

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	チタン化合物を用いる分子内求核反応
Title(English)	
著者(和文)	吉田幸生
Author(English)	Yukio Yoshida
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第3505号, 授与年月日:1997年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第3505号, Conferred date:1997/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

—平成8年度博士論文—

# チタン化合物を用いる分子内求核反応

東京工業大学 生命理工学研究科  
バイオテクノロジー専攻 94D23256  
佐藤史衛研究室

吉田 幸生

## 目次

略語表	1
第1章 緒論	2
References	8
第2章 2価チタン化合物を用いる環状アレニル、ホモプロパルギルアルコールの合成	
2-1 緒言	10
2-2 結果と考察	13
Experimental Section	24
References	33
第3章 2価チタン化合物を用いる光学活性アレン化合物の分子内求核アシル置換反応	
3-1 緒言	35
3-2 結果と考察	38
Experimental Section	46
References	59
第4章 イミンチタン錯体の合成とその分子内求核アシル置換反応への応用	
4-1 緒言	63
4-2 結果と考察	66
4-3 結果と考察	70
Experimental Section	76
References	94
第5章 総括	95
発表論文リスト	96
謝辞	98

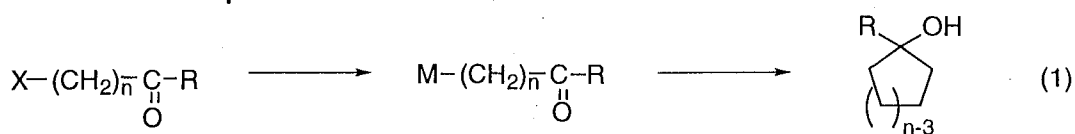
## 略語表

Ac	acetyl, CH <sub>3</sub> CO-	Me	methyl
aq.	aqueous solution	min	minute(s)
Bu	butyl	mL	1 mL = 1 cm <sup>3</sup>
cat	catalytic	mmol	millimol
conc.	concentrated	<i>n</i> -	normal
Cp	cyclopentadienyl	NMR	nuclear magnetic resonance
Ed.	edition	Ph	phenyl
equiv.	equivalent	Pr	propyl
Et	ethyl	q	quartet
<i>et al.</i>	et alii (and others)	quant	quantitative
<i>etc</i>	et cetera (and so on)	r. t.	room temperature
h	hour(s)	s	singlet
<i>i</i> -	iso	sat.	saturated
<i>ibid</i>	ibidem (in the same space)	t	triplet
<i>idem</i>	the same	<i>t</i> -	tertiary
<i>i.e.</i>	that is	temp.	temperature
<i>in situ</i>	in (the) site	THF	tetrahydrofuran
IR	Infrared	TLC	thin layer chromatography
m	multiplet	TMS	trimethylsilyl
M	molar (1 M = 1 mol / l)	Tol	toluene
M	metal		

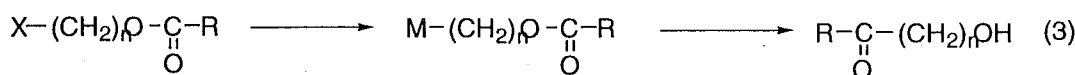
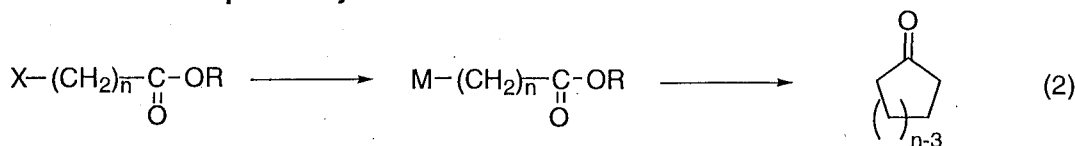
## 第1章 緒論

分子内での炭素-炭素結合生成反応は、即ち、炭素環状化合物の合成反応であり、天然物や生理活性化合物の合成には欠かせない重要な反応の一つである。従って、新規な、しかも位置、立体、官能基に対する選択性の高いこの種の反応を開発することは有機合成上大変意義深い。カルボニル基に対する分子内求核付加および分子内求核置換反応（以下、分子内求核反応と略す）は分子内で発生した炭素求核種が、カルボニル基へ求核攻撃し、環状アルコールや環状カルボニル化合物を与える反応であり、合成上基本的かつ重要な反応である。例えば、前者では分子内アルドール付加反応<sup>1</sup>、後者では分子内 Claisen 反応（Dieckmann 反応<sup>2</sup>）がよく知られており、天然物や生理活性化合物の合成に広く利用されてきた。しかし、これらの例は大変発生しやすい求核種、即ち、カルボニル基によって安定化されたアニオンを用いることで達成された反応であり、式1～3に示した様に、カルボニル基を有するハロゲン化物等からカルボニル基に反応しない条件でアニオン種を発生させ、分子内でのみ求核付加あるいは求核置換反応を進行させることは非常に難しい。さらに式2、3に示した分子内求核アシル置換(INAS)反応では、基質より反応性の高いカルボニル基が生成するため、より困難な反応である。

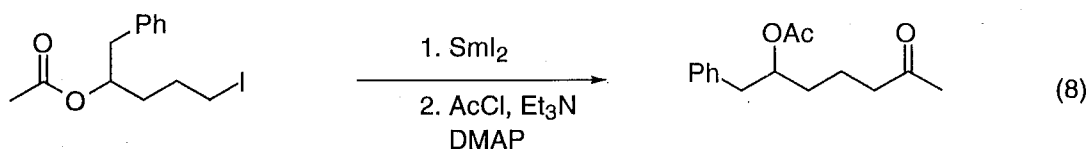
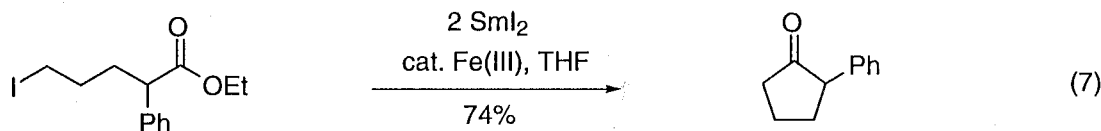
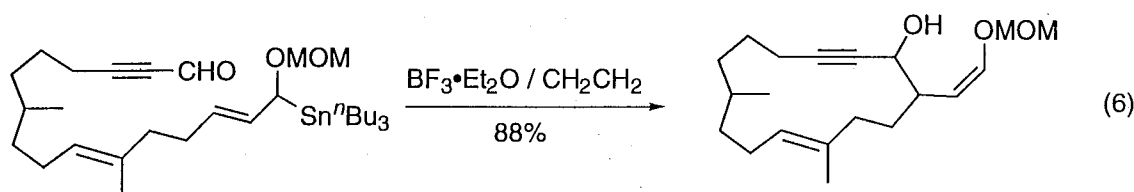
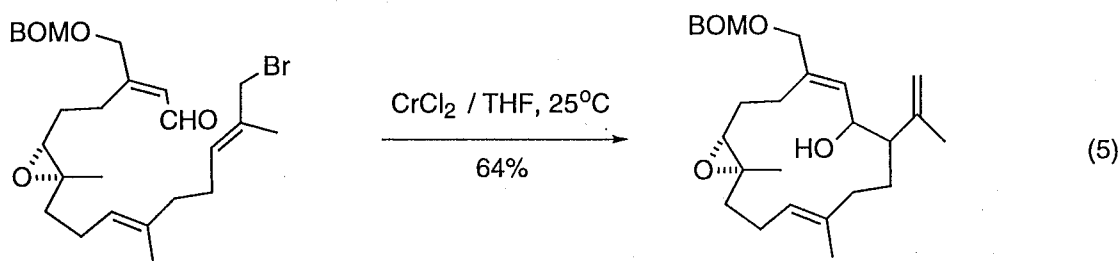
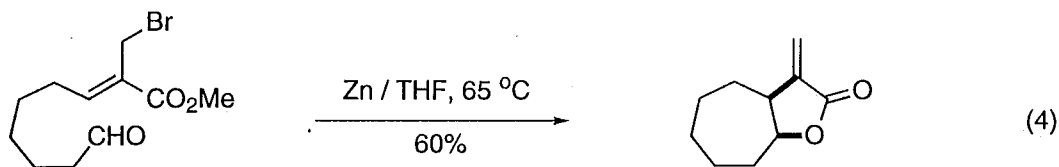
### Intramolecular Nucleophilic Addition Reaction



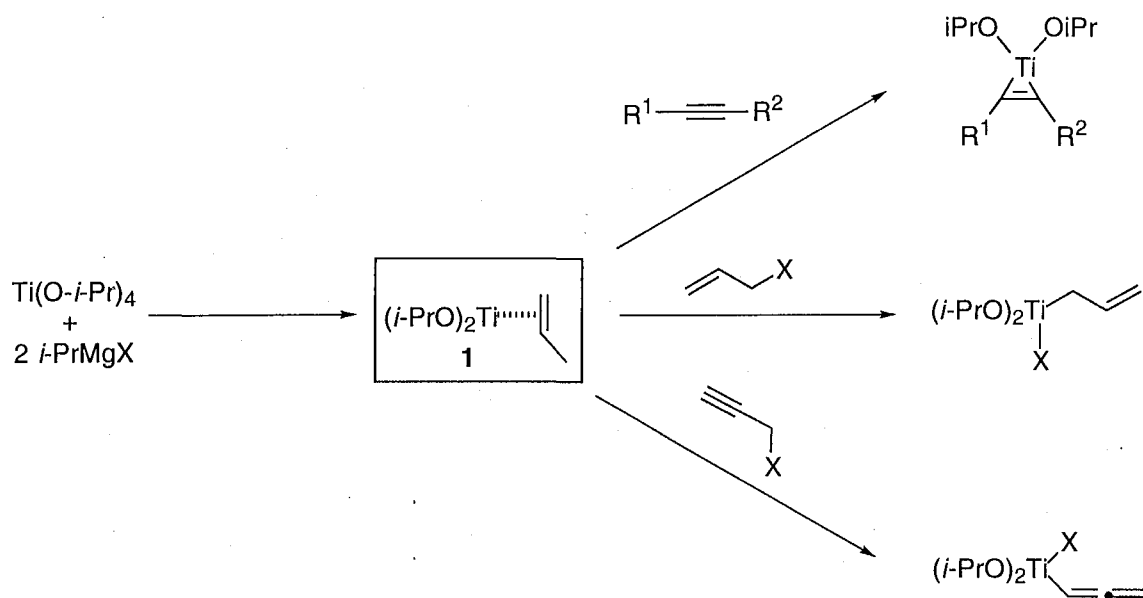
### Intramolecular Nucleophilic Acyl Substitution Reaction



これらの分子内求核反応を達成するためには、有機金属化合物の反応性をうまく利用することが鍵となっている。以下にその例を示す。式1の例としては式4～6に示すように亜鉛<sup>3</sup>、クロム<sup>4</sup>、スズ<sup>5</sup>等から合成したアリル金属とアルデヒドとの分子内求核付加反応が知られており、マクロリドやテルペン等の大、中環状化合物の合成に利用されている。また、式2、式3の例では、MolanderらがSmI<sub>2</sub>を用い、これまで難しいとされてきたINAS反応を確立した(式7<sup>6</sup>、8<sup>7</sup>)。式8は合成容易な酸素上のカルボニル基を炭素上へ転位する反応であり、環状化合物合成とは異なる意味で合成上有用な反応である。このように各種有機金属化合物の反応性を利用することにより、分子内求核反応はかなりの進歩を遂げた。しかし、より多くの化合物の合成に対応するために、新規かつ実用的な合成法の開発は未だ強く望まれている。

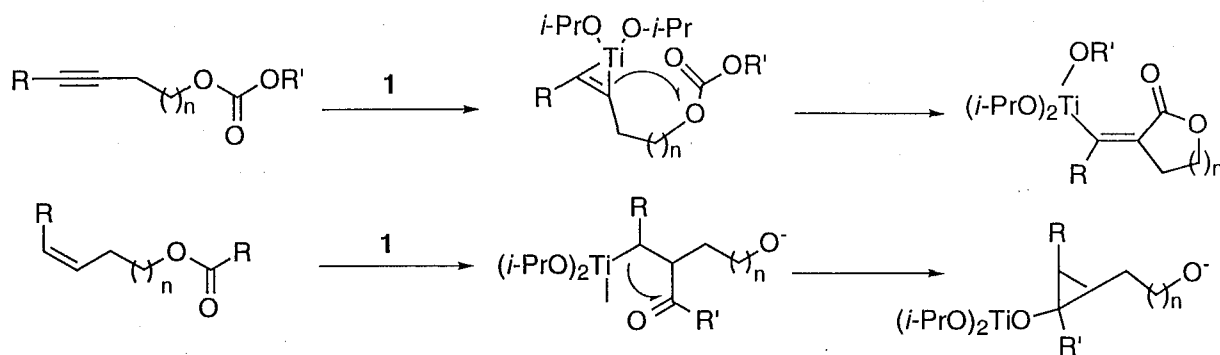


さて、当研究室では $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ と2当量の $^i\text{PrMgX}$  ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ )との反応から容易に2価チタン錯体 ( $\eta^2\text{-propene}$ ) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$  **1** を発生させることに成功し、これが有機合成上有用な反応剤となることを見いだしている<sup>8</sup>。即ち、Scheme 1に示すように**1**はアルキン<sup>8b</sup>やアリール<sup>8a</sup>またはプロパルギル化合物<sup>8c</sup>と反応して定量的に有機チタン化合物を与えることを報告している。



Scheme 1

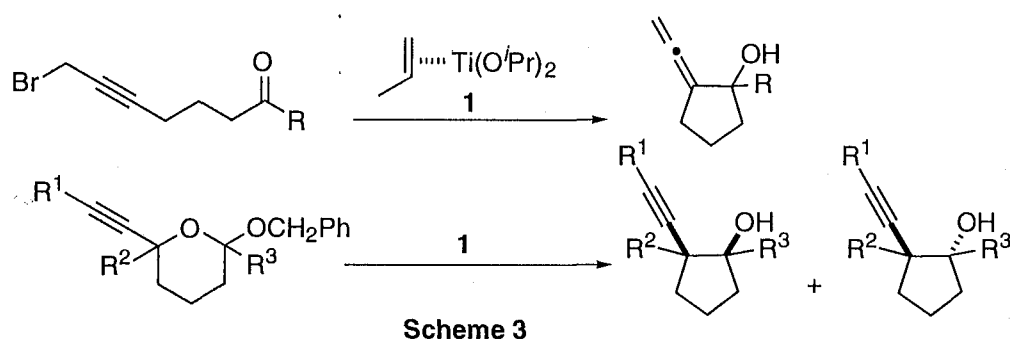
また、この反応はトランスメタル化<sup>9</sup>を経由せず、直接有機チタン化合物を得る方法であるため、官能基を有する有機チタン化合物の合成が可能となった。その結果、Scheme 2に示すように、**1**とアルキニル炭酸エステルやアルケニルエステルからINAS反応が進行することを見いだしている<sup>8f,g,h</sup>。



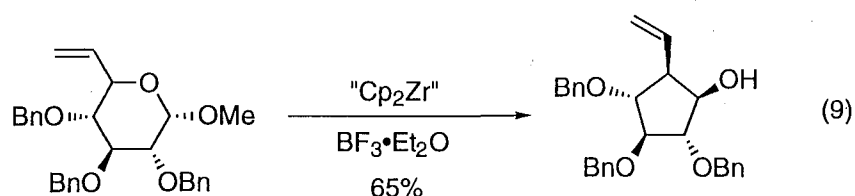
Scheme 2

さて、冒頭で述べたように分子内求核反応は有機金属化合物の反応性をうまく利用することによってはじめて達成することができる。そこで、筆者はこのINAS反応に見られるように官能基を有する有機チタン化合物から新たな分子内求核反応を開発できないものかと考え研究をおこなってきた。その成果をまとめたものが本論文である。以下に概要を述べる。

既に、当研究室では**1**とプロパルギル誘導体との反応からアレニル及びプロパルギルチタン化合物を位置選択的に発生させ、これをアルデヒドやケトンと反応させることで、ホモプロパルギルアルコールやアレニルアルコールを収率よく得ることに成功している。そこで筆者は、Scheme 3 に示すように、これを分子内反応に応用した場合、環状アレニルアルコールや環状ホモプロパルギルアルコールのよい合成法になるのではないかと考えた。



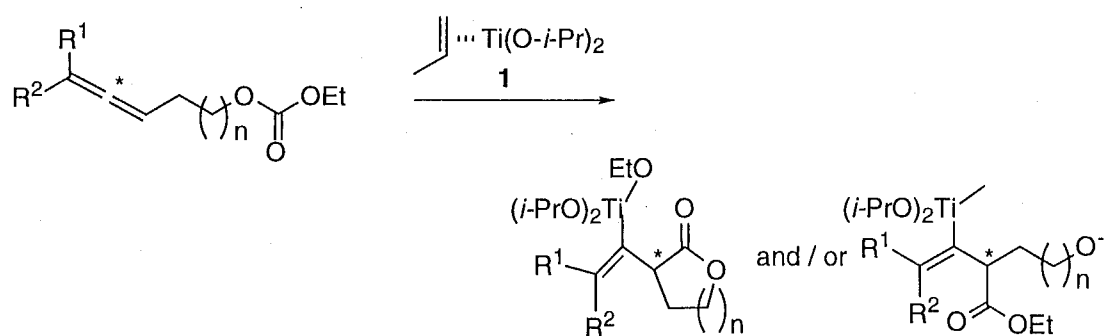
また、式9に示すように田口らはジルコノセンと糖誘導体との反応からアリルジルコニウム化合物を発生させ、これを用いて分子内求核反応<sup>10</sup>をおこなっているが、アレニル及びプロパルギルジルコニウムによる分子内求核反応は未だ例がない。





また、他の有機金属に関しても、分子内求核反応によりこれら環状アルコールをそれぞれ合成する方法はあまり例がないことから、このような反応を開発することは合成的に意義深い。第2章では、分子内にカルボニル基を有するプロパルギル化合物と2価チタン化合物との反応により環状アレニルアルコールや環状ホモプロパルギルアルコールの効率的合成法を開発した結果について述べる。

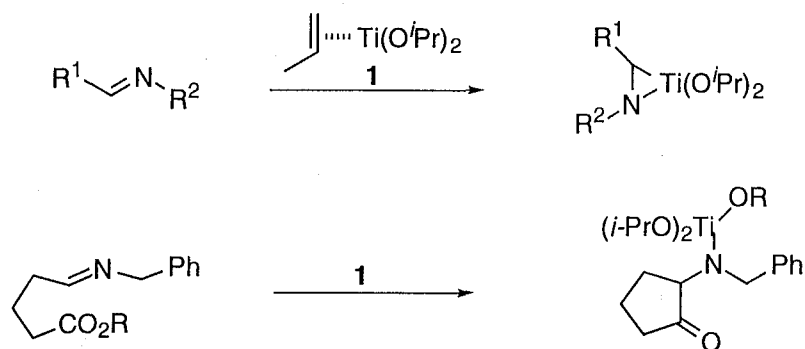
さて、これまでに当研究室では2価チタン化合物を用いて様々な光学活性体の合成法を開発してきた。その中で先に述べたINAS反応では、アミノ酸から誘導した基質と2価チタン化合物との反応により光学活性含窒素ヘテロ環を合成することに成功し、これを天然物合成に応用している。そこで筆者はScheme 4に示すように、アセチレンやオレフィン等と同様にアレンでもINAS反応が可能であれば、軸不斉をもつアレン化合物から光学活性体の合成に展開することができるのではないかと考えた。第3章ではまず、ラセミのアレニル炭酸エステルと2価チタン化合物からINAS反応が立体選択的に収率よく進行することを明らかにした。さらに光学活性アレニル炭酸エステルを原料とし、同様の反応により光学活性 $\beta$ ,  $\gamma$ -オレフィンエステルの合成に成功したことを述べる。



Scheme 4

これまでINAS反応はアセチレン、オレフィン及びアレン等の炭素-炭素不飽和結合をもつ化合物を用いておこなわれてきた。さらに筆者はこの反応をイミン化合物に応用した場合、新たな反応が開発できるのではないかと考えた。即ち、この反応は $\alpha$ -アミノカ

ルボアニオンの求核アシル置換反応という従来全く例のない反応であり、これを開発することは有機合成上意義深い。第4章ではまず、イミンと2価チタン化合物との反応からイミン-チタン錯体の合成を検討することからはじめた。そして、この錯体と様々な求電子剤との反応について考察し、この知見をもとにINAS反応へと応用した結果について述べる。



Scheme 4

## References and Notes (Chapter 1)

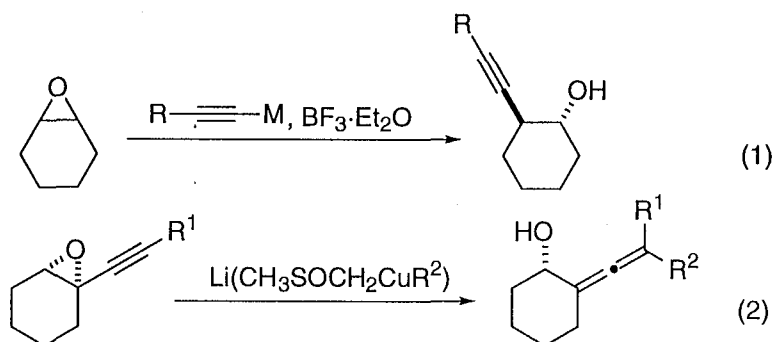
- (1) Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Org. React.* **1968**, *16*, 1. English, J.; Barber, G. *W. J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3310. Meyers, A. I.; Nazarenko, N. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 175. Wiesner, K.; Musil, V.; Wiesner, K. *J. Tetrahedron Lett.* **1968**, 5643. Kraus, G. A.; Roth, B.; Frazier, K.; Shimagaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1114. Taylor, M. D. Minaskanian, G.; Winzenberg, K. N.; Santone, P.; Smith III, A. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3960.
- (2) Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. React.* **1967**, *15*, 1. Pinkney, P. S. *Org. Synth.* **1943**, *2*, 116. Prill, E. A.; McElvain, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1233. Newman, M. S.; McPherson, J. L. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1717. Ferris, J. P.; Miller, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1325. Hurd, R. N.; Shah, D. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 390.
- (3) Semmelhack, M. F.; Wu, E. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3384. Semmelhack, M. F.; Yamashita, A.; Tomesch, J. C.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5565.
- (4) Still, W. C.; Mobilio, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4785.
- (5) Marshall, J. A.; Crooks, S. L.; DeHoff, B. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1616. Marshall, J. A.; Gung, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1657.
- (6) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7216. Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
- (7) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5821.
- (8) a) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881. b) Harada, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3203. c) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 3207. d) Urabe, H.; Hata, T. Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 4261. e) Gao, Y.; Harada, K.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 5913. f) Kasatkin, A.; Okamoto, S.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 6075. g) Kasatkin, A.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 6079. h) Okamoto, S.; Kasatkin, A.; Zubaidha, P. K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2208.

- (9) Furuta, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2768.
- (10) Ito, H.; Motoki, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8835. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7639. Ito, H.; Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5469.

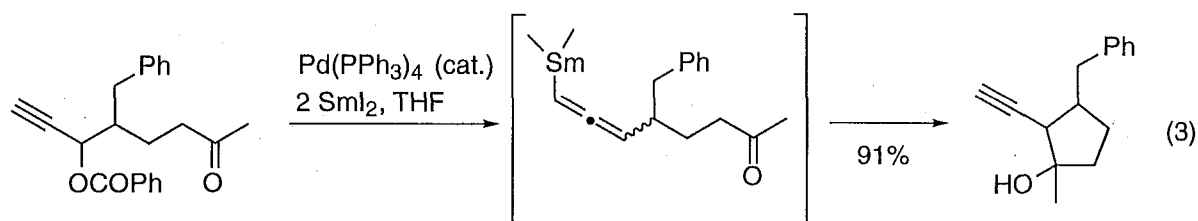
## 第2章 2価チタン化合物を用いる環状アレニル、ホモプロパルギルアルコールの合成

### 2-1 緒言

環状ホモプロパルギルアルコールやアレニルアルコールは天然物や生理活性化合物の中によく見られる部分構造<sup>1</sup>であり、有機合成上有用な中間体としてこれまで様々な合成法が報告されている。一般にこれらの化合物は分子間反応によって合成されている。即ち、環状ホモプロパルギルアルコールは式1に示すように対応する環状エポキシ化合物をルイス酸存在下、アルキニル金属を用いる開環反応によって合成されている<sup>2</sup>。また、環状アレニルアルコールは式2に見られるように環状プロパルギルエポキシドを有機銅反応剤によりS<sub>N</sub>2'型の反応で開環することにより合成されている<sup>3</sup>。

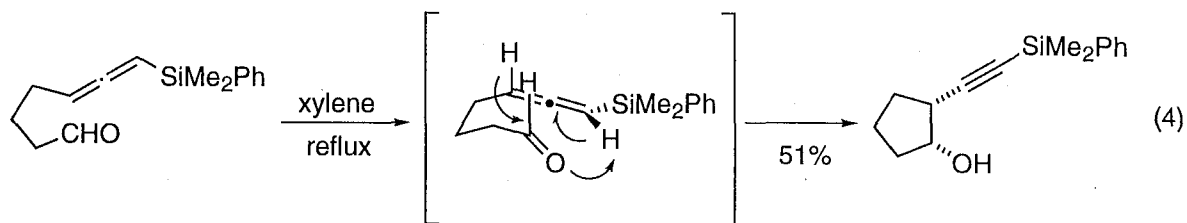


これに対して、分子内求核付加反応によりこれらの環状化合物を構築する方法は少なく、以下の3法が報告されている。即ち、Aurrecoecheaらは式3に示すように触媒量の  $Pd(PPh_3)_4$  存在下、アルキニルエステルと2当量の  $SmI_2$  から位置選択的にアレニルサマリウムを発生させ、これが分子内のカルボニル基に対し求核付加することにより、環状ホモプロパルギルアルコールを得ることに成功している<sup>4</sup>。

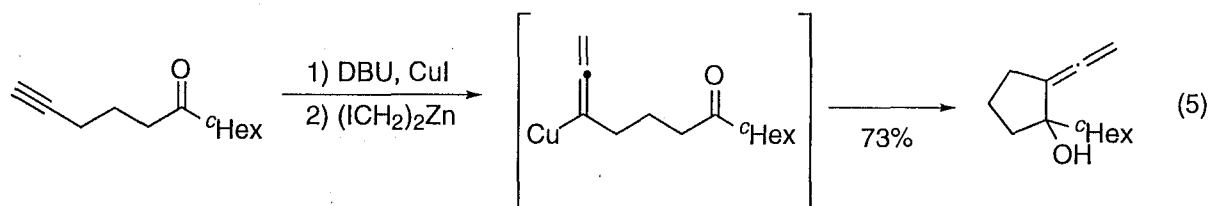


また、Weinrebらは式4に示すようにアルデヒド基を有するアレニルシラン化合物から分子内エン反応により立体選択的な環化反応をおこない、環状ホモプロパルギルアルコール

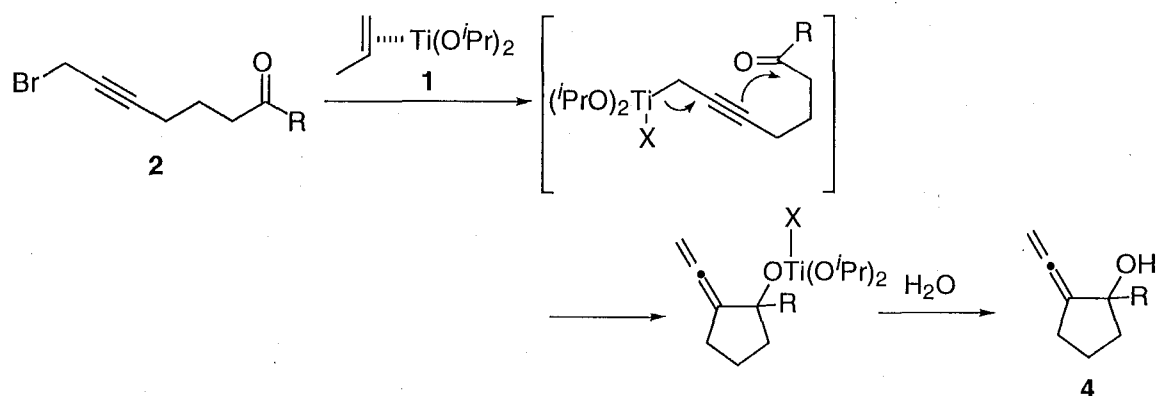
コールを合成している<sup>5</sup>。



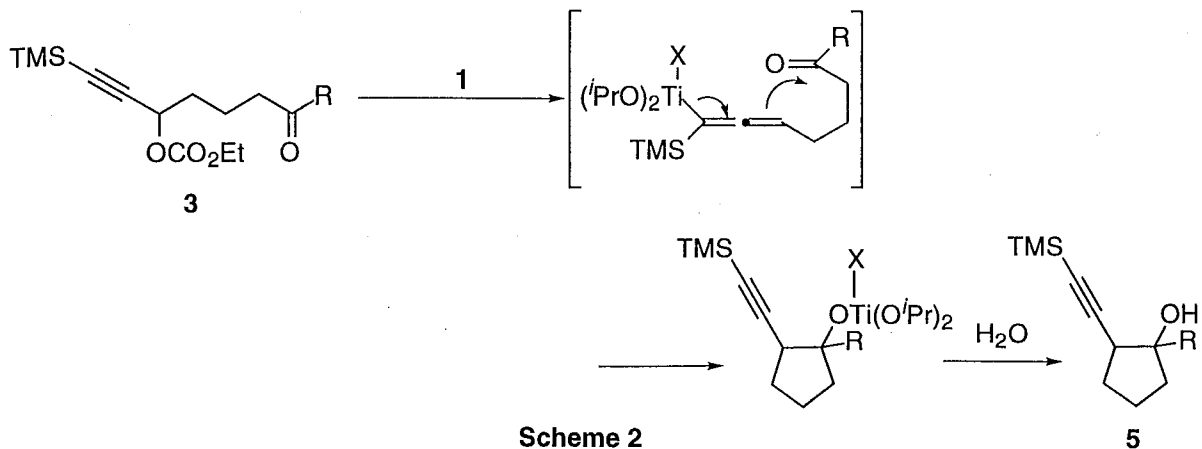
さらに、Knochel らはアルキニル銅試薬と  $(\text{ICH}_2)_2\text{Zn}$  との反応からアレニル銅試薬を合成し、これが分子内のケトンに対し求核付加反応をおこすことにより、環状アレニルアルコールが合成できることを見いだしている (式5)<sup>6</sup>。



さて、当研究室では  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4 / 2 \text{ } ^i\text{PrMgX}$  による二価チタン化合物の発生法を開発し<sup>7</sup>、プロパルギル誘導体から位置選択的にアレニル及びプロパルギルチタン化合物がそれぞれ収率よく合成できることを報告している<sup>7c</sup>。この方法はトランスメタル化を経由しないチタン化合物の合成法であるため、従来法<sup>8</sup>では合成できないような官能基を有するアレニル及びプロパルギルチタン化合物の合成が可能となった。そこで筆者はScheme 1 及び2に示すように分子内にカルボニル基をもつプロパルギル化合物 **2** 及び **3** と二価チタン化合物との反応から、アレニル及びプロパルギルチタン化合物を発生させ、これが分子内求核反応をおこすことにより、環状アレニルアルコール及び環状ホモプロパルギルアルコールをそれぞれ合成できるのではないかと考えた。

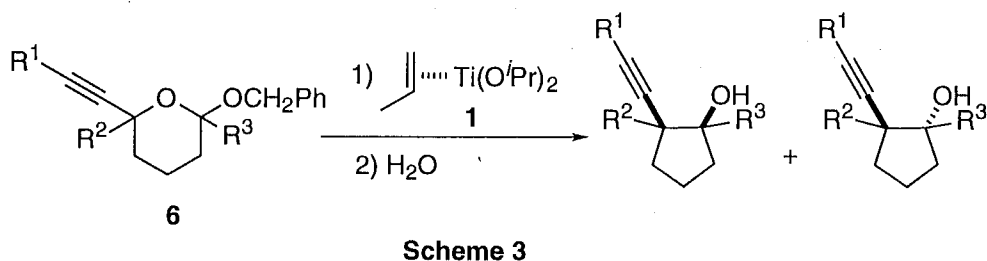


Scheme 1



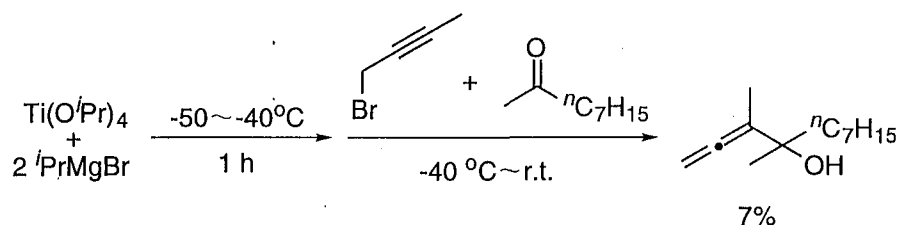
ところで、これまで2価チタン化合物の発生は基質存在下でおこなっていたが、この方法では、Grignard 試薬とアルデヒドやケトンが直接反応するため、基質非存在下で2価チタン化合物の発生を検討することからはじめた。その結果、2 から分子内求核反応により環状アレニルアルコール 4 を収率よく合成することに成功した。しかし、3 から環状ホモプロパルギルアルコール 5 を得ることができなかった。

そこで筆者は Scheme 3 に示すように 3 と合成的に等価である基質 6<sup>4, 9</sup>について同様に検討したところ、目的とする環状ホモプロパルギルアルコールを良好な収率で合成することができた。本章では以上の結果について述べる。



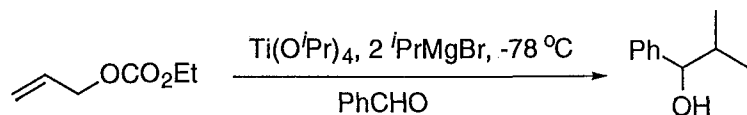
## 2-2 結果と考察

分子内にケトンやアルデヒド基をもつプロパルギル化合物から分子内求核反応を試みる際、問題点が1つある。即ち、基質存在下で2価チタン化合物を発生させると $i\text{PrMgBr}$ がアルデヒド及びケトン基と直接反応してしまう。そこで、あらかじめ2価チタン化合物を発生させた中へ基質を加えることを考えた。まず、基質をあとから加える方法で、アレニル及びプロパルギルチタン化合物を合成できるかについて検討した。即ち、1.4当量の $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ の $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液中に $-50^\circ\text{C}$ で2.7当量の $i\text{PrMgBr}$ を滴下し、 $-50\sim-40^\circ\text{C}$ で一時間攪拌した。この溶液中に1.0当量の4-bromo-2-butyneと1.0当量の2-nonanoneの $\text{Et}_2\text{O}$ 溶液を $-40^\circ\text{C}$ で加え、室温まで2時間かけて昇温したところ、複雑な混合物を与え、目的とするアレニルアルコールはほとんど得ることができなかった (Scheme 1)。



Scheme 1

この結果から2価チタン化合物が $-50\sim-40^\circ\text{C}$ では安定に存在できず、様々な活性種へと変化してしまうため、複雑な混合物を与えるのではないかと考えた。そこで、次に低温下で2価チタン化合物を発生させることを考えたが、Scheme 2に示すように当研究室ではアリルチタン化合物<sup>7a</sup>の合成法を開発する際に $-78^\circ\text{C}$ では2価チタン化合物がほとんど発生しないという結果を得ていた。

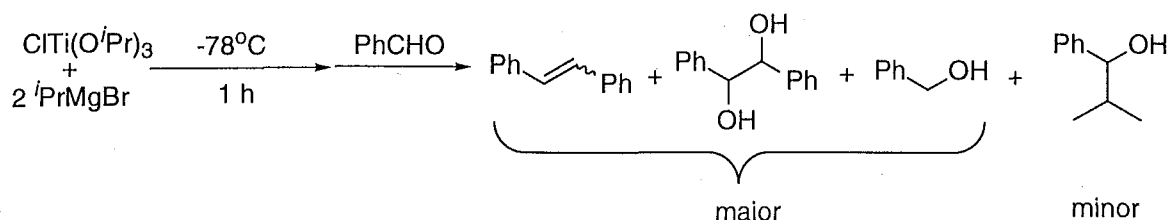


Scheme 2

さて、当研究室の2価チタン化合物の発生法は $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ の他に $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ からも可能である<sup>7a</sup>。そこで、Scheme 3に示す様に、 $-78^\circ\text{C}$ で $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ から2価チタン化合物が

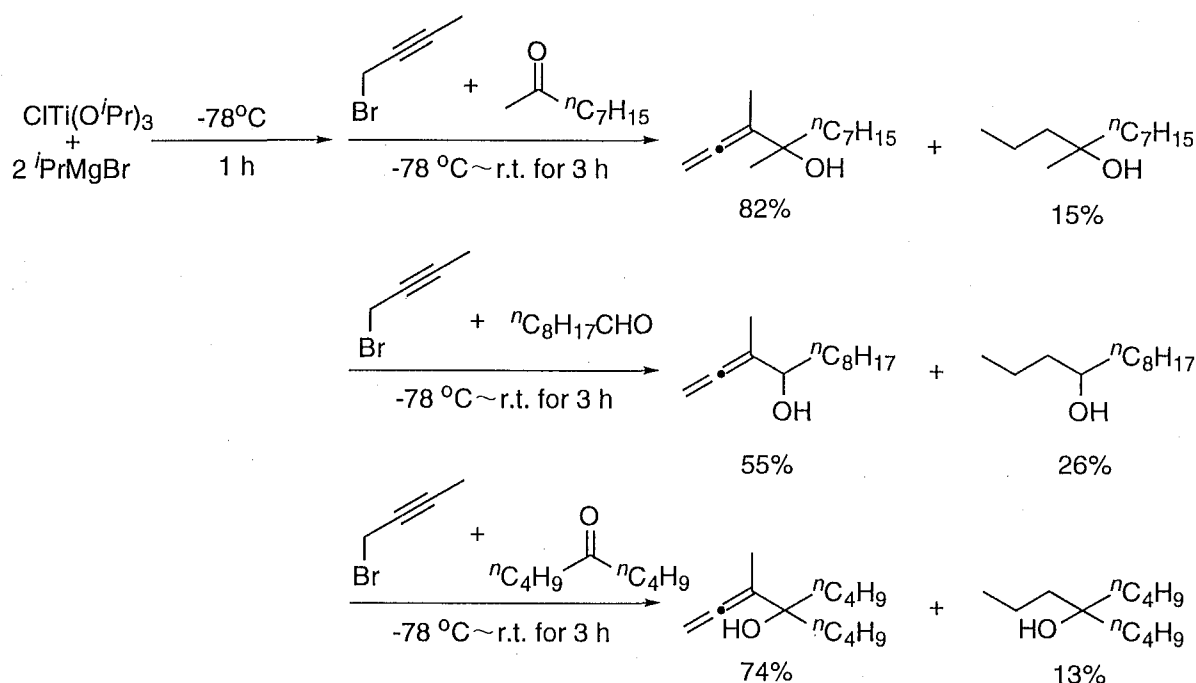


合成できるかを検討したところ、ベンズアルデヒドのMcMurry 反応<sup>10</sup>が進行し、低温での2価チタン化合物の発生が示唆された。



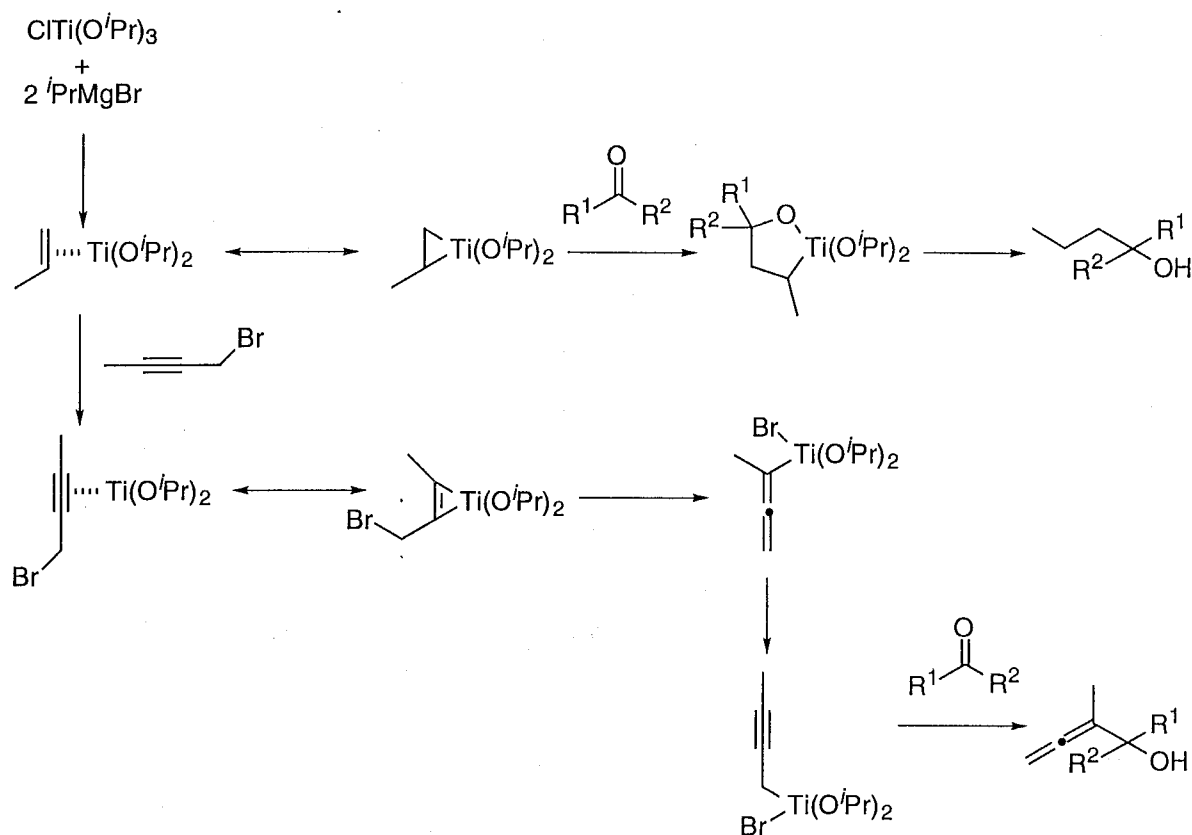
Scheme 3

ゆえに、この結果を参考にし、先の実験を再びおこなった。即ち、Scheme 4 に示すように1.4 当量の  $\text{CITi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液中に  $-78^\circ\text{C}$  で 2.7 当量の  $^i\text{PrMgBr}$  を滴下し、この温度で一時間攪拌した。この反応溶液中に 1.0 当量の 4-bromo-2-butyne と 1.0 当量の 2-nonanone の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液を  $-78^\circ\text{C}$  で加え、室温まで 3 時間かけて昇温したところ、目的とするアレニルアルコールを 82% の収率で得ることに成功した。同様の方法で 2-nonanone の代わりに nonanal や 5-nonanone を用いた場合も良好な収率で対応するアレニルアルコールを得ることができた。



Scheme 4

この時、いずれの場合もアレニルアルコールの他にカルボニル基へプロピル基が導入した副生成物を得た。これは、Scheme 5 に示すように、プロパルギルチタン化合物が生成する前に、カルボニル化合物が直接2価チタン化合物と反応したため、副生成物を与えたと思われる。

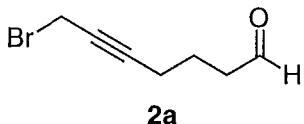
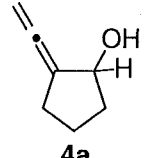
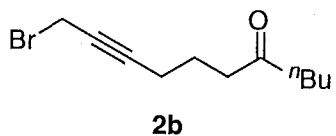
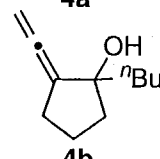
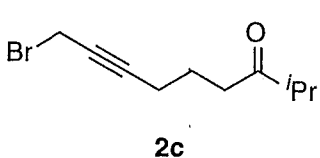
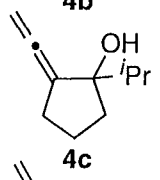
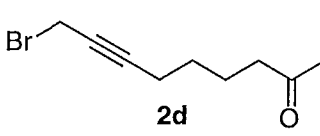
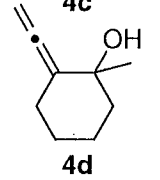


Scheme 5

以上の結果から分子内反応は可能であると考え、同一分子内に両官能基をもった反応基質を合成し、分子間の実験から得た反応条件で分子内求核付加反応を行うことにした。その結果を Table 1 に示す。ケトン基をもつプロパルギル化合物 **2b**、**2c** については五員環のアレニルアルコール **4b**、**4c** を 65%、70% と良好な収率で得ることができた。また、このとき若干量プロピル基が導入した化合物を与え、完全に副反応を押さえることはできなかった。一方、アルデヒド基をもつ基質 **2a** を用いた場合、目的とする環化生成物は全く得られなかった。これはケトン基に比べ、アルデヒド基の方が立体障害が小さいため、2価チタン化合物との分子間反応が優先的に進行したためであると考えている。

ケトン基をもつ基質がこの分子内環化反応に有効であることが明らかとなったので、六員環のアレニルアルコールをを与える基質 **2d** についてさらに検討した。しかしながら、五員環の場合よりも環化しずらいためか、環化生成物 **4d** は19%しか得られなかった。

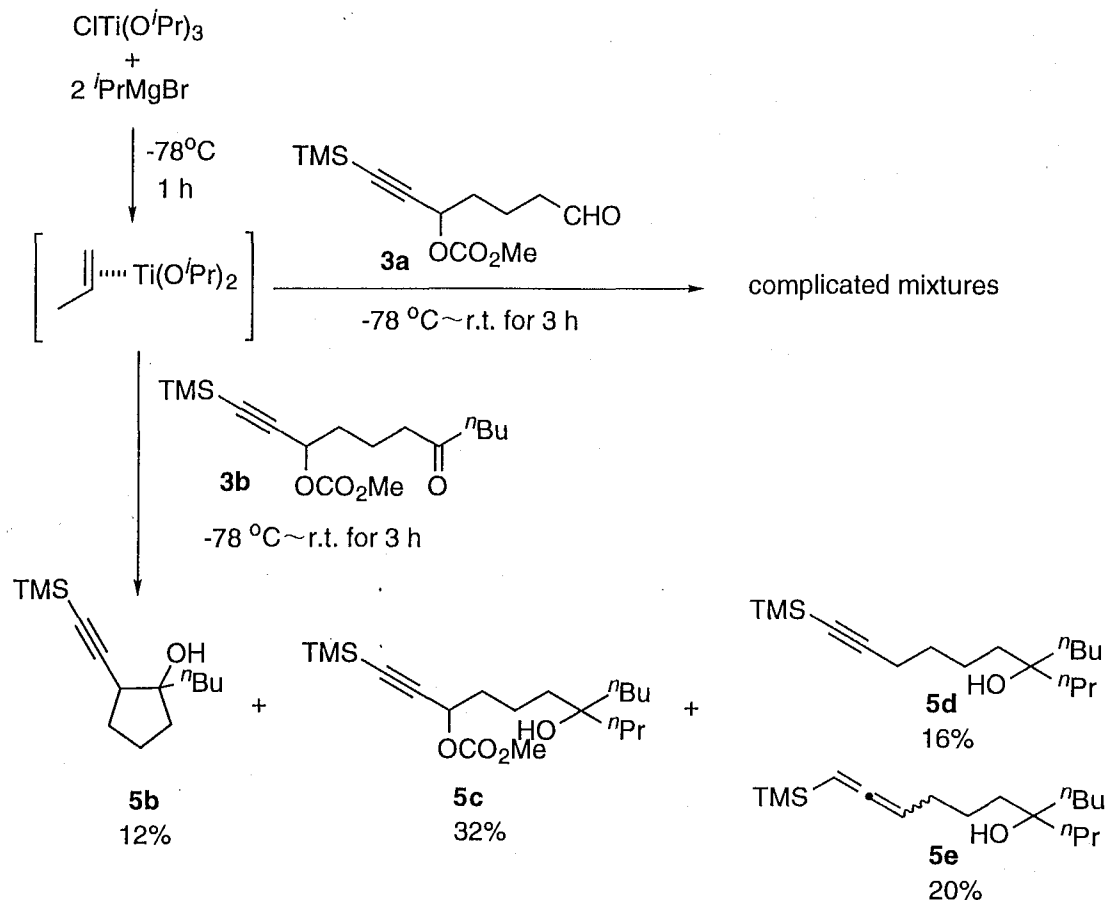
**Table 1.** ( $\eta^2$ -Propene)Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>2</sub>-Mediated Cyclization of Propargyl Compounds.<sup>a</sup>

Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1			trace <sup>b</sup>
2			65
3			70
4			19

<sup>a</sup>The reaction was carried out in Et<sub>2</sub>O at -78 °C to room temperature for 3 h with reactant ratio **2** : ClTi(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub> : <sup>*i*</sup>PrMgBr = 1 : 1.5 : 3.0. <sup>b</sup>The reaction gave a complicated mixture.

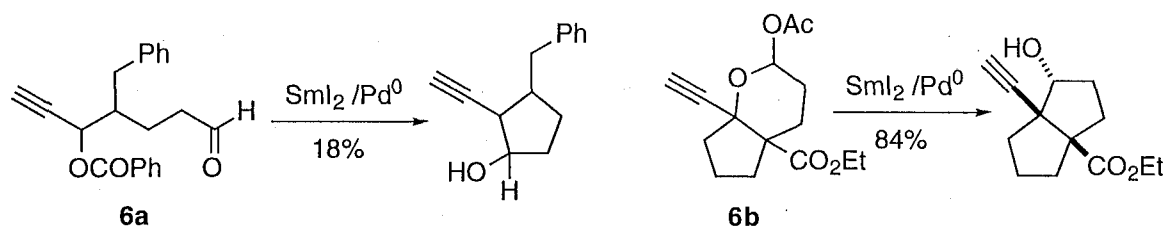
続いて、環状ホモプロパルギルアルコールを与える基質を合成し、この分子内求核反応について検討した。その結果を Scheme 6 に示す。これまでと同様の実験操作でまず、アルデヒド基をもつ化合物 **3a** について反応をおこなったところ、基質 **2a** のときと同様に環化生成物は全く得られなかった。また、ケトン基をもつ基質 **3b** の場合、目的とする環状ホモプロパルギルアルコール **5b** を得ることはできたが、収率 12% と大変低かった。このとき副生成物としてケトン基へプロピル基が導入した化合物 **5c** 及び導入後、アレニルチタン化合物が形成され、これが加水分解した化合物 **5d**、**5e** を得た。この結

果は、2価チタン化合物とケトン基の反応がアレニルチタン化合物の形成よりもはやく進行することを示しており、この基質からこれ以上、収率よく環化反応を進行させることは困難であると考えた。



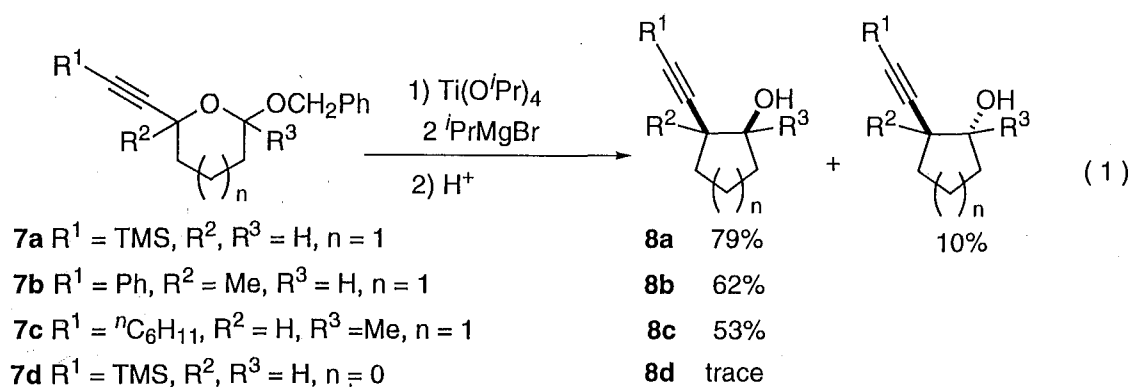
Scheme 6

ところで、Scheme 7 に示すように、Aurrecoecheaらは  $\text{SmI}_2$  を用いるプロパルギル化合物の分子内求核反応で、**6a** のアルデヒド基をアセタールで保護した環状化合物 **6b** を用いて収率の向上に成功している<sup>4</sup>。



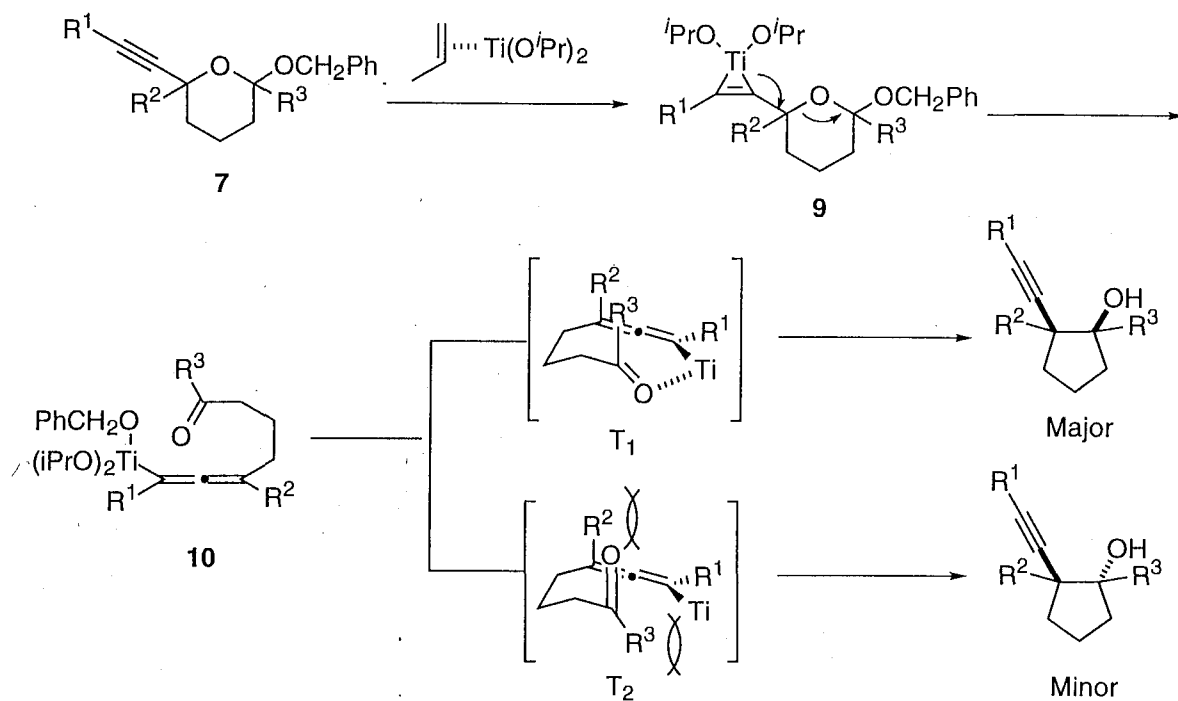
Scheme 7

そこで、筆者もこのような基質を用い、環状ホモプロパルギルアルコールを合成することにした。この基質の場合、アルデヒド基やケトン基が保護されており、Grignard 試薬とカルボニル基が直接反応する恐れがないため、従来法通り反応を行うことにした。即ち、1.0 当量の基質と1.4 当量の  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  の  $\text{Et}_2\text{O}$  混合溶液中に  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  で 2.7 当量の  $^i\text{PrMgBr}$  を滴下し、 $-50\text{ }^\circ\text{C}$  で一時間攪拌した。さらに一時間かけて室温まで昇温し、反応終了後この溶液中に  $1\text{N HCl}$  水溶液を加え、クエンチした。その結果を式 1 に示す。



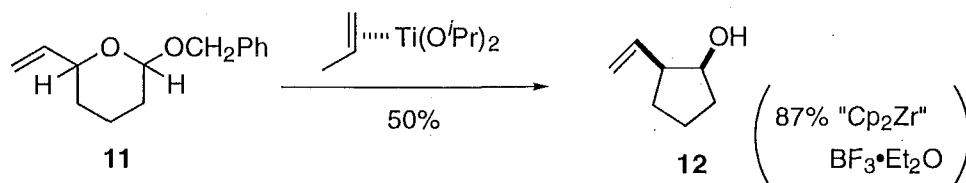
基質 **7a**~**c** は良好な収率で目的とする環状ホモプロパルギルアルコールを得ることができた。しかし、基質 **7d** は分子内求核反応が全く進行せず、複雑な化合物を与えた。立体選択性については  $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  が H である基質 **7a** の場合、シス体が 79%、トランス体が 10% とシス選択的に反応が進行した。さらに、**7b** や **7c** のように  $\text{R}^2$  もしくは  $\text{R}^3$  の一方にメチル基を有する基質を用いた場合、アルキニル基と水酸基の立体を完全にシス体へ制御することができた。この結果を反応機構から次のように考察した。即ち、Scheme 8 に示すように 2 価チタン化合物がプロパルギル化合物 **7** と反応してチタナシクロプロペン化合物 **9** を生成し、さらにアルコキシ基が脱離して、アレニルチタン化合物 **10** を与える。**10** がカルボニル基と反応するとき、 $\text{T}_1$ 、 $\text{T}_2$  の遷移状態が考えられるが、シス体を与える  $\text{T}_1$  の方はキレート型の遷移状態をとり、反応が活性化されるのに対し、トランス体を与える  $\text{T}_2$  の方はこの状態をとりづらい。このような理由からシス選択的に反応が進行すると思われる。また、 $\text{R}^2$  や  $\text{R}^3$  がメチル基となるとカルボニル基やチタンとの立体的な反発が生じるため、さらに  $\text{T}_2$  の状態をとることが困難となり、シス体の

みが生成物として得られたと考えている。なお、**8** の立体化学は<sup>1</sup>H NMR によるNOE 測定をおこない決定した。

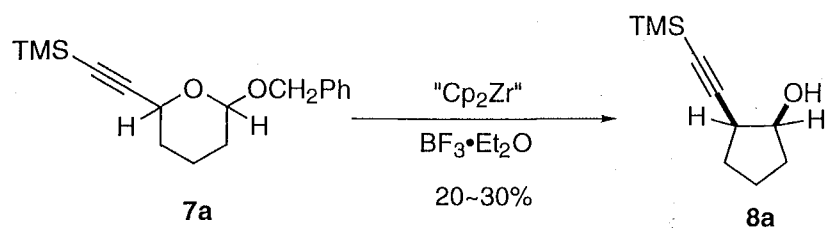


Scheme 8

また、田口らはジルコセンを用いてビニル基を有するテトラヒドロピラン誘導体 **11** の分子内求核付加反応をおこなっているが<sup>9</sup>、この基質についても筆者の方法が適用できるかについて検討をおこなった(Scheme 9)。その結果、ジルコノセンを用いる方法ほど高い収率ではないが、環化生成物 **12** を得ることができた。一方、基質 **7a** を用いて田口らの方法により環化を試みたところ、複雑な混合物を与え、生成物の収率は 20 ~ 30% 程度であった(Scheme 10)。このことから筆者の方法は環状ホモプロパルギルアルコールのよい合成法であることがわかった。



Scheme 9

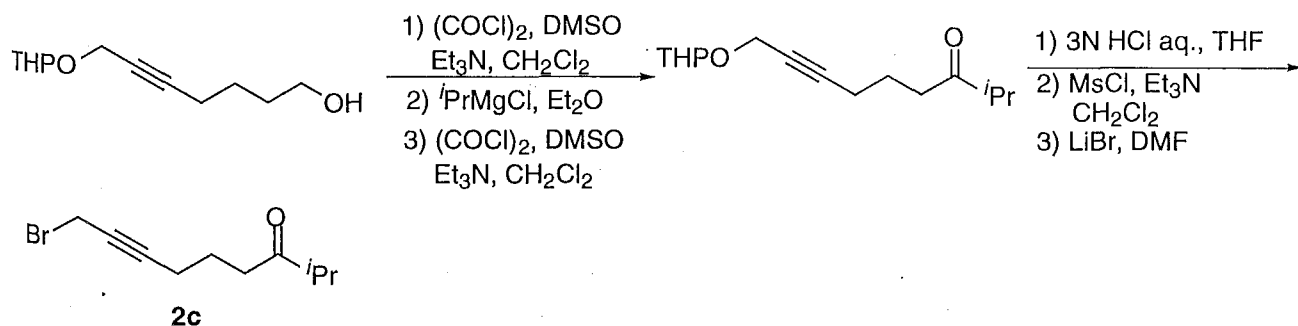
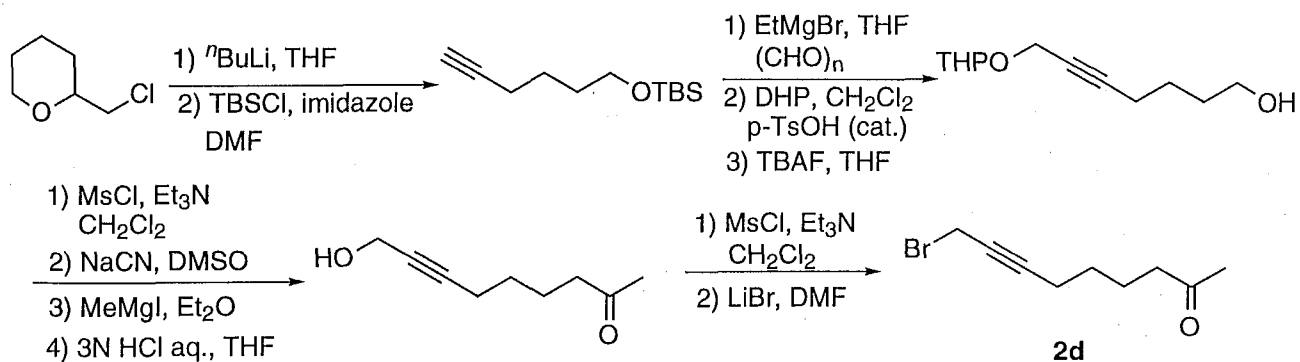
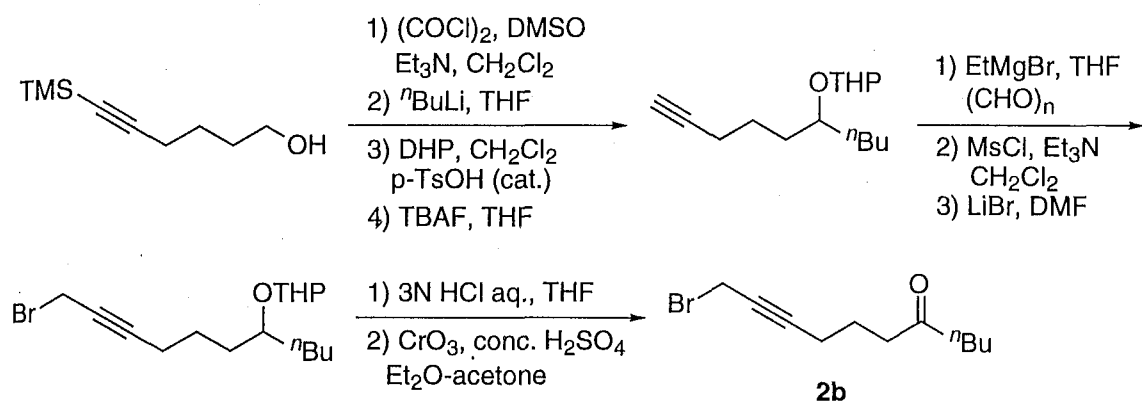
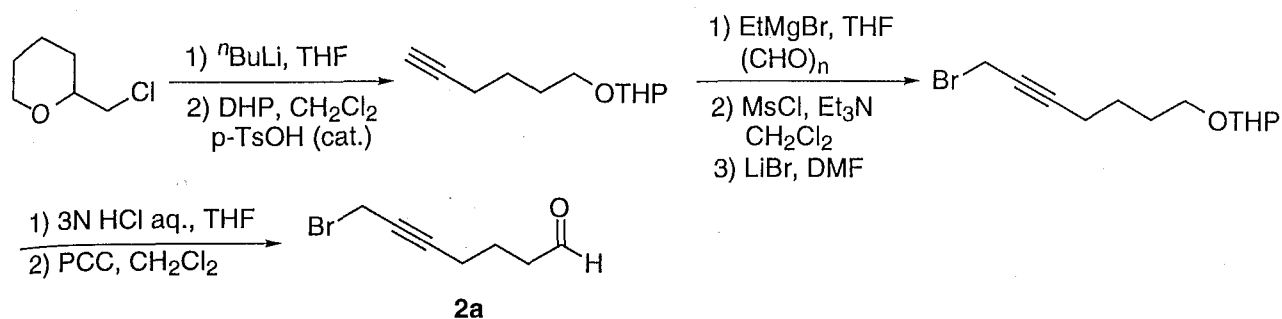


**Scheme 10**

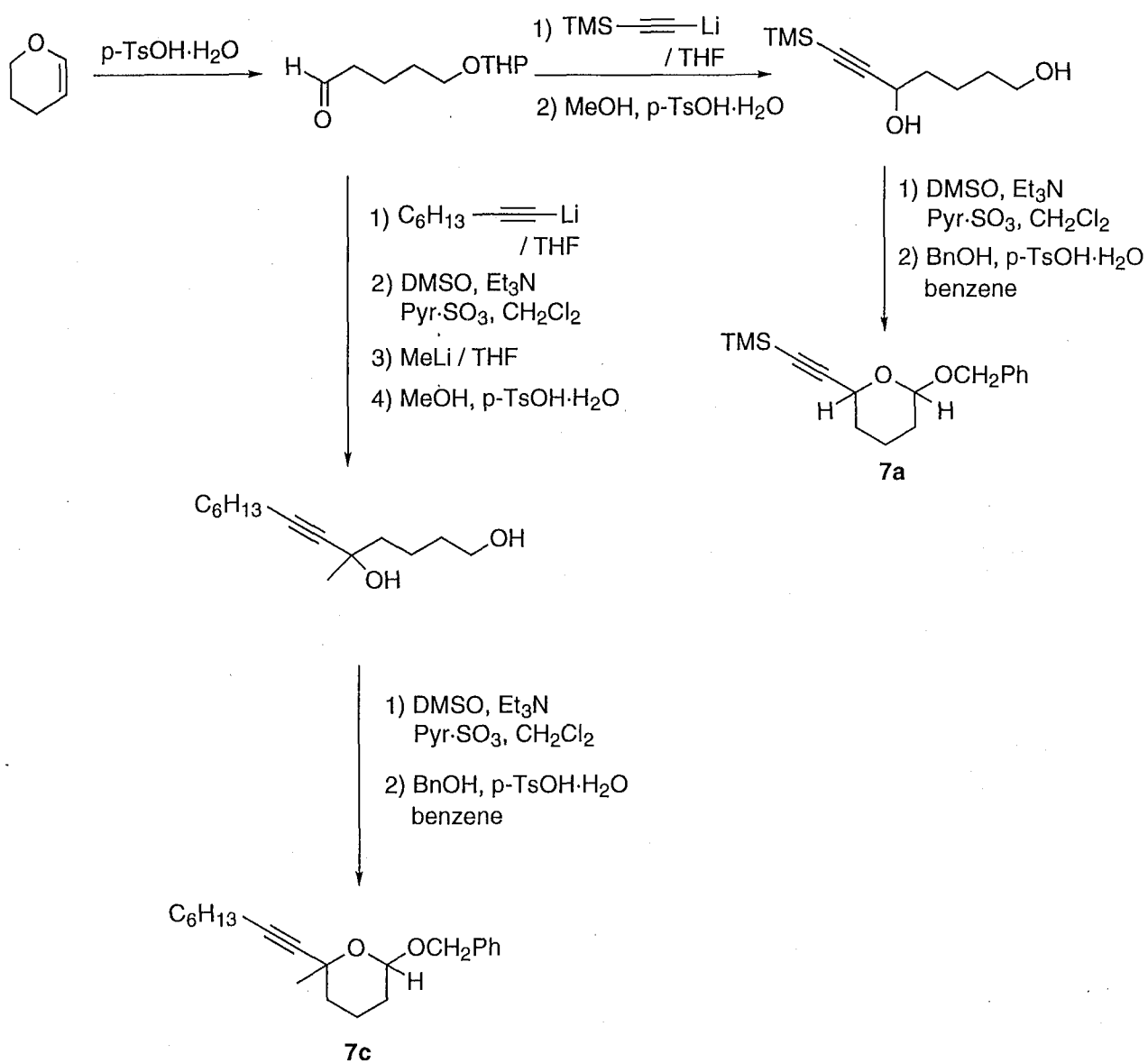
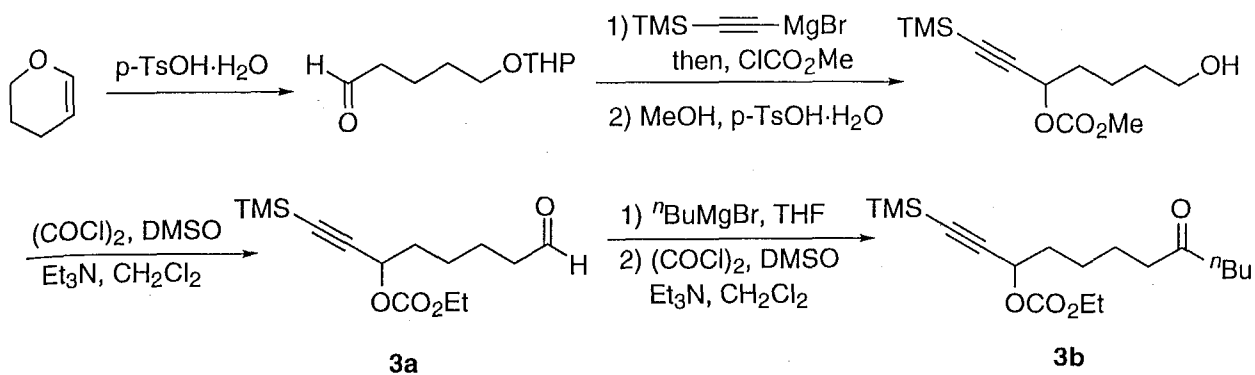
以上、本章では2価チタン化合物を用い、プロパルギル化合物から分子内環化反応により環状ホモプロパルギルアルコール及びアレニルアルコールをそれぞれ収率よく合成したことについて述べた。これらの反応は、これまでほとんど例のない分子内求核付加反応による環状アルコールの合成法であり、新しい環状化合物の合成法の道を拓いたと考えている。

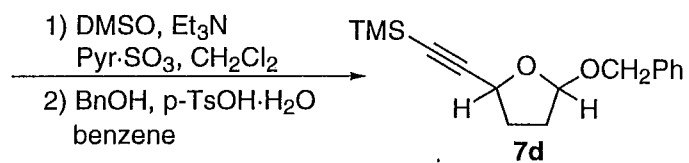
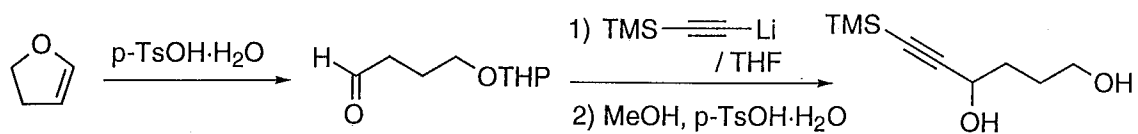
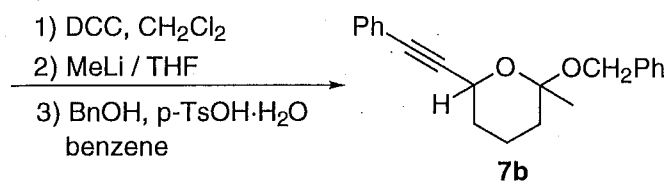
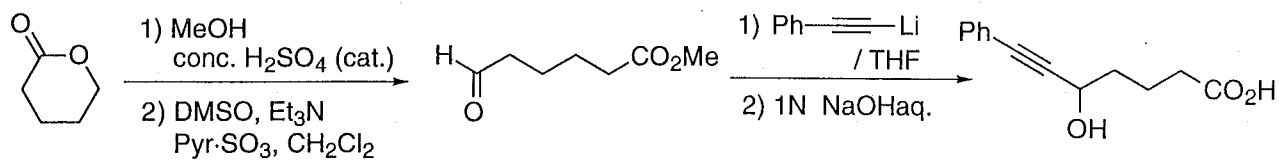
## Supplement

The starting materials were prepared by the conventional methods as follows :







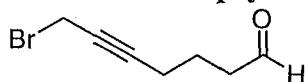


## Experimental Section (Chapter 2)

General ; Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO A-100 spectrometer and are reported in wave numberes ( $\text{cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spectra were measured on a Varian Gemini-300 spectrometer (300 MHz) with  $\text{CDCl}_3$  as the solvent and chemical shifts are reported in parts per million ( $\delta$  value) downfield from  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\delta = 0$  ppm) or residual  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ppm) as an internal standard.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured on a Varian Gemini-300 (75 MHz) with  $\text{CDCl}_3$  as the solvent and chemical shifts are referenced to the central line of the solvent. Signal patterns are indicated as s; singlet, d; doublet, t; triplet, q; quartet, m; multiplet, br s; broad peak.  $\text{Et}_2\text{O}$  was dried and distilled from sodium benzophenone ketyl.  $\text{ClTi}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$  was prepared from  $\text{TiCl}_4$  and  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  by the usual procedure, distilled under reduced pressure and stocked as the 2 M ethereal solution under argon atomosphere.  $i\text{-PrMgBr}$  was prepared as a 0.8 –1.5 M of ethereal solution from  $i\text{-PrBr}$  and magnesium turnings by the usual procedure, titrated, and stocked under argon atomosphere. All reactions were conducted under an argon or a nitrogen atomosphere in a flame dried flask.

### Starting Materials.

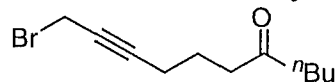
#### 7-Bromo-5-heptynal (2a).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74-1.87 (m, 2H), 2.29 (tt,  $J = 2.3, 6.8$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.88 (t,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 9.76 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.2, 18.2, 20.7, 42.5, 76.4, 86.5, 201.5.

#### 11-Bromo-9-undecyn-5-one (2b).



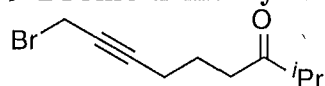
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.28 (tt,  $J = 2.4, 6.9$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J = 7.5$  Hz,

2H), 2.53 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.91 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6, 15.2, 18.1, 22.0, 22.1, 25.7, 40.8, 42.4, 75.9, 86.9, 210.1.

IR (neat) 2930, 2870, 2230, 1710, 1455, 1430, 1410, 1375, 1260, 1215, 1130, 1090, 1035, 850, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**9-Bromo-2-methyl-7-nonyn-3-one (2c).**

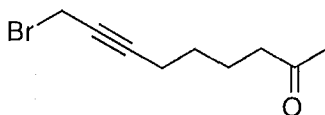


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.69-1.81 (m, 2H), 2.26 (tt,  $J = 2.4, 6.9$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.58 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.89 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.3, 18.16, 18.22, 22.2, 38.5, 40.9, 76.1, 87.2, 213.8.

IR (neat) 2915, 2215, 1705, 1455, 1365, 1210, 1080, 1015, 835  $\text{cm}^{-1}$ .

**9-Bromo-7-nonyn-2-one (2d).**

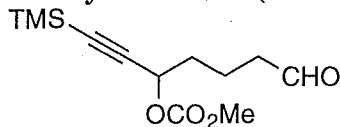


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41-1.54 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.22 (tt,  $J = 2.4, 6.9$  Hz, 2H), 2.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.88 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.5, 18.7, 22.8, 27.6, 29.7, 42.9, 75.6, 87.4, 208.3.

IR (neat) 2935, 2230, 1715, 1430, 1360, 1215, 1160, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 7-oxo-1-(trimethylsilyl)-1-heptyn-3-yl carbonate (3a).**

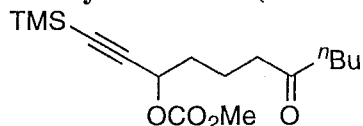


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.16 (s, 9H), 1.73-1.90 (m, 4H), 2.50 (dt,  $J = 6.7, 1.4$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 9.77 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34, 17.5, 34.0, 43.1, 54.9, 67.9, 92.0, 101.2, 154.8, 201.4.

IR (neat) 2930, 2720, 2100, 1745, 1440, 1340, 1260, 1175, 1100, 1000, 935, 840, 785, 755, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 7-oxo-1-(trimethylsilyl)-1-undecyn-3-yl carbonate (3b).**



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15 (s, 9H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.62-1.86 (m, 4H), 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.22 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H).

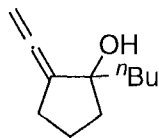
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34, 13.7, 19.1, 22.3, 25.9, 34.1, 41.8, 42.4, 54.8, 68.1, 91.7, 101.4, 154.8, 210.3.

IR (neat) 2930, 2110, 1755, 1715, 1445, 1345, 1260, 1110, 1035, 960, 845, 790, 760, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**General Procedure for Ti(II)-Mediated Intramolecular Nucleophilic Addition Reactions of 2.**

To a stirred solution of  $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$  (293.2 mg, 1.13 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5.62 mL) was added  $i\text{-PrMgBr}$  (1.67 mL, 1.30 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.17 mmol) at  $-78$   $^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 1 h at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . Then 11-Bromo-9-undecyn-5-one (187.0 mg, 0.763 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) was added at  $-78$   $^\circ\text{C}$  and the mixture was warmed up to room temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. at  $0$   $^\circ\text{C}$ . After addition of  $\text{NaF}$  (560 mg) and Celite (321.5 mg), the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and passed through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was purified by column chromatography on silica gel to give 1-Butyl- 2-ethenylidene-1-cyclopentanol (67.2 mg) in 65% yield.

**1-Butyl-2-ethenylidene-1-cyclopentanol (4b).**

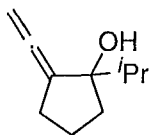


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.20-1.93 (m, 11H), 2.30-2.48 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 1H), 4.78-4.91 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 23.1, 23.2, 26.7, 29.8, 39.0, 39.8, 78.6, 81.9, 110.5, 202.0.

IR (neat) 3350, 2920, 2855, 1955, 1440, 1380, 1270, 1160, 1125, 1050, 1005, 970, 910, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Ethenylidene-1-isopropyl-1-cyclopentanol (4c).**

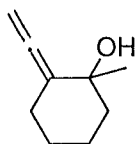


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.45 (br s, 1H), 1.56-1.98 (m, 5H), 2.23-2.43 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 1H), 4.76-4.92 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.2, 18.5, 23.5, 31.0, 34.5, 36.0, 78.5, 85.2, 110.3, 201.9.

IR (neat) 3402, 2930, 1955, 1710, 1440, 1370, 1265, 1165, 1125, 1060, 1015, 970, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Ethenylidene-1-methyl-1-cyclohexanol (4d).**

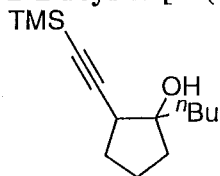


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.36-1.80 (m, 7H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.29-2.44 (m, 1H), 4.73-4.83 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.7, 26.6, 27.9, 28.6, 40.7, 69.6, 76.9, 108.6, 201.6.

IR (neat) 3360, 2910, 1950, 1705, 1440, 1370, 1255, 1165, 1110, 1075, 1025, 935, 900, 840, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-Butyl-2-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]-1-cyclopentanol (5b).**

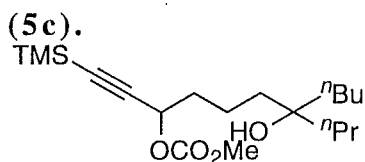


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.16 (s, 9H), 0.91 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.18-2.06 (m, 13H), 2.50 (dd,  $J = 8.5, 9.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.13, 14.0, 22.1, 23.3, 26.8, 31.2, 36.4, 40.0, 43.3, 81.6, 88.7, 106.5.

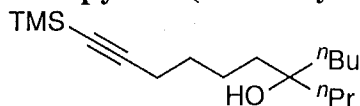
IR (neat) 3530, 2950, 2170, 1760, 1460, 1375, 1265, 1100, 1030, 855, 815, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 7-hydroxy-7-propyl-1-(trimethylsilyl)-1-undecyn-3-yl carbonate (5c).**



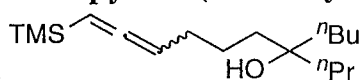
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.13 (s, 9H), 0.81-0.92 (m, 6H), 1.13-1.51 (m, 15H), 1.67-1.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.21 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H).

**5-Propyl-11-(trimethylsilyl)-10-undecyn-5-ol (5d).**



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.14 (s, 9H), 0.907 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.913 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.19-1.59 (m, 17H), 2.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H).

**5-Propyl-11-(trimethylsilyl)-9,10-undecadien-5-ol (5e).**

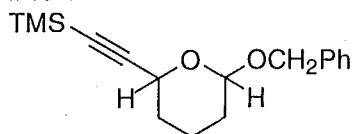


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08 (s, 9H), 0.82-0.96 (m, 6H), 1.05-1.55 (m, 15H), 1.88-2.03 (m, 2H), 4.76 (dt,  $J = 6.9, 6.8$  Hz, 1H), 4.89 (dt,  $J = 6.9, 3.5$  Hz, 1H).

### Starting Materials

#### 2-Benzyloxy-6-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]-2*H*-tetrahydropyran (7a).

a 79 :21 mixture of two diastereomers



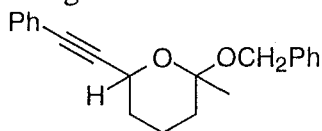
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17 (s, 9H, minor isomer), 0.18 (s, 9H, major isomer), 1.42-1.96 (m, 6H), 4.22 (dd,  $J = 10.0, 3.0$  Hz, 1H, minor isomer), 4.48 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H, minor isomer), 4.53 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, major isomer), 4.60 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, minor isomer), 4.62 (dd,  $J = 9.7, 3.0$  Hz, 1H, major isomer), 4.80 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, major isomer), 4.96 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, minor isomer), 4.94-5.00 (m, 1H, major isomer), 7.24-7.40 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.19, -0.14, 17.9, 20.9, 29.4, 30.5, 31.7, 31.8, 60.9, 66.0, 68.9, 69.8, 88.5, 88.9, 96.7, 100.4, 104.4, 104.9, 127.5 (2 peaks), 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 137.9, 138.0.

IR (neat) 3089, 3064, 3032, 2952, 2870, 2181, 1948, 1739, 1604, 1496, 1454, 1441, 1398, 1362, 1329, 1294, 1250, 1203, 1174, 1120, 1080, 1057, 1018, 958, 843, 760, 729, 698, 652  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-Benzyloxy-2-methyl-6-(2-phenylethynyl)-2*H*-tetrahydropyran (7b).

a single isomer



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (s, 3H), 1.52-2.10 (m, 6H), 4.58 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 11.4, 2.6$  Hz, 1H), 7.24-7.50 (m,



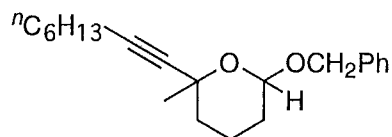
10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.8, 24.9, 31.7, 35.0, 61.8, 62.4, 84.0, 88.8, 99.0, 122.8, 127.08, 127.14, 128.1, 128.2, 128.3, 131.8, 139.0.

IR (neat) 3062, 3032, 2987, 2945, 2868, 1741, 1599, 1491, 1454, 1442, 1383, 1367, 1331, 1302, 1269, 1221, 1192, 1146, 1120, 1086, 1039, 1022, 964, 920, 883, 864, 837, 758, 733, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2-Benzyloxy-6-methyl-6-octynyl-2H-tetrahydropyran (7c).

a mixture of four diastereomers

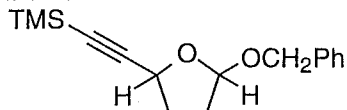


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.20-1.88 (m, 14H), 1.52 (s, 3H), 2.23-2.26 (m, 2H), 4.45-5.00 (m, 3H), 7.23-7.43 (m, 5H).

IR (neat) 3087, 3064, 3030, 2931, 2665, 2237, 1496, 1456, 1406, 1367, 1350, 1333, 1277, 1230, 1205, 1182, 1144, 1109, 1090, 1059, 1032, 970, 899, 854, 839, 733, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2-Benzyloxy-5-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]tetrahydrofuran (7d).

a 60 : 40 mixture of two diastereomers



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.16 (s, 9H, minor isomer), 0.19 (s, 9H, major isomer), 1.82-2.43 (m, 4H), 4.45 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, minor isomer), 4.47 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, major isomer), 4.70-4.82 (m, 1H), 4.74 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, major isomer), 4.86 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, minor isomer), 5.20-5.27 (m, 1H, minor isomer), 5.29-5.37 (m, 1H, major isomer), 7.23-7.45 (m, 5H).

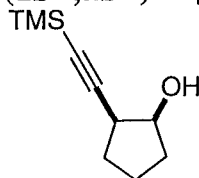
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.18 (2 peaks), 31.3, 31.5, 32.2, 33.0, 67.5, 68.5, 68.6, 69.0, 88.6, 89.6, 103.2, 103.4, 104.6, 106.5, 127.4, 127.5, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 138.0, 138.2.

IR (neat) 3089, 3064, 3032, 2958, 2900, 2175, 1496, 1454, 1398, 1344, 1306, 1250, 1200, 1174, 1095, 1072, 1022, 957, 931, 845, 760, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**General Procedure for Ti(II)-Mediated Intramolecular Nucleophilic Addition Reactions of 7.**

To a solution of **7a** (102.8 mg, 0.356 mmol) and  $\text{Ti}(\text{OPr-}i\text{)}_4$  (141.5 mg, 0.498 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (3.6 mL) was added  $i\text{-PrMgBr}$  (0.55 mL, 1.75 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.962 mmol) at  $-50^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Then the reaction mixture was warmed up to room temperature for 1 h. After the reaction completed, the mixture was quenched with 1N HCl aq.. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated to an oil, which was chromatographed on silica gel to afford *cis*-**8a** (51.3 mg, 0.281 mmol, 79%), *trans*-**8a** (6.5 mg, 0.036 mmol, 10%). In the reaction of **7c** with  $(\eta^2\text{-propene})\text{Ti}(\text{OPr-}i\text{)}_2$ ,  $i\text{-PrMgBr}$  was added at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was warmed up to room temperature for 4 h.

**(1*S*\*,2*S*\*)-2-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]-1-cyclopentanol (*cis*-**8a**).**

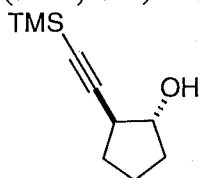


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15 (s, 9H), 1.45-2.20 (m, 7H), 2.61-2.71 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.12, 22.4, 30.3, 33.1, 39.3, 73.9, 88.6, 106.0.

IR (neat) 3450, 2975, 2880, 2190, 1460, 1415, 1385, 1345, 1325, 1305, 1255, 1165, 1095, 1035, 1010, 850, 765, 740, 700, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

**(1*R*\*,2*S*\*)-2-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]-1-cyclopentanol (*trans*-**8a**).**

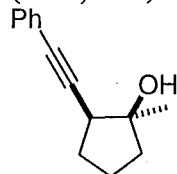


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15 (s, 9H), 1.50-2.15 (m, 7H), 2.54-2.63 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17, 21.8, 31.1, 33.5, 40.7, 79.5, 85.7, 108.8.

IR (neat) 3380, 2960, 2870, 2170, 1455, 1410, 1245, 1085, 1025, 975, 840, 755, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**(1*S*\*,2*S*\*)-1-Methyl-2-(2-phenylethynyl)-1-cyclopentanol (8b).**

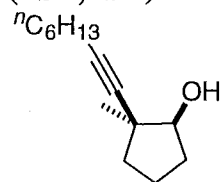


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (s, 3H), 1.56-2.18 (m, 7H), 2.70 (dd,  $J = 8.2$ , 9.9 Hz, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.0, 26.6, 31.2, 38.7, 44.1, 79.9, 84.4, 88.7, 123.3, 128.0, 128.3, 131.7.

IR (neat) 3470, 3075, 3040, 2980, 2890, 2240, 1725, 1610, 1500, 1450, 1380, 1360, 1340, 1305, 1290, 1200, 1150, 1130, 1075, 1025, 945, 860, 760, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**(1*S*\*,2*S*\*)-2-Methyl-2-(1-octynyl)-1-cyclopentanol (8c).**



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20-2.13 (m, 15H), 2.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.58-3.68 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 18.7, 20.4, 22.5, 25.0, 28.5, 29.1, 31.3, 31.8, 37.7, 44.3, 80.2, 82.9, 84.7.

IR (neat) 3450, 2970, 2940, 2860, 2025, 1730, 1730, 1460, 1400, 1380, 1335, 1295, 1240, 1200, 1135, 1095, 1050, 1000, 985, 960, 890, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

## References and Notes (Chapter 2)

- (1) O-Yang, C.; Fried, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2533. Iseki, K.; Shinoda, M.; Ishiyama, C.; Hayashi, Y.; Yamada, S.; Shibasaki, M. *Chem Lett.* **1986**, 559. Skuballa, W.; Schillinger, E.; Stürzebecher, C. -S.; Vorbrüggen, H. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 313. Tomiyama, T.; Wakabayashi, S.; Yokota, M. *ibid.* **1989**, *32*, 1988. Ohno, K.; Nishiyama, H.; Nagase, H.; Matsumoto, K.; Ishikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4489. Viger, A.; Coustal, S.; Schambel, P.; Marquet, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7309. Shibasaki, M.; Takahashi, A.; Aoki, T.; Sato, H.; Yamada, S.; Kudo, M.; Kogi, K.; Narita, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 279. Kanger, T.; Lopp, M.; Müraus, A.; Lohmus, M.; Kobzar, G.; Pehk, T.; Lille, Ü. *Synthesis* **1992**, 925.
- (2) Garratt, P. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: New York, **1991**; Vol 3; p 277. Yamaguchi, M. *ibid.* **1991**; Vol.1; p 342.
- (3) a) Johnson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1885. b) Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1677.
- (4) Aurrecochea, J. M.; Antón, R. F. -S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 702.
- (5) Jin, J.; Smith, D. T.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5366.
- (6) Sidduri, A.; Rozema, M. J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2694.
- (7) a) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881. b) Harada, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3203. c) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 3207. d) Urabe, H.; Hata, T. Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 4261. e) Gao, Y.; Harada, K.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 5913. f) Kasatkin, A.; Okamoto, S.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 6075. g) Kasatkin, A.; Sato, F. *ibid.* **1995**, *36*, 6079. h) Okamoto, S.; Kasatkin, A.; Zubaidha, P. K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* 2208.

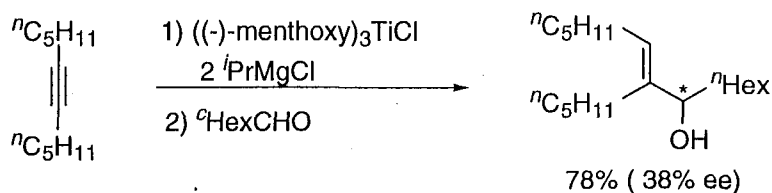
- (8) Furuta, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2768.
- (9) Ito, H.; Motoki, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8835. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7639. Ito, H.; Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5469.
- (10) Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1. Seebach, D.; Weidmann, B.; Widler, L. *Modern Synthetic Methods Transition Metal in Organic Synthesis*; Scheffald, R., Ed.; Otto Salle Verlag: Frankfurt and Main, **1983**, p 217. Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **1986**. Reetz, M. T. *In Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M. Ed.; John Wiley and Sons Inc: New York: **1994**; p 195.

## 第3章 2価チタン化合物を用いる光学活性アレン化合物の分子内求核

### アシル置換反応

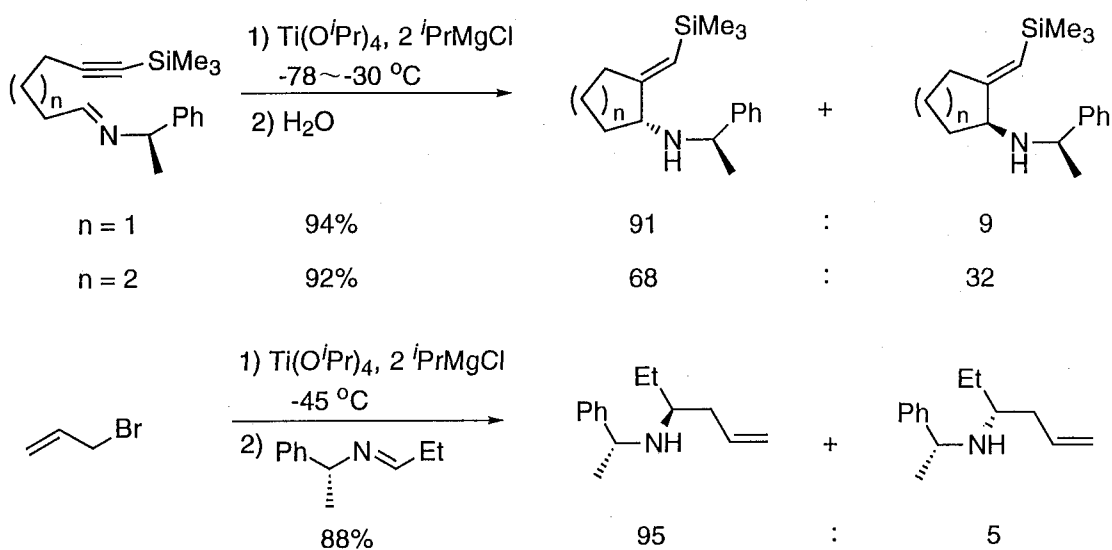
#### 3-1 緒言

これまで当研究室では $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/2^i\text{PrMgX}$ により発生させた2価チタン化合物を用い、様々な光学活性体の合成法を開発してきた。即ち、Scheme 1に示すように(-)-mentholをアルコキシドとする光学活性アルコキシチタン化合物と $^i\text{PrMgX}$ から2価チタン化合物を発生させ、これとアセチレンとの反応でアセチレン-金属錯体を合成し、さらにアルデヒドを反応させることでアリルアルコールの不斉を誘起することに成功した<sup>1</sup>。



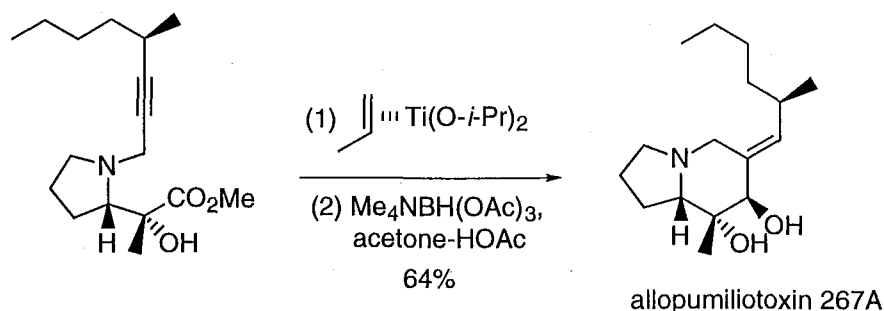
Scheme 1

また、Scheme 2に示すように光学活性イミノ基を有するアセチレン誘導体と2価チタン化合物による分子内環化反応<sup>2</sup>やアリルチタン化合物と光学活性イミン化合物の分子間反応<sup>3</sup>で高いジアステレオ選択性を得ることに成功している。



Scheme 2

さらに、アミノ酸から誘導したアセチレン及びオレフィンエステルを基質として用い、分子内求核アシル置換(INAS)反応により光学活性含窒素ヘテロ環の効率的合成法を開発し、生理活性化合物 allopumiliotoxin 267A の合成に応用している(Scheme 3)<sup>4</sup>。



Scheme 3

さて、筆者はアセチレンやオレフィン等の不飽和化合物<sup>5</sup>と同様にアレン化合物も INAS反応が進行するのであれば、この方法により光学活性体の合成ができるのではないかと考えた。即ち、アレンは二個の炭素-炭素二重結合が連続的につながった1, 2-ジエン構造をもつ化合物であり、両端の置換基は互いに垂直方向に伸びているため、置換アレンには軸性キラリティーが生じ、1, 3-2置換アレンには光学異性体が存在する(Fig 1)。

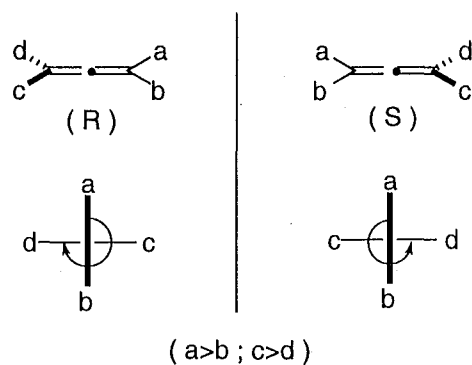
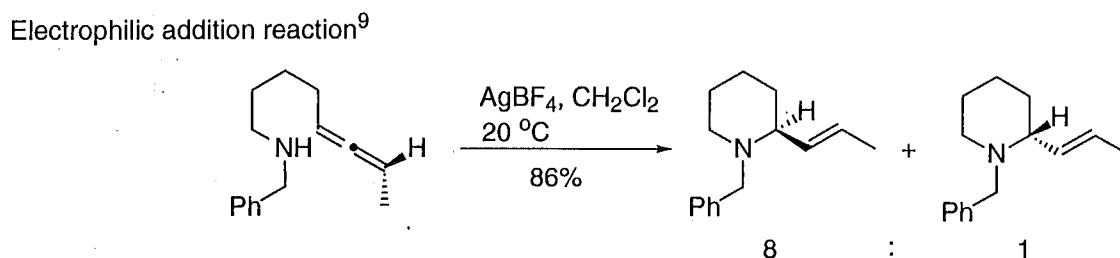
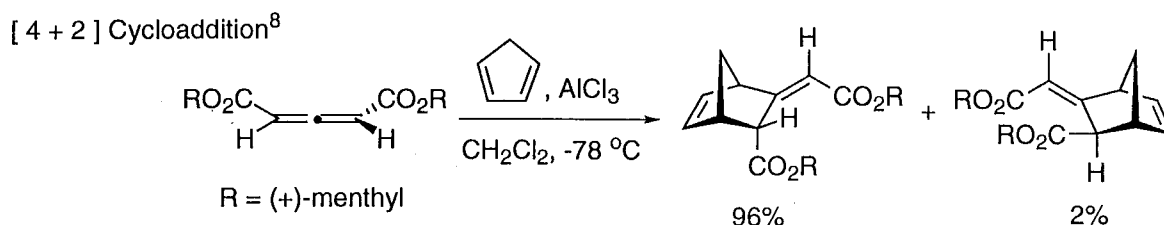
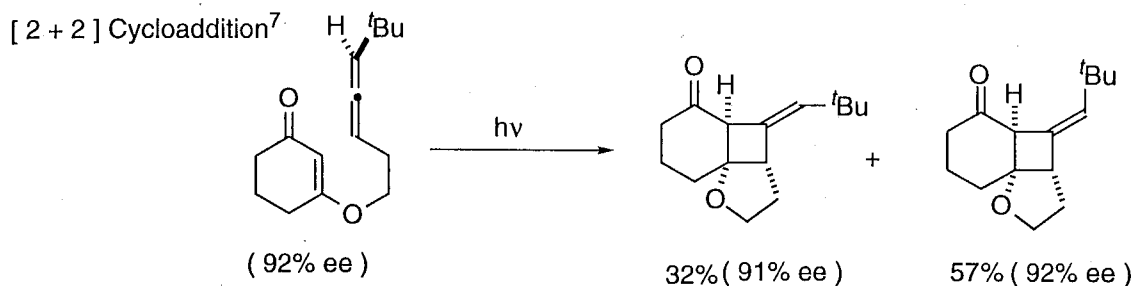


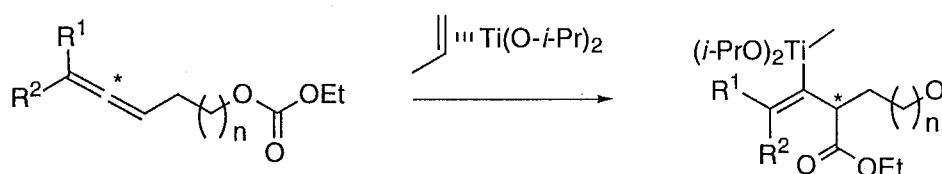
Fig 1. Chirality of substituted allenes.

そして近年、光学活性アレン化合物の様々な合成法が開発され、この化合物は有機合成に広く利用されており、多種多様な分子骨格の構築に応用されている<sup>6</sup>。即ち、次項のScheme 4に示すように分子間および分子内反応において光学活性アレン化合物を用いる合成反応は面選択性や立体選択性に優れたものが多い<sup>7-12</sup>。



Scheme 4

このような背景から筆者は2価チタン化合物を用いるアレン化合物のINAS反応を開発し、新たな不斉合成の道を拓くことを目的とした。まず、ラセミのアレニル炭酸エステルと2価チタン化合物を反応させたところ、INAS反応が進行し、 $\beta$ 、 $\gamma$ -オレフィンエステルを収率よく合成することができた。そしてこの結果をもとに、光学活性アレニル炭酸エステルを原料として同様の反応を行い、光学活性 $\beta$ 、 $\gamma$ -オレフィンエステルを得ることに成功した。本章では以上の結果について述べる。

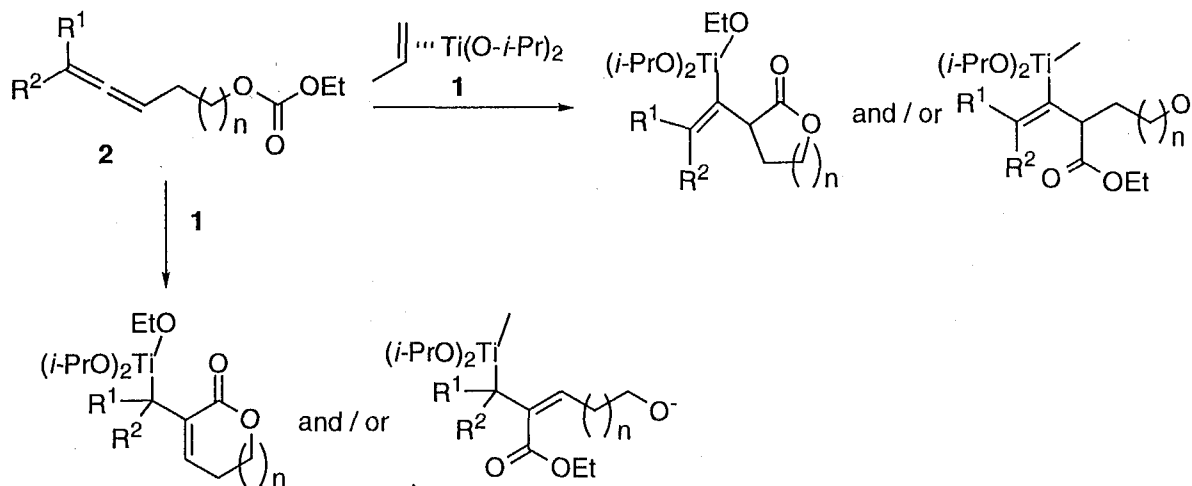


Scheme 5



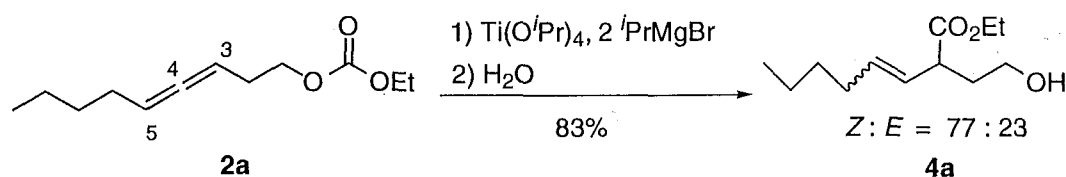
### 3-2 結果と考察

アレン化合物は連続する2つの不飽和結合をもつことからScheme 1に示すように2価チタン化合物がアレン化合物に対し、反応する位置によって2つの異なる生成物ができる。そこでまず、アレン化合物のINAS反応がどのように進行するかについてラセミ体で検討することから始めた。



Scheme 1

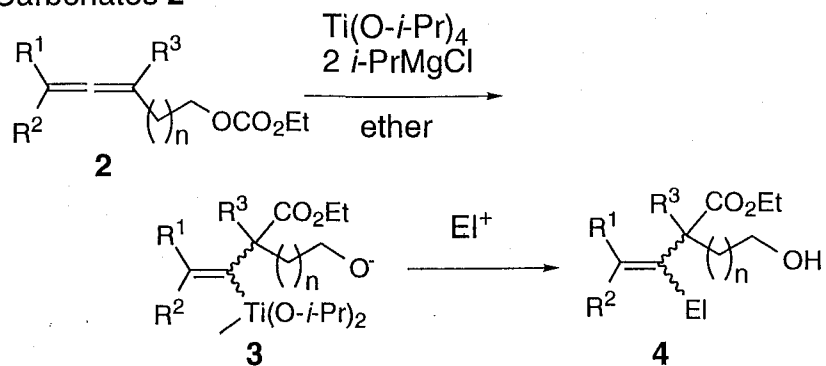
即ち、1.4当量の $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ と1.0当量のアレニル炭酸エステル **2a** を含むエーテル溶液中へ2.7当量の  $^i\text{PrMgCl}$  を  $-78^\circ\text{C}$  で加え、1時間かけて  $-50^\circ\text{C}$  まで昇温し、さらに  $-50\sim-40^\circ\text{C}$  で2時間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチした。以下、通常の後処理をおこなったところ、INAS 生成物 **4a** を収率83%、 $Z/E = 77/23$  で得た(Scheme 2)。



Scheme 2

2価チタン化合物はカーボネートから近い方の不飽和結合 C(3)-C(4) で反応し、C(3)がカーボネートへ求核置換した生成物を与えた。また、**4a** のラクトン化生成物は反応終了後の粗生成物及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後もいっさい観測されなかった。続いて、種々のアレニル炭酸エステルを用いて同様の反応を行った。その結果を Table 1 に示す。

**Table 1.<sup>a</sup> Ti(II)-Mediated INAS Reactions of Allenic Carbonates 2**

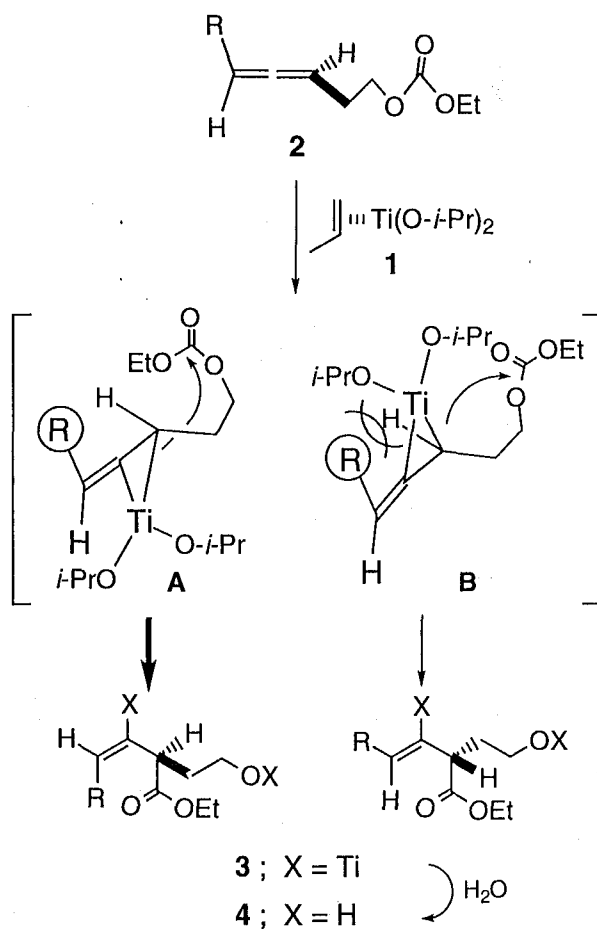


Entry	Substrate 2				Product 4		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	EI	yield, % <sup>b</sup>	Z : E <sup>c</sup>
1	<b>a</b> ; <i>n</i> -Bu	H	H	1	H	83	77 : 23
2	<b>b</b> ; <i>i</i> -Pr	H	H	1	H	82	92 : 8
3	<b>c</b> ; <i>t</i> -Bu	H	H	1	H	88	>98 : 2
4	<b>d</b> ; Ph	H	H	1	H	77	65 : 35
5	<b>e</b> ; Me <sub>3</sub> Si	H	H	1	H	56	>98 : 2
					D	54 <sup>d</sup>	>98 : 2
6	<b>f</b> ; PhMe <sub>2</sub> Si	H	H	1	I	49	2 : >98
					H	57	>98 : 2
7	<b>g</b> ; <i>n</i> -Bu <sub>3</sub> Sn	H	H	1	H	55	>98 : 2
8	<b>h</b> ;		H	1	H	66	37 : 63
9	<b>i</b> ; <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	1	H	86 <sup>e</sup>	—
10	<b>j</b> ; PhMe <sub>2</sub> Si	H	Me	1	H	trace <sup>f</sup>	—
11	<b>k</b> ;	H	H	1	H	trace <sup>g</sup>	—
12	<b>l</b> ;	Ph	H	2	H	trace <sup>h</sup>	—

<sup>a</sup> Conditions: 1.0 equiv of **2**, 1.4 equiv of Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, and 2.7 equiv of *i*-PrMgCl in Et<sub>2</sub>O at -50 ~ -40 °C for 2 h and then H<sub>2</sub>O, D<sub>2</sub>O or I<sub>2</sub> at -40 °C. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Stereochemistry of the double bonds and their ratio were determined by 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR analysis including NOE difference experiments. <sup>d</sup> Product contained >98% D. <sup>e</sup> 2.0 Equiv of Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> / 2 *i*-PrMgCl was used. <sup>f</sup> 41% of **2j** was recovered. <sup>g</sup> Allenyl-homocoupling product was obtained in 32% yield; see Experimental Section. <sup>h</sup> The reaction gave a complicated mixture.

Table 1 に示すように Entry 1~9 の基質についてはいずれも良好な収率でINAS生成物を与えた。まず、生成物のオレフィン部位の立体選択性はEntry 8を除くとすべてZ体が優先的に得られた。この選択性はC(5)上の置換基の大きさに影響されており、置換基が<sup>t</sup>Bu から<sup>i</sup>Pr、<sup>n</sup>Bu と嵩高くなるにつれ、立体選択性は向上し、<sup>n</sup>BuのときはE体が全く見られなかった。さらにMe<sub>3</sub>Si、PhMe<sub>2</sub>Si、<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>Sn 基を有する基質の場合も同様にZ体のみが得られた。なお、Z体であることはNOE差スペクトルから確認した。さて、筆者はこのような選択性が得られた理由をScheme 3 に示すような反応機構で解釈している。

Scheme 3



即ち、2価チタン化合物がアレニル炭酸エステルと反応するとき、置換基Rの立体反発を避けAの様なアレンーチタン錯体を形成し、分子内の炭酸エステルに対して求核置換反応をおこすため、Z体を優先的に与えると考えている。

さて、基質 **2h** を用いて反応をおこなったときは、例外的に *E* 体の方が主生成物となった。この基質の場合、置換基 R 以外に影響を与えているものがあると考えられる。そこで基質 **2h** の仮想遷移状態 A を MM2 計算により求めたところ、炭素-チタン結合がカルボニル基へ求核攻撃する状態では、芳香環上のオルソ位の水素原子と置換基 R が接近し、立体反発を生じることがわかった(Fig 1)。

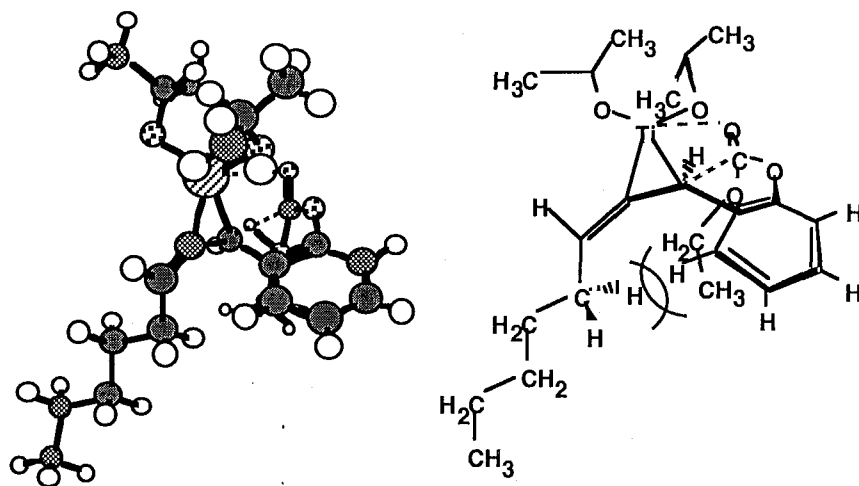
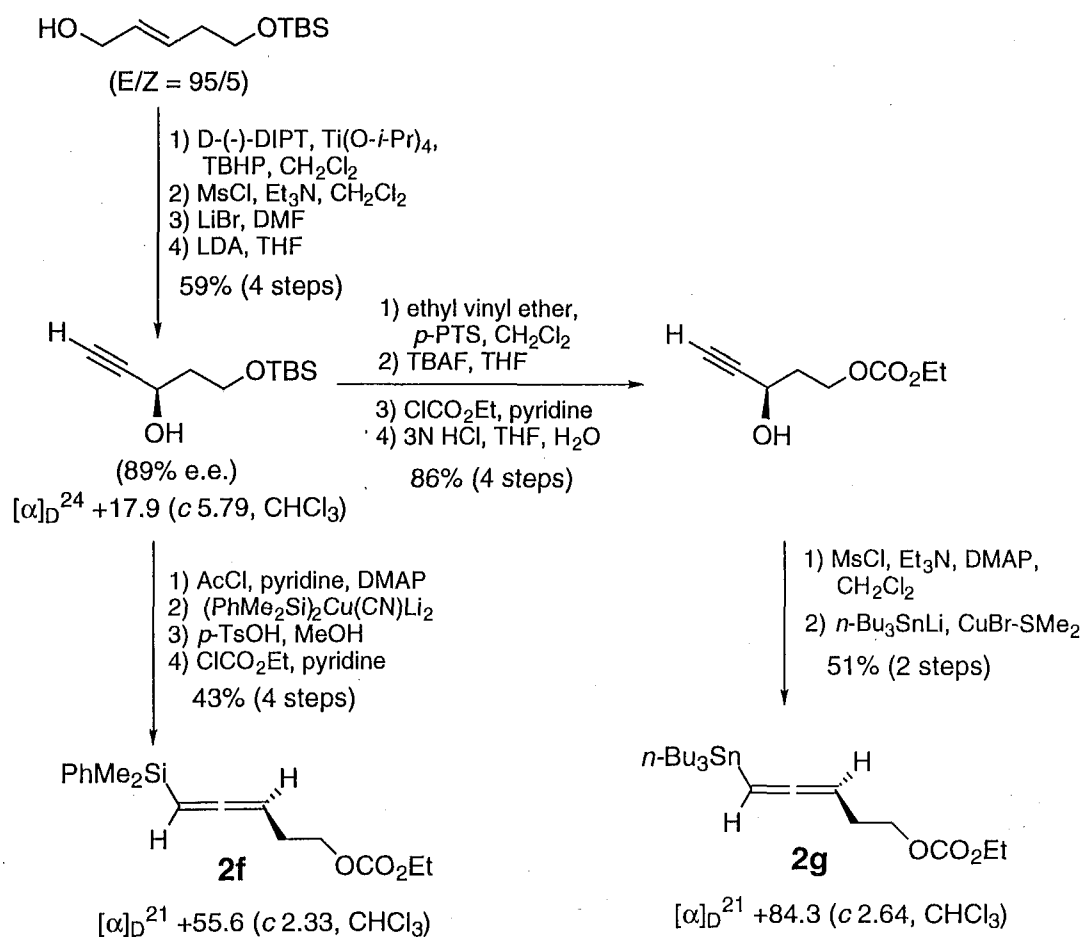


Fig 1. Postulated Transition State Model A for **4h**

さらに、アレン上の置換基効果について考察すると、C(5)に置換基を2つ有する3置換アレンニル炭酸エステル **2i** については問題なく反応が進行するのに対し(Entry 9)、C(3)に2つ置換基を有する3置換アレンニル炭酸エステル **2j** の場合、ほとんど反応はおこらず、原料が回収された(Entry 10)。即ち、このINAS反応は2価チタン化合物が直接反応する炭素-炭素二重結合周りの立体にかなり影響されることがわかった。また、最も立体障害の少ないアレンニル炭酸エステル **2k** の場合、INAS反応はほとんど起こらず、様々な混合物を与えた。その中には一部分子間ホモカップリングが進行した生成物が見られた。次に、これまでの基質よりアレンとカーボネートの間が1炭素長いアレンニル炭酸エステル **2l** を用いて反応をおこなったが、目的とする生成物は得られなかった<sup>13</sup>。基質 **2a** ~ **i** のINAS反応は五員環遷移状態を経て生成物を与えるのに対し、**2l** の場合、六員環遷移状態をとらなければならず、エントロピー的に不利なことが原因であると思われる。

このとき、副生成物としてアレン上にプロピル基が導入した混合物が得られた。

以上の結果をもとに、光学活性アレニル炭酸エステルを用いてINAS反応を検討することにした。このINAS反応に用いる原料として合成的に利用価値の高い(Z)-アルケニルシラン<sup>14</sup>及び(Z)-アルケニルスタナン<sup>15</sup>を与えた **2f**、**2g** の光学活性体をそれぞれ合成することにした。以下にその合成法を示す。

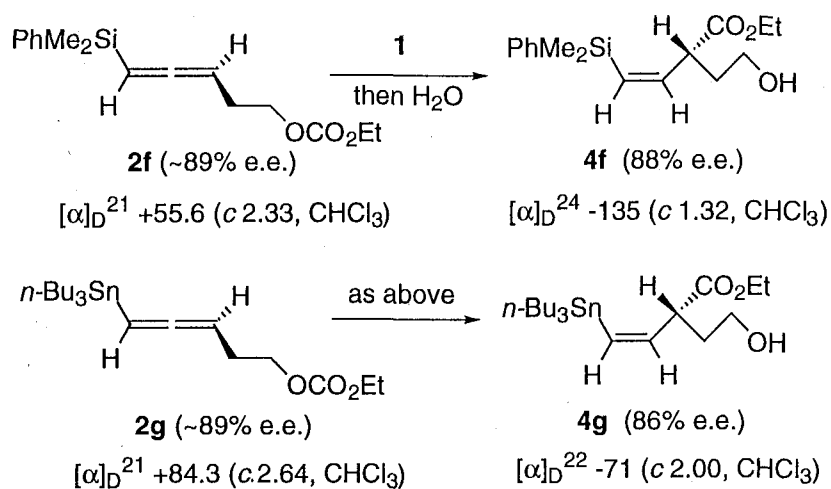


Scheme 4

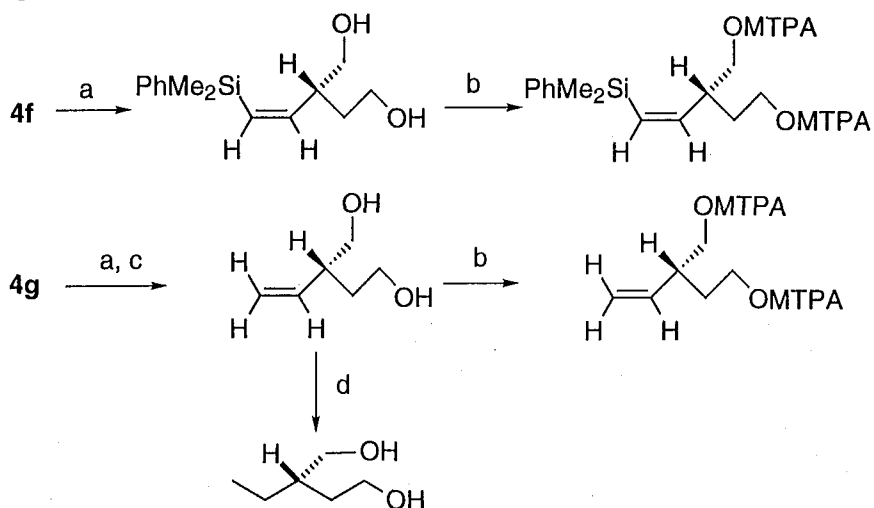
即ち、入手容易なアリルアルコールから定法に従い、光学活性プロパルギルアルコール(89%ee)を合成した<sup>16</sup>。さらにこの化合物からWeinreb及びMarshallらの方法<sup>17</sup>を用いて光学活性アレニルシラン**2f**及び光学活性アレニルスタナン**2g**をそれぞれ合成した。なお、これらのアレニル炭酸エステルの光学純度は決定せずにINAS反応をおこなった。

Scheme 5 に示すようにこれまでと同様の方法で反応をおこない、得られた化合物 **4f** 及び **4g** を Scheme 6 に示す方法でMTPAエステルへと導き、300MHz <sup>1</sup>H NMRにより光学純度を調べたところ、**4f** は88% e.e.、**4g** は86% e.e.とINAS反応でラセミ化がほとんどおきないことがわかった。

### Scheme 5



### Scheme 6<sup>a</sup>



<sup>a</sup> (a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; (b) (S)- or (R)-MTPA-Cl, pyr.,  $\text{CCl}_4$ ; (c) HCl, THF-MeOH; (d)  $\text{H}_2$ , Pd/C

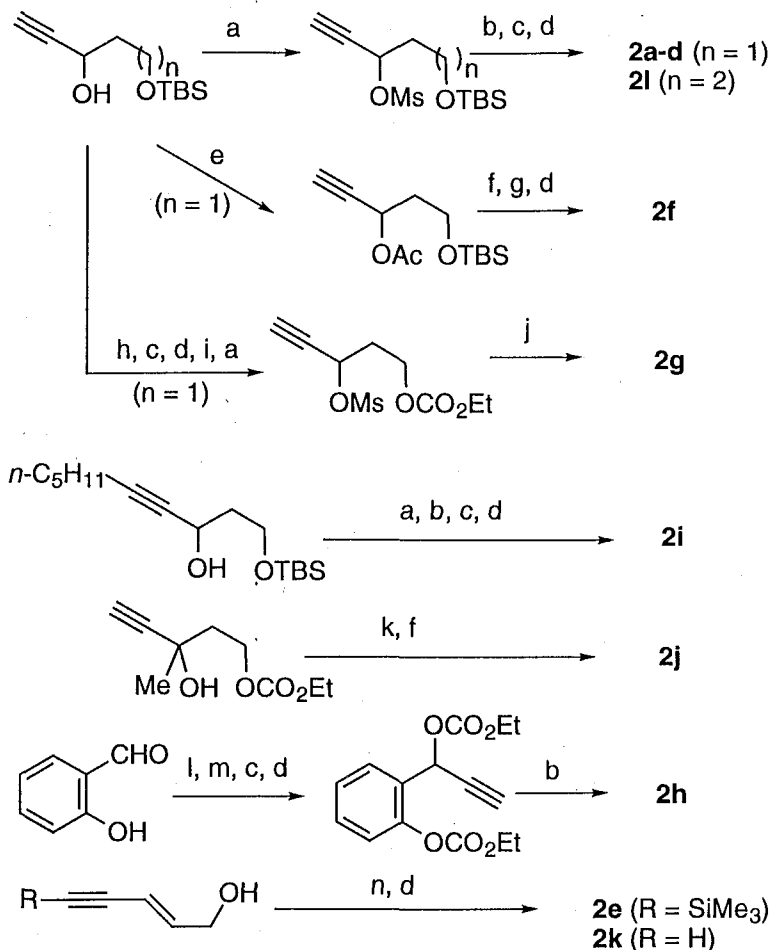
さらに **4** の絶対構造を確認するために**4g**を既知化合物の 2-ethyl-1,4-butandiol へと導びき、その旋光度を確認したところ、S 体であることがわかった(Scheme 6)<sup>18</sup>。この結果から INAS 反応が進行する時、形成されるチタナシクロプロパンのC-Ti 結合は立体保持でカーボネートへ求核攻撃することが明らかとなった。筆者の反応はキラル炭素と直結

した有機チタン化合物を直接合成したはじめての例であり、このC-Ti結合のキラリティーを有効に利用した合成的価値の高い反応であると考えている。以上、本章では2価チタン化合物を用いるアレニル炭酸エステルのINAS反応が立体選択的に収率よく進行することを述べた。さらに光学活性アレニル炭酸エステルを原料として同様の反応を行い、光学活性 $\beta$ ,  $\gamma$ -オレフィンエステルが合成できることを明らかにし、新しい不斉合成の道を拓いた。

## Supplement

The starting materials were prepared by the conventional methods shown in Scheme 7.

### Scheme 7<sup>a</sup> Synthesis of Alkadienyl Carbonates 2a-l



<sup>a</sup> (a) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) RMgX or RLi, CuBr, LiBr (R = *n*-Bu, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph); (c) TBAF, THF; (d) ClCO<sub>2</sub>Et, pyridine; (e) AcCl, pyridine, DMAP; (f) (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub>; (g) cat. *p*-TsOH, MeOH; (h) ethyl vinyl ether, cat. *p*-PTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (i) aq. 3N HCl, THF; (j) *n*-Bu<sub>3</sub>SnLi, CuBr-SMe<sub>2</sub>; (k) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, cat. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (l) TBSCl, imidazole, DMF; (m) acetylene, BuLi, THF (n) LiAlH<sub>4</sub>, ether.



### Experimental Section (Chapter 3)

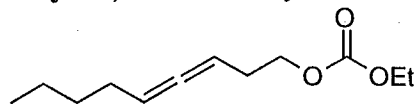
**General.** Infrared (IR) spectra are reported in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz) spectra were measured with  $\text{CDCl}_3$  as the solvent and chemical shifts are reported in parts per million ( $\delta$  value).

**Materials.** Diethyl ether and tetrahydrofuran (THF) were distilled from sodium benzophenone ketyl. Dichloromethane was distilled from  $\text{CaH}_2$ .  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  and L-(+)-DIPT were distilled and stocked under argon atmosphere. Pyridine was dried over  $\text{CaH}_2$ .  $i\text{-PrMgCl}$  was prepared as a 1.2-1.6 M of an ethereal solution from 2-chloropropane and magnesium turning by the conventional procedure, titrated, and stocked under argon atmosphere. All other reagents were available from commercial sources and were used without further purification.

Starting carbonates **2a-l** were prepared by the conventional methods as follows (see also Scheme 7); allenic carbonates **2a-d** were prepared from 3-(methanesulfonyl)oxy-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-pentyne by the reaction with  $\text{RCuX-MgX-LiX}$  ( $\text{R} = n\text{-Bu}$  or  $\text{Ph}$ )<sup>19</sup> followed by desilylation (TBAF, THF, 0 °C) and the reaction with ethyl chloroformate and pyridine. Similarly, **2h**, **2i** and **2k** were prepared from ethyl 2-[1-(ethoxycarbonyl)oxy-2-propynyl]phenoxy carbonate, 3-(methanesulfonyl)oxy-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-decyne, and 4-[(methanesulfonyl)oxy]-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-5-hexyne, respectively. Compound **2j** was synthesized by the reaction of 3-acetoxy-3-methyl-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-pentyne with  $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ <sup>17</sup> followed by desilylation and ethoxycarbonylation of primary alcohol group. Allenic carbonates **2e** (racemic) and **2k** were prepared from 5-(trimethylsilyl)pent-2-en-4-yn-1-ol and pent-2-en-4-yn-1-ol by  $\text{LiAlH}_4$  reduction<sup>20</sup> followed by ethoxycarbonylation. Optically active allenic carbonates **2f** and **2g** were synthesized starting with the corresponding propargyl alcohol [89% ee, determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the MTPA esters],<sup>21</sup> which were readily obtained from (*E*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-penten-1-ol by the Yadav procedure,<sup>16</sup> by the reaction with  $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  or  $n\text{-Bu}_3\text{SnLi}/\text{CuBr}$ -

SMe<sub>2</sub><sup>17</sup> after converting into its mesylate or acetate, respectively. Spectral data of **2a-l** thus prepared are indicated as follows;

**Ethyl 3,4-nonadienyl carbonate (2a).**

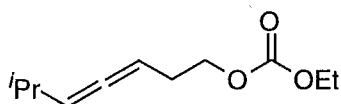


<sup>1</sup>H NMR δ 0.90 (t, *J* 7.2, 3H), 1.26-1.45 (m, 4H), 1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 1.98 (ddt, *J* 3.0, 7.1, 7.1, 2H), 2.35 (ddt, *J* 3.1, 6.7, 6.8, 2H), 4.18 (t, *J* 6.8, 2H), 4.20 (q, *J* 7.1, 2H), 5.02-5.20 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR δ 13.81, 14.22, 22.11, 28.35 (2 peaks), 63.80, 66.95, 86.12, 91.93, 155.12, 204.59.

IR (neat) 2970, 2940, 2870, 1970, 1750, 1475, 1410, 1390, 1370, 1260, 1100, 1015, 875, 795.

**Ethyl 6-methyl-3,4-heptadienyl carbonate (2b).**

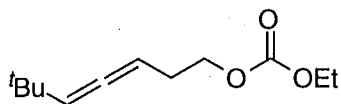


<sup>1</sup>H NMR δ 1.00 (d, *J* 6.7, 3H), 1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 2.20-2.41 (m, 3H), 4.18 (t, *J* 6.9, 2H), 4.19 (q, *J* 7.1, 2H), 5.08-5.22 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR δ 14.26, 22.39, 27.78, 28.51, 63.83, 67.00, 87.46, 99.47, 155.17, 203.14.

IR (neat) 2962, 2870, 1961, 1747, 1466, 1400, 1383, 1365, 1259, 1092, 1012, 876, 791.

**Ethyl 6,6-dimethyl-3,4-heptadienyl carbonate (2c).**

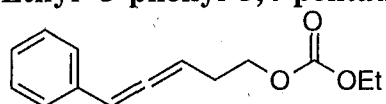


<sup>1</sup>H NMR δ 1.03 (s, 9H), 1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 2.36 (ddt, *J* 4.8, 4.8, 6.9, 2H), 4.19 (t, *J* 7.1, 2H), 4.19 (q, *J* 7.1, 2H), 5.15 (d, *J* 4.7, 1H), 5.16 (d, *J* 4.7, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.22, 28.52, 30.06, 31.59, 63.76, 66.92, 87.97, 103.92, 155.13, 201.88.

IR (neat) 2962, 2904, 2866, 2360, 1963, 1747, 1464, 1385, 1363, 1255, 1192, 1092, 1011, 876, 791.

**Ethyl 5-phenyl-3,4-pentadienyl carbonate (2d).**

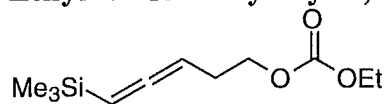


$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.28 (t,  $J$  7.1, 3H), 2.51 (ddt,  $J$  2.8, 6.7, 6.6, 2H), 4.07-4.34 (m, 4H), 5.58 (dt,  $J$  6.4, 6.6, 1H), 6.19 (dt,  $J$  6.4, 3.1, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.22, 28.25, 63.90, 66.61, 90.49, 95.50, 126.78, 126.93, 128.55, 134.28, 155.11, 205.86.

IR (neat) 3090, 3050, 3010, 2930, 1960, 1760, 1610, 1570, 1475, 1400, 1380, 1265, 1130, 1105, 1085, 1020, 925, 890, 800, 785, 700.

**Ethyl 5-trimethylsilyl-3,4-pentadienyl carbonate (2e).**

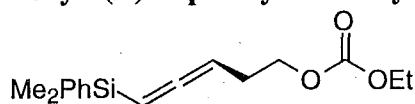


$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.08 (s, 9H), 1.29 (t,  $J$  7.1, 3H), 2.32 (ddt,  $J$  3.6, 7.0, 6.9, 2H), 4.14 (t,  $J$  7.0, 2H), 4.18 (q,  $J$  7.1, 2H), 4.75 (dt,  $J$  7.0, 6.8, 1H), 4.85 (dt,  $J$  7.0, 3.6, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -1.05, 14.25, 27.39, 63.81, 67.27, 78.66, 83.38, 155.14, 209.98.

IR (neat) 2980, 2920, 1950, 1760, 1480, 1395, 1260, 1020, 850, 800, 760, 700.

**Ethyl (S)-5-phenyldimethylsilyl-3,4-pentadienyl carbonate (2f).**



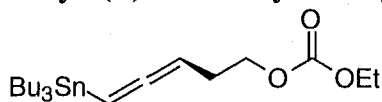
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +55.6$  (c 2.33,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.37 (s, 6H), 1.30 (t,  $J$  7.1, 3H), 2.34 (ddt,  $J$  3.4, 6.8, 6.9, 2H), 4.13 (t,  $J$  6.9, 2H), 4.18 (dt,  $J$  7.0, 6.8, 1H), 5.12 (dt,  $J$  7.0, 3.4, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -2.43, 2.37, 14.25, 27.41, 63.83, 67.21, 79.30, 81.98, 127.78, 129.14, 133.63, 138.30, 155.13, 211.11.

IR (neat) 3070, 2970, 2920, 1950, 1750, 1480, 1440, 1390, 1260, 1200, 1120, 1015, 830, 790, 740, 700.

**Ethyl (S)-5-tributylstannyl-3,4-pentadienyl carbonate (2g).**



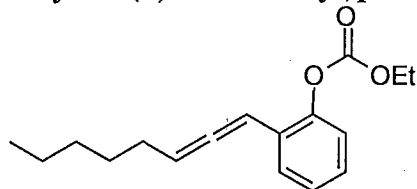
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +84.3$  (*c* 2.64,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.80-1.10 (m, 15H), 1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 1.20-1.65 (m, 12H), 2.32 (ddt, *J* 3.5, 7.1, 7.2, 2H), 4.15 (t, *J* 7.2, 2H), 4.58 (dt, *J* 6.9, 7.1, 1H), 5.07 (dt, *J* 6.9, 3.5, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  10.39, 13.65, 14.27, 27.13, 28.00, 28.91, 63.78, 67.65, 75.03, 76.67, 155.17, 207.86.

IR (neat) 2970, 2940, 2880, 1940, 1755, 1475, 1380, 1260, 1015, 850, 795.

**Ethyl 2-(1,2-octadienyl)phenyl carbonate (2h).**

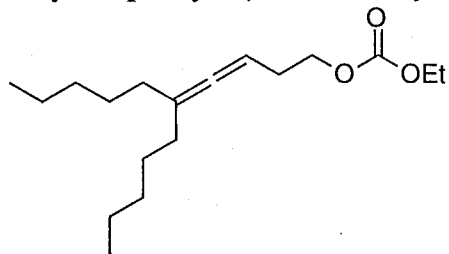


$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.89 (t, *J* 7.0, 3H), 1.24-1.54 (m, 6H), 1.39 (t, *J* 7.1, 3H), 2.12 (ddt, *J* 3.0, 6.7, 7.0, 2H), 4.31 (q, *J* 7.1, 2H), 5.57 (dt, *J* 6.6, 6.7, 1H), 6.24 (dt, *J* 6.6, 3.0, 1H), 7.07-7.24 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.01, 14.21, 22.43, 28.53, 28.78, 31.39, 64.86, 88.10, 94.90, 122.17, 126.22, 127.45, 128.10, 147.75, 153.50, 206.14.

IR (neat) 2970, 2940, 2870, 1955, 1770, 1500, 1460, 1375, 1250, 1225, 1180, 1060, 765, 730.

**Ethyl 5-pentyl-3,4-decadienyl carbonate (2i).**

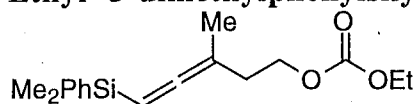


$^1\text{H NMR } \delta$  0.88 (t, *J* 6.8, 6H), 1.20-1.46 (m, 12H), 1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.33 (dt, *J* 6.7, 7.0, 2H), 4.16 (t, *J* 7.0, 2H), 4.19 (q, *J* 7.1, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR } \delta$  14.07, 14.26, 22.53, 27.30, 28.90, 31.60, 32.55, 63.79, 67.30, 86.74, 105.55, 155.22, 201.65.

IR (neat) 2960, 2930, 2850, 1960, 1750, 1470, 1400, 1385, 1370, 1260, 1095, 1010, 880, 850, 790, 725.

**Ethyl 5-dimethylphenylsilyl-3-methyl-3,4-pentadienyl carbonate (2j).**

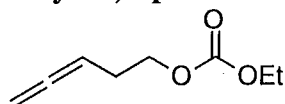


$^1\text{H NMR } \delta$  0.34 (s, 6H), 1.29 (t, *J* 7.1, 3H), 1.69 (d, *J* 3.7, 3H), 2.16-2.40 (m, 2H), 4.09-4.24 (m, 4H), 5.00-5.10 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.48-7.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR } \delta$  -2.29, -2.23, 14.25, 18.13, 32.17, 63.77, 66.00, 81.80, 88.24, 127.73, 129.02, 133.63, 138.67, 155.14, 209.59.

IR (neat) 3090, 3070, 2980, 2930, 1955, 1750, 1480, 1460, 1440, 1415, 1395, 1380, 1270, 1120, 1100, 1015, 885, 825, 795, 740, 705.

**Ethyl 3,4-pentadienyl carbonate (2k).**

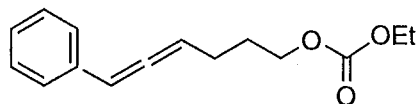


$^1\text{H NMR } \delta$  1.31 (t, *J* 7.1, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 4.19 (t, *J* 6.8, 2H), 4.19 (qqq, *J* 7.1, 2H), 4.68-4.75 (m, 2H), 5.05-5.17 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR } \delta$  14.25, 27.73, 63.89, 66.77, 75.49, 85.52, 155.11, 209.10.

IR (neat) 3000, 2920, 1965, 1750, 1480, 1390, 1375, 1260, 1015, 860, 795.

**Ethyl 6-phenyl-4,5-hexadienyl carbonate (2I).**



$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.30 (t,  $J$  7.1, 3H), 1.77-1.96 (m, 2H), 2.23 (ddt,  $J$  3.2, 6.4, 7.4, 2H), 4.13-4.24 (m, 4H), 5.59 (dt,  $J$  6.5, 6.4, 1H), 6.17 (dt,  $J$  6.5, 3.2, 1H), 7.12-7.36 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.25, 24.87, 28.02, 63.85, 67.12, 93.85, 95.40, 126.61, 126.81, 128.57, 134.67, 155.20, 205.22.

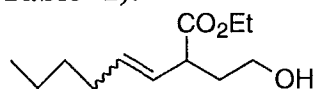
IR (neat) 3080, 3050, 3000, 1960, 1755, 1610, 1510, 1475, 1415, 1400, 1380, 1270, 1100, 1030, 920, 880, 800, 740, 700.

**General Procedure for Ti(II)-Mediated INAS Reactions of Allenic Carbonates 2.**

To a solution of allenic carbonate **2** (1.0 mmol) and  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (1.4 mmol) in ether (10 mL) was added dropwise  $i\text{-PrMgCl}$  (1.2 - 1.6 M in ether, 2.7 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was allowed to warm up to  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  over 1 h and stirred for 2 h at  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  ~  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  to afford a solution of the organotitanium compound **3**. **Hydrolysis or Deuterolysis:** To the solution of the organotitanium **3** prepared above from 1.0 mmol of **2** was added  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) or  $\text{D}_2\text{O}$  (1.0 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was warmed up to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , and to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel (hexane-ether) to afford  $\alpha$ -substituted- $\beta,\gamma$ -unsaturated ester **4**. Olefin geometries of **4** and their ratio were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis including NOE-difference experiment. Deuterolysis gave **4** containing >98% D at olefinic position ( $\beta$ -position of the resulting ester) which was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis. **Iodolysis:** To the solution of the organotitanium **3** prepared above was added dropwise a solution of iodine (3.0 mmol) in THF (3 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ .

The resulting mixture was warmed up to 0 °C over 1 h. After addition of H<sub>2</sub>O (0.5 mL), to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g) and similar work-up gave the crude product which was purified by column chromatography on silica gel to give  $\beta$ -iodo- $\beta,\gamma$ -unsaturated ester.

**Ethyl (*E*)- and (*Z*)-2-(2-hydroxyethyl)-3-octenoate (4a) (entry 1 in Table 1).**



a 77 : 23 mixture of *Z* and *E* isomers

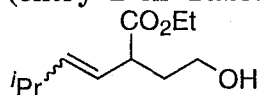
<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.81-0.94 (m, 3H), 1.17-1.41 (m, 4H), 1.23 (t, *J* 7.1, 3H, *Z* isomer), 1.24 (t, *J* 7.1, 3H, *E* isomer), 1.62-1.82 (m, 1H), 1.91-2.17 (m, 3H), 3.14 (dt, *J* 7.4, 8.4, 1H, *E* isomer), 3.51 (dt, *J* 7.3, 9.6, 1H, *Z* isomer), 3.55-3.74 (m, 2H), 4.12 (q, *J* 7.1, 2H, *Z* isomer), 4.13 (qq, *J* 7.1, 2H, *E* isomer), 5.35 (ddt, *J* 9.6, 10.9, 1.7, 1H, *Z* isomer), 5.41 (ddt, *J* 8.4, 15.4, 1.5, 1H, *E* isomer), 5.55 (dt, *J* 7.2, 10.9, 1H, *Z* isomer), 5.57 (dt, *J* 6.6, 15.4, 1H, *E* isomer).

<sup>13</sup>C NMR  $\delta$  13.85, 13.91 (*Z*), 14.13 (*Z* and *E*), 22.09, 22.28 (*Z*), 27.25 (*Z*), 31.29, 31.62 (*Z*), 32.08, 35.14, 35.36 (*Z*), 40.94 (*Z*), 46.04, 60.50 (*Z* and *E*), 60.63 (*Z* and *E*), 126.62 (*Z*), 126.99, 133.38 (*Z*), 134.02, 174.53 (*Z*), 174.62.

IR (neat) 3430, 2970, 2940, 2880, 1740, 1660, 1475, 1375, 1265, 1165, 1060, 975, 905, 865, 715.

Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.26; H, 10.35. Found: C, 67.42; H, 10.41.

**Ethyl (*E*)- and (*Z*)-2-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-3-hexenoate (4b) (entry 2 in Table 1).**



<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  0.97 (d, *J* 6.6, 3H), 0.98 (d, *J* 6.6, 3H), 1.25 (t, *J* 7.1, 3H), 1.53-1.82 (m, 3H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H, *E* isomer), 2.56-2.76 (m, 1H, *Z* isomer), 3.14 (dt, *J* 7.7, 8.6, 1H, *E* isomer), 3.53 (dt, *J* 7.3, 9.9, *Z* isomer), 3.50-

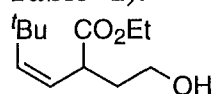
3.78 (m, 2H), 4.14 (q, *J* 7.14, 2H *Z* isomer), 4.15 (q, *J* 7.0, 2H, *E* isomer), 5.23 (dd, *J* 9.9, 10.2, 1H, *Z* isomer), 5.38 (dd, *J* 10.2, 10.2, 1H, *Z* isomer), 5.56 (dd, *J* 6.4, 15.3, 1H, *E* isomer).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.0, 22.9, 26.8, 35.3, 41.0, 60.2, 60.5, 124.2, 140.6, 174.5.

IR (neat) 3423, 2960, 2870, 2362, 1734, 1466, 1369, 1259, 1174, 1055, 918, 735.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C, 65.97; H, 10.06. Found: C, 66.24; H, 10.09.

**Ethyl (*Z*)-2-(2-hydroxyethyl)-5,5-dimethyl-3-hexenoate (4c) (entry 3 in Table 1).**



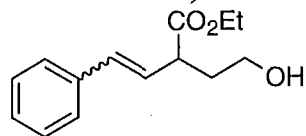
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.15 (s, 9H), 1.25 (t, *J* 7.2, 3H), 1.60-1.83 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 1H), 3.60-3.74 (m, 2H), 3.80 (dt, *J* 10.9, 7.1, 1H), 4.15 (q, *J* 7.1, 2H), 5.18, (dd, *J* 10.9, 11.5, 1H), 5.51 (d, *J* 11.5, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.1, 31.2, 33.5, 36.1, 41.6, 60.5, 60.6, 125.4, 142.7, 174.5.

IR (neat) 3448, 2956, 2871, 1734, 1477, 1410, 1365, 1336, 1205, 1161, 1053, 908, 858, 733.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : C, 67.26; H, 10.35. Found: C, 66.81; H, 10.16.

**Ethyl (*E*)- and (*Z*)-2-(2-hydroxyethyl)-4-phenyl-3-butenolate (4d) (entry 4 in Table 1).**



a 65 : 35 mixture of *Z* and *E* isomers

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.27 (t, *J* 7.1, 3H, *E* isomer), 1.28 (t, *J* 7.1, 3H, *Z* isomer), 1.60-1.96 (m, 2H), 1.98-2.19 (m, 1H), 3.39 (dt, *J* 7.6, 8.7, 1H, *E* isomer), 3.52-3.76 (m, 2H), 3.78 (dt, *J* 7.2, 10.6, 1H, *Z* isomer), 4.17 (q, *J* 7.1, 2H, *E* isomer), 4.18 (q, *J* 7.1, 2H, *Z* isomer), 5.67 (dd, *J* 10.6, 11.3, 1H, *Z* isomer), 6.21 (dd, *J* 8.7, 15.9, 1H, *E*



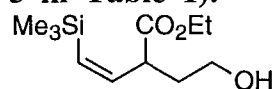
isomer), 6.52 (d, *J* 15.9, 1H, *E* isomer), 6.63 (d, *J* 11.3, 1H, *Z* isomer), 7.18-7.42 (m, 5 H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.15 (2 peaks), 35.18, 35.65, 41.56, 46.28, 60.27 (2 peaks), 60.86 (2 peaks), 126.32, 126.93, 127.22, 127.62, 128.37, 128.52, 128.60, 129.01, 131.77, 132.57, 136.43, 136.67, 174.07, 174.13.

IR (neat) 3430, 3070, 3030, 2940, 2880, 1730, 1650, 1605, 1500, 1455, 1375, 1260, 1180, 1050, 970, 920, 860, 770, 735, 700.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 71.77; H, 7.74. Found: C, 72.37; H, 7.67.

**Ethyl (*Z*)-2-(2-hydroxyethyl)-4-(trimethylsilyl)-3-butenolate (4e)** (entry 5 in Table 1).



$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.16 (s, 9H), 1.26 (t, *J* 7.1, 3H), 1.54 (br s, 1H), 1.70-1.88 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 1H), 3.40 (dt, *J* 7.2, 10.3, 1H), 3.58-3.76 (m, 2H), 4.15 (q, *J* 7.1, 2H), 5.71 (d, *J* 13.8, 1H), 6.24 (dd, *J* 10.3, 13.8, 1H).

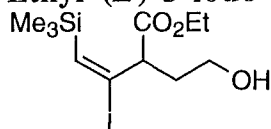
$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  0.09, 14.10, 35.52, 46.77, 60.46, 60.72, 133.07, 144.72, 174.02.

IR (neat) 3450, 2970, 1740, 1615, 1375, 1255, 1165, 1060, 850, 770, 695, 665;

Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$ : C, 57.35; H, 9.62. Found: C, 56.85; H, 9.85.

Deuterolysis product;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  3.40 (t, *J* 7.1, 1H), 5.71 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  0.09, 14.09, 35.53, 46.68, 60.44, 60.69, 132.85, 144.40 (t, *J* 24.7), 174.00.

**Ethyl (*E*)-3-iodo-2-(2-hydroxyethyl)-4-(trimethylsilyl)-3-butenolate.**



The title compound is not stable enough to be stored for elemental analysis

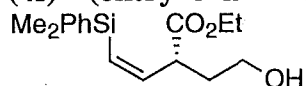
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.18 (s, 9H), 1.27 (t, *J* 7.1, 3H), 1.71 (br s, 1H), 1.70-1.87 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 3.35 (t, *J* 6.9, 1H), 3.56-3.80 (m, 2H), 4.17 (q, *J* 7.1, 2H), 6.63 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -0.07, 14.08, 35.64, 52.98, 59.62, 61.36, 114.72, 148.65, 171.02.

IR (neat) 3450, 2970, 2910, 1740, 1590, 1455, 1375, 1260, 1210, 1170, 1060, 1025, 915, 855, 770, 740, 700.

**Ethyl (R)-(Z)-2-(2-hydroxyethyl)-4-(phenyldimethylsilyl)-3-butenolate**

(4f) (entry 6 in Table 1).



$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -135 (*c* 1.32, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.41 (s, 3H), 0.47 (s, 3H), 1.10 (br s, 1H), 1.22 (t, *J* 7.1, 3H), 1.51-1.67 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 3.25 (dt, *J* 7.1, 10.4, 1H), 3.31-3.53 (m, 2H), 4.10 (q, *J* 7.1, 2H), 5.88 (d, *J* 13.8, 1H), 6.32 (dd, *J* 10.4, 13.8, 1H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.50-7.64 (m, 2H).

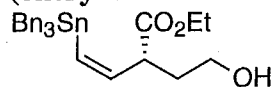
$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  -1.42, -0.86, 14.07, 35.31, 46.61, 60.23, 60.67, 127.90, 129.14, 131.08, 133.78, 138.99, 146.38, 173.81.

IR (neat) 3450, 3080, 3060, 2970, 1735, 1615, 1435, 1375, 1340, 1255, 1165, 1120, 1055, 825, 785, 735, 705, 675.

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Si: C, 65.71; H, 8.27. Found: C, 66.27; H, 8.69.

**Ethyl (R)-(Z)-2-(2-hydroxyethyl)-4-(tributylstannyl)-3-butenolate (4g)**

(entry 7 in Table 1).



$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -71 (*c* 2.00, CHCl<sub>3</sub>)

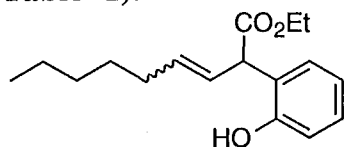
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.80-1.08 (m, 15H), 1.16-1.66 (m, 12H), 1.25 (t, *J* 7.0, 3H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 2.99 (ddd, *J* 6.5, 7.8, 9.8, 1H), 3.56-3.76 (m, 2H), 4.13 (qq, *J* 7.1, 2H), 6.02 (d, *J* 12.5, *J*<sub>Sn-H</sub> 61.2Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* 9.8, 12.5, *J*<sub>Sn-H</sub> 128.5, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  10.32, 13.65, 14.14, 27.30, 29.12, 35.78, 50.50, 60.66, 60.70, 132.69, 145.56, 174.16.

IR (neat) 3440, 2960, 2930, 2880, 1740, 1600, 1470, 1425, 1380, 1340, 1260, 1155, 1050, 960, 865, 770, 685, 665.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Sn: C, 53.71; H, 9.01. Found: C, 53.57; H, 9.23.

**Ethyl (*E*)- and (*Z*)-2-(2-hydroxyphenyl)-3-nonenoate (4h) (entry 8 in Table 1).**



a 37 : 63 mixture of *Z* and *E* isomers

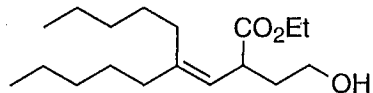
<sup>1</sup>H NMR δ 0.86 (t, *J* 6.7, 3H), 1.15-1.45 (m, 6H), 1.28 (t, *J* 7.1, 3H), 1.97-2.20 (m, 2H), 4.12-4.28 (m, 2H), 4.32 (d, *J* 7.6, *E* isomer), 4.65 (d, *J* 9.3, 1H, *Z* isomer), 5.54-5.70 (m, 1H), 5.87 (ddt, *J* 7.6, 15.3, 1.7, 1H, *E* isomer), 5.99 (ddt, *J* 9.3, 10.7, 1.5, 1H, *Z* isomer), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.03-7.24 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H, *E* isomer), 7.86 (br s, 1H, *Z* isomer).

<sup>13</sup>C NMR δ 13.98 (4 peaks), 22.43, 22.47, 27.48, 28.63, 28.85, 31.32, 31.41, 32.35, 47.81, 53.08, 61.96, 62.02, 118.13 (2 peaks), 120.68, 120.77, 124.17, 120.40, 124.57 (2 peaks), 128.94, 129.09, 129.83, 130.13, 134.04, 134.74, 154.79, 154.89, 175.52.

IR (neat) 3400, 2970, 2940, 2860, 1710, 1600, 1515, 1495, 1465, 1375, 1280, 1195, 1100, 1030, 975, 900, 855, 755.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>: C, 73.88; H, 8.75. Found: C, 73.73; H, 8.95.

**Ethyl 2-(2-hydroxyethyl)-4-pentyl-3-nonenoate (4i) (entry 9 in Table 1).**



<sup>1</sup>H NMR δ 0.88 (t, *J* 7.0, 3H), 0.89 (t, *J* 6.8, 3H), 1.15-1.46 (m, 12H), 1.24 (t, *J* 7.1, 3H), 1.62 (br s, 1H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.92-2.15 (m, 5H), 3.45 (dt, *J* 7.2, 9.9, 1H), 3.56-3.74 (m, 2H), 4.12 (q, *J* 7.1, 2H), 5.10 (d, *J* 9.9, 1H).

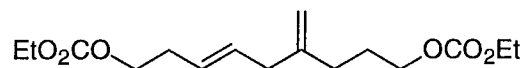
$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.01, 14.04, 14.16, 22.52, 22.57, 27.72, 28.12, 30.35, 31.52, 31.96, 35.74, 36.68, 41.46, 60.47, 60.68, 121.73, 143.75, 174.99.

IR (neat) 3430, 2970, 2940, 2860, 1740, 1660, 1475, 1375, 1260, 1165, 1105, 1060, 910, 865, 730.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3$ : C, 72.44; H, 11.48. Found: C, 72.38; H, 11.54.

### Results of the Reaction of entry 11 in Table 1.

$^1\text{H}$  NMR analysis of the crude mixture showed that the reaction provided several products but less than 5% of **4k**. One of these products was the allenyl-homocoupling product shown below (32% yield).



$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.31 (t,  $J$  7.1, 6H), 1.70-1.88 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.73 (2d,  $J$  5.6, 2H), 4.118 and 4.123 (2t,  $J$  6.8 and  $J$  6.7, 4H), 4.19 (q,  $J$  7.1, 4H), 4.78 (br s, 2H), 5.30-5.60 (m, 2H).

### Determination of Optical Purities of **4f** and **4g**.

The compound **4f** was reduced by using  $\text{LiAlH}_4$  (THF, 0  $^\circ\text{C}$  to room temperature) and the resulting diol [(*Z*)-3-(hydroxymethyl)-5-(phenyldimethylsilyl)-4-penten-1-ol] was converted to *bis*-MTPA esters by treatment with (*R*)- or (*S*)-MTPA-Cl and pyridine in  $\text{CCl}_4$ . Optical purity of **4f** was confirmed by 300 MHz  $^1\text{H}$  NMR of these *bis*-MTPA esters; olefinic proton at  $\alpha$ -position of silyl group,  $\delta$  5.844 (d,  $J$  14.1, 1H) vs 5.817 (d,  $J$  14.1, 1H).

The diol [(*Z*)-3-(hydroxymethyl)-5-(tributylstannyl)-4-penten-1-ol] derived from **4g** by the reaction with  $\text{LiAlH}_4$  was destannylated by treatment with aqueous diluted HCl-MeOH to give 3-hydroxymethyl-4-penten-1-ol in essentially quantitative yield. The *bis*-MTPA esters of this compound were analyzed by 300 MHz  $^1\text{H}$  NMR to determine optical purity of **4g**; olefinic protons of terminal position, [ $\delta$  5.054 (d,  $J$  17.0, 1H) and 5.132 (d,  $J$  10.3, 1H)] vs [ $\delta$  5.002 (d,  $J$  17.2, 1H) and 5.112 (d,  $J$  10.4, 1H)].

### **Preparation of The Graphic Formula A for 2h.**

Figure 1 shown in the text is a postulated transition state model **A** for **2h** (see, Scheme 2 in the text) which was constructed by using MM2 calculation (CACHe calculation system, with an extended parameter set, CACHe Scientific, Inc.). In these calculations we locked parameters on a dihedral angle for Ti-C<sub>sp3</sub>-C<sub>carbonyl</sub>-O<sub>carbonyl</sub> (within  $\pm 20^\circ$ ) and an atom distance for C<sub>sp3</sub>(attached to Ti)-C<sub>carbonyl</sub> (2.0-2.5 Å) as a conformational arrangement for carbonyl addition.

### References and Notes (Chapter 3)

- (1) Takayanagi, T.; Yamashita, K.; Yoshida, Y.; Sato, F. *Chem. Commun.* **1996**, 1725.
- (2) Gao, Y.; Harada, K.; Sato, F. *ibid.* **1996**, 533.
- (3) Gao, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8136.
- (4) Okamoto, S.; Iwakubo, M.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.*, submitted.
- (5) (a) Kasatkin, A.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6075. (b) Okamoto, S.; Kasatkin, A.; Zubaidha, P. K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2208. (c) Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6079. (d) Zubaidha, P. K.; Kasatkin, P. K.; Sato, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 197. (e) Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1849.
- (6) Reviews: Taylor, D. R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317. Patai, S. "The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds", John Wiley & Sons, Chichester, 1980, Part 1 and 2. Landor, S. R. "The Chemistry of the Allenes", Academic Press, New York, 1982. Smadja, W. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 263. Pasto, D. J. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2805. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. "Allenes in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1984. Nagashima, S.; Kanematsu, K. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **1993**, *51*, 608.
- (7) [2 + 2] cycloaddition reactions; Carreira, E. M.; Hastings, C. A.; Shepard, M. S.; Yerkey, L. A.; Millward, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6622. Colvin, E. W.; Koenig, W. A.; Loreto, M. A.; Rowden, J. Y.; Tommasini, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2405. Pasto, D. J.; Brophy, J. *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 95. Pasto, D. J.; Sugi, K. D.; Alonso, D. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1146. Pasto, D. J.; Sugi, K. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 12. Pasto, D. J.; Sugi, K. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6216. Pasto, D. J.; Sugi, K. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3795. Becker, D.; Nagler, M.; Harel, Z.; Gillon, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2584. Bertrand, M.; Gras, J. L.; Gore, J. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 857. Bampfield,

- H. A.; Brook, P. R.; McDonald, W. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 132. Dehmlow, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 322. Baldwin, J. E.; Roy, U. V. *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 1225.
- (8) [4 + 2] cycloaddition reactions; Ikeda, I.; Honda, K.; Osawa, E.; Shiro, M.; Aso, M.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2031. Ikeda, I.; Kanematsu, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 453. Ikeda, I.; Gondo, A.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2669. De Schrijver, J.; De Clercq, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4369. Aso, M.; Ikeda, I.; Kawabe, T.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5787. Trifonov, L.; Orahovats, A. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 59. Gibbs, R. A.; Bartels, K.; Lee, R. W. K.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717. Gibbs, R. A.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4062. Oppolzer, W.; Chapuis, C.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4665. Barbarella, G.; Cinquini, M.; Colonna, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 1646. Agosta, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2638.
- (9) Electrophilic addition reactions; Pasto, D. J.; Sugi, K. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4157. Lethbury, D.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 114. Okamura, W. H.; Peter, R.; Reischl, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1034. Braverman, S.; Duar, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1061. Musierowicz, S.; Wroblewski, A. E. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 461. Bach, R. D.; Brummel, R. N.; Holubka, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2559. Byrd, L. R.; Caserio, M. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3881. Byrd, L. R.; Caserio, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5758. Caserio, M. C.; Findlay, M. C.; Waters, W. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 275. Byrd, L. R.; Waters, W. L.; Caserio, M. C. *Am. Chem. Soc. Div. Petrol. Chem. Prepr.* **1969**, *14*, 25. Bach, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5841. Waters, W. L.; Linn, W. S.; Caserio, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6741.
- (10) Addition reaction of nitrogen nucleophiles to bromoallenes; Mavrov, M. V.; Kucherov, V. F. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1871. Carbocupration-elimination reaction of bromoallenes providing optically active acetylenes having a chiral center at

propargylic position; Caporusso, A. M.; Consoloni, C.; Lardicci, L. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 857. Caporusso, A. M.; Polizz, C.; Lardicci, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6073. Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3059. Silylcupration reaction; Fleming, I.; Landais, Y.; Raithby, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 715.

(11) Reactions using organometallic compounds having a chiral allenyl moiety; Allenyl silanes: Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Kwasigroch, C. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3870. Allenyl stannanes: Marshall, J. A.; Perkins, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3509. Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2978. Marshall, J. A. *Chemtracts: Org. Chem.* **1992**, *5*, 75. Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3211. Allenyl boranes: Matsumoto, Y.; Naito, M.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1468.

(12) Other examples of asymmetric transformation of chiral allenes; Intramolecular radical-, electro- and oxidative-cyclization reactions; Myers, A. G.; Condroski, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7926. Okamura, W. H.; Peter, R.; Reischl, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1034. Bertrand, M.; Dulcere, J. P.; Gil, G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4403. Claisen rearrangement; Hoppe, D.; Gonshorrek, C.; Egert, E.; Schmidt, D. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 706. Ene reaction; Robert, M. B.; Steven, M. W.; Masood, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905. Diastereoselective nucleophilic addition reaction of allenyl carbonyl compounds; Marshall, J. A.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3233. Allene-acetylene isomerization; Abrams, S. R.; Shaw, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1835. Polymerization; Iqbal, M. *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1980**, *21*, 191.

(13) The reaction of 2,3-alkadienyl carbonates with **1** affords oxidative addition products (1,3-dien-2-yltitanium compounds), Okamoto, S.; Sato, H.; Sato, F. unpublished result.

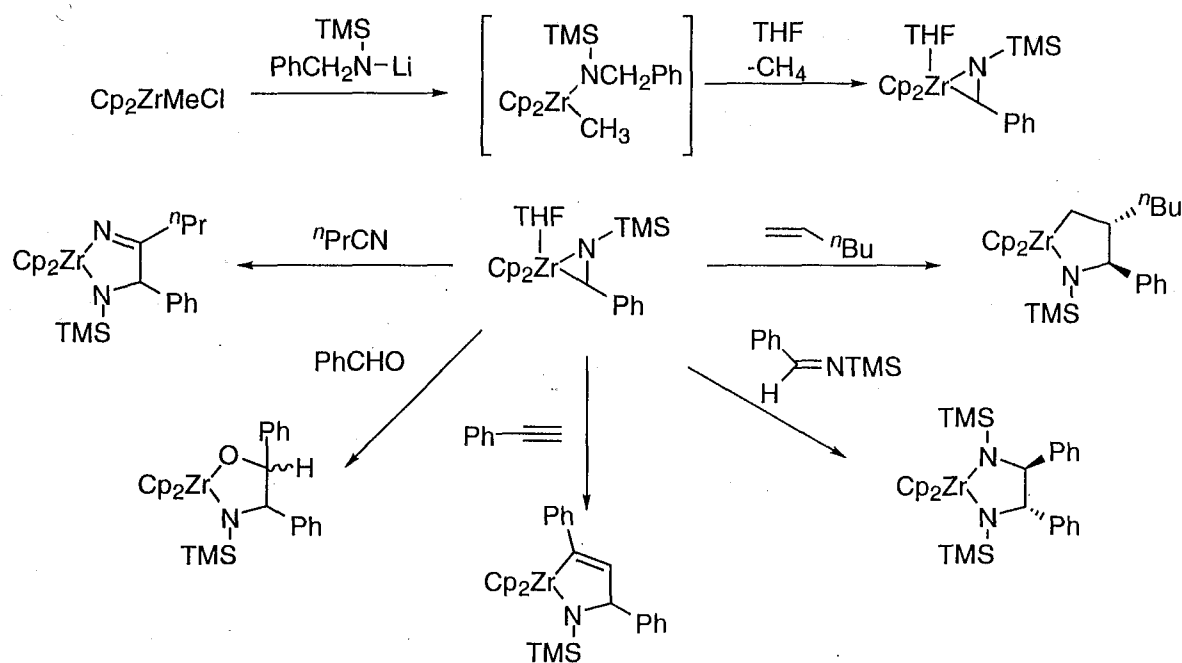


- (14) Weber, W. P. "*Silicon Reagents for Organic Synthesis*", Springer-Verlag; Berlin Heidelberg, 1983.
- (15) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. "*Tin in Organic Synthesis*", Butterworths; London, 1987.
- (16) Yadav, J. S.; Deshpande, P. K.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7033.
- (17) For preparation of **2f**: see, Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905. For preparation of **2g**: see, Marshall, J. A.; Wang, X.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242.
- (18) Ishibashi, F.; Taniguchi, E. *Chem. Lett.* **1986**, 1771.
- (19) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- (20) Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3726.
- (21) Bates, E. B.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 18854.
- (22) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1964**, *34*, 2543.

## 第4章 イミン-チタン錯体の合成とその分子内求核アシル置換反応への応用

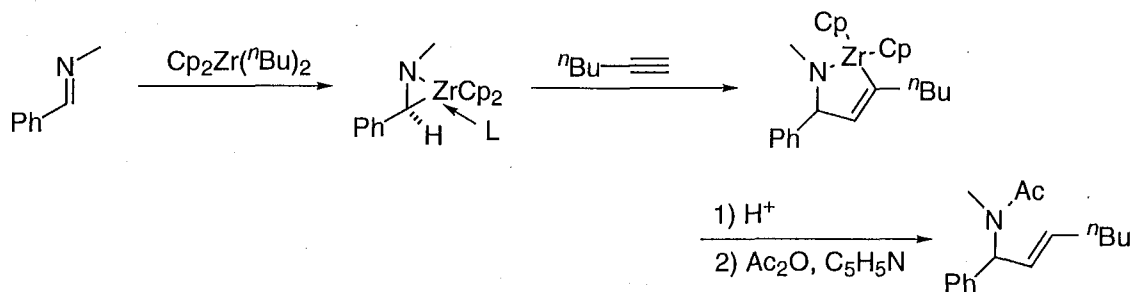
### 4-1 緒言

前章でも述べたようにこれまで当研究室では分子内にカルボニル基を有するアセチレン、オレフィン及びアレン等の炭素-炭素不飽和化合物と2価チタン化合物との反応により分子内求核アシル置換 (INAS) 反応を開発してきた<sup>1</sup>。さて、筆者はこのINAS反応を炭素-ヘテロ原子の不飽和化合物に応用した場合、新たな反応を開発できるのではないかと考えた。これまでに遷移金属化合物と錯体を形成する炭素-ヘテロ原子不飽和化合物<sup>2</sup>はイミンやイソシアニド<sup>3</sup>等が報告されているが、特にイミン-金属錯体による合成的利用が最も盛んにおこなわれてきた。その中で、Buchbaldらによって開発されたイミン-ジルコノセン錯体はScheme 1に示すように様々な求電子剤と反応することが知られている<sup>4</sup>。このジルコノセン錯体はジルコノセンメチルクロリドとリチウムトリメチルシリルアミドを反応させ、THFまたはホスフィンの添加でメタンを除去する方法で合成されている。



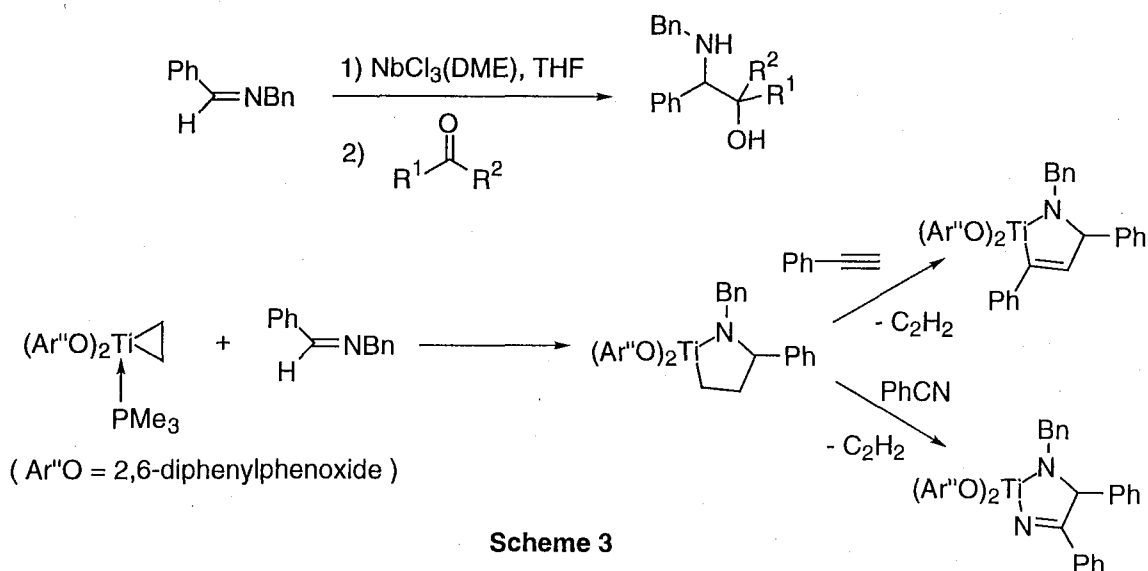
Scheme 1

また、Livinghouseら<sup>5</sup>は根岸らの方法を利用し、 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ と2当量の $n\text{BuLi}$ から得られる $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$ をイミンと反応させ、イミン-ジルコノセン錯体を合成し、これとアセチレン化合物との反応からアリルアミンを合成している(Scheme 2)。



Scheme 2

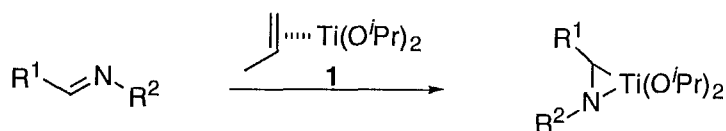
他の金属の例ではScheme 3に示すようにPedersenらが $\text{NbCl}_3(\text{DME})$ とイミンからイミン-ニオブ錯体を得る方法を開発し<sup>6</sup>、これをアルデヒドやケトンと反応させ $\alpha$ -アミノアルコールの合成に応用している。一方、チタン化合物に関する報告例はRothwellらによる報告例<sup>7</sup>のみで $(2,6\text{-diphenylphenoxy})_2\text{Ti}(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_2)(\text{PMe}_3)$ 錯体からアザチタナサイクルを合成し、アセチレンやニトリルとの反応をおこなっている。



Scheme 3

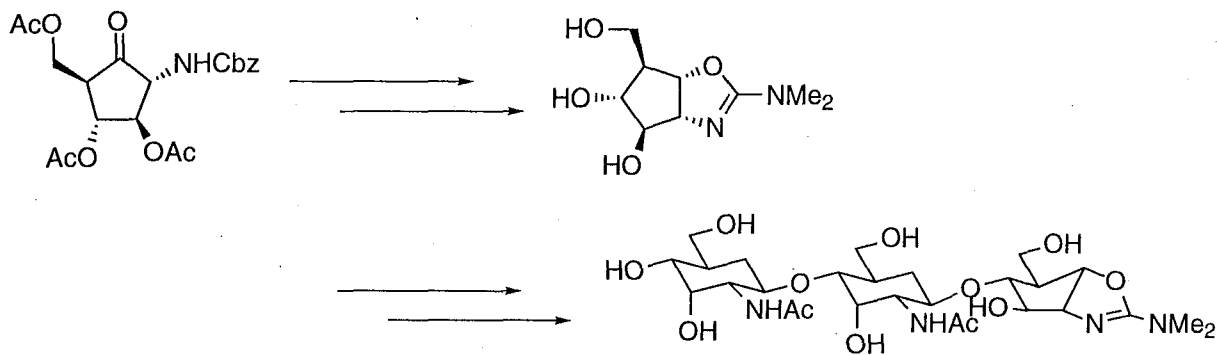
以上の例から実際にイミン-金属錯体を合成的に利用することを考えた場合、Rothwellらのチタン錯体はジルコノセンやニオブ錯体に比べ入手することが困難であり、実用性に欠けていると思われる。しかし、チタン錯体は他の金属に比べ高い反応性を有することから、イミン-チタン錯体の場合もこれまでに例のない優れた反応性を示すことが予想される。そこで筆者はまず、Rothwellらの方法に変わるイミン-チタン錯体の

実用的合成法を開発する目的で、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/2^i\text{PrMgX}$ の系から得られる2価チタン化合物と様々なイミン化合物の反応を検討することから始めた。その結果、良好な収率でイミン錯体を合成することに成功した。また、この錯体はアセチレンやニトリル、イミンと収率よく反応することがわかり、さらにイミン-ジルコノセン錯体には見られない興味深い結果を得ることができた。その詳細について本章4-2で述べる。



Scheme 4

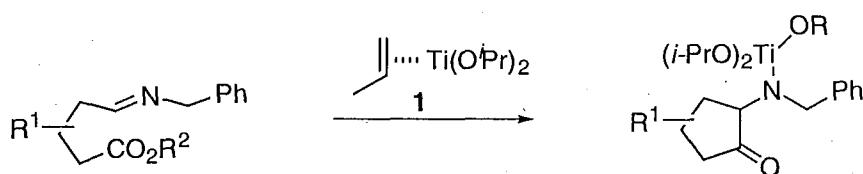
さて、このイミン-チタン錯体によるINAS反応はこれまで例のない $\alpha$ -アミノカルボアニオンの求核置換反応であり、反応的観点から非常に興味深い。また、生成物である2-アミノシクロペントanonは古くから構造的に薬剤としての注目を集めており、例えば、Scheme 5に示すように生理活性化合物 Allosamidin のaglyconeの合成中間体として利用されている<sup>8</sup>。



Allosamidin

Scheme 5

そこで前節で得た知見をもとにエステル基を有するイミン化合物を合成し、2価チタン化合物との反応をおこなったところ、INAS反応が進行し、目的とする $\alpha$ -アミノシクロペントanonを収率よく得ることに成功した。本章4-3では様々な基質からこのINAS反応を検討したことについて述べる。

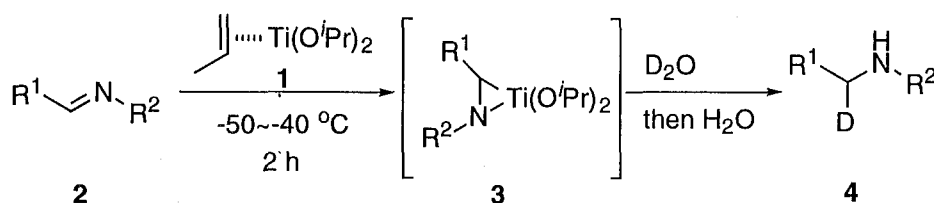


Scheme 6

## 4-2 結果と考察

緒言で述べたようにまず、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/2^i\text{PrMgX}$  とイミンとの反応からイミン-チタン錯体の合成を検討することから始めた。その方法を以下に示す。即ち、1.0 当量の (*N*-propylimino)benzylamine (**2a**) と 1.5 当量の  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  の  $\text{Et}_2\text{O}$  混合溶液中に 3.0 当量の  $^i\text{PrMgCl}$  を  $-78^\circ\text{C}$  で滴下し、速やかに  $-50^\circ\text{C}$  まで昇温した。さらに  $-50\sim-40^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、 $\text{D}_2\text{O}$  を加え以下通常の後処理をおこなったところ、 $\alpha$  位が重水素化されたアミン  $\text{PhCH}(\text{D})\text{NH}^i\text{Pr}$  (**4a**) を収率 97% (D 化率 98%) で得た。この結果よりイミン-チタン錯体 **3** はほぼ間違いなく形成していると考えた。以下、種々のイミンを用いて検討をおこなった。その結果を Table 1 に示す。

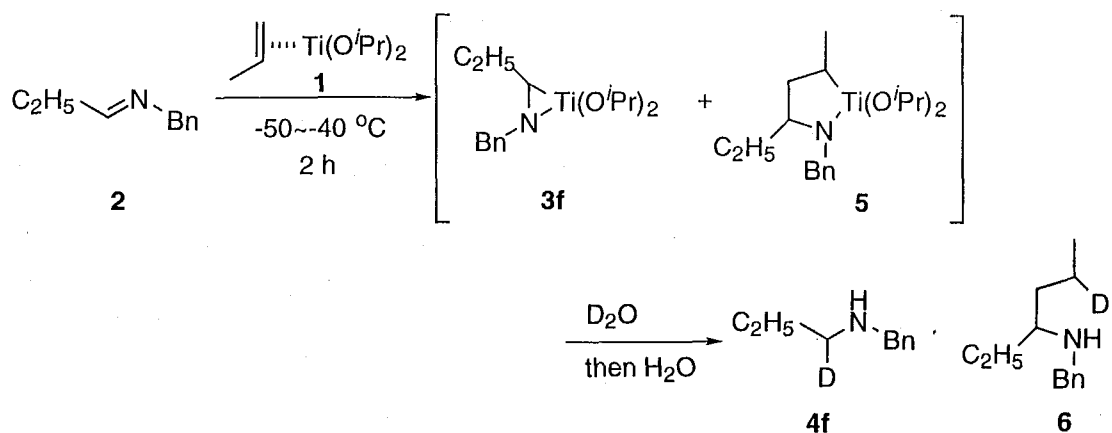
Table 1. Synthesis of Titanium-Imine Complexes<sup>a</sup>



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield of <b>4</b>		
			(%) <sup>b</sup>	(% D) <sup>c</sup>	
1	a	phenyl	propyl	97	(98)
2	b	"	benzyl	96	(97)
3	c	2-naphthyl	propyl	93 <sup>d</sup>	(95)
4	d	2-furyl	"	87 <sup>d</sup>	(96)
5	e	2-thienyl	"	89	(97)
6	f	2-ethyl	benzyl	38	(93)

<sup>a</sup>The reactant ratio of imine: $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ : $^i\text{PrMgCl}$ =1.0:1.5:3.0. <sup>b</sup>Isolated yields. <sup>c</sup>Determined by  $^1\text{H}$  NMR. <sup>d</sup>The reaction was carried out at  $-40\sim-50^\circ\text{C}$  for 2h and then warmed to  $0^\circ\text{C}$  over 1h.

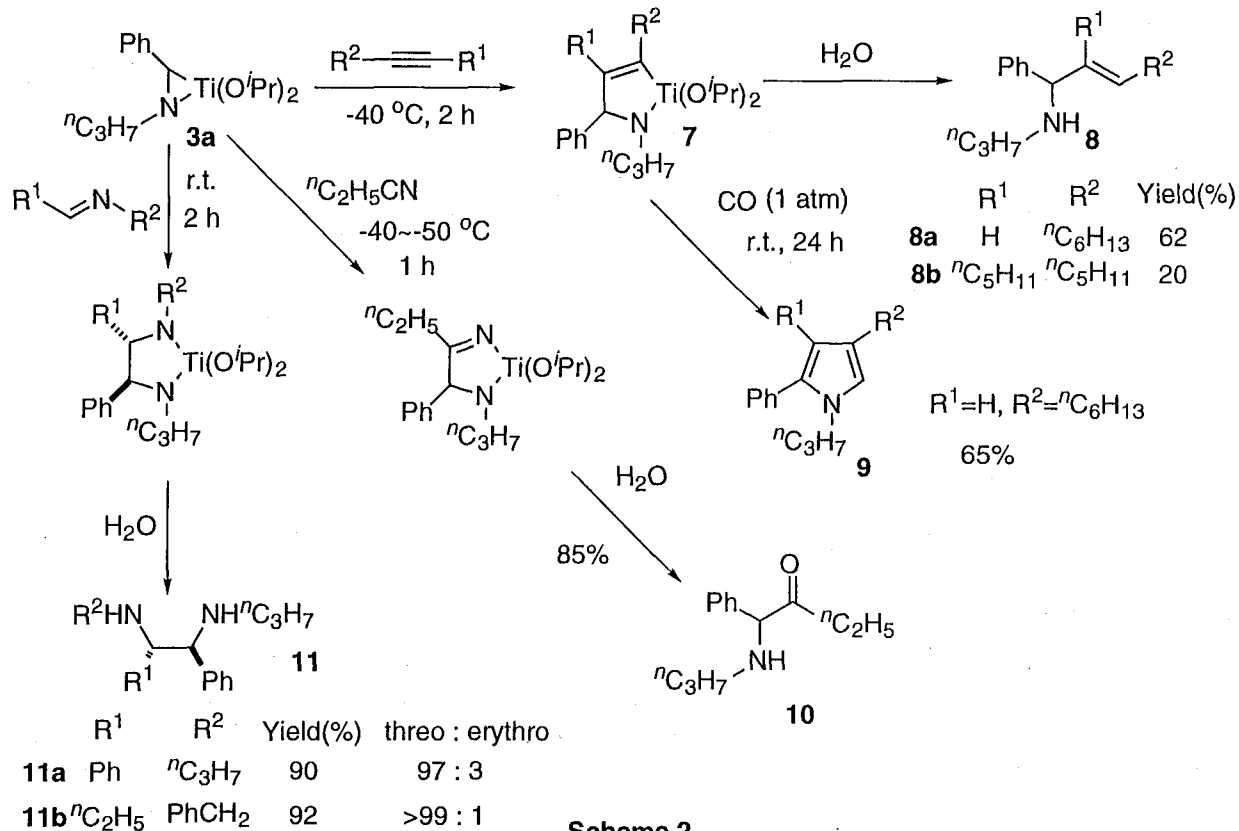
**2a** と同様に他の芳香族イミン **2b**~**2e** についても  $\alpha$  位が重水素化したアミンを定量的に与えることがわかった。しかしながら、アルキルイミン **2f** の場合、イミン-チタン錯体 **3f** は満足のいく収率で合成することができなかった。即ち、Scheme 1 に示すように重水素化物 **4f** は 38% しか得られず、副生成物 **6** を 56% の収率で与えた。



Scheme 1

Livinghouseらは脂肪族アルドイミンからイミン-ジルコノセン錯体を合成するとアルドイミンが縮合反応をおこすため、この種のイミン錯体は合成できないと報告している<sup>5</sup>。ゆえに、イミン-チタン錯体 **3f** も相当不安定であることが考えられ、**1** の配位子であるプロペンが **3f** と縮合し、アザチタナシクロペンタン **5** が形成されたのであろう。

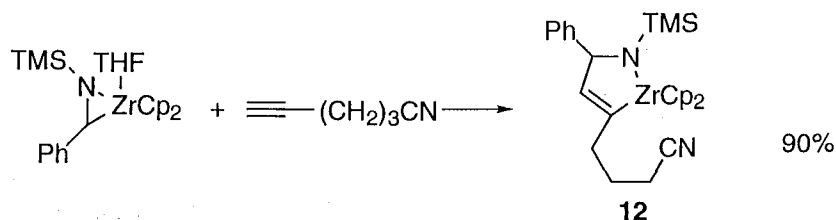
以上の結果から、芳香族イミンについては高収率でイミン-チタン錯体を与えることがわかったのでさらにこの反応性について検討した。



Scheme 2

Scheme 2 に示すように、*in situ* で発生させたイミン-チタン錯体はイミン-ジルコノセン錯体<sup>4</sup>と同様に、末端アセチレン、ニトリル及びイミンと速やかに反応し、2置換アリルアミン、 $\alpha$ -アミノケトン、ジアミンをそれぞれ良好な収率で与えることがわかった。しかし、**3a** と内部アセチレンとの反応は非常に遅く、生成する3置換アリルアミンの収率は低い結果となった。これは末端アセチレンに比べ、内部アセチレンはC-Ti結合に挿入する時、立体反発が生じるためであると考えている。ところで、既に当研究室ではアセチレン-チタン錯体とイミンとの反応から容易に3置換アリルアミンが合成できることを報告しているが、末端アセチレンからチタン錯体ができないため、これまで2置換アリルアミンを合成できなかった<sup>9</sup>。このことから、筆者の方法は2価チタン化合物による2置換アリルアミン合成の有用な方法とみなすことができる。さらに、末端アセチレンとの反応で得られたアザチタナサイクル**7**は、一酸化炭素との反応でピロール**9**を収率よく与えた。

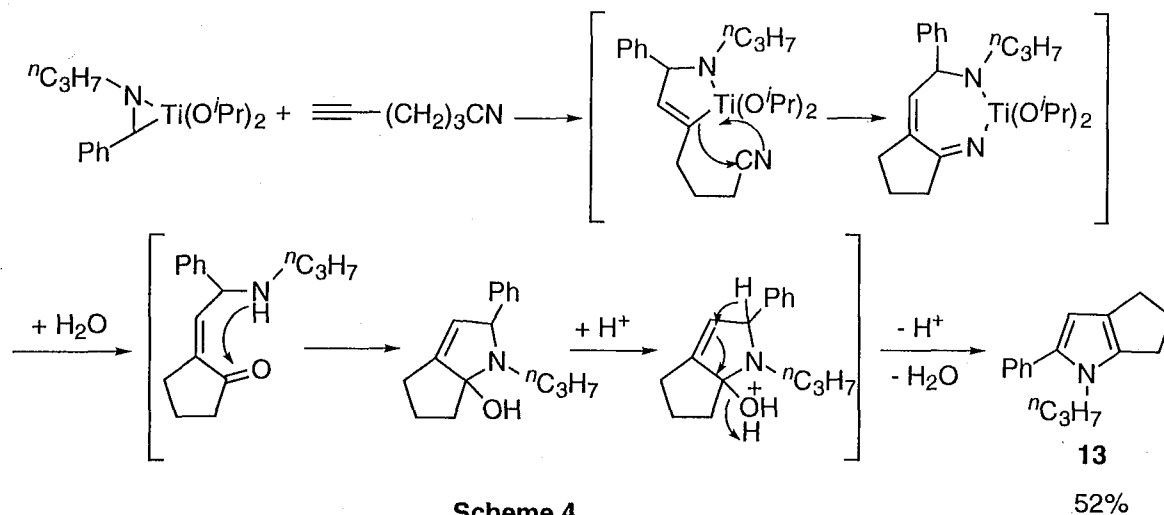
このイミン-チタン錯体はイミン-ジルコノセン錯体とは幾つか異なる反応性を示すことがわかった。即ち、この錯体とアルデヒドとの反応から目的とする $\alpha$ -アミノアルコールを得ることができず、複雑な混合物を与えた。この理由については今のところ明らかではない。また、この錯体はオレフィンに対して全く反応せず、加水分解後、アミンとオレフィンが回収された。さて、Scheme 3 に示すようにイミン-ジルコノセン錯体は5-cyano-1-pentyneとの反応で選択的にアセチレン部位と反応し、アリルアミン**12**を与えることが報告されている<sup>4</sup>。



Scheme 3

ところが、Scheme 4 に示すようにイミン-チタン錯体は選択的にアセチレン部位と反応した後、さらにC-Ti結合がニトリル基へ分子内求核反応をおこし、加水分解後、ピロー

ル誘導体を与えた。この結果はジルコニウムにはないチタン特有の反応性を示すものであり合成的にも大変興味深い。



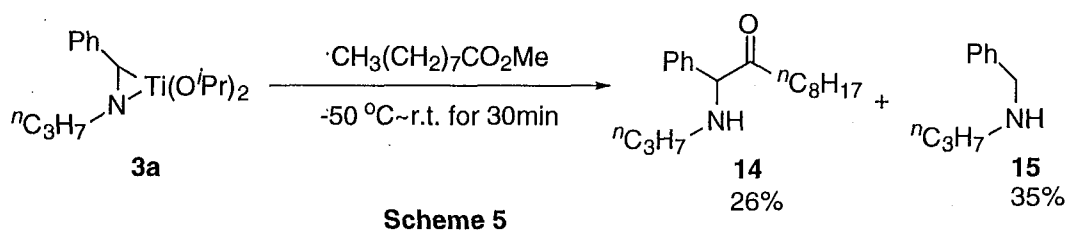
以上、本章では  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4 / 2 \text{ } ^i\text{PrMgX}$  の系で発生させた 2 価チタン化合物と芳香族イミンとの反応から定量的にイミン-チタン錯体が合成できることを明らかにした。また、この錯体はアセチレン、ニトリル及びイミンと容易に反応し、アリルアミン、 $\alpha$ -アミノケトン及びジアミンを良好な収率で与えることを明らかにした。さらに興味深い結果として、このイミン-チタン錯体が 5-cyano-1-pentyne との反応でイミン-ジルコノセン錯体には見られない高い反応性を示し、ピロール誘導体を与えたことについて述べた。さらに 4-3 ではこの節で得られた知見をもとにイミン-チタン錯体の INAS 反応を検討したことについて述べる。



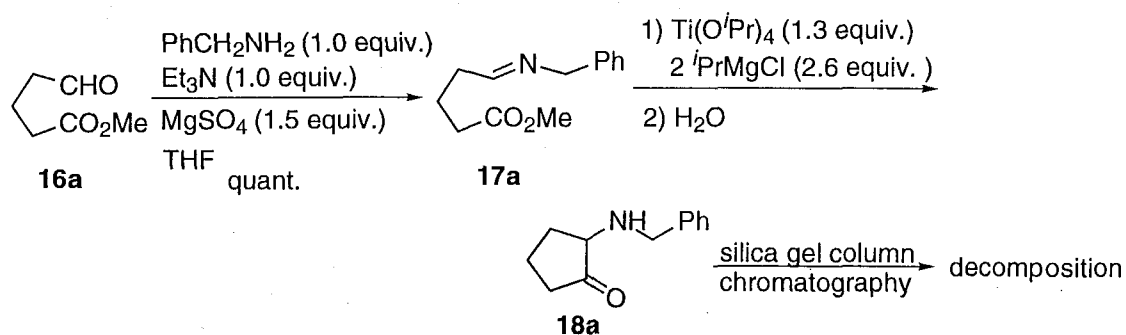
### 4-3 結果と考察

前節ではイミンと2価チタン化合物から定量的にイミンチタン錯体が合成できることを明らかにした。ここでは、これまでの結果をもとにイミン化合物の分子内求核アシル置換 (INAS) 反応について検討したことを述べる。

まず、イミンチタン錯体とエステルとの分子間求核アシル置換反応について調べることから始めた。即ち、これまでと同様の方法でイミンチタン錯体 **3a** を合成した後、methyl nonanoate を  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  で加え、室温まで速やかに昇温したところ、分子間求核アシル置換反応が進行し、 $\alpha$ -アミノケトン **14** を得た (Scheme 5)。この結果は他の金属錯体では例のないイミン錯体の分子間求核アシル置換反応であり、非常に興味深い。この結果からイミン化合物のINAS反応は可能であると考え、検討することにした。

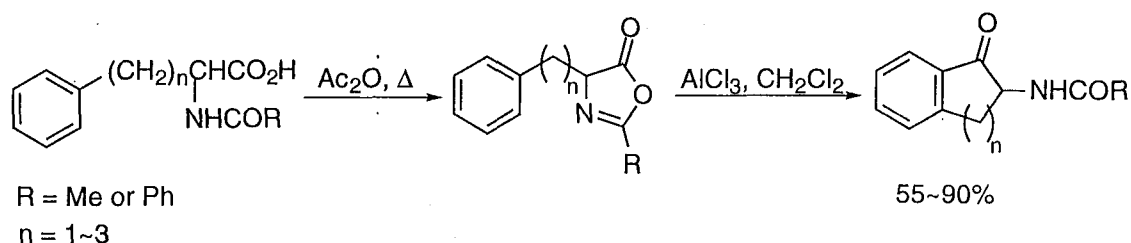


出発原料となるイミン化合物は定法<sup>10</sup>に従い、エステル基をもつアルデヒド **16a** とベンジルアミンから合成し、得られたイミン化合物 **17a** を精製することなく次のINAS反応に用いた。即ち、1.3 当量の  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  と 1.0 当量の基質 **17a** を含むエーテル混合溶液中に 2.6 当量の  $^i\text{PrMgCl}$  を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で加え、これを攪拌しながら二時間かけて室温まで昇温し、 $\text{H}_2\text{O}$  を加えてクエンチした。通常の後処理をおこない、粗生成物の  $^1\text{H NMR}$  を見たところ、INAS生成物である 2-アミノシクロペントノン **18a** のピークを確認した。次にこの粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しようとしたが、シリカゲル上で分解してしまい、**18a** を全く得ることができなかった (Scheme 6)。



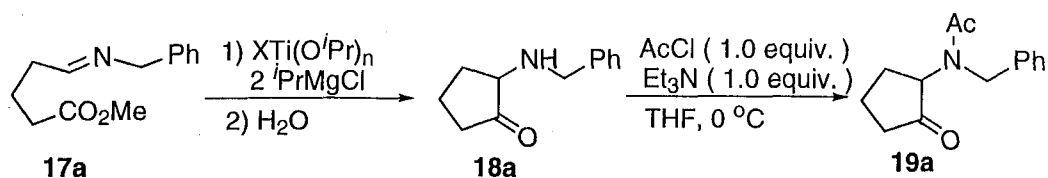
Scheme 6

この結果と同様にKornfeldら<sup>11</sup>も free base の 2-アミノシクロペンタノンが非常に不安定であると報告しており、アミンに対して何らかの保護が必要であると考えた。そこで Scheme 7 に示すようにCarterら<sup>12</sup>がNHをアシル基で保護した2-アミノシクロペンタノンをFriedel-Crafts 反応で収率よく合成していることから、筆者もINAS反応で得た粗生成物 **18a** を直接アシル化することにした。



Scheme 7

即ち、粗生成物 **18a** を Ar 雰囲気下、THF溶液とし、0℃でEt<sub>3</sub>N および AcCl を加えたところ、原料は分解することなく速やかにアセチル化した。このあと<sup>1</sup>H NMR から粗生成物のなかに目的とする化合物があることを確認し(内標収率36%)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製をおこない、化合物 **19a** を収率33%で得ることができた (Table 2, Entry 1)。さて、反応途中のTLCによる確認から、このINAS反応は-50℃から徐々に進行していることがわかった。しかし、反応がかなり遅いため-30℃まで昇温したが、原料の消費とともに生成物の分解が起きはじめた。そこでこの反応を低温で完結させるために、Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> と <sup>i</sup>PrMgCl の当量を増やして反応をおこなったところ、収率の向上が見られた (Table 2, Entry 2)。さらに、ClTi(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>を用いて同様に反応をおこなった結果、合成的に満足のいく収率となった (Table 2, Entry 3)。

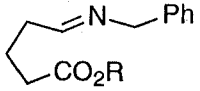
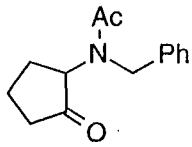
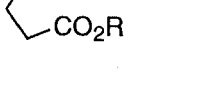
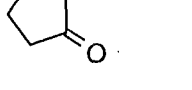
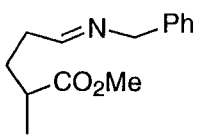
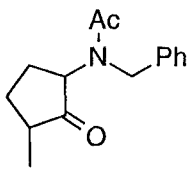
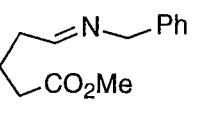
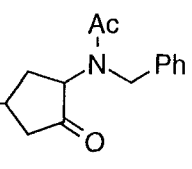
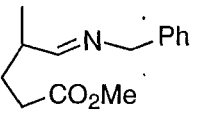
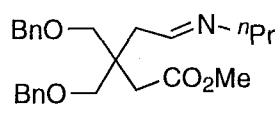
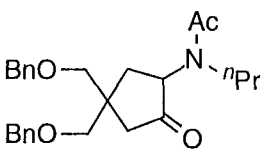
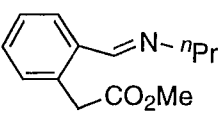
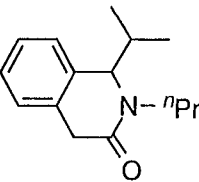
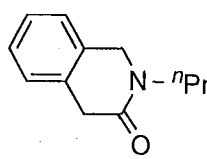
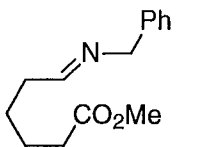
**Table 2** Ti(II)-Mediated INAS Reactions of Iminoester **17a**.

Entry	Condition	Isolated yield, %
1	Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub> (1.3 equiv. ), <sup><i>i</i></sup> PrMgCl (2.6 equiv. ), -35~-30 °C, 2h	33 (36) <sup>a</sup>
2	Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub> (2.2 equiv. ), <sup><i>i</i></sup> PrMgCl (4.4 equiv. ), -50~-45 °C, 2h	(42) <sup>a</sup>
3	CITi(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>3</sub> (2.2 equiv. ), <sup><i>i</i></sup> PrMgCl (4.4 equiv. ), -50~-45 °C, 2h	53

<sup>a</sup><sup>1</sup>H NMR yield using an internal standard.

そこで様々な基質を合成し、反応の検討をおこなった。その結果をTable 3に示す。メチルエステル基の時と同様にイソプロピルエステル基をもつ基質 **17b** についても良好な収率で生成物 **19b** を与えた。しかし、基質 **17h** との反応では複雑な混合物を与え、2-アミノシクロヘキサノンを得ることができなかった。この結果から五員環を与える基質だけにしぼり、その一般性について調べた。まず、五員環周りの置換基導入にどこまで制限があるかについて検討した。エステルの  $\alpha$  位、 $\beta$  位にメチル基をもつ基質 **17c**, **17d** の場合、アミノ基とメチル基との間に高い立体選択性を得ることはできなかったが、収率に影響を及ぼすことなく生成物 **19c**, **19d** を与えた。ところが、イミノ基の  $\alpha$  位にメチル基をもつ基質 **17e** はほとんど反応が進行せず、アセチル化後、イミンが加水分解をうけアルデヒドが回収された。このことからイミン-チタン錯体によるINAS反応はイミン側の立体に大きく影響されることがわかった。また、 $\beta$  位に置換基を2つ有する基質 **17f** の場合も、立体障害が大きいためか反応は非常に遅くなり、生成物 **19f** の収率は低い結果となった。さらに、芳香族イミン **17g** の場合には、プロピル基が導入したラクタムを主生成物として与えた。この理由についてはいまのところ明らかではない。

**Table 3<sup>a</sup>** Synthesis of  $\alpha$ -Aminocyclopentanones from Iminoesters Using  $\text{CITi}(\text{O}^i\text{Pr})_3 / 2 \text{ } ^i\text{PrMgCl}$

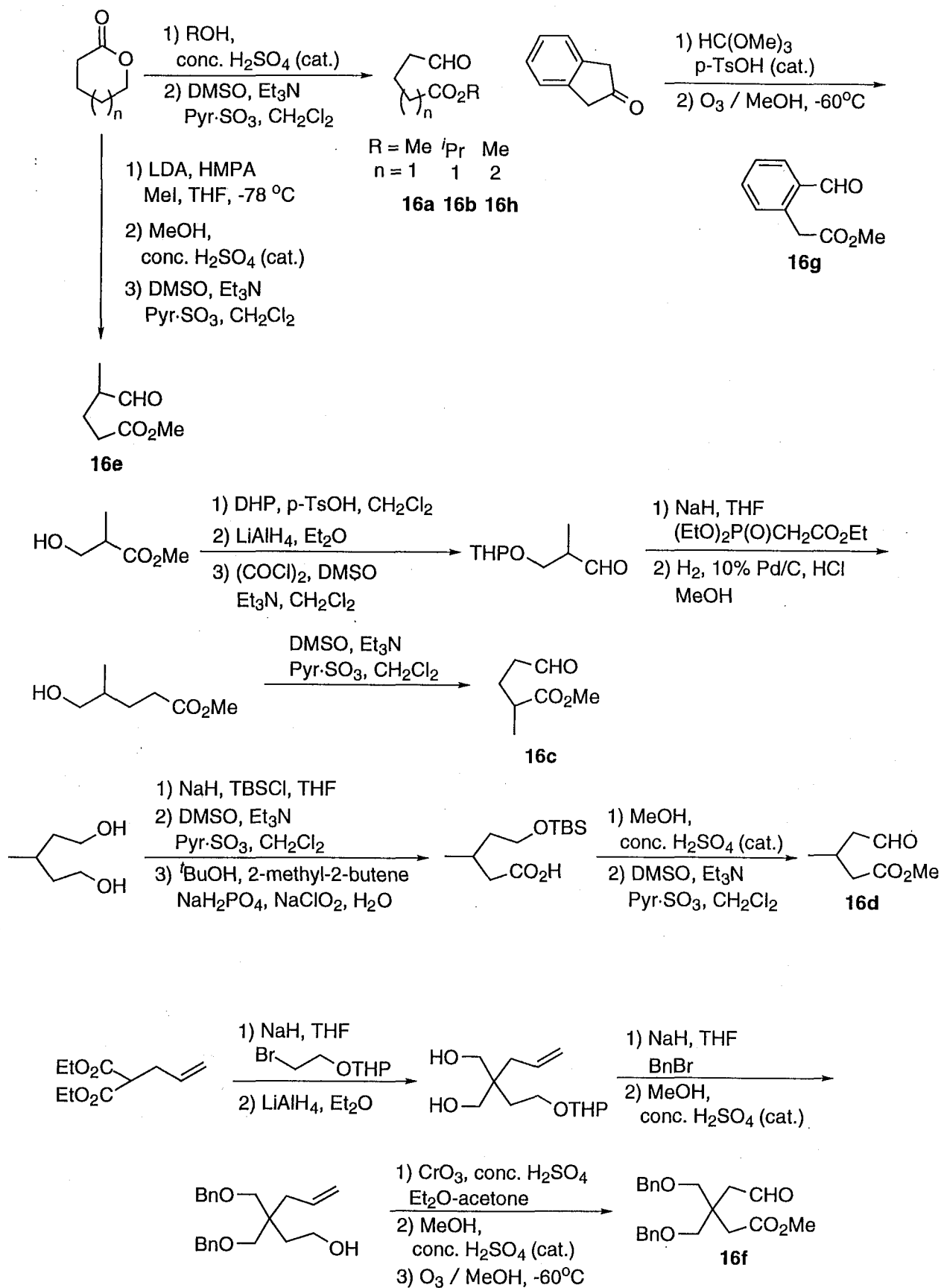
Entry	Substrate <b>17</b>		Product <b>19</b>	Yield, % <sup>b</sup> (ds) <sup>c</sup>
1	<b>a</b> 	R = Me		53
2	<b>b</b> 	R = <sup>i</sup> Pr		56
3	<b>c</b> 			52 (70 : 30)
4	<b>d</b> 			55 (64 : 36)
5	<b>e</b> 		trace <sup>d</sup>	
6	<b>f</b> 			21 <sup>e</sup>
7	<b>g</b> 			64
				11
8	<b>h</b> 		trace <sup>f</sup>	

<sup>a</sup> Conditions: 1.0 equiv. of **17**, 2.2 equiv. of  $\text{CITi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ , and 4.4 equiv. of  $^i\text{PrMgCl}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $-50 \sim -45 \text{ } ^\circ\text{C}$  for 2 h and then  $\text{H}_2\text{O}$  and THF at  $-45 \text{ } ^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Isolated yield based on starting aldehyde. <sup>c</sup> Diastereomeric ratio was determined by 300 MHz  $^1\text{H}$  NMR analysis. <sup>d</sup> 61% of aldehyde was recovered. <sup>e</sup> 53% of enamines were obtained.; see Experimental Section. <sup>f</sup> The reaction gave a complicated mixture.

以上述べてきたように、筆者はイミン-チタン錯体のINAS反応を達成し、合成的に有用な中間体である2-アミノシクロペンタノンを得ることに成功した。この反応はこれまで例のない $\alpha$ -アミノカルボアニオンを用いる求核アシル置換反応であり、 $\alpha$ -アミノケトンの新規合成法として注目に値するものであると考えている。

## Supplement

The starting materials were prepared by the conventional methods as follows :



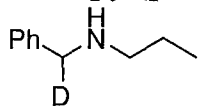
## Experimental Section (Chapter 4)

General ; Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO A-100 spectrometer and are reported in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spectra were measured on a Varian Gemini-300 spectrometer (300 MHz) with  $\text{CDCl}_3$  as the solvent and chemical shifts are reported in parts per million ( $\delta$  value) downfield from  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\delta = 0$  ppm) or residual  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ppm) as an internal standard.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured on a Varian Gemini-300 (75 MHz) with  $\text{CDCl}_3$  as the solvent and chemical shifts are referenced to the central line of the solvent. Signal patterns are indicated as s; singlet, d; doublet, t; triplet, q; quartet, m; multiplet, br s; broad peak.  $\text{Et}_2\text{O}$  was dried and distilled from sodium benzophenone ketyl.  $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$  was prepared from  $\text{TiCl}_4$  and  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  by the usual procedure, distilled under reduced pressure and stocked as the 2 M ethereal solution under argon atmosphere.  $i\text{-PrMgBr}$  was prepared as a 0.8 –1.5 M of ethereal solution from  $i\text{-PrBr}$  and magnesium turnings by the usual procedure, titrated, and stocked under argon atmosphere. All reactions were conducted under an argon or a nitrogen atmosphere in a flame dried flask.

### General Procedure for the Generation and deuteration of Titanium-Imine Complexes.

To a solution of imine **2** (1.0 mmol) and  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  (1.5 mmol) in ether (10 mL) was added dropwise  $i\text{-PrMgCl}$  (1.2 - 1.6 M in ether, 2.7 mmol) at  $-78$  °C. The resulting mixture was allowed to warm up to  $-50$  °C over 30 min and stirred for 2 h at  $-50$  °C ~  $-40$  °C to afford a solution of the titanium-imine complex **3**. To this solution was added  $\text{D}_2\text{O}$  (1.0 mL) at  $-40$  °C. The mixture was warmed up to  $0$  °C, and to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford deuterioamine **4**.

***N*-Propyl(phenyldeuteriomethyl)amine (4a).**

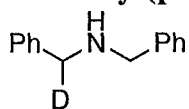


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.32 (br s, 1H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.78 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.6, 23.1, 51.2, 53.3, 53.6, 53.8, 126.9, 128.1, 128.4, 140.7.

IR (neat) 3026, 2960, 1495, 1452, 1261, 1028, 798, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

***N*-Benzyl(phenyldeuteriomethyl)amine (4b).**

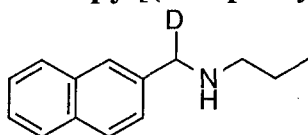


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59 (br s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 7.14-7.37 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.5, 52.8, 53.0, 53.1, 126.9, 128.1, 128.4, 140.3.

IR (neat) 3311, 3084, 3060, 3026, 2829, 1603, 1495, 1452, 1313, 1201, 1117, 1072, 1028, 982, 912, 874, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

***N*-Propyl[(2-naphthyl)deuteriomethyl]amine (4c).**



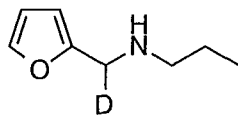
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.40-1.70 (m, 3H), 2.64 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 7.30-7.90 (m, 7H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.6, 23.0, 51.2, 53.3, 53.6, 53.9, 125.5, 126.0, 126.5, 126.6, 127.68, 127.72, 128.1, 132.7, 133.5, 138.0.

IR (neat) 3311, 3053, 2958, 2929, 2871, 2817, 1738, 1635, 1601, 1508, 1456, 1373, 1298, 1269, 1240, 1174, 1128, 1047, 1018, 949, 895, 856, 814, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

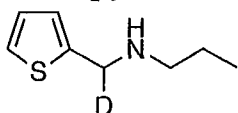


***N*-Propyl[(2-furyl)deuteriomethyl]amine (4d).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.40-1.65 (m, 3H), 2.58 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 6.16 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

***N*-Propyl[(2-thienyl)deuteriomethyl]amine (4e).**

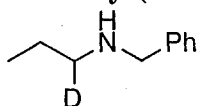


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42-1.59 (m, 2H), 1.75 (br s, 1H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 6.83-6.98 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.7, 23.0, 47.7, 47.9, 48.2, 50.9, 124.1, 124.7, 126.5, 144.2.

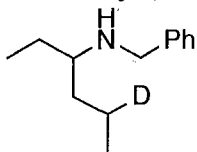
IR (neat) 2960, 2873, 1458, 1261, 1099, 1022, 800, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

***N*-Benzyl(1-deuteriopropyl)amine (4f).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.25-1.60 (m, 3H), 2.58 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H).

***N*-Benzyl(5-deuteriohex-3-yl)amine (6).**

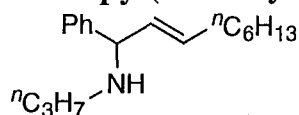


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.96 (m, 6H), 1.25-1.60 (m, 6H), 2.44-2.54 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H).

### Reactions of the Titanium-Imine Complex **3a** with Alkynes.

To a solution of the titanium-imine complex **3a** prepared from **2a** (147.2 mg, 1.0 mmol) was added 1-octyne (132.2 mg, 1.2 mmol) at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 2 h to afford a solution of the organotitanium compound **7**. After addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL), the resulting mixture was warmed up to room temperature and to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford **8a** (160.8 mg, 62%). In the reaction of **3a** with 6-dodecyne, the reaction mixture was reflux for 2 h.

#### ***N*-Propyl(1-Phenyl-2(*E*)-nonenyl)amine (**8a**).**

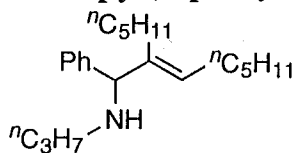


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.16-1.60 (m, 11H), 2.00 (dt,  $J = 6.4, 6.2$  Hz, 2H), 2.43 (dt,  $J = 11.4, 7.3$  Hz, 1H), 2.55 (dt,  $J = 11.4, 7.2$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.52 (dd,  $J = 15.3, 6.6$  Hz, 1H), 5.61 (dt,  $J = 15.3, 6.2$  Hz, 1H), 7.16-7.38 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.8, 14.0, 22.6, 23.3, 28.8, 29.2, 31.7, 32.3, 49.6, 65.6, 126.8, 127.1, 128.4, 131.5, 133.1, 144.0.

IR (neat) 3315, 3082, 3060, 3026, 2925, 1668, 1601, 1583, 1541, 1491, 1456, 1379, 1338, 1298, 1230, 1198, 1176, 1120, 1074, 1047, 1028, 966, 910, 845, 756, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

#### ***N*-Propyl(2-pentyl-1-phenyl-2(*E*)-octenyl)amine (**8b**).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.04-1.58 (m, 15H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.04 (dt,  $J = 7.3, 7.1$

Hz, 2H), 2.42 (dt,  $J = 11.4, 7.2$  Hz, 1H), 2.51 (dt,  $J = 11.4, 7.2$  Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 5.57 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.15-7.37 (m, 5H).

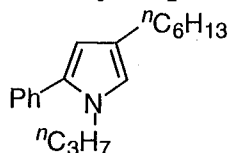
$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.9, 14.0, 14.1, 22.4, 22.6, 23.3, 27.7, 28.7, 28.9, 29.7, 31.7, 32.2, 49.9, 68.6, 126.0, 126.7, 127.6, 128.0, 140.9, 143.7.

IR (neat) 3060, 3026, 2956, 2925, 2856, 2925, 2856, 1601, 1493, 1454, 1379, 1338, 1300, 1230, 1122, 1028, 746, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Reaction of the Titanium-Imine Complex 7a with Carbon monoxide.

A solution of the organotitanium 7a prepared from 2a (147.2 mg, 1.0 mmol) was exposed to carbon monoxide with the aid of a balloon at  $-40$  °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 24 h. After addition of  $\text{H}_2\text{O}$ , to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford pyrrole 9 (175.1 mg, 65%).

#### 4-Hexyl-2-phenyl-1-propylpyrrole (9).



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.16-1.76 (m, 10H), 2.47 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.03 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.54 (t,  $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.16-7.45 (m, 5H).

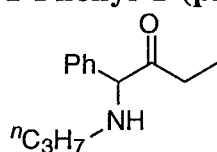
$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.2, 14.1, 22.6, 24.8, 27.1, 29.3, 31.0, 31.8, 48.7, 109.0, 119.4, 124.3, 126.5, 128.2 (2 peaks), 128.7, 134.0.

IR (neat) 3057, 3026, 2956, 2929, 2870, 1701, 1603, 1520, 1489, 1464, 1379, 1261, 1182, 1070, 1028, 922, 891, 804, 764, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

### Reaction of the Titanium-Imine Complex **3a** with Propionitrile.

To a solution of the titanium-imine complex **3a** prepared from **2a** (147.2 mg, 1.0 mmol) was added propionitrile (82.6mg, 1.5 mmol) at -40 °C and stirred for 1 h at the same temperature. After addition of H<sub>2</sub>O (0.5 mL), the resulting mixture was warmed up to room temperature and to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford **10** (174.5 mg, 85%).

### 1-Phenyl-1-(propylamino)butan-2-one (**10**).



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.41-1.57 (m, 2H), 2.23 (br s, 1H), 2.36 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H).

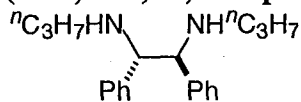
<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.8, 11.7, 23.2, 33.0, 49.3, 72.4, 128.0, 128.1, 128.9, 138.6, 209.7.

IR (neat) 3336, 3062, 3028, 2960, 2875, 1714, 1601, 1493, 1456, 1410, 1379, 1346, 1242, 1119, 1074, 1030, 987, 895, 850, 754, 702 cm<sup>-1</sup>.

### Reactions of the Titanium-Imine Complex **3a** with Imines.

To a solution of the titanium-imine complex **3a** prepared from **2a** (147.2 mg, 1.0 mmol) was added imine (1.5 mmol) at -40 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. After addition of H<sub>2</sub>O (0.5 mL), to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford diamine **11** in excellent yield.

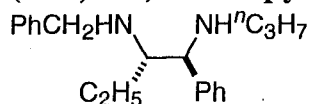
**(1*S*\*,2*S*\*)-1,2-Diphenyl-*N,N'*-dipropylethylenediamine (11a).**



$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.33-1.55 (m, 4H), 2.00 (br s, 2H), 2.25-2.48 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 6.93-7.20 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.7, 23.3, 49.6, 69.4, 126.6, 127.7, 127.8, 141.8.

**(1*S*\*,2*S*\*)-*N*-Propyl[2-(benzylamino)-1-phenylbutyl]amine (11b).**



$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.10-1.60 (m, 4H), 1.85 (br s, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.54-2.75 (m, 1H), 3.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 7.14-7.43 (m, 10H).

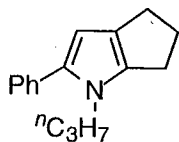
$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.3, 11.8, 22.7, 23.3, 49.6, 51.2, 63.2, 66.1, 126.8, 126.9, 128.0, 128.10, 128.14, 128.3, 141.0, 143.0.

IR (neat) 3310, 3070, 3030, 2970, 2930, 2880, 1605, 1500, 1460, 1385, 1260, 1120, 1075, 1030, 845, 745, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**Reaction of the Titanium-Imine Complex 3a with 5-Cyano-1-pentyne.**

To a solution of the titanium-imine complex **3a** prepared from **2a** (147.2 mg, 1.0 mmol) was added 5-cyano-1-pentyne (139.7 mg, 1.5 mmol) at  $-40$  °C and stirred for 1 h at the same temperature. After addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL), the resulting mixture was warmed up to room temperature and to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford pyrrole **13** (117.2 mg, 52%).

**4,5-Dihydro-2-phenyl-1-propyl-6H-cyclopenta[b]pyrrole (13).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.56-1.72 (m, 2H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.68 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.79 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H).

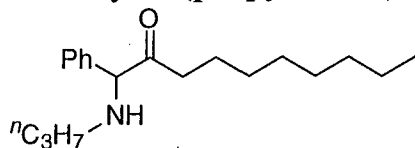
$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.2, 24.4, 25.3, 25.5, 28.8, 47.5, 103.6, 125.6, 126.3, 128.3, 128.6, 134.5, 137.2, 139.9.

IR (neat) 3060, 2958, 2852, 1603, 1508, 1464, 1375, 1302, 1273, 1157, 1072, 1032, 897, 791, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**Reaction of the Titanium-Imine Complex 3a with Methyl nonanoate.**

To a solution of the titanium-imine complex **3a** prepared from **2a** (147.2 mg, 1.0 mmol) was added methyl nonanoate (258.4 mg, 1.5 mmol) at  $-50$   $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was warmed up to room temperature for 30 min.. After addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL), to this were added NaF (0.5 g) and then Celite (0.5 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed on silica gel to afford **14** (75.3 mg, 26%).

**1-Phenyl-1-(propylamino)decan-2-one (14).**

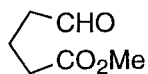


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.00-1.60 (m, 15H), 2.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.6, 13.9, 22.5, 23.1, 23.6, 28.86, 28.92, 29.1, 31.6, 39.7, 49.2, 72.6, 128.0, 128.2, 128.9, 138.5, 209.5.

## Starting Materials.

### Methyl 5-oxopentanoate (16a).

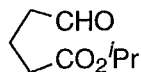


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88-2.00 (m, 2H), 2.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.52 (dt,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 9.76 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.3, 32.9, 42.9, 51.6, 173.3, 201.4.

IR (neat) 2954, 2837, 2729, 1732, 1439, 1371, 1313, 1250, 1201, 1167, 1082, 1005, 850  $\text{cm}^{-1}$ .

### Isopropyl 5-oxopentanoate (16b).

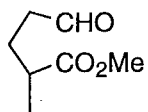


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (d,  $J = 5.9$  Hz, 6H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.52 (dt,  $J = 1.4, 7.1$  Hz, 2H), 4.92-5.09 (m, 1H), 9.78 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.4, 21.7, 33.5, 42.9, 67.7, 172.3, 201.4.

IR (neat) 2981, 2939, 2827, 2727, 1730, 1468, 1454, 1417, 1375, 1309, 1252, 1182, 1111, 972, 823  $\text{cm}^{-1}$ .

### Methyl 2-methyl-5-oxopentanoate (16c).

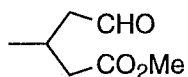


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.69-2.00 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 1H), 2.46 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 9.73 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.0, 25.7, 38.5, 41.4, 51.6, 176.2, 201.3.

IR (neat) 2976, 2952, 2841, 2727, 1730, 1462, 1437, 1414, 1379, 1244, 1209, 1171, 1136, 1082, 1028, 985, 899, 831, 762  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 3-methyl-5-oxopentanoate (16d).**

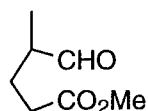


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.27 (dd,  $J = 15.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 16.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 15.8, 7.8$  Hz, 1H), 2.48-2.64 (m, 1H), 2.53 (dd,  $J = 16.8, 5.4$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 9.75 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.0, 25.1, 40.6, 50.0, 51.5, 172.8, 201.7.

IR (neat) 2958, 2843, 2729, 2345, 1732, 1439, 1369, 1308, 1261, 1171, 1095, 1012, 885, 841, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 4-methyl-5-oxopentanoate (16e).**

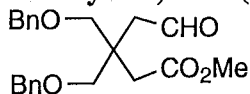


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.11 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.60-1.76 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 1H), 2.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 9.61 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.2, 25.4, 31.2, 45.5, 51.6, 173.3, 203.9.

IR (neat) 2954, 2877, 2721, 1732, 1439, 1375, 1317, 1257, 1174, 1101, 1016, 987, 928, 893, 829, 777  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 3,3-bis(benzyloxymethyl)-5-oxopentanoate (16f).**



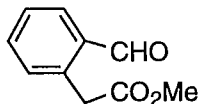
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (s, 2H), 2.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.52 (s, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.45 (s, 4H), 7.19-7.36 (m, 10H), 9.78 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.2, 41.8, 46.8, 51.4, 72.7, 73.4, 127.5, 127.6, 128.3, 138.1, 171.9, 201.3.

IR (neat) 3087, 3062, 3030, 2949, 2860, 2746, 1732, 1496, 1479, 1454, 1437, 1365, 1252, 1201, 1097, 1028, 908, 739, 698  $\text{cm}^{-1}$ .



**Methyl (2-formylphenyl)acetate (16g).**

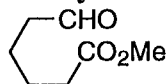


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 2H), 7.85 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 10.11 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.8, 52.0, 127.9, 132.3, 133.7, 134.3, 134.4, 135.5, 171.4, 192.9.

IR (neat) 3001, 2952, 2843, 2746, 1738, 1697, 1601, 1577, 1489, 1454, 1435, 1412, 1346, 1290, 1252, 1215, 1169, 1111, 870, 758, 739, 687, 663  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 6-oxohexanoate (16h).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67-1.73 (m, 4H), 2.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.45 (dt,  $J = 6.6, 1.5$  Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 9.75 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H).

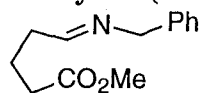
$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.4, 24.2, 33.6, 43.4, 51.5, 173.8, 202.2.

IR (neat) 2952, 2870, 2727, 1736, 1437, 1365, 1200, 1159, 1093, 1012, 883, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

**General Procedure for the Preparation of Imines.**

To a stirred solution of benzylamine (107 mg, 1.0 mmol), anhydrous  $\text{MgSO}_4$  (181 mg, 1.5 mmol) and  $\text{NEt}_3$  (0.14 mL, 1.0 mmol) in THF (3.3 mL) was added a solution of aldehyde (1.0 mmol) in THF (2.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . After 1 h, the mixture was allowed to room temperature and stirred for another 1 h. Then the reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated. The residue was again filtrated through a pad of Celite and concentrated to give a crude imine in quantitative yield. It was used for the the next reaction without purification.

**Methyl 5-(*N*-benzylimino)pentanoate (17a).**

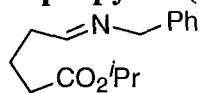


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.86-2.00 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.79 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 33.2, 35.0, 51.4, 64.9, 126.8, 127.7, 128.3, 139.1, 164.7, 173.5.

IR (neat) 3028, 2951, 1736, 1668, 1604, 1495, 1437, 1367, 1165, 1028, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Isopropyl 5-(*N*-benzylimino)pentanoate (17b).**

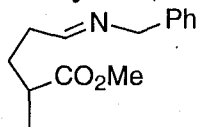


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.95-5.05 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.79 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 21.8, 33.9, 35.1, 64.9, 67.5, 126.8, 127.8, 128.3, 139.2, 164.8, 172.6.

IR (neat) 3028, 2979, 2935, 2873, 1730, 1668, 1495, 1468, 1454, 1373, 1309, 1250, 1178, 1109, 1028, 966, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 5-(*N*-benzylimino)-2-methylpentanoate (17c).**

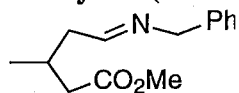


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.64-2.02 (m, 2H), 2.32 (dt,  $J = 4.5, 7.9$  Hz, 2H), 2.44-2.58 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.20-7.37 (m, 5H), 7.78 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.0, 29.7, 33.6, 38.9, 51.5, 65.0, 126.9, 127.8, 128.4, 139.2, 164.9, 176.6.

IR (neat) 3086, 3062, 3028, 2951, 3028, 2951, 2839, 1732, 1668, 1604, 1495, 1454, 1377, 1169, 1080, 1028, 989, 903, 839, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 5-(*N*-benzylimino)-3-methylpentanoate (17d).**

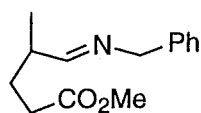


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.14-2.44 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.78 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.9, 28.1, 40.9, 42.5, 51.4, 65.1, 127.0, 128.0, 128.5, 139.3, 164.6, 173.2.

IR (neat) 3062, 3028, 2954, 1736, 1664, 1604, 1495, 1437, 1369, 1169, 1011, 883, 839, 735, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 5-(*N*-benzylimino)-4-methylpentanoate (17e).**

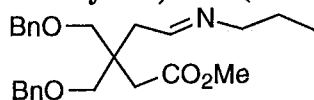


$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.66-1.98 (m, 2H), 2.24-2.49 (m, 1H), 2.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.19-7.37 (m, 5H), 7.62 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.2, 28.9, 31.7, 39.0, 51.5, 64.8, 126.9, 127.7, 128.4, 139.3, 169.2, 173.8.

IR (neat) 3086, 3062, 3028, 2952, 1738, 1666, 1604, 1495, 1454, 1369, 1173, 1028, 906, 849, 777, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl 3,3-bis(benzyloxymethyl)-5-(*N*-propylimino)pentanoate (17f).**



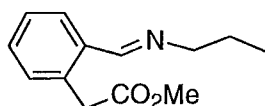
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.47-1.64 (m, 2H), 2.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 3.26 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H),

3.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.48 (s, 4H), 7.21-7.37 (m, 10H), 7.67 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.8, 23.9, 37.5, 39.8, 42.0, 51.2, 63.3, 72.9, 73.3, 127.4 (2 peaks), 128.2, 138.5, 162.2, 172.1.

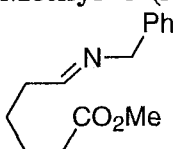
IR (neat) 3087, 3062, 3030, 2956, 2927, 2860, 1734, 1664, 1496, 1454, 1437, 1363, 1252, 1200, 1099, 1028, 906, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl [2-(*N*-propyliminomethyl)phenyl]acetate (17g).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.62-1.79 (m, 2H), 3.55 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

**Methyl 6-(*N*-benzylimino)hexanoate (17h).**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.76 (m, 4H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.78 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

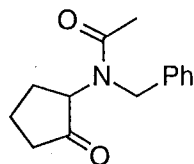
$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.4, 25.3, 33.7, 35.4, 51.4, 65.0, 127.0, 127.9, 128.5, 139.3, 165.6, 174.0.

IR (neat) 3086, 3062, 3028, 2949, 2860, 1738, 1668, 1604, 1495, 1437, 1369, 1201, 1105, 1080, 1028, 879, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

### General Procedure for the Preparation of the 2-Aminocyclopentanons.

To a stirred solution of  $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$  (0.51 mL, 2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.014 mmol) and **17a** (101.0mg, 0.461 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4.6 mL) was added  $i\text{-PrMgCl}$  (1.82 mL, 1.11 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.028 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was allowed to warm up to  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min and stirred for 2 h at  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  to  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . After addition of THF (3.2 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8mL), the mixture was warmed up to room temperature, and to this were added NaF (0.2 g) and then Celite (0.2 g). The mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a crude INAS product. To a solution of this in THF (5 mL) was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.07 mL, 0.461 mmol) and  $\text{AcCl}$  (0.04 mL, 0.461 mmol) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 30 minutes. Then the reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL). The organic layer was separated, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrate *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to give **19a** (63.8 mg, 53%).

### 2-(*N*-Acetylbenzylamino)cyclopentanone (**19a**).



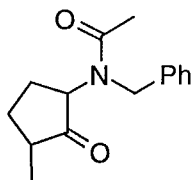
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.72 (m, 1H), 1.93-2.28 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.48 (ddd,  $J = 18.5, 11.8, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.54 (dd,  $J = 11.1, 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.57 (s, 2H), 7.25-7.41 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.1, 21.5, 27.0, 35.8, 53.7, 64.3, 126.6, 127.7, 128.9, 136.6, 170.0, 213.3.

IR (neat) 3460, 3057, 3032, 2952, 2925, 2881, 1736, 1628, 1496, 1475, 1433, 1396, 1365, 1348, 1277, 1255, 1219, 1153, 1076, 1043, 995, 982, 943, 827, 735, 696,  $623\text{ cm}^{-1}$ .

**2-(*N*-Acetylbenzylamino)-5-methylcyclopentanone (19c).**

a 70:30 mixture of two diastereomers



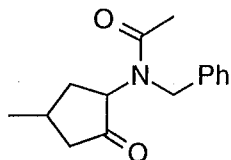
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, major isomer), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, minor isomer), 1.73-2.62 (m, 5H), 2.10 (s, 3H, major isomer), 2.11 (s, 3H, minor isomer), 3.44 (dd,  $J = 10.7, 8.6$  Hz, 1H, major isomer), 3.73 (dd,  $J = 8.4, 8.1$  Hz, 1H, minor isomer), 4.57 (s, 2H), 7.25-7.41 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 16.0, 21.3, 21.4, 25.2, 25.4, 27.6, 28.1, 41.0, 41.3, 53.6, 53.7, 63.4, 64.3, 126.7 (2 peaks), 127.78, 127.80, 128.9 (2 peaks), 136.7 (2 peaks), 170.07, 170.10, 215.2, 215.6.

IR (neat) 3471, 3062, 3030, 2966, 2871, 2243, 1745, 1645, 1496, 1433, 1365, 1346, 1250, 1213, 1153, 1117, 1076, 1030, 985, 922, 733, 700, 646  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(*N*-Acetylbenzylamino)-4-methylcyclopentanone (19d).**

a 64:36 mixture of two diastereomers



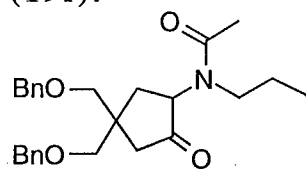
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, minor isomer), 1.11(d,  $J = 5.7$  Hz, 3H, major isomer), 1.67-2.82 (m, 5H), 2.10 (s, 3H, minor isomer), 2.11 (s, 3H, major isomer), 3.54-3.64 (m, 1H), 4.56 (s, 2H, major isomer), 4.57 (s, 2H, minor isomer), 7.26-7.42 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.8, 21.2, 21.3, 21.5, 26.9, 27.7, 34.7, 35.1, 44.1, 44.3, 53.7, 54.0, 62.2, 65.6, 126.7, 127.9, 128.97, 129.00, 136.6, 136.7, 170.2 (2 peaks), 213.2, 213.8.

IR (neat) 3465, 3030, 2958, 2927, 2889, 2372, 1741, 1628, 1496, 1475, 1435, 1348, 1308, 1252, 1221, 1161, 1138, 1076, 1043, 1030, 1007, 985, 737, 698, 621  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(*N*-Acetylpropylamino)-3,3-bis(benzyloxymethyl)cyclopentanone**

(19f).



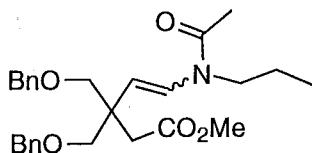
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.46-1.70 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.14 (dd,  $J = 12.0, 9.2$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 12.0, 7.8$  Hz, 1H), 2.27 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 2.65 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 3.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.2, 7.8$  Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 7.22-7.37 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.9, 21.2, 22.7, 34.9, 42.0, 43.6, 53.0, 63.9, 73.4, 73.5, 76.2, 76.4, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 128.4, 128.5, 138.36, 138.43, 169.3, 213.0.

IR (neat) 3446, 3030, 2858, 1747, 1637, 1454, 1363, 1252, 1203, 1115, 1028, 912, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**Results of the Reaction of Entry 6 in Table 3.**

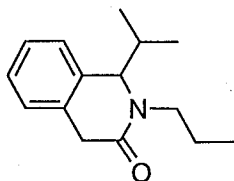
72:28 mixture of *Z* and *E* isomers



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, *Z* isomer), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, *E* isomer), 1.40-1.70 (m, 2H), 2.07 (s, 3H, *Z* isomer), 2.18 (s, 3H, *E* isomer), 2.60 (s, 2H), 3.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, *E* isomer), 3.48-3.65 (m, 4H), 3.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, *Z* isomer), 3.59 (s, 3H), 4.52 (s, 4H), 5.05 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, *Z* isomer), 5.12 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, *E* isomer), 6.71 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, *Z* isomer), 7.20-7.40 (m, 10H, aromatic protons and 1H, olefinic proton of *E* isomer).

IR (neat) 3446, 3030, 2958, 2871, 2245, 1734, 1647, 1496, 1454, 1404, 1363, 1227, 1101, 1028, 910, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

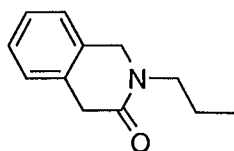
**Results of the Reaction of Entry 7 in Table 3.**



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.47-1.62 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 1H), 3.51 (d,  $J = 19.5$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 19.5$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.14 (ddd,  $J = 13.4, 8.3, 6.8$  Hz, 1H), 7.07-7.28 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.3, 18.3, 20.3, 20.8, 34.2, 38.0, 49.1, 68.2, 125.7, 126.7, 127.3, 127.5, 133.0, 134.1, 169.3.

IR (neat) 3282, 3030, 2964, 2873, 2237, 1651, 1454, 1385, 1367, 1323, 1263, 1200, 1136, 1103, 1080, 1039, 933, 827, 750, 644, 623  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.56-1.70 (m, 2H), 3.48 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.14-7.27 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.2, 20.5, 37.6, 48.5, 50.8, 125.1, 126.6, 127.3, 127.6, 131.7, 132.7, 169.0.

IR (neat) 3421, 3032, 2964, 2931, 2873, 2239, 1734, 1653, 1487, 1458, 1273, 1201, 1134, 1099, 1036, 955, 922, 739, 644  $\text{cm}^{-1}$ .



## References and Notes (Chapter 4)

- (1) (a) Kasatkin, A.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6075. (b) Okamoto, S.; Kasatkin, A.; Zubaidha, P. K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2208. (c) Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6079. (d) Zubaidha, P. K.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Chem. Commun.* **1996**, 197. (e) Kasatkin, A.; Kobayashi, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1849.
- (2) Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3182. Hill, J. E.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *Organometallics* **1992**, *11*, 1771. Hewlett, D. F.; Whitby, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1684.
- (3) Durfee, L. D.; Rothwell, I. P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1059. Durfee, L. D.; Hill, J. E.; Kerschner, J. L.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3095.
- (4) Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Wannamaker, M. W.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4486. Grossman, R. B.; Davis, W. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321.
- (5) Jensen, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4495. see also: Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4469.
- (6) Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6551.
- (7) Hill, J. E.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *Organometallics* **1992**, *11*, 1775.
- (8) Simpkins, N. S.; Stokes, S.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1992**, 2471.
- (9) Gao, Y.; Harada, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5913.
- (10) Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766.
- (11) Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. J.; Morrison, D. E.; Jones, R. G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087.
- (12) Carter, H. E. *Org. React.* **1946**, *3*, 198.

## 第5章 総括

本論文は有機合成上重要な反応である分子内求核付加及び分子内求核アシル置換反応の開発を目的として、当研究室で見いだされた $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/2^i\text{PrMgX}$ により発生する2価チタン化合物を利用し、新規なこれら分子内求核反応を開発したことについて述べた。以下に各章の結果を総括する。

第2章「2価チタン化合物を用いる環状アレニル、ホモプロパルギルアルコールの合成」では、分子内にカルボニル基を有するプロパルギル誘導体と2価チタン化合物との反応により環状アレニルアルコールや環状ホモプロパルギルアルコールの効率的合成法を開発したことについて述べた。これらの反応はこれまでほとんど例のない分子内求核付加反応による環状アルコールの合成法であり、新しい環状化合物の合成法の道を拓いた。

第3章「2価チタン化合物を用いる光学活性アレン化合物の分子内求核アシル置換反応」においては、2価チタン化合物とアレニル炭酸エステルとの反応で立体選択的に分子内求核アシル置換反応が進行したことについて述べた。さらに光学活性アレニル炭酸エステルを原料として、同様の反応を行い、光学活性 $\beta$ ,  $\gamma$ -オレフィンエステルが合成できることを明らかにし、新しい不斉合成の道を拓いた。

第4章「イミン-チタン錯体の合成とその分子内求核アシル置換反応への応用」では、イミンと2価チタン化合物との反応でイミン-チタン錯体が定量的に合成できることを明らかにした。また、この錯体とアセチレンやニトリル、イミン等との反応によりアリルアミンや $\alpha$ -アミノケトン、ジアミンを収率よく得ることに成功した。さらにこのイミン-チタン錯体がエステルと分子間求核アシル置換反応をおこすことを明らかにした。そして、分子内にエステル基をもつイミン化合物と2価チタン化合物の反応により、分子内求核アシル置換反応が惹起でき、 $\alpha$ -アミノシクロペンタノンが得ることに成功した。

## 発表論文リスト

### 本論文に関する発表論文

1) "Intramolecular Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Mediated by  $\text{XTi}(\text{OPr-}i)_3$  ( $X = \text{Cl}$  or  $\text{OPr-}i$ ) / 2  $i\text{-PrMgBr}$  Reagent: Efficient Synthesis of Cyclopentanols Having an Ethenylidene or Alkynyl Moiety at the  $\beta$ -Position"

Yukio Yoshida, Takashi Nakagawa and Fumie Sato

*Synlett* **1996**, 437.

2) "Intramolecular Nucleophilic Acyl Substitution Reaction of 3,4-Alkadienyl Carbonates Mediated by  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  / 2  $i\text{-PrMgCl}$  Reagent. Efficient Synthesis of Optically Active  $\beta, \gamma$ -Unsaturated Esters with an  $\alpha$ -Substituent"

Yukio Yoshida, Sentaro Okamoto and Fumie Sato

*J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7826.

3) "*In Situ* Generation of Titanium-Imine Complexes from Imines and  $\text{XTi}(\text{OiPr})_3$  ( $X = \text{Cl}$ ,  $\text{OiPr}$ ) / 2  $i\text{PrMgX}$ , and Their reactions with Alkynes, Nitriles, Imines and Esters. A New Annulation Strategy Based on Intramolecular Nucleophilic Acyl Substitution Reaction of  $\alpha$ -Amino Carbaion"

Yuan Gao, Yukio Yoshida and Fumie Sato.

*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 投稿準備中

### その他の発表論文

4) "An Efficient Approach to Optically Active Benzoprostacyclins by a Two-component Coupling Process"

Yukio Yoshida, Yoshitaka Sato, Sentaro Okamoto and Fumie Sato

*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 811.

5) "Radical Addition Reactions to AllylStannanes Having Substituents at C-1. Highly Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure  $\alpha$ -Alkylcyclopentenones, the Key Component for Synthesis of Prostaglandins by the Two-Component Coupling Process"

Yukio Yoshida, Naoya Ono and Fumie Sato

*J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6153.

6) "A Highly Efficient Approach to Prostaglandins via Radical Addition of  $\alpha$  Side-Chains to Methylene-cyclopentanones. Total Synthesis of Natural PGE<sub>1</sub>, Limaprost and New Prostaglandin Derivatives"

Naoya Ono, Yukio Yoshida, Kosuke Tani, Sentaro Okamoto, and Fumie Sato

*Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6427.

7) "Synthesis of a Key Intermediate for Preparation of 4,5-Didehydro Prostaglandins containing an Allenyl Side-chain Group *via* Two-component Coupling Process. Synthesis of Enprostil"

Naoya Ono, Yasufumi Kawanaka, Yukio Yoshida and Fumie Sato

*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1251.

8) "Synthesis of the key component for preparation of 6-keto-prostaglandins by a two-component coupling process: synthesis of 6-keto-prostaglandin E<sub>1</sub>, ornoprostil and  $\Delta^2$ -*trans*-6-keto-prostaglandin E<sub>1</sub>"

Yasufumi Kawanaka, Naoya Ono, Yukio Yoshida, Sentaro Okamoto and Fumie Sato

*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 715.

9) "Conversion of Allyl Alk-2-ynoates to Alk-2-ynoic Acids Using Morpholine and Palladium(0)-Bis(diphenylphosphino)alkane Catalyst; Synthesis of 2,2,3,3-Tetrahydro PGE<sub>1</sub>"

Sentaro Okamoto, Naoya Ono, Kousuke Tani, Yukio Yoshida and Fumie Sato

*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 279.

10) "Synthesis of chiral allylic alcohols by the reaction of chiral titanium-alkyne complexes with carbonyl compounds"

Yoshihiro Takayanagi, Koki Yamashita, Yukio Yoshida and Fumie Sato

*Chem. Commun.* **1996**, 1725.

## 謝 辞

本研究を行うにあたり、終始適切な御指導を賜りました佐藤史衛教授に心より深謝申し上げます。常に親身になって、相談にのっていただき、有益な助言をいただきました岡本専太郎助手、占部弘和助手に深く感謝致します。研究に伴う事務的な手続きについていろいろお世話になりました藤井浩子女史に深く感謝致します。長きにわたり、苦楽を共にし、助けてくださった高原技官、鈴木 憲君、高山祐樹君をはじめとする佐藤研究室の皆様には感謝致します。最後に、実験室独立後も、常に御激励及び有益な助言をして頂いた小林雄一助教授並びに小林研究室の皆様には深く感謝致します。

平成9年1月