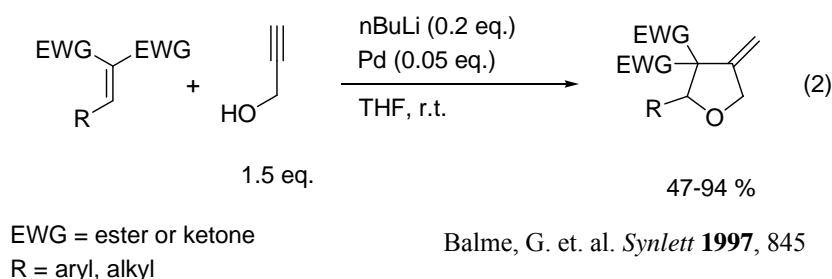
これらの反応スキームを Scheme 2 に示した。

さらにプロパルギルアミンあるいはアルコールを用いた One-Pot での[3+2]付加による効率的なピロリジン及びテトラヒドロフラン合成も最近報告されている(eq 1)⁵⁻⁷。Balme らによる *n*BuLi, NaH/Pd, 銅触媒を用いたピロリジン合成の例では、基質はほぼアリーリデン及びアルキリデンマロン酸エステルに限られており、また1級アミンには適用できず、アミンを保護する必要がある^{5c}。

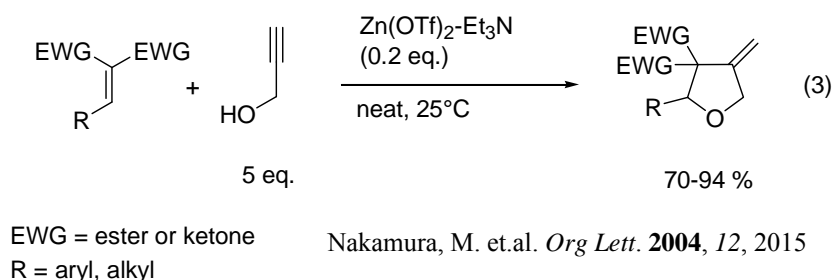


Balme, G. et. al. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1301

また、プロパルギルアルコールを用いたテトラヒドロフラン合成が *n*BuLi/Pd, 銅触媒⁶による反応や(eq 2)、亜鉛触媒⁷による反応(eq 3)で行なわれている。しかしながら、これらの反応ではアルコールを過剰に必要とする問題点がある。

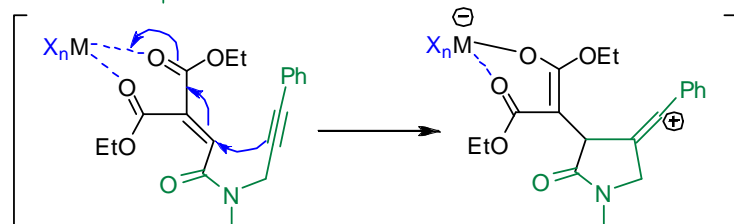
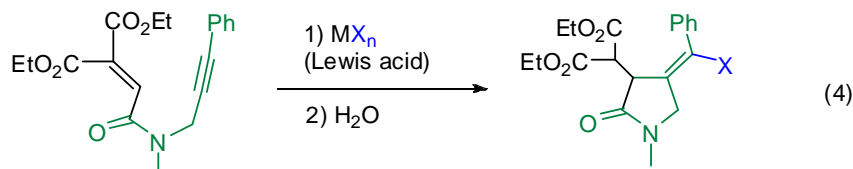


Balme, G. et. al. *Synlett* **1997**, 845

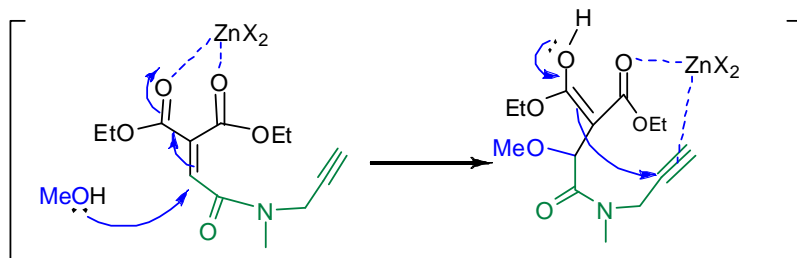
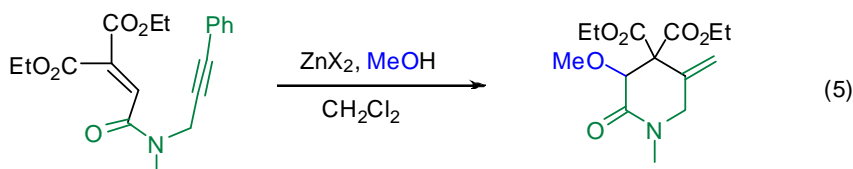


Nakamura, M. et.al. *Org Lett.* **2004**, 12, 2015

一方、本研究室の山崎らは、基質にジエステルアミドエンイン誘導体を用いた分子内環形成反応をルイス酸存在下で行ない、 γ 及び δ -ラクタム環を構築できることを報告した(eq 4,5)^{8,9}。



Yamazaki, S. et al.
J. Org. Chem. 2002, 67, 2889



Yamazaki, S. et al.
Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1429

式4の反応では、アルキン部は求核試薬として働き、その後ルイス酸由来のハロゲン付加が起こる。一方、式5の反応では、基質のジエステルのカルボニル酸素に亜鉛がルイス酸触媒として配位することでメタノールの付加が促進され、エノールが生じ、そのエノール炭素がアルキン部(亜鉛のルイス酸触媒としての働きにより求電子試薬として働く)に求核攻撃することにより閉環すると推測されている。すなわちルイス酸がカルボニル酸素とアルキンの両部位を活性化させるという二つの役割を果たすことが示唆された。

ルイス酸は、式4,5に示したように合成化学において適切な触媒となり得ることも多く、多様に用いられている¹⁰。Diels-Alder反応¹¹や[2+2]付加環化反応¹²、エン反応¹³、アルケン-アルケン環化¹⁴などの環形成反応に関しても広範囲で利用されている。また、反応基質の例えばカルボニル酸素などに配位し、その反応性を高めるなど、炭素-炭素結合形成過程において重要な役割を担い、比較的穏和な条件下での反応を可能にする。

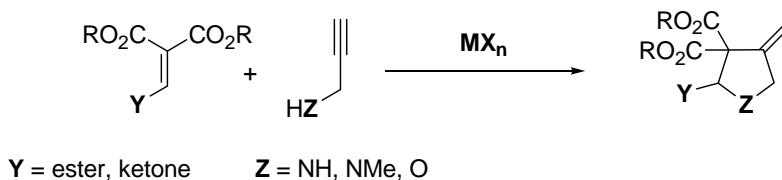
一方、遷移金属を触媒とする関連した環化反応も数多く報告されているが、比較的置換基の少ない単純な基質を用いて環形成される場合が多い。高度に修飾された基質

を用いる環化においては、ルイス酸を触媒として用いる方が優れた効果が発現される可能性がある。すなわちルイス酸を用いた反応は、遷移金属触媒の反応とは異なるタイプの基質を用いた合成において有用であると考えられる。

本博士論文では、プロパルギルアミン・アルコールを用いた、一般的で効率的なヘテロ 5 員環の形成を目指し、置換基 Y に電子求引基を有する反応性の高いエテントリカルボン酸エステル誘導体のルイス酸存在下での反応を検討した(Scheme 3)¹⁵。

ルイス酸配位可能なエテントリカルボン酸エステル誘導体を用いれば、プロパルギルアミン・アルコールとの共役付加に続く環化の両方が促進され、One-Pot での環化が可能であると反応設計するに至った。以上、求電子オレフィンとプロパルギル基質を用いた[3+2]付加環化の効率的な合成法を有機合成における方法論の一つとして開発することを目的として研究に着手した。

Scheme 3



参考文献

- (1) ピロリジン: (a) Massiot, G.; Delaude, C. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: San Diego, CA, 1986; Vol. 27, Chapter 3, p 269. (b) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*; J. Wiley & Sons: Chichester, UK, 1997; Chapter 6. (c) Nilsson, B. M.; Ringdahl, B.; Hacksell, U. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 580. (d) Niu, L.; Gee, K. R.; Schaper, K.; Hess, G. P. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2030. (e) Wakaki, S., Marumo, H., Tamioka, K., Shimizu, G., Kato, E., Kamada, H., Kudo, S., and Fijimoto, Y., *Antibiot. and Chemother.* **1958**, *8*, 228. (f) Barnes, M. D.; McLaughlin, A. M.; Oie, T.; Rasmussen, W. M.; Stewart, D. K.; Wittenberger, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1427.
- (2) テトラヒドロフラン: (a) Dean, F. M.; Sargent, M. V. In *Comprehensive Heterocyclic*

- Chemistry*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1984; Vol. 4, p 531.
- (b) Keay, B. A.; Dibble, P. W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, **1996**; Vol. 2, p 395. (c) Back, G. T.; Nava-Salgado, O. V.; Payne, E. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4361. (d) Hartwell, L. J.; Schrecker, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2909.
- (3) ピロリジン合成: (a) Felpin, F.-X.; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305. (b) Xu, Y.-z.; Choi, J.; Calaza, M. I.; Turner, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4069. (c) Turner, S. C.; Zhai, H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 861. (d) Knight, D. W.; Salter, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5915. (e) Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.
- (4) テトラヒドロフラン合成: (a) Trost, B. M.; Edstrom, E. D.; Carter-Petillo, M. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4489. (b) Harada, T.; Muramatsu, K.; Fujiwara, T.; Kataoka, H.; Oku, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 779. (c) Bassetti, M.; D'Annibale, A.; Fanfoni, A.; Minissi, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805. (d) Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489. (e) Wolfe, J. P.; Rossi, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1620. (f) Alonso, F.; Meléndez, J.; Soler, T.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2264. (g) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Faulk, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745. (h) Jahn, U.; Rudakov, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4481. (i) Micalizio, G. C.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 461.
- (5) (a) Monterio, N.; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3223. (b) Clique, B.; Monteiro, N.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1301. (c) Azoulay, S.; Monteiro, N.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9311. (d) Martinon, L.; Azoulay, S.; Monteiro, N.; Kündig, E. P.; Balme, G. *J. Orgnomet. Chem.* **2004**, *689*, 3831. (e) Dumez, E.; Rodriguez, J.; Dulcère, J-P. *Chem. Commun.*, **1997**, 1831.
- (6) (a) Marat, X.; Monteiro, N.; Balme, G. *Synlett* **1997**, 845. (b) Cavicchioli, M.; Marat, X.; Monteiro, N.; Hartmann, B.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2609.
- (7) Nakamura, M.; Liang, C.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2015.
- (8) (a) Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamabe, S.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2889.

- (b) Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamamoto, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 257. (c) Yamazaki, S.; Morikawa, S.; Iwata, Y.; Yamamoto, M.; Kuramoto, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3134.
- (9) Yamazaki, S.; Inaoka, S.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1429.
- (10) (a) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Yamamoto, H. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2000, vol. 1-2; (b) *Lewis Acid Reagents*, ed. H. Yamamoto, Oxford University Press, New York, 1999.
- (11) (a) Birney, D. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127. (b) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; pp 140-208. (c) Yamabe, S.; Minato, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1830.
- (12) (a) Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869. (b) Srisiri, W.; Padias, A. B.; Hall, H. K. Jr. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5424. (c) Okauchi, T.; Kakiuchi, T.; Kitamura, N.; Utsunomiya, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8419.
- (13) (a) Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426. (b) Minami, T.; Utsunomiya, T.; Nakamura, S.; Okubo, M.; Kitamura, N.; Okada, Y.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6717.
- (14) Snider, B. B.; Roush, D. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4229.
- (15) Morikawa, S.; Yamazaki, S.; Furusaki, Y.; Amano, N.; Zenke, K.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3540-3544.

本論

第1章

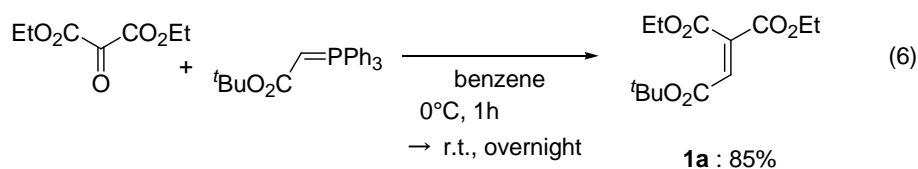
Zn, In 触媒によって促進されるエテントリカルボン酸エステル誘導体とプロパルギルアミン・アルコールを用いた共役付加-環化反応：

メチレンピロリジン・メチレンテトラヒドロフラン合成

第1節 序論

本研究で基質として用いるエテントリカルボン酸エステル誘導体は、従来反応性が高く不安定であると考えられていたため、重合反応，環化付加反応，共役付加反応などに散発的に用いられているのみであり、また、ルイス酸存在下での反応は十分に研究されていなかった^{12b,16}。さらに近年、反応性の比較的低いセレンケイ素置換オレフィンがエテントリカルボン酸エステルとルイス酸存在下において、効率良く環化付加が起こることが見出されたことに着眼し^{16a}、比較的反応性の低い求核成分でもエテントリカルボン酸エステルに対し共役付加が促進されると考えた。

以上から、プロパルギルアミン・アルコールを求核成分とし、エテントリカルボン酸エステル誘導体との反応をルイス酸存在下で行なうことに着手した。なお、エテントリカルボン酸エステルは、購入可能なジエチルケトマロン酸エステルとイリドとの Wittig 反応により、eq 6 に示すように容易に合成することが可能である^{8b,16a}。この点については第1章・第3節の実験項にて後述する。



第2節 結果と考察

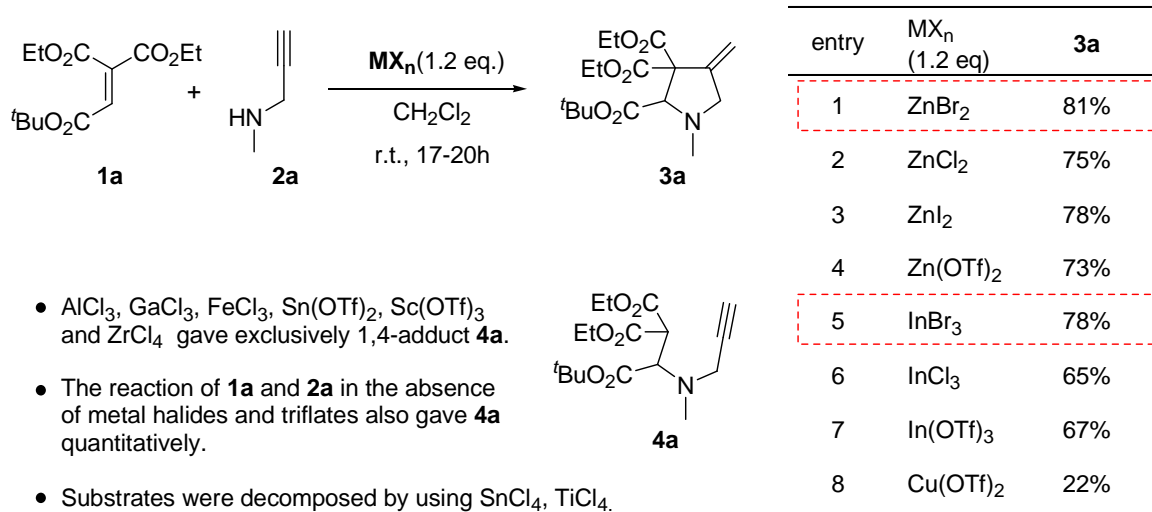
本研究では、エテントリカルボン酸エステル(1.0当量)を用いて、まず、化学量論量のルイス酸(1.2当量)存在下での反応を検討した(Scheme 4)。トリエステル**1a**と*N*-メチルプロパルギルアミン**2a**との1:1での反応を、臭化亜鉛(1.2当量)存在下、CH₂Cl₂中、室温で行ったところ、ピロリジン誘導体**3a**が81%の収率で得られた(Scheme 4, entry 1)。

ルイス酸の検討

さまざまな金属ハロゲン化物、トリフルオロメタンスルホン酸塩を用いたところ、亜鉛、インジウム、銅触媒を用いた時のみ環化が起こることがわかった。Entry 1,5の赤枠で示したZnBr₂あるいはInBr₃触媒を用いた反応により、高収率で環状化合物が得られた。また、Cu(OTf)₂では収率が比較的低いことが見出された。

一方、AlCl₃, GaCl₃, FeCl₃, Sn(OTf)₂, Sc(OTf)₃, ZrCl₄触媒では1,4-付加体**4a**が生成する。ルイス酸を加えない場合でも定量的に**4a**が得られるため¹⁷、これらの金属触媒では、本反応による環化は促進されないことがわかった。これらの傾向より、カルボニル基・アルキン両方へ配位するソフトなルイス酸金属触媒が必要であると考えられる(Scheme 5)。

Scheme 4

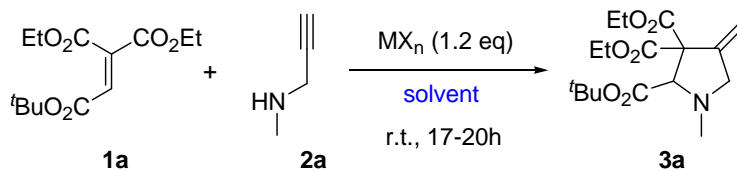


また、**4a**に対して、1.2当量のZnBr₂あるいはInBr₃を加えて反応させると、環状化合物**3a**が60%、66%の収率でそれぞれ得られることも確認しており、**4a**は環化前の中間体であると推定された。

溶媒の検討

1a と **2a** との室温での反応に関して、 ZnBr_2 , InBr_3 (1.2 当量) それぞれに溶媒を変えた検討を行なった。結果を Table 1 にまとめる。

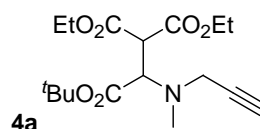
Table 1



entry	solvent	MX_n (1.2 eq)	3a	4a
1	CH_2Cl_2	ZnBr_2	81% ^a	
2	CH_2Cl_2	InBr_3	78% ^a	
3	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	ZnBr_2	95%	
4	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	InBr_3	81%	
5	toluene	ZnBr_2	74%	
6	toluene	InBr_3	87%	
7	THF	ZnBr_2		96%
8	no solvent	ZnBr_2	18% ^b	73% ^b
9	no solvent	InBr_3	31% ^b	61% ^b

^a Results in Scheme 1.

^b ¹H-NMR Yield.



Entry 1-4 の結果から、ジクロロメタン以外に 1,2-ジクロロエタンが溶媒として適していることを確認した。これらのハロゲン系溶媒は、基質・ルイス酸を容易に溶解し、また、一般にルイス酸による反応を促進することが知られている。また、entry 5,6 に示すようにトルエン溶媒でも環化が促進された。さらに Entry 7 に示した THF 溶媒中での反応では、溶媒を加えない時(entry 8,9)と同様に、環化が促進されなかった。基質・ルイス酸を溶解しにくいことに加え、酸素の非共有電子対のルイス酸への配位のため、ルイス酸の活性が低下するためだと考えられる。

窒素上の置換基の検討

N-プロパルギルアミンの窒素上の置換基を変えた反応により、最初の付加に関する知見が得られると考えられ検討を行なった。結果を Table 2 に示す。

Table 2

entry	2	MX _n (1.2 eq)	Product
1		ZnBr ₂	3b : 74%
2		InBr ₃	3b : 82%
3		ZnBr ₂	3c : 45%
4		InBr ₃	3c : 31% (48%) ^a
5		ZnBr ₂	3d : 29% ^b
6		InBr ₃	3d : 10% ^b

^a Values in parentheses are the yields of the recovered **1a**. ^b A small amount of impurity could not be removed.

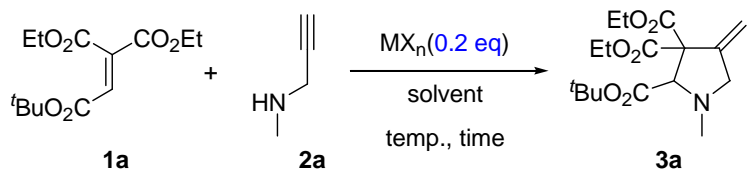
N-メチルプロパルギルアミン **2a** を *N*-プロパルギルアミン **2b** に変え、ルイス酸(1.2当量)存在下で **1a** との反応を行なったところ、entry 1,2 に示すように、同様の環化によりピロリジン誘導体 **3b** が得られ、1級アミンへの適用を示した。**3b** は修飾プロリン誘導体であり、医薬品その他への応用が期待される。

また、窒素上の置換基が電子供与性を有する置換基であれば、最初の付加が促進されることが考えられ、entry 3-6 に示すようなプロピル基、ベンジル基を有するプロパルギルアミン(**2c,2d**)との反応も行なった。しかしながら、**2c, 2d** では環化体の収率は低下する結果となった。この事は、最初の付加の際、プロピル基あるいはベンジル基が **1a** の CO₂^tBu 基との立体的な影響のため、付加の進行が相対的に遅くなることが原因であると考えている。

触媒反応の検討

基質に **1a** と **2a** を用い、触媒量(0.2 当量)のルイス酸での検討を行なった。結果を Table 3 にまとめる。

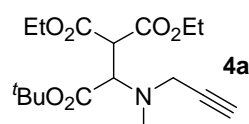
Table 3



entry	MX _n (0.2 eq)	temp. ^a , time		3a ^b	4a ^c	1a ^c
1	ZnBr ₂	r.t.	16		96%	
2	InBr ₃	r.t.	16		100%	
3	In(OTf) ₃	r.t.	16		98%	
4	ZnBr ₂	80	16	14%	19%	14%
5	ZnBr ₂ - Et ₃ N	80	16	38%	19%	14%
6	Zn(OTf) ₂ - Et ₃ N	80	4	45%	4%	13%
7	Zn(OTf) ₂ - Et ₃ N	80	16	45%		21%
8	InBr ₃	80	4	55%	3%	10%
9	InBr ₃ - Et ₃ N	80	4	74%		

^a CH₂Cl₂ was used as a solvent at r.t. and CH₂ClCH₂Cl was used at 80°C. ^b Isolated yield.

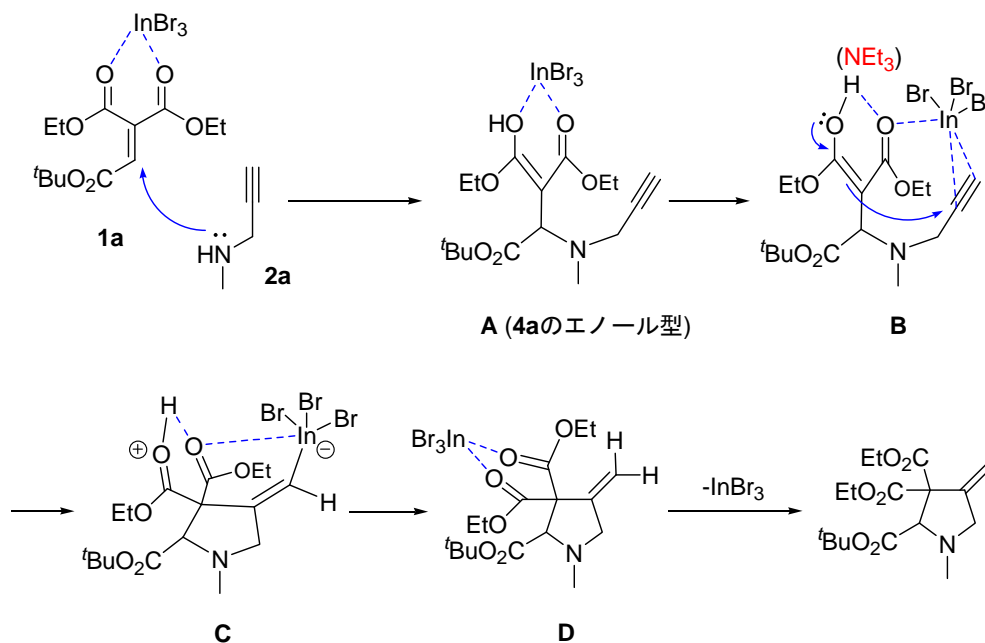
^c ¹H-NMR yield.



Entry 1-3のように0.2当量のZnBr₂, InBr₃, In(OTf)₃触媒による反応を室温で行うと、付加体**4a**の生成にとどまった。触媒量での環化を進行させるために反応温度を80°Cに昇温し、1,2-ジクロロエタンを溶媒とし反応を試みた。Entry 4-8で示したZnBr₂, ZnBr₂-Et₃N, Zn(OTf)₂-Et₃N⁶, InBr₃を触媒系とした反応においては、環状化合物**3a**の収率はルイス酸1.2当量の反応と比べて低くなり、原料**1a**や中間体**4a**が確認された。1,4-付加反応の平衡は、熱条件下で容易に逆へと進行するため、16hの反応でも原料や中間体を確認されたものと推測される。また、entry 9のInBr₃-Et₃Nを触媒系とした80°C, 4hの反応により74%と良好な収率でピロリジン誘導体**3a**が得られることが見出された。塩基(Et₃N: 0.2当量)を加えることで環化が促進される結果が得られたが、Et₃Nは環化前駆体と考えられるマロン酸エステルエノール(**4a**のエノール型)水素を捕捉することで、エノール炭素の求核性を向上させるか、または、系内で一時的に発生するHBr(あるいはHOTf)を捕捉し、酸による分解反応を抑えるよう機能していると考えられる。また、InBr₃-Et₃Nを触媒系とした反応を16hまで延長すると、**3a**の収率は低下する。In触媒下での^tBu基が3級カチオンとして外れる(生成物が分解する)ためであると考えている¹⁸。

推定反応機構

以上の結果をもとに、基質 **1a** と **2a** との InBr_3 触媒下での反応機構を推定し、Scheme 5 に示す。



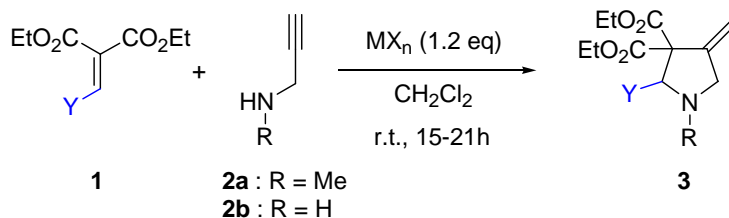
Scheme 5

まず、亜鉛が基質のジエチルエステルのカルボニル酸素に配位することで、アミンとの共役付加(1,4-付加)が促進され、つづくプロトン移動によりエノール型の中間体 **A** が生成する。窒素上の置換基がメチル基より嵩高いと、立体的な反発により付加が進行しにくく、反応性が悪くなると推測される。続いてこの付加体 **A** から、アルキンにもインジウムが配位する(**B**)ことが推測された。電子密度が減少したアルキンに、エステルエノール炭素からの求核攻撃により¹⁹閉環し中間体 **C** に至る。そして、**C** の炭素インジウム結合が立体保持でプロトン化することにより、**D** を経て、エキソメチレン型となる環状化合物が生成すると推測している。本反応は、インジウム(亜鉛)がカルボニル・アルキン両部位を活性化²⁰することで閉環し、その炭素-炭素結合の生成が駆動力となって進行する。

プロパルギルアミンを用いた基質の適用範囲の検討

様々なエテントリカルボン酸誘導体及び関連するケトン誘導体 **1** と *N*-プロパルギルアミン **2** から、基質の汎用性を調べた。化学量論量のルイス酸(1.2 当量)存在下、CH₂Cl₂ 中、室温 15-21h の反応により、それぞれ対応するピロリジン誘導体 **3** が得られた(Table 4,5)。

Table 4



entry	1	2	MX _n (1.2 eq)	Product ^a
1		2a	ZnBr ₂	 3e : 91% (R = Me)
2		2a	InBr ₃	 3e : 78% (R = Me)
3		2b	ZnBr ₂	 3f : 96% (R = H)
4		2b	InBr ₃	 3f : 88% (R = H)
5		2a	ZnBr ₂	 3g : 81% (R = Me)
6		2a	InBr ₃	 3g : 79% (R = Me)
7		2b	ZnBr ₂	 3h : 77% (R = H)
8		2b	InBr ₃	 3h : 80% (R = H)
9		2a	ZnBr ₂	 3i : 43% (R = Me)
10		2a	InBr ₃	 3i : 60% (R = Me)
11		2a	ZnBr ₂	 3j : 62% (R = Me)
12		2a	InBr ₃	 3j : 74% (R = Me)
13		2b	ZnBr ₂	 3k : 61% (R = H)
14		2b	InBr ₃	 3k : 69% (R = H)
15		2a	ZnBr ₂	 3l : 92% (R = Me)
16		2a	InBr ₃	 3l : 68% (R = Me)
17		2b	ZnBr ₂	 3m : 99% ^b (R = H)
18		2b	InBr ₃	 3m : 94% ^b (R = H)
19		2a	ZnBr ₂	 3n : 0% ^c (R = Me)
20		2a	InBr ₃	 3n : 56% (R = Me)
21		2b	ZnBr ₂	 3o : 0% ^c (R = H)
22		2b	InBr ₃	 3o : 17% (R = H)

^a Isolated yield unless otherwise stated. ^b ¹H-NMR yield. This product is unstable to column chromatography. ^c 1,4-adduct was obtained quantitatively.

1 の置換基 **Y** にエステルを有する基質により、亜鉛・インジウム両触媒で効率的に環化が進行した(entry 1-8)。**Y** にプロパルギルアミド基を有する基質 **1d** では、収率が落ちる結果となったが、序論で示したようなジエステルアミドエンインの分子内環化による生成物⁹は確認できず 5 員環形成の方が有利であったと考えられる(entry 9,10 and Figure 1)。

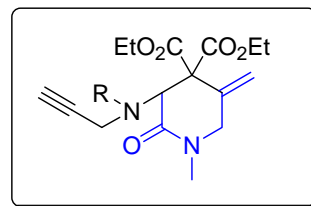


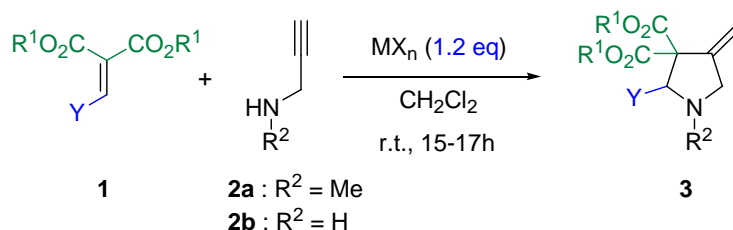
Figure 1

アミド基であるピロリジニルケトンを有する **1e** でも **3** の収率は若干落ちる結果となった(entry 11-14)。アミド基がエステルほどの電子求引性がないためだと考えられる。

エステルよりも高い電子求引性を持つと考えられるフェニルケトンを有する **1f** では高収率で環状化合物 **3** が得られた(entry 15-18)。しかしながら、化合物 **3m** はカラムに不安定で単離することは出来なかった(entry 17,18)。また、電子求引基であるシアノ基を有する **1g** では、構造不明物が多く得られたため、**3** は低収率となり、亜鉛では環化が進行しなかった(entry 19-22)。

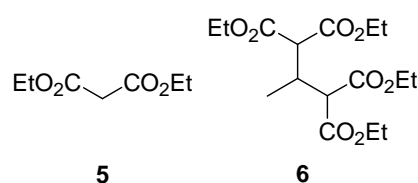
続いて置換基 Y の効果を調べ比較するため、Y がカルボニル関連以外の基質に対しても、1.2 当量のルイス酸触媒下にて反応を行なった。結果を Table 5 にまとめる。

Table 5



entry	1	2	MX _n (1.2 eq)	Product ^a	Byproduct	
1	 1h	2a	ZnBr ₂	 3p : 89% (R ² = Me) 3q : 96% ^b (R ² = H)		
2		2a	InBr ₃		3p : 63% (R ² = Me)	
3		2b	ZnBr ₂		3q : 100% ^{b,c} (R ² = H)	
4		2b	InBr ₃			
5	 1i	2a	ZnBr ₂	 3r : 72% (R ² = Me) 3s : 37% ^b (R ² = H)	6 : trace	
6		2a	InBr ₃		3r : 73% (R ² = Me)	5 : trace
7		2b	ZnBr ₂		3s : 47% ^b (R ² = H)	6 : 63%
8		2b	InBr ₃		3s : 47% ^b (R ² = H)	5 : 50%
9	 1j	2a	ZnBr ₂	 3t : 0% (57%) ^d	5 : 43%	
10		2a	InBr ₃			3t : 22% (65%) ^d
11		2a	InBr ₃ ^e			3t : 34% (19%) ^d

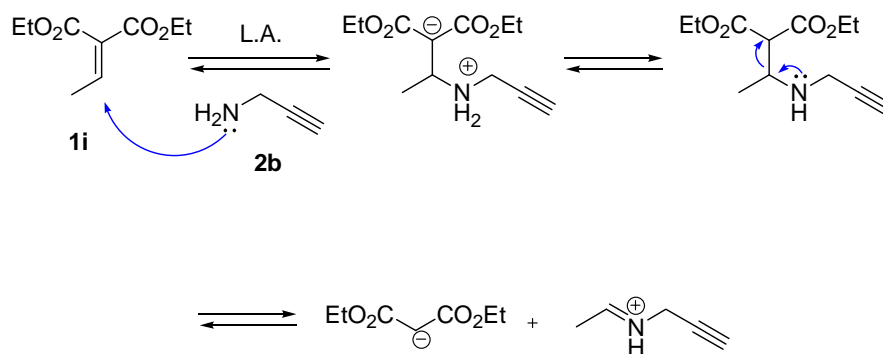
^a Isolated yield unless otherwise stated. ^b ¹H-NMR yield. These products are unstable to column chromatography. ^c Reaction time was shortened to 4h because longer reaction time decreased the yield. ^d Values in parentheses are the yields of the recovered **1j**. ^e Reaction temperature was raised to 80°C, and CH₂ClCH₂Cl was used as a solvent.



オレフィン **1** のジエチルエステル部を ^tBu 基に変えたジ-*tert*-ブチルメチレンマロン酸エステル **1h**²¹ との反応では、Y=H で高収率でピロリジンが得られた(entry 1-4)。プロパルギルアミンからの付加を受ける際、立体障害がほとんど無いためであると考えられる。また、InBr₃ を用いた長時間の反応では、生成物の分解が起こったため反応時間を短縮した(entry 2,4)。前述のように In 触媒による、^tBu 基の解離が進行するためである。ジエチルエチリデンマロン酸エステル **1i** を基質とすると、**5** や **6** といった副生成物が確認され、**2b** との反応では特に多く見られた。このことは **1** のようなオレフィンを合成する手法である Knoevenagel 縮合²² の逆反応が、ルイス酸、アミンの存在によって進行し、**5** の生成に至ると考えられる。推測した逆反応を Scheme 6 に示し

た。また、生成した **5** が **1i** に求核付加することで **6** が生成する。

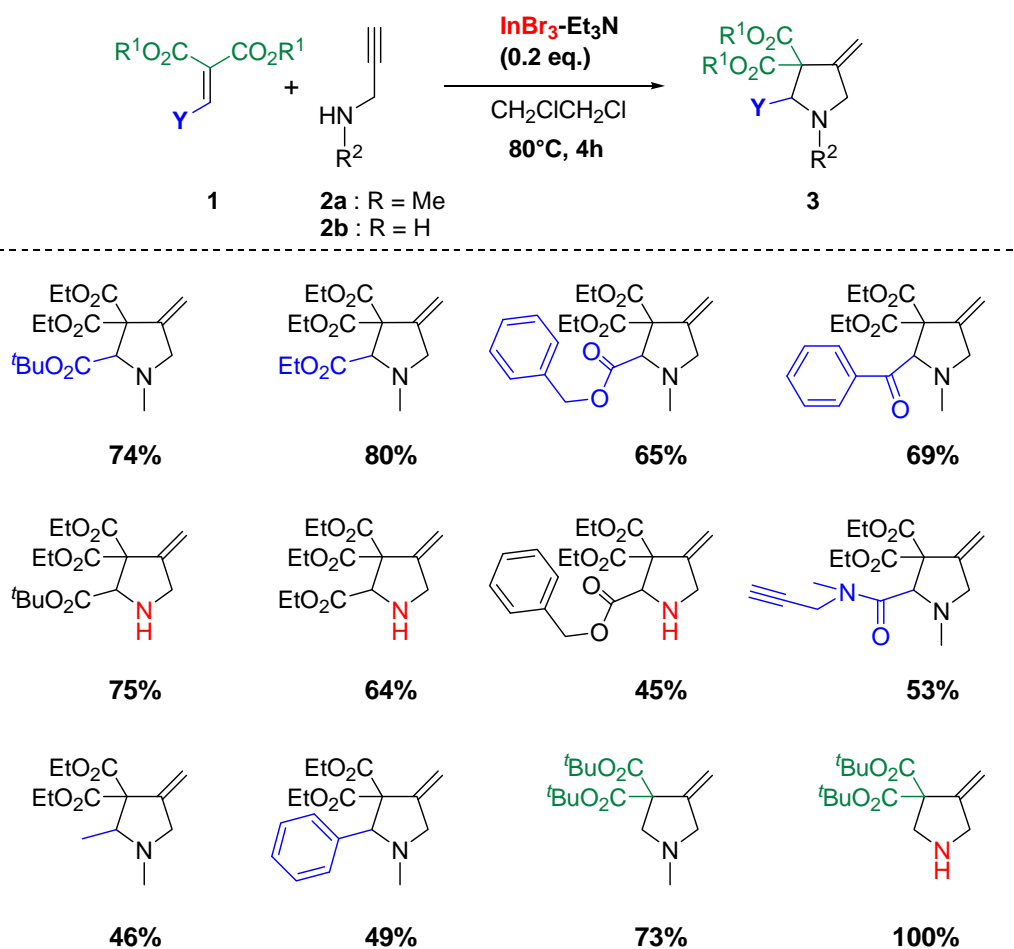
Scheme 6



ジエチルベンザルマロン酸エステル **1j** との反応では、環化がほとんど進行せず、原料を多く回収した(entry 9,10)。反応途中の中間体(共役付加体)が不安定であり、それに至るまでの活性化障壁も高いのではないかと推測している。実際、反応温度を 80°C まで昇温させると、**3t** の収率は向上し、未反応の原料も減少する(entry 11)。

さらに、触媒量(0.2 当量)でのピロリジン合成を Table 3 にて最適化された条件、 $\text{InBr}_3\text{-Et}_3\text{N}$ (0.2 当量), 80°C , 4h の条件により行なった。結果を Scheme 7 に示す。

Scheme 7



以上のように様々な基質に対して触媒量のルイス酸を用いることで、効率的にピロリジン誘導体が得られ、いくつかの基質では1級アミンにも適用できた。置換基 Y がエステル、カルボニル基であるとアルキル基、アリール基に比べて反応性は向上するが、Y は必ずしもエステルである必要はなく、多様なピロリジン合成に適用できるものと思われる。

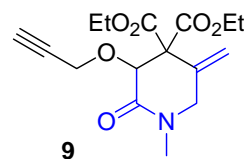
求核試薬をプロパルギルアルコールとした反応

前述の効率的ピロリジン合成反応を他のヘテロ環にも応用できるかを検討することとし、含酸素環であるテトラヒドロフラン環合成を次に試みた。求核試薬をこれまでのプロパルギルアミンからプロパルギルアルコールとし、エテントリカルボン酸エステルを基質とした反応を化学量論及び触媒量のルイス酸存在下で行なった。結果をTable 6にまとめる。

Table 6

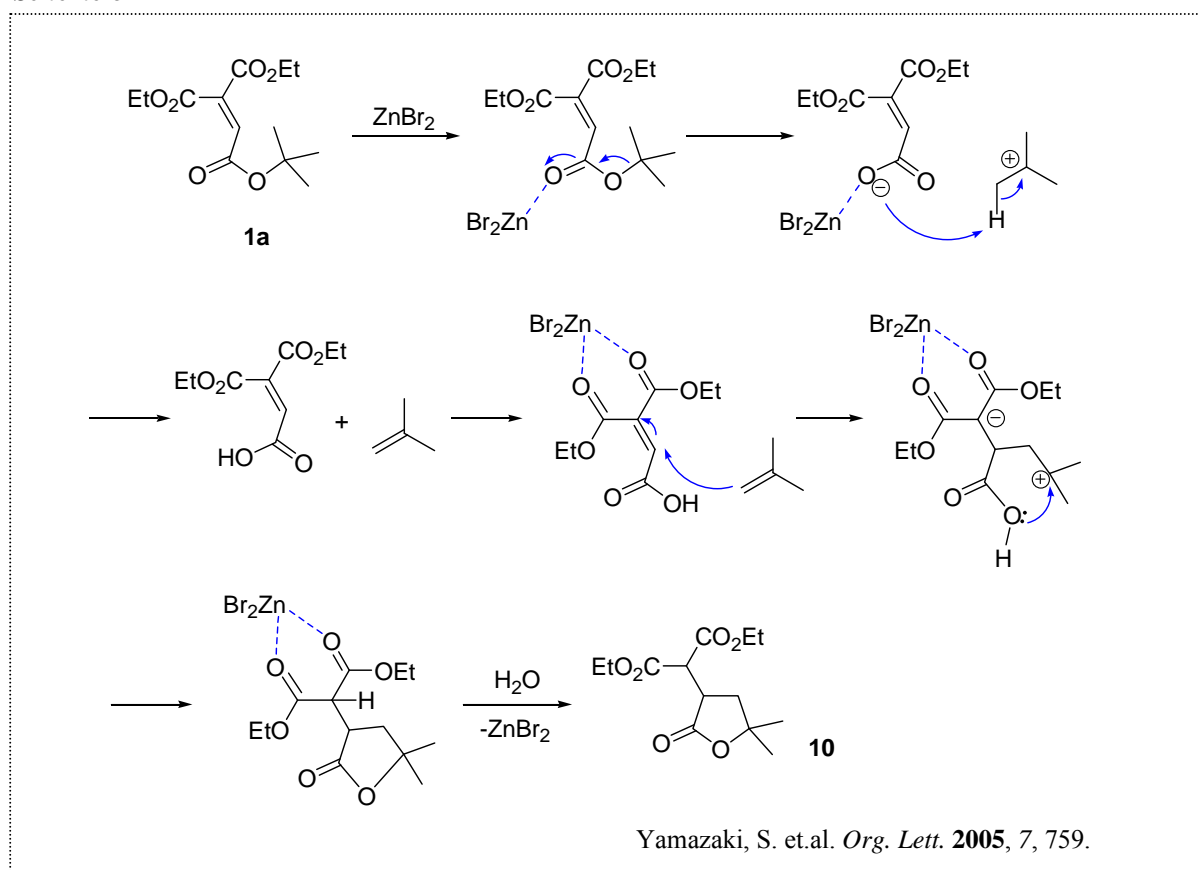
entry	1	MX _n (eq) ^a	temp. ^b , time	Product
1		ZnBr ₂	r.t., 17h	
2		InBr ₃	r.t., 18h	
3		ZnBr ₂ (0.2)	80°C, 4h	
4		InBr ₃ (0.2)	80°C, 6h	
5		InBr ₃ (0.2)-Et ₃ N ^c	80°C, 4h	
6		ZnBr ₂	r.t., 16h	
7		InBr ₃ (0.2)	80°C, 17h	
8		ZnBr ₂	r.t., 15h	
9		InBr ₃	r.t., 17h	
10		ZnBr ₂ (0.2)	80°C, 17h	
11		InBr ₃ (0.2)	80°C, 17h	
12		ZnBr ₂	r.t., 15h	
13		InBr ₃	r.t., 17h	
14		ZnBr ₂ (0.2)	80°C, 17h	
15		InBr ₃ (0.2)	80°C, 17h	

^a The amount of MX_n was used 1.2 equiv unless otherwise stated. ^b CH₂Cl₂ was used as a solvent at r.t. and CH₂ClCH₂Cl was used at 80°C. ^c 0.2 equiv of Et₃N was added. ^d A small amount of impurity could not be removed. Longer reaction times increased the impurity.



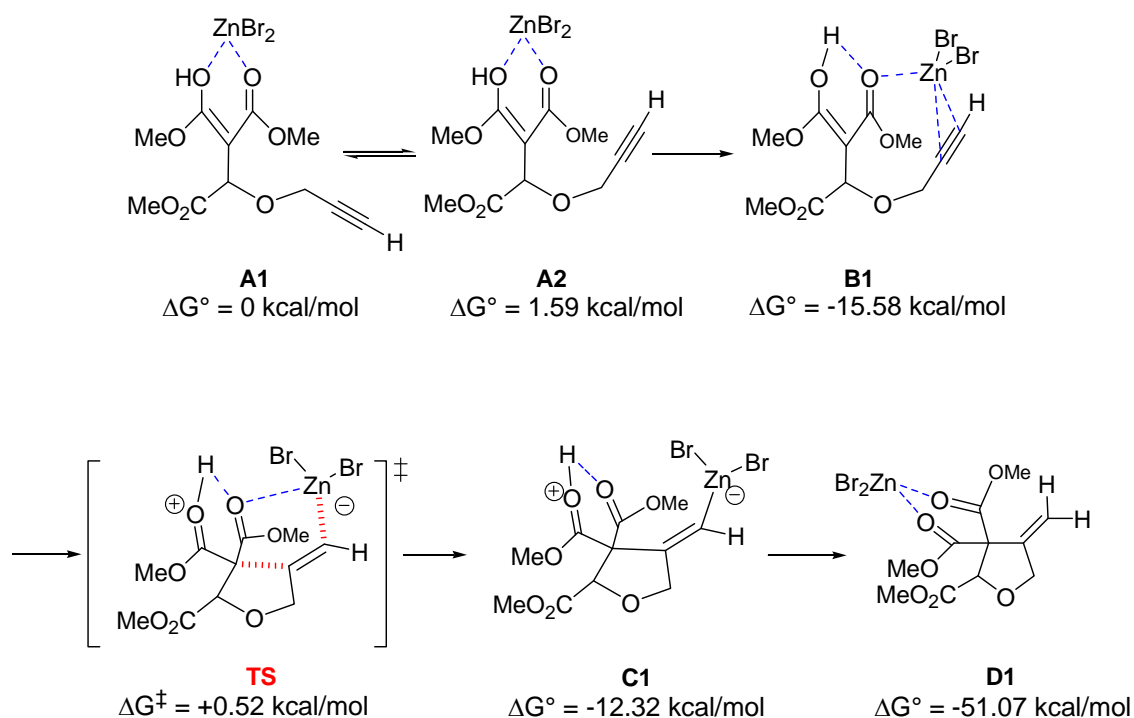
エテントリカルボン酸エステル誘導体を用いたプロパルギルアルコールとの反応により、化学量論及び触媒量のルイス酸存在下での反応で、それぞれ対応するテトラヒドロフランが高収率で得られた。ピロリジン合成の時と異なり、触媒量の ZnBr_2 での環化(80°C)が効率良く進行した(entry 3,10,14)。アルコールの求核性がアミンより弱いためか、80°C, 4h の反応では高収率で化合物が得られないこともあったが、反応時間を延長することにより収率は改善された(entry 4,7,10,11,14,15)。また、ピロリジン合成の時には Et_3N (0.2 当量)を添加することで収率の向上が見られたが、テトラヒドロフラン合成においてはカラムで取り除けない構造不明の化合物が若干生成した(entry 5)。一方、**1a** との反応では、所望のメチレンテトラヒドロフランは得られず、代わりに γ -ラクトン **10** の生成を確認した(**10** の生成機構を Scheme 8 に示す)。**1a** とルイス酸による、この特殊な分子内 γ -ラクトン合成は以前に報告されており¹⁸、それと同様の反応が起こったと推測された。アルコールの求核性がアミンよりも弱いいため、 γ -ラクトンの生成が優先したと考えられる。

Scheme 8



反応機構の推定

予想反応機構から、環化段階に注目し、密度汎関数[†]による計算(B3LYP/6-31G*)によって遷移状態の構造を求めた^{23,24}。本研究における計算では、モデル化合物をトリメチルエステルとし、プロパルギルアルコールとのZnBr₂存在下での反応について行ない、Scheme 9に示した結果が得られた。



Scheme 9

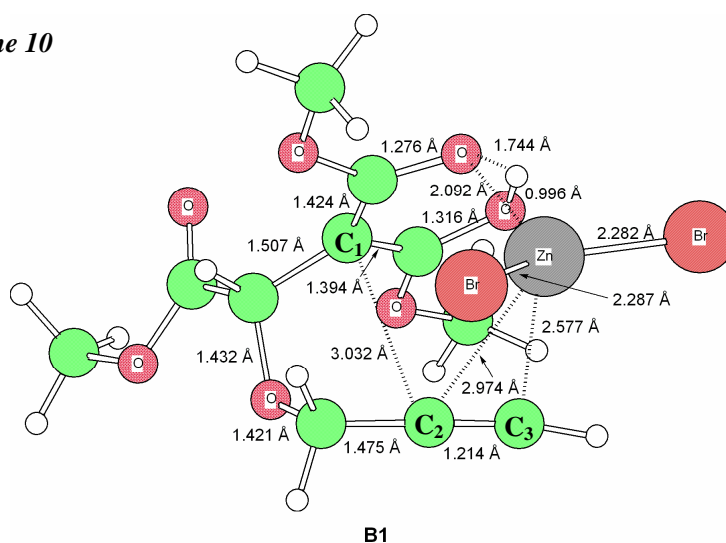
プロパルギルアルコールによる共役付加、続いてプロトン移動により得られる反応初期の付加体 **A1** のエネルギー値を 0 kcal/mol とした。**A2** は **A1** の立体配座異性体であり、1.6 kcal/mol の小さなエネルギー差が見られた。この2つの配座は、系内にて速い平衡関係にあると考えている。

この **A2** からアルキンによる亜鉛への配位により、カルボニル酸素・アルキンの両方に配位していると考えられる中間体の安定構造 **B1** が求まった。続いて炭素-炭素結合生成による閉環の遷移状態が求まり、そして閉環したアルケニル亜鉛中間体 **C1** に至る。ここから炭素亜鉛結合が立体保持でプロトン化し、さらにジエステルに亜鉛が配位した安定な環状化合物 **D1** が生成する事が推測された。

[†] 密度汎関数法は、軌道を使わず、電子密度を基本量とし、分子の電子構造を研究する際、Schrödinger 方程式の近似とする分子軌道法と相補的に使われている計算方法であり、反応機構の解析の有力な手段として用いられている^{23c}。

次に前頁で示したカルボニル及びアルキン部が Zn に配位した中間体 **B1** の最適化構造を Scheme 10 に示す。

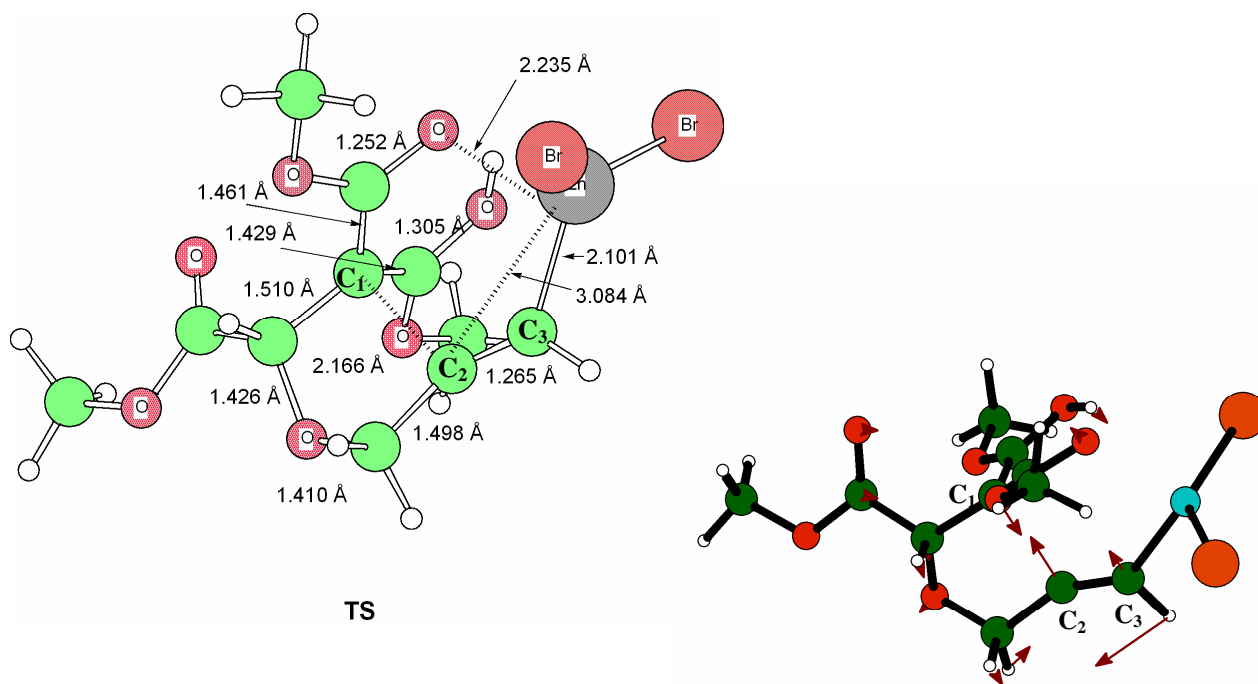
Scheme 10



B1

アルキンの末端炭素 **C₃** と亜鉛との距離は 2.58 \AA であり、アルキンによる亜鉛への配位が示唆された。また、カルボニル酸素と亜鉛との距離も 2.09 \AA となり、カルボニル酸素も亜鉛に配位していることは明らかである。一方、炭素炭素結合が生成すると考えている、アルキンの内部炭素 **C₁** とエノール部の炭素 **C₂**、両炭素の距離はこの時点で 3.03 \AA となることを示した。

また、遷移状態における最適化構造を Scheme 11 に示す。



TS

Scheme 11

Scheme11 の右側に示した反応座標ベクトルの図は、エノール炭素 C_1 とアルキンの内部炭素 C_2 の結合が形成するように、互いに近づくことを示している。先ほどの **B1** の時点で 3.03 \AA であったこれら両炭素の距離は、この遷移状態では 2.17 \AA となり、次の結合生成後では 1.56 \AA となることが計算により求められた。

以上のように密度汎関数による計算により、推定していた反応機構を支持する結果が得られた。また、各素過程については更なる検討が必要である。

第3節 実験項

一般操作

- ・ 実験はすべて窒素気流下で行った。
- ・ 試薬は市販されているものを直接あるいは蒸留して使用し、市販されていない試薬は文献に従って合成したものを使用した。
- ・ 反応の進行は薄層クロマトグラフィー(TLC)にて判断した。TLC のスポットは UV ランプ(254 nm)の吸収、ヨウ素の発色で確認した。
- ・ カラムクロマトグラフィーの充填剤には和光純薬工業製シリカゲル(C-200)を使用した。
- ・ 測定機器は以下のものを使用した。

核磁気共鳴スペクトル装置(NMR)	バリアン社 INOVA400 型(400MHz)
赤外吸収スペクトル装置(IR)	日本分光工業社 IR-460Plus 型 赤外分光時計
質量スペクトル装置(Mass)	日本電子 JMS-700 型 分光器

環状化合物合成の一般手順

A (レイス酸 1.2 当量, 室温)(Scheme 1, entry 1)

乾燥させた反応容器に ZnBr₂ (130 mg, 0.58 mmol, 1.2 eq.)を加え、真空下 10 分間加熱しフレイムドライした。反応容器を 0 °C に冷却し、窒素気流下とした。

1,1-Diethyl-2-*tert*-butyl ethenetricarboxylate **1a** (137 mg, 0.50 mmol)と dry-CH₂Cl₂(0.9 mL)を順次加え、さらに *N*-methylpropargylamine **2a** (35 mg, 43 μL, 0.50 mmol)を加えた。反応容器を室温まで戻し、17 時間攪拌した。17 時間後、反応容器を 0 °C に冷却し、反応混合物に H₂O を加えて反応を停止した。反応混合物を CH₂Cl₂ に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)を加え、CH₂Cl₂ (30 mL×3)で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、減圧濃縮して黄色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.7×19 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 9:1 → 4:1 →)にて精製し、淡黄色油状物 **3a** (138 mg, 81%)を得た。

B (ルイス酸 0.2 当量, 80°C) (Table 3, entry 9)

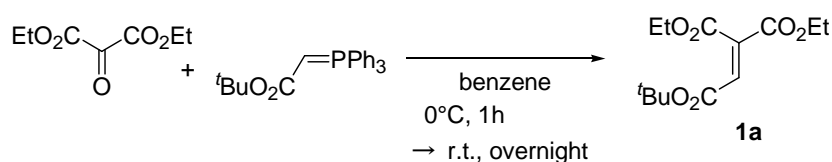
乾燥させた反応容器に InBr_3 (35 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq.)を加え、真空下 10 分間加熱しフレイムドライした。反応容器を室温まで冷却し、窒素気流下とした。

1,1-Diethyl-2-*tert*-butyl ethenetricarboxylate **1a** (133 mg, 0.49 mmol)と dry- CH_2Cl_2 (0.9 mL)を順次加え、さらに *N*-methylpropargylamine **2a** (34 mg, 43 μL , 0.49 mmol), Et_3N (9.9 mg, 14 μL , 0.10 mmol)を加えた。反応容器を 80°C まで昇温し 4 時間攪拌した。4 時間後、反応容器を 0 °C に冷却し、反応混合物に H_2O を加えて反応を停止した。反応混合物を CH_2Cl_2 に溶かし、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (30 mL \times 3)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮して黄色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, ϕ 2.7 \times 19 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow)にて精製し、淡黄色油状物 **3a** (124 mg, 74%)を得た。

原料合成の一般手順

化合物**1a-c,1f,1g**は、Diethyl ketomalonateとそれぞれ対応するTriphenylmethylenephosphoraneとを用い、文献8c,16aに従って調製した。**1d**と**1e**は文献9,18に従って合成し、**1h**は文献21に従って合成した。**1i**と**1j**はAldrich社から購入した。

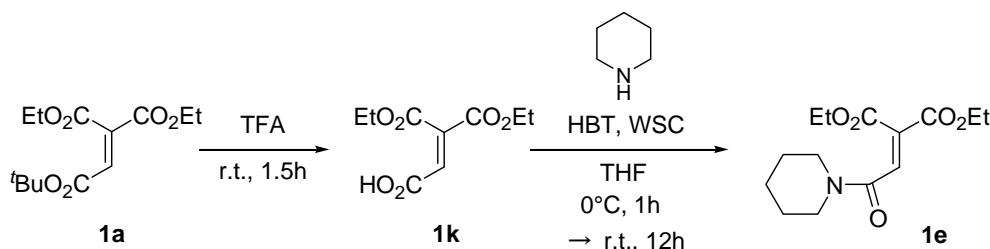
Synthesis of **1a**^{16a}



Diethyl oxomalonate (3.48 g, 20.0 mmol)のベンゼン溶液(40 mL)を0 °Cに冷却し、5分間かけて*tert*-butyl (triphenylphosphoranylidene)acetate²⁵ (7.53 g, 20.0 mmol)を加えた。そのまま0 °Cで1時間攪拌した後、室温に戻し終夜攪拌した。減圧濃縮にてベンゼンを留去した後、エーテルを加えた。析出したトリフェニルホスフィンオキシドを自然濾過

にて取り除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ3.2×24 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 9:1 →)にて精製し、無色油状物**1a** (4.60 g, 85%)を得た。

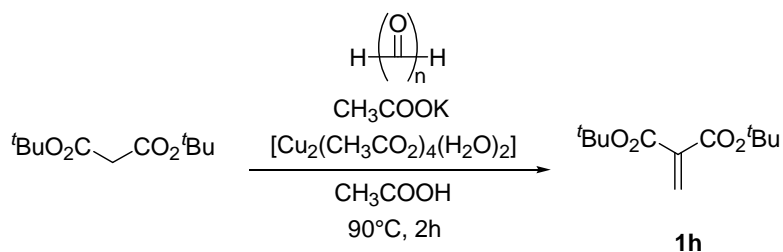
Synthesis of **1e**^{9,18}



1,1-Diethyl-2-*tert*-butyl ethenetricarboxylate **1a** (1.62 g, 6.0 mmol)に TFA (24 mL)を 0 °C 攪拌下に加え、室温に戻して 1.5 時間攪拌した。その後、エバポレーターと真空ポンプで TFA を留去し、無色油状の **1k** (1.30 g, 2.0 mmol)を定量的に得た。

カルボン酸**1k** (1.30 g, 6.0 mmol)のTHF(8.0 mL)溶液に0 °C攪拌下で、HBT (1.62 g, 12.0 mmol, 2.0 eq.), WSC (1.20 g, 6.2 mmol, 1.04 eq.), Piperidine (1.2 mL, 1.0 g, 12.0 mmol, 2.0 eq.)を加え、0 °Cで1時間攪拌した後、室温に戻し12時間攪拌した。減圧濃縮にてTHFを留去した後、CH₂Cl₂ (150 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(60 mL)をにて抽出した。有機層を2 Mクエン酸(20 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)、H₂O (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.7×20 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 4:1 → 2:1 → 1:4 →)にて精製し、淡黄色油状物**1e** (1.24 g, 73%)を得た。

Synthesis of **1h**²¹



Di-*tert*-butylmalonate (3.85 g, 17.9 mmol)に dist-CH₃COOH (8.9 mL)を加え、攪拌下で

para-formaldehyde (1.06 g), 酢酸カリウム(0.18 g, 1.8 mmol), 酢酸銅 1 水和物(0.18 g, 0.89 mmol)を加え、90 °C で 2 時間攪拌した後、室温で放冷した。減圧蒸留にて CH₃COOH (21 °C/5-12 mmHg)を除き、**1h** を含む高沸点化合物(20-80 °C/3 mmHg)を集めた。得られた粗生成物を Ether に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液, H₂O で洗浄し、Ether で抽出した後、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮にて Ether を留去した後、減圧蒸留にて無色油状物 **1h** (2.52 g, 65% : 75-79 °C/3 mmHg)を得た。

化合物データ

1,1-Diethyl 2-*tert*-Butyl Ethene-1,1,2-tricarboxylate (1a)^{16a}: R_f = 0.8 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; bp 100 °C/3 mmHg; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H); ¹³C NMR (50.1 MHz, CDCl₃) δ 13.83, 13.92, 27.78, 61.80, 62.26, 82.76, 132.1, 137.5, 162.5, 162.6, 164.3; IR (neat) 2984, 1717, 1647, 1450, 1373, 1350, 1253, 1201, 1154, 1067, 1023, 849, 777 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 273 (MH⁺). Anal. Calcd for C₁₃H₂₀O₆: C, 57.34; H, 7.40. Found: C, 57.09; H, 7.46.

Diethyl 2-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethylidene]malonate (1e)⁹: R_f = 0.3 (hexane:ether = 1:4). Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.56-1.71 (m, 6H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 5.3 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 5.7, 5.3 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14.0 (q), 14.1 (q), 24.4 (t), 25.3 (t), 26.3 (t), 42.6 (t), 47.5 (t), 61.8 (t), 62.1 (t), 133.3 (s), 136.2 (d), 162.8 (s), 163.2 (s), 164.3 (s); IR (neat) 2939, 2858, 1734, 1636, 1445, 1374, 1341, 1259, 1069 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 283 (M⁺); HRMS M⁺ 283.1419 (calcd for C₁₄H₂₁NO₅ 283.1420).

1,1-Diethyl 2-Benzoyl Ethene-1,1-dicarboxylate (1f)^{16a}: $R_f = 0.6$ (hexane:ether = 2:1); Pale yellow oil; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.24-4.40 (m, 4H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (50.1 MHz, CDCl₃) δ 13.74, 14.03, 62.00, 62.47, 128.8, 128.9, 134.2, 135.2, 136.0, 136.5, 162.9, 164.5, 189.1; IR (neat) 2986, 1734, 1676, 1626, 1599, 1580, 1450, 1377, 1267, 1209, 1067, 1011, 756, 698 cm⁻¹; MS (EI) m/z 276 (16), 247 (5.5), 231 (17), 203 (10), 189 (52), 171 (100), 157 (37), 105 (33); HRMS M^+ 276.1005 (calcd for C₁₅H₁₆O₅ 276.0998); Anal. Calcd for C₁₅H₁₆O₅: C, 65.21; H, 5.84. Found: C, 65.26; H, 5.89.

1,1-diethyl 2-hydrogen ethenetricarboxylate (1k)^{9,18}: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 11.31 (bs, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.72 (q), 13.88 (q), 62.34 (q), 62.79 (q), 128.97 (d), 140.59 (s), 161.97 (s), 164.07 (s), 168.37 (s); IR (neat) 3200 (broad), 2987, 1737, 1652, 1374, 1338, 1253, 1067 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 217 ((M+H)⁺); HRMS (M+H)⁺ 217.0715 (calcd for C₉H₁₃O₆ 217.0712).

2-tert-Butyl 3,3-diethyl 1-methyl-4-methylenepyrrolidine-2,3,3-tricarboxylate (3a): $R_f = 0.8$ (ether); Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.39 (dt, $J = 13.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 13.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.08-4.30 (m, 4H), 5.27 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.89 (q), 13.94 (q), 28.1 (q), 39.1 (q), 59.1 (t), 61.8 (t), 62.2 (t), 66.7 (s), 72.9 (d), 81.7 (s), 111.5 (t), 143.1 (s), 167.1 (s), 168.2 (s), 168.4 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.02 (CHCO₂^tBu) and δ 59.1 (NCH₂), 66.7 (C(CO₂Et)₂), and 143.1 (C=CH₂); IR (neat) 1742 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 342 (M+H)⁺; HRMS (M+H)⁺ 342.1920 (calcd for C₁₇H₂₈NO₆ 342.1917). Anal. Calcd for C₁₇H₂₇NO₆: C, 59.81; H, 7.97; N, 4.10. Found: C, 59.77; H, 8.11; N, 4.09.

1-tert-Butyl 2,2-diethyl 1-(N-methyl-N-(prop-2-ynyl)amino)ethane-1,2,2-tricarboxylate (4a): $R_f = 0.9$ (ether). Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.20 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.06 (q), 14.13 (q), 28.3 (q), 37.4 (q), 44.8 (t), 53.1 (d), 61.5 (t), 61.6 (t), 65.1 (d), 72.2 (d), 80.3 (s), 82.2 (s), 167.2 (s), 167.5 (s), 168.4 (s); IR (neat) 3277, 1733, 1369, 1303, 1152, 1035 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 341 (M^+); HRMS M^+ 341.1845 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ 341.1838).

2-tert-Butyl 3,3-diethyl 4-methylenepyrrolidine-2,3,3-tricarboxylate (3b): $R_f = 0.3$ (ether). Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.45 (bs, 1H), 3.63 (dt, $J = 15.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 15.7$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.09-4.31 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 5.24 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.97 (q), 14.04 (q), 27.9 (q), 51.9 (t), 61.8 (t), 62.1 (t), 66.7 (s), 69.1 (d), 82.1 (s), 110.7 (t), 147.3 (s), 167.8 (s), 168.7 (s), 169.0 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.40 (CHCO_2^tBu) and δ 51.9 (NCH_2), 66.7 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 147.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 3338, 2980, 1734, 1368, 1255, 1159, 1058 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 327 (M^+); HRMS M^+ 327.1681 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 327.1682).

Triethyl 1-methyl-4-methylenepyrrolidine-2,3,3-tricarboxylate (3e): $R_f = 0.7$ (ether). Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.32 (dt, $J = 13.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 13.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.12-4.32 (m, 6H), 5.28 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.8 (q), 14.0 (q), 14.2 (q), 39.7 (q), 59.3 (t), 60.7 (t), 62.0 (t), 62.3 (t), 67.0 (s), 72.6 (d), 111.6 (t), 142.9 (s), 167.1 (s), 168.1 (s), 169.4 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.06 (CHCO_2Et) and δ 59.3 (NCH_2), 67.0 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 142.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2982, 1739, 1666, 1466, 1446, 1368, 1204, 1031 cm^{-1} ; MS (EI) m/z

313 (M^+); HRMS M^+ 313.1513 (calcd for $C_{15}H_{23}NO_6$ 313.1525); Anal. Calcd for $C_{15}H_{23}NO_6$: C, 57.50; H, 7.40; N, 4.47. Found: C, 57.22; H, 7.60; N, 4.43.

Triethyl 4-methylenepyrrolidine-2,3,3-tricarboxylate (3f): $R_f = 0.2$ (hexane:ether = 1:9). Pale yellow oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.55 (bs, 1H), 3.64 (dt, $J = 15.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 15.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.10-4.31 (m, 6H), 4.52 (s, 1H), 5.27 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.8 (q), 13.9 (q), 14.0 (q), 51.8 (t), 61.2 (t), 61.8 (t), 62.1 (t), 67.0 (s), 68.2 (d), 110.8 (t), 146.9 (s), 167.7 (s), 168.4 (s), 170.0 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.52 ($CHCO_2Et$) and δ 51.8 (NCH_2), 67.0 ($C(CO_2Et)_2$), and 146.9 ($C=CH_2$); IR (neat) 3338, 2984, 1737, 1446, 1369, 1257 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 299 (M^+); HRMS M^+ 299.1371 (calcd for $C_{14}H_{21}NO_6$ 299.1369).

2-Benzyl 3,3-diethyl 1-methyl-4-methylenepyrrolidine-2,3,3-tricarboxylate (3g): $R_f = 0.6$ (ether). Pale yellow oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.32 (dt, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 13.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.00-4.25 (m, 4H), 4.13 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.28 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.8 (q), 13.9 (q), 39.7 (q), 59.3 (t), 62.1 (t), 62.3 (t), 66.6 (t), 67.1 (s), 72.6 (d), 111.7 (t), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 135.6 (s), 142.9 (s), 167.0 (s), 168.0 (s), 169.3 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.13 ($CHCO_2CH_2Ph$) and δ 59.3 (NCH_2), 67.1 ($C(CO_2Et)_2$), and 142.9 ($C=CH_2$); IR (neat) 2981, 2790, 1739, 1665, 1456, 1366, 1240, 1200, 1048 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 375 (M^+); HRMS M^+ 375.1682 (calcd for $C_{20}H_{25}NO_6$ 375.1682).

2-Benzyl 3,3-diethyl 4-methylenepyrrolidine-2,3,3-tricarboxylate (3h): $R_f = 0.3$ (ether). Pale yellow oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 3.65 (dt, $J = 15.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.86 (dt, $J = 15.7, 2.2$ Hz, 1H),

3.94-4.02 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.27 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.86 (q), 13.93 (q), 51.8 (t), 62.0 (t), 62.3 (t), 67.1 (t), 67.1 (s), 68.3 (d), 111.1 (t), 128.36 (d), 128.38 (d), 128.5 (d), 135.4 (s), 146.8 (s), 167.7 (s), 168.5 (s), 169.9 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.58 ($\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) and δ 51.8 (NCH_2), 67.1 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 146.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 3336, 2982, 1732, 1456, 1259, 1057 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 361 (M^+); HRMS M^+ 361.1525 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ 361.1525); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 63.15; H, 6.41; N, 3.88. Found: C, 63.08; H, 6.35; N, 3.93.

Diethyl 2-(*N*-methyl-*N*-(prop-2-ynyl)carbamoyl)-1-methyl-4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3i): $R_f = 0.2$ (ether). Red brown crystals; mp 44-45 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (2 conformers, ratio 2 : 1) δ (ppm) 1.19-1.29 (m, 6H), 2.20 (t, $J = 2.6$ Hz, 0.67×1H, major conformer), 2.33 (t, $J = 2.5$ Hz, 0.33×1H, minor conformer), 2.380 (s, 0.33×3H), 2.382 (s, 0.67×3H), 3.01 (s, 0.33×3H), 3.25 (s, 0.67×3H), 3.35 (dt, $J = 12.8, 2.1$ Hz, 0.33×1H), 3.43 (dt, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 0.67×1H), 3.82 (dt, $J = 12.6, 2.2$ Hz, 0.67×1H), 3.86 (dt, $J = 12.8, 2.0$ Hz, 0.33×1H), 4.05 (dd, $J = 18.5, 2.4$ Hz, 0.33×1H), 4.09-4.30 (m, 4H+0.67×2H), 4.58 (dd, $J = 18.5, 2.6$ Hz, 0.33×1H), 4.64 (s, 0.33×1H), 4.78 (s, 0.67×1H), 5.32 (t, $J = 2.0$ Hz, 0.33×1H), 5.33 (t, $J = 2.0$ Hz, 0.67×1H), 5.51 (t, $J = 2.2$ Hz, 0.33×1H), 5.57 (t, $J = 2.2$ Hz, 0.67×1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 33.6 (q), 35.0 (q), 36.2 (t), 38.5 (q), 39.1 (q), 39.6 (t), 59.3 (t), 59.5 (t), 61.8 (t), 62.4 (t), 66.7 (s), 67.0 (s), 67.9 (d), 68.8 (d), 71.9 (d), 72.9 (d), 78.5 (s), 78.7 (s), 112.0 (t), 112.2 (t), 142.9 (s), 143.1 (s), 167.2 (s), 167.3 (s), 168.6 (s), 168.7 (s), 169.3 (s); IR (KBr) 3232, 2983, 2939, 2930, 2785, 2112, 1765, 1733, 1622, 1472, 1444, 1410, 1264, 1239, 1065, 1035 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 336 (M^+); HRMS M^+ 336.1682 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ 336.1685); Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.70; H, 7.19; N, 8.33. Found: C, 60.52; H, 7.25; N, 8.20.

Diethyl 2-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-1-methyl-4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3j): $R_f = 0.03$ (ether). Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.37 (dt, $J = 12.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.82 (dt, $J = 12.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.06-4.25 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 5.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 24.6 (t), 25.9 (t), 26.6 (t), 38.9 (q), 42.9 (t), 47.2 (t), 59.5 (t), 61.6 (t), 62.2 (t), 66.7 (s), 67.9 (d), 111.9 (t), 143.4 (s), 167.3 (s), 167.4 (s), 168.8 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.74 (CHCON) and δ 59.5 (MeNCH_2), 66.7 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 143.4 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2938, 2857, 1738, 1634, 1444, 1247, 1190 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 352 (M^+); HRMS M^+ 352.1998 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 352.1998).

Diethyl 2-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3k): $R_f = 0.03$ (ether). Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48-1.69 (m, 6H), 2.68 (bs, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.56-3.72 (m, 3H), 3.57 (dt, $J = 15.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 15.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.17-4.30 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.26 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.92 (q), 13.94 (q), 24.6 (t), 25.6 (t), 26.5 (t), 43.4 (t), 46.8 (t), 52.4 (t), 61.6 (t), 62.0 (t), 65.6 (d), 67.0 (s), 110.3 (t), 147.6 (s), 167.4 (s), 168.2 (s), 169.3 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.84 (CHCON) and δ 52.4 (HNCH_2), 67.0 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 147.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 3316, 2938, 2858, 1727, 1644, 1469, 1445, 1421, 1252, 1058 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 338 (M^+); HRMS M^+ 338.1842 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 338.1842).

Diethyl 2-benzoyl-4-methylene-1-methyl-pyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3l): $R_f = 0.7$ (hexane:ether = 1:4). Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.936 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.43 (dt, $J = 13.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.39 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz,

CDCl₃) δ (ppm) 13.5 (q), 13.9 (q), 39.9 (q), 59.5 (t), 61.8 (t), 62.5 (t), 67.3 (s), 72.1 (d), 112.3 (t), 128.6 (d), 128.7 (d), 133.4 (d), 137.6 (s), 143.2 (s), 167.2 (s), 168.6 (s), 197.9 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.30 (CHCOPh) and d 59.9 (NCH₂), 67.3 (C(CO₂Et)₂), and 143.2 (C=CH₂).; IR (neat) 2982, 1733, 1688, 1448, 1225 cm⁻¹; MS (EI) m/z 345 (M⁺); HRMS M⁺ 345.1574 (calcd for C₁₉H₂₃NO₅ 345.1576).

Diethyl 2-cyano-4-methylene-1-methyl-pyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3n): R_f = 0.7 (ether). Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.31 (dt, J = 13.3, 2.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 13.3, 1.8 Hz, 1H), 4.23-4.34 (m, 4H), 4.50 (s, 1H), 5.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 2.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.89 (q), 13.92 (q), 38.4 (q), 58.1 (t), 62.2 (d), 62.86 (t), 62.94 (t), 66.9 (s), 114.0 (s), 114.4 (t), 139.5 (s), 165.7 (s), 166.5 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.50 (CHCN) and d 58.1 (NCH₂), 66.9 (C(CO₂Et)₂), and 139.5 (C=CH₂).; IR (neat) 2984, 2797, 2227, 1743, 1668, 1466, 1263, 1239, 1199 cm⁻¹; MS (EI) m/z 266 (M⁺); HRMS M⁺ 266.1267 (calcd for C₁₃H₁₈N₂O₄ 266.1267).

Di-tert-butyl 1-methyl-4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3p): R_f = 0.1 (hexane:ether = 1:1). Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.47 (s, 18H), 2.35 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.23 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 5.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 27.8 (q), 42.1 (q), 61.7 (t), 63.3 (t), 64.7 (s), 81.7 (s), 111.2 (t), 144.7 (s), 168.1 (s). Selected HMBC correlations are between δ 3.08 (CHC(CO₂^tBu)₂) and δ 61.7 (NCH₂C=C), 64.7 (C(CO₂Et)₂), and 144.7 (C=CH₂).; IR (neat) 2977, 1733, 1369, 1280, 1148 cm⁻¹; MS (EI) m/z 297 (M⁺); HRMS M⁺ 297.1941 (calcd for C₁₆H₂₇NO₄ 297.1940).

Di-tert-butyl 4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3q): R_f = 0.1 (ether). Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.47 (s, 18H), 1.85 (bs, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.58 (t, J

= 2.0 Hz, 2H), 5.29 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 27.9 (q), 53.9 (t), 56.9 (t), 65.6 (s), 81.8 (s), 110.3 (t), 147.5 (s), 168.8 (s). Selected HMBC correlations are between δ 3.41 ($\text{CHC}(\text{CO}_2^t\text{Bu})_2$) and δ 53.9 ($\text{NCH}_2\text{C}=\text{C}$), 65.6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 147.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2978, 1724, 1369, 1275, 1147 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 283 (M^+); HRMS M^+ 283.1782 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 283.1784).

Diethyl 1,2-dimethyl-4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3r): $R_f = 0.3$ (ether). Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.96 (dt, $J = 13.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.03 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.78 (dtd, $J = 13.5, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 4.19-4.28 (m, 4H), 5.23 (dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.0 (q), 14.2 (q), 14.4 (q), 39.9 (q), 61.2 (t), 61.5 (t), 61.6 (t), 66.8 (s), 67.3 (d), 110.6 (t), 143.9 (s), 168.8 (s), 168.9 (s). Selected HMBC correlations are between δ 3.03 (CHCH_3) and δ 61.2 (NCH_2), 66.8 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 143.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2981, 1732, 1461, 1382, 1244, 1048 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 255 (M^+); HRMS M^+ 255.1471 (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 255.1471).

Diethyl 2-methyl-4-methylenepyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3s): $R_f = 0.1$ (ether). Pale brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.70 (bs, 1H), 3.57 (dt, $J = 15.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.75 (dt, $J = 15.9, 1.9$ Hz, 1H), 3.79 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.14-4.32 (m, 4H), 5.22 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.0 (q), 14.2 (q), 15.7 (q), 52.0 (t), 61.5 (t), 61.6 (t), 62.4 (d), 67.2 (s), 110.6 (t), 148.2 (s), 167.0 (s), 169.3 (s); IR (neat) 2982, 1733, 1447, 1368, 1263, 1097, 1059 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 241 (M^+); HRMS M^+ 241.1314 (calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 241.1314).

Diethyl 1-methyl-4-methylene-2-phenylpyrrolidine-3,3-dicarboxylate (3t)^{5c}: $R_f = 0.7$ (ether). Colorless crystals; mp 117-119 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.725 (t, $J =$

7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.12 (dt, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.18-4.30 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 5.34 (dd, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.4 (q), 14.0 (q), 40.4 (q), 61.0 (t), 61.2 (t), 61.7 (t), 69.3 (s), 75.8 (d), 111.2 (t), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.6 (d), 137.8 (s), 143.9 (s), 168.6 (s), 168.8 (s). Selected HMBC correlations are between δ 3.94 (NCHH), 4.35 (CHPh) and d 69.3 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), d 2.20 (NCH_3) and δ 61.0 (NCH_2), 75.8 (CHPh), and δ 3.12 (NCHH), 3.94 (NCHH) and δ 143.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (KBr) 2987, 2768, 1750, 1726, 1452, 1264, 1193 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 317 (M^+); HRMS M^+ 317.1628 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 317.1627); Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41. Found: C, 67.93; H, 7.53; N, 4.41.

Tetraethyl 2-methylpropane-1,1,3,3-tetracarboxylate (6): $R_f = 0.8$ (ether). Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.99 (qd, $J = 7.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17-4.24 (m, 8H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.08 (q), 14.12 (q), 14.2 (q), 32.8 (d), 54.4 (d), 61.4 (t), 61.6 (t), 168.2 (s), 168.5 (s); IR (neat) 2984, 1756-1732, 1467, 1370, 1268, 1031 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 346 (M^+); HRMS M^+ 346.1629 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8$ 346.1628).

Triethyl dihydro-4-methylenefuran-2,3,3(2H)-tricarboxylate (8b): $R_f = 0.5$ (hexane:ether = 1:2). Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.14-4.31 (m, 6H), 4.51 (dt, $J = 12.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.74 (dtd, $J = 12.8, 2.0, 0.5$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.31 (td, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.50 (td, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.3 (t), 62.6 (t), 66.6 (s), 71.8 (t), 82.6 (d), 111.0 (t), 143.5 (s), 166.6 (s), 167.4 (s), 168.8 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.11 (CHCO_2Et) and d 66.6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 71.8 (CHOCH_2), and 143.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2985, 1739, 1641, 1467, 1446, 1369, 1218, 1098, 1058, 1025 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 300 (M^+); HRMS M^+ 300.1210 (calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$ 300.1209).

Diethyl 2-(*N*-methyl-*N*-(prop-2-ynyl)carbamoyl)-dihydro-4-methylenefuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (8d): $R_f = 0.6$ (ether). Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (2 conformers, ratio 2 : 1) δ (ppm) 1.19-1.29 (m, 6H), 2.21 (t, $J = 2.6$, $0.67 \times 1\text{H}$, major conformer), 2.34 (t, $J = 2.5$ Hz, $0.33 \times 1\text{H}$, minor conformer), 2.99 (s, $0.33 \times 3\text{H}$), 3.24 (s, $0.67 \times 3\text{H}$), 4.04 (dd, $J = 17.2$, 2.6 Hz, $0.67 \times 1\text{H}$), 4.09-4.68 (m, $6\text{H} + 0.33\text{H}$), 4.34 (dd, $J = 17.2$, 2.6 Hz, $0.67 \times 1\text{H}$), 5.32 (t, $J = 2.0$ Hz, $0.33 \times 1\text{H}$), 5.33 (t, $J = 2.0$ Hz, $0.67 \times 1\text{H}$), 5.575 (s, $0.33 \times 1\text{H}$), 5.582 (s, $0.67 \times 1\text{H}$), 5.77 (t, $J = 2.4$ Hz, $0.67 \times 1\text{H}$), 5.78 (t, $J = 2.5$ Hz, $0.33 \times 1\text{H}$); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 33.4 (q), 34.5 (q), 36.4 (t), 39.3 (t), 61.7 (t), 61.8 (t), 62.5 (t), 62.6 (t), 65.0 (s), 65.1 (s), 71.9 (t), 72.0 (t), 72.2 (d), 73.0 (d), 77.9 (s), 78.3 (s), 80.5 (d), 80.9 (d), 111.3 (d), 111.4 (d), 142.2 (s), 142.3 (s), 166.5 (s), 166.6 (s), 167.8 (s), 167.9 (s), 168.0 (s); IR (neat) 3271, 2983, 1737, 1657, 1239, 1052 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 323 (M^+); HRMS M^+ 323.1365 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ 323.1369).

Diethyl 2-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-dihydro-4-methylenefuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (8e): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:4). Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 4H), 4.49 (dt, $J = 12.5$, 2.1 Hz, 1H), 4.62 (dt, $J = 12.5$, 4.6 Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.90 (q), 13.94 (q), 24.6 (t), 25.7 (t), 26.6 (t), 43.2 (t), 47.1 (t), 61.5 (t), 62.4 (t), 65.0 (s), 71.8 (t), 80.8 (d), 111.2 (t), 142.6 (s), 166.2 (s), 166.8 (s), 168.1 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.58 (CHCO_2Et) and δ 65.0 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 71.8 (CHOCH_2), and 142.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2939, 2859, 1766, 1738, 1652, 1446, 1232, 1053 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 339 (M^+); HRMS M^+ 339.1682 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 339.1682).

Diethyl 2-benzoyl-dihydro-4-methylenefuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (8f): $R_f = 0.7$ (hexane:ether = 1:4). Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz,

3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.93-4.06 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.57 (dt, $J = 12.9$, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (dt, $J = 12.9$, 2.4 Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.7 (q), 14.0 (q), 61.9 (t), 62.7 (t), 65.4 (s), 71.9 (t), 83.5 (d), 111.4 (t), 128.7 (d), 129.1 (d), 133.7 (d), 135.5 (s), 142.8 (s), 166.8 (s), 167.9 (s), 195.1 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.09 (CHCOPh) and δ 65.4 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 71.9 (CHOCH_2), and 142.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$).; IR (neat) 2983, 1738, 1690, 1597, 1449, 1233, 1053 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 332 (M^+); HRMS M^+ 332.1248 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 332.1260).

Diethyl 1-methyl-5-methylene-2-oxo-3-(prop-2-ynyloxy)piperidine-4,4-dicarboxylate (9):

$R_f = 0.3$ (ether). Colorless crystals; mp 45-48 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.75 (dt, $J = 14.6$, 0.9 Hz, 1H), 4.15-4.41 (m, 5H), 4.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.46 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.66 (q, $J = 0.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 34.0 (q), 53.4 (t), 58.1 (t), 62.2 (t), 62.4 (t), 63.1 (s), 75.1 (d), 77.1 (d), 78.7 (s), 118.7 (t), 133.6 (s), 166.4 (s), 166.5 (s), 167.4 (s); IR (KBr) 3262, 2996, 2116, 1757, 1730, 1670, 1258, 1214, 1063 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 323 (M^+); HRMS M^+ 323.1371 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ 323.1369).

第4節 参考文献

- (16) (a) Yamazaki, S.; Kumagai, H.; Takada, T.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2968.
(b) Corey, E. J.; Munroe, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6129. (c) Ibuka, T.; Aoyagi, T.; Yamamoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2417.
- (17) Hamashita, Y.; Somei, H.; Shimura, Y.; Tamura, T.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1861.
- (18) Yamazaki, S.; Ohmitsu, K.; Ohi, K.; Otsubo, T.; Moriyama, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 759.
- (19) Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13002.
- (20) Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363.
- (21) Ballesteros, P.; Roberts, B. W. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1990**; Collect. Vol. VII, p 142.
- (22) Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.
- (23) (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785. (c) Seminario, M. J. *Recent Development and Applications of Modern Density Functional Theory*; Elsevier: Amsterdam, 1996
- (24) Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A.

Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

(25) Cooke, M. P., Jr.; Burman, D. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4955.

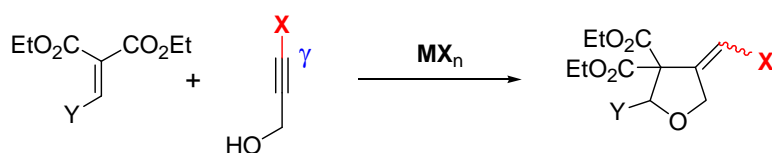
第2章

置換プロパルギルアルコールを用いた共役付加-環化反応： 置換メチレンテトラヒドロフラン合成

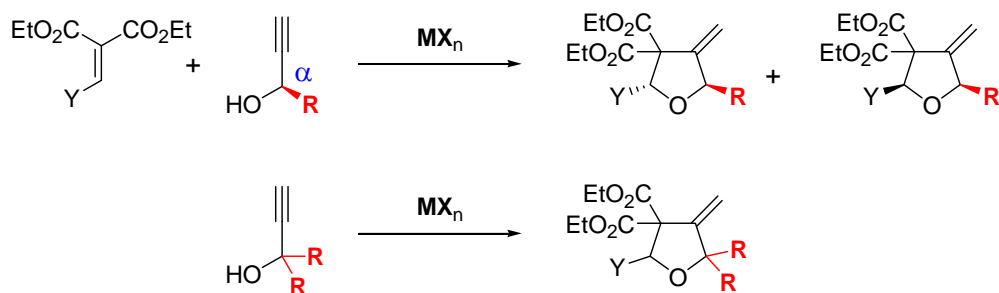
第1節 序論

本論文の序論で述べたように、近年、いくつかの One-Pot によるテトラヒドロフラン合成が報告されている⁴。しかしながら、 γ 位及び α 位に置換基を有するプロパルギルアルコールと求電子性オレフィンとの反応の検討は少なく、その際の立体選択性の考察も十分ではない^{6,7,26}。そこで Scheme 12 に示すようにこれら置換基を有するプロパルギルアルコールとエテントリカルボン酸エステル誘導体との反応を試み、本反応における立体選択性について検討した²⁷。また、置換基の影響によりアセチレン部の電子状態が変化することが考えられ、どのように環化に影響するかを調べた。さらに生成物の置換基の位置からルイス酸がどのように配位していたかを推測できると考えられ、反応機構の解明にもつながることが期待できた。

Reaction with γ -Substituted Propargyl alcohol



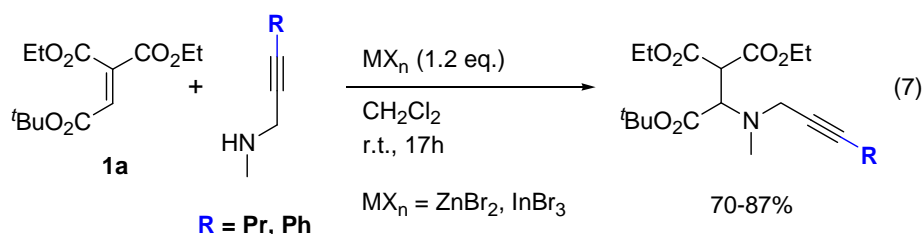
Reaction with α -Substituted Propargyl alcohol



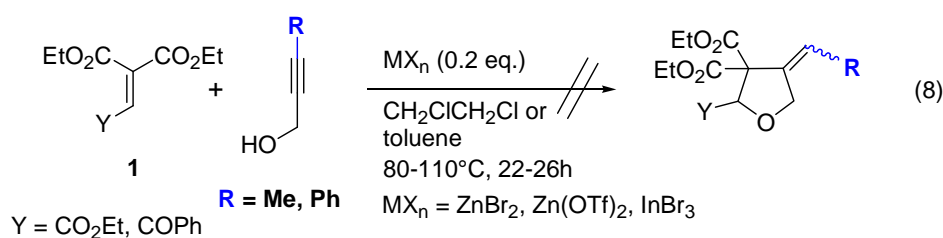
Scheme 12

第2節 結果と考察

まず始めにプロピル基・フェニル基を有する γ -置換プロパルギルアミンとの反応をルイス酸(1.2当量)存在下、室温、17hの条件で試みたが、環状化合物は得られず、付加体が生成するにとどまった(eq 7)。



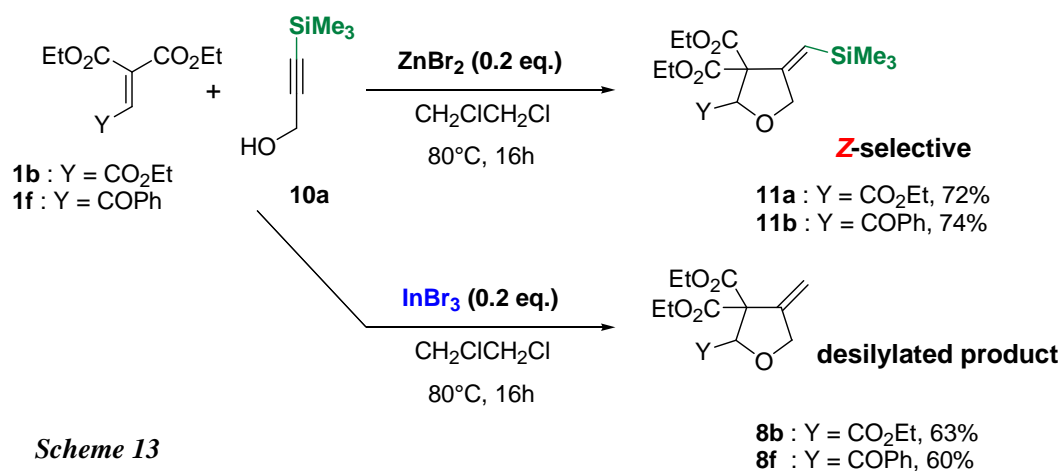
メチル基・フェニル基を有する γ -置換プロパルギルアルコールとの反応も種々のルイス酸(0.2当量)存在下、80-110°C, 22-26hの条件で試みたが、所望の環状化合物は得られず、R=Meでは付加体の生成にとどまり、R=Phではほぼ原料回収に終わった(eq 8)。



アルキンの末端に置換基があると、閉環の際、アルキン部のルイス酸触媒への配位を立体的に妨げると考えられ、その不利を補う電子的な効果を与える置換基が必要であることが示唆された。

γ -シリル置換プロパルギルアルコールとの反応

アルキン部の求電子性がシリル置換基によって高まる例も報告されていることから²⁸、 γ -TMS置換プロパルギルアルコールとエテントリカルボン酸エステル誘導体との反応を検討した(Scheme 13)。



Scheme 13

ZnBr₂(0.2当量)存在下、80°C, 16hの条件で、立体選択的に環化が進行し、*Z*-シリル置換メチレンテトラヒドロフラン**11a,11b**が、Yがエチルエステルのもので72%、ベンゾイル基で74%の収率で得られた。また、InBr₃を用いた反応でも環化は促進されるが、脱シリル化された生成物**8b,8f**が約60%の収率で得られた。このことは、In³⁺がZn²⁺よりもハードなルイス酸であることに起因する。すなわち、InBr₃のBrはZnBr₂に比べ分極しているため求核性が高く、そのためにケイ素を攻撃し脱シリル化が促進されたと考えられる。

続いてケイ素上の置換基を変えたシリルプロパルギルアルコール²⁹との反応の結果を Table 7 にまとめた。ZnBr₂を触媒とし、高収率で化合物を得るため 110°C での反応(溶媒はトルエンに変えた)も行なった。

Table 7

entry	1	Y	10 : SiR ₃	temp., time ^a	11 (Yield)
1	1b	CO ₂ Et	10b : SiMe ₂ Ph	80°C, 14h	11c : 48% (12%) ^b
2	1b	CO ₂ Et	10b : SiMe ₂ Ph	110°C, 8h	11c : 92%
3	1f	COPh	10b : SiMe ₂ Ph	80°C, 14h	11d : 76%
4	1b	CO ₂ Et	10c : SiMePh ₂	110°C, 17h	11e : 89%
5	1b	CO ₂ Et	10d : SiPh ₃	110°C, 17h	11f : 53%
6	1b	CO ₂ Et	10e : SiMe ₂ CH=CH ₂	110°C, 17h	11g : 80%
7	1b	CO ₂ Et	10f : SiMe ₂ CH ₂ Ph	110°C, 17h	11h : 84%
8	1j	Ph	10a : SiMe ₃	110°C, 17h	11i : 63% (22%) ^{b,c}
9	1j	Ph	10b : SiMe ₂ Ph	110°C, 17h	11j : 68% (20%) ^b

^a CH₂ClCH₂Cl was used as a solvent at 80°C and toluene was used at 110°C.

^b Values in parentheses are the yields of the recovered **1**. ^c A trace amount of desilylated cyclized product was detected.

TMS基のメチル基の一つをフェニル基に変えた**10b**との反応を80°C, 14hで行なうと、収率は若干減少した(entry 1)。110°Cまで温度を昇温させると、8hの反応で収率は92%まで向上した(entry 2)。同様に**10c**との反応では、反応時間は17h必要だが、ほぼ変わらない収率で**11e**が得られた(entry 4)。トリフェニルシリル基**10d**との反応では、**10b, 10c**と比べて収率が53%と低下し、立体的な影響が大きく出たものと考えられる(entry 5)。一方、-SiMe₂^tBu, -SiPh₂^tBu, -Si(TMS)₃置換プロパルギルアルコールでは効

率的に環化が進行しなかった。シリル基に嵩高いフェニル基を置換すると、立体的な影響があるのは明らかであるが、嵩高いアルキル置換基で環化が進行しないことと比較すると、ケイ素上のフェニル基がアルキンの活性化に効果的である可能性も示唆され、それは友岡らによる報告²⁸の結果とも一致する。

また、ビニルやベンジルをケイ素上に有するシリル置換基でも反応を試みたところ、効率良く環状化合物が得られた(entry 6,7)。ベンジルジメチルシリル基の変換に関しては、Denmark らの報告から^{30g}、生成物の後の変換条件が穏和になる可能性が考えられる。基質を **1j** とした反応では、最初の共役付加が進行しにくいと考えられ、収率は若干減少し、20-22%の原料が回収された(entry 8,9)。

また、Z体構造であることは、テトラヒドロフラン環の OCH_2 と $SiCH_3$ との間の NOE ピーク(**11f** では OCH_2 と SiC_6H_5)が観測されたことと、 OCH_2 と $=CH$ との NOE ピークが観測されないことにより決定した。

以上、得られた生成物に含まれるビニルシラン部位は、様々な方法で他の官能基へと変換可能であるため³⁰、本反応の有用性は高いと考えられる。

γ -エステル置換プロパルギルアルコールとの反応

プロパルギルアルコールの γ 位にエステルを導入することで、アルキン部の求電子性が上がると考えられ、 γ -エステル置換プロパルギルアルコールとの反応を検討した。結果を Table 8 にまとめる。また、矢倉らにより、4-ヒドロキシ-2-ブチンエステル **12**³¹ とニトロアルケンによる、塩基(^tBuOK)を用いた One-Pot でのテトラヒドロフラン合成が報告されているが²⁶、生成物は高い立体選択性で得られていない。加えて **12** が塩基条件下で不安定なため、**12** を 2 当量必要としている。本反応では、ルイス酸を用いる条件のため、これらの問題は解決されるのではないかと考えた。

Table 8

entry	1	MX _n (0.2 eq)	temp. ^a , time	Product	13 (Yield)
1		ZnBr ₂	110°C, 17h		81%
2		InBr ₃	80°C, 17h		0% (complex mixture)
3		InCl ₃	110°C, 19h		54%
4	1b : Y = CO ₂ Et	FeCl ₃	110°C, 16h	 13a	85%
5		AlCl ₃	r.t., 16h		77% ^b
6		TiCl ₄	110°C, 18h		0% (no reaction)
7		GaCl ₃	80°C, 18h		0% (complex mixture)
8		Sn(OTf) ₂	80°C, 18h		0% (complex mixture)
9		Sc(OTf) ₃	80°C, 18h		0% (complex mixture)
10	1f : Y = C(=O)Ph	ZnBr ₂	80°C, 17h	 13b	98%
11		AlCl ₃	r.t., 18h		60%
12	1j : Y = Ph	ZnBr ₂	110°C, 17h	 13c	55%
13		AlCl ₃	80°C, 19h		0% (complex mixture)
14		AlCl ₃	r.t., 19h		0% (no reaction)

^a CH₂Cl₂ was used as a solvent at r.t. and CH₂ClCH₂Cl was used at 80°C and toluene was used at 110°C.

^b Higher reaction temperature(80°C and 110°C) decreased the yield.

トリエチルエステルとの反応を ZnBr₂(0.2 当量)触媒下、トルエン中 110°C の条件により、Z-エステル置換メチレンテトラヒドロフラン **13a** が 81%の収率で得られた(entry 1)。InBr₃触媒を用いた場合には、複雑な混合物が得られる結果となり(entry 2)、混合

物中に **13a** の生成は確認できなかった。また、他のルイス酸を用いた時、これまでに環化が促進されなかったルイス酸でも **13a** が得られた(entry 3-9)。ZnBr₂ だけでなく InCl₃, FeCl₃, AlCl₃ も閉環反応の触媒として有効であり(entry 3-5)、AlCl₃ では室温でも効率的に反応が進行した。その他ルイス酸では、未反応もしくは複雑な混合物が得られる結果となったが(entry 6-9)、生成物の構造を決定することはできなかった。また、基質に **1f** を用いても ZnBr₂, AlCl₃ 触媒により、**13b** が効率的に得られた(entry 10,11)。基質を **1j** とした反応を ZnBr₂ 触媒で行なうと、55%と収率は下がる結果となり(entry 12)、AlCl₃ 触媒を用いた 80°C の反応では複雑な混合物を与えた(entry 13)。おそらく生成物 **13c** のアルキル置換フェニル基の Friedel-Crafts 反応が、ルイス酸により触媒された可能性も考えられる。

一方、Table 9 に示したように、**1** と **12** の反応に対してルイス酸に SnCl₄ を用いた場合に限り、生成物が *E* 体で得られるという、立体選択性が見出された(痕跡量ではあるが **13** : *Z* 体の生成も確認している)。

Table 9

entry	1	temp. ^a , time	Product	14 (Yield)
1	1b : Y = CO ₂ Et	80°C, 16h		45%
2		r.t., 16h		74%
3	1f : Y = C(=O)Ph	r.t., 18h		49% (25%) ^b
4		0°C, 18h		0% (no reaction)

^a CH₂Cl₂ was used as a solvent at r.t. or 0°C and CH₂ClCH₂Cl was used at 80°C.

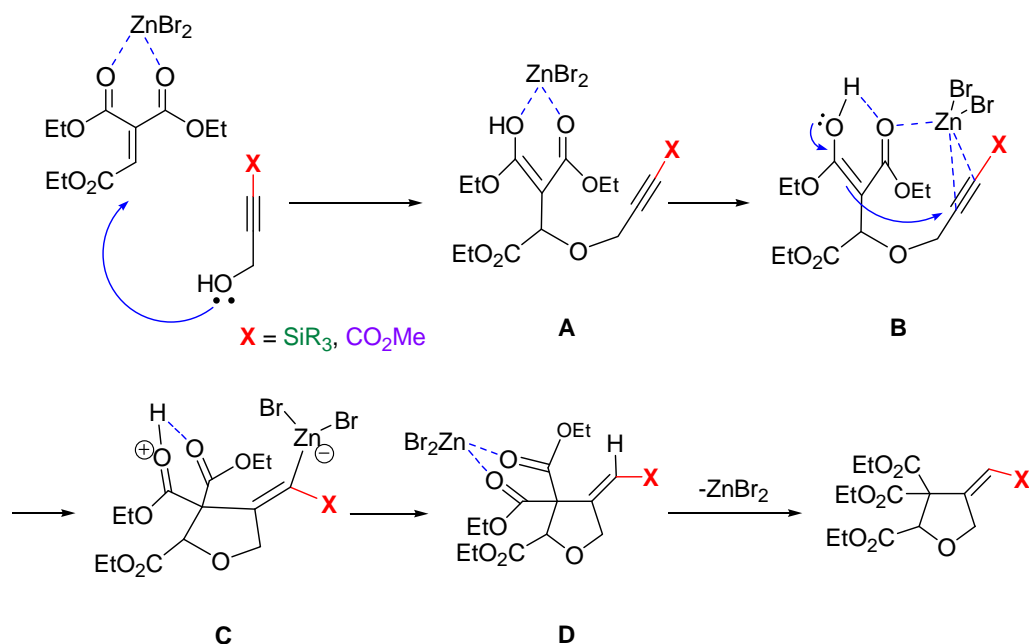
^b Values in parentheses are the yields of the recovered **1f**.

再現性のある収率で **14** を得るには、SnCl₄ は 1.0 当量必要であることがわかった。1.5 当量や 2.0 当量の SnCl₄ 存在下での反応でも生成物は *E* 体で得られるが(収率は下がる)、この立体選択性は SnCl₄ の当量によらないことは確認した。また、先の *Z* 体及び *E* 体の構造は、NOESY スペクトルにおける OCH₂ と =CH との NOE ピークの有無により決定した。以上のようにルイス酸に依存した立体選択性は、SnCl₄ がハードな

ルイス酸のために、アルキンよりもメチルエステルのカルボニル酸素への配位を優先させた結果であると考えられる。この機構は、後の Scheme 15 に図示する。

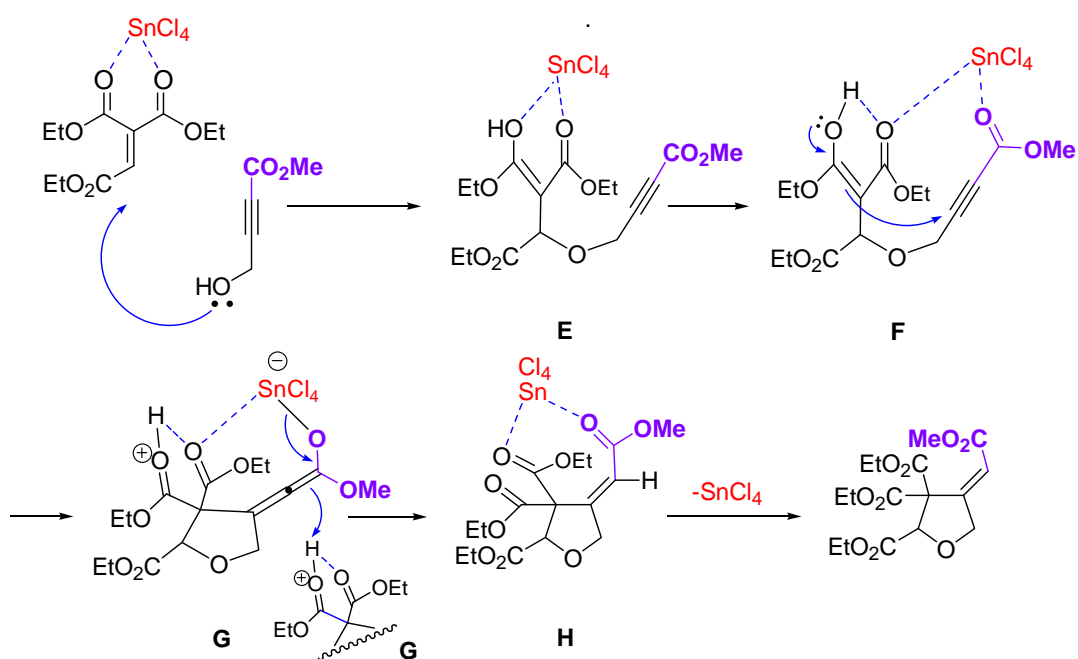
推定反応機構 (γ -置換プロパルギルアルコール)

本論文 1 章で提唱した反応機構より、 γ -置換プロパルギルアルコールとの反応に関する機構を Scheme 14,15 のように推定し、生成物の立体選択性の発現に関して考察した。



Scheme 14

アルキンの末端に置換基 X(=SiR₃, CO₂Me)がある場合、ZnBr₂ やその他ルイス酸 (SnCl₄を除く)により、Scheme 14 に示した機構で反応は進行すると推定した。アルケニル亜鉛中間体 **C** における炭素亜鉛結合が立体保持でプロトン化されることで、生成物は *Z* 体で得られると考えられる。

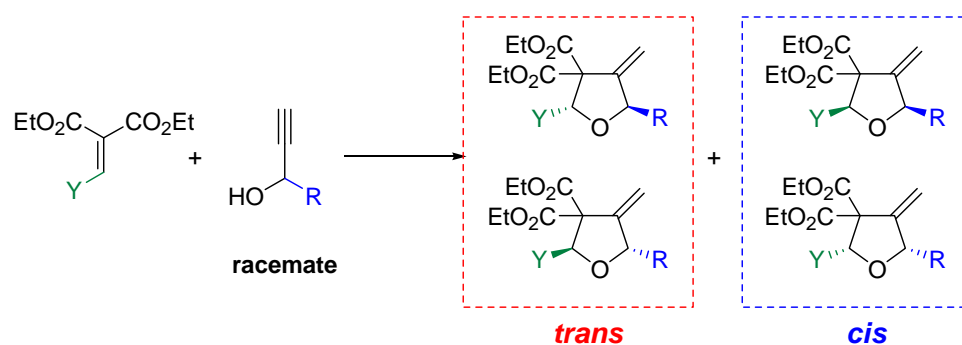


Scheme 15

一方、Scheme 15 のようにアルキンの末端がメチルエステルの場合に SnCl_4 をルイス酸として用いた場合、生成物は *E* 体で得られる。最初に共役付加が起こることは、Scheme 14 に示した中間体 **A** と同様であるが(**E**)、ハードなルイス酸として作用する Sn^{4+} がアルキン部位よりもカルボニル酸素への配位を優先すると考えられる(**F**)³²。次の中間体 **G** ではプロトン化が立体的に空いている外側から起こる (もう 1 分子の **G** との分子間によるプロトン化と推測している) ために *E* 体として得られるのではないかと考えている。現在のところ反応機構を以上のように推定しているが、今後詳細な検討が必要である。

α -1 置換プロパルギルアルコールとの反応

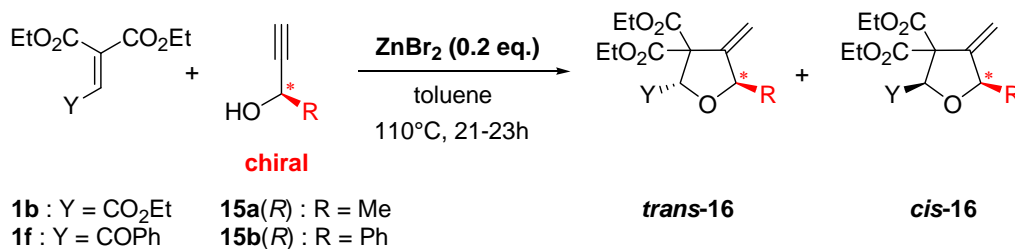
本反応における環化の立体選択性に関して、 α -置換プロパルギルアルコールを用いた調査も行なった。 α -1 置換プロパルギルアルコールとの反応において、ラセミ体であるアルコールを用いると、Scheme 16 に示すようにオレフィンの末端の置換基 Y とアルコールの α 置換基 R との位置関係がトランス・シスである構造異性体がそれぞれ四つ生成することになる。



Scheme 16

光学活性な生成物を得るために、キラルな α -1 置換プロパルギルアルコールを用いると、そのアルコールの立体が保持されたトランス体・シス体のみが得られると考えた。そこでエテントリカルボン酸エステル誘導体との反応をトルエン中、臭化亜鉛 (0.2 当量) 存在下、110°C, 21-23h の条件により反応を試みた。結果を Table 10 にまとめる。

Table 10



entry	1	15(R) : >95 %ee	trans-16 >95 %ee	cis-16 >95 %ee	16 (Yield) <i>trans</i> : <i>cis</i>
1					16a : 62 % 1.1 : 1
2					16b : 73 % 2.3 : 1
3					16c : 65 % 0.9 : 1
4					16d : 78 % 2.8 : 1

トリエチルエステル**1b**と(*R*)-3-ブチン-2-オール**15a**との反応により、メチレンテトラヒドロフラン誘導体の**trans-16a**及び**cis-16a**を62%収率、ジアステレオマー比1.1:1で、それぞれ単一のエナンチオマーとして得た(entry 1)。トランス体・シス体はカラムで分離が可能で、その相対的な立体配置はNOEで決定した。また、アルコールのラセミ化は起こらず、アルコールの立体が保持されたトランス体・シス体であると考えている。置換基Yをベンゾイル基とした**1f**と**15a**との反応では、収率が若干向上し、ジアステレオ選択性も2.3 : 1とトランス体が優先した(entry 2)。アルコールの求核付加の際、ベンゾイル基の嵩高さが生成物の立体選択性に影響したものと考えられる。次に、アルコールを(*R*)-1-フェニル-2-プロピン-1-オール**15b**とし、選択性の向上を狙った。**1b**と**15b**との反応では、**15a**の反応時とほぼ同様の選択性(0.9 : 1)であり(entry 3)、**1f**と**15b**との反応においてジアステレオ選択性は、2.8 : 1と向上した(entry 4)。

以上のように、トランス・シス立体選択性は余り良好ではなかったが、他の方法で合成することは困難であると考えられる光学活性なメチレンテトラヒドロフラン環

を得ることに成功した。

α, α' -2 置換プロパルギルアルコールとの反応

α 位が 2 置換された 3 級プロパルギルアルコールとの反応に関してもトルエン中、臭化亜鉛(0.2当量)存在下、110°Cの条件により反応を行なった。結果をTable 11にまとめる。

Table 11

1b : Y = CO ₂ Et 1f : Y = COPh		17	ZnBr ₂ (0.2 eq) toluene 110°C, time	18
entry	1	17	time	Product
1	1b		20h	 18a : 45% (23%) ^a
2	1f		22h	 18b : 30%
3	1b		20h	 18c : 14% (60%) ^a
4	1b		19h	 18d : 47%
5	1b		19h	 18e : 63%

^a Values in parentheses are the yields of the recovered olefin 1b.

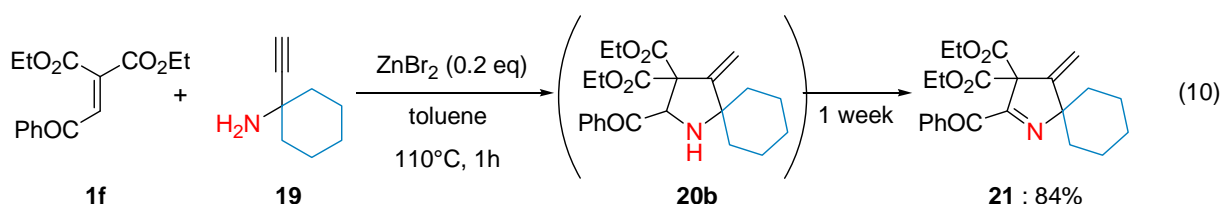
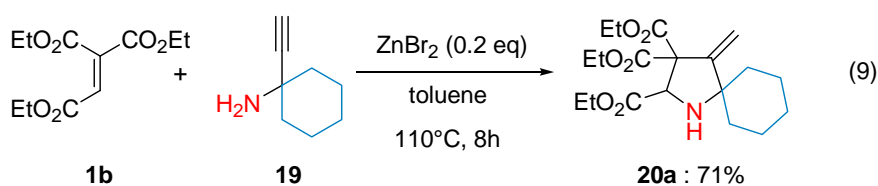
2-メチル-3-ブチン-2-オール**17a**と**1b**との反応では、環状化合物の収率は45%と若干低くなり、未反応の原料**1b**も残存した(entry 1)。ベンゾイル基をもつ**1f**との反応では、収率はさらに低くなった(entry 2)。1,1-ジフェニル-2-プロピン-1-オール**17b**との反応では、**18c**の収率は14%とかなり低くなり、未反応の原料も60%と多く残存した(entry 3)。これらの収率の低下は、 α -1 置換プロパルギルアルコールの時と比べて、最初の求核付加の際の立体的な影響が大きくなるためと推測され、さらにMeyer-Schuster及び

Rupe転位による3級アルコールの異性化反応³³など副反応も起こるためであると考えられる。

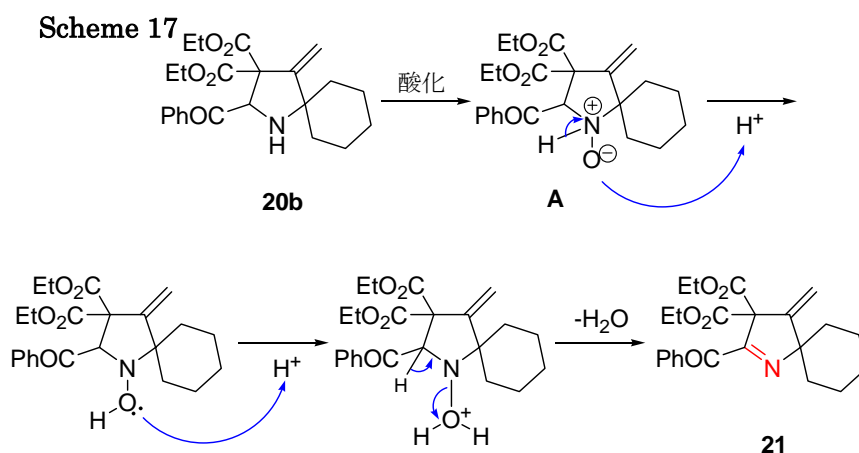
次に行なったシクロアルキル基を有するプロパルギルアルコールとの反応では、天然物などに含まれていることも多いスピロ環骨格³⁴の構築が期待できた。

1-エチニルシクロペンタノール**17c**及びヘキサノール**17d**との反応により、それぞれ47%、63%の収率でオキサスピロ[4.4]ノナン**18d**及びオキサスピロ[4.5]デカン**18e**が得られた(entry 4,5)。

また、求核成分を水酸基からアミノ基に変えた1-エチニルシクロヘキシルアミン**19**と**1b**との反応では、アミンの求核性が高いためか、8hの反応でアザスピロ[4.5]デカン**20a**が71%の高収率で得られた(eq 9)。しかしながら、**1f**を用いた場合、110°C, 1hの反応条件により、**20b**が酸化された生成物と考えられるアザスピロ[4.5]デセン**21**が**20b**と共に得られた(eq 10)。**20b**は空気中でも酸化され**21**となるため、室温で1週間放置し、全て**21**に変換させ、84%の収率で**21**を得た。



20b-21への変換に関して、考える反応機構をScheme 17に示す。



まず、**20b**が空気中の酸素で酸化され、アミノキシド**A**を生成する。その後、プロトン化、脱水により**21**が生じると推測した。現在のところ、**20b**から**21**への反応機構については以上のように推測しているが、今後詳細な検討が必要である。

第3節 実験項

一般操作（本論文1章実験項参照）

測定機器は以下のものを使用した。

高速液体クロマトグラフィー装置(HPLC)	日本分光工業社 PU980, CO965, UV970 データ処理ソフト BORWIN Ver.1.21 測定条件 カラム温度・・・30 °C 流速・・・・・・・・1.0 ml/min 検出・・・・・・・・UV210 or 254nm
キラルカラム	ダイセル化学工業株式会社 AS-H (φ0.46cm×25cm) AD-H (φ0.46cm×25cm)
旋光光度計	日本分光工業社 DIP-1000 型 セル φ10×100mm
低温装置	東京理科機器株式会社製 PSL-1400 型, 1800 型

環状化合物合成の一般手順

A (*Z*-シリル化合物, *Z*-メチルエステル化合物) (Table 7, entry 2)

乾燥させた反応容器に ZnBr₂ (25 mg, 0.11 mmol, 0.2 eq.)を加え、真空下 10 分間加熱しフレイムドライした。反応容器を室温まで冷却し、窒素気流下とした。

1,1,2-Triethyl ethenetricarboxylate **1b** (137 mg, 0.56 mmol)と dry-toluene (1.0 mL)を順次加え、さらに 3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-prop-2-yn-1-ol **10b** (116 mg, 0.61 mmol)を加えた。反応容器を 110 °C まで昇温し 8 時間攪拌した。8 時間後、反応容器を 0 °C に冷却し、反応混合物に H₂O を加えて反応を停止した。反応混合物を CH₂Cl₂ に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)を加え、CH₂Cl₂ (30 mL×3)で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、減圧濃縮して褐色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.2×14 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 9:1 →)にて精製し、無色油状物 **11c** (225 mg, 92%)を得た。

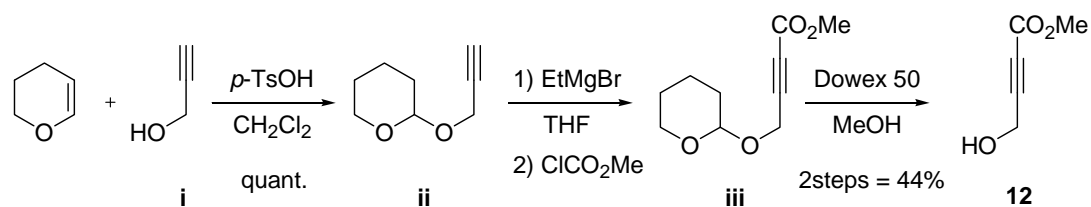
B (*E*-メチルエステル化合物) (Table 9, entry 2)

乾燥させた反応容器を真空下 10 分間加熱しフレイムドライした。反応容器を 0 °C に冷却し、窒素気流下とした。1,1,2-Triethyl ethenetricarboxylate **1b** (122 mg, 0.50 mmol) と dry-CH₂Cl₂ (0.92 mL)を順次加え、さらに 4-hydroxy-2-butynoate **12** (57 mg, 0.50 mmol), SnCl₄ (12 μL, 26 mg, 0.10 mmol)を加えた。反応容器を室温まで戻し、16 時間攪拌した。16 時間後、反応容器を 0 °C に冷却し、反応混合物に H₂O を加えて反応を停止した。反応混合物を CH₂Cl₂ に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)を加え、CH₂Cl₂ (30 mL×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、減圧濃縮して黄色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.7×19 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 9:1 → 4:1 →)にて精製し、淡黄色油状物 **14a** (132 mg, 74%)を得た。

原料合成の一般手順

それぞれの3-Silyl-2-propyn-1-ol **10**及び4-ヒドロキシ-2-ブチンエステル**12**は、プロパルギルアルコールをTetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyranへと変換(水酸基を保護)し²⁹、それぞれのシリルクロリドあるいはクロロ炭酸メチルにより置換基を導入した後、MeOH中でDOWEX 50 cation resin (H⁺ form)により脱保護した^{31b}。

Synthesis of **12**^{29,31b}



プロパルギルアルコール(**i**)(5.8 mL, 5.60 g, 100 mmol)の CH₂Cl₂ (200 mL)溶液に 0 °C 攪拌下でジヒドロピラン(9.1 mL, 8.4 g, 100 mmol)を加え、さらに *p*-トルエンスルホン酸(190 mg, 1.0 mmol)を 3 回に分けて加え 1 時間攪拌した。攪拌下、飽和 NaHCO₃ 水溶液を気体の発生が終わるまで加えた。水層を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥した。

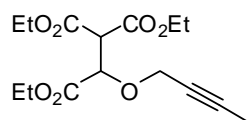
減圧濃縮にて CH_2Cl_2 を留去し Tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran (**ii**) を定量的に得た。

Mg(0.29 g, 11.7 mmol)-Ether(11.7 mL)懸濁液に攪拌下でブromoエタン(0.86 mL, 1.27 g, 11.7 mmol)を滴下漏斗により還流が続く速度でゆっくり滴下した後、還流が続く温度に設定し 1 時間攪拌した。攪拌下、調整した EtMgBr に対して (**ii**) (1.1 g, 7.8 mmol)-THF(8.0 mL)溶液を滴下漏斗により滴下した。滴下終了後 1.5 時間攪拌し、グリニア試薬(**ii**)-MgBr)を調整した。

還流管、温度計を装着した別のフラスコにクロロ炭酸メチル(0.61 mL, 0.74 g, 7.8 mmol)-THF(2.0 mL)溶液を $-20\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。先に調整した (**ii**)-MgBr-THF 溶液を滴下漏斗によりクロロ炭酸メチル-THF 溶液に 1.5 時間かけて滴下した。滴下終了後 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ で 0.5 時間攪拌した後、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ で 1.5 時間攪拌し、さらに $3\text{ }^\circ\text{C}$ で終夜放置した。吸引濾過により Mg 塩を除き、少量の toluene で洗浄した後、ろ液と洗浄した液を減圧濃縮した。残渣を brine で抽出した後、 Na_2SO_4 で乾燥し (**iii**) を得た。

(**iii**) を MeOH (10 mL) に溶解し、あらかじめ洗浄しておいた Dowex 50-X4 cation resin (H^+ form) (0.25 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。吸引濾過にて Dowex 50 を除いた後、減圧濃縮にて MeOH を留去した。粗生成物をもう一度 MeOH (10 mL) に溶解し、洗浄した Dowex 50 (0.25 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した後、吸引濾過にて Dowex 50 を除いた。減圧濃縮にて MeOH を留去した後、減圧蒸留にて 4-hydroxy-2-butynoate **12** (249 mg, 44%) を得た。

化合物データ



Triethyl 2-(but-2-ynoxy)ethane-1,1,2-tricarboxylate: $R_f = 0.3$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.85 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.15-4.44 (m, 8H), 4.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.7 (q), 14.03 (q), 14.08 (q), 14.14 (q), 55.0 (d), 59.4 (t), 61.6 (t), 61.90 (t), 61.92 (t), 73.9 (s), 75.9 (d), 83.8 (s), 166.4 (s), 166.5 (s), 169.7 (s); IR (neat) 2985, 2244, 1738, 1372, 1301, 1179, 1096, 1027 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS M^+ 315.1447 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_7$ 315.1444).

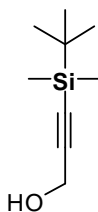
3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-prop-2-yn-1-ol (10b) (59%): $R_f = 0.5$ (hexane:ether = 1:1); Pale yellow oil; bp 119.5-123 $^\circ\text{C}/3$ mmHg; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.44 (s, 6H), 1.86 (bs, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -1.0 (q), 51.8 (t), 88.9 (s), 105.5 (s), 128.0 (d), 129.6 (d), 133.7 (d), 136.6 (s); IR (neat) 3342, 3070, 2960, 2176, 1429, 1250, 1116, 1041, 984, 839, 818 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 190 (M^+ , 34), 175 (95), 147 (97), 115 (100); HRMS M^+ 190.0816 (calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OSi}$ 190.0814).

3-(Methyl-diphenyl-silanyl)-prop-2-yn-1-ol (10c) (43%): $R_f = 0.2$ (hexane:ether = 2:1); Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.72 (s, 3H), 1.72 (bs, 1H), 4.36 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.63-7.67 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -2.1 (q), 51.9 (t), 87.2 (s), 107.1 (s), 128.1 (d), 129.9 (d), 134.6 (d), 134.9 (s); IR (neat) 3347, 3069, 2176, 1589, 1429, 1253, 1115, 1041, 984 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 252 (M^+ , 11), 237 (30), 137 (100); HRMS M^+ 252.0980 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OSi}$ 252.0970); Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OSi}$: C, 76.14; H, 6.39. Found: C, 75.91; H, 6.38.

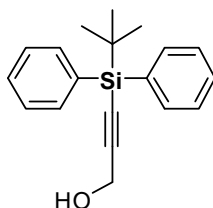
3-Triphenylsilyl-prop-2-yn-1-ol (10d) (74%): Colorless crystals (hexane-AcOEt); mp 119-120 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.74 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 9H), 7.62-7.66 (m, 6H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 52.0 (t), 86.0 (s), 108.5 (s), 128.1 (d), 130.1 (d), 133.1 (s), 135.6 (d); IR (KBr) 3280, 3063, 2179, 1483, 1429, 1114, 1038, 988 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 314 (M⁺, 19), 283 (7.5), 199 (100); HRMS M⁺ 314.1113 (calcd for C₂₁H₁₈OSi 314.1127); Anal. Calcd for C₂₁H₁₈OSi: C, 80.21; H, 5.77. Found: C, 80.31; H, 5.73.

3-(Allyl-dimethyl-silyl)-prop-2-yn-1-ol (10e) (52%): Pale yellow oil; bp 85-90 °C/22 mmHg; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.24 (s, 6H), 1.92 (bs, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.83 (dd, *J* = 19.6, 4.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 19.6, 14.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -1.7 (q), 51.7 (t), 88.8 (s), 105.0 (s), 133.5 (t), 136.1 (d); IR (neat) 3325, 2962, 2178, 1594, 1403, 1251, 1042 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 125 (M⁺-CH₃, 9.2), 75 (100%).

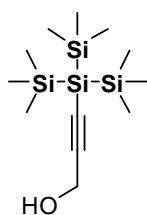
3-(Benzyl-dimethyl-silyl)-prop-2-yn-1-ol (10f) (52%): R_f = 0.1 (hexane:ether = 2:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.14 (s, 6H), 1.65 (bs, 1H), 2.21 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -2.2 (q), 26.1 (t), 51.7 (t), 89.3 (s), 105.2 (s), 124.5 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 138.8 (s); IR (neat) 3348, 3024, 2960, 2176, 1600, 1494, 1452, 1251, 1208, 1157, 1040 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 204 (M⁺); HRMS M⁺ 204.0978 (calcd for C₁₂H₁₆OSi 204.0970).



3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol (58%): $R_f = 0.3$ (hexane:ether = 1:1); Colorless crystals; bp 77 °C/2 mmHg; mp 36-40 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.69 (bs, 1H), 4.27 (s, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -4.6 (q), 16.5 (s), 26.1 (q), 51.8 (t), 89.0 (s), 104.5 (s); IR (neat) 3348, 2958-2863, 2175, 2076, 1471, 1411, 1362, 1251, 1042, 984 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 170 (M^+ , 36), 113 (100%); HRMS M^+ 170.1127 (calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OSi}$ 170.1127).



3-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)prop-2-yn-1-ol (28%): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Pale yellow crystals; mp 64-65 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.09 (s, 9H), 2.06 (bs, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.34-7.41 (m, 6H), 7.77-7.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 18.5 (s), 27.1 (q), 51.8 (t), 85.9 (s), 107.9 (s), 127.8 (d), 129.7 (d), 133.0 (s), 135.6 (d); IR (KBr) 3357, 3047, 2929, 2168, 1469, 1428, 1361, 1111, 1031, 978, 821 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 294 (M^+); HRMS M^+ 294.1440 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OSi}$ 294.1440).



3-(Tris(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol (83%); $R_f = 0.5$ (hexane:ether = 2:1); Colorless crystals; mp 63.5-65.0 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.20 (s, 27H), 1.65 (bs, 1H), 4.26 (s, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.4 (q), 52.3 (t), 84.4 (s), 106.9 (s); IR (KBr) 3316, 2950, 1245, 1050 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 301 ((M^+-H) , 1.8), 287 ((M^+-CH_3) , 7.9), 285 (8.4), 271 ($(\text{M}^+-\text{H}-2(\text{CH}_3))$, 49), 197 (100), 190 (94), 175 (99), 131 (97), 117 (99), 73 (Me_3Si^+ , 75%).

(Z)-Triethyl dihydro-4-((trimethylsilyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (11a): $R_f = 0.3$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.11 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.11-4.33 (m, 6H), 4.46 (dd, $J = 13.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J = 13.4, 2.6, 0.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 0.11 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) and δ 4.46, 4.69 (OCH_2); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -0.9 (q), 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.2 (t), 62.4 (t), 68.5 (s), 71.1 (t), 81.9 (d), 125.9 (d), 150.1 (s), 166.7 (s), 167.5 (s), 168.9 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.05 (CHCO_2Et) and δ 71.1 (OCH_2), 68.5 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 150.1 ($\text{C}=\text{CHSi}$); IR (neat) 2983, 1739, 1634, 1446, 1368, 1250 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 395 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 373.1680 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Si}$ 373.1683); Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Si}$: C, 54.82; H, 7.58. Found: C, 54.76; H, 7.63.

(Z)-Diethyl 2-benzoyl-dihydro-4-((trimethylsilyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (11b): $R_f = 0.5$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.12 (s, 9H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.92-3.99 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 13.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.21 (t,

$J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 0.12 (Si(CH₃)₃) and δ 4.56, 4.63 (OCH₂).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -0.8 (q), 13.6 (q), 13.9 (q), 61.7 (t), 62.5 (t), 67.1 (s), 71.2 (t), 83.0 (d), 126.3 (d), 128.7 (d), 129.0 (d), 133.6 (d), 135.5 (s), 149.3 (s), 166.9 (s), 167.8 (s), 195.3 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.04 (CHCOPh) and δ 71.2 (OCH₂), 67.1 (C(CO₂Et)₂), and 149.3 (C=CHSi).; IR (neat) 2957, 1738, 1691, 1632, 1597, 1449, 1249, 1057 cm⁻¹; MS (EI) m/z 404 (M⁺, 2.4), 359 (9.5), 331 (7.1), 299 (50), 105 (100%); HRMS M⁺ 404.1670 (calcd for C₂₁H₂₈O₆Si 404.1655).

(Z)-Triethyl dihydro-4-((dimethylphenylsilyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (11c): R_f = 0.4 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.383 (s, 3H), 0.385 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.15-4.33 (m, 7H), 4.49 (ddd, $J = 13.6, 2.5, 0.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.14 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H); selected NOEs are between δ 0.383, 0.385 (Si(CH₃)₂) and δ 4.15-4.33, 4.49 (OCH₂, assigned by COSY and HSQC); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -1.90 (q), -1.88 (q), 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.2 (t), 62.5 (t), 68.7 (s), 71.2 (t), 82.0 (d), 123.9 (d), 128.1 (d), 129.5 (d), 133.8 (d), 137.5 (s), 152.0 (s), 166.6 (s), 167.4 (s), 168.8 (s); selected HMBC correlations are between δ 5.04 (CHCO₂Et) and δ 71.2 (OCH₂), 68.7 (C(CO₂Et)₂), and 152.0 (C=CHSi); IR (neat) 2982, 1739, 1633, 1428, 1368, 1250, 1114, 1027 cm⁻¹; MS (EI) m/z 434 (M⁺, 4.1) 419 (18), 361 (93), 333 (66), 135 (100%); HRMS M⁺ 434.1762 (calcd for C₂₂H₃₀O₇Si 434.1761). Anal. Calcd for C₂₂H₃₀O₇Si: C, 60.81; H, 6.96. Found: C, 60.70; H, 7.10.

(Z)-Diethyl 2-benzoyl-dihydro-4-((dimethylphenylsilyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (11d): R_f = 0.5 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.393 (s, 3H), 0.396 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.95-4.00 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.44 (ddd, $J = 13.6, 2.5, 0.5$ Hz,

1H), 6.01 (s, 1H), 6.37 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 0.393, 0.396 (Si(CH₃)₂) and δ 4.35, 4.44 (OCH₂).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -1.9 (q), -1.7 (q), 13.7 (q), 14.0 (q), 61.8 (t), 62.6 (t), 67.5 (s), 71.4 (t), 83.1 (d), 124.2 (d), 128.1 (d), 128.7 (d), 129.0 (d), 129.4 (d), 133.6 (d), 133.8 (d), 135.6 (s), 137.7 (s), 151.2 (s), 166.9 (s), 167.8 (s), 195.3 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.01 (CHCOPh) and δ 71.4 (OCH₂), 67.5 (C(CO₂Et)₂), and 151.2 (C=CHSi).; IR (neat) 2981, 1738, 1694, 1633, 1597, 1449, 1428, 1367, 1114, 1057, 1025 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 467 (M+H)⁺, 465 (M-H)⁺; HRMS (M+H)⁺ 467.1891 (calcd for C₂₆H₃₁O₆Si 467.1890), (M-H)⁺ 465.1740 (calcd for C₂₆H₂₉O₆Si 465.1733).

(Z)-Triethyl dihydro-4-((methyldiphenylsilyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (11e): R_f = 0.2 (hexane:ether = 2:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.65 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.04 (dd, $J = 14.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.14-4.37 (m, 7H), 5.03 (s, 1H), 6.32 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 0.65 (Si(CH₃)) and δ 4.04, 4.14-4.37 (OCH₂).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -3.0 (q), 13.95 (q), 14.07 (q), 14.10 (q), 61.4 (t), 62.3 (t), 62.6 (t), 69.0 (s), 71.3 (t), 81.9 (d), 122.2 (d), 128.2 (d), 129.8 (d), 134.76 (d), 134.78 (d), 135.5 (s), 153.6 (s), 166.6 (s), 167.4 (s), 168.7 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.03 (CHCO₂Et) and δ 71.3 (OCH₂), 69.0 (C(CO₂Et)₂), and 153.6 (C=CHSi).; IR (neat) 2982, 1739, 1632, 1429, 1252, 1113, 1026 cm⁻¹; MS (EI) m/z 496 (M⁺, 11), 423 (86), 197 (100%); HRMS M⁺ 496.1906 (calcd for C₂₇H₃₂O₇Si 496.1917); Anal. Calcd for C₂₇H₃₂O₇Si: C, 65.35; H, 6.48. Found: C, 65.30; H, 6.49.

(Z)-Triethyl dihydro-4-((triphenylsilyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (11f): R_f = 0.2 (hexane:ether = 2:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.84 (dd, $J = 14.4$ Hz, 2.7 Hz,

1H), 4.10 (dd, $J = 14.4, 2.4, 0.5$ Hz, 1H), 4.12-4.36 (m, 6H), 5.02 (s, 1H), 6.59 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 9H), 7.55-7.58 (m, 6H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.4 (t), 62.6 (t), 69.2 (s), 71.5 (t), 81.9 (d), 120.5 (d), 128.2 (d), 130.0 (d), 133.7 (s), 135.8 (d), 154.9 (s), 166.6 (s), 167.4 (s), 168.7 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.02 (CHCO_2Et) and δ 71.5 (OCH_2), 69.2 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 154.9 ($\text{C}=\text{CHSi}$).; IR (neat) 2982, 1738, 1633, 1429, 1249, 1111, 1026 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 558 (M^+ , 11), 485 (64), 259 (100%); HRMS M^+ 558.2079 (calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Si}$ 558.2074).

(Z)-Triethyl dihydro-4-((allyldimethylsilyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (11g): $R_f = 0.1$ (hexane:ether = 4:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.174 (s, 3H), 0.177 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.11-4.33 (m, 6H), 4.43 (dd, $J = 13.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.66 (ddd, $J = 13.5, 2.5, 0.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.73 (dd, $J = 19.9, 4.0$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 19.9, 14.6$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 0.174, 0.177 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) and δ 4.43, 4.66 (OCH_2) and between δ 5.05 (CHCO_2Et) and δ 4.43 (OCHH).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -2.52 (q), -2.49 (q), 13.9(q), 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.2 (t), 62.4 (t), 68.5 (s), 71.2 (t), 81.9 (d), 123.8 (d), 133.2 (t), 137.0 (d), 151.3 (s), 166.6 (s), 167.4 (s), 168.8 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.05 (CHCO_2Et) and δ 71.2 (OCH_2), 68.5 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 151.3 ($\text{C}=\text{CHSi}$).; IR (neat) 2983, 1738, 1633, 1250, 1211, 1094, 1027 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 384 (M^+ , 0.5), 369 (3.6), 311 (100%); HRMS M^+ 384.1611 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Si}$ 384.1604); Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Si}$: C, 56.23; H, 7.34. Found: C, 55.96; H, 7.40.

(Z)-Triethyl dihydro-4-((benzyldimethylsilyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (11h): $R_f = 0.3$ (hexane:ether = 2:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.093 (s, 3H), 0.105 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.13-4.31 (m, 7H), 4.51 (ddd, $J = 13.4, 2.5, 0.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H),

5.94 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 0.093, 0.105 (Si(CH₃)₂) and δ 4.13-4.31, 4.51 (OCH₂).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -2.8 (q), -2.7 (q), 13.9 (q), 14.05 (q), 14.09 (q), 25.9 (t), 61.4 (t), 62.2 (t), 62.4 (t), 68.6 (s), 71.1 (t), 81.8 (d), 123.8 (d), 124.4 (d), 128.25 (d), 128.29 (d), 139.1 (s), 151.5 (s), 166.5 (s), 167.3 (s), 168.7 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.02 (CHCO₂Et) and δ 71.1 (OCH₂), 68.6 (C(CO₂Et)₂), and 151.5 (C=CHSi).; IR (neat) 2982, 1739, 1633, 1600, 1494, 1250, 1208, 1093, 1058, 1027 cm⁻¹; MS (EI) m/z 448 (M⁺, 1.3), 375 (7.5), 357 (96), 211 (86), 183 (100%); HRMS M⁺ 448.1915 (calcd for C₂₃H₃₂O₇Si 448.1917); Anal. Calcd for C₂₃H₃₂O₇Si: C, 61.58; H, 7.19. Found: C, 61.72; H, 7.41.

(Z)-Diethyl 2-phenyl-dihydro-4-((trimethylsilyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (11i): R_f = 0.7 (hexane:ether = 1:1); Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.15 (s, 9H), 0.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 13.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.82 (ddd, $J = 13.4, 2.3, 0.4$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.03 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 0.15 (Si(CH₃)₃) and δ 4.50, 4.82 (OCH₂) and between δ 5.69 (CHPh) and δ 4.50 (OCHH).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -0.7 (q), 13.4 (q), 14.1 (q), 61.2 (t), 61.8 (t), 70.4 (s), 70.9 (t), 84.8 (d), 124.0 (d), 126.7 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 137.4 (s), 152.3 (s), 167.8 (s), 168.1 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.69 (CHPh) and δ 70.4 (C(CO₂Et)₂) and 152.3 (C=CHSi) and between δ 4.82 (OCHH) and δ 84.8 (CHPh).; IR (neat) 2980, 2956, 1727, 1631, 1369, 1251, 1199, 1092 cm⁻¹; MS (EI) m/z 376 (M⁺, 8.1), 303 (13), 287 (33), 185 (29), 105 (82), 73 (100%); HRMS M⁺ 376.1707 (calcd for C₂₀H₂₈O₅Si 376.1706); Anal. Calcd for C₂₀H₂₈O₅Si: C, 63.80; H, 7.50. Found: C, 63.97; H, 7.68.

(Z)-Diethyl 2-phenyl-dihydro-4-((dimethylphenylsilyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (11j): R_f = 0.7 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.410 (s, 3H), 0.412 (s, 3H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.50-3.58

(m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 4.25-4.38 (m, 3H), 4.62 (dd, $J = 13.7, 2.2$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.20 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 5H), 7.54-7.58 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 0.410, 0.412 (Si(CH₃)₂) and δ 4.25-4.38, 4.62 (OCH₂).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -1.7 (q), 13.4 (q), 14.1 (q), 61.3 (t), 61.9 (t), 70.6 (s), 71.1 (t), 84.8 (d), 121.9 (d), 126.6 (d), 127.9 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 129.4 (d), 133.8 (d), 137.3 (s), 137.7 (s), 154.1 (s), 167.6 (s), 168.0 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.68 (CHPh) and δ 70.6 (C(CO₂Et)₂) and 154.1 (C=CHSi) and between δ 4.62 (OCHH) and δ 84.8 (CHPh).; IR (neat) 2980, 1726, 1630, 1428, 1369, 1252, 1200, 1092, 1072 cm⁻¹; MS (EI) m/z 438 (M⁺, 16), 365 (40), 349 (54), 287 (75), 135 (100%); HRMS M⁺ 438.1870 (calcd for C₂₅H₃₀O₅Si 438.1863); Anal. Calcd for C₂₅H₃₀O₅Si: C, 68.46; H, 6.89. Found: C, 68.53; H, 7.03.

(Z)-Triethyl dihydro-4-((methoxycarbonyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (13a): R_f = 0.3 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.17-4.26 (m, 4H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.95 (dd, $J = 17.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.26 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.8 (q), 13.9 (q), 14.0 (q), 51.7 (q), 61.6 (t), 62.7 (t), 63.1 (t), 67.6 (s), 72.3 (t), 81.6 (d), 116.9 (d), 155.2 (s), 165.3 (s), 165.9 (s), 166.2 (s), 168.3 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.13 (CHCO₂Et) and δ 72.3 (OCH₂) and 67.6 (C(CO₂Et)₂), and between δ 4.95, 5.12 (OCH₂) and δ 81.6 (CHCO₂Et).; IR (neat) 2985, 1742, 1668, 1440, 1359, 1146, 1098, 1019 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 359 (M+H)⁺; Anal. Calcd for C₁₆H₂₂O₉: C, 53.63; H, 6.19. Found: C, 53.55; H, 6.27.

(Z)-Diethyl 2-benzoyl-dihydro-4-((methoxycarbonyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (13b): R_f = 0.3 (hexane:ether = 1:1); Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.90 (dd, $J = 17.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 17.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.11 (s,

1H), 6.58 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.6 (q), 13.9 (q), 51.6 (q), 62.2 (t), 63.2 (t), 66.1 (s), 72.2 (t), 82.2 (d), 117.1 (d), 128.7 (d), 129.1 (d), 133.9 (d), 135.0 (s), 154.3 (s), 165.6 (s), 166.2 (s), 166.5 (s), 194.5 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.11 (CHCOPh) and δ 72.2 (OCH_2), 66.1 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), and 154.3 ($\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$).; IR (neat) 2984, 1742, 1717, 1687, 1597, 1449, 1356, 1205, 1146, 1016 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 390 (M^+ , 7.9), 345 (11), 285 (37), 211 (100); HRMS M^+ 390.1313 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$ 390.1315).

(Z)-Diethyl 2-phenyl-dihydro-4-((methoxycarbonyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (13c): $R_f = 0.2$ (cyclohexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.85 (dd, $J = 17.2, 2.8$ Hz, 1H), 5.35 (ddd, $J = 17.2, 2.4, 0.5$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.29 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.4 (q), 14.0 (q), 51.7 (q), 61.8 (t), 62.5 (t), 69.6 (s), 71.8 (t), 84.5 (d), 115.4 (d), 126.8 (d), 128.0 (d), 128.5 (d), 136.5 (s), 157.9 (s), 166.2 (s), 166.6 (s), 167.0 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.68 (CHPh) and δ 69.6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$) and 157.9 ($\text{C}=\text{CH}$) and between δ 5.35 (OCHH) and δ 84.5 (CHPh).; IR (neat) 2984, 1733, 1667, 1497, 1456, 1373, 1265, 1094 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 362 (M^+ , 62), 288 (25), 243 (100%); HRMS M^+ 362.1372 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 362.1366).

(E)-Triethyl dihydro-4-((methoxycarbonyl)methylene)-furan-2,3,3(2H)-tricarboxylate (14a): $R_f = 0.1$ (hexane:ether = 1:2); Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.09-4.30 (m, 6H), 4.60 (dd, $J = 14.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.89 (ddd, $J = 14.8, 2.2, 0.5$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 6.01 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 6.01 ($\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$) and δ 4.60, 4.89 (OCH_2).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.8 (q), 13.9 (q), 14.1 (q), 51.6 (q), 61.6 (t), 62.5 (t), 62.7 (t), 67.4 (s), 72.9 (t), 84.9 (d), 115.8 (d),

152.7 (s), 164.87 (s), 164.93 (s), 166.2 (s), 168.0 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.00 ($CHCO_2Et$) and δ 72.9 (OCH_2), 67.4 ($C(CO_2Et)_2$), and 152.7 ($C=CHCO_2Me$).; IR (neat) 2985, 1768-1716, 1678, 1445, 1367, 1097 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 358 (M^+ , 16), 326 (100%); HRMS M^+ 358.1270 (calcd for $C_{16}H_{22}O_9$ 358.1264).

(E)-Diethyl 2-benzoyl-dihydro-4-((methoxycarbonyl)methylene)-furan-3,3(2H)-dicarboxylate (14b): R_f = 0.5 (hexane:ether = 1:2); Pale yellow oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 14.7, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 14.7, 2.2 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H). Selected NOEs are between δ 6.05 ($C=CHCOPh$) and δ 4.73, 5.13 (OCH_2).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.4 (q), 13.9 (q), 51.5 (q), 62.2 (t), 62.9 (t), 68.1 (s), 73.7 (t), 86.6 (d), 115.7 (d), 128.58 (d), 128.63 (d), 133.7 (d), 135.4 (s), 152.9 (s), 165.1 (s), 165.2 (s), 166.8 (s), 195.2 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.09 ($CHCOPh$) and δ 73.7 (OCH_2), 68.1 ($C(CO_2Et)_2$), and between δ 4.73 ($OCHH$) and 68.1 ($C(CO_2Et)_2$).; IR (neat) 2984, 1733, 1597, 1580, 1449, 1367, 1235, 1099, 1063 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 390 (M^+ , 5.3), 359 (10), 345 (14), 285 (76), 211 (90), 105 (98), 84 (100%); HRMS M^+ 390.1317 (calcd for $C_{20}H_{22}O_8$ 390.1315).

(*R*)-(+)-3-Butyn-2-ol **15a**と(*R*)-(-)-1-phenyl-2-propyn-1-ol **15b**は、Aldrich.社から購入した。*trans*-**16**と*cis*-**16**のee%は、対応する**1**と*rac*-**15**との反応により得られる*rac*-**16**とをHPLCにより比較決定した。

***trans*-Triethyl 5-methyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2H)-tricarboxylate (*trans*-16a)**: R_f = 0.5 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; HPLC (detection, 210 nm), (hexane- i PrOH = 9:1) t_R 4.5 min, >95% ee (for the racemate, t_R 4.5 min and 5.1 min); $[\alpha]_D^{32} = +97^\circ$ (c 0.40, $CHCl_3$);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 4.12-4.26 (m, 4H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.91-4.96 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 2.2, 0.5$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 5.23 (CHCO_2Et) and δ 1.36 (OCHCH_3) and between δ 4.91-4.96 (OCHMe) and δ 5.25 (C=CH).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.86 (q), 13.94 (q), 14.1 (q), 20.5 (q), 61.4 (t), 62.2 (t), 62.6 (t), 67.1 (s), 78.3 (d), 81.0 (d), 111.5 (t), 148.1 (s), 166.7 (s), 167.6 (s), 169.4 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.25, 5.53 (C=CH_2) and δ 67.1 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$) and 78.3 (OCHMe).; IR (neat) 2983, 1739, 1447, 1370, 1213, 1097, 1047 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 314 (M^+ , 92), 269 (5.3), 241 (100%); HRMS M^+ 314.1367 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 314.1366); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 57.32; H, 7.05. Found: C, 57.05; H, 6.91.

***cis*-Triethyl 5-methyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-tricarboxylate (*cis*-16a)**: $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; HPLC (detection, 210 nm), (hexane- i -PrOH = 9:1) t_R 7.2 min, >95% ee (for the racemate, t_R 5.0 min and 7.1 min); $[\alpha]_D^{21} = -61^\circ$ (c 0.40, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 4.13-4.35 (m, 6H), 4.55-4.61 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.19 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 2.7, 1.0$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 5.19 (CHCO_2Et) and δ 4.55-4.61 (OCHMe).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 20.0 (q), 61.4 (t), 62.3 (t), 62.4 (t), 67.1 (s), 78.0 (d), 81.2 (d), 110.6 (t), 149.4 (s), 166.9 (s), 167.7 (s), 168.2 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.92 (CHCO_2Et) and δ 67.1 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$) and 149.4 (C=CH_2) and between δ 5.19, 5.42 (C=CH_2) and δ 67.1 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$) and 78.0 (OCHMe).; IR (neat) 2984, 1738, 1446, 1368, 1263, 1109, 1059 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 314 (M^+ , 5.6), 241 (100%); HRMS M^+ 314.1370 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 314.1366).

***trans*-Diethyl 2-benzoyl-5-methyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-dicarboxylate (*trans*-16b)**: $R_f = 0.3$ (cyclohexane:ether = 49:1); Yellow oil; HPLC (detection, 254 nm),

(hexane-ⁱPrOH = 49:1) t_R 8.0 min, >95% ee (for the racemate, t_R 8.1 min and 9.7 min); $[\alpha]_D^{22} = +77^\circ$ (c 0.72, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.69-4.75 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 2.0, 0.5$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 6.16 (CHCOPh) and δ 1.36 (OCHCH₃).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.7 (q), 13.9 (q), 20.4 (q), 61.8 (t), 62.6 (t), 65.6 (s), 78.0 (d), 81.5 (d), 111.9 (t), 128.7 (d), 129.2 (d), 133.7 (d), 135.3 (s), 147.5 (s), 166.9 (s), 168.1 (s), 195.1 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.16 (CHCOPh) and δ 78.0 (OCHMe), 65.6 (C(CO₂Et)₂), and 147.5 (C=CH₂).; IR (neat) 2981, 1739, 1688, 1597, 1449, 1229, 1041 cm⁻¹; MS (EI) m/z 346 (M⁺, 14), 301 (38), 273 (37), 241 (92), 105 (100%); HRMS M⁺ 346.1419 (calcd for C₁₉H₂₂O₆ 346.1416).

***cis*-Diethyl 2-benzoyl-5-methyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-dicarboxylate (*cis*-**16b**)**: $R_f = 0.4$ (cyclohexane:ether = 49:1); Yellow oil; HPLC (detection, 254 nm), (hexane-ⁱPrOH = 49:1) t_R 10.6 min, >95% ee (for the racemate, t_R 9.0 min and 10.5 min); $[\alpha]_D^{23} = -26^\circ$ (c 0.29, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.95-4.12 (m, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.67-4.73 (m, 1H), 5.24 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 5.76 (CHPh) and δ 4.67-4.73 (OCHMe), δ 5.24 (C=CHH) and δ 4.67-4.73 (OCHMe), and δ 5.24 (C=CHH) and δ 1.46 (OCHCH₃).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.7 (q), 14.0 (q), 20.0 (q), 61.9 (t), 62.5 (t), 66.6 (s), 78.6 (d), 83.8 (d), 110.9 (t), 128.5 (d), 129.3 (d), 133.4 (d), 136.0 (s), 148.6 (s), 167.3 (s), 168.1 (s), 195.3 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.76 (CHCOPh) and δ 78.6 (OCH₂), 66.6 (C(CO₂Et)₂) and 148.6 (C=CH₂).; IR (neat) 2982, 1733, 1694, 1597, 1449, 1368, 1234, 1107, 1052 cm⁻¹; MS (EI) m/z 346 (M⁺, 6.6), 301 (16), 273 (18), 241 (61), 105 (100%); HRMS M⁺ 346.1412 (calcd for C₁₉H₂₂O₆ 346.1416).

***trans*-Triethyl 5-phenyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-tricarboxylate (*trans*-16c):**

$R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Pale yellow oil; HPLC (detection, 254 nm), (hexane-ⁱPrOH = 49:1) t_R 10.5 min, >95% ee (for the racemate, t_R 7.9 min and 10.5 min); $[\alpha]_D^{23} = -15^\circ$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.15-4.34 (m, 6H), 5.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.64 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.78 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H). Selected NOEs are between δ 5.46 (CHCO₂Et) and δ 7.28-7.37 (Ph) and between δ 5.08 (C=CHH) and δ 7.28-7.37 (Ph), 5.78 (OCHPh).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.90 (q), 13.94 (q), 14.1 (q), 61.5 (t), 62.3 (t), 62.7 (t), 66.9 (s), 81.5 (d), 84.5 (d), 114.9 (t), 127.7 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 139.7 (s), 146.8 (s), 166.7 (s), 167.4 (s), 169.4 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.46 (CHCO₂Et) and δ 84.5 (OCHPh), 66.9 (C(CO₂Et)₂), and 146.8 (C=CH₂).; IR (neat) 2983, 1738, 1456, 1368, 1250, 1098, 1052 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 377 (M+H)⁺, 399 (M+Na)⁺; HRMS M⁺ 377.1604 (calcd for C₂₀H₂₅O₇ 377.1600); Anal. Calcd for C₂₀H₂₄O₇: C, 63.82; H, 6.43. Found: C, 63.70; H, 6.54.

***cis*-Triethyl 5-phenyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-tricarboxylate (*cis*-16c):**

$R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; HPLC (detection, 210 nm), (hexane-ⁱPrOH = 9:1) t_R 5.6 min, >95% ee (for the racemate, t_R 5.7 min and 16.4 min); $[\alpha]_D^{21} = +24^\circ$ (c 0.55, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.15-4.39 (m, 6H), 4.99 (dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 2.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 5.11 (CHCOPh) and δ 5.38 (OCHPh), δ 4.99 (C=CHH) and δ 5.38 (OCHPh), and δ 4.99 (C=CHH) and δ 7.39-7.42 (Ph).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.3 (t), 62.6 (t), 66.8 (s), 81.4 (d), 84.2 (d), 113.7 (t), 128.2 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 138.7 (d), 148.4 (s), 166.9 (s), 167.7 (s), 168.1 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.11 (CHCO₂Et) and δ 66.8 (C(CO₂Et)₂) and 148.4 (C=CH₂).; IR (neat) 2983, 1737, 1456, 1367, 1259, 1110, 1054 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 377

(M+H)⁺; HRMS M⁺ 377.1611 (calcd for C₂₀H₂₅O₇ 377.1600).

***trans*-Diethyl 2-benzoyl-5-phenyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-dicarboxylate**

(*trans*-16d): R_f = 0.3 (cyclohexane:CH₂Cl₂ = 1:2); Pale yellow oil; HPLC (detection, 254 nm), (hexane-ⁱPrOH = 49:1) t_R 16.1 min, >95% ee (for the racemate, t_R 9.6 min and 15.8 min); [α]_D²⁰ = -41° (c 0.54, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 8.10-8.12 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 5.06 (C=CHH) and δ 5.53 (CHPh), 7.28-7.36 (Ph).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.7 (q), 14.0 (q), 61.9 (t), 62.7 (t), 65.4 (s), 81.8 (d), 84.3 (d), 115.2 (t), 127.9 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 128.8 (d), 129.3 (d), 133.9 (d), 135.3 (s), 139.7 (s), 146.7 (s), 166.8 (s), 167.9 (s), 195.0 (s). Selected HMBC correlations are between δ 6.38 (CHCOPh) and δ 84.3 (OCHPh), 65.4 (C(CO₂Et)₂), and 146.7 (C=CH₂).; IR (neat) 2982, 1767, 1738, 1687, 1597, 1449, 1366, 1247, 1046 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 409 (M+H)⁺, 431 (M+Na)⁺; HRMS M⁺ 409.1657 (calcd for C₂₄H₂₅O₆ 409.1651); Anal. Calcd for C₂₄H₂₄O₆: C, 70.57; H, 5.92. Found: C, 70.48; H, 5.83.

***cis*-Diethyl 2-benzoyl-5-phenyl-4-methylene-dihydrofuran-2,3,3(2*H*)-dicarboxylate (*cis*-**

16d): R_f = 0.4 (hexane:ether = 1:1); Pale yellow oil; HPLC (detection, 254 nm), (hexane-ⁱPrOH = 49:1) t_R 11.5 min, >95% ee (for the racemate, t_R 11.4 min and 21.2 min); [α]_D²⁴ = +30° (c 0.35, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.00-4.18 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.97 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 4H), 7.54-7.58 (m, 1H), 8.11-8.14 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 5.88 (CHCOPh) and δ 5.49 (OCHPh) and between δ 4.97 (C=CHH) and δ 5.49 (OCHPh), δ 7.42-7.45 (Ph).; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.7 (q), 14.0 (q), 62.0 (t), 62.6 (t), 66.4 (s), 84.4 (d), 84.9 (d), 114.0 (t), 128.40 (d), 128.49 (d), 128.54 (d), 128.7 (d), 129.4 (d),

133.5 (d), 136.0 (s), 138.9 (s), 147.9 (s), 167.7 (s), 168.1 (s), 194.9 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.88 (*CHCOPh*) and δ 66.4 (*C(CO₂Et)₂*) and 147.9 (*C=CH₂*).; IR (neat) 2982, 1733, 1694, 1597, 1449, 1250, 1051 cm^{-1} ; MS (EI) *m/z* 408 (M^+ , 13), 303 (32), 229 (100%); HRMS M^+ 408.1562 (calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6$ 408.1573).

Triethyl 5,5-dimethyl-dihydro-4-methylenefuran-2,3,3(2*H*)-tricarboxylate (18a): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.12-4.35 (m, 6H), 5.09 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 5.16 (*C=CHH*) and δ 1.37, 1.47 (*OC(CH₃)₂*) and between δ 5.09 (*CHCO₂Et*) and δ 1.37 (*OC(CH₃)Me*).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.8 (q), 13.99 (q), 14.06 (q), 27.8 (q), 28.6 (q), 61.3 (t), 62.2 (t), 62.3 (t), 67.6 (s), 79.3 (d), 84.0 (s), 110.4 (t), 153.2 (s), 166.9 (s), 167.7 (s), 168.7 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.09 (*CHCO₂Et*) and δ 84.0 (*OCMe₂*), 67.6 (*C(CO₂Et)₂*) and 153.2 (*C=CH₂*).; IR (neat) 2981, 1738, 1446, 1366, 1255, 1109, 1053 cm^{-1} ; MS (FAB) *m/z* 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS M^+ 329.1608 (calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_7$ 329.1600).

Diethyl 2-benzoyl-5,5-dimethyl-dihydro-4-methylenefuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (18b): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Colorless crystals (MeOH); mp 85-87 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.97-4.13 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 5.23 (*C=CHH*) and δ 1.40, 1.42 (*OC(CH₃)₂*).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.7 (q), 13.9 (q), 28.5 (q), 29.2 (q), 61.8 (t), 62.4 (t), 66.4 (s), 82.1 (d), 85.0 (s), 111.1 (t), 128.5 (d), 129.4 (d), 133.4 (d), 135.9 (s), 151.9 (s), 167.2 (s), 168.1 (s), 195.9 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.94 (*CHCOPh*) and δ 85.0 (*OCMe₂*), 66.4 (*C(CO₂Et)₂*) and 151.9 (*C=CH₂*).; IR (KBr) 2987, 2964, 1749, 1723, 1692, 1596, 1448, 1267, 1238, 1196,

1043 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 360 (M^+ , 29), 315 (24), 255 (100%); HRMS M^+ 360.1582 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ 360.1573).

Triethyl 5,5-diphenyl-dihydro-4-methylenefuran-2,3,3(2H)-tricarboxylate (18c): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.12-4.21 (m, 6H), 4.94 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 5H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H). Selected NOEs are between δ 5.06 (C=CHH) and δ 7.19-7.23, 7.42-7.45 (Ph) and between δ 4.94 (CHCO_2Et) and δ 7.42-7.45 (Ph).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 61.4 (t), 62.35 (t), 62.39 (t), 67.0 (s), 79.0 (d), 91.8 (s), 117.1 (t), 127.77 (d), 127.89 (d), 127.94 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 140.5 (s), 143.6 (s), 149.4 (s), 167.2 (s), 167.5 (s), 168.5 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.94 (CHCO_2Et) and δ 67.0 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$) and between δ 5.06, 5.74 (C=CH₂) and δ 91.8 (OCPh₂), 67.0 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$).; IR (neat) 2983, 2938, 1738, 1733, 1660, 1600, 1494, 1464, 1447, 1367, 1247, 1107, 1056 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 452 (M^+ , 1.9), 375 (50), 305 (66), 231 (84), 203 (100%); HRMS M^+ 452.1840 (calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_7$ 452.1835).

Triethyl 4-Methylene-1-oxa-spiro[4.4]nonane-2,3,3-tricarboxylate (18d): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.59-1.90 (m, 6H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 4.12-4.35 (m, 6H), 4.98 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 5.21 (C=CHH) and δ 1.59-1.90 (OC(CH₂)-) and between δ 4.98 (CHCO_2Et) and δ 1.95-2.04 (OC(CH₂)-).; ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 24.7 (t), 24.9 (t), 40.8 (t), 41.3 (t), 61.2 (t), 62.1 (t), 62.3 (t), 67.6 (s), 79.7 (d), 94.1 (s), 109.8 (t), 152.4 (s), 166.9 (s), 167.7 (s), 168.7 (s). Selected HMBC correlations are between δ 4.98 (CHCO_2Et) and δ 67.6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$) and 152.4 (C=CH₂) and between δ 5.21, 5.36 (C=CH₂) and δ 67.6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$).; IR (neat) 2980, 1735, 1661, 1466,

1446, 1368, 1249, 1112, 1049 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 354 (M^+ , 30), 281 (100), 209 (95%); HRMS M^+ 354.1686 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7$ 354.1679). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7$: C, 61.00; H, 7.39. Found: C, 60.88; H, 7.45.

Triethyl 4-Methylene-1-oxa-spiro[4.5]decane-2,3,3-tricarboxylate (18e): $R_f = 0.5$ (hexane:ether = 1:1); Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 5H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H), 4.11-4.33 (m, 6H), 5.08 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H). Selected NOEs are between δ 5.16 (C=CHH) and δ 1.20-1.34, 1.40-1.50 (OC(CH₂-) and between δ 5.08 (CHCO₂Et) and δ 1.80-1.84 (OC(CH₂-); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.9 (q), 14.0 (q), 14.1 (q), 22.25 (t), 22.33 (t), 25.2 (t), 36.2 (t), 37.3 (t), 61.2 (t), 62.2 (t), 62.3 (t), 67.6 (s), 79.2 (d), 85.4 (s), 110.5 (t), 153.0 (s), 167.1 (s), 167.9 (s), 169.2 (s). Selected HMBC correlations are between δ 5.08 (CHCO₂Et) and δ 85.4 (OC(CH₂-), 67.6 (C(CO₂Et)₂) and 153.0 (C=CH₂); IR (neat) 2983, 2936, 2860, 1738, 1659, 1465, 1447, 1367, 1212, 1114, 1047 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 368 (M^+ , 18), 325 (8.6), 295 (100%); HRMS M^+ 368.1836 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_7$ 368.1835).

Triethyl 4-Methylene-1-aza-spiro[4.5]decane-2,3,3-tricarboxylate (20a): $R_f = 0.4$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.19-1.31 (m, 11H), 1.52-1.71 (m, 8H), 2.15 (bs, 1H), 4.06-4.33 (m, 6H), 4.54 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.0, 13.9, 14.0, 14.1, 22.6, 22.8, 25.7, 37.1, 38.5, 61.3, 61.9, 64.9, 65.3, 69.0, 109.7, 157.3, 168.4, 168.7, 170.7; IR (neat) 3584, 3308, 2983, 2934, 2856, 1739, 1650, 1466, 1448, 1391, 1370, 1340, 1301, 1256, 1225, 1200, 1169, 1155, 1123, 1096, 1056 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 367; HRMS M^+ 367.1983 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ 367.1995).

Diethyl 2-benzoyl-4-methylene-1-azaspiro[4.5]dec-1-ene-3,3-dicarboxylate (21) : $R_f = 0.6$ (CH_2Cl_2 :ether = 19:1); Colorless crystals; mp 91-93 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.13-1.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.64-1.94 (m, 10H), 4.16-4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 5.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.45-8.29 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.1, 13.8, 23.0, 26.0, 39.1, 62.2, 72.2, 81.3, 110.2, 128.3, 130.9, 133.6, 135.3, 153.3, 162.8, 166.5, 188.8; IR (KBr) 2981, 2936, 2858, 1762, 1730, 1663, 1629, 1595, 1577, 1560, 1476, 1459, 1449, 1389, 1367, 1327, 1312, 1239, 1215, 1166, 1094, 1079, 1055, 1022, 1006 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 397; HRMS M^+ 367.1890 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 397.1889). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C, 69.50; H, 6.85; N, 3.52. Found: C, 69.35; H, 7.00; N, 3.48

第4節 参考文献

- (26) (a) Yakura, T.; Yamada, S.; Shiima, M.; Iwamoto, M.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 744. (b) Yakura, T.; Tsuda, T.; Matsumura, Y.; Yamada, S.; Ikeda, M. *Synlett* **1996**, 985.
- (27) Morikawa, S.; Yamazaki, S.; Tsukada, M.; Izuhara, S.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6459.
- (28) Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 232.
- (29) Lowe, J. T.; Youngsaye, W.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3639.
- (30) (a) Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8500. (b) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821. (c) Shibata, K.; Miyazawa, K.; Goto, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1309. (d) Gouda, K.-I.; Hagiwara, E.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7232. (e) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (f) Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004. (g) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Ball, Z. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895. (h) Anderson, J. C.; Munday, R. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8971. (i) Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F.; Panessa, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1554.
- (31) (a) Earl, R. A.; Townsend, L. B. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2550. (b) Earl, R. A.; Townsend, L. B. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1990**; Collect. Vol. VII, p 334.
- (32) Ho, T.-L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*; Academic Press: New York, 1977.
- (33) (a) Bigi, F.; Carloni, S.; Maggi, R.; Muchetti, C.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7024. (b) Luzung, M. R.; Tosle, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760. (c) Zhao, W.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4153. (d) Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1413. (e) Lorber, C. Y.; Osborn, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 853. (f) Chabardes, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6253.
- (34) (a) Hirasawa, Y.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3991. (b) Trost,

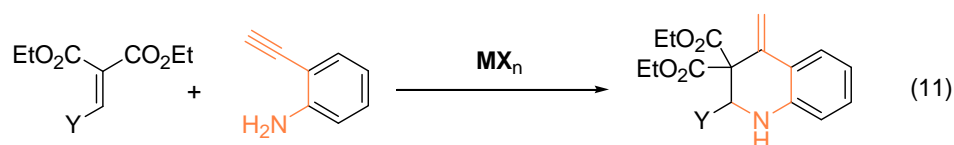
B. M.; Mao, M. K.-T.; Balkovec, J. M.; Buhlmyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4965. (c)
Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1691. (d) Suga, S.;
Watanabe, M.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14824.

第3章

o-エチニルアニリンを用いた共役付加-環化反応： 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン合成

第1節 序論

1章及び2章で示したように、本手法による環形成反応により、種々のピロリジン及びテトラヒドロフランを効率的に合成できることが見出された。そこで本反応を利用し、*o*-エチニルアニリンを求核試薬として用いることで、求電子オレフィンとの6員環キノリン誘導体の形成を目指した(eq 11)。芳香族アミンのN原子は求核性が弱いと考えられるが、Michael付加(1,4-付加)における求核試薬として用いている例もあり³⁵、本反応におけるエテントリカルボン酸エステルとルイス酸との組み合わせでも芳香族アミンの共役付加が促進され、それにつづく環化は可能であると考えた。



1,2,3,4-テトラヒドロキノリン骨格を有する天然物の例として Nicainoprol³⁶, Martinelline³⁷ の構造を Figure 2 に示す。Nicainoprol は下痢止め薬として用いられ、Martinelline は、抗菌活性を有するキノリン誘導体である。

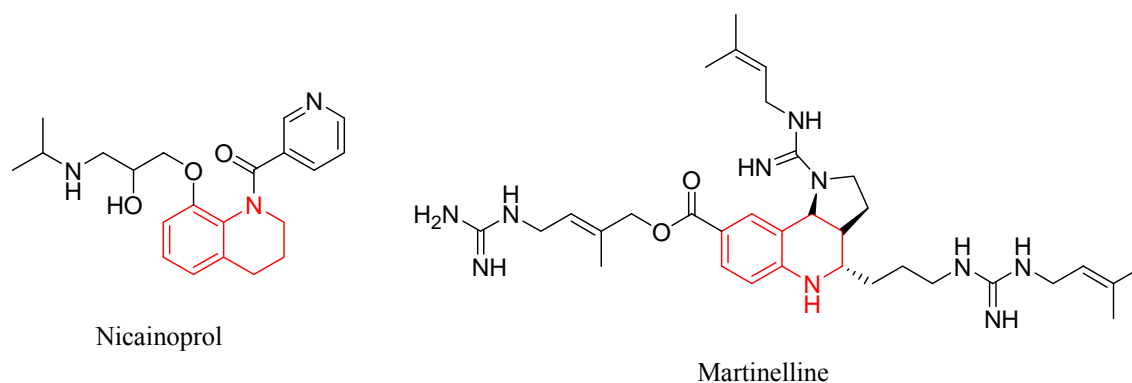
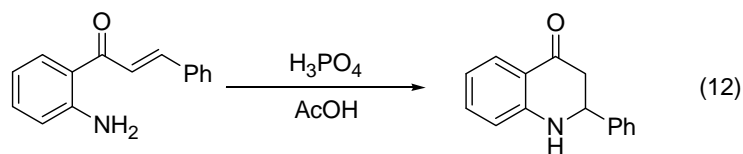
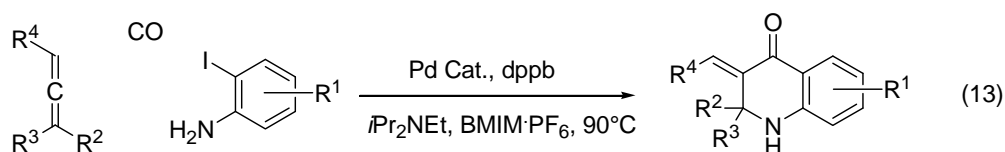


Figure 2

1,2,3,4-テトラヒドロキノリン骨格の合成として、酸による分子内での Michael 付加反応や(eq 12)³⁸、近年では、高圧下 CO を必要とする合成法などが報告されている(eq 13)³⁹。



Connelly, A. J. et al. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1757.



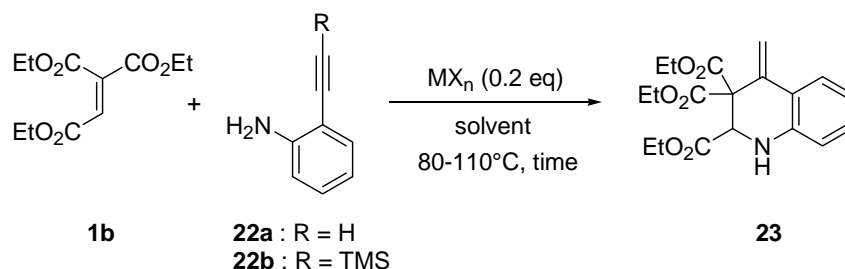
Alper, H. et al. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3218.

第2節 結果と考察

o-エチルアニリンを用いた反応

o-エチルアニリン **22a** 及び *o*-(トリメチルシリルエチニル)アニリン **22b** を求核試薬とし、トリエチルエステル **1b** との反応をルイス酸(0.2 当量)触媒下で試みた。結果を Table 12 にまとめた。

Table 12



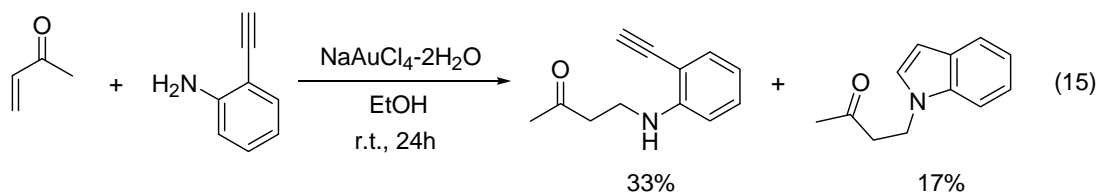
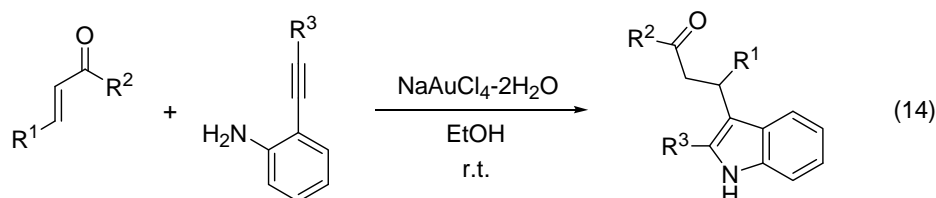
entry	22	MX _n (0.2 eq)	temp ^a , time	23 ^{b,c}	24
1	22a	ZnBr ₂	80°C, 7h	8%	24a : 39% ^d
2	22a	ZnBr ₂	110°C, 23h	10%	
3	22a	Zn(OTf) ₂	110°C, 9h	18%	
4	22b	ZnBr ₂	80°C, 3h		24b : 48% ^e
5	22b	Zn(OTf) ₂	80°C, 3h		24b : 47% ^e
6	22b	Zn(OTf) ₂	110°C, 9h	20%	

24a : R = H
24b : R = TMS

^a Toluene was used as a solvent at 110°C and CH₂ClCH₂Cl used at 80°C. ^b A small amount of impurity could not be removed. ^c Molecular structure was assumed by ¹H-NMR of products purified by column. ^d ¹H-NMR yields because that **24a** is unstable to column chromatography. ^e Isolated yield.

1b と **22a** との ZnBr_2 , 80°C , 7h の反応により、所望の 6 員環化合物であるキノリン誘導体 **23** を 8%、共役付加体 **24a** を 39% で得た(entry 1)。しかしながら、**23**, **24a** 共にカラム精製後でも不純物を含んでおり、完全な同定には至っていない(カラムに不安定である可能性がある)。温度を 110°C に昇温し、 ZnBr_2 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 触媒下でそれぞれ反応を行なうと、付加体 **24a** は残存せず、**23** の収率は 10%, 13% と若干向上した(entry 2,3)。同様に *o*-(トリメチルシリルエチニル)アニリン **22b** との反応も行ない(entry 4-6)、 ZnBr_2 , 110°C , 9h の条件にて TMS 基の外れたキノリン **23** を 20% で得た。

これら **22** を求核試薬とした反応では、環状化合物の収率は低いものとなった。反応後の $^1\text{H NMR}$ のピークから、反応系は複雑であり、それは芳香族アミンの弱い求核性に起因すると考えられる。ジエチルマロン酸エステル **5** の生成も確認されたことから、Knoevenagel 縮合の逆反応が起こることも示唆された(本論 1 章参照)。また、Arcadi の報告から⁴⁰、eq 14,15 に示すようなインドール環の生成が競争的に起こることも高収率で 6 員環化合物を得られない原因の一つであると推測している。

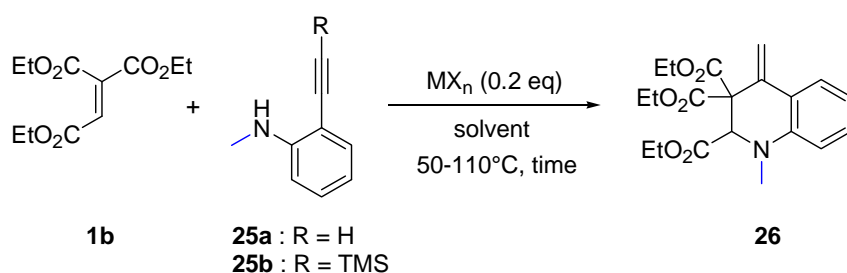


Arcadi, A. et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265.

o-エチルアニリン **22** を求核試薬として用いると、付加体 **24** が生成しても N 原子上に水素が残り、インドール環を形成する懸念があったため、**22** のアミノ基を Me 基で保護したものをを用いることとした。

o-ヨードアニリンより、モノメチル化された *o*-エチル-*N*-メチルアニリン **25** を合成し⁴¹⁻⁴³、トリエチルエステル **1b** との反応をルイス酸存在下で試みた。結果を Table 13 にまとめる。

Table 13

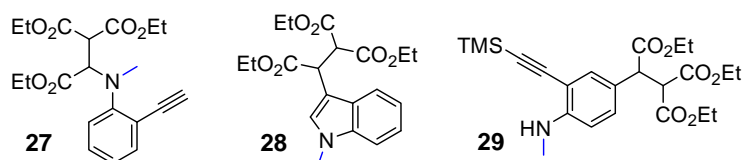


entry	25	MX _n (0.2 eq)	temp ^a , time	26 ^{b,c}	By prodct
1	25a	ZnBr ₂	110°C, 24h	2%	28 : 26%
2	25a	Zn(OTf) ₂	110°C, 24h	trace	
3	25a	InBr ₃	110°C, 22h	trace	
4	25b	ZnBr ₂	110°C, 22h	0% (62%) ^d	29 : trace
5	25b	Zn(OTf) ₂	110°C, 22h	5%	28 : 14%
6	25b	Zn(OTf) ₂	50°C, 17h	0% (52%) ^d	27 : trace
7	25b	InBr ₃	110°C, 22h	0% (11%) ^e	29 : 22%

^a Toluene was used as a solvent at 110°C and CH₂ClCH₂Cl used at 50°C. ^b A small amount of impurity could not be removed. ^c Molecular structure was assumed by ¹H-NMR of products purified by column.

^d Values in parentheses are the ¹H-NMR yields of the recovered **1b**.

^e Values in parentheses are the yields of the recovered **25b**.



1b と **25a** との ZnBr₂ (0.2 当量), 110°C, 24h の反応により、所望の 6 員環化合物である *N*-メチルキノリン誘導体 **26** は 2%、インドール体 **28**⁴⁴ を 26% で得た (entry 1)。ソフトなルイス酸である ZnBr₂ が **25a** のアルキンへの配位を優先し、**25a** 自身がインドール環を形成した後、そのインドール環の 3 位が **1b** へ求核攻撃した結果であると考えられる。また、**23** よりもさらに **26** は収率が低く、完全な同定には至っていない。

Zn(OTf)₂, InBr₃ 触媒による反応でも **26** は痕跡量しか確認できなかった(entry 2,3)。同様に *o*-(トリメチルシリルエチニル)-*N*-メチルアニリン **25b** との反応も行なったが(entry 4-7)、目的とする **26** はほとんど得られなかった。Zn(OTf)₂ 存在下、反応温度を 50°C に下げた反応では、原料 **1b** が多く残存し、付加体 **27** の生成にとどまった(entry 6)。InBr₃ を用いた時には芳香族アミン **25b** のパラ位にて **1b** との Friedel-Crafts 反応が起きた **29** が主生成物として得られる結果となった(entry 7)。

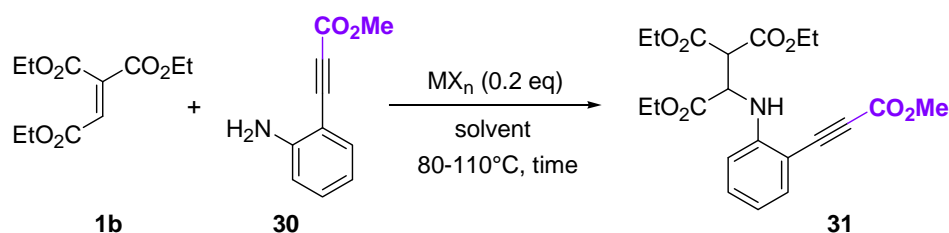
6 員環形成反応に関して、本反応による 5 員環形成に適したルイス酸(ZnBr₂, InBr₃) では、環形成の際に必要なカルボニル・アルキン両方への二座配位を取りにくいのではないかと考え、ルイス酸を変えた反応も検討した。**25b** との 80°C の反応で ZnCl₂, ZnI₂, In(OTf)₃, SnCl₄, AlCl₃, FeCl₃ をルイス酸として試したところ、ZnCl₂, ZnI₂, In(OTf)₃, SnCl₄ では、InBr₃ を用いた時と同様に、Friedel-Crafts 反応による化合物 **29** が 21-39% の収率で生成した。また、AlCl₃, FeCl₃ を使用した場合、反応は進行しなかった。これらの金属とアルキンの配位結合距離・角度が二座配位に適さず、アルキン部の活性化が不十分であると考えられた。また、アミノ基の電子供与性が芳香環へ寄与する割合が高いため、Friedel-Crafts 生成物が優先されると考えられる。以上が 6 員環構築を困難にしている理由であると推測している。

メチル 2-アミノフェニルプロピオン酸エステルを用いた反応

本論文 2 章でも示したように、プロパルギルアルコールの γ 位にエステルを置換することで求電子性が上がると考えられたため、*o*-エチニルアニリンのエチニル末端にメチルエステルを導入し、それを求核試薬とした反応を検討した。

1-ニトロけい皮酸よりメチル 2-アミノフェニルプロピオン酸エステル **30** を文献に従って合成し^{45,46}、トリエチルエステル **1b** との反応を種々のルイス酸存在下で試みた。結果を Table 14 にまとめる。

Table 14



entry	MX _n (0.2 eq)	temp ^a , time	31
1	ZnBr ₂	80°C, 19h	27% (9%) ^b
2	InBr ₃	80°C, 19h	0% (no reaction)
3	ZnBr ₂	110°C, 4h	35% (13%) ^b
4	AlCl ₃	110°C, 4h	69%
5	FeCl ₃	110°C, 17h	42% (40%) ^b
6	SnCl ₄	110°C, 17h	0% (15%) ^b
7	Zn(OTf) ₂	110°C, 17h	0% (42%) ^b
8	In(OTf) ₃	110°C, 17h	0% (20%) ^b
9	Mg(OTf) ₂	110°C, 17h	61% (23%) ^b

^a Toluene was used as a solvent at 110°C and CH₂ClCH₂Cl used at 80°C. ^b Values in parentheses are the yields of the recovered **1b**.

ZnBr₂ (0.2 当量)存在下 80°C で付加体 **31** が 27% で得られた(InBr₃ ではほぼ未反応であった) (entry 1,2)。反応温度を 110°C に昇温したが、**31** の生成が若干向上しただけであった(entry 3)。残りは ¹H NMR 測定よりインドール化合物である可能性が考えられたが、カラムに不安定であったため単離することができなかった。

4-ヒドロキシ-2-ブチンエステル **12** との反応では、Zn の他、AlCl₃ や FeCl₃、SnCl₄ などでも環化が促進されたことから(本論 2 章参照)、ルイス酸を変えた反応も検討した(entry 4-9)。AlCl₃ を触媒として用いた時、付加体 **31** の収率が向上し、副生成物もみられなかったが、6 員環化合物を得るには至らなかった(entry 4)。FeCl₃ と Mg(OTf)₂

それぞれの反応でも付加体 **31** の生成にとどまった(entry 5,9)。SnCl₄, Zn(OTf)₂, In(OTf)₃ それぞれの反応では、付加体 **31** の生成は見られず、¹H NMR 測定よりインドール体の生成が推定されたが、単離・同定には至っていない(entry 6-8)。

以上、2-アミノフェニルプロピオン酸エステル **30** と **1b** との反応では、付加体 **31** の生成にとどまり、その先の環化までは至らなかった。2章で述べたテトラヒドロフラン形成では、アルキン末端のメチルエステル導入は効果的であり、生成物が Z 体で得られる(SnCl₄ を除く)ことからルイス酸が2座で配位することにより環化が進行したと推測した。今回の場合、付加体 **31** のアルキン部の電子密度が減少することにより、アルキン部のルイス酸への配位が効果的に起こらなかったと考えている。

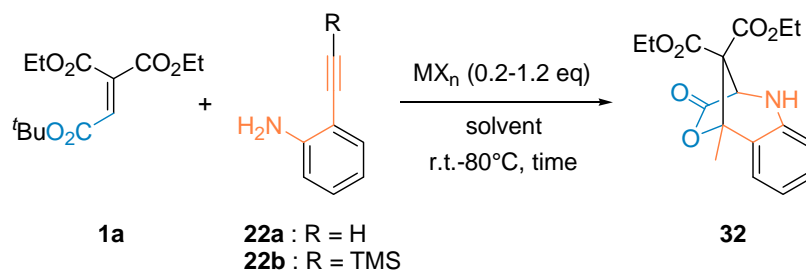
以上、*o*-エチルアニリンを用いたここまでの6員環形成反応では、5員環形成と比べて困難なものとなった。6員環形成においては、金属とアルキンの配位結合距離・角度が二座配位に適さず、アルキン部の活性化が5員環形成に比べ不十分であったことが理由として挙げられる。立体効果の寄与については、計算化学による、閉環前駆体及び遷移状態における詳細な立体構造の検討が必要である。また、平面に固定されている *o*-エチルアニリンに加え、*cis*-及び *trans*-1-アミノ-2-エチルシクロヘキサンについても検討する価値はあると考える。

また、電子的効果については、5員環生成時には、N や O の誘起効果(through bond 相互作用)がアルキン部に効いていた可能性もあるが、芳香族アミン及びホモプロパルギルアミンではそれが失われた事も考えられる。

橋掛け環状化合物の生成

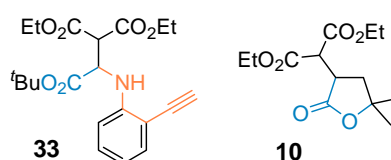
^tBu エステルをもつエテントリカルボン酸エステル **1a** は、ルイス酸条件化、高温、長時間の反応で不安定な場合もあったが、脂肪族アミンとの反応では比較的問題なく反応は進行したこともあり、*o*-エチニルアニリン **22** と **1a** との反応も試みた。結果を Table 15 にまとめる。

Table 15



entry	22	MX _n	equiv.	temp ^a , time	32	33	10
1	22a	ZnBr ₂	0.2	r.t., 16h	trace	88%	
2	22a	Zn(OTf) ₂	0.2	r.t., 16h	trace	87%	
3	22a	InBr ₃	0.2	r.t., 16h	trace	87%	
4	22a	ZnBr ₂	0.5	r.t., 16h	12%	35%	
5	22a	ZnBr ₂	1.2	r.t., 16h	22%	trace	trace
6	22a	InBr ₃	1.2	r.t., 16h			45%
7	22a	ZnBr ₂	0.2	80°C, 16h	35%		
8	22a	ZnBr ₂ ^b	0.2	80°C, 19h	12%	31%	
9	22a	Zn(OTf) ₂	0.2	80°C, 3h	50%		
10	22b	ZnBr ₂	0.2	80°C, 19h	38%		
11	22b	Zn(OTf) ₂	0.2	80°C, 3h	58%		

^a CH₂ClCH₂Cl was used as a solvent at 80, 50°C and CH₂Cl₂ used at room temperature. ^b Et₃N (0.2 eq) was added.



ルイス酸(0.2 当量)存在下、室温で 16h 反応させることにより、ほぼ付加体 **33** が生成した(entry 1-3)。しかしながら、 γ -ラクトン環及びキノリン骨格を併せもつ橋掛け環状化合物 **32** を痕跡量確認した。この化合物は、付加体 **33** のアルキン部にマロン酸エステルとカルボン酸の両方が反応したと考えられる(Scheme 19 反応機構)。ZnBr₂ の当量を 0.5 当量とすると、付加体 **33** は消費され、**32** が収率 12% で得られた(entry 4)。ZnBr₂ を 1.2 当量用いると、**32** の収率は若干向上したが、**1a** が自己分解—環化により

生成する γ -ラクトン **10** の生成も見られた(entry 5)¹⁸。InBr₃ を 1.2 当量用いた反応では **32** は得られず、**10** を主生成物として得た(entry 6)。0.2 当量の ZnBr₂ 存在下、80°C で 16h 反応させると、**32** の収率は 35% となった(entry 7)。ZnBr₂-Et₃N の系では、反応が加速されず、付加体 **33** が 31% 得られ、環化物 **32** の収率は 12% と減少した(entry 8)。Zn(OTf)₂ 触媒を用いると、80°C, 3h の条件で原料や付加体が残存することなく **32** を 50% で得た(entry 9)。一方、*o*-(トリメチルシリルエチニル)アニリン **22b** との反応において、ZnBr₂, 80°C, 19h の条件により、**32** の収率は 38%、Zn(OTf)₂, 80°C, 3h の条件では、58% と向上した(entry 10,11)。**22b** を求核試薬として用いた場合、**22b** から外れて生成したトリメチルシリルカチオンが脱 *tert*-ブチル化を促進する可能性が示唆された。

今回の反応により得られる環状化合物 **32** は、**1a** の ^tBu 基が外れて生じたカルボン酸部分がアルキン部と反応すると考えられたため、トリフルオロ酢酸にてカルボン酸 **1k** とし¹⁸、**22a** との反応を試みた。結果を Table 16 にまとめる。

Table 16

entry	MX _n	temp ^a ., time	32
1	ZnBr ₂	80°C, 8h	36%
2	Zn(OTf) ₂	80°C, 3h	40%
3	InBr ₃	80°C, 3h	21%
4	ZnBr ₂	50°C, 7h	43%
5	Zn(OTf) ₂	50°C, 7h	58%
6	InBr ₃	50°C, 7h	29%
7	Zn(OTf) ₂	r.t., 27h	37%
8	—	r.t., 7h	0% ^b (15%) ^c

34

^a CH₂ClCH₂Cl was used as a solvent at 80, 50°C and CH₂Cl₂ was used at room temperature. ^b 1,4-adduct **34** (65%) was obtained and its yield is ¹H-NMR yield of crude products. **34** is unstable to column chromatography. ^c Values in parentheses are the yields of the **1k**.

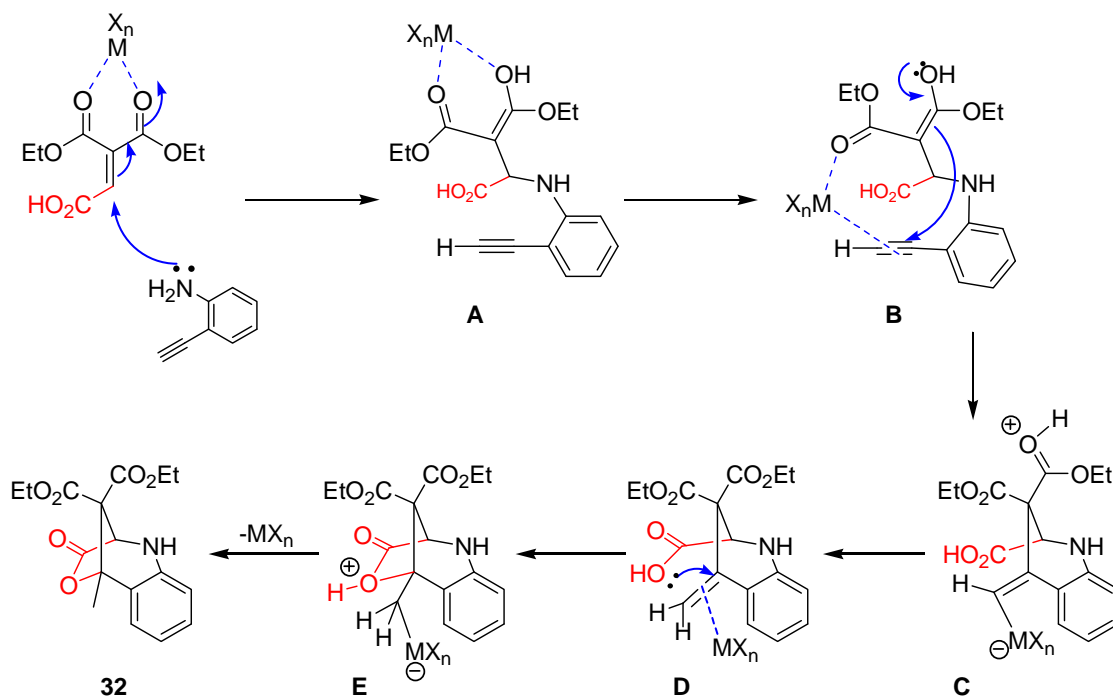
反応温度を室温~80°C の範囲で、それぞれのルイス酸存在下で反応させると、同様の環状化合物 **32** が得られた(entry 1-7)。Zn(OTf)₂, 50°C, 7h の条件で 58% 収率と最

も効率良く **32** が得られた(entry 5)。ルイス酸を加えない室温の反応では、共役付加体 **34** が生成したと推測されたが、カラムに不安定なため、完全な構造決定には至っていない(entry 8)。また、IR スペクトルより、末端アルキン、アミンと考えられるブロードのピーク(3275 cm^{-1})、カルボン酸と思われるピーク(2983 cm^{-1})、 $\text{C}\equiv\text{C}$ と思われるピーク(2097 cm^{-1})は確認している。

以上、他に余り例を見ない γ -ラクトン-キノリン骨格⁴⁷を One-Pot で構築するに至り、得られた生成物は、種々のキノリン誘導体への変換が可能であると考えられる。

推定反応機構 (*o*-エチルアニリン)

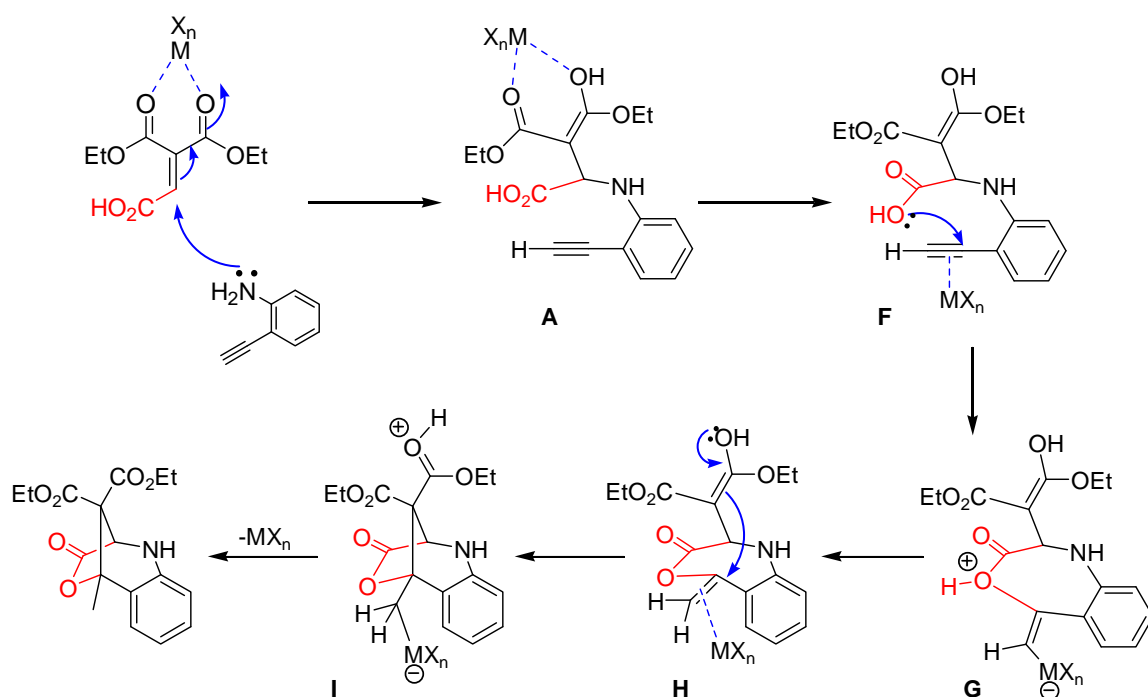
カルボン酸に変換した **1k** とエチルアニリン **22a** との反応に関して、推定した反応機構を Scheme 18 に示す。



Scheme 18

まず、共役付加につづくプロトン移動により、エノール型の中間体 **A** を生成する。次にアルキンのルイス酸への配位により(**B**)、エノール炭素とアルキンの内部炭素との結合が生成し、6員環アルケニル- σ -金属中間体 **C** が生成する。そして、アルケニル金属結合がプロトン化され、アルケン- π -金属錯体 **D** に至る。さらに、**D** の金属配位したエキソメチレン二重結合が、カルボン酸からの求核攻撃を受けることで γ -ラクトン環が形成される(**E**)。最後に炭素金属結合がプロトン化され、**32** が生成すると推測している。

現在のところ、Scheme 18 の反応機構であると推測しているが、Scheme 19 に示すように、先にカルボン酸部位がアルキンに反応することも考えられる。



Scheme 19

この反応機構では、エノール型の中間体 **A** の生成後、カルボン酸部位が求核攻撃することで(**F**)、7員環アルケニル- σ -金属中間体 **G** が生成する。そして、アルケニル金属結合がプロトン化され、アルケン- π -金属錯体 **H** に至る。さらに、**H** の金属配位したエキソメチレン二重結合が、エノール炭素からの求核攻撃を受けることで渡環される(**I**)。最後に炭素金属結合がプロトン化され、**32** が生成すると推測している。

第3節 実験項

一般操作 (本論文 1 章実験項参照)

環状化合物合成の一般手順

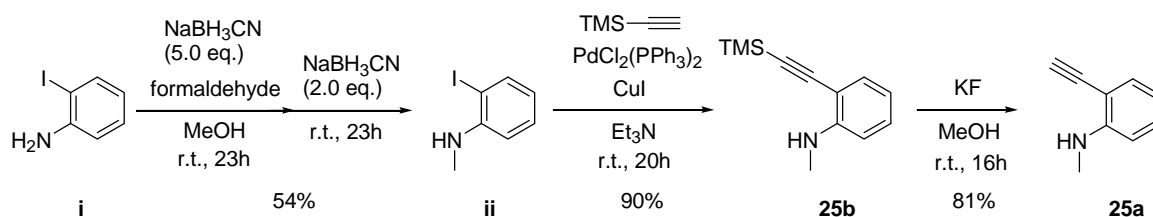
(Table 15, entry 5)

1,1-Diethyl-2-*tert*-butyl ethenetricarboxylate **1a** (137 mg, 0.50 mmol)に TFA (2.0 mL, 26.2 mmol, 52 eq.)を 0 °C 攪拌下で加え、室温に戻して 1.5 時間攪拌した。その後、エバポレーターと真空ポンプで TFA を留去し、無色油状の **1k** (107 mg, 0.49 mmol, 98%)を得た。

得られた **1k** に dry-CH₂ClCH₂Cl (0.91 mL), 2-Ethynylaniline **22a** (58 mg, 56 μL, 0.49 mmol), Zn(OTf)₂ (36 mg, 0.10 mmol), 0.2 eq.)を加えた。反応容器を 50 °C まで昇温し 7 時間攪拌した。7 時間後、反応容器を 0 °C に冷却し、反応混合物に H₂O を加えて反応を停止した。反応混合物を CH₂Cl₂ に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)を加え、CH₂Cl₂ (30 mL×3)で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、減圧濃縮して褐色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.2×21 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 2:1→1:1→)にて精製し、無色結晶 **32** (96 mg, 58%)を得た。

原料合成の一般手順

Synthesis of *o*-Ethynyl-*N*-methylaniline **25a** and *o*-(trimethylsilyl-ethynyl)-*N*-Methylaniline **25b**^{41,42,43}



フレイムドライした 100mL フラスコに窒素気流下、室温で 2-Iodeaniline (**i**) (2.1 g, 9.7

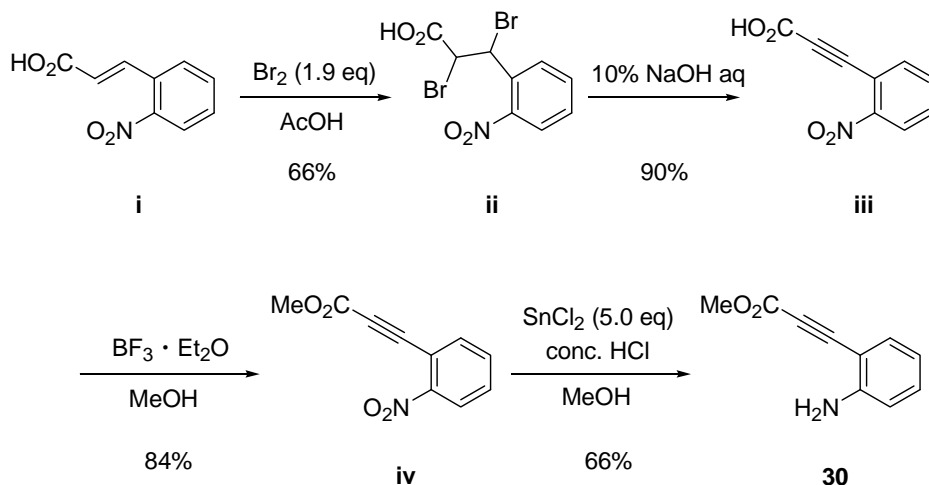
mmol), MeOH(30.3 mL), 37%ホルムアルデヒド水溶液(2.4 mL, 29.1 mmol, 3.1 eq.)を加えた。つづいて Sodium cyanoborohydride (3.0 g, 48.4 mmol, 5.0 eq.)-MeOH (30.3 mL)溶液を加え、室温で23時間攪拌した。23時間後、さらに Sodium cyanoborohydride (1.2 g, 19.4 mmol, 2.0 eq)を加え、21時間攪拌した。水溶液を0.1N NaOH (60 mL)で処理し、MeOHを減圧留去した。水溶液を酢酸エチル(60 mL×3)で抽出し、抽出液をH₂O, brineで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ4.2×21 cm, 展開溶媒 hexane:ether = 99:1 → 49:1 → 19:1 → 2:1 →)にて精製し、無色油状物 2-Iode-*N*-methylaniline (**ii**) (1.2 g, 54%)を得た。

2-Iode-*N*-methylaniline (ii): R_f = 0.7 (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.80 (s, 3H, NCH₃), 4.00 (br s, 1H, NH), 6.2-7.8 (m, 4H, C₆H₄).

フレイムドライした 100mL フラスコに窒素気流下、室温で Et₃N (24.3 mL), 2-Iode-*N*-methylaniline (**ii**) (2.26 g, 9.7 mmol), PdCl₂(PPh₃) (136 mg, 0.19 mmol, 0.02 eq.), TMS acetylene (1.14 g, 11.6 mmol, 1.2 eq.)を加えて5分間攪拌した。その後、CuI (18 mg, 0.1 mmol, 0.01 eq.)を加え、2分間攪拌した。その後、フラスコを封管し室温で20時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、brineで洗浄、飽和 NaHCO₃水溶液を加えてジエチルエーテル(50 mL×3)で抽出した。抽出留分をNa₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮して褐色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ3.7×30 cm, 展開溶媒 cyclohexane:CH₂Cl₂ = 4:1 →)にて精製し、黄色油状物 *o*-(trimethylsilyl-ethynyl)-*N*-Methylaniline (**25b**) (1.78 g, 90%)を得た。

フレイムドライした 30mL フラスコに窒素気流下、室温で dry-MeOH (2.74 mL), **25b** (127 mg, 0.63 mmol), KF (109 mg, 1.88 mmol, 3.0 eq.)を加え、16時間攪拌した。16時間後、H₂Oを加え、ジエチルエーテル(20 mL×3)で抽出した。抽出留分をNa₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮して褐色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.7×25 cm, 展開溶媒 cyclohexane:CH₂Cl₂ = 4:1 →)にて精製し、黄色油状物 *o*-Ethynyl-*N*-methylaniline (**25a**) (66 mg, 81%)を得た。

Synthesis of Methyl 2-aminophenylpropiolate **30**^{45,46}



フレイムドライした 50mL フラスコに窒素気流下、室温で(Z)-3-(2-nitrophenyl)acrylic acid (**i**) (5 g, 25.9 mmol), 30%臭素-酢酸溶液(20 mL)を加え、穏やかに 1 時間加熱還流した。20 mL の水で希釈し、吸引濾過にて粗生成物を得た。得られた粗生成物を酢酸で再結晶し、無色固体の 2,3-dibromo-3-(2-nitrophenyl) propanoic acid (**ii**) (6.1 g, 66%)を得た。

ジブロモ酸(**ii**) (3.1 g, 8.8 mmol)に 10 %NaOH 水溶液(19 mL)を加え、室温で 10 時間攪拌した。その後、反応容器を 0°C で 15 分間攪拌し、その溶液を 2N-硝酸(31.2 mL)に注いだ。残渣(無色固体)を H_2O で洗い、吸引濾過の後、自然乾燥させた。得られた個体を沸騰クロロホルム(7 mL×5)で温侵し、薄褐色固体の 3-(2-nitrophenyl)propionic acid (**iii**) (1.5 g, 90 %)を得た。

フレイムドライした 30mL フラスコに窒素気流下、室温で(**iii**) (1.18 g, 6.20 mmol), dry-MeOH (6.68 mL), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.56 mL, 1.7 g, 12.7 mmol)を加え、60°C に昇温し 1.5 時間攪拌した。室温に戻しさらに 4 時間攪拌した。反応混合物に H_2O (20 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (50 mL×3)で抽出、 H_2O , brine で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮にて無色固体の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (Wako gel C-200, φ4.2×30 cm, 展開溶媒 cyclohexane: CH_2Cl_2 = 1:1 →)にて精製し、無色固体の Methyl 3-(2-nitrophenyl)propiolate (**iv**) (1.06 g, 84 %)を得た。

(iv) (196 mg, 0.96 mmol)に室温で dry-MeOH (17.1 mL)を加え、つづいて SnCl₂ (892 mg, 4.72 mmol, 5.0 eq.), 濃塩酸(0.16 mL)を加え 6 時間攪拌した。その後、反応容器を 0°C に冷却し、3N NaOH 水溶液(4.0 mL)をゆっくりと加えて中和した。溶液を AcOEt (30 mL×3)で抽出し、有機層を brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮にて黄色油状の粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Wako gel C-200, φ2.7×20 cm, 展開溶媒 cyclohexane:CH₂Cl₂ = 1:1 → 1:2 → 1:4 →)にて精製し、黄色固体の Methyl 2-aminophenylpropiolate **30** (110 mg, 66 %)を得た。

化合物データ

1,1-diethyl 2-hydrogen ethenetricarboxylate (1k)¹⁸: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 11.31 (bs, 1H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.72 (q), 13.88 (q), 62.34 (q), 62.79 (q), 128.97 (d), 140.59 (s), 161.97 (s), 164.07 (s), 168.37 (s); IR (neat) 3200 (broad), 2987, 1737, 1652, 1374, 1338, 1253, 1067 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 217 ((M+H)⁺); HRMS (M+H)⁺ 217.0715 (calcd for C₉H₁₃O₆ 217.0712).

2-(5,5-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-malonic acid diethyl ester (10)¹⁸: R_f = 0.3 (hexane:ether = 1:1): Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.15 (dd, *J* = 12.6, 11.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 12.6, 9.3 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 11.9, 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 4H). Selected NOEs are between δ 1.39 and 1.48, δ 1.39 and 2.25, δ 1.39 and 3.38, δ 1.48 and 2.15, δ 2.15 and 3.85, and δ 2.25 and 3.38.; ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14.02 (q), 14.03 (q), 27.28 (q), 28.74 (q), 38.11 (t), 40.56 (d), 51.19 (d), 61.97 (t), 83.01 (s), 167.31 (s), 167.79 (s), 175.56 (s). Selected HMBC peaks are between δ_H 1.39, 1.48,

3.38, 3.85 and δ_C 38.11, δ_H 2.15 and δ_C 27.28, 28.74, 40.56, 51.19, 175.56, and δ_H 2.25 and δ_C 27.28, 175.56.; IR (neat) 2984, 1770, 1750, 1736, 1458, 1375, 1294, 1191, 1154, 1033 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 273 ((M+H)⁺), 295 ((M+Na)⁺); HRMS (M+H)⁺ 273.1329 (calcd for C₁₃H₂₁O₆ 273.1338); Anal. Calcd for C₁₃H₂₀O₆: C, 57.34; H, 7.40. Found: C, 57.13; H, 7.35.

***o*-(trimethylsilyl-ethynyl)-aniline (22b)**: R_f = 0.6 (hexane:ether = 1:1); Brown oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.18 (s, 9H), 3.78 (bs, 2H), 6.65 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.5 Hz, 1H).

***o*-Ethynyl-*N*-methylaniline (25a)**: R_f = 0.5 (cyclohexane:CH₂Cl₂ = 2:1); Yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.93 (s, 3H, Me), 3.41 (s, 1H), 4.65 (bs, 1H, NH), 6.62 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H); IR (neat) 3418, 3290, 3074, 2989, 2912, 2869, 2817, 2095, 1602, 1575, 1511, 1475, 1463, 1426, 1321, 1287, 1260, 1169, 1063, 1036 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 131; HRMS M⁺ 131.0729 (calcd for C₉H₈N 131.0735).

***o*-(trimethylsilyl-ethynyl)-*N*-Methylaniline (25b)**: R_f = 0.7 (cyclohexane:CH₂Cl₂ = 1:2); Brown oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.25 (s, 9H), 2.92 (d, J = 4.5 Hz, 3H, Me), 4.62 (bs, 1H, NH), 6.58 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H); IR (neat) 3422, 3073, 3046, 2958, 2898, 2870, 2817, 2145, 2067, 1995, 1603, 1576, 1512, 1476, 1463, 1427, 1321, 1288, 1264, 1249, 1202, 1169, 1097, 1065, 1037 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 203; HRMS M⁺ 203.1131 (calcd for C₁₂H₁₇NSi 203.1130). Anal. Calcd for C₁₂H₁₇NSi: C, 70.88; H, 8.43; N, 6.89. Found: C, 70.77; H, 8.53; N, 6.84.

Triethyl 1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethane-1,2,2-tricarboxylate (28)⁴⁴: R_f = 0.4 (CH₂Cl₂); Colorless crystals; mp 102-104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.855 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 3.79-3.93 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.15-4.28 (m, 3H), 4.34 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H),

7.09-7.13 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.25 (d-like, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.6 (q), 14.1 (q), 32.8 (q), 42.3 (d), 55.1 (d), 61.28 (t), 61.32 (t), 61.8 (t), 108.0 (s), 109.3 (d), 119.4 (d), 119.5 (d), 121.9 (d), 126.9 (s), 127.8 (d), 136.9 (s), 167.5 (s), 168.2 (s), 172.5 (s); IR (KBr) 2979, 1728, 1305, 1228, 1161, 1036 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 375 (M^+ , 57%), 301 (89%), 216 (100%); HRMS M^+ 375.1688 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 375.1682); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 63.99; H, 6.71; N, 3.73. Found: C, 63.78; H, 6.65; N, 3.77.

Triethyl 2-(4-(methylamino)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethane-1,1,2-tricarboxylate (29): $R_f = 0.5$ (hexane:ether = 1:1); Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.26 (s, 9H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.88 (s, 3H, Me), 3.93-4.25 (m, 8H), 4.64 (bs, 1H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, Ph), 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ph); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.1, 0.2, 13.9, 14.1, 30.3, 49.7, 55.4, 61.3, 61.5, 61.9, 100.5, 101.5, 107.4, 109.1, 121.9, 130.4, 132.2, 149.9, 167.3, 168.1, 172.3; IR (neat) 3419, 2981, 2142, 1732, 1612, 1575, 1525, 1446, 1415, 1392, 1369, 1303, 1250, 1174, 1096, 1030 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 447; HRMS M^+ 447.2072 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Si}$ 447.2077); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Si}$: C, 61.72; H, 7.43; N, 3.13. Found: C, 61.91; H, 7.13; N, 3.12.

Methyl 2-aminophenylpropiolate (30)⁴⁶: Yellow crystals; mp 70-72 °C (colorless plate from AcOEt-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 4.39 (br, 2H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.23 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H); IR (film, cm^{-1}) 3360, 2206, 1692; MS m/z 175 (M^+ , 100); HRMS M^+ 175.0605 (calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$: 175.0633).

Triethyl 1-(2-((methoxycarbonyl)ethynyl)phenylamino)ethane-1,2,2-tricarboxylate (31): $R_f = 0.5$ (CH_2Cl_2 :ether = 19:1); Yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.21-1.31 (m, 9H), 3.84 (s, 3H, Me), 4.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.16-4.32 (m, 6H), 4.83 (dd, $J = 9.2, 6.0$, 1H),

5.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 6.70-6.78 (m, 2H, Ph), 7.29-7.33 (m, 1H, Ph), 7.41-7.44 (m, 1H, Ph); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.0, 14.0, 14.0, 52.8, 54.1, 55.9, 62.1, 62.2, 83.6, 86.7, 104.9, 111.0, 118.2, 132.6, 134.4, 149.2, 154.5, 166.8, 167.1, 170.1; IR (neat) 3389, 2983, 2359, 2211, 1995, 1735, 1712, 1604, 1576, 1516, 1457, 1435, 1394, 1371, 1301 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 419; HRMS M^+ 419.1578 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ 419.1580). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_8$: C, 60.14; H, 6.01; N, 3.34. Found: C, 60.09; H, 6.15; N, 3.32.

1-Methyl-10-oxo-11-oxa-8-aza-tricyclo[7.2.1.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-triene-12,12-dicarboxylate (32) : $R_f = 0.1$ (hexane:ether = 1:1); Colorless crystals; mp 124-125 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H, NH), 6.60-7.35 (m, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.7, 14.1, 17.6, 58.6, 60.6, 61.9, 63.1, 84.5, 115.1, 119.2, 123.9, 124.7, 130.5, 139.9, 165.0, 167.7, 169.6; IR (neat) 3746, 3380, 3060, 2981, 2930, 1791, 1756, 1733, 1612, 1483, 1391, 1367, 1287, 1241, 1196, 1137, 1097, 1036 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 333; HRMS M^+ 333.1214 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ 333.1212). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 61.25; H, 5.75; N, 4.20. Found: C, 61.00; H, 5.61; N, 4.22.

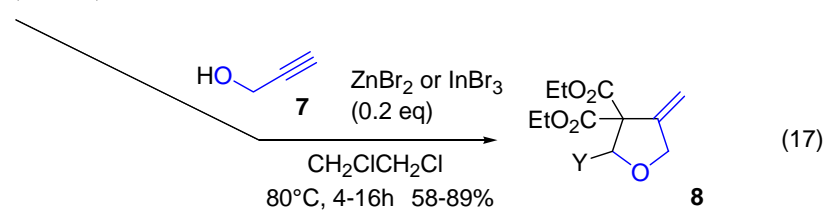
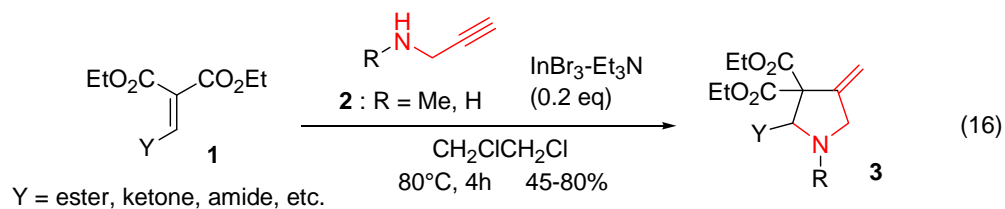
第4節 参考文献

- (35) Yamazaki, S.; Yamamoto, M.; Sumi, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2320.
- (36) Balasubramanian, M.; Keay, G. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, **1996**; Vol. 5, p 245.
- (37) Nieman, J. A.; Ennis, M. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1395.
- (38) Connelly, A. J.; Farrell, F. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1757.
- (39) Ye, F.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3218.
- (40) Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265.
- (41) (a) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897. (b) Kim, S.; Oh, H. C.; Ko, S. J.; Ahn, H. K.; Kim, J. Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.
- (42) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62.
- (43) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581.
- (44) Yamazaki, S.; Iwata, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739.
- (45) Schofield, K.; Simpson, E. C. *J. Chem. Soc.* **1945**, 512.
- (46) Hiroya, S.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.
- (47) Tapia, I.; Alcazar, V.; Grande, M.; Moran, R. *J. Tetrahedron.* **1988**, *44*, 5113.

総括

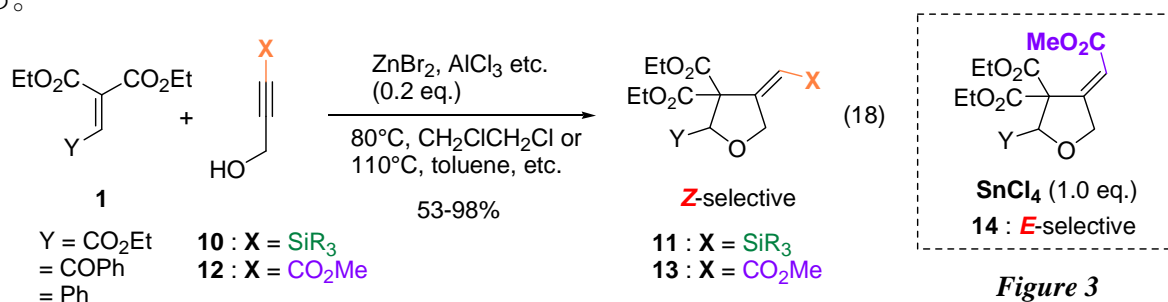
エテントリカルボン酸エステル誘導体 **1** とプロパルギルアミン **2** との反応において、触媒量の InBr_3 存在下、高い収率でピロリジン誘導体を得ることに成功した(eq 16)。置換基 Y に *tert*-ブチルエステルを有するピロリジン合成が達成でき、後の変換が容易である。また本反応では、他の反応条件ではこれまで成功していない1級プロパルギルアミンとの反応も保護基なしに効率良く環化生成物を与えた。このことは、保護・脱保護過程を用いない直接的なプロリン誘導体の合成法となり、プロリン骨格を含む天然物などの合成にも応用が期待できる。

プロパルギルアルコール **4** を求核試薬として用いても、触媒量の ZnBr_2 , InBr_3 両触媒により高収率でテトラヒドロフラン誘導体を得られた(eq 17)。**1** の置換基 Y にエステル・カルボニル基を導入したことでアルキル基・アリール基に比べて反応性が向上した。このことにより、序論でも述べた[3+2]付加環化によるピロリジン・テトラヒドロフラン合成における問題点でもあった過剰量の求核試薬を用いることなく、求電子オレフィンとの1:1での効率的反応を可能とした。本反応により多様なメチレンピロリジン・テトラヒドロフラン合成に適用できた。

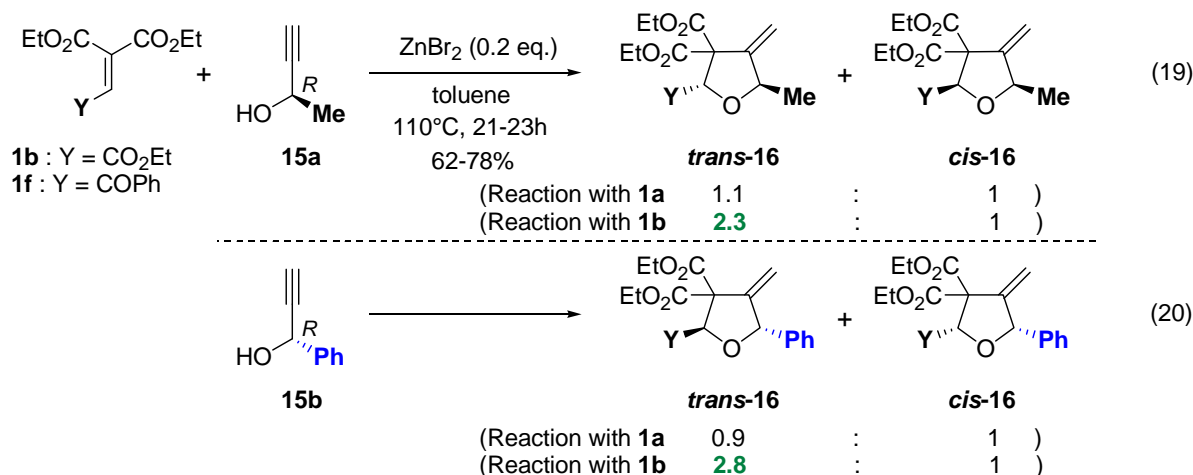


1 と γ -シリル及びエステル置換プロパルギルアルコール **10** 及び **12** との反応を、 ZnBr_2 , AlCl_3 などのルイス酸存在下で行なうと、*Z*-体である置換メチレンテトラヒドロフラン **11** 及び **13** が高収率で得られた(eq 18)。*Z*-シリル置換メチレンテトラヒドロフラン **11** に含まれるビニルシラン部位は、パラジウム触媒を用いた反応などにより、他の官能基への変換へと応用可能である。

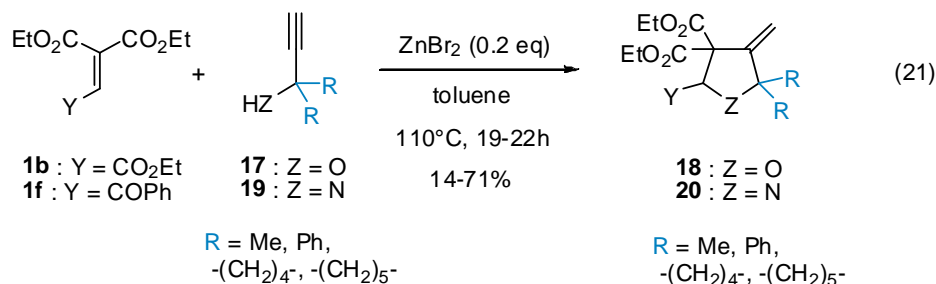
一方、**1** と **12** との反応を SnCl_4 (1.0 当量)存在下で行なった場合に限り、*E*-体 **14** が主生成物として得られ、ルイス酸に依存した選択性が見出された(Figure 3)。この選択性により、ルイス酸を使い分けるだけで、望みの幾何異性を持つ化合物の合成が出来る。



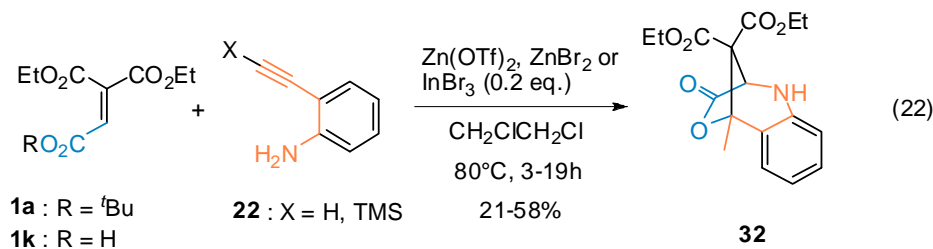
また、キラルな α -1 置換プロパルギルアルコール **15** を求核試薬として用いると、メチレンテトラヒドロフラン誘導体の立体異性体 *trans*-**16** と *cis*-**16** が単一のエナンチオマーとして得られた(eq 19,20)。トランス・シス立体選択性は最高でも 2.8 : 1 という結果であったが、他の方法で合成することは困難であると考えられる光学活性なメチレンテトラヒドロフラン環を得ることに成功した。



α 位が2置換された3級プロパルギルアルコールとの反応では、中程度の収率であったが、シクロアルキル基を有するプロパルギルアルコール **17** 及びアミン **19** との反応では、天然物などに含まれていることも多いヘテロスピロ環化合物が高収率で得られた(eq 21)。本反応により、他の方法では合成が容易でないヘテロスピロ化合物を本反応により合成することが出来た。



プロパルギルアミン誘導体として、*o*-エチニルアニリン **22** を用いた場合、**1a**, **1k** を基質として用いると、 γ -ラクトン環及びキノリン骨格を併せもつ架橋6員環化合物 **32** が得られた(eq 22)。アルキン部にマロン酸エステル部とカルボン酸の両方が反応したと推測されたこの生成物は、種々のキノリン誘導体への変換が可能である。



最後に、本反応の展開として、エテントリカルボン酸エステルのエチルエステルの一つに異なる置換基を用いることによる、不斉4級炭素の創成が挙げられる。本反応は、その不斉創成を伴う環化反応へと展望でき(eq 23)、有機合成において有用な環形成法になり得ると位置づけることができる。



謝辞

研究を遂行するにあたり、終始にわたり御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 垣内 喜代三 教授に深く感謝致します。そして直接御指導、御助言を頂きました奈良教育大学 山崎 祥子 教授には、奈良教育大学学部生・修士生時も併せて7年間に渡った御指導を頂きましたこと、また、奈良教育大学での研究の場を与えて頂きましたことに深く感謝し、深甚なる誠意を表します。報告会やセミナーなどで数多くの有益な御助言を賜りました森本 積 准教授、堤 健 助教、加川 夏子 助教に心から感謝致します。また、博士論文審査をして頂くと共に有益な御助言を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 光情報分子科学講座 河合 壯 教授、同研究科エネルギー変換科学講座 片岡 幹雄 教授に深甚なる誠意を表します。奈良教育大学において本研究を進めるにあたり、実験操作の補助ならびに御助言を頂きました浜中 佐和子 元関西大学工学部教授に深く感謝致します。質量分析及び元素分析にて測定して頂いた浅野間 文夫 技術職員、西川 嘉子 技術職員に深く感謝致します。

最後になりますが、多くの御助言を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 反応制御科学講座 池田 周士郎 博士、槌井 加奈芽 博士、斉藤 慎太郎 博士、古谷 聡健 博士、中村 大輔 博士および奈良教育大学 博士研究員 劉 揚 博士(JST-CREST)に深く感謝致します。また、博士後期課程で共に研究生活を共にした榎本 光伯 氏、木谷 悟 氏、佐藤 耕輔 氏、高橋 良彰 氏、山内 千明 氏、酒井 隼人 氏をはじめとする反応制御科学講座の学生諸氏ならびに奈良教育大学で共に研究に励んだ天野 直也 氏、岩田 ゆう子 氏をはじめとする奈良教育大学有機化学研究室の学生諸氏においては、この研究生活で貴重な時間や体験を共有して頂き、心より御礼申し上げます。

2008年 森川 智史