HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ジルコノセンによる立体選択的環化反応を利用した複素環合成及び(-)-Dendrobineの全合成
Author(s)	上坂, 範明
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬学)
Dissertation Number	甲第3372号
Issue Date	1994-03-25
DOI	https://doi.org/10.11501/3076643
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/50003
Type	doctoral thesis
File Information	000000272676.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

ジルコノセンによる立体選択的環化反応を利用した複素環合成及び (-)-Dendrobine の全合成

上坂　範明

ジルコノセンによる立体選択的環化反応を利用した
複素環合成及び (-)-Dendrobine の全合成

1994 年

北海道大学　薬学部　　上坂　範明

【謝辞】

本研究を行なうにあたり、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学薬学部　森美和子教授に心から感謝いたします。

有益なる御助言、御討論を頂きました東京大学薬学部　柴﨑正勝教授に深謝致します。

終始有益なる御助言、御討論を頂きました北海道大学薬学部　佐藤美洋博士、並びに薬品製造学講座、生体分子構造学講座の諸氏に感謝いたします。

有益なる御意見をお聞かせくださいました笹井宏明博士 (現　東京大学薬学部)、袖岡幹子博士 (現　東京大学薬学部)、魚住泰広博士 (現　北海道大学触媒化学研究センター) に感謝致します。

X- 線結晶構造解析を行なって下さいました田辺製薬有機化学研究所　伊達忠正博士、岡村公生博士に厚くお礼申し上げます。

各種機器スペクトルデータを測定してくださいました北海道大学機器分析センターのオペレーター諸氏に心からお礼申し上げます。

【略語表】

Ac	: acetyl
AIBN	: 2,2'-azoisobutyronitrile
Bu	: butyl
^{t}Bu	: *tert*-butyl
Bz	: benzoyl
Cp	: cyclopentadienyl
dba	: dibenzylideneacetone
DEAD	: diethyl azodicarboxylate
DMAP	: 4-dimethylaminopyridine
DMSO	: dimethyl sulfoxide
Et	: ethyl
HMPA	: hexamethylphosphoric triamide
Me	: methyl
MTPA	: 2-methoxy-2-phenyl-2-(trifluoromethyl)acetyl
NBS	: *N*-bromosuccinimido
Ns	: *p*-nitrobenzenesulfonyl
Ph	: phenyl
^{i}Pr	: isopropyl
TBDMS	: *tert*-butyldimethylsilyl
TES	: triethylsilyl
THF	: tetrahydrofuran
TMS	: trimethylsilyl
Ts	: *p*-toluenesulfonyl
Z	: benzyloxycarbonyl

【目次】

総論の部

序論　1

本論　4

第1章　ジルコノセンによる環化反応を利用した多環式複素環化合物の立体選択的合成法の確立　4

第1節　パーヒドロインドール誘導体の合成　4

第2節　三環性化合物の合成　10

第2章　(-)-Dendrobine の形式的全合成　13

第1節　合成計画　13

第2節　閉環原料の立体及びエナンチオ選択的合成　18

第3節　ジルコノセンによる閉環反応を用いた三環性基本骨格の構築　21

第4節　Kende の中間体の合成　25

第5節　合成中間体の光学純度の決定及び絶対配置の確認　28

第3章　ジルコノセンによる環化反応を利用した *trans*-azabicyclo[3.3.0]octane 骨格の合成　30

第4章　ジルコノセンを触媒とした cyclomagnesiation 反応による多環式複素環化合物の合成　37

第1節　触媒サイクルの形成　37

第2節　アルキルマグネシウム中間体を利用した多環式複素環誘導体の合成　43

結語　46

実験の部 47

第 1 章 49

第 2 章 56

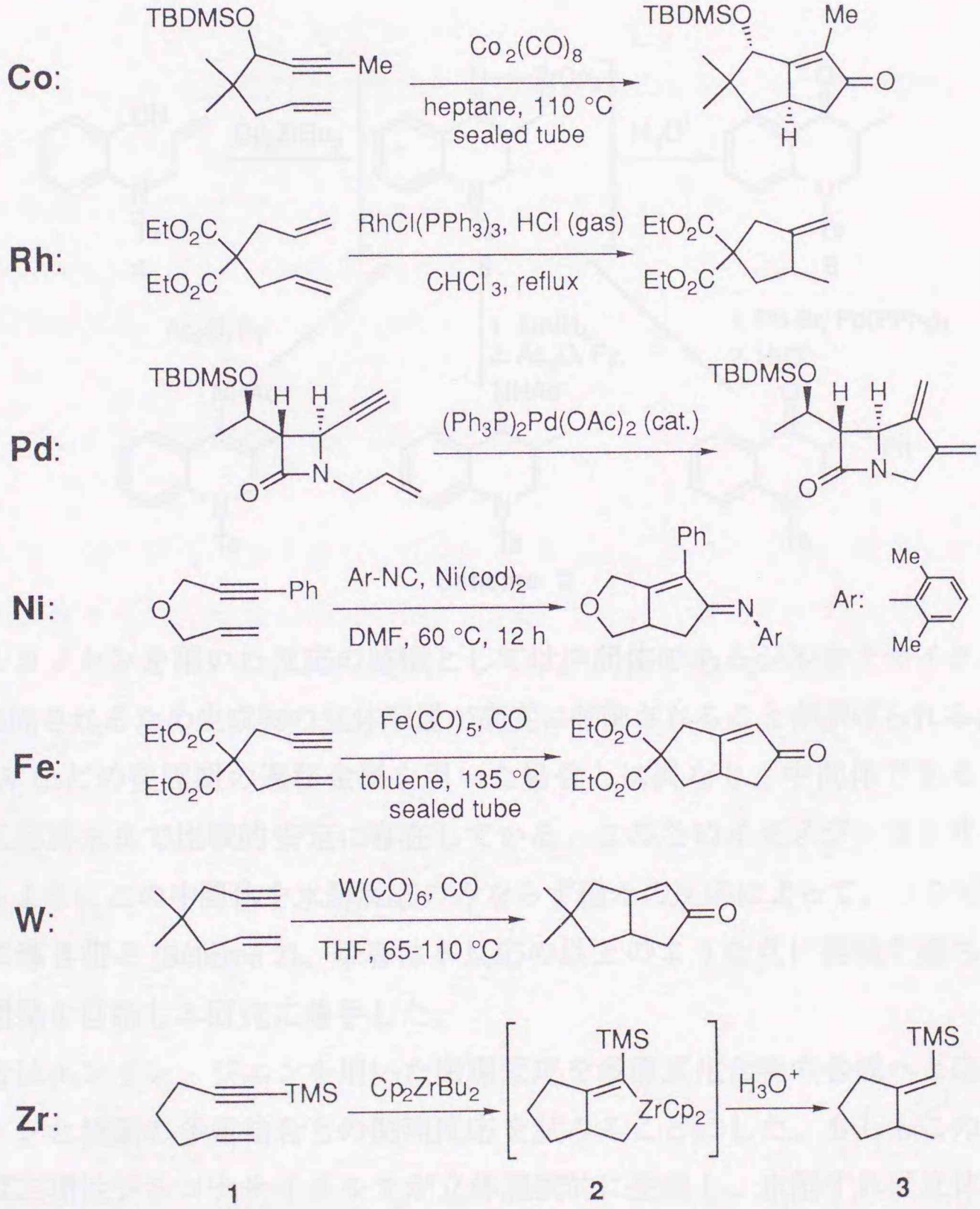
第 3 章 73

第 4 章 78

文献 84

【序論】

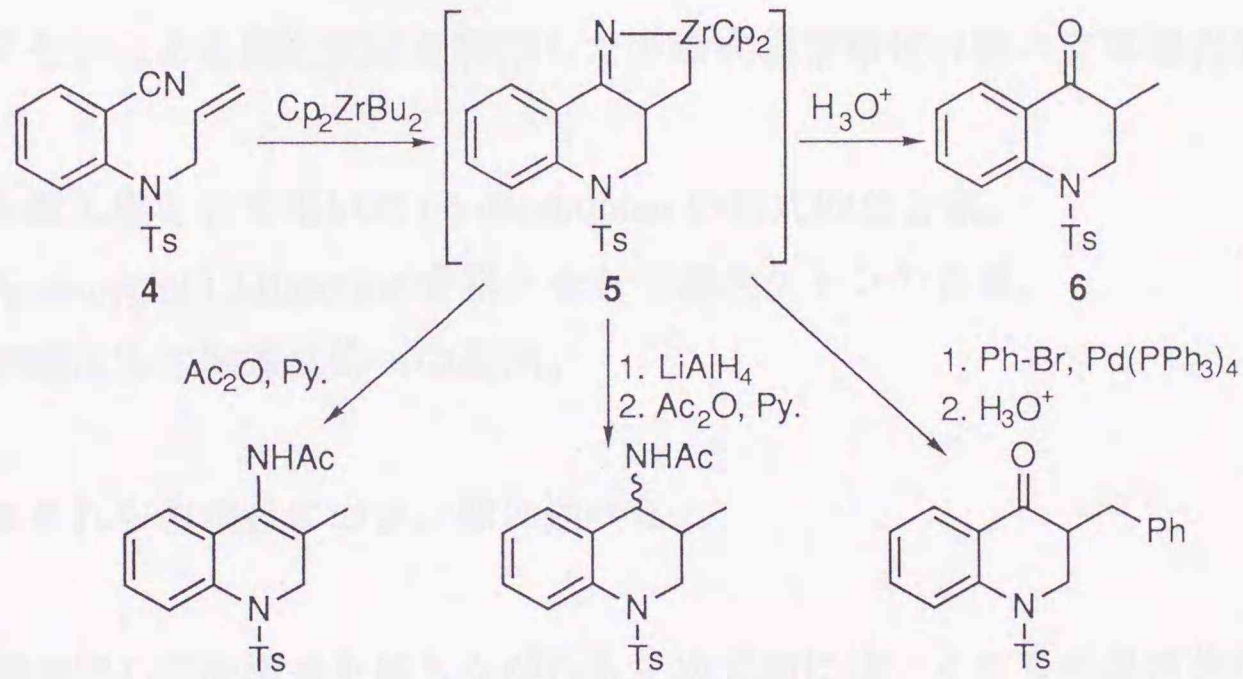
低原子価の遷移金属を用いて２つの不飽和結合から炭素 - 炭素結合を形成させる反応は非常に緩和な条件下で立体化学を制御しつつ進行するため、いくつかの官能基を持ち複雑な立体構造を有する化合物を合成するうえで非常に有力な手段となりうる。金属としては Pd、Co、Rh、Ni、W、Ti、Zr 等が利用され数多くの閉環反応が報告されている。[1-6] Scheme 1 にこれまで報告された幾つかの遷移金属を用いた代表的な例を示した。



Scheme 1

この中で、低原子価のジルコニウム錯体であるジルコノセンを用いた反応は近年 W. A. Nugent ら、[2] また根岸ら[3] によって見いだされたものである。例えば根岸らはエンイン **1** に対してジルコノセンを反応させ、生成したジルコナサイクルを水解するとシクロペンタン誘導体 **3** が高収率で得られる事を報告している。

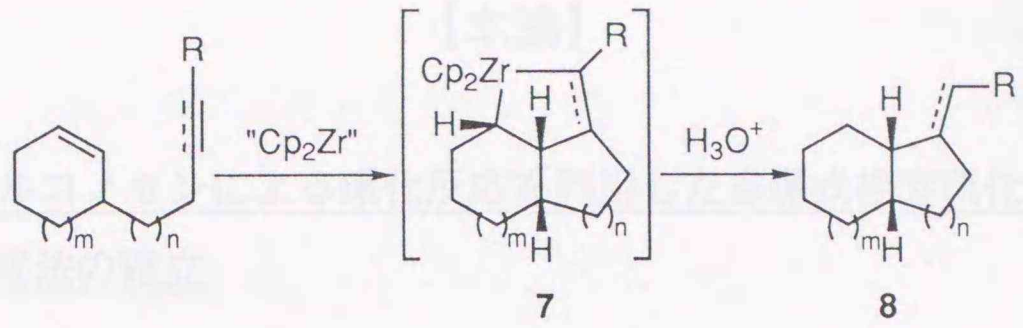
また筆者らのグループでもニトリル - オレフィン **4** に対してジルコノセンを反応させるとキノロン **6** が得られることを既に報告している。[7] この際、中間体であるイミノジルコナサイクル **5** に対してアシル化、還元、あるいはパラジウムを用いたクロスカップリング反応を行なうことにより様々なキノリン誘導体を合成する事が出来る (Scheme 2)。



Scheme 2

このジルコノセンを用いた反応の特徴としては中間体であるジルコナサイクル **2** が立体選択的に形成されるため生成物の立体配置が高度に制御されることが挙げられる。更に Pd、Rh、Co、W などの後周期の遷移金属を用いた場合とは異なり、中間体であるジルコナサイクルは反応終末まで比較的安定に存在している。このためイミノジルコナサイクル **5** の例にもあるようにこの中間体を水解反応のみならず種々の反応によって、ワンポットで様々な誘導体に導き得る (Scheme 2)。筆者は本反応の以上のような点に興味を持ち、更に有用な反応の開発を目指し本研究に着手した。

即ち筆者はエンイン、ジエンを用いた閉環反応を多環式化合物の合成へと応用すべく環内オレフィンと側鎖の多重結合との閉環反応を試みることにした。もしもこの反応が進行するならば三環性ジルコナサイクル **7** が立体選択的に生成し、水解すれば立体配置が制御された二環性化合物 **8** を与える筈である。また反応性の高いジルコナサイクルを利用すればジルコニウムが結合している位置に立体選択的に種々の官能基をワンポットで導入でき



7　　8

Scheme 3

る (Scheme 3)。この考えにしたがって研究を行なった結果筆者は幾つかの興味ある知見を得ることが出来た。それらは大きく分けると以下の４つの項目に分けることが出来る。

1. ジルコノセンによる環化反応を利用した多環式複素環化合物の立体選択的合成法の確立。
2. 本反応を鍵工程として用いた (-)-dendrobine の形式的全合成。
3. *trans*-3-Azabicyclo[3.3.0]octane 骨格を含む三環性ケトンの合成。
4. 以上の閉環反応の触媒反応への展開。

本論文ではそれらの項目につき、順に述べる。

有機化合物は同じ平面構造を持ちながらも三次元的にはいくつもの異性体を持ち、その数は不斉炭素が１つ増える毎に幾何級数的に増大する。有機化学はその中から "欲しいものだけを作る" ために、エナンチオ及びジアステレオ選択的反応の開発を目標に掲げて進歩を遂げてきたが、更に有用な反応の開発を目指してその目標は現代の有機化学者にも受け継がれている。

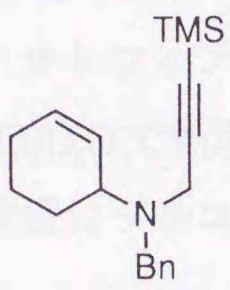
筆者は本論文の中でそのうちのジアステレオ選択的反応の開発という目標達成に向けた１つの方法論を提供できたものと考えている。

【本論】

【第１章】　ジルコノセンによる環化反応を利用した多環式複素環化合物の立体選択的合成法の確立

第１節　パーヒドロインドール誘導体の合成

先ず筆者は本反応が進行するかどうかを検討するため、側鎖に三重結合を持つシクロヘキセン誘導体**9**を用いることにした。このエンインを基質とした場合もしも閉環反応が進行するならばFigure 1に示すように２つの不飽和結合がジルコノセンを挟み込むような遷移状態を経由するため、生成した三環性ジルコナサイクル**10**のHa、Hb、Hcのプロトンはすべてシス配置となる筈である。



9

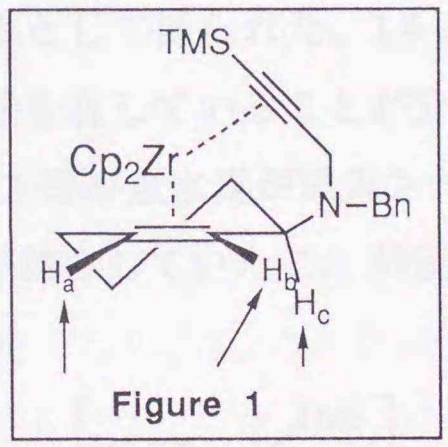
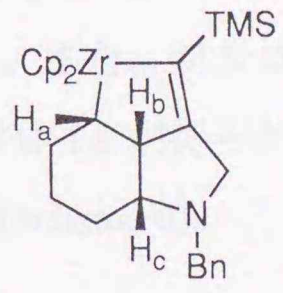
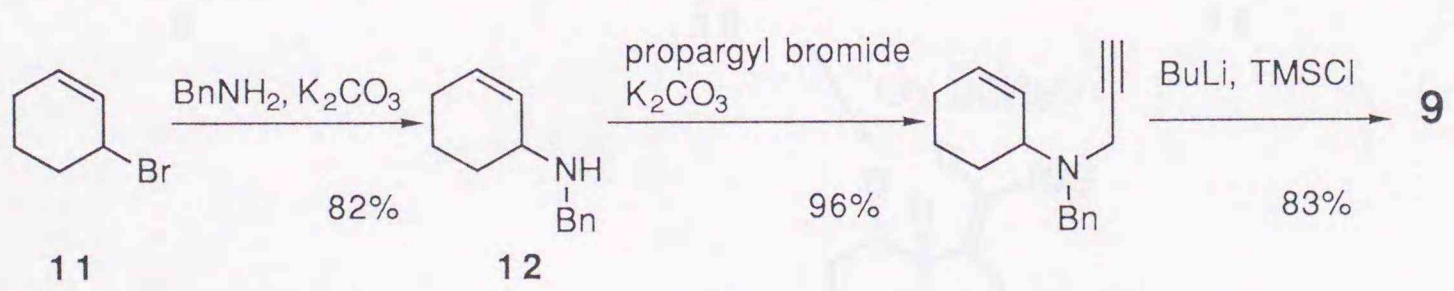


Figure 1



10

尚、エンイン**9**は3-ブロムシクロヘキセン**11**とベンジルアミンを反応させて得られるアミン**12**をプロパルギル化し、更にシリル化することにより得られた(Scheme 4)。

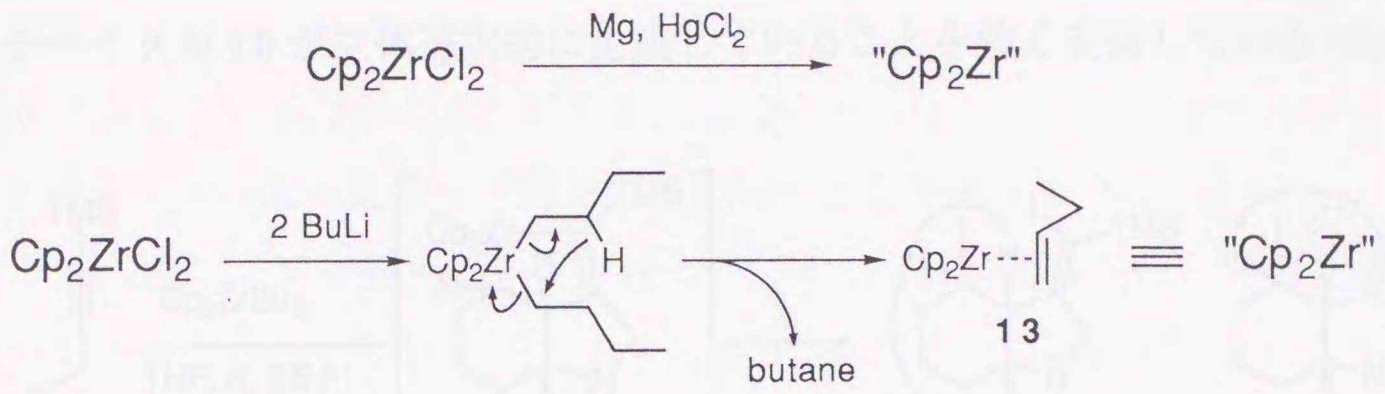


11　　**12**

Scheme 4

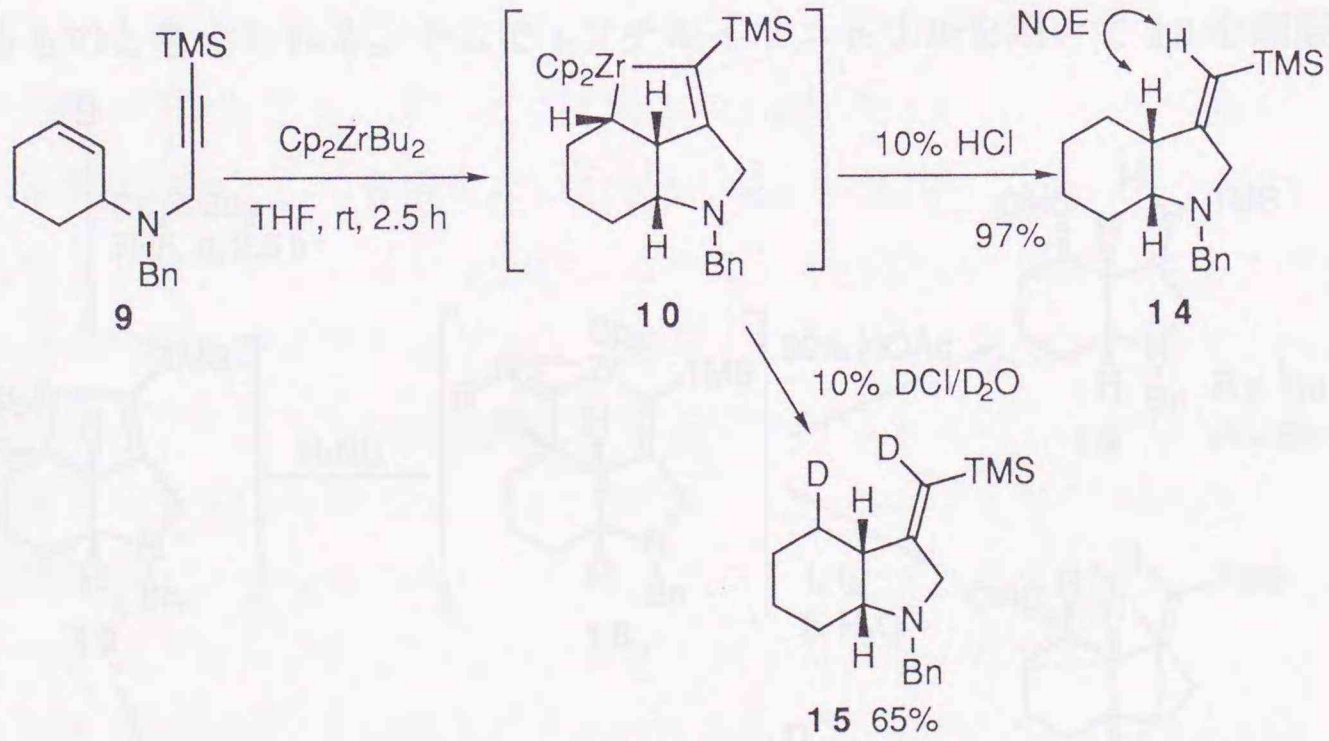
ところで、ジルコノセンは従来Cp_2ZrCl_2を$HgCl_2$共存下大過剰のマグネシウムで還元することにより調製されていたが、[8] この方法では反応系内が複雑になり純度の高いジルコノセンを得ることは難しい。本研究ではジルコノセン前駆体として根岸らによって開発された[3b] Cp_2ZrBu_2を用いることにした。これはCp_2ZrCl_2と２当量のBuLiをTHF中-78 ℃で１時間反応させることにより*in situ*で調製できる錯体であり、室温まで徐々に昇温する事に

より分解し、ジルコノセンブテン錯体**13**となる。この錯体**13**は反応基質の不飽和結合が配位するとそのブテン配位子を解離するため、ジルコノセン等価体として働く (Scheme 5)。



Scheme 5

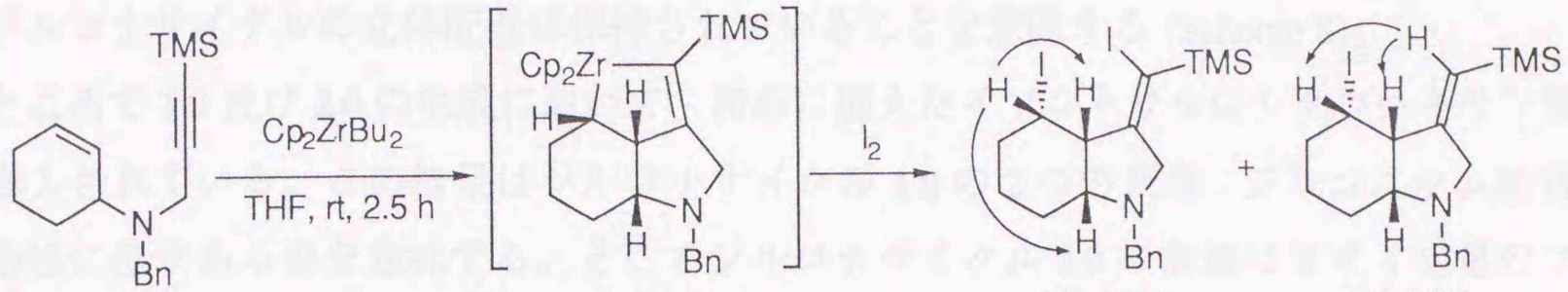
エンイン**9**に対し、根岸らの処方に従い調製したCp_2ZrBu_2 (1.3 当量) を THF 中室温で 2.5 時間反応させ 10% HCl で水解したところ、目的とするパーヒドロインドール**14**が 97% という高収率で単一の成績体として得られた。**14**は矢印で示したプロトン間に NOE が観測され、オレフィンは *Z* 配置を有していることが分かった。また、ジルコナサイクル**10**を 10% DCl/D_2O で処理すると 2 個の重水素が導入された閉環体**15**が得られ、重水素が導入された位置にジルコニウムが結合していたことが分かった (Scheme 6)。



Scheme 6

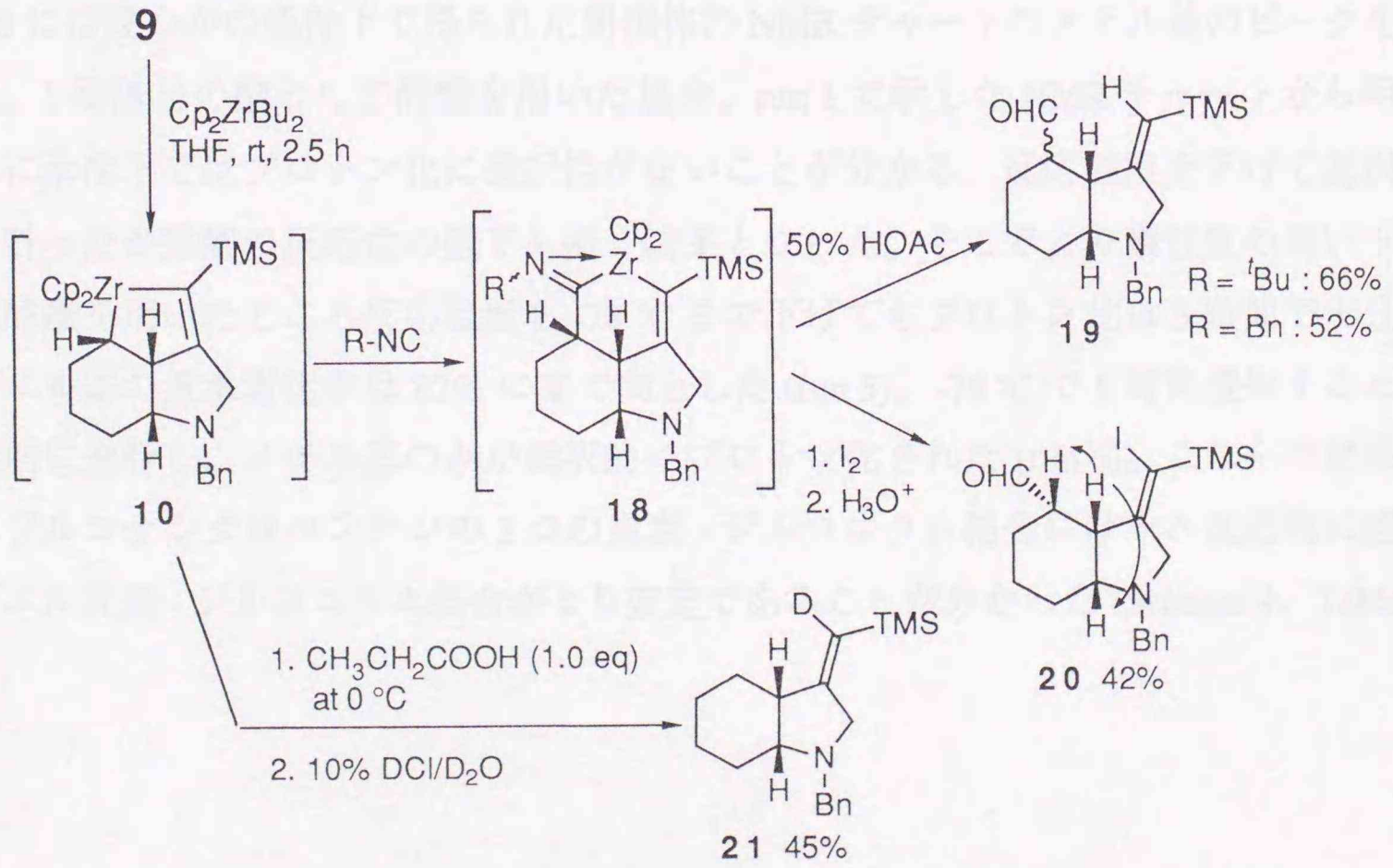
ジルコナサイクルは非常に活性な中間体であり、種々の求電子試薬と反応することが知られている。[3f] そこで同様にジルコナサイクル**10**を調製し、求電子試薬としてヨウ素 (3.0 当量) を用いて処理したところ、ジヨード体**16**が 25%、モノヨード体**17**が 38% の収率で

得られた。**16** の NOE 実験の結果矢印で示した３つのプロトン間に NOE が観測されて、これらのプロトンがシス配置を有することが分かった。炭素 - ジルコニウム結合の加ヨウ素分解反応は立体保持で進行することが知られていることから、[9] この結果は当初の予想通りジルコナサイクル **10** が立体選択的に生成していることを強く支持している (Scheme 7)。



Scheme 7

ジルコナサイクルは、求電子試薬との反応のほかイソニトリルなどのカルベン分子の挿入反応を起こすことが知られている。[3j] そこで同様に調製したジルコナサイクル **10** に対し 1.3 当量の *t*- ブチルイソニトリルを室温で 8.5 時間反応させた後に 50% 酢酸水溶液で水解したところ、目的とするアルデヒド **19** が 66% の収率で単一の成績体として得られた。尚、ベンジルイソニトリルを用いた場合にも同じく挿入反応は進行し、**19** が 52% の収率でやはり単一の成績体として得られた。この反応では中間体としてジルコナサイクル **18** を経由しているものと考えられる。そこで *t*-ブチルイソニトリルを用いて **18** を調製しヨウ素

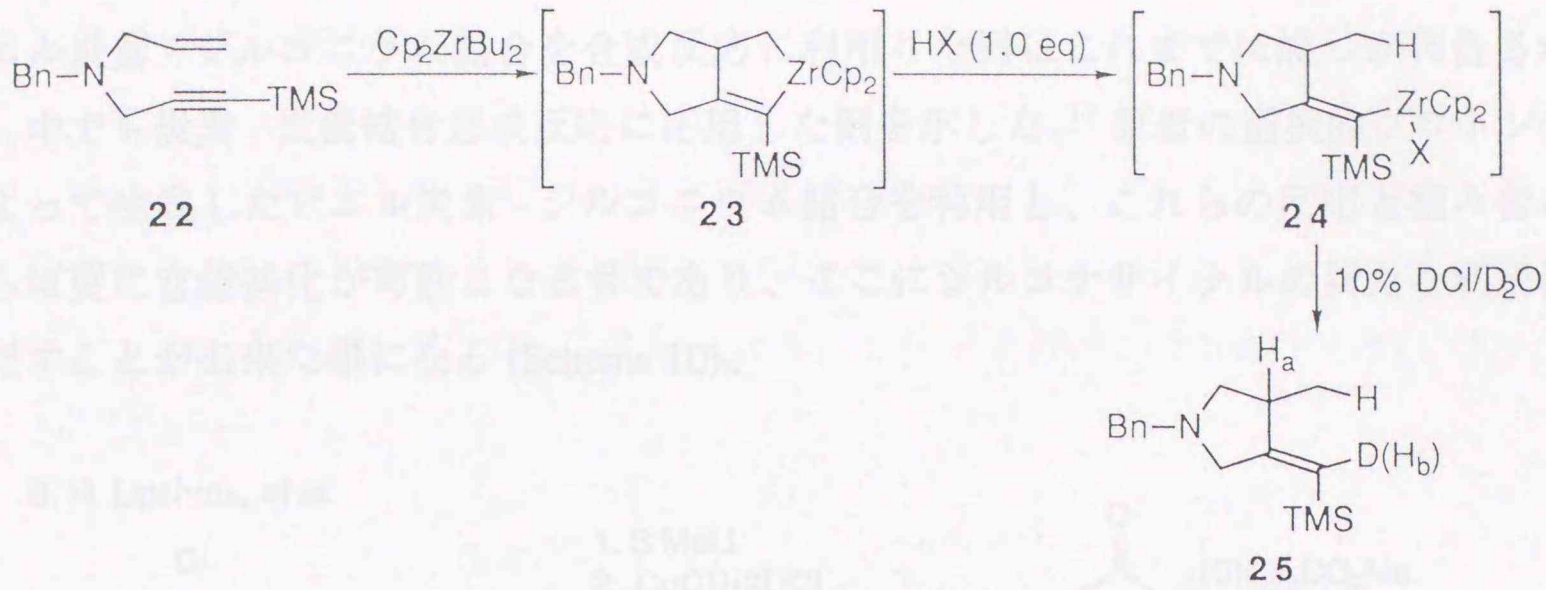


Scheme 8

で処理したところ、オレフィン上にのみヨウ素が置換したアルデヒド**20**が42%の収率で単一の成績体として得られた。この様に反応性の高いジルコナサイクルを利用してカルベン分子を反応させることにより更に炭素 - 炭素結合を形成することが出来た。尚、**20**の立体配置は核間のプロトンとアルデヒドの根元の水素原子の間にNOEが観測されたことからシス配置であることが分かった。即ち本結果はイソニトリルの挿入反応の場合にもやはりジルコナサイクルの立体配置は保持されていることを意味する(Scheme 8)。

ところで**19**及び**20**の生成において、初めに加えたイソニトリルはシクロヘキサン環上に導入されている。この結果はジルコナサイクル**10**の2つの炭素 - ジルコニウム結合の反応性に差がある事を意味する。そこでジルコナサイクル**10**の溶液にまず1当量のプロピオン酸を加えて氷冷下で1時間攪拌し、その後10% DCl/D_2Oで水解したところパーヒドロインドール**21**が45%の収率で得られた。生成物のNMR及びMASSを検討したところ、オレフィン上にのみ重水素が導入されていることが分かった。この結果は1当量目のプロピオン酸がまずアルキル - ジルコニウム結合を選択的に攻撃し、その後DClによってビニル - ジルコニウム結合が切断されたことを意味する(Scheme 8)。

この選択的プロトン化反応を一般化するためにより単純な基質であるエンイン**22**を用いて更に検討を行なった。**22**及びCp_2ZrBu_2 (1.3当量)から調製したジルコナサイクル**23**を種々の条件下1当量の酸で処理した後に10% DCl/D_2Oで水解した結果をTable 1に示した。尚、ビニル炭素の重水素化率はプロトンH_a、H_bの積分値の比率から算出した。また、Figure 2には幾つかの条件下で得られた閉環体のNMRチャートのメチル基のピークを示している。1段階目の酸として酢酸を用いた場合、run 1で示したNMRチャートから明らかなように氷冷下ではプロトン化に選択性がないことが分かる。反応温度を下げて選択性の向上を計ったが酢酸の反応性の低下を招く結果となった。そこでより酸性度の高いトリフルオロ酢酸を用いたところ反応温度を-78 °Cまで下げてもプロトン化は3時間で十分に進行しビニル基の重水素化率は82%にまで向上した(run 5)。-78 °Cで5時間攪拌すると反応は定量的に進行し、メチル基のみが選択的にプロトン化された(run 6)。これらの結果から一般にジルコナシクロペンテンの2つの炭素 - ジルコニウム結合にはその反応性に差があり、ビニル炭素 - ジルコニウム結合がより安定であることが分かった(Scheme 9、Table 1)。

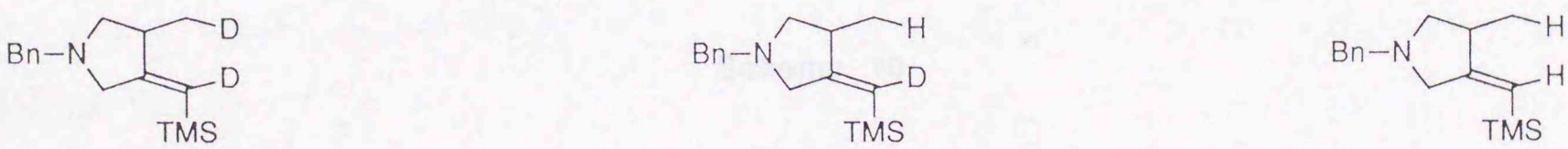


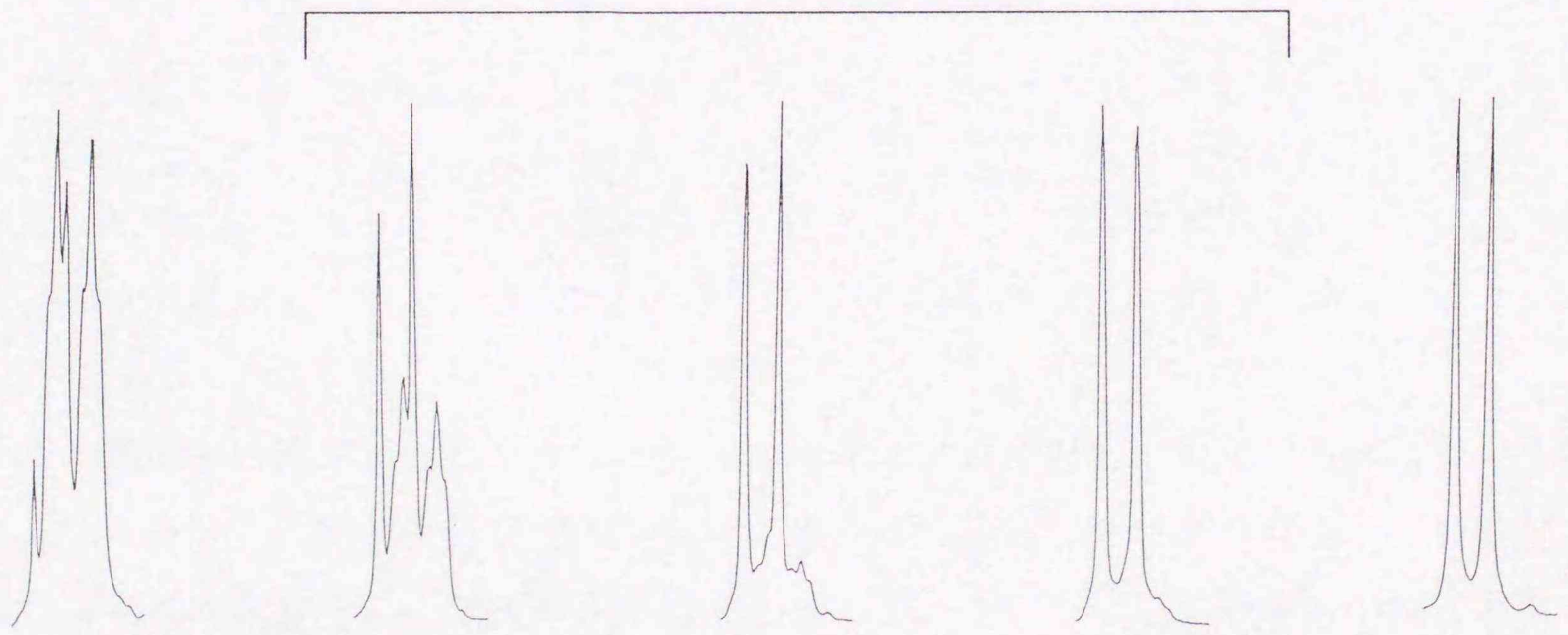
22　23　24　25

Scheme 9

Table 1. Selective cleavage of **23** under various conditions

run	HX	temp. (°C)	time (h)	content of D atom (%)	yield (%)
1	HOAc	0	1	33	96
2	HOAc	-30	3	68	79
3	TFA	-30	3	70	89
4	TFA	-50	3	77	93
5	TFA	-78	3	82	80
6	TFA	-78	5	82	quant



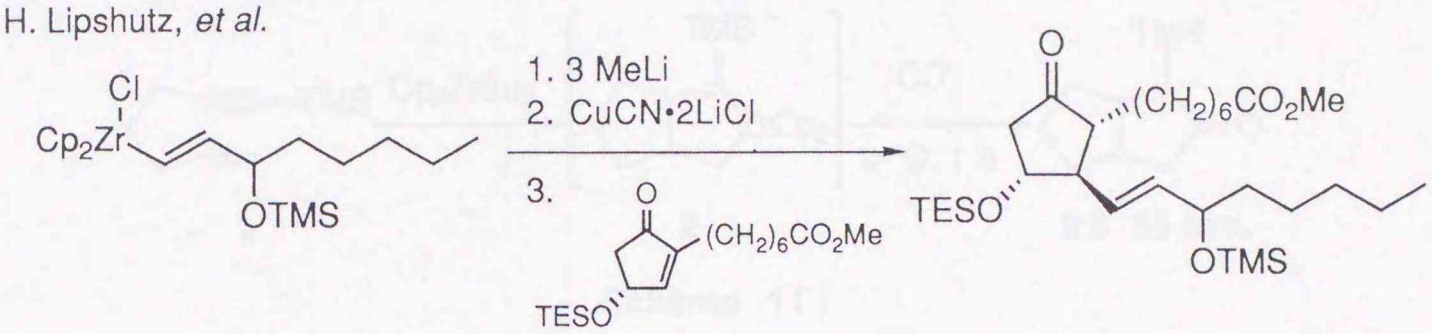


run 1　run 5　run 6

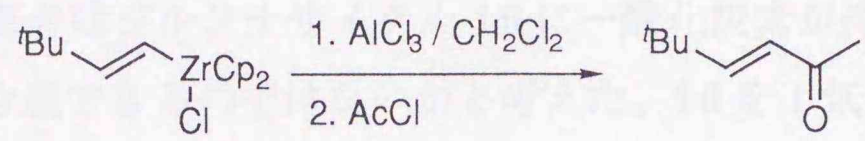
Figure 2

ビニル炭素 - ジルコニウム結合を合成反応に利用した例はこれまでに幾つか報告されている。中でも炭素 - 炭素結合形成反応に応用した例を示した。[10] 筆者の選択的プロトン化反応によって生成したビニル炭素 - ジルコニウム結合を利用し、これらの反応と組み合わせるならば更に官能基化が可能となる筈であり、ここにジルコナサイクルの新たな利用法を見いだすことが出来た事になる (Scheme 10)。

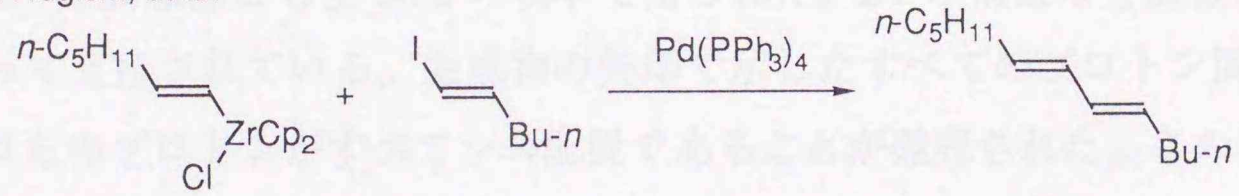
B. H. Lipshutz, *et al.*



J. Schwartz, *et al.*



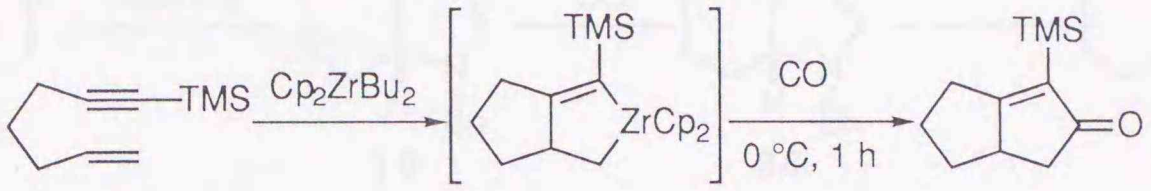
E.-i. Negishi, *et al.*



Scheme 10

第２節　三環性化合物の合成

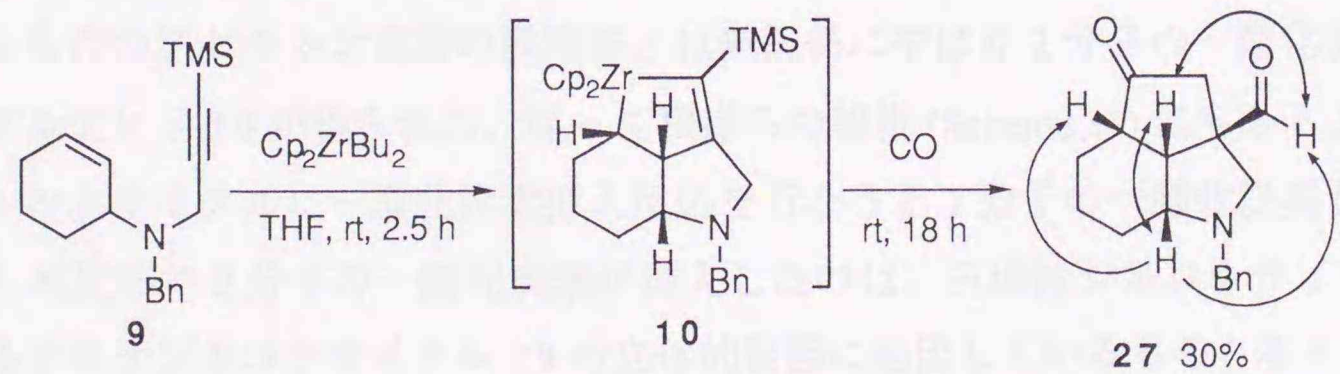
イソニトリルと等電子構造を持つ一酸化炭素は活性なジルコナサイクルに挿入し環状ケトンを生成することが知られている。例えば根岸らはジルコナサイクル **2** に対し一酸化炭素を挿入すると比較的良い収率で二環性シクロペンテノン誘導体 **26** が得られる事を報告している[3a] (Scheme 11)。



1　　**2**　　**26** 55-65%

Scheme 11

そこで筆者はジルコナサイクル **10** に一酸化炭素が挿入するならばワンポットで三環性化合物が合成できるのではないかと考えた。**10** を 1 気圧の一酸化炭素気流下室温で 18 時間攪拌後 10% HCl で水解したところ、2 分子の一酸化炭素が挿入した三環性ケトアルデヒド **27** が単一の成績体として 30% の収率で得られた。**27** の構造は各種機器スペクトルデータによって支持されている。生成物の矢印で示したすべてのプロトン間に NOE が観測され、これらのプロトンがすべてシス配置であることが確認された。この様に複雑な立体構造を持つ三環性化合物が予想通りワンポットで合成出来ることは極めて興味が持たれる (Scheme 12)。

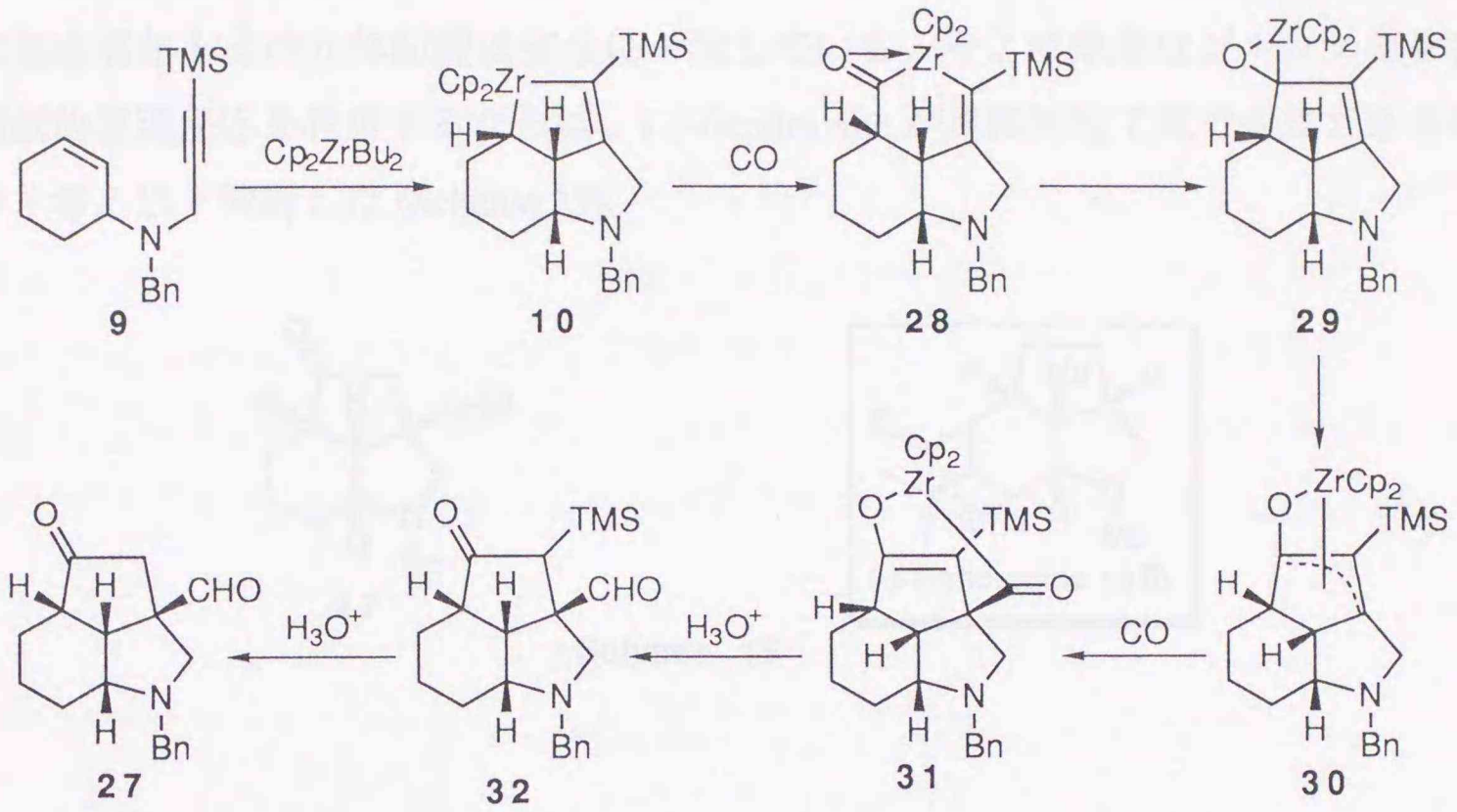


9　　**10**　　**27** 30%

Scheme 12

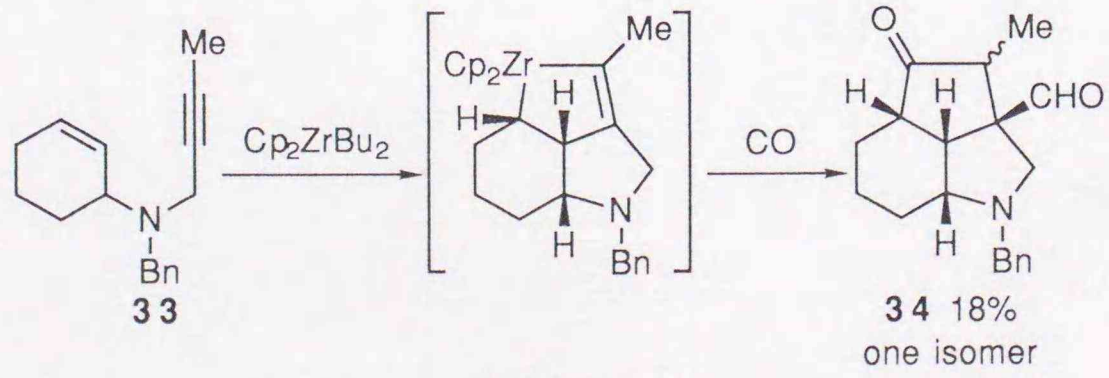
ところで根岸らの例で述べたように、ジルコナサイクルに対し一酸化炭素挿入反応を行なうと通常 1 分子の一酸化炭素が挿入したモノカルボニル化合物が得られる。しかしながら筆者の場合には 2 分子の一酸化炭素が挿入している。そこでその反応メカニズムを考えてみた。一般にジルコナサイクルに一酸化炭素が挿入すると、先ずジルコニウムに対する一酸化炭素の配位、続いてアルキル - ジルコニウム結合への挿入が起こり **28** となりその後三員環オキサジルコナサイクル **29** を与える。この段階までは通常の一酸化炭素挿入反

応の機構であるが、その後恐らくπ-アリル-ジルコニウム錯体**30**を形成し、[11]再び一酸化炭素が挿入した中間体**31**が水解条件下α-シリルケトン**32**となり、プロトデシリレーションを経て**27**が生成したものと考えられる(Scheme 13)。



Scheme 13

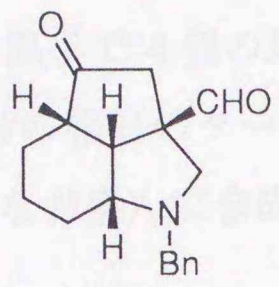
この結果は三員環オキサジルコナサイクル**29**が比較的活性な中間体であることを意味している。そこでアセチレン末端にシリル基の代わりにメチル基を有するエンイン**33**を用いて閉環反応を検討することにした。**33**を同様に閉環反応に付したところ収率は18%と低下するもののアセチレン末端の置換基とは無関係にやはり2分子の一酸化炭素が挿入したケトアルデヒド**34**が得られた。従って根岸らの報告(Scheme 11)にもあるように一般的にはジルコナサイクルに一酸化炭素挿入反応を行なうと1分子の一酸化炭素が挿入されるのに対し本反応で2分子の一酸化炭素が挿入したのは、三環性ジルコナサイクル**10**から導かれるオキサジルコナサイクル**29**の立体的要因に起因しているものと考えた(Scheme 13、14)。



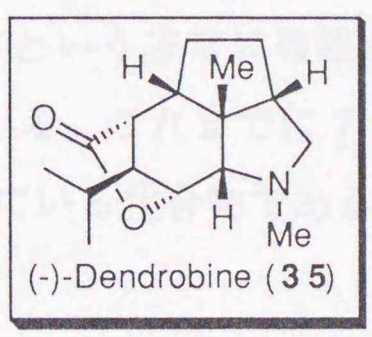
Scheme 14

以上のように筆者は容易に合成し得るエンイン **9** を出発原料として、ジルコノセンを用いてパーヒドロインドール誘導体及び三環性化合物の立体選択的合成法を確立することが出来た。[12)]

尚、一酸化炭素挿入反応で得られるケトアルデヒド **27** は天然物である (-)-Dendrobine (**35**) の基本骨格とその立体配置は完全に一致している。そこで筆者はジルコノセンによる立体選択的閉環反応を利用するならば、(-)-Dendrobine が比較的短工程で合成できるのではないかと考え以下検討した (Scheme 15)。



27



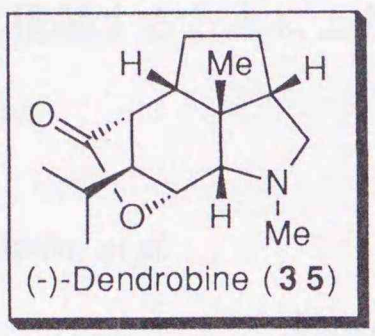
(-)-Dendrobine (**35**)

Scheme 15

【第 2 章】　(-)-Dendrobine の形式的全合成

第 1 節　合成計画

Dendrobine は 1932 年に *Dendrobium nobile* LINDL から作られる "Chin Shih-Hu" と呼ばれる漢方薬から単離された、[13] 解熱作用、血圧降下作用、痙攣作用などの薬理作用を有する[14] アルカロイドである。その後 30 年余りを経た 1965 年に犬伏らによって絶対配置も含めた構造決定がなされている。[15] その構造は 4 級炭素を含む 7 個の不斉炭素を有し、また合計わずか 13 個の原子で 4 個の縮合環を形成するという非常に複雑な構造を有していることから合成化学者の格好のターゲットとなっている。これまでに 7 つの合成例が報告されており、[16] 現在もなお盛んに合成研究が続けられている化合物である (Scheme 16)。

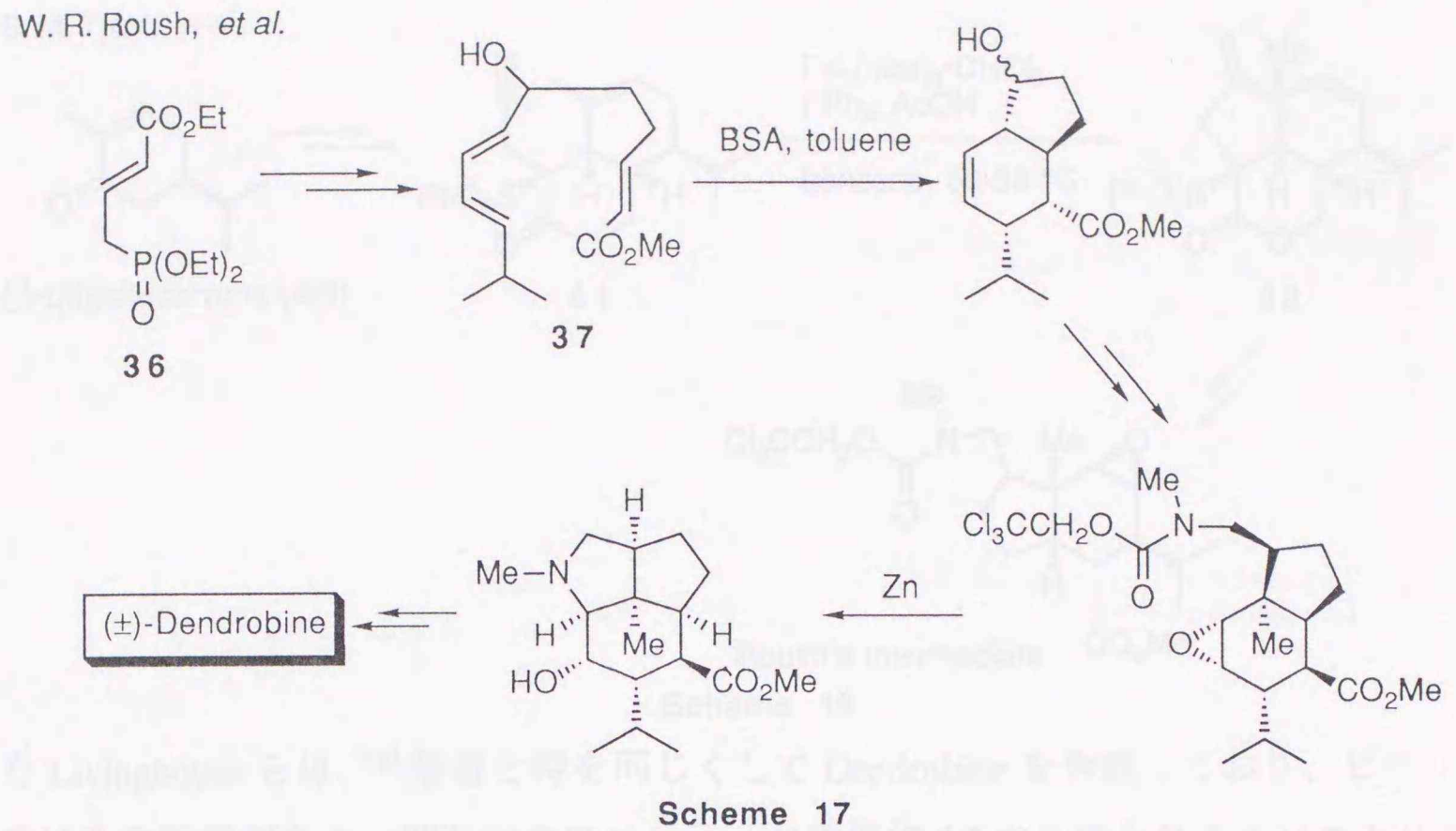


Isolation
H. Suzuki, *et al.*, **1932**.
Determination of the Structure
Y. Inubushi, *et al.*, **1965**.
Total Synthesis
Y. Inubushi, *et al.*, **1972**. K. Yamada, *et al.*, **1972**.
A. S. Kende, *et al.*, **1974**. W. R. Roush, **1978**.
S. F. Martin, *et al.*, **1989**. B. M. Trost, *et al.*, **1991**.
T. Livinghouse, *et al.*, **1992**.

Scheme 16

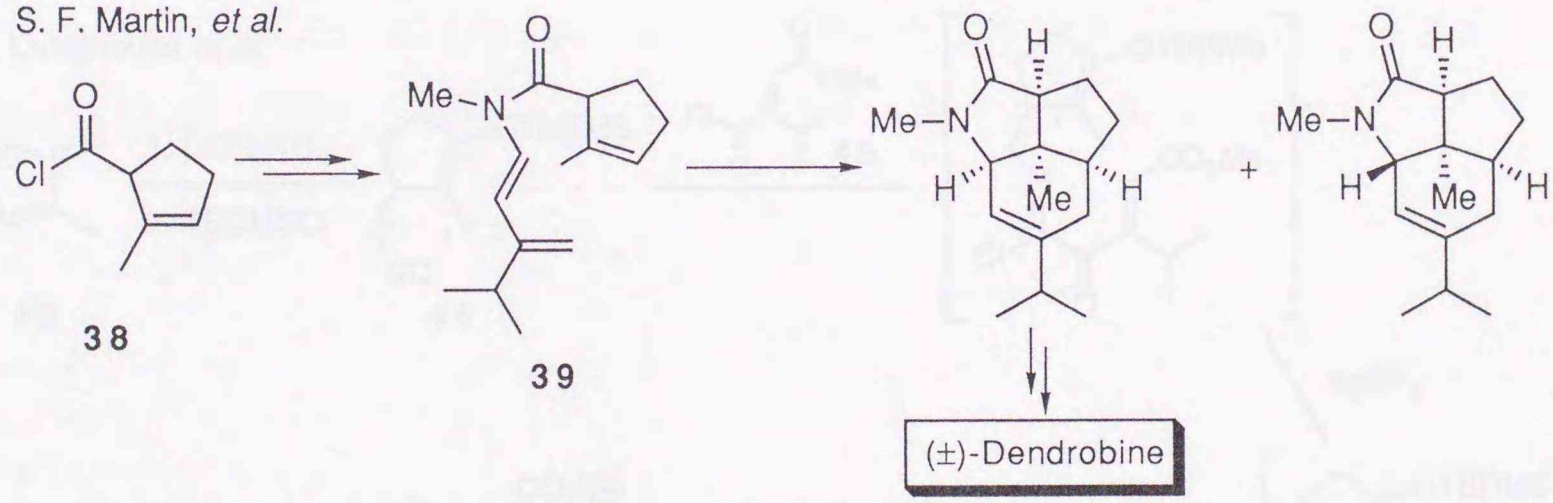
これまで報告された全合成の中からその骨格構築法に特徴のある合成例を以下に幾つか紹介する。

Roush らは、[16d] ホスフォネート **36** をトリエン **37** へと導き、Diels-Alder 反応によるヒドリンダン骨格の形成、更に分子内エポキシドに対する窒素アニオンの攻撃によるピロリジン環形成をへて、Dendrobine を合成している (Scheme 17)。



Scheme 17

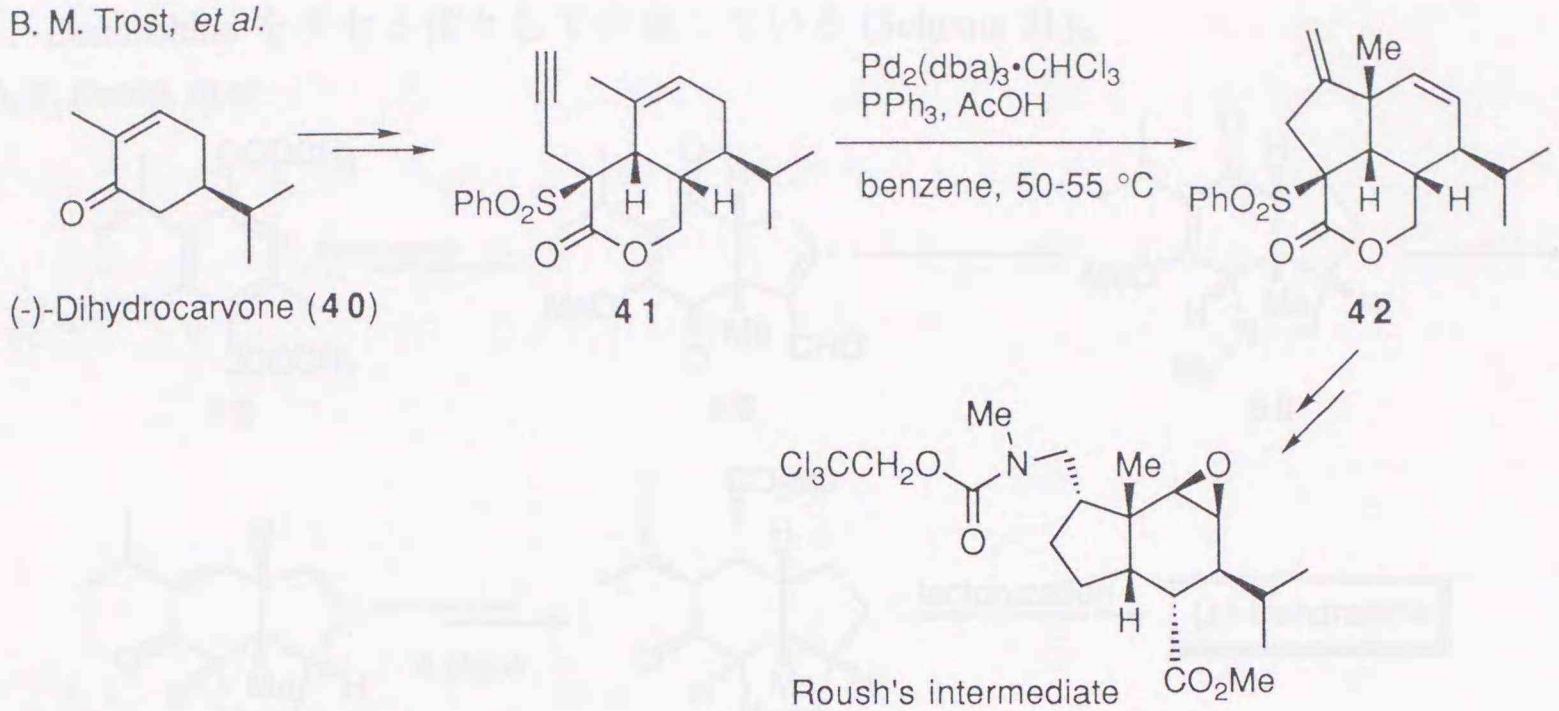
Martin らは、[16e] 酸クロリド **38** からトリエン **39** を合成し、Diels-Alder 反応により基本骨格を一挙に構築することにより全合成を行なっており、環形成が非常に鮮やかな例である (Scheme 18)。



Scheme 18

Trost らは、[16f] (-)-Dihydrocarvone (**40**) から導かれるエンイン **41** に対して彼らが開発した 2 価パラジウムを触媒とした環化反応を行ない **42** を得た後に、Roush らの合成中間体へと導いている。なお、幾つかある合成例の中では唯一出発原料として光学活性体を用いてはいるものの合成品の光学純度、及び絶対配置に関する記載は全く無く、Dendrobine を光学活性体として合成したとはいい難い (Scheme 19)。

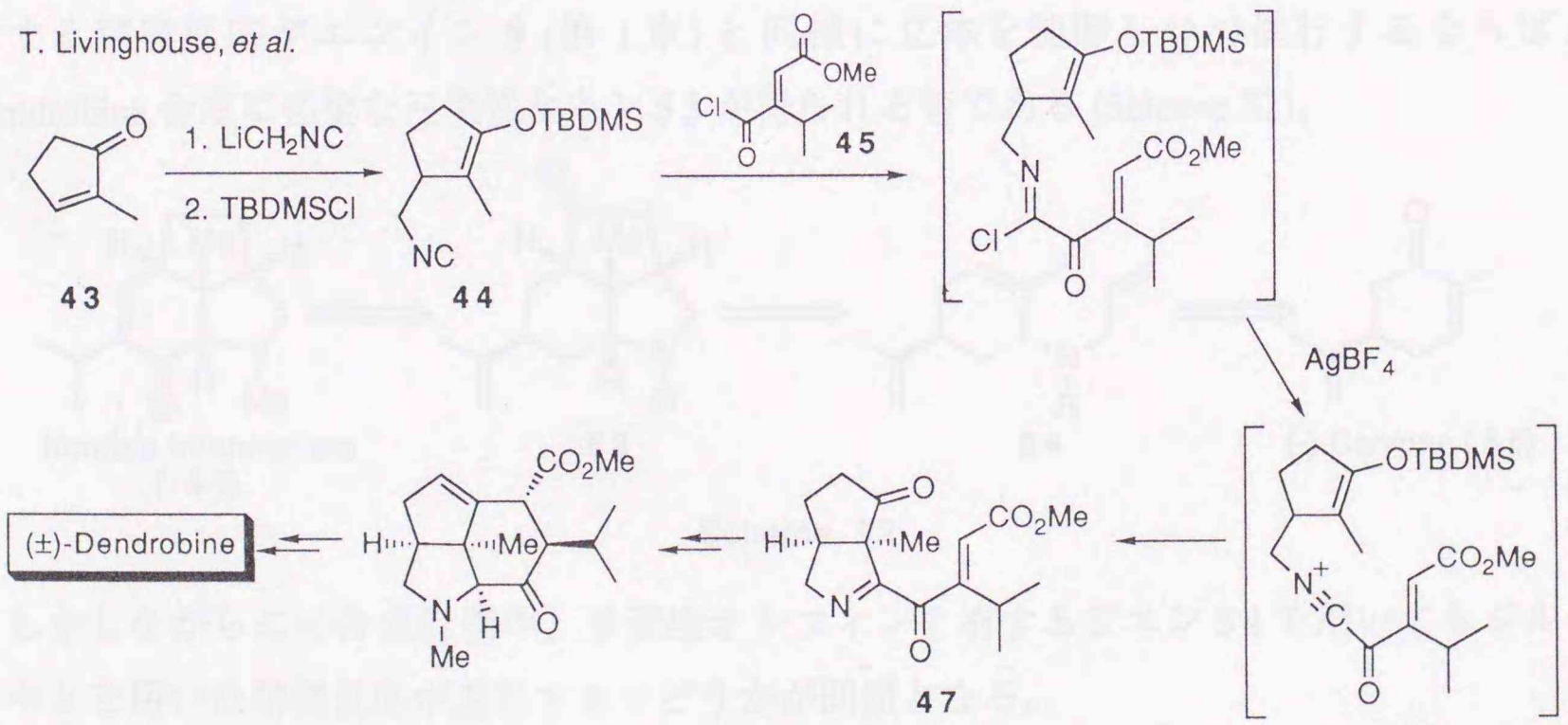
B. M. Trost, *et al.*



Scheme 19

また Livinghouse らは、[16g] 筆者と時を同じくして Dendrobine を合成しており、ピロリジン環形成にその特徴がある。即ちシクロペンテノン誘導体 **43** から得られるイソニトリル **44** と酸クロリド **45** を反応させ、その後 $AgBF_4$ で処理することにより生じるニトリリウムカチオン中間体 **46** と分子内シリルエノラートとの反応により双環性化合物 **47** へと導いている。続く SmI_2 による六員環形成の後に Dendrobine の全合成を行なっており、ニトリリウムカチオン中間体の有用性を示している (Scheme 20)。

T. Livinghouse, *et al.*

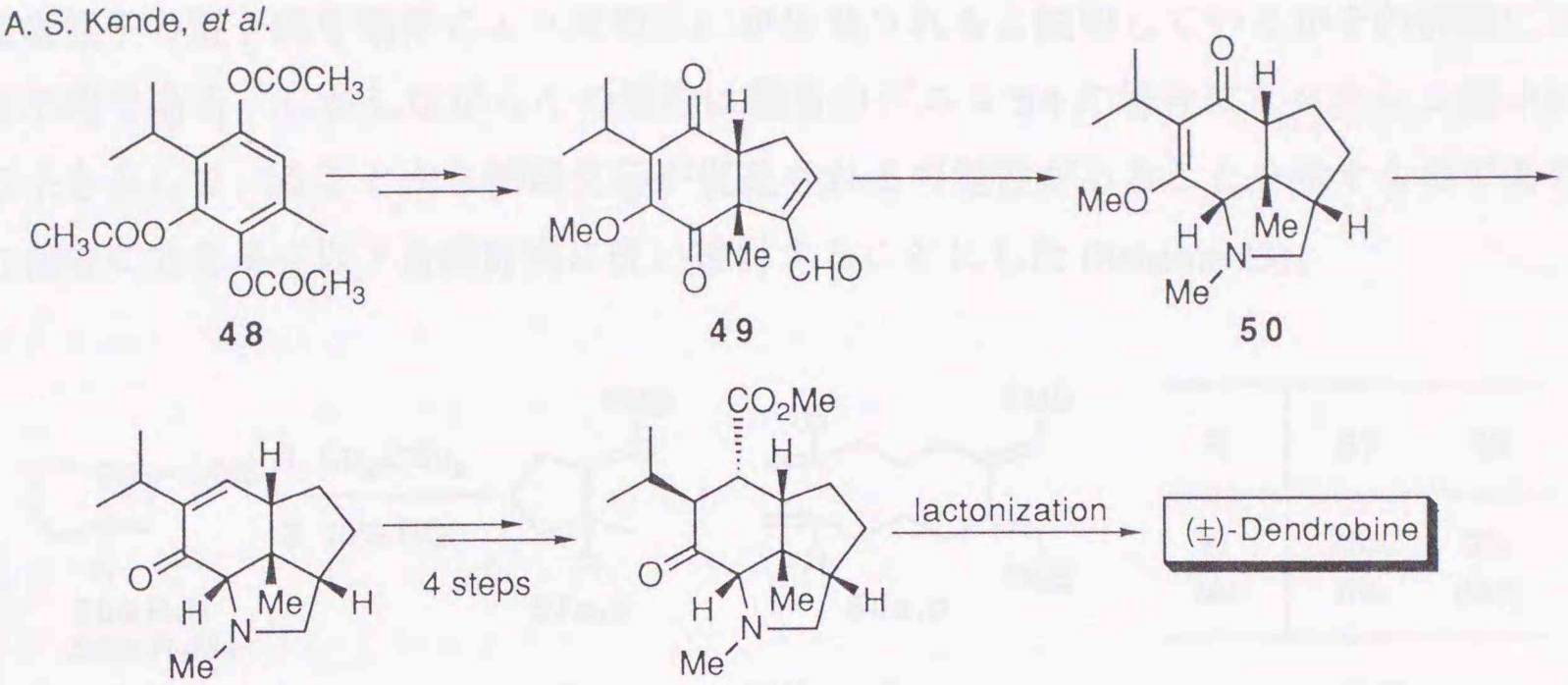


Scheme 20

Kende ら [16c] は **48** を出発原料とし、Diels-Alder 反応及びアルドール反応を行なって **49** へと導き、還元的アミノ化反応によるピロリジン環形成を鍵工程として三環性化合物 **50** へと導いている。更に **50** を還元して **51** とした後、ビニル基の 1,4- 付加反応などを経て **52**

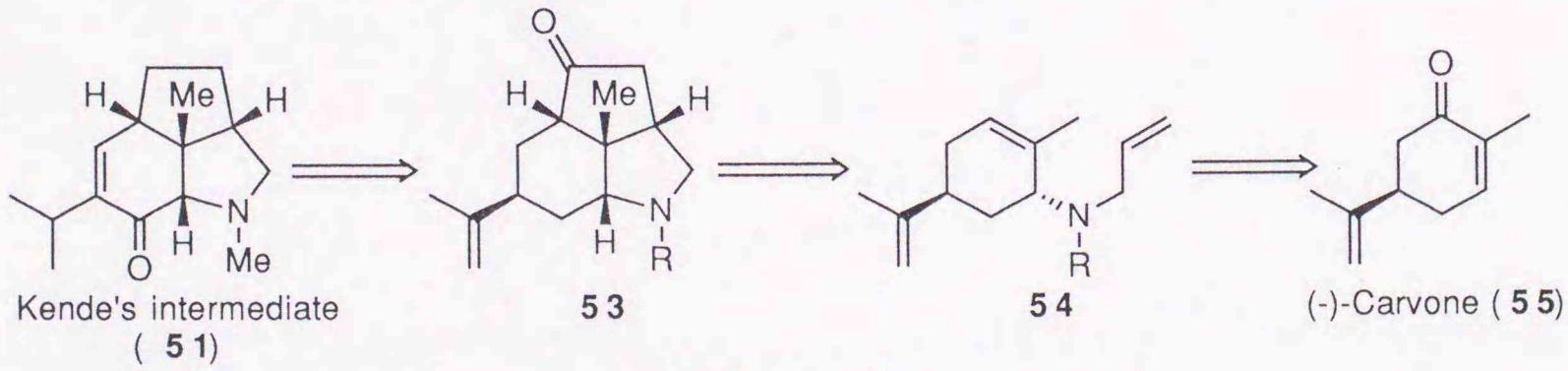
とし、Dendrobine をラセミ体として合成している (Scheme 21)。

A. S. Kende, *et al.*



Scheme 21

筆者は Kende らの中間体 **51** はジルコノセンを用いる立体選択的閉環反応を用いるならば容易に合成できるのではないかと考えた。その逆合成を Scheme 22 に示す。閉環反応に用いる基質としてメチル基及びイソプロペニル基を持つジエン **54** を想定し、またジエン **54** は容易に入手可能な (-)-Carvone (**55**) から合成できるものと考えた。もしもジエン **54** に対する閉環反応がエンイン **9** (第 1 章) と同様に立体を制御しつつ進行するならば、Dendrobine 合成に必要な三環性ケトン **53** が得られる筈である (Scheme 22)。

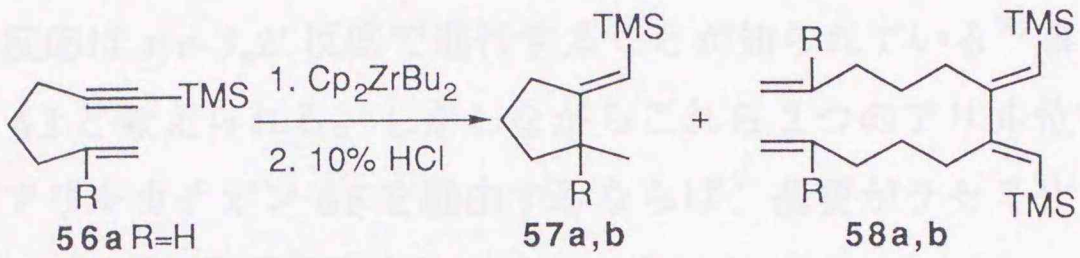


Scheme 22

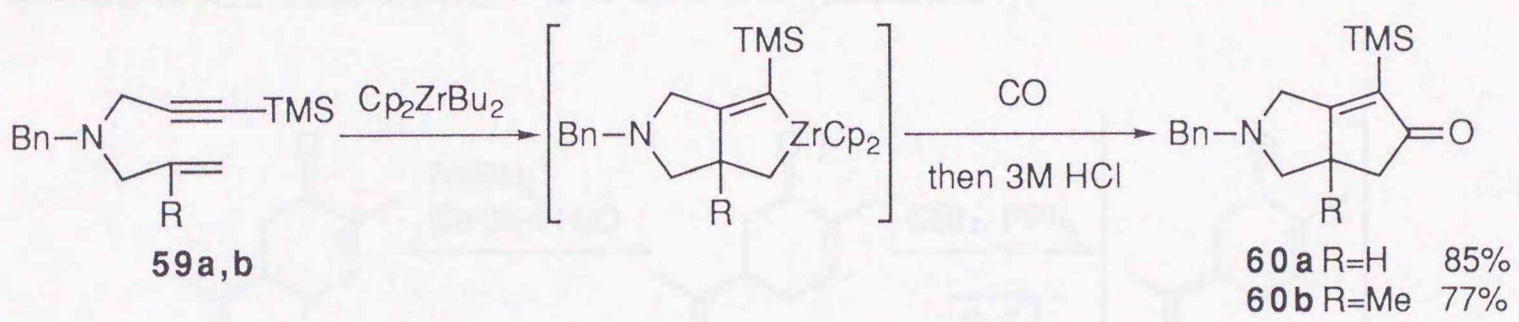
しかしながらこの合成計画中、多置換オレフィンを有するジエン **54** を用いてもジルコノセンを用いた閉環反応が進行するかどうかが問題となる。

根岸らは閉環反応に対するエンインの置換基の影響について **56**、**59** を用いて検討している。[3d] エンイン **56** と Cp_2ZrBu_2 の反応において、オレフィン上に置換基を持たない **56a** は 75% の収率で閉環体 **57a** を与えるが、オレフィン上に置換基 (R = Me) を有するエンイン **56b** は閉環体を全く与えず、基質が 2 量化した **58b** のみを 64% の収率で与える。ところがメチレン鎖中の炭素原子の一つが窒素原子に置き代わったエンイン **59** では、置換基

R が水素原子でもメチル基でも良好な収率で閉環体 **60** を与える。彼らはエンイン **59** の場合窒素原子の電子供与効果により閉環反応が促進されると説明しているがその詳細については不明である。しかしながらこの報告は筆者のジエン **54** の場合にもメチレン鎖中に窒素原子を有していることから閉環反応が促進される可能性があることを示すものであり、この報告に力を得て以下合成計画に従い検討することにした (Scheme 23)。



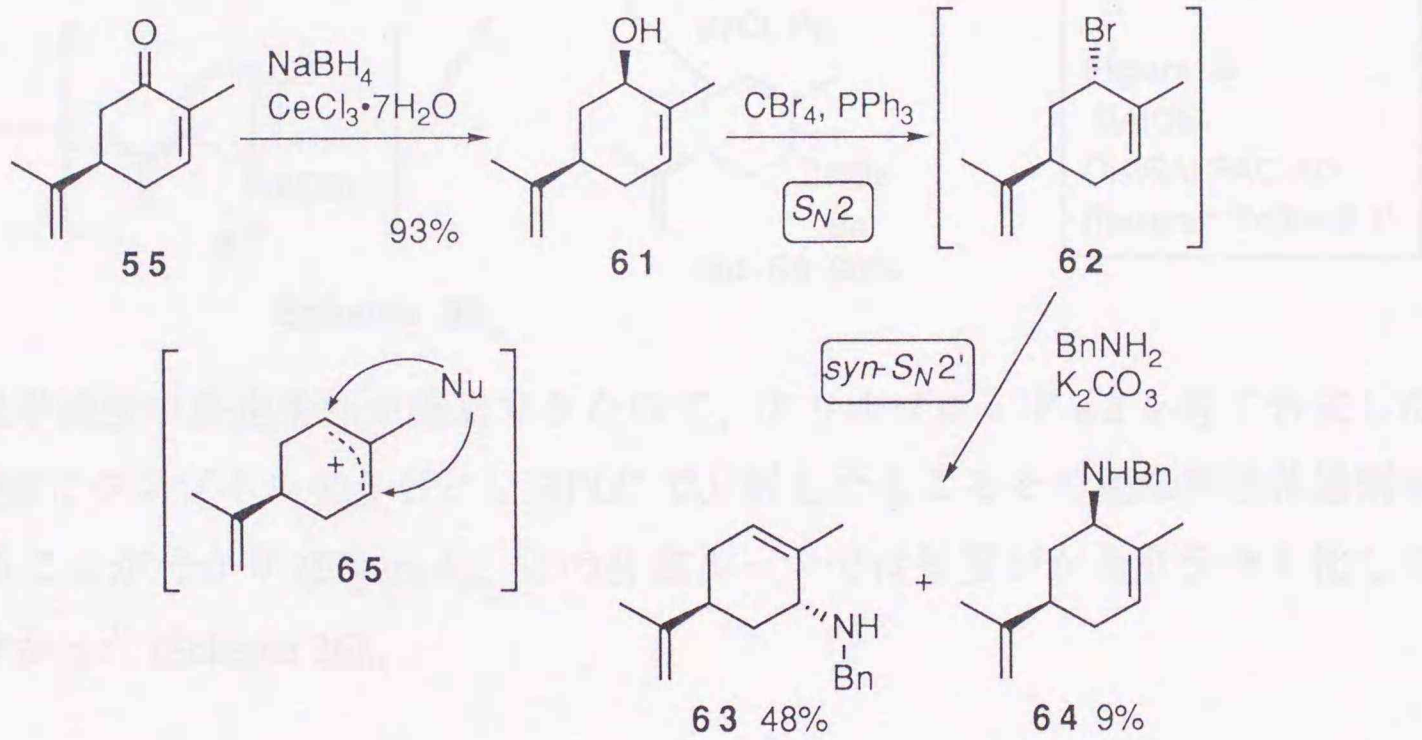
R	57	58
H	75%	0%
Me	0%	64%



Scheme 23

第２節　閉環原料の立体及びエナンチオ選択的合成

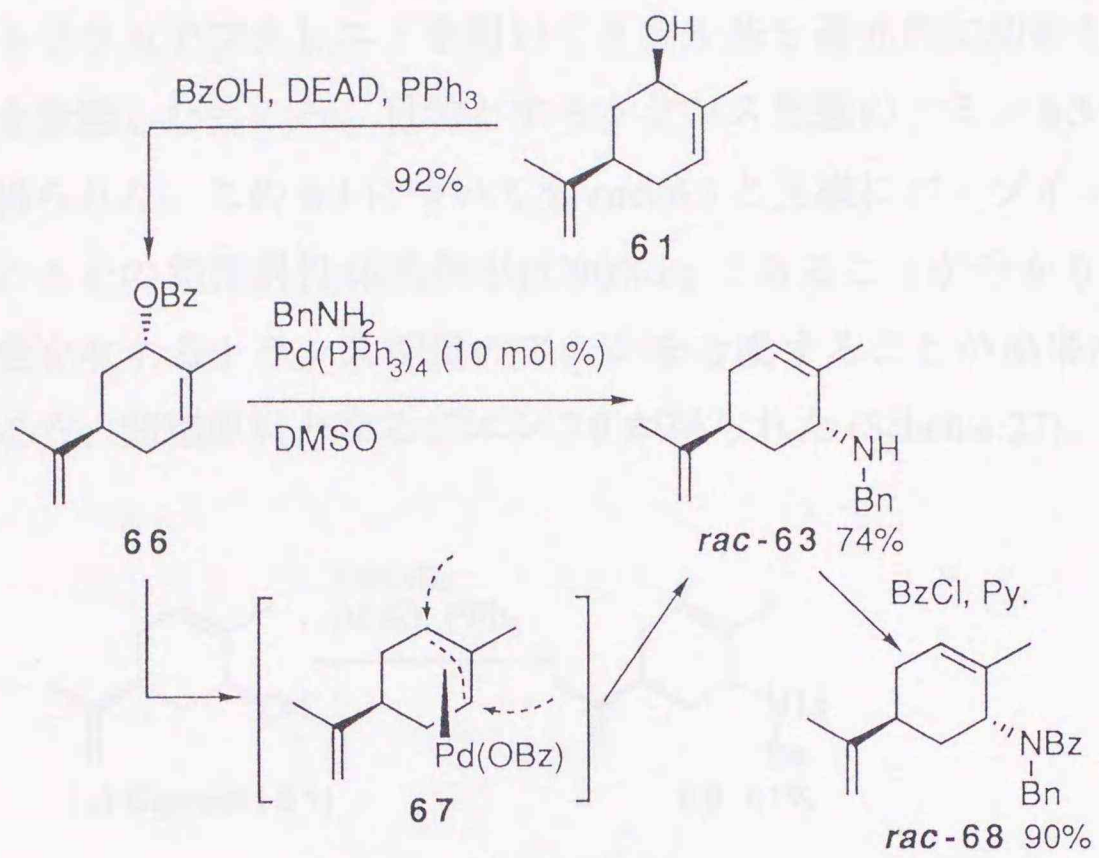
合成計画に従い (-)-Carvone (**55**) を立体選択的に 1, 2- 還元し、[17] 文献既知物質である (-)-Carveol (**61**) を得た。**61** をブロム体 **62** に変換後ベンジルアミンと反応させるとアミン **63** 及び **64** が得られた。これらアミンの立体配置について考えてみると CBr_4 - PPh_3 を用いるブロム体への変換は通常 S_N2 反応と考えられており又、ブロミド **62** とベンジルアミンとの反応は *syn*-S_N2' 反応で進行することが知られている[18] 事から、主成績体はトランス配置の **63** と考えられる。しかしながらこれら２つのアリル位での反応のうちどちらか一方でもアリルカチオン **65** を経由するならば、基質がラセミ化することが考えられる。そこでアミン **63** の光学純度を決定することにした (Scheme 24)。



Scheme 24

先ず光学純度の決定条件を確立するために、２つの側鎖がトランスの立体配置を有するラセミ体のアミン ***rac*-63** を合成することにした。筆者はその方法として π- アリルパラジウム錯体に対する反応を利用することにした。π- アリルパラジウム錯体は通常脱離基であるアセトキシ基の逆側からパラジウムが攻撃することにより形成されることが知られている。又求核剤の攻撃は、ソフトな求核剤であればパラジウムの逆側から攻撃するため、反応は net retention で進行する事が知られている。[19] 即ちメソ体であるパラジウム錯体 **67** のパラジウムの逆側からアミンが攻撃すればよいので **66** のようなベンゾイルエステルが必要となる。そこで (-)-Carveol (**61**) に対して安息香酸を求核剤として光延反応[20a, 20b] を行ない２つの側鎖がトランスの立体配置を有するベンゾイル体 **66** を合成した。**66** に対し、0

価パラジウムを触媒としてベンジルアミンを反応させトランス配置のアミン ***rac*-63** を得た。***rac*-63** をベンゾイル化して得られるアミド ***rac*-68** を光学活性カラムを用いて HPLC 分析したところ完全にラセミ化していることが分かった (Figure 3、Scheme 25)。



Scheme 25

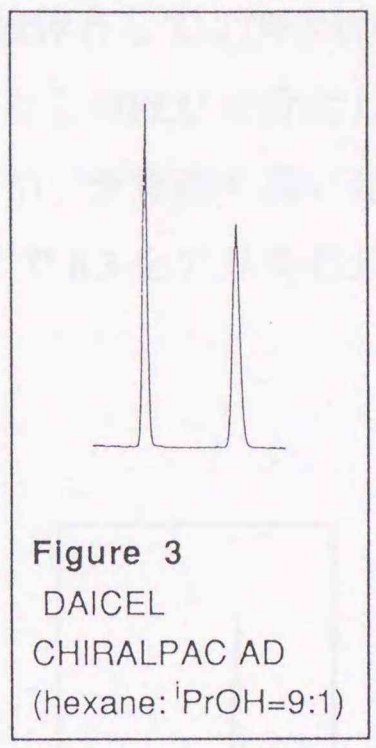
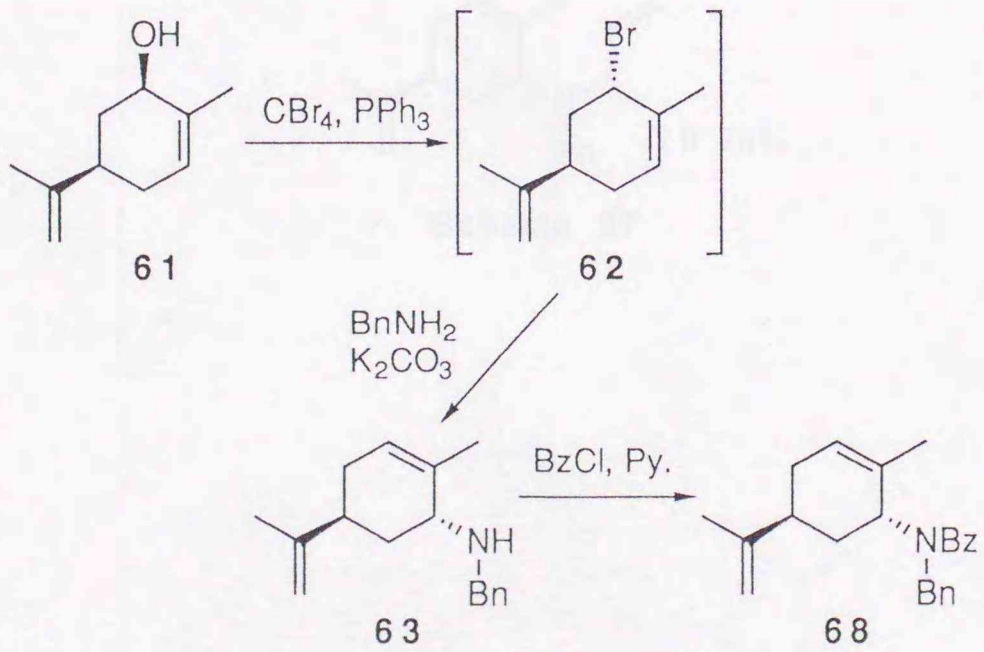
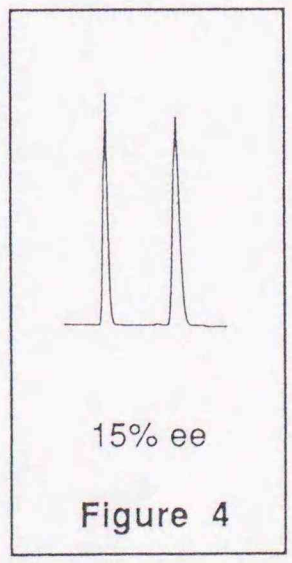


Figure 3
DAICEL
CHIRALPAC AD
(hexane: ^{i}PrOH=9:1)

この様に光学純度の決定条件が確立できたので、アリルブロミド **62** を経て合成したアミン **63** を同様にベンゾイルアミドとし HPLC で分析したところその鏡像異性体過剰率は 15% ee であることが分かり (Figure 4)、この合成ルートでは基質がかなりラセミ化してしまうことが分かった (Scheme 26)。



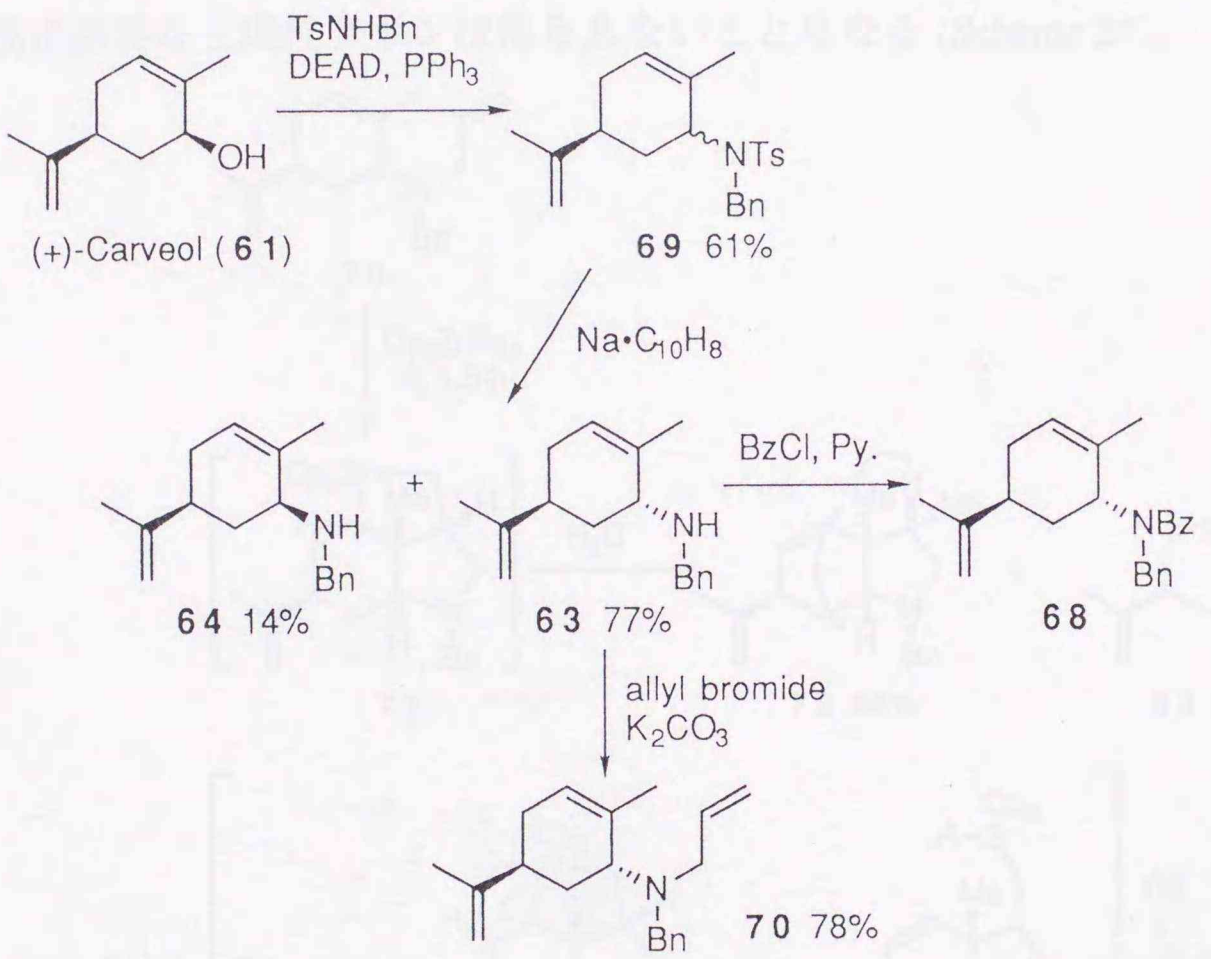
Scheme 26



15% ee

Figure 4

そこで他の方法でトランスアミン **63** を合成することにした。一般に光延反応はアリル転位を起こしにくい反応として知られている。[20a, 20c] ベンジルトシルアミドを求核剤として、望みとする鏡像異性体 **63** を得るため (+)-Carveol (**61**) に対して室温で光延反応を行なったところ、スルホンアミド **69** がジアステレオマーの混合物として 61% の収率で得られた。ナトリウムナフタレニドを用いてトシル基を還元的に切断した後に 2 つのジアステレオマーを分離したところ、目的とするトランス配置のアミン **63** が主成績体として 77% の収率で得られた。この **63** についても *rac*-**63** と同様にベンゾイルアミドとし HPLC で分析したところその鏡像異性体過剰率は 90% ee であることが分かり (Figure 5)、予想通り高い光学純度を有するトランス配置のアミンを合成することが出来た。そこで **63** をアリル化したところ、閉環原料となるジエン **70** が得られた (Scheme 27)。



Scheme 27

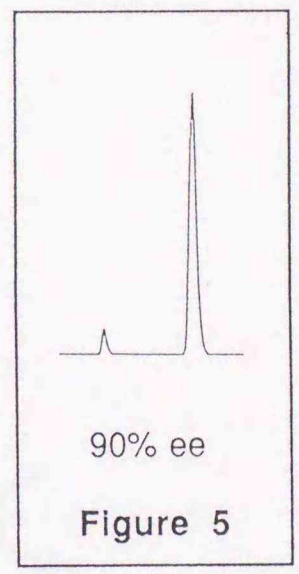
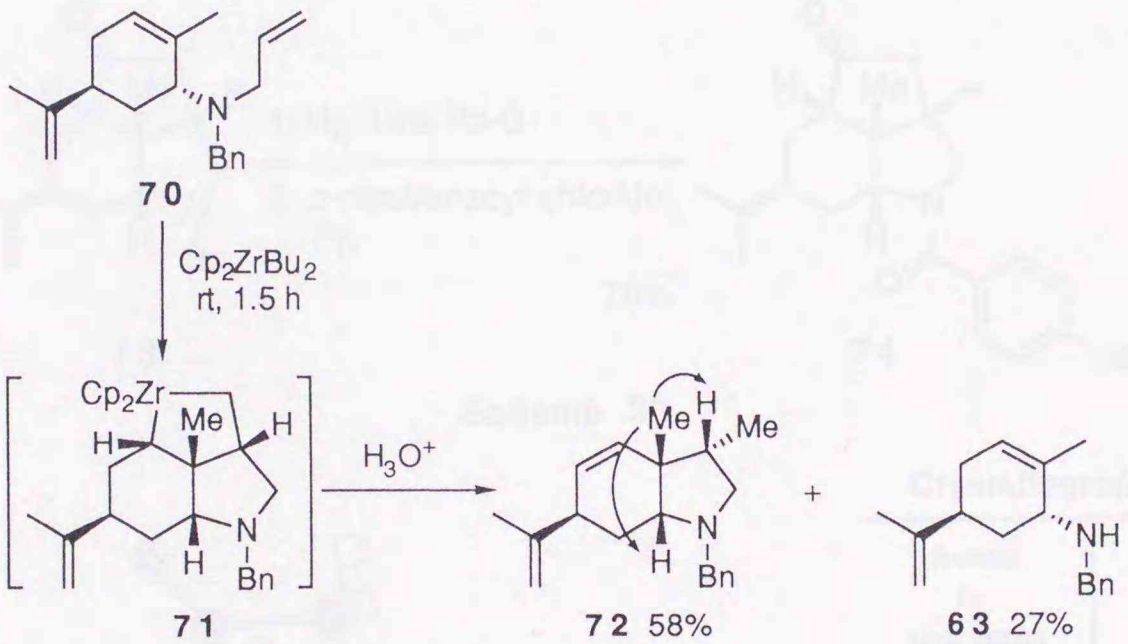


Figure 5

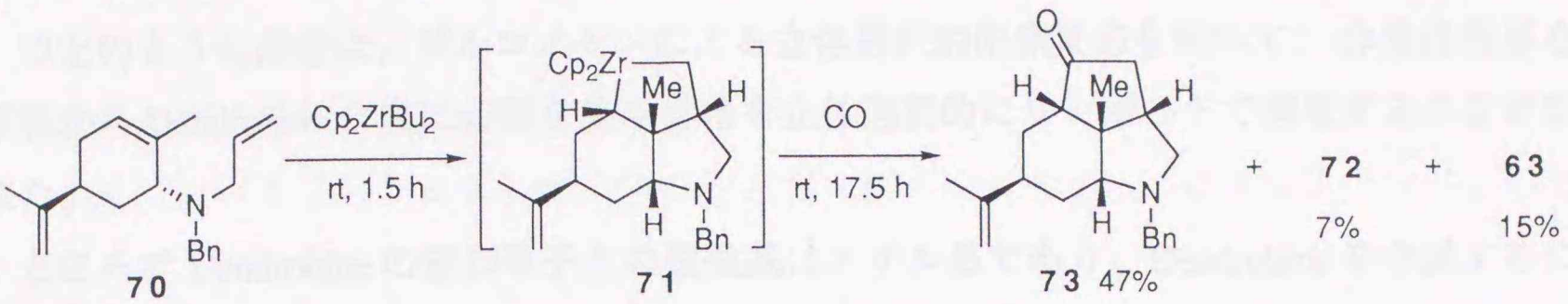
第３節　ジルコノセンによる閉環反応を用いた三環性基本骨格の構築

ジエン **70** に対し、1.3 当量の Cp_2ZrBu_2 を THF 中室温で 1.5 時間反応させた後 10% HCl で水解したところ脱アリル体 **63** は伴うものの、六員環上に不飽和結合を持つ閉環体 **72** が 58% の収率で得られた。すなわち閉環原料として三置換オレフィンを用いても本閉環反応が良好な収率で進行したことになる。図中に示した **72** の３つのプロトン間に NOE が観測されこれらのプロトンがすべてシス配置であることが分かり、ジルコナサイクル **71** は望みとする立体配置を有している事が予想された。また **72** は六員環上に不飽和結合を持つことから、閉環反応中に反応系内で既にジルコニウムの β- 脱離が起こっているか (path a)、もしくは後処理の段階で水解反応が β- 脱離を伴って進行している (path b) という事になる。もしも path a を経ているのならば一酸化炭素挿入反応を行なっても環状ケトンは生成せず、全合成に必要な三環性ケトンは得られないことになる (Scheme 28)。



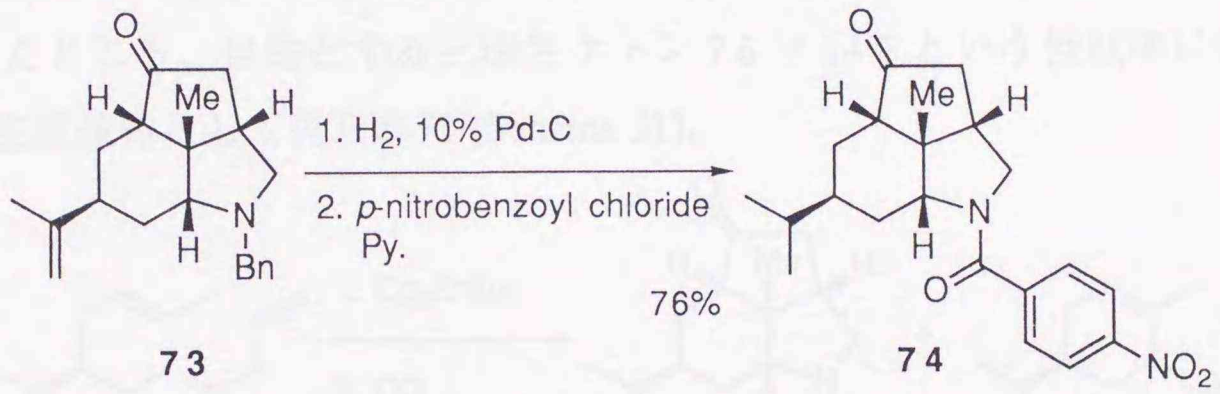
Scheme 28

そこでジエン **70** を Cp_2ZrBu_2 と反応させた後一酸化炭素気流下室温で 17.5 時間攪拌し 10% HCl で水解したところ、目的とする三環性ケトン **73** が 47% という比較的良い収率で得られた。尚、ケトン体 **73** が得られたということは、**72** の生成は path b を経て水解反応の際 β- 脱離を伴って進行したことを意味する (Scheme 29)。



Scheme 29

73 のNMR チャートはプロトンのピークが複雑に重なり合っており、立体配置の確認が困難であったため X- 線結晶構造解析を行なうことにした。**73** に対しメタノールを溶媒として接触還元を行なってベンジル基を切断した後に *p*- ニトロベンゾイルクロリドでアシル



Scheme 30

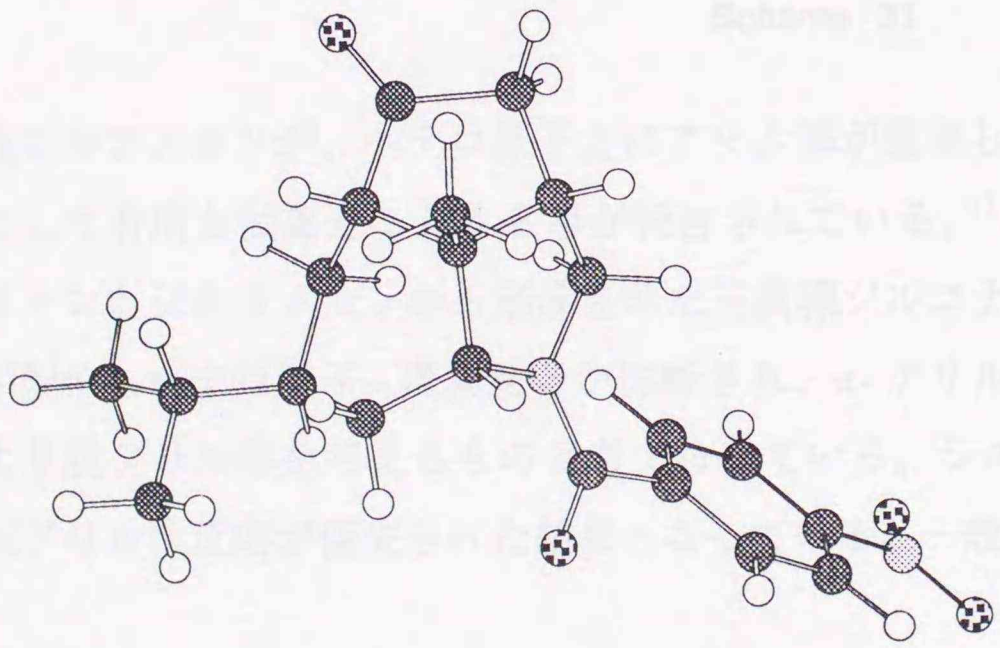


Figure 6. X-Ray Crystal Structure of **74**

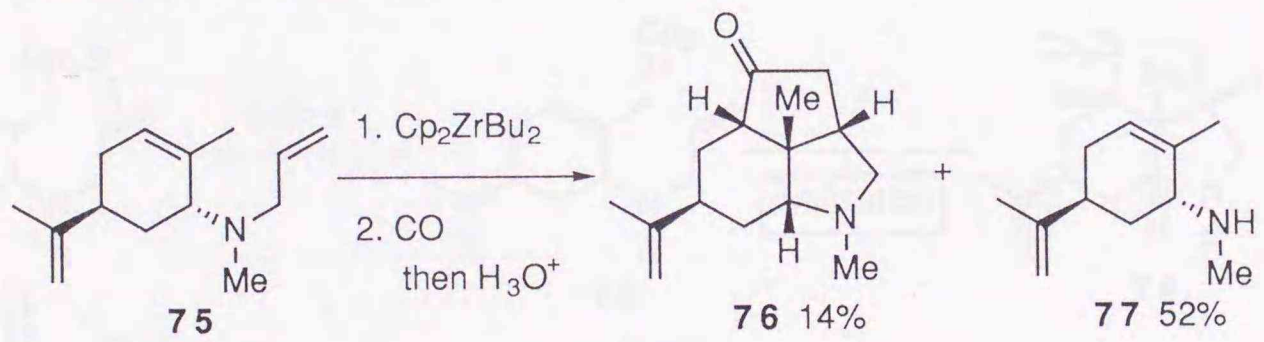
Crystallographic data

formula	$C_{21}H_{26}N_2O_4$
fw	370
cryst system	triclinic
space group	P-1
lattice constants	
a (Å)	12.085 (2)
b (Å)	22.557 (3)
c (Å)	7.555 (2)
α (deg.)	96.95 (2)
β (deg.)	105.32 (2)
γ (deg.)	76.92 (1)
U ($Å^3$)	1930.7 (8)
Z	4
ρ_{calcd} (g/cm^3)	1.274
F (000)	792
radiation	CuKα
$2\theta_{max}$ (deg.)	120
No. of reflection	5783
$F_0 \geq 2.667\sigma(F_0)$	4619
R value	0.0570
Rw value	0.0560
crystal size (mm)	0.30X0.20X0.10

化したところ、アミド**74**が無色結晶として得られた (Scheme 30)。**74** の X- 結晶構造解析結果を Figure 6 に示す。この結果からメチル基及び核間の 4 つのプロトンはすべてシス配置であり、ケトン体 **73** は、Dendrobine 合成に必要な立体配置を有していることが分かった。*)

以上のように筆者は、ジルコノセンによる立体選択的閉環反応を用いて、非常に簡単な原料から Dendrobine 合成に必要な基本骨格を立体選択的にワンポットで構築することが出来た。

ところで Dendrobine の窒素原子上の置換基はメチル基であり、Dendrobine を合成するには窒素原子上にメチル基を有するジエン **75** を用いて閉環反応を行なった方が有利となる筈である。そこで (-)-Carveol から得られるブロム体 **62** (Scheme 24) に対してアリルアミンを反応させ、得られた 2 級アミンをメチル化して窒素原子上にメチル基を有するジエン **75** を合成した。**75** に対し、先程と同じ条件下 Cp_2ZrBu_2 を反応させた後に一酸化炭素挿入反応を行なったところ、目的とする三環性ケトン **76** は 14% という低収率に留まり、脱アリル体 **77** が主成績体として得られた (Scheme 31)。



75　　**76** 14%　　**77** 52%

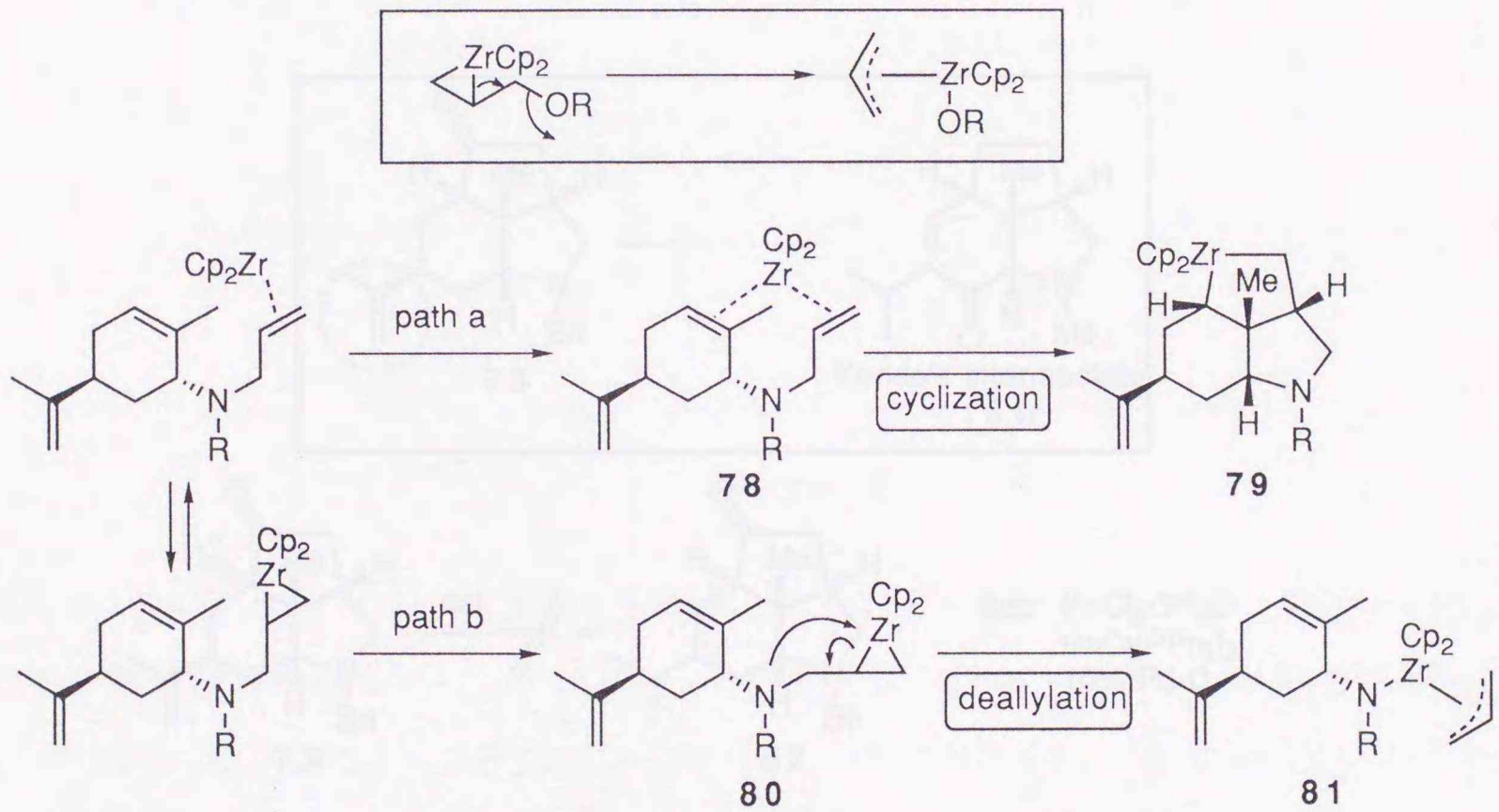
Scheme 31

最近ジルコノセンが、ヘテロ原子上にアリル基が置換した化合物に対して、脱アリル化試剤として有用な試薬となりうる事が報告されている。[21] 脱アリル化の反応機構としてはオレフィンとジルコノセンから形成された三員環ジルコナサイクルへヘテロ原子の孤立電子対が配位しヘテロ原子 - 炭素結合が切断され、π- アリルジルコニウム錯体を形成することにより脱アリル体を与えるものと考えられている。ジエン **75** を基質とした場合には、この脱アリル化反応が優先された結果となっている。一般にジルコノセンとジエンとの反

---

*) 尚この解析結果は、閉環原料であるジエン **70** の六員環上の 2 つの側鎖の立体配置がトランスであると考えたことも同時に支持するものである。

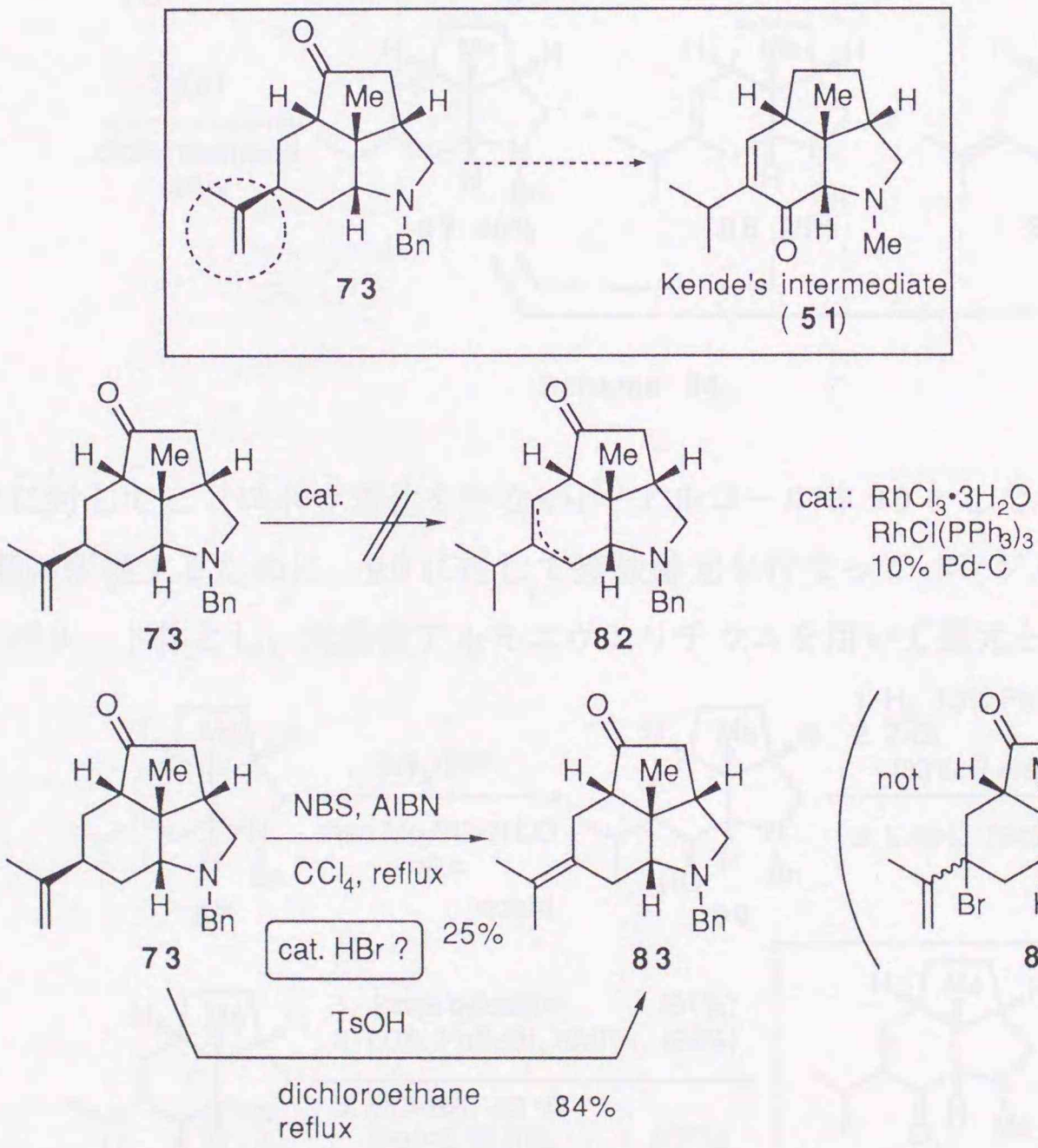
応は、第 1 段階目として立体障害の少ないオレフィンのジルコノセンに対する配位から始まる。その後残る一方のオレフィンがジルコニウムに配位した **78** を与えると閉環反応が進行し、目的とするジルコナサイクル **79** が形成される (path a)。ところがもう一方のオレフィンが配位する前に窒素原子の孤立電子対がジルコニウムに配位すると **80** となり脱アリル化反応が起こり、アリルジルコニウム錯体 **81** を形成するものと思われる (path b)。小さな置換基であるメチル基が窒素原子上に置換したジエン **75** の場合、立体障害が軽減されるために窒素原子のジルコニウムへの配位が有利となって path b が優先し、脱アリル体が主成績体として生成するものと考えられる。従って本閉環反応では窒素原子のジルコニウムへの配位を防ぐために、比較的大きな置換基であるベンジル基を有するジエン **70** を用いた方が有効であることが分かる (Scheme 32)。



Scheme 32

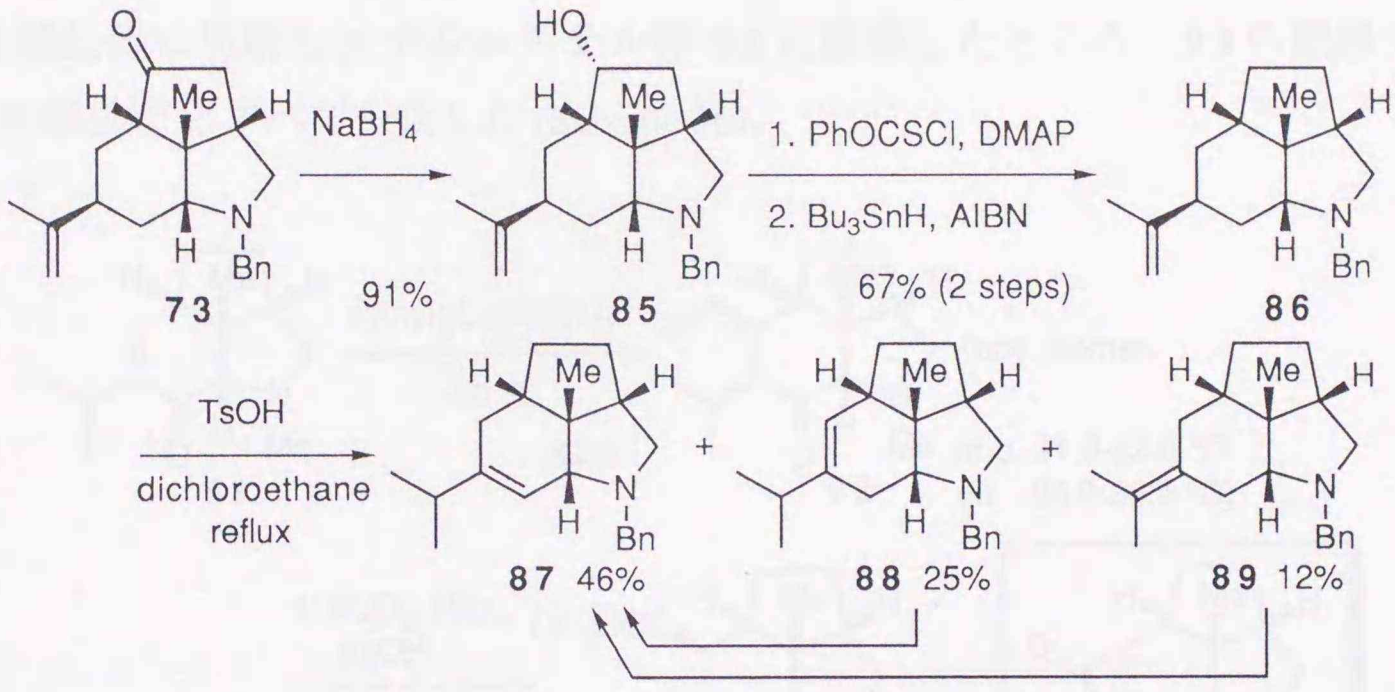
第 4 節　Kende の中間体の合成

目的とするケトンが得られたので、次に Kende らの中間体への変換を検討することにした。エノンを合成する手がかりとしてイソプロペニル基の不飽和結合を用いることとした。六員環内にオレフィンを異性化させるために $RhCl_3 \cdot 3H_2O$、$RhCl(PPh_3)_3$、10% Pd/C 等の金属触媒を用いたが原料を回収するのみであり、目的物 **82** は得られなかった。そこで NBS を用いてアリル位のブロム化を試みたが目的とするブロム体 **84** は得られず、オレフィンの異性体 **83** が 25% の収率で得られた。**83** は **73** が異性化したものであり、NBS は恐らく直接反応には関与していないことになり、系内に発生する HBr が触媒となってオレフィンが異性化したものと考えられる。そこでトシル酸存在下ジクロロエタン中で **73** を加熱したところ、エキソオレフィン体 **83** が高収率で得られた (Scheme 33)。



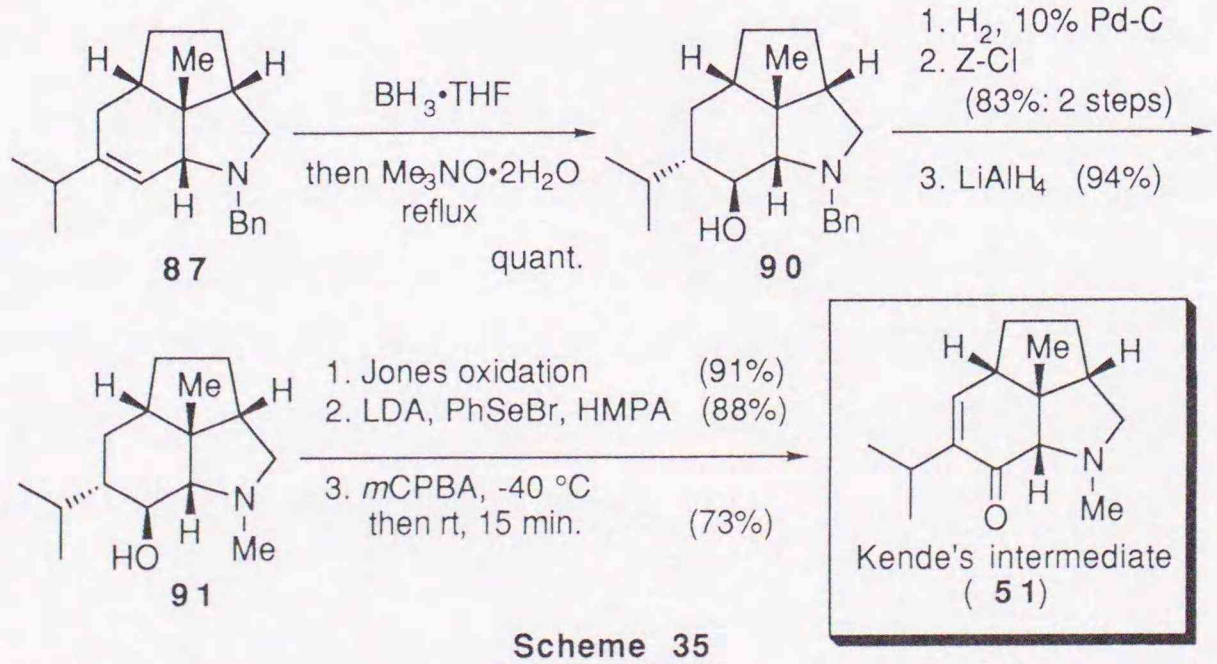
Scheme 33

オレフィンの異性化に先立ち、**73** のケトンを還元後生じた水酸基をチオカーボネート化し、[22] トリブチルチンヒドリドによる還元を行なって、先ずメチレン体 **86** とした。**86** に対してトシル酸を触媒として先程と同じ条件下オレフィンの異性化を行なった。その結果 **86** の場合環のコンフォメーションが変わったためか、六員環内にオレフィンの異性化した **87**、**88** 及び **89** が混合物として得られた。これらは異性化反応条件下では熱力学的平衡状態にあり、**88**、**89** はそれぞれをとりだした後に同じ条件で再びオレフィンの異性化反応を繰り返すことにより、目的とする異性体 **87** へと収束することが出来た (Scheme 34)。



Scheme 34

次に **87** に対してヒドロホウ素化を行ない、[23] アルコール体 **90** とした。窒素上の置換基をメチル基に変換するために、**90** に対して接触還元を行なってベンジル基を切断した後に N- カーバメート体とし、水素化アルミニウムリチウムを用いて還元を行ないアミノア

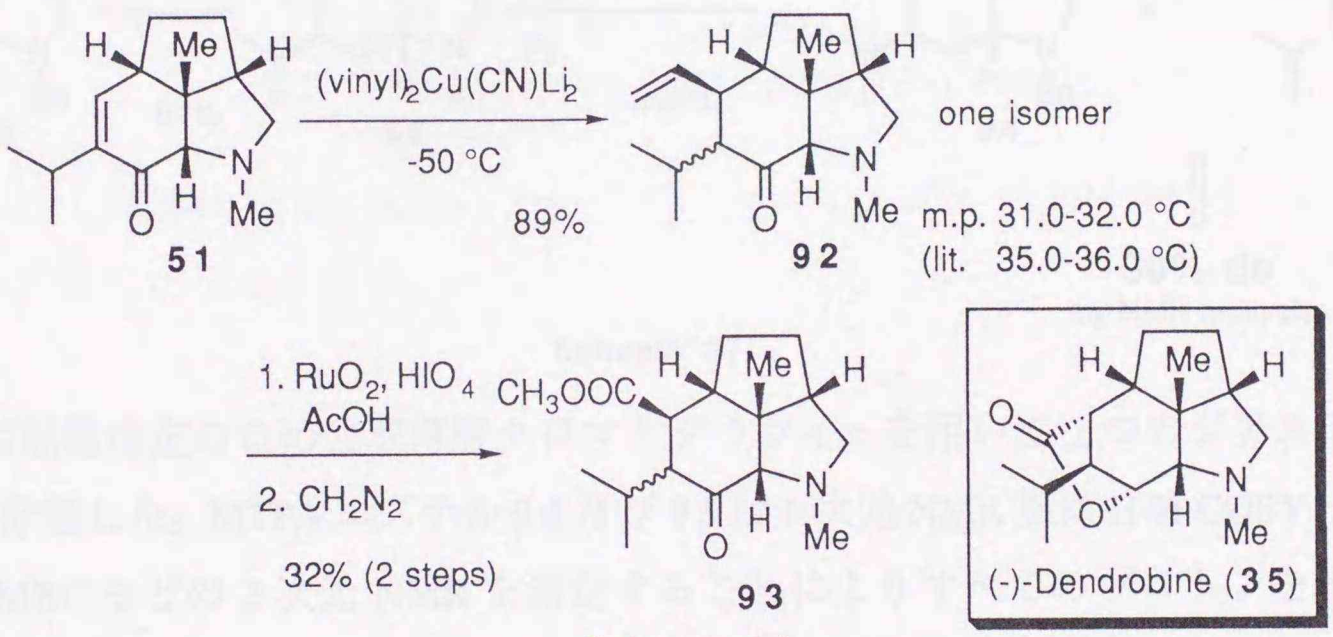


Scheme 35

ルコール体 **91** とした。**91** の水酸基を酸化してケトンとした後にセレネニル化し、低温下 *m*CPBA でセレネニル基のみを選択的に酸化後[24] 室温で攪拌したところ、目的とする、エノンを有する Kende の中間体 **51** を合成することが出来た (Scheme 35)。

すべての機器スペクトルデータは **51** の構造を支持していたが、NMR 上ビニルプロトンのケミカルシフトのみが Kende らの報告と異なっていたため、更に Kende らの報告に従い次の工程を行なうことにした。

51 にビニル基を導入したところビニル体 **92** が得られた。**92** の融点は 31.0-32.0 ℃ を示し、これは文献記載値 (35.0-36.0 ℃) と一致し、他の機器データも一致した。又、**92** のビニル基を酸化的に切断しメチルエステル体 **93** に誘導したところ、**93** の機器データは Kende らの報告[16c] とすべて一致した (Scheme 36)。

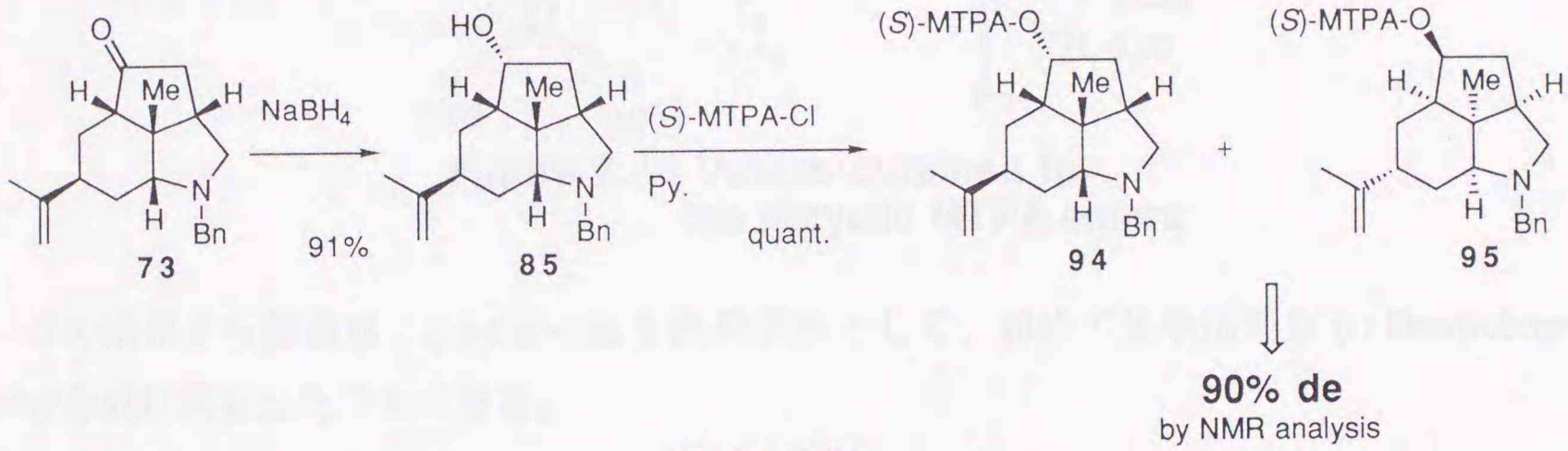


Scheme 36

よってここに筆者はジルコノセンによる立体選択的閉環反応を鍵工程として、非常に短工程で Dendrobine の全合成に成功した。[25a]

第 5 節　合成中間体の光学純度の決定及び絶対配置の確認

合成した中間体の光学純度及び絶対配置については、当研究室の斉藤らがジルコノセンによる閉環反応で得られたケトン **73** から合成した MTPA エステルを用いて決定している。[25b] その概略を以下に述べる。すなわち **73** を還元し生じた水酸基を (*S*)-MTPA クロリドで処理したところ、(*S*)-MTPA エステル体 **94**、**95** がジアステレオマーの混合物として定量的に得られた。この混合物は NMR から、その立体異性体過剰率は 90% de であることが分かり、光延反応によって得られたアミン **63** (Scheme 27) の光学純度を完全に反映していることが分かった (Scheme 37)。



Scheme 37

次に絶対配置決定のため分取薄層クロマトグラフィーを用いて 2 つのジアステレオマー **94**、**95** を分離した。MTPA エステル **94** 及び **95** は 1 次元 NMR 更に H-H COSY、NOESY、HSQC、HMBC などの 2 次元 NMR を測定することによりすべてのプロトンを帰属することが出来、それらのケミカルシフトを求めることが出来た。続いて楠見らの改良 Moscher 法に基づいて、[26] 式 1 に従い各々のプロトンについてその Δδ value を求めた。結果を Figure 7 に示す。Δδ value の符号を見てみると、図の点線で示した MTPA plane を境にしてプラスの Δδ value とマイナスの Δδ value は右と左に完全に分離している。また更に分子モデルを用いて考察すると MTPA 基からの距離が近いプロトンほどその Δδ value の絶対値 (|Δδ value|) が大きくなるという関係がほぼ成り立つことはアルコール体 **85** の絶対配置の決定に改良 Moscher 法を用いてもよいことになる。この結果からアルコール体 **85** の 2 級水酸基の絶対配置は *R* となる。またこの酸素官能基が α- 配置を有していることは **94** の NOESY から確認しており、従って今回合成した三環性の基本骨格は (-)-Dendrobine と同じ絶対配置を有していることが確認できた (Figure 7)。

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{major (94)}}| - |\delta_{\text{minor (95)}}| \quad \text{---------- eq. 1}$$

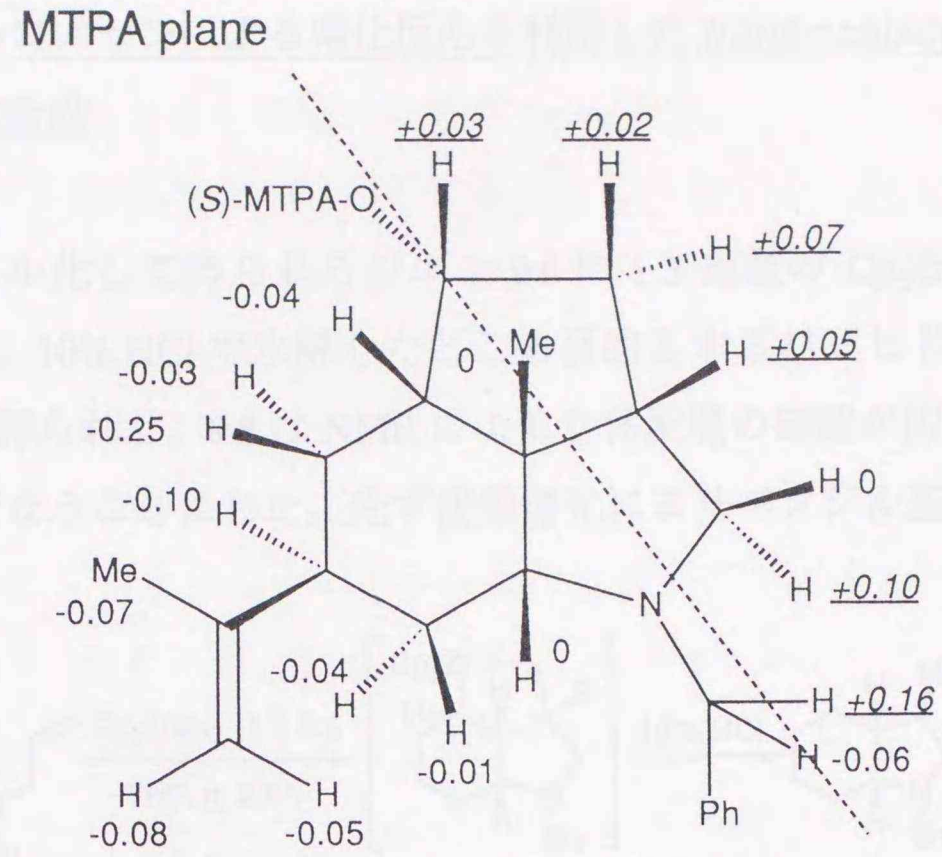
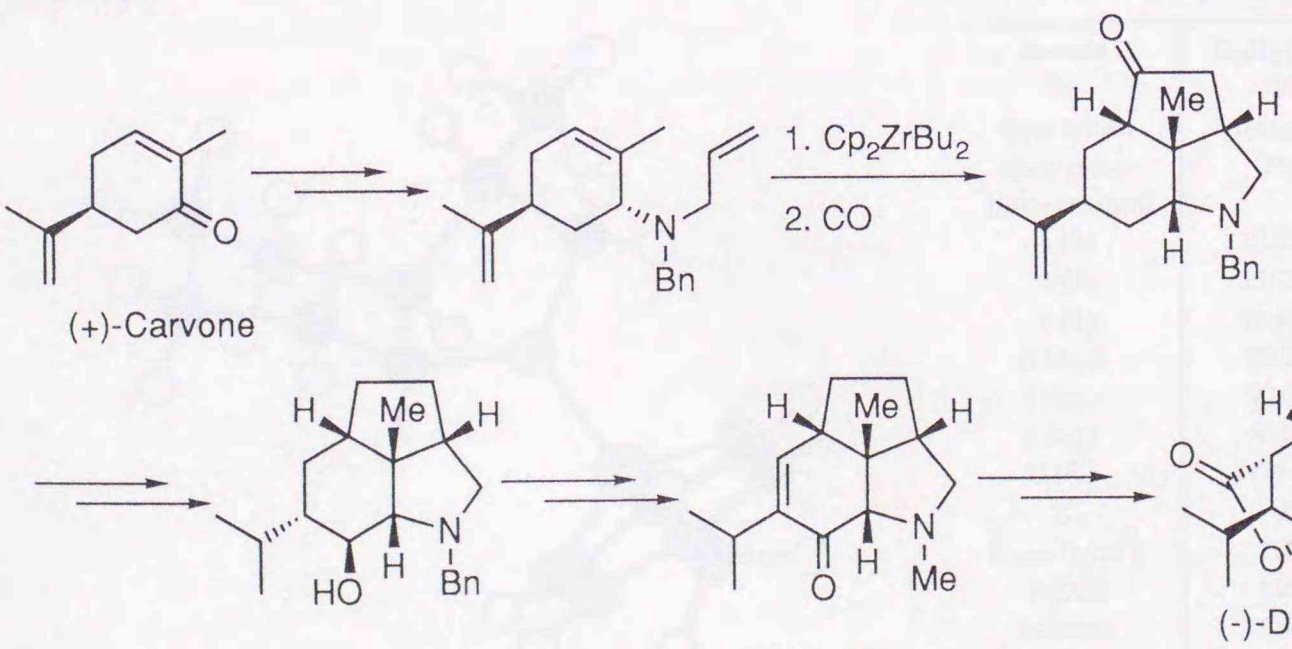


Figure 7. $\Delta\delta$ **Values obtained for the tricyclic MTPA esters**

この結果から筆者は、(+)-Carvone を出発原料として、初めて光学活性な (-)-Dendrobine の全合成に成功したことになる。

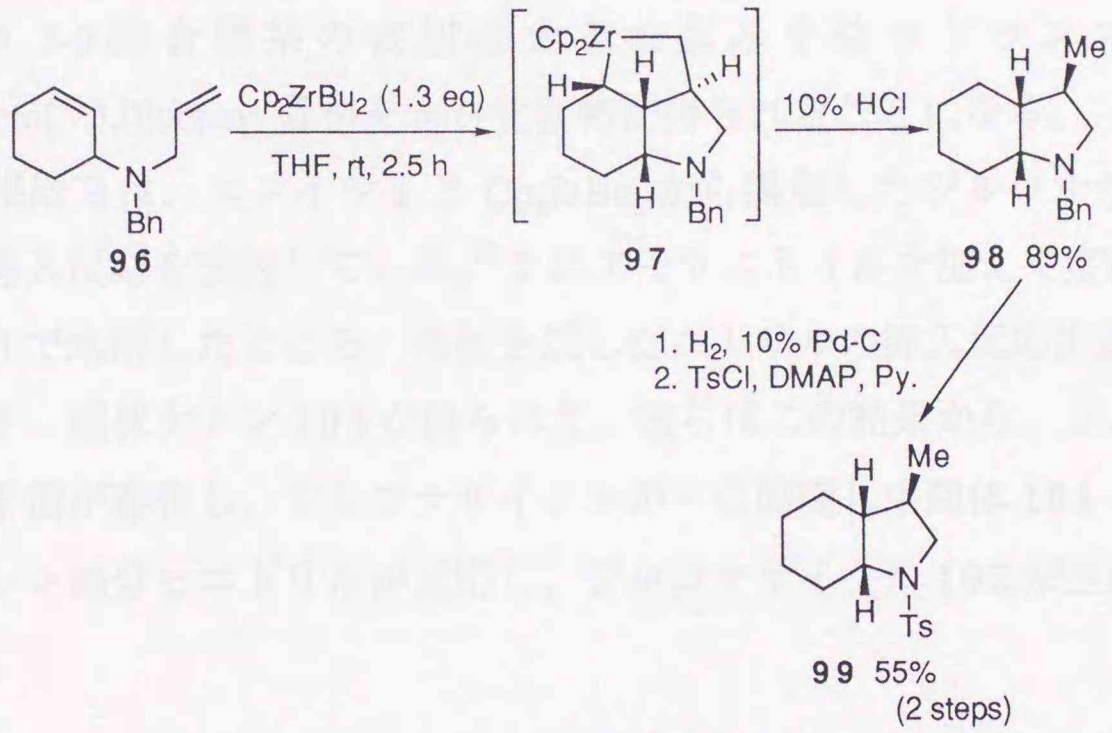
最後に筆者の全合成のルートを示す。この様に本閉環反応を鍵段階に用いることによって天然由来の化合物が非常に短工程で合成され、改めて本反応の有用性を示すことが出来た (Scheme 38)。[25c)]



Scheme 38

【第３章】　ジルコノセンによる環化反応を利用した *trans*-azabicyclo[3.3.0]octane 骨格の合成

アミン **12** をアリル化して得られるジエン **96** に 1.3 当量の Cp_2ZrBu_2 を THF 中室温で 2.5 時間反応させた。10% HCl で水解したところ目的とするパーヒドロインドール誘導体 **98** が 89% の収率で得られた。**98** は NMR による立体配置の確認が困難であったため、X-線結晶構造解析を行なうことにした。先ず接触還元によりベンジル基を除去した後に、生



Scheme 39

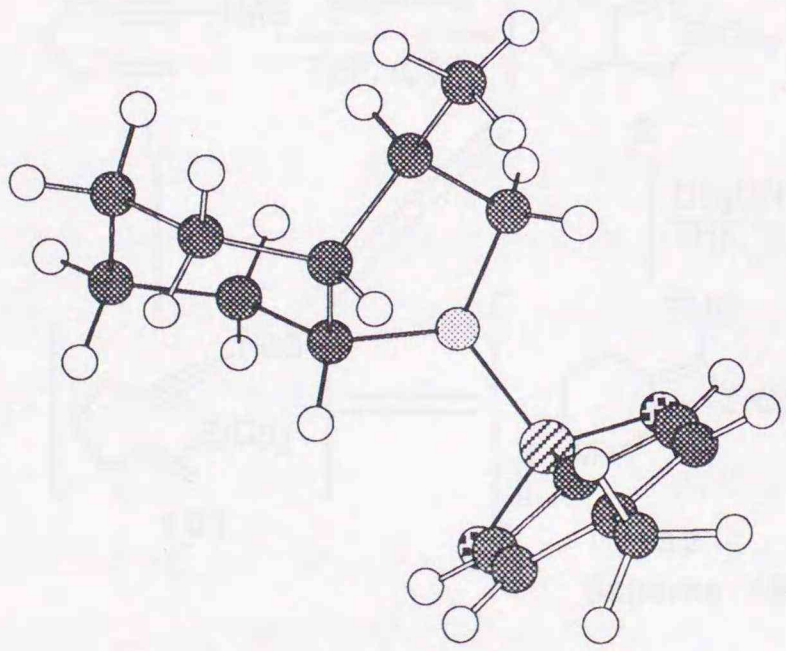


Figure 8. X-Ray crystal structure of **99**

Crystallographic data

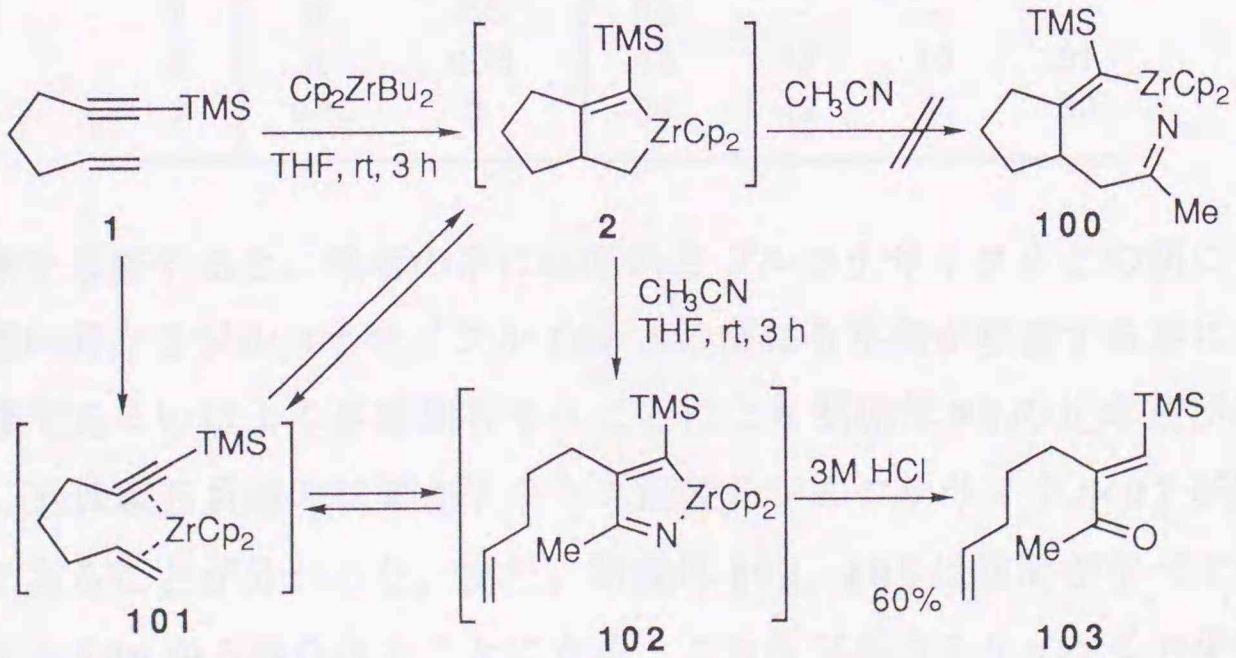
formula	$C_{16}H_{23}NO_2S$
fw	293
cryst system	tetragonal
space group	$P4_2/n$
lattice constants	
a (Å)	15.824 (1)
b (Å)	15.824 (1)
c (Å)	12.459 (1)
α (deg.)	90.00 (0)
β (deg.)	90.00 (0)
γ (deg.)	90 00 (0)
U ($Å^3$)	3119.8 (7)
Z	8
ρ_{calcd} (g/cm^3)	1.249
F (000)	1264
radiation	CuKα
$2\theta_{max}$ (deg.)	120
No. of reflection	2325
$F_0 \geq 2.667\sigma\ (F_0)$	1955
R value	0.0490
R_W value	0.0690
crystal size (mm)	0.40X0.30X0.30

成する2級アミンを単離することなくトシルクロリドで処理したところ、トシルアミド **99** が55%の収率で無色結晶として得られた(Scheme 39)。

このトシル体 **99** の結晶構造を Figure 8 に示す。この構造から五員環上のメチル基は核間の2つのプロトンと同じ側に位置していることが分かる。**98** が図の立体配置を有するということは中間体であるジルコナサイクル **97** の五員環五員環の核間はトランス配置であることを意味する(Scheme 39)。

次に筆者はジルコナサイクル **97** に対する一酸化炭素挿入反応を行なって三環性ケトンの合成を試みることにした。ジルコナサイクルの立体配置を考えると一酸化炭素挿入反応の生成物の 5-5 縮合環系の核間は大きな歪みを持つトランス配置となる筈で *trans*-azabicyclo[3.3.0]octane 骨格を含む化合物が得られることになる。

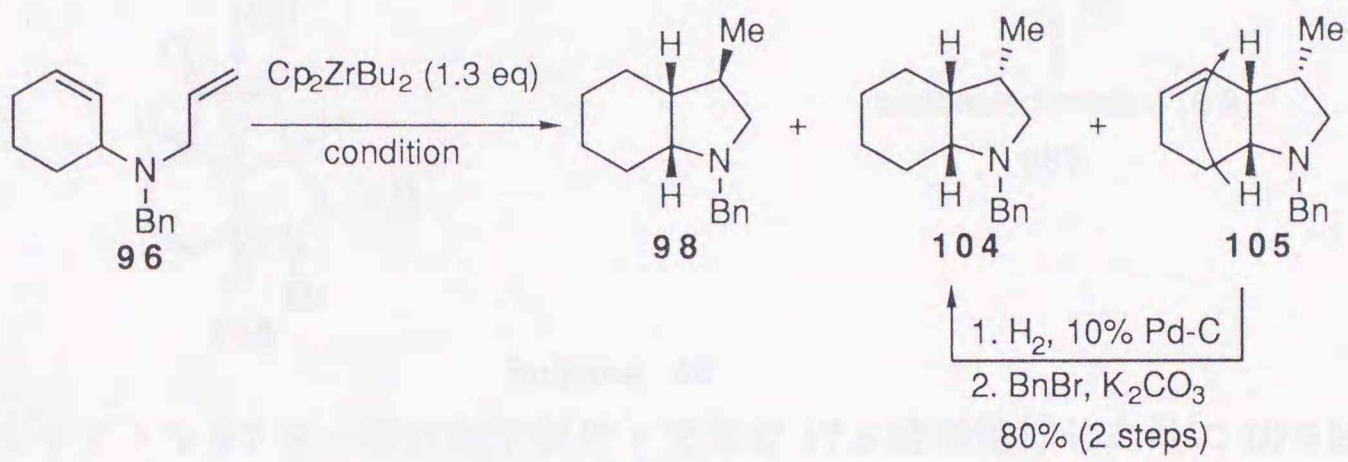
ところで根岸らは、エンイン **1** と Cp_2ZrBu_2 から調製したジルコナサイクル **2** に対するニトリルの挿入反応を検討している。[3f] **2** にアセトニトリルを加えて室温で3時間攪拌した後に3 M HCl で水解したところ、当初予想したニトリルの挿入反応生成物 **100** 由来のケトンは得られず、鎖状ケトン **103** が得られた。彼らはこの結果から、ジルコナサイクルと原料の間には平衡が存在し、ジルコナサイクルが一旦開環し中間体 **101** となった後にエンインのアセチレン部分とニトリルが反応し、ジルコナサイクル **102** が生成したと考えている(Scheme 40)。



Scheme 40

そこで筆者の系にも平衡が存在するかどうかを調べることにした。先程も述べたように、ジエン **96** に対する閉環反応は室温で2.5時間攪拌し水解するとパーヒドロインドール誘導体 **98** のみが得られる。ところがこの反応を室温で45分間、または氷冷下で3時間攪拌

した後に水解すると、**98** の他に 2 種類の閉環体 **104**、**105** が得られることが分かった。閉環体 **98** の立体配置は先の X- 線結晶構造解析により確認されている。六員環上に不飽和結合を持つ閉環体 **105** を接触還元しベンジル化したところ閉環体 **104** が得られる。即ち閉環体 **104** 及び **105** は同じ立体配置を持つ。また不飽和体 **105** の核間の 2 つのプロトン間に NOE が観測されたことから、核間はシス配置を有していることが分かった。従って閉環体 **104** 及び **105** は閉環体 **98** のメチル基に関する立体異性体であり、これらは異なる立体配置を持つジルコナサイクルから得られたことになる (Scheme 41、Table 2)。



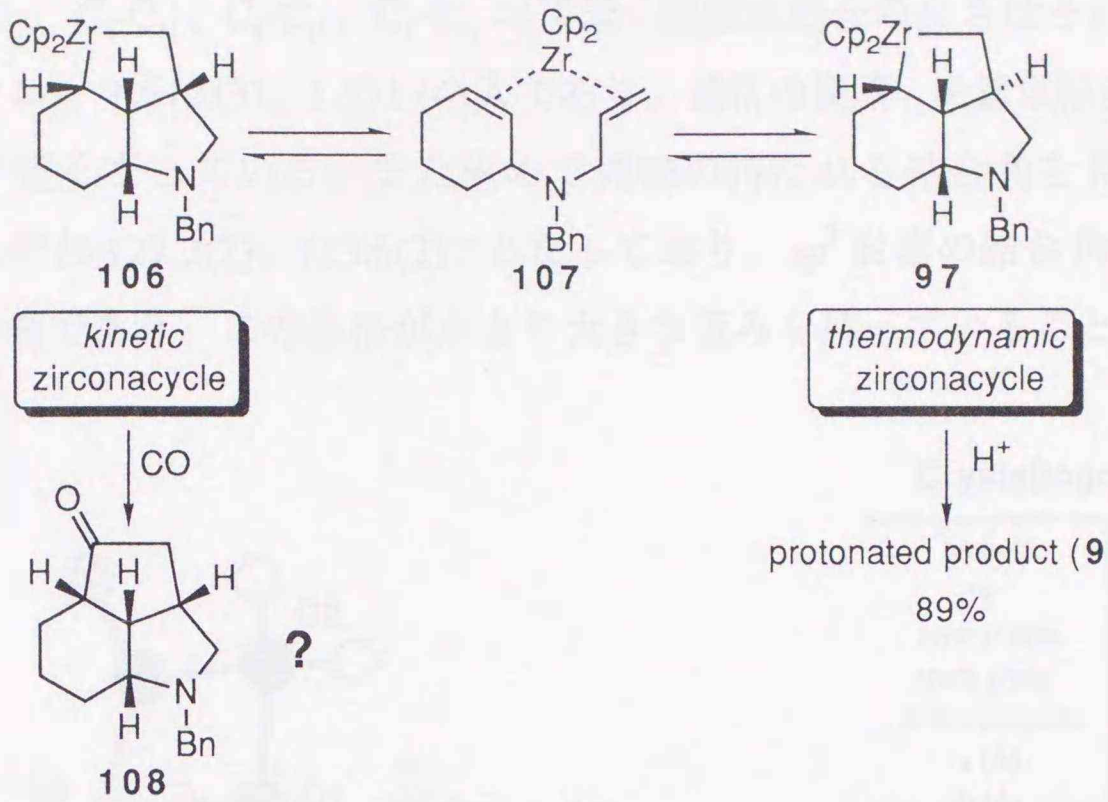
Scheme 41

Table 2. Cyclization of **96** using Cp_2ZrBu_2 under stoichiometric reaction conditions

run	temp.	time (h)	**98**	**104**	**105**	**SM**
1	rt	2.5	89	-	-	-
2	rt	0.75	43	12	10	31
3	0 °C	3	34	12	7	32

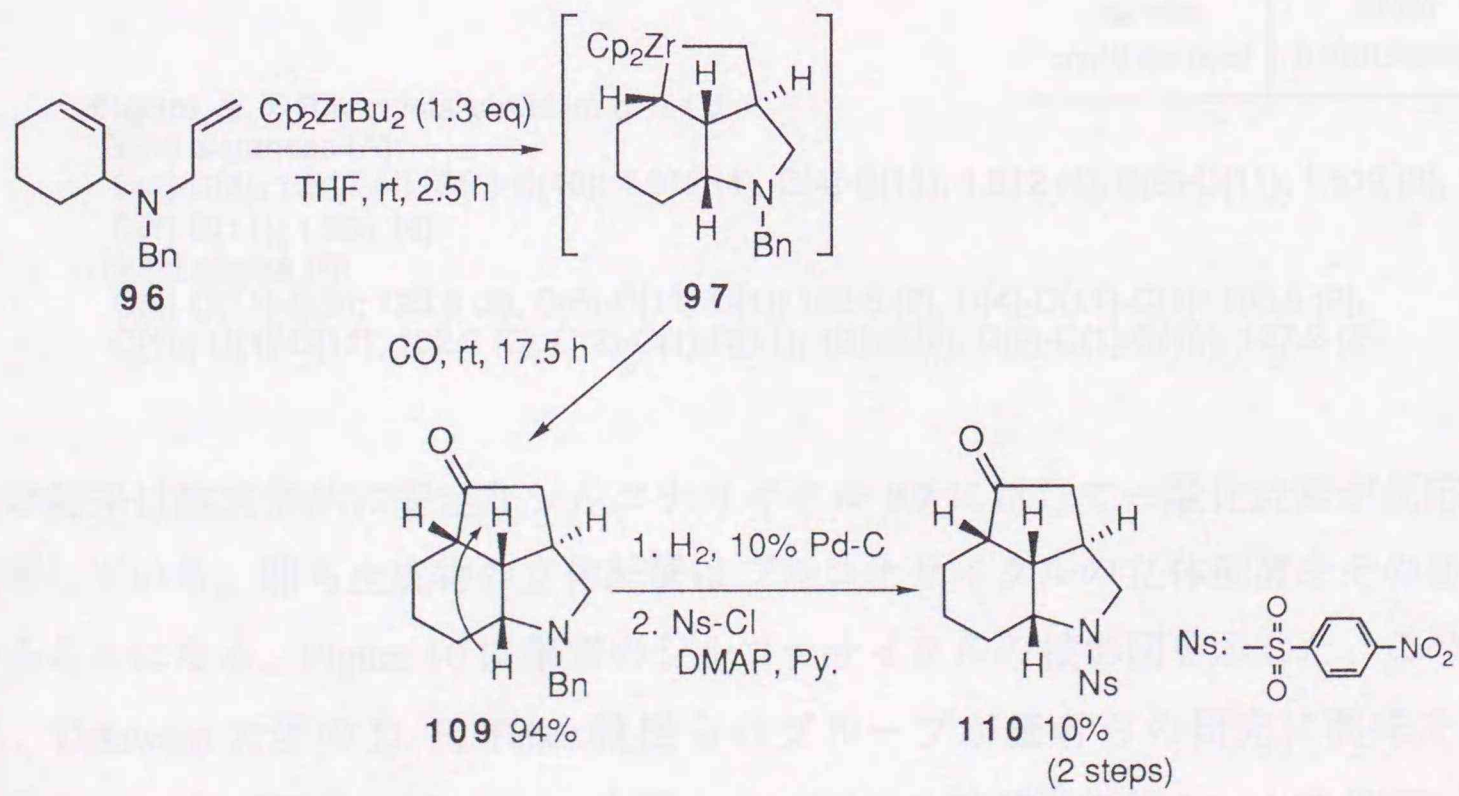
以上の結果を考察すると、筆者の系には原料とジルコナサイクルとの間に平衡があり、又、立体配置の異なるジルコナサイクル **106** との間にも平衡が存在する事になる。閉環反応をより高温であるいはより長時間行なうことにより閉環体 **98** の比率及び収率が向上することから、五員環五員環の核間がトランス配置のジルコナサイクル **97** が熱力学的に安定な生成物であることが分かった。また、閉環体 **104**、**105** は核間がすべてシス配置のジルコナサイクル **106** から得られたことになる。これらジルコナサイクルの平衡混合物に一酸化炭素を反応させた場合、熱力学的に安定なジルコナサイクル **97** からは通常合成することが困難な大きく歪んだ *trans*-azabicyclo[3.3.0]octane 骨格を含む三環性ケトンが得られてしまうことになる。しかしながら、少なくとも 2 つの中間体の間に平衡が存在するならば、すべてシス配置であるジルコナサイクル **106** から優先的に一酸化炭素挿入反応が進行し、

Dendrobine 合成の時と同様に、核間のすべてのプロトンがシス配置のより安定なケトン **108** を生成するものと考えた (Scheme 42)。



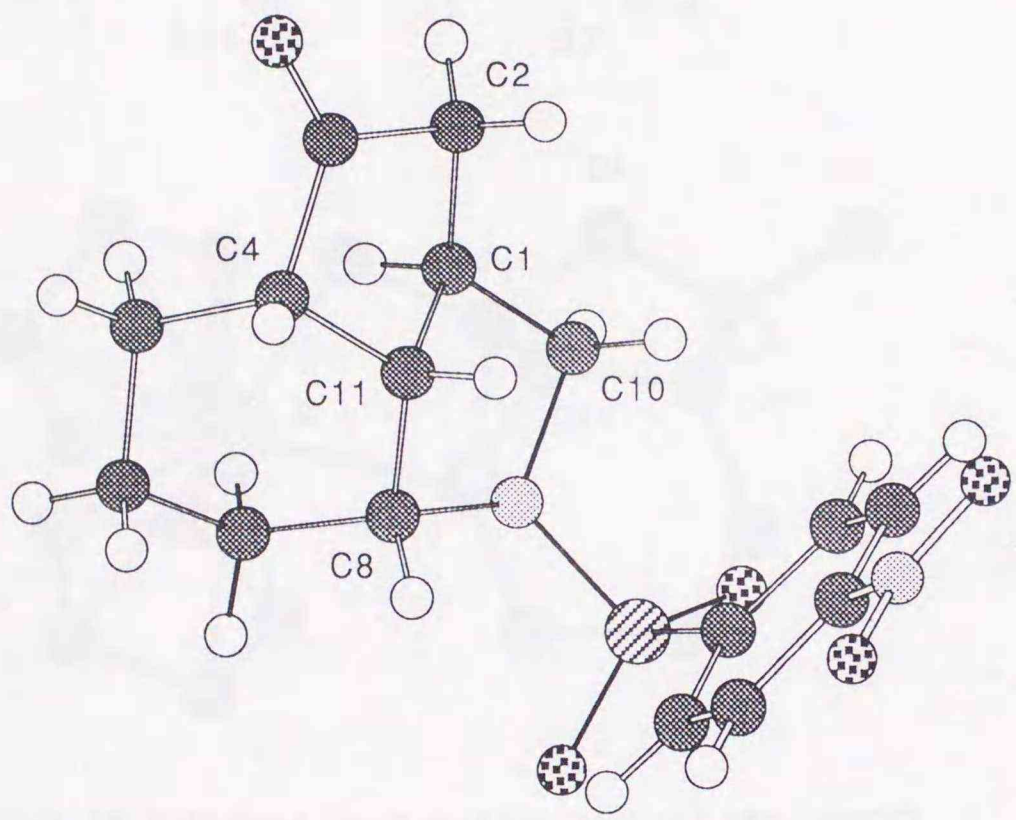
Scheme 42

ジルコナサイクル **97** を一酸化炭素気流下室温で 17.5 時間攪拌した後に 10% HCl で水解したところ、三環性ケトン **109** が 94% という高収率で得られた。パーヒドロインドール部分の核間の 2 つのプロトンの間に NOE が観測されシス配置であることが分かったが、他のプロトンの立体配置を決定するには至らなかった。そこで X- 線結晶構造解析を行なってその立体配置を決定することにした。**109** のベンジル基を接触還元により除去した後にスルホン化したところ、スルホンアミド **110** が無色結晶として得られた (Scheme 43)。



Scheme 43

結晶構造を Figure 9 に示したが、驚くべきことに五員環五員環の核間はトランス配置を有している。*trans*-Azabicyclo[3.3.0]octane 骨格部分の炭素 - 炭素結合の結合距離を見てみると、C_1-C_2、C_1-C_{10}、C_4-C_{11}、C_8-C_{11}、C_1-C_{11} の炭素 - 炭素単結合の長さはそれぞれ 1.517 (4)、1.512 (4)、1.512 (4)、1.512 (3)、1.531 (4) Å であり、通常の炭素 - 炭素単結合の長さ (1.54 Å) と比べると若干短くなっている。また極めて興味の持たれる結合角を見ると C_2-C_1-C_{10}、C_4-C_{11}-C_8 はそれぞれ 127.2(2)、123.6(2)° となっており、sp^3 炭素の結合角 109.5° と比べると非常に大きな値であり、この骨格がかなり大きな歪みを持っていることが分かる。



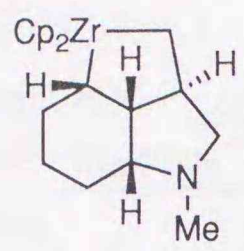
Crystallographic data

formula	$C_{16}H_{18}N_2O_5S$
fw	350
cryst system	monoclinic
space group	$P2_1/a$
lattice constants	
a (Å)	20.003 (1)
b (Å)	12.237 (1)
c (Å)	6.460 (1)
α (deg.)	90.00 (0)
β (deg.)	94.01 (1)
γ (deg.)	90 00 (0)
U (Å^3)	1577.4 (3)
Z	4
ρ_{calcd} (g/cm^3)	1.475
F (000)	736
radiation	CuKα
$2\theta_{max}$ (deg.)	120
No. of reflection	2346
$F_0 \geq 2.667\sigma(F_0)$	2005
R value	0.0430
R_W value	0.0580
crystal size (mm)	0.50X0.30X0.30

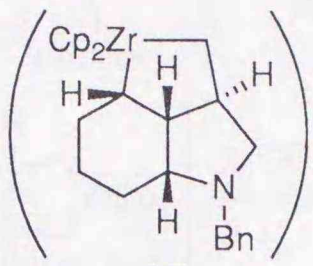
Figure 9. X-Ray crystal structure of **110**
Bond distances (Å):
C(1)-C(2); 1.517 (4), C(1)-C(10); 1.512 (4), C(4)-C(11); 1.512 (4), C(8)-C(11); 1.512 (3), C(1)-C(11); 1.531 (4)
Bond angles (°):
C(4)-C(11)-C(8); 123.6 (2), C(8)-C(11)-C(1); 102.8 (2), C(4)-C(11)-C(1); 103.6 (2), C(10)-C(1)-C(11); 102.0 (2), C(2)-C(1)-C(11); 101.4 (2), C(2)-C(1)-C(10); 127.2 (2)

以上の結果は熱力学的に安定なジルコナサイクル **97** に対して一酸化炭素が反応したことを意味している。即ち生成物の立体配置はジルコナサイクルの立体配置をそのまま反映していることになる。Figure 10 に筆者のジルコナサイクルの投影図を示した。この図はアメリカ、Delaware 大学の D. F. Taber 教授らのグループが筆者らの研究に興味を持ち、SONY Tektronics 社が開発した CAChe を用いて、ZINDO 計算[27] を行なった結果得られた最

安定コンフォマーを私信として提供して下さったものである。尚、計算時の簡略化のために窒素上のベンジル基をメチル基に置き換えたジルコナサイクル **111** をモデルとして用いている。炭素 - ジルコニウム結合は 2.387 及び 2.428 Å と、通常の炭素 - 炭素単結合が 1.54 Å であるのと比べると非常に長くなっており、そのため *trans*-metalabicyclo[3.3.0]octane 構造には大きな歪みは見られない。しかしながらその熱力学的安定性が何に起因しているのかは現在のところ明らかではない。



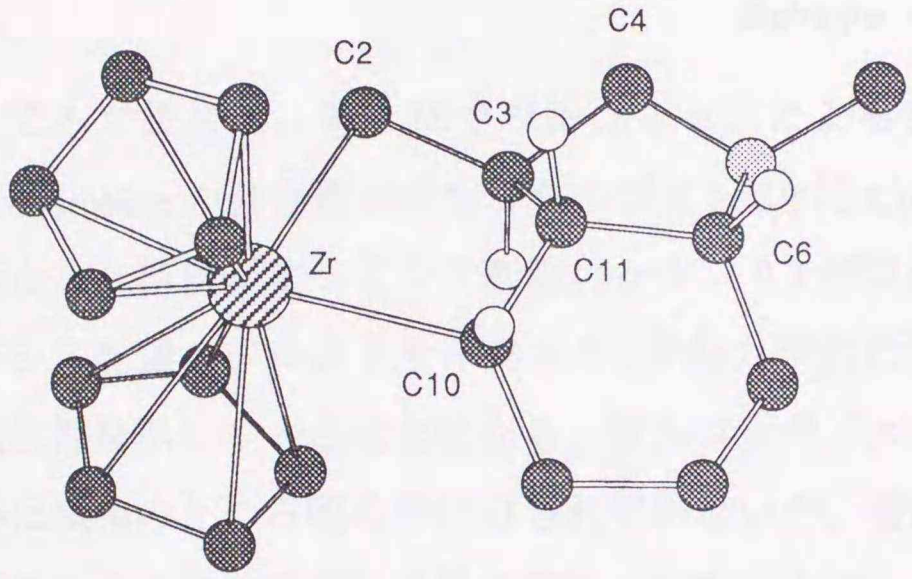
111



97

selected bond distances (Å)

Zr-C(1)	2.387
C(2)-C(3)	1.497
C(3)-C(4)	1.499
Zr-C(10)	2.428
C(10-C(11)	1.505
C(11)-C(6)	1.512
C(3)-C(11)	1.521



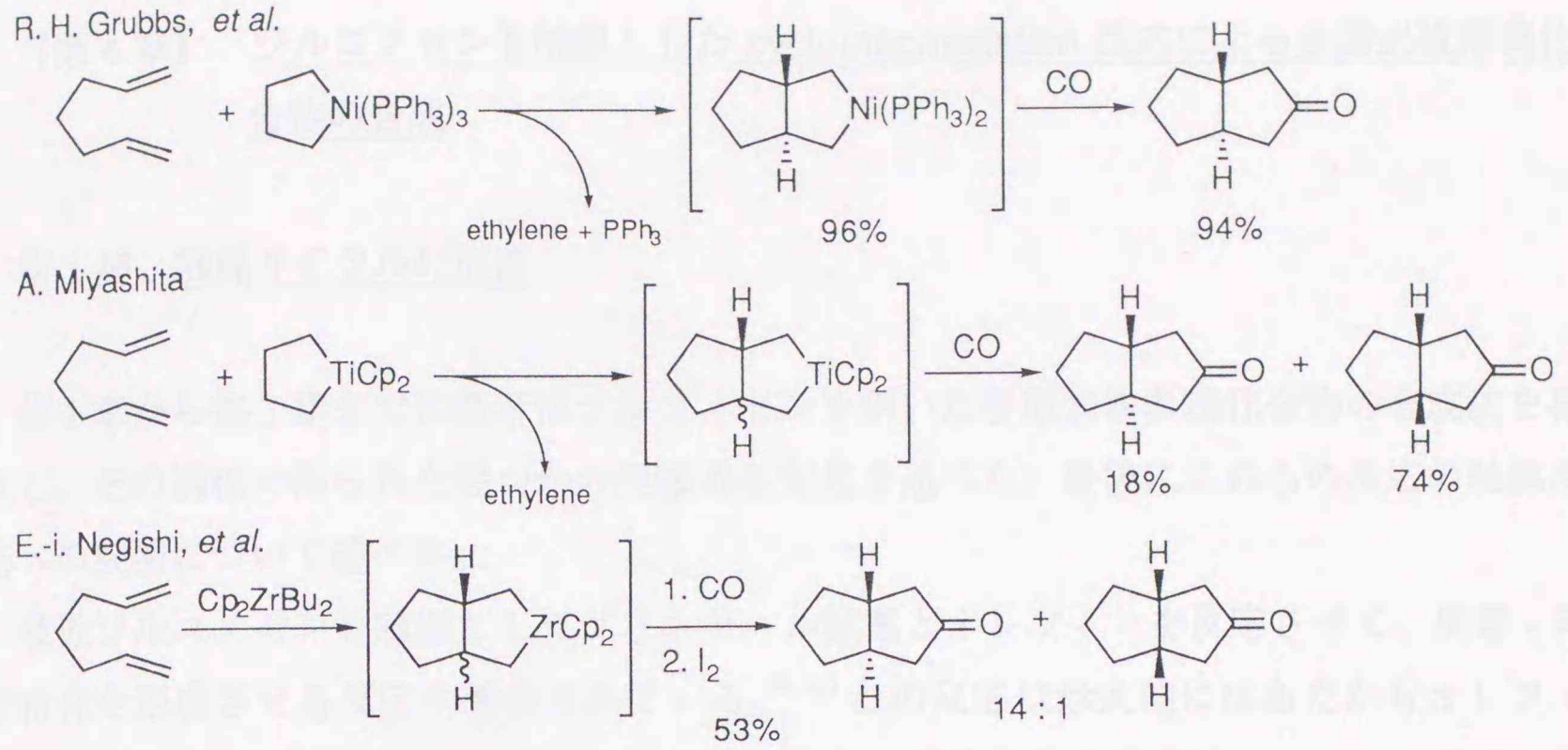
selected bond angles (°)

C(2)-Zr-C(10)	83.915
Zr-C(2)-C(3)	97.229
C(2)-C(3)-C(4)	116.882
C(2)-C(3)-C(11)	114.902
C(11)-C(3)-C(4)	101.359
Zr-C(10)-C(11)	97.662
C(10)-C(11)-C(6)	116.688
C(10)-C(11)-C(3)	117.675
C(3)-C(11)-C(6)	103.849

Figure 10. Calculated structure of zirconacycle **111** by ZINDO. For clarity, some hydrogen atoms are omitted.

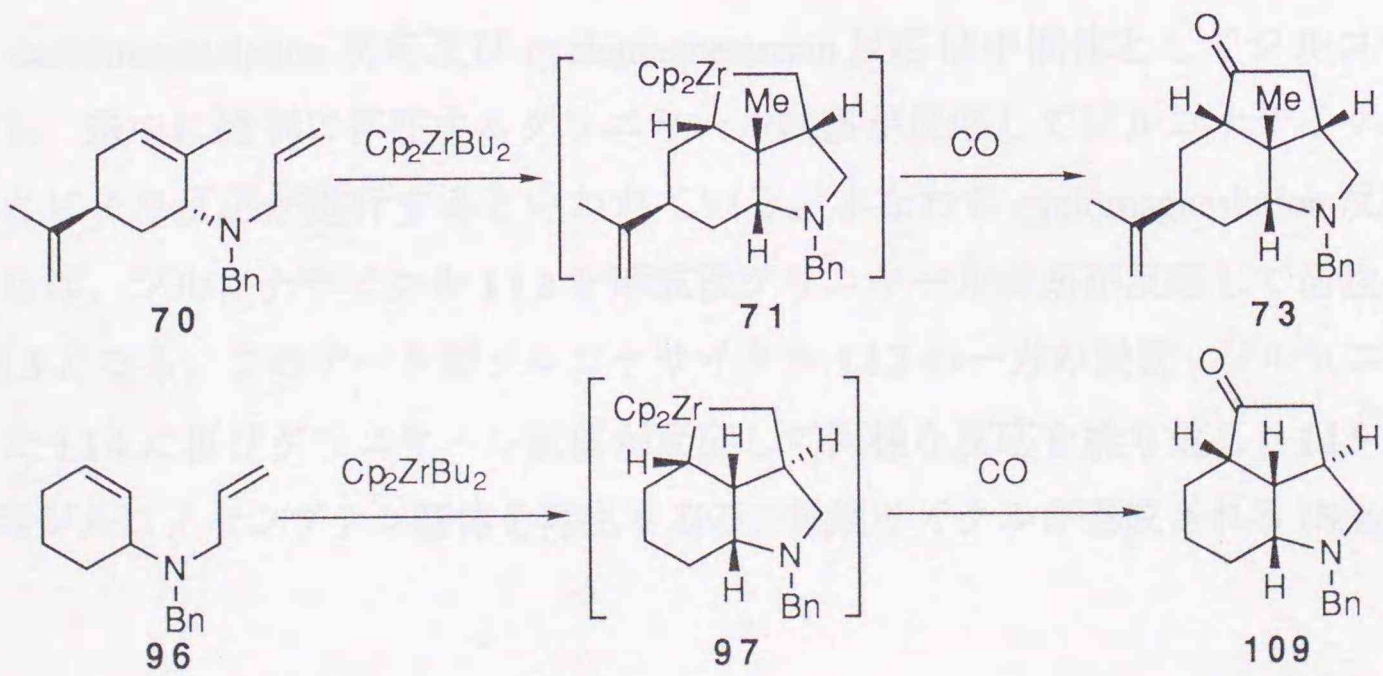
trans-Bicyclo[3.3.0]octane 骨格のこれまでの合成例は極めて少なくそのほとんどが遷移金属を用いて合成されており、[28)] ジルコノセンを用いた合成例も根岸らによって報告されている[28d)] (Scheme 44)。しかしながらそれらの構造証明に X- 線を用いた例はない。

筆者の系に於てこの様な歪みを持った三環性の化合物が 94% もの高収率で得られるということは正に遷移金属を用いた反応の特徴であり、極めて興味が持たれる。又、今回初めてその構造を X- 線結晶構造解析によって明らかにすることが出来た。[29)]



Scheme 44

ところで筆者は、第2章でジルコノセンによるジエン **70** の閉環反応を鍵工程として(-)-Dendrobine の全合成を行なった。ジエン **70** に Cp_2ZrBu_2 を反応させ一酸化炭素挿入反応を行なうと核間がすべてシス配置のケトン **73** が得られたことからこの場合には核間がすべてシス配置のジルコナサイクル **71** が熱力学的に安定な生成物であり、本章とは異なった選択性を示していることになる。ジルコナサイルの熱力学的安定性が置換基から受ける影響は現在のところ明らかにはされていないが、置換基を導入することにより異なった選択性を示すという事実は非常に興味が持たれる。



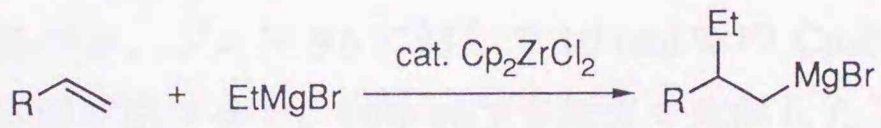
【第4章】　ジルコノセンを触媒とした cyclomagnesiation 反応による多環式複素環化合物の合成

第1節　触媒サイクルの形成

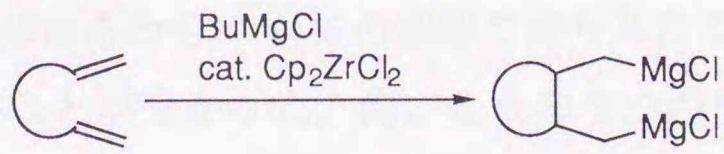
第1章から第3章までに筆者はジルコノセンを用いた多環式複素環化合物の合成法を確立し、その過程で得られた幾つかの興味ある知見を述べた。最後にこれらの反応の触媒反応への展開について述べる。

最近ジルコノセンを触媒としてグリニヤール試薬とオレフィンを反応させて、炭素 - 炭素結合を形成させる反応が報告されている。[30,31] この反応は形式的にはあたかもオレフィンとグリニヤール試薬が直接反応したかのような生成物を与えるため carbomagnesiation 反応と呼ばれている (Scheme 45)。

Carbomagnesiation Reaction

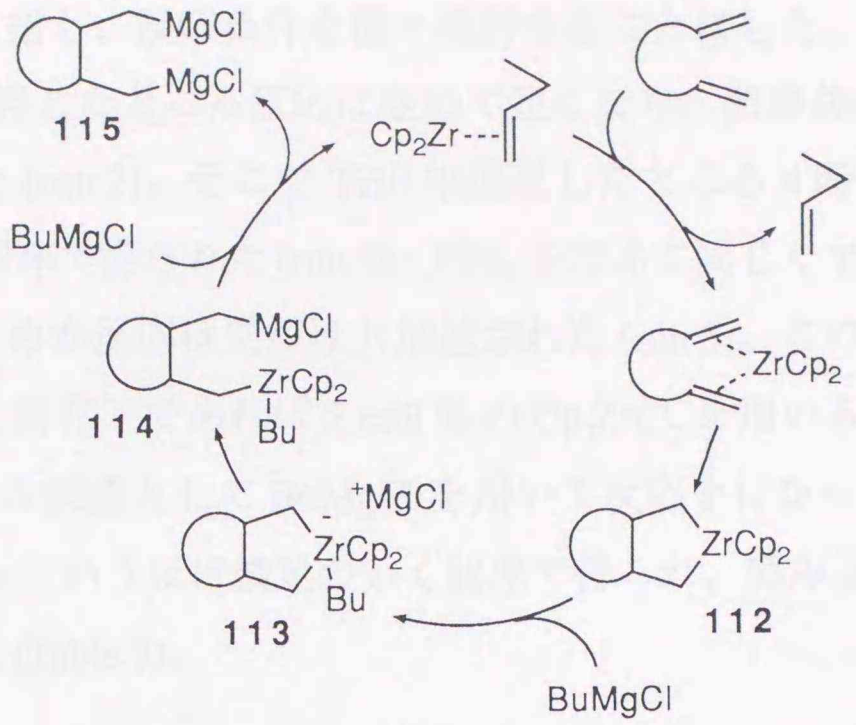


Cyclomagnesiation Reaction



Scheme 45

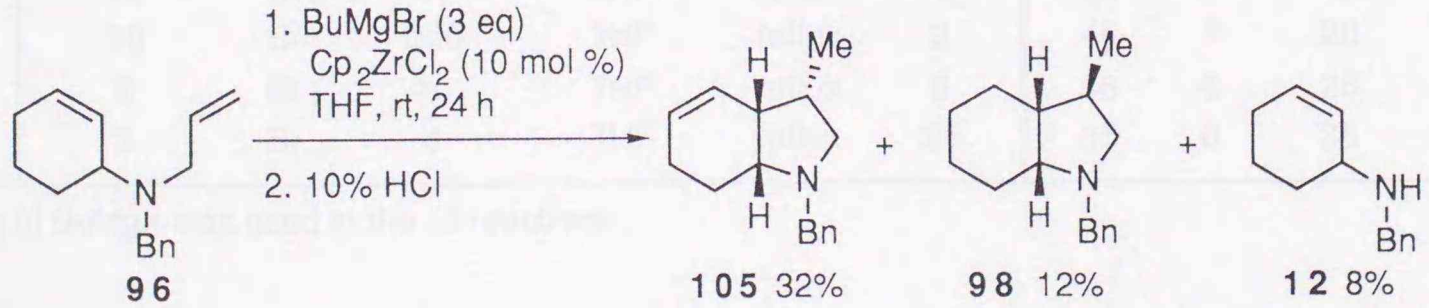
これら carbomagnesiation 反応及び cyclomagnesiation 反応は中間体としてジルコナサイクルが形成し、系中に過剰に存在するグリニヤール試薬が反応してジルコナサイクルを活性化することにより反応が進行するといわれている。すなわち cyclomagnesiation 反応[31] を例にとるならば、ジルコナサイクル **112** を形成後グリニヤール試薬が反応して活性なアート型錯体 **113** となる。このアート型ジルコナサイクル **113** の一方の炭素 - ジルコニウム結合が開裂した **114** に再びグリニヤール試薬が反応して同様な反応を繰り返し、**115** を生成する。この時ジルコノセンブテン錯体を再生するので触媒サイクルが形成される (Scheme 46)。



Scheme 46

筆者は第3章でジエン**96**を基質として量論量のジルコノセンを用いて多環式複素環化合物の合成を行なったが、次にこの反応をジルコノセンに対して触媒サイクルを形成させるべく検討することにした。

Waymouthらの報告に基づき、ジエン**96**に対して10 mol %のCp_2ZrCl_2を用いて3当量のBuMgBrを室温で24時間反応させた。10% HClを加えて水解したところ、六員環上にオレフィンを持つ閉環体**105**が32%、飽和体**98**が12%、脱アリル体**12**が8%の収率で得られた。すなわち閉環体はあわせて44%の収率で得られたことになり、この系に於ても触媒サイクルが成立することが分かった。尚、これら2つの閉環体**105**、**98**は第3章で得られたものと同一物質であることが機器データから確認された。従ってこれらは図の立体配置を有していることになる(Scheme 47)。



Scheme 47

次に収率の向上を目指し、反応条件を種々検討することにした。先程と同量の試薬を用いて0℃で24時間攪拌したところ反応は極めて遅くなり、閉環体はあわせて14%の収率で得られたに留まった (run 2)。そこで THF 中還流したところ4時間で原料は消失し、不飽和体**105**が56%の収率で得られた (run 3)。PPh_3 を加えて同じく THF 中還流したところ、触媒の失活を防いだためか反応は見かけ上加速された (run 5)。この効果は触媒量を減らすと顕著に現われ、PPh_3 共存下であれば5 mol %の Cp_2ZrCl_2 を用いるだけでも反応が進行する (run 8)。グリニヤール試薬として BuMgCl を用いて反応を行なったところ不飽和体**105**が主成績体として62%というほぼ満足のいく収率で得られ、望み通りに触媒サイクルを形成させることが出来た (Table 3)。

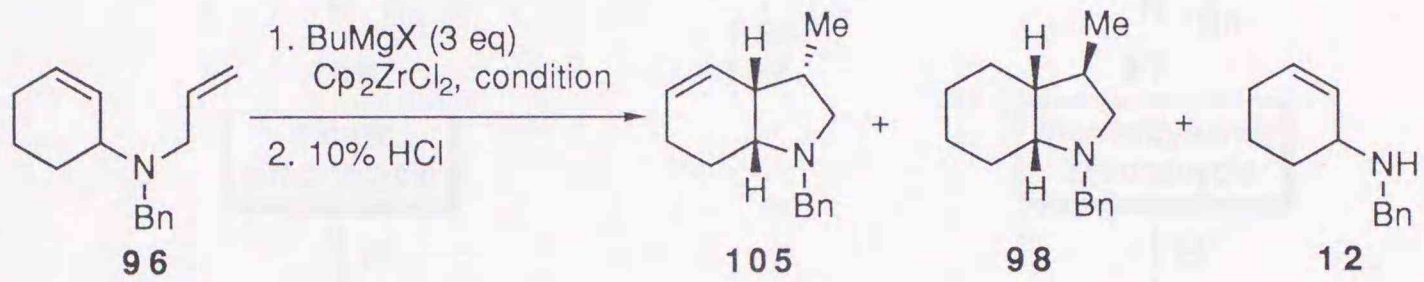


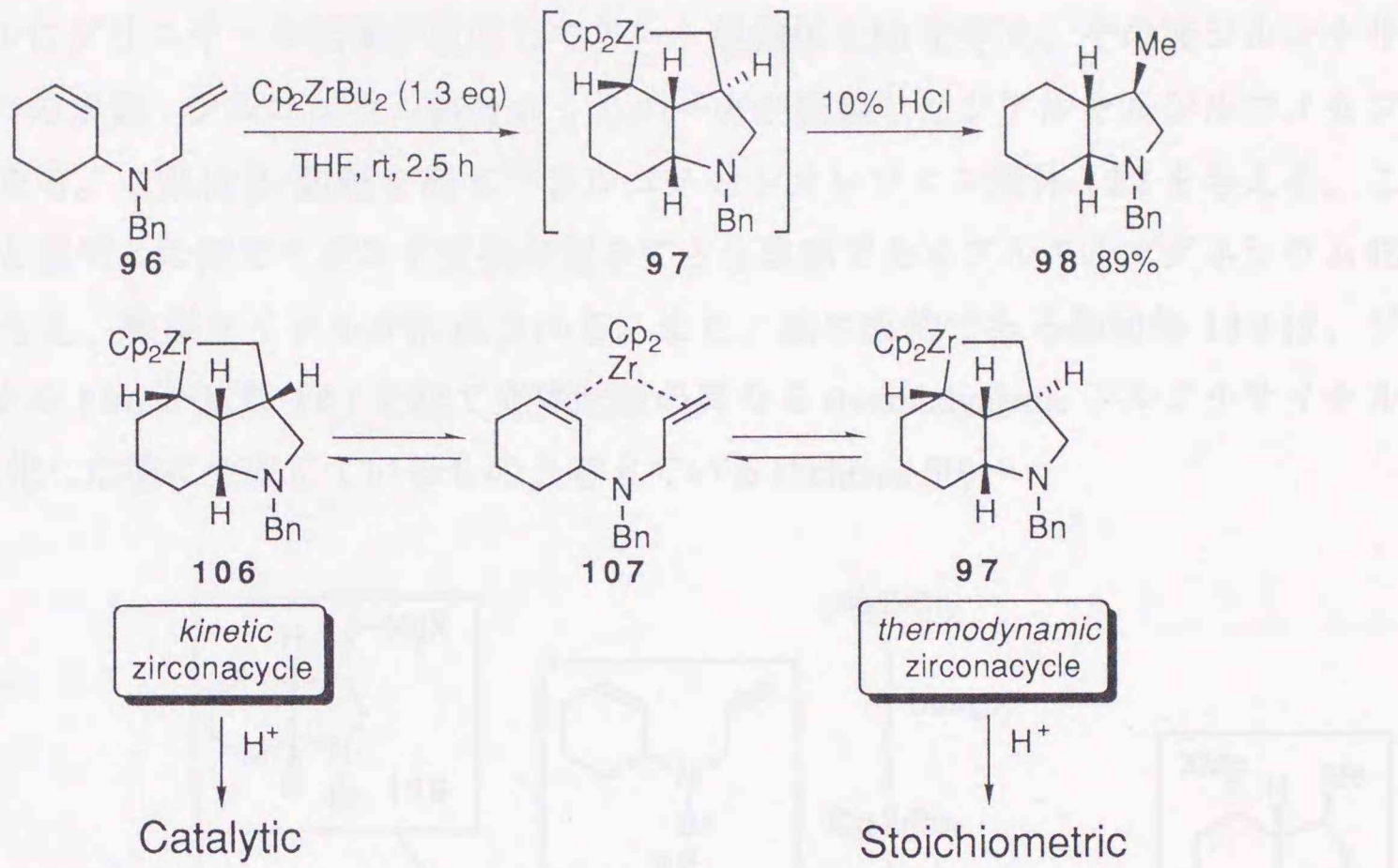
Table 3. Reactions* of **96** with BuMgX in the presence of a catalytic amount of Cp_2ZrCl_2

run	Cp_2ZrCl_2 (mol %)	X	PPh_3 (mol %)	solvent	temp.	time (h)	yields (%) of **105**	**98**	**12**	**SM**
1	10	Br	-	THF	rt	24	32	12	8	32
2	10	Br	-	THF	0 °C	24	6	8	4	79
3	10	Br	-	THF	reflux	4	56	9	31	0
4	10	Cl	-	THF	reflux	3	62	10	28	0
5	10	Br	-	toluene	reflux	1.5	57	9	21	0
6	10	Br	20	THF	reflux	2	50	4	18	0
7	10	Br	300	THF	reflux	2	45	7	20	0
8	5	Br	10	THF	reflux	8	56	6	26	0
9	2	Br	4	THF	reflux	25	35	0	35	0

* 3 eq of BuMgX was used in the all reactions

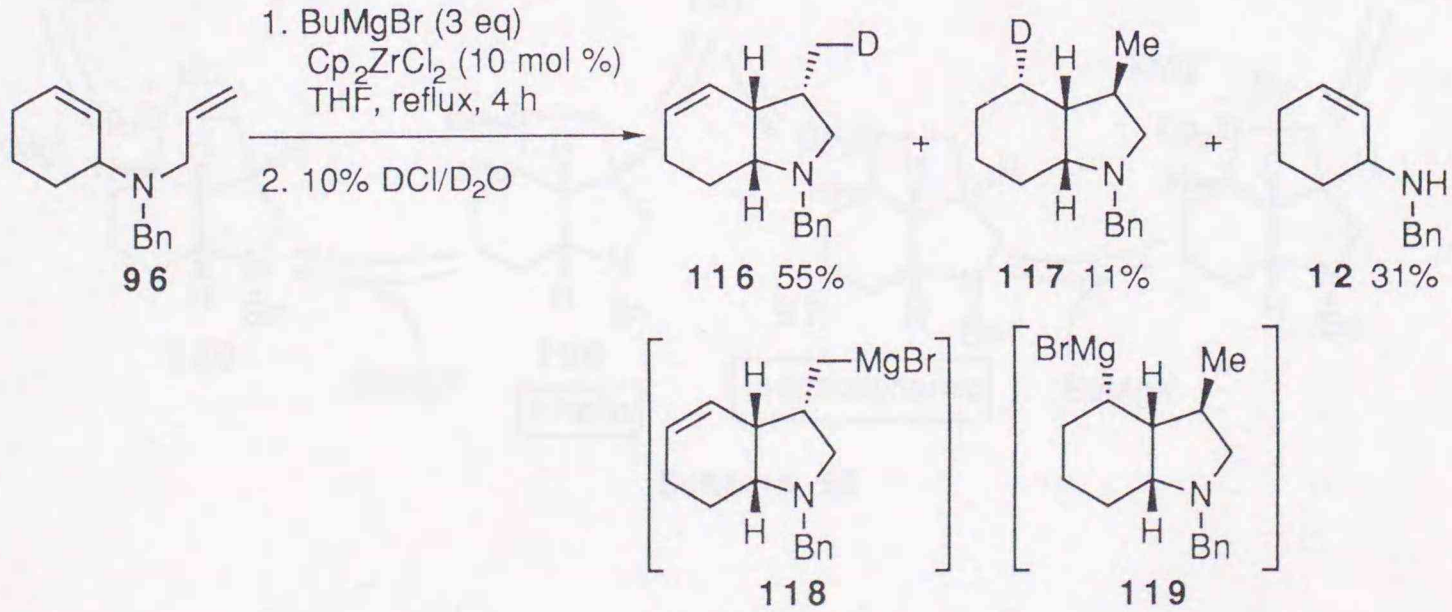
ここで第3章で述べた、量論量のジルコノセン (Cp_2ZrBu_2) を用いた閉環反応の結果と比較してみる。この量論反応と触媒反応を比べた場合、それぞれの反応で得られる主成績体は不飽和度が異なるばかりではなくピロリジン環上のメチル基の立体配置も異なり、触媒反応で得られる閉環体**105**では核間のプロトンに対しトランス配置を、また量論反応で得られる閉環体**98**ではシス配置を有している。すなわち触媒反応では核間のプロトンがす

べてシス配置の kinetic ジルコナサイクル **106** (第 3 章で既出) を、また量論反応ではそれとは立体配置の異なる thermodynamic ジルコナサイクル **97** (第 3 章で既出) を経て反応が進行していることになる (Scheme 48)。



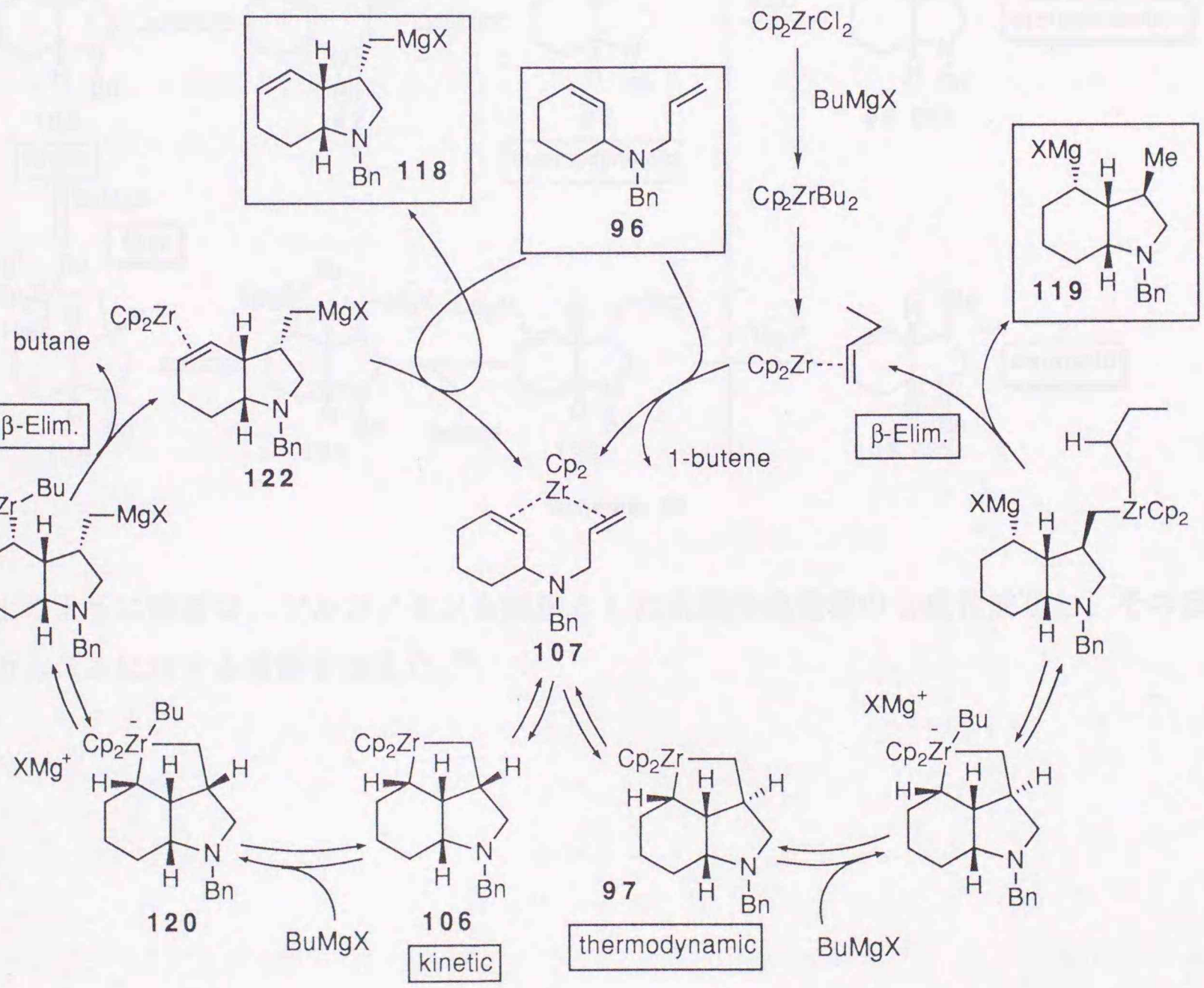
Scheme 48

次に反応終末のマグネシウムの結合位置を確認するために、Table 3、run 3 の条件を用いて閉環させその後 10% DCl/D_2O で中間体を水解したところ、2 つの閉環体 **116**、**117** が得られた。スペクトルデータから、不飽和体 **116** ではメチル基のみ重水素化し、また飽和体 **117** ではシクロヘキサン環のみ重水素が導入されている。従って 2 つの閉環体 **116**、**117** は反応の終末においてそれぞれ対応するアルキルマグネシウム化合物 **118**、**119** であることになる (Scheme 49)。



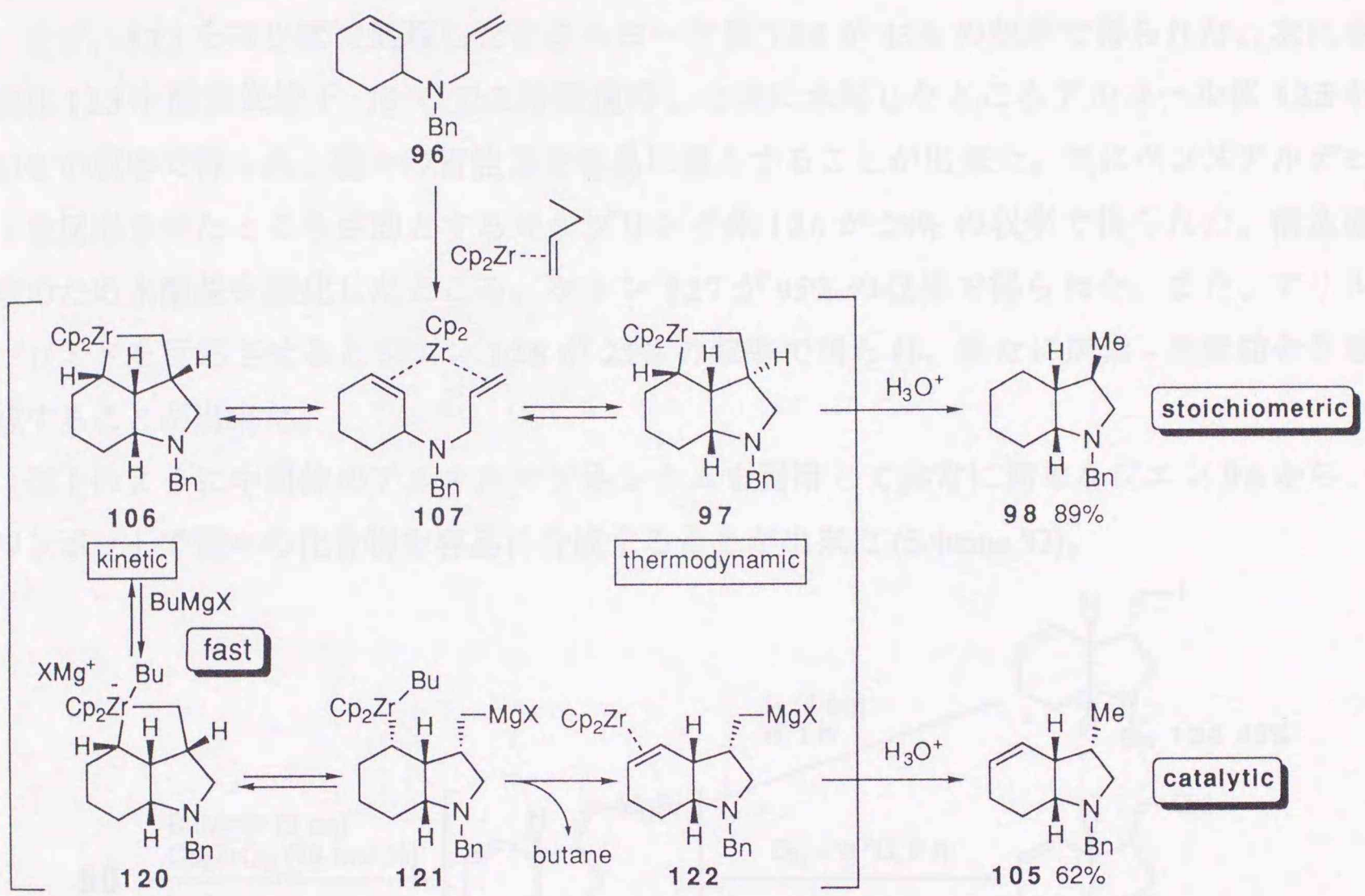
Scheme 49

以上の結果をもとに本反応のメカニズムを考えてみた。まず、Cp_2ZrCl_2 が BuMgX によって Cp_2ZrBu_2 を与えジルコノセンブテン錯体となる。次に基質が配位し環化反応をへて、第3章で既に述べた核間がすべてシス配置の kinetic ジルコナサイクル **106** となる。このジルコナサイクルにグリニヤール試薬が反応してアート型錯体 **120** を与え、その後ジルコナサイクルの２つの炭素 - ジルコニウム結合のうちの一方が開裂したジアルキルジルコノセン錯体 **121** となる。これはβ- 脱離を経て[32] ジルコノセンオレフィン錯体 **122** を与える。この錯体 **122** と基質との間でリガンド交換が起きて主生成物であるアルキルマグネシウム化合物 **118** を与え、触媒サイクルが形成される。また、副生成物である飽和体 **119** は、ジルコナサイクル **106** が基質 **107** を経て立体配置の異なる thermodynamic ジルコナサイクル **97** へと異性化した後に生成しているものと考えている (Scheme 50)。



Scheme 50

ところでジルコノセンを触媒量用いた場合と量論量用いた場合では得られる主成績体の立体配置が異なることを先に述べた。この様な選択性の違いは、触媒条件下ではジルコナサイクルへのグリニヤール試薬の攻撃が非常に速いために kinetic ジルコナサイクル **106** の立体配置を保持したままの生成物が得られるためと考えられる (Scheme 51)。



Scheme 51

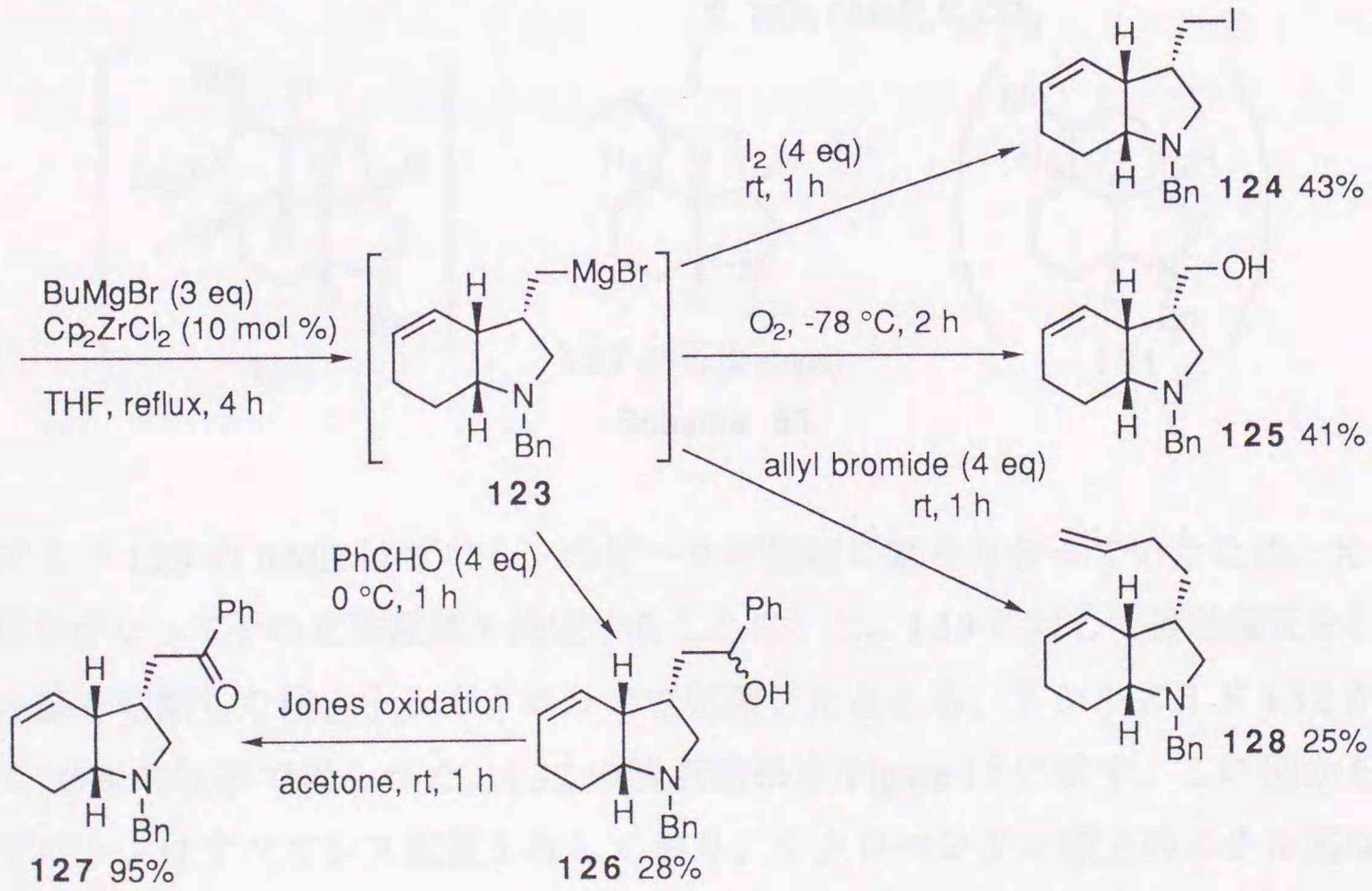
以上のように筆者は、ジルコノセンを触媒とした双環性複素環の合成に成功し、その反応メカニズムに対する考察を加えた。[33)]

第２節　アルキルマグネシウム中間体を利用した多環式複素環誘導体の合成

前節で確立した触媒反応で得られるアルキルマグネシウム **118** は非常に活性な有用な中間体であることから、次に種々の試薬を反応させてワンポットで様々な誘導体の合成を試みることにした。

まず、**123** をヨウ素で処理したところヨード体 **124** が 43% の収率で得られた。次に中間体 **123** を酸素気流下 -78 ℃ で２時間攪拌した後に水解したところアルコール体 **125** が 41% の収率で得られ、種々の官能基を容易に導入することが出来た。次にベンズアルデヒドを反応させたところ目的とするカップリング体 **126** が 28% の収率で得られた。構造確認のため水酸基を酸化したところ、ケトン **127** が 95% の収率で得られた。また、アリルブロミドを反応させるとジエン **128** が 25% の収率で得られ、新たに炭素 - 炭素結合を形成することが出来た。

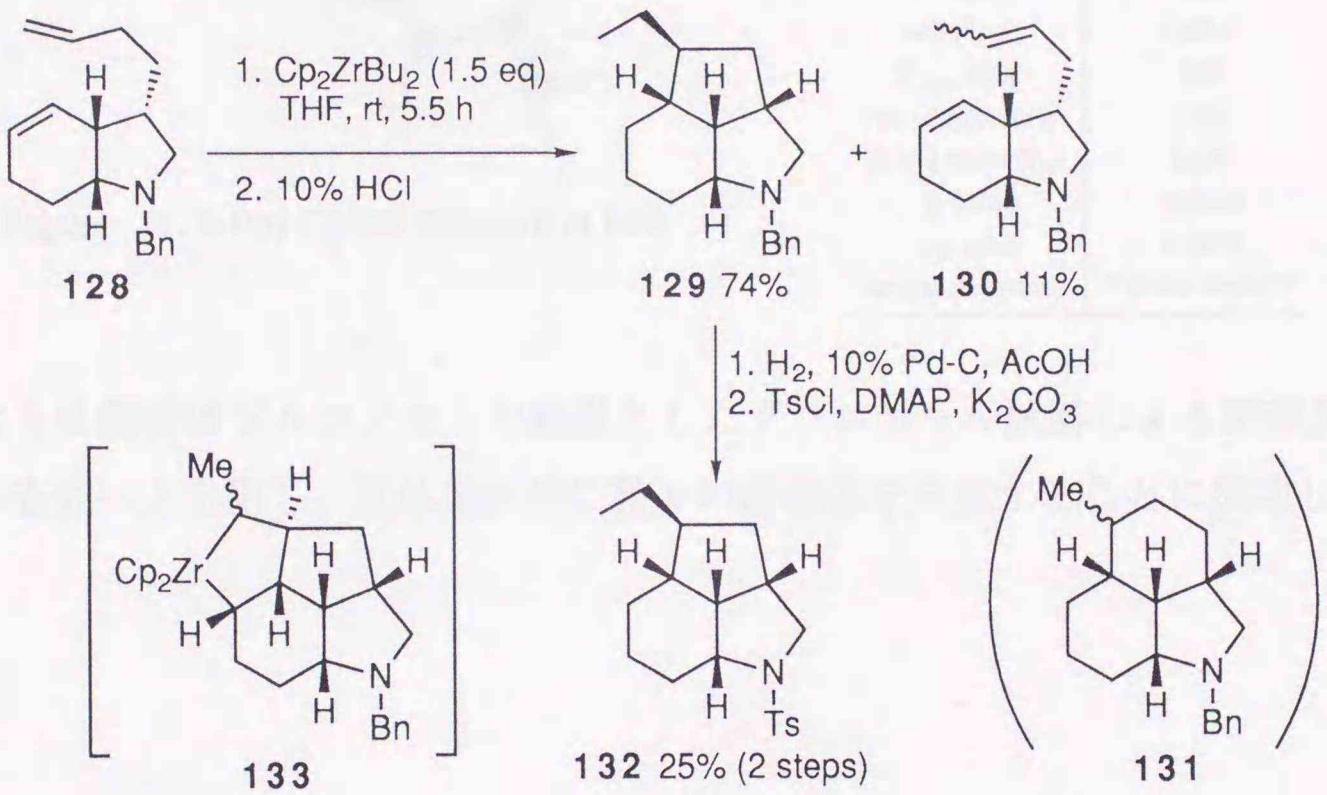
以上のように中間体のアルキルマグネシウムを利用して非常に簡単なジエン **96** から、ワンポットで種々の化合物を容易に合成することが出来た (Scheme 52)。



Scheme 52

尚、ジエン **128** は分子内の適当な位置に２つの不飽和結合を有していることから、ジルコノセンを反応させるならばその立体を制御しつつ三環性化合物が合成できるのではないかと考えた。

そこでジエン **128** に対して 1.5 当量の Cp_2ZrBu_2 を室温で 5.5 時間反応させた後に 10% HCl で水解したところ、三環性アミン **129** が 74% の収率で得られた。当初この閉環反応では 6-5-6 員環の三環性骨格を有するアミン **131** が得られるものと考えていたが、種々の機器データから 6-5-5 員環を持つ三環性アミンであることが分かった。回収されたジエンのオレフィンが異性化していることから、恐らくジエン **128** の側鎖のオレフィンが異性化した **130** となった後に閉環反応が進行したものと思われる。尚、最近ジルコノセンを触媒としたオレフィンの異性化反応が報告されているが、[34] その詳細な反応メカニズムは明らかにされていない (Scheme 53)。



Scheme 53

三環性アミン **129** の NMR はプロトンのピークが複雑に重なり合っていたため、X- 線結晶構造解析を行なってその立体配置を決定することにした。**129** に対して接触還元を行なってベンジル基を切断した後、トシルクロリドで処理したところ、トシルアミド **132** が無色結晶として 25% の収率で得られた。**132** の解析結果を Figure 11 に示す。この図から核間の 4 つのプロトンはすべてシス配置を有しており、シクロペンタン環上のエチル基は核間のプロトンと同じ側に位置し、本閉環反応はジルコナサイクル **133** を経て進行していることが分かる。この様にジルコノセンを用いた触媒反応と量論反応のそれぞれの特徴をうまく利用すれば、第 3 章で述べた一酸化炭素挿入反応では五員環、五員環の核間がトランス配置の三環性化合物が得られるのに対し、同じジエン **96** を用いて核間のすべてのプロトンがシス配置の三環性化合物 **129** も合成できたことになる。

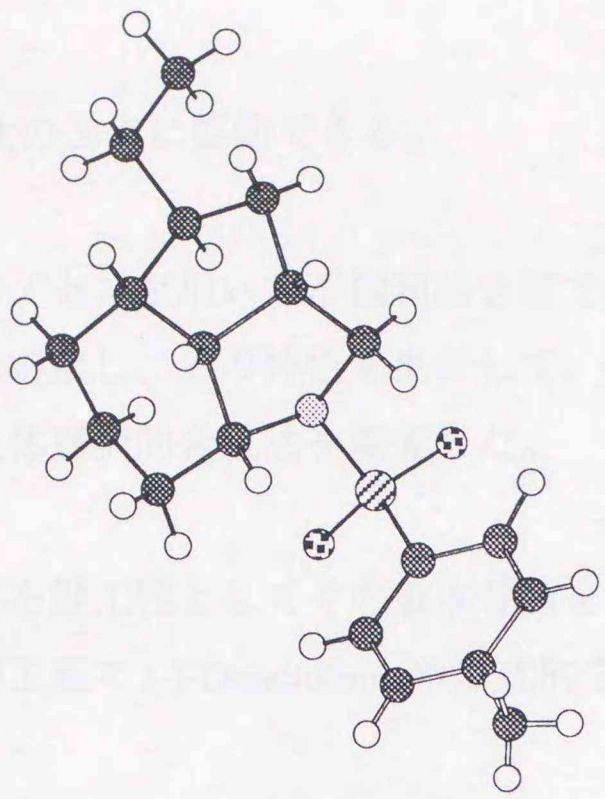


Figure 11. X-Ray Crystal Structure of **132**

Crystallographic data

formula	$C_{19}H_{27}NO_2S$
fw	333
cryst system	triclinic
space group	P-1
lattice constants	
a (Å)	11.537 (2)
b (Å)	14.256 (2)
c (Å)	5.496 (2)
α (deg.)	96.23 (2)
β (deg.)	96.27 (2)
γ (deg.)	90.01 (2)
U ($Å^3$)	893.1 (4)
Z	2
ρ_{calcd} (g/cm^3)	1.240
F (000)	360
radiation	CuKα
$2\theta_{max}$ (deg.)	120
No. of reflection	2648
$F_0 \geq 2.667\sigma(F_0)$	2209
R value	0.0498
R_W value	0.0472
crystal size (mm)	0.40X0.20X0.05

以上のように筆者はジルコノセンを触媒としたグリニヤール試薬による閉環反応を多環式化合物の合成へと応用し、立体選択的に種々の誘導体を合成することに成功した。[33)]

【結語】

本論文は次の5点に要約できる。

1. ジルコノセンを用いた不飽和結合間での炭素 - 炭素結合形成反応を多環式化合物の合成へと応用し、その特色を生かして、ワンポットで種々の多環式含窒素複素環化合物の立体選択的合成法を開発した。

2. 本反応を鍵工程としてその基本骨格を立体選択的に一挙に構築することにより、非常に短工程で (-)-Dendrobine の形式的全合成を行なった。

3. ジエンに対するジルコノセンによる閉環反応、続く一酸化炭素挿入反応を行なうことにより、通常合成することが困難な *trans*-3-azabicyclo[3.3.0]octane 骨格を含む三環性ケトンを高収率で合成することが出来た。

4. ジエンを基質とする閉環反応を触媒反応へと展開することが出来、しかも量論量のジルコノセンを用いた場合とは立体配置の異なる化合物を選択的に合成することが出来た。

【実験の部】

各種測定機器は下記のものを使用した。

$[\alpha]_D$: JASCO DIP-370 Digital Polarimeter

IR : JASCO A-300 Infrared Spectrophotometer
JASCO FT/IR-5300 Spectrophotometer
Perkin-Elmer Model 1600
各吸収波長は ν 値 (cm^{-1}) で示した。

NMR : JEOL FX-100
JEOL GX-270
JEOL EX-270
JEOL EX-400
Bruker ARX-500
Bruker AMX-600
スペクトルの化学シフト値は TMS を内部標準 (0 ppm) として用いたときの δ 値で示した。そのカップリング定数は J 値 (Hz) で示し、パターンは singlet (s)、doublet (d)、triplet (t)、quartet (q)、broad (br.)、multiplet (m) で表記した。

MS : JEOL JMS-HX 110 mass spectrometer
JEOL JMS-DX 303 mass spectrometer

Elemental Analysis : Yanaco CHN CORDER MT-3

m.p. : Ishii melting point apparatus
値は未補正である。

シリカゲルクロマトグラフィーは、Merk silicagel 60 (70-230 mesh, 60 Å)、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merk silicagel 60 (230-400 mesh, 60 Å) を充填剤として行なった。分取薄層クロマトグラフィーは、Kiesel gel 60 $PF_{254+366}$ を用いて行なった。

無水溶媒については、THF、Et_2O 及び diglyme はナトリウムベンゾフェノンより、塩化メチレン、アセトニトリルは五酸化リンと水素化カルシウムより蒸留したものを用いた。またジメチルスルホキシドは水素化カルシウムより、トルエン、メタノール、エタノールはナトリウムより蒸留したものを用いた。

反応は特記しない限り、アルゴンガス気流下無水溶媒を用いて行なった。

ジルコナサイクルの一般的調製法

根岸らの報告にしたがって行なった。Cp_2ZrCl_2 を THF 中に懸濁させ -78 °C に冷却後、*n*- ブチルリチウム (ヘキサン溶液) をゆっくりと加えた。-78 °C で 1 時間攪拌した後にベンゼン共沸を行なって完全に無水状態にした閉環原料 (エンイン若しくはジエン) の THF 溶液を -78 °C で加え、室温で更に攪拌することにより調製した。なお、反応に使用した閉環原料、Cp_2ZrCl_2、ブチルリチウム、及び THF の量、更に室温で攪拌した時間についてはその都度記載した。

N-Benzyl-*N*-2-cyclohexene-1-ylamine (**12**)

ベンジルアミン (3.3 ml, 30.2 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.80 g, 20.3 mmol) 及びヨウ化カリウム (1.66 mg, 9.9 mmol) を加え、氷冷下シクロヘキセニルブロミド (1.2 ml, 10.4 mmol) を加えて、室温にて 5 日間攪拌した。アセトニトリルを留去した後酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2) で精製することにより、**12** が 1.59 g (82%) の赤褐色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 3312, 1649, 1605 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-2.12 (m, 7H), 3.08-3.34 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 5.74 (br.s, 2H), 7.08-7.74 (m, 5H).

MS *m/z*: 187 (M^+), 106, 96, 91 (bp), 81.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{13}H_{17}N$ 187.1361, found 187.1351.

N-Benzyl-*N*-2-cyclohexen-1-yl-2-propynylamine (プロパギル体)

12 (502.7 mg, 2.67 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (749.1 mg, 5.34 mmol) 及びプロパルギルブロミド (0.36 ml, 4.01 mmol) を加え、室温にて 28 時間攪拌した。アセトニトリルを留去後酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40) で精製することによりプロパギル体が 574.7 mg (96%) の淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 3300, 1645, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-2.12 (m, 6H), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.40-3.64 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.66-6.00 (m, 2H), 6.10-6.48 (m, 5H).

MS *m/z*: 225 (M^+), 186, 134, 91 (bp), 81.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{19}N$ 225.1517, found 225.1509.

N-Benzyl-*N*-(2-cyclohexen-1-yl)-3-trimethylsilyl-2-propynylamine (**9**)

ベンゼン共沸により湿気を除いたプロパルギル体 (400.0 mg, 1.8 mmol) を THF (5.0 ml) に溶解し、-78 °C にて BuLi (1.6 M solution in hexane, 1.35 ml, 2.2 mmol) をゆっくりと加え、-78 °C にて 40 分間攪拌した。更に -78 °C にてトリメチルシリルクロリド (0.43 ml, 2.7 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウムを加え酢酸エチルで希釈後飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：10) で精製することにより **9** が 437.2 mg (83%) の淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1645, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.18 (s, 9H), 1.36-2.18 (m, 6H), 3.24-3.62 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.82 (br.s, 2H), 7.08-7.48 (m, 5H).

MS *m/z*: 297 (M^+), 282, 224, 216, 206, 186, 91 (bp), 73.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{27}SiN$ 297.1912, found 297.1886.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{27}SiN$: C, 76.71; H, 9.15; N, 4.71. Found: C, 76.60; H, 9.16; N, 4.70.

(3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-((*Z*)-trimethylsilylmethylene)perhydroindole (**14**)

一般的調製法に従い、**9** (49.8 mg, 0.17 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (64.2 mg, 0.22 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.27 ml, 0.43 mmol) から室温で 2.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 10% HCl (1.0 ml) を加え、室温にて更に 19.5 時間攪拌した。氷冷下炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで希釈した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：60) で精製することにより **14** が 49.5 mg (97%) の淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1634 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.03 (s, 9H), 1.10-1.85 (m, 8H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 2.2, 15.0 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 2.2, 14.4 Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 5H).

MS *m/z*: 299 (M^+), 284, 266, 208, 91 (bp), 73.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{29}NSi$ 299.2070, found 299.2076.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{29}NSi$: C, 76.19; H, 9.76; N, 4.68. Found: C, 76.08; H, 9.86; N, 4.75.

(3a*R**,4*R**,7a*R**)-1-Benzyl-4-deuterio-3-((*Z*)-deuterio-trimethylsilylmethylene)-perhydroindole (**15**)

一般的調製法に従い、**9** (50.0 mg, 0.17 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (58.4 mg, 0.20 mmol) 及び BuLi (1.72 M solution in hexane, 0.22 ml, 0.38 mmol) から室温で 2.5 時間攪拌する事により調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 10% DCl (1.0 ml) を加え、室温にて更に 1 時間攪拌した。氷冷下炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで希釈した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：60) で精製することにより **15** が 33.1 mg (65%) の淡黄色油

状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1634 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 9H), 1.00-2.12 (m, 9H), 2.52 (dd, *J* = 4.3, 5.2 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 1.5, 15.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 5H).

MS *m/z*: 301 (M^+), 228, 210, 91 (bp), 73.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}D_2H_{27}NSi$ 301.2195, found 301.2173.

(3a*R**,4*S**,7a*R**)-1-Benzyl-4-iodo-3-((*Z*)-iodo-trimethylsilylmethylene)-perhydro-indole (**16**), and (3a*R**,4*S**,7a*R**)-1-Benzyl-4-iodo-3-((*Z*)-trimethylsilyl-methylene)perhydroindole (**17**)

一般的調製法に従い、**9** (99.5 mg, 0.34 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (128.9 mg, 0.44 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.52 ml, 0.85 mmol) から室温で 2.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (3.0 ml) 溶液に、-78 °C にて THF (4.0 ml) に溶解させたヨウ素 (262.9 mg, 1.02 mmol) をゆっくりと加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。氷冷下 20% $Na_2S_2O_3$ (2.0 ml) を加え、酢酸エチルで希釈した後水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20) で精製することにより、**16** が 47.3 mg (25%) の赤色油状物質として、また **17** が 55.4 mg (38%) の赤色油状物質として得られた。

ジヨード体 (**16**)

IR (neat) ν: 1604 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.08 (s, 9H), 1.25-2.28 (m, 5H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.61 (ddd, *J* = 3.7, 9.2, 11.0 Hz, 1H), 7.00-7.90 (m, 5H).

MS *m/z*: 551 (M^+), 536, 460, 424, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{27}NI_2Si$ 551.0003, found 551.0037.

モノヨード体 (**17**)

IR (neat) ν: 1634 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.04 (s, 3H), 1.20-2.15 (m, 5H), 2.15-2.37 (m, 1H), 2.79-3.07 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.45-4.62 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.30 (s, 5H).

MS *m/z*: 425 (M^+), 410, 352, 334, 298, 225, 91 (bp), 73.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{28}NISi$ 425.1035, found 425.1051.

(3a*R**,4*S**,7a*R**)-1-Benzyl-4-formyl-3-((*Z*)-trimethylsilylmethylene)perhydro-indole (**19**)

一般的調製法に従い、**9** (50.0 mg, 0.17 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (58.2 mg, 0.20 mmol) 及び BuLi (1.70 M solution in hexane, 0.22 ml, 0.37 mmol) から室温で 4 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 *t*- ブチルイソニトリル (0.025 ml, 0.2 mmol) を加えて室温にて更に 16.5 時間攪拌した。-78 °C にて 50% 酢酸を加え室温にて更に 16.5 時間攪拌後濃アンモニア水を加えて、酢酸エチルで希釈後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20, 1 : 2, 1 : 1 as gradient elution) で精製することにより、**19** が 24.9 mg (45%) の油状物質として得られた。また、*t*- ブチルイソニトリルの代わりにベンジルイソニトリル (0.03 ml, 0.25 mmol) を用いて同様の実験を行なったところ、**19** が 29.2 mg (52%) 得られた。

IR (neat) ν: 1720, 1631 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (s, 9H), 1.20-1.94 (m, 6H), 2.56-2.89 (m, 3H), 2.95 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 7.18-7.47 (m, 5H), 9.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

MS *m/z*: 327 (M^+), 312, 298, 254, 236, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{20}H_{29}NOSi$ 327.2019, found 327.2007.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{29}NOSi$: C, 73.34; H, 8.92; N, 4.28. Found: C, 73.35; H, 8.99; N, 4.32.

(3a*R**,4*S**,7a*R**)-1-Benzyl-4-formyl-3-((*E*)-iodotrimethylsilylmethylene)-perhydroindole (**20**)

一般的調製法に従い、**9** (50.1 mg, 0.17 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (64.4 mg, 0.22 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.27 ml, 0.43 mmol) から室温で 3 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 *t*- ブチルイソニトリル (0.03 ml, 0.26 mmol) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。-78 °C にてヨウ素 (230.2 mg, 0.88 mmol) を加えて室温にて 15 分攪拌した後氷冷下で 20% $Na_2S_2O_3$ (2.0 ml) を加え、室温にて更に 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 60) で精製することにより、**20** が 32.2 mg (42%) の淡黄色結晶として得られた。

IR (neat) ν: 1712, 1680 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.21 (s, 9H), 1.26-1.47 (m, 2H), 1.54-1.78 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 4.0, 7.4 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H), 9.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H).

MS *m/z*: 453 (M^+), 438, 425, 362, 298, 253, 91 (bp), 73.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{20}H_{28}INOSi$ 453.0985, found 453.0986.

(3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-((*Z*)-deuteriotrimethylsilylmethylene)perhydroindole (**21**)

一般的調製法に従い、**9** (50.3 mg, 0.17 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (64.5 mg, 0.22 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.26 ml, 0.42 mmol) から室温で 3 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下プロピオン酸 (0.013 ml, 0.17 mmol) を加え、0 °C にて 1 時間攪拌後、10% DCl (1.0 ml) を加えた。氷冷下炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 60) で精製することにより、**21** が 22.8 mg (45%) の油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1626 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.03 (s, 3H), 1.00-2.10 (m, 8H), 2.22-2.66 (m, 1H), 2.66-2.88 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 5H).

MS *m/z*: 300 (M^+), 285, 227, 209, 91 (bp), 73.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{28}DNSi$ 300.2132, found 300.2109.

1-Benzyl-3-((*Z*)-deuterio-trimethylsilylmethylene)-4-methylpyrrolidine (**25**, run 6)

一般的調製法に従い、エンイン **22** (49.6 mg, 0.19 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (73.7 mg, 0.25 mmol) 及び BuLi (1.65 M solution in hexane, 0.30 ml, 0.50 mmol) から室温で 2 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、-78 °C でトリフルオロ酢酸 (0.54 M solution in benzene, 0.35 ml, 0.19 mmol) を加えた。-78 °C で 5 時間攪拌した後に同温で 10% DCl/D_2O (1.0 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後に酢酸エチルで希釈した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20) で精製することにより、**25** が 49.5 mg (quant.) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1630, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.06 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.98 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 7.4, 8.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 2.0, 13.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 5H).

MS *m/z*: 260 (M^+), 187, 169, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_6H_{24}NSiD$ 260.1819, found 260.1802.

(1*S**,4*R**,8*S**,11*R**)-3-Benzyl-1-formyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-9-one (**27**)

一般的調製法に従い、**9** (49.6 mg, 0.17 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (177.9 mg, 0.61 mmol) 及び BuLi (1.61 M solution in hexane, 0.70 ml, 1.13 mmol) から室温で 2.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液を一酸化炭素気流下室温にて 18 時間攪拌した。氷冷下 10% HCl (1.0 ml) を加えて室温にて更に 2 時間攪拌した。炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：10) で精製することにより **27** が 14.2 mg (30%) の赤色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1740, 1720 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.75 (m, 4H), 2.02 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.97-2.13 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 7.3, 10.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 2.2, 18.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 5H), 9.67 (s, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 15.78, 22.75, 25.46, 43.44, 44.50, 44.72, 55.65, 56.07, 62.31, 62.95, 127.07, 128.24, 128.42, 138.53, 200.36, 213.31.

MS *m/z*: 283 (M^+), 255, 226, 206, 192, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{18}H_{21}NO_2$ 283.1572, found 283.1576.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{21}NO_2$: C, 76.30; H, 7.47; N, 4.94. Found: C, 76.52; H, 7.55; N, 4.75.

N-Benzyl-*N*-(2-cyclohexen-1-yl)-2-butynylamine (**33**)

アミン **12** (104.5 mg, 0.56 mmol)、2-butynyl methanesulfonate (99.8 mg, 0.67 mmol)、NaI (101.8 mg, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (118.5 mg, 0.84 mmol) をアセトニトリル (1.2 ml) に懸濁し、室温で 4.5 時間攪拌した。氷冷下水 (1.0 ml) を加えた後に有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：30) で精製することにより、**33** が

116.2 mg (87%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1648, 1602 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28-2.14 (m, 6H), 1.82 (t, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 3.27 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.36-3.70 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.73-5.90 (m, 2H), 7.04-7.48 (m, 5H).

MS *m/z*: 239 (M^+), 186, 148, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{17}H_{21}N$ 239.1674, found 239.1663.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}N$: C, 85.31; H, 8.84; N, 5.85. Found: C, 85.26; H, 8.95; N, 5.85.

(1*R**,4*R**,8*S**,11*R**)-3-Benzyl-1-formyl-10-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-9-one (**34**)

一般的調製法に従い、**33** (49.9 mg, 0.21 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (78.2 mg, 0.27 mmol) 及び BuLi (1.65 M solution in hexane, 0.32 ml, 0.52 mmol) から室温で 1.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液を、一酸化炭素気流下室温で 9.5 時間攪拌した。氷冷下 10% 塩酸水溶液 (1.0 ml) を加えた後に室温で更に 16 時間攪拌した。氷冷下炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後に酢酸エチルで希釈した。水槽を除いた後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10, 1 : 5, 1 : 1 as gradient elution) で精製することにより、**34** が 11.3 mg (18%) の油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1740, 1723 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21-1.65 (m, 4H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.31-2.57 (m, 3H), 2.87 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 7.1 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H), 9.70 (s, 1H).

MS *m/z*: 297 (M^+), 280, 269, 240, 206, 190, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{23}NO_2$ 297.1729, found 297.1735.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{23}NO_2$: C, 76.74; H, 7.79; N, 4.71. Found: C, 76.86; H, 8.07; N, 4.59.

【第 2 章】

(1*R*,5*S*)-1-Benzylamino-5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexene (**63**),
(1*S*,5*S*)-1-Benzylamino-5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexene (**64**) (ブロム体からの合成)

(-)-carveol (**61**) (42.6 g, 0.28 mol) およびトリフェニルホスフィン (147.0 g, 0.56 mol) を CH_2Cl_2 (560 ml) に溶解し、氷冷下、四臭化炭素 (186.0 g, 0.56 mol) をゆっくりと加えた。室温にて 15 分間攪拌した後溶媒を留去し、反応液を 5 倍にまで濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で精製することによりブロム体 **62** が得られた。

ブロム体 **62** 及び炭酸カリウム (77.0 g, 0.56 mol) をアセトニトリル (560 ml) に溶解し、氷冷下、ベンジルアミン (92.0 ml, 0.84 mol) を加えて、室温にて 21 時間攪拌した。アセトニトリルを留去した後酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 15) で精製することにより、**63** が 32.6 g (48%) の黄色油状物質として、また **64** が 6.08 g (9%) の黄色油状物質として得られた。

(63)

IR (neat) ν: 3331, 1676, 1644, 1604 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.54 (m, 2H), 1.76 (br.s, 6H), 1.88-2.52 (m, 3H), 2.90-3.08 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.74 (br.s, 2H), 5.38-5.58 (m, 1H), 7.12-7.48 (m, 5H).

MS *m/z*: 241 (M^+), 240, 226, 200, 173, 158, 150, 149 (bp), 91.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{17}H_{23}N$ 241.1830, found 241.1804.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{23}N$: C, 84.59; H, 9.60; N, 5.80. Found: C, 84.52; H, 9.69; N, 5.65.

$[\alpha]_D^{20}$ +86.6 ° (*c* 0.92, $CHCl_3$) (90% ee).

(64)

IR (neat) ν: 3333, 1645, 1605 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16-2.42 (m, 7H), 1.74 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.14-3.44 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.72 (br.s, 2H), 5.38-5.62 (m, 1H), 7.08-7.64 (m, 5H).

MS *m/z*: 241 (M^+), 240, 226, 173, 158, 149, 135, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{17}H_{23}N$ 241.1831, found 241.1804.

(1*R*,5*R*)-1-Benzoyl-5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexene (**66**)

(-)-carveol (**61**) (500.0 mg, 3.28 mmol)、PPh_3 (1.72 g, 6.56 mmol)、安息香酸 (801.0 mg, 6.56 mmol) を THF (33 ml) に溶解し、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD, 1.10 ml, 6.57 mmol) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：10, 1：5 as gradient elution) で精製することにより、**66** が 799.1 mg (92%) の黄色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1717 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.67-1.83 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.84-2.01 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.76-5.84 (m, 1H), 7.39-7.62 (m, 3H), 8.04-8.14 (m, 2H).

MS *m/z*: 256 (M^+), 213, 135, 134, 105 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{17}H_{20}O_2$ 256.1463, found 256.1437.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{20}O_2$: C, 79.65; H, 7.86. Found: C, 79.71; H, 7.96.

(3*R*,5*S*)-3-(*N*-Benzyl-*N*-benzoylamido)-5-isopropenyl-2-methylcyclohexene (**68**)

アミン **63** (4.0 mg, 0.017 mmol) を CH_2Cl_2 (0.5 ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (0.03 ml, 0.34 mmol) 及びベンゾイルクロリド (0.02 ml, 0.17 mmol) を加えた。室温で 35 時間攪拌した後に氷冷下水(1.0 ml) を加え、更に室温で 30 分間攪拌した後に酢酸エチルで希釈した。水層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：10) で精製することにより、**68** が 5.3 mg (90%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1638 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.53-2.04 (m, 4H), 3.95 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 4.45-4.58 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.67-5.76 (m, 1H), 7.13-7.45 (m, 10H).

MS *m/z*: 345 (M^+), 254, 212, 105 (bp), 91.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{24}H_{27}NO$ 345.2093, found 345.2094.

Anal. Calcd for $C_{24}H_{27}NO$: C, 83.44; H, 7.88; N, 4.05. Found: C, 83.49; H, 7.97; N, 3.88.

$[\alpha]_D^{20}$ +60.4 ° (*c* 0.88, $CHCl_3$) (90% ee).

以下に光学純度決定のための、HPLC の分析条件を記す。

HPLC 分析用カラム　：DAICEL CHIRALPAC AD

展開溶媒　：hexane:isopropanol = 9:1

留出速度　：0.5 ml/min

検出法　：UV detect. (230 nm)

保持時間　：20.4 min. (3*S*,5*R*-enantiomer), 33.0 min.(3*R*,5*S*-enantiomer)

(1*R*,5*S*)-1-Benzylamino-5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexene (**63**), (1*S*,5*S*)-1-Benzylamino-5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexene (**64**) (光延反応による合成)

(+)-carveol (47.9 mg, 0.315 mmol)、ベンジルトシルアミド (248.0 mg, 0.949 mmol) 及び PPh_3 (250.0 mg, 0.953 mmol) を THF (4.5 ml) に溶解し、氷冷下ジエチルアゾジカルボキシレート (0.12 ml, 0.79 mmol) を加えた。室温で 6 時間攪拌した後 THF を留去して酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5, 1 : 2 as gradient elition) で精製することにより、**69** が 76.2 mg (61%) の白色結晶としてジアステレオマーの混合物として得られた。

スルホンアミド **69** (15.00 mg, 0.038 mmol) を THF (0.5 ml) に溶解し、-78 °C でナトリウムナフタレニド (0.121 M solution in THF, 0.95 ml, 0.115 mmol) をゆっくりと加え、5 分間攪拌した。-78 °C で 1.0 ml の水を加えて酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 15) で精製することにより、**63** が 7.1 mg (77%) の黄色油状物質として、また **64** が 1.3 mg (14%) の黄色油状物質として得られた。

(**69**) {(3*R*,5*S*)-3-(*N*-Benzyl-*N*-tosylamido)-5-isopropenyl-2-methylcyclohexene: major diastereomer}

IR (nujol) ν: 1647, 1596, 1332, 1153 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.49-2.06 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.28 (br.s, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.60-5.72 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

minor diastereomer に由来するピーク (読めるものだけを記載): 2.40 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.51 (br.s, 1H), 4.62 (br.s, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

MS *m/z*: 395 (M^+), 304, 240, 155, 149, 106, 91 (bp), 77.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{24}H_{29}NO_2S$ 395.1919, found 395.1943.

Anal. Calcd for $C_{24}H_{29}NO_2S$: C, 72.88; H, 7.39; N, 3.54; S, 8.10. Found: C, 72.71; H, 7.48; N, 3.67; S, 8.09.

(3*R*,5*S*)-3-(*N*-Allylbenzylamino)-5-isopropenyl-2-methylcyclohexene (**70**)

アミン **63** (134.9 mg, 0.56 mmol) をアセトニトリル (6.0 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (154.3 mg, 1.12 mmol) およびアリルブロミド (0.08 ml, 0.84 mmol) を加え、室温にて 48 時間攪拌した。アセトニトリルを留去した後酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 50) で精製することにより、**70** が 122.7 mg (78%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1644, 1603 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (ddd, *J* = 6.4, 11.5, 14.0 Hz, 1H), 1.56-2.48 (m, 4H), 1.74 (br.s, 6H), 2.94 (dd, *J* = 8.2, 14.0 Hz, 1H), 3.08-3.52 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.72 (br.s, 2H), 4.88-5.34 (m, 2H), 5.50-6.06 (m, 2H), 7.06-7.48 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 149.40, 140.91, 137.98, 134.82, 128.51, 128.11, 126.57, 125.37, 116.20, 108.82, 55.58, 53.88, 52.98, 38.19, 30.43, 26.59, 21.38, 21.01.

MS *m/z*: 281 (M^+), 280, 240, 146, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{20}H_{27}N$ 281.2178, found 281.2161.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}N$: C, 85.35; H, 9.67; N, 4.98. Found: C, 85.23; H, 9.75; N, 4.89.

$[\alpha]_D^{20}$ -33.4 ° (*c* 1.41, $CHCl_3$) (90% ee).

(1*S*,3a*R*,6*R*,7a*R*)-1-Benzyl-6-isopropenyl-3,3a-dimethyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**72**)

一般的調製法に従い、アミン **70** (49.9 mg, 0.18 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (67.5 mg, 0.23 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.28 ml, 0.45 mmol) から室温で 1.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 10% 塩酸 (1.0 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5, 2 : 1, 1 : 0 as gradient elution) で精製することにより、**72** が 28.9 mg (58%) の黄色油状物質として、また **63** が 11.6 mg (27%) の黄色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1644 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.45 (ddd, *J* = 2.1, 11.1, 13.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.81 (ddd, *J* = 3.0, 7.7, 13.2 Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 1.0, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 1.5, 9.8 Hz, 1H), 2.62 (br.dd, *J* = 2.1, 3.0 Hz, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.74 (s,

1H), 4.75 (s, 1H), 5.42 (br.dd, J = 3.0, 10.3 Hz, 1H), 5.61 (br.d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H).

MS *m/z*: 281 (M^+), 280, 190, 149, 119, 105, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{20}H_{27}N$ 281.2144, found 281.2143.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}N$: C, 85.35; H, 9.67; N, 4.98. Found: C, 85.15; H, 9.91; N, 4.94.

(1*S*,4*R*,6*S*,8*S*,11*S*)-3-Benzyl-6-isopropenyl-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-9-one (**73**)

一般的調製法に従い、**70** (1.5762 g, 5.60 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (2.13 g, 7.28 mmol) 及び BuLi (7.80 ml, 14.0 mmol) から室温で 1.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (44.0 ml) 溶液を一酸化炭素気流下室温で 15 時間攪拌した。氷冷下飽和アンモニウム水溶液 (2.0 ml) を加えて更に 6 時間攪拌した後酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20, 1 : 5 as gradient elution) で精製することにより、**73** が 814.5 mg (47%) の白色結晶として、**72** が 110.3 mg (7%) の無色油状物質として、また、**63** が 202.7 mg (15%) の黄色油状物質として得られた。

m.p.: 51.5-52.0 °C. (recryst. from hexane at -30 °C).

IR (KBr) ν: 1738, 1645 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (ddd, J = 7.0, 13.2, 25.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (ddd, J = 3.8, 12.6, 13.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.92 (dd, J = 2.1, 17.3 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 2.6, 5.1, 13.4 Hz, 1H), 2.08-2.26 (m, 5H), 2.29 (ddd, J = 2.5, 5.6, 13.2 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 2.7, 10.9, 17.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.67-4.71 (m, 2H), 7.17-7.31 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 215.25, 150.04, 139.34, 128.29, 128.22, 126.74, 108.32, 70.56, 62.31, 56.35, 53.49, 46.36, 45.36, 40.64, 33.52, 29.34, 26.57, 26.52, 21.16.

MS *m/z*: 309 (M^+), 218, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{27}NO$ 309.2093, found 309.2068.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{27}N$: C, 81.51; H, 8.79; N, 4.53. Found: C, 81.49; H, 8.89; N, 4.63.

$[\alpha]_D^{20}$ +8.3 ° (*c* 0.98, $CHCl_3$) (90% ee).

(1*S*,4*R*,6*S*,8*S*,11*S*)-6-Isopropyl-11-methyl-3-(*p*-nitrobenzoyl)-3-azatricyclo-[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-9-one (**74**)

アミン **73** (52.6 mg, 0.17 mmol) 及び 10% Pd-charcoal (50.0 mg) をメタノール (1.5 ml) に懸濁し、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾過して除いた後に溶媒を留去した。得られ

た残渣をCH_2Cl_2 (1.5 ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (0.03 ml, 0.34 mmol)、*p*-nitrobenzoyl chloride (48.0 mg, 0.26 mmol) の順に加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下水を加えて酢酸エチルで希釈し、水層を分離した後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) で精製することにより、**74** が 47.3 mg (76%) の白色結晶として得られた。

m.p.: 146.0-148.5 °C (recryst. from AcOEt).

IR (KBr) ν: 1730, 1524, 1349, 1180 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21-1.79 (m, 5H), 2.02-2.21 (m, 2H), 2.21 (dd, *J* = 3.2, 17.8 Hz, 1H), 2.52-2.67 (m, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 1.1, 9.5, 17.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 6.7, 12.2 Hz, 1H), 3.79-4.10 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

MS *m/z*: 370 (M^+), 355, 340, 220, 150, 120 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_4$ 370.1893, found 370.1870.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_4$: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60. Found: C, 68.16; H, 6.95; N, 7.51.

(3*R*, 5*S*)-3-(*N*-Allylamino)-5-isopropenyl-2-methylcyclohexene (トランス体)
and (3*S*, 5*S*)-3-(*N*-Allylamino)-5-isopropenyl-2-methylcyclohexene (シス体)
(**75** の原料合成)

(-)-carveol **61** (1.99 g, 13.0 mmol)、四塩化炭素 (8.62 g, 26.0 mmol) 及び PPh_3 (6.83 g, 26.0 mmol) から **63** を合成する際と同様の処方を用いて得たブロム体 **62** をアセトニトリル (2.6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.60 g, 26.0 mmol) を加えて、氷冷下アリルアミン (3.0 ml, 39 mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後にアセトニトリルを留去し、酢酸エチルを加えて希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 8) で精製することにより、トランス体が 1.31 g (53%) の無色油状物質として、シス体が 644.8 mg (26%) の無色油状物質として得られた。

トランス体

IR (neat) ν: 3347, 1644 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (br.s, 1H), 1.39 (ddd, *J* = 5.5, 12.7, 12.7 Hz, 1H), 1.56-1.99 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 1H), 2.92-3.06 (m, 1H), 3.22 (dddd, *J* = 1.0, 1.0, 1.1, 10.1 Hz, 1H), 3.38 (dddd, *J* = 1.1, 1.6, 5.7, 14.0 Hz, 1H), 4.73 (br.s, 2H), 5.08 (dddd, *J* = 1.0, 1.0, 1.1, 10.1 Hz, 1H), 5.20 (dddd, *J* = 1.0, 1.0, 1.6, 17.1 Hz, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 5.92 (dddd, *J* = 5.7, 6.2, 10.1, 17.1 Hz, 1H).

MS *m/z*: 191 (M^+), 190, 176, 150, 108, 41 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{13}H_{21}N$ 191.1674, found 191.1657.

シス体

IR (neat) ν: 3343, 1644 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35 (ddd, *J* = 10.5, 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.36-1.59 (br.s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.82-2.28 (m, 4H), 3.16-3.35 (m, 1H), 3.21 (dddd, *J* = 1.0, 1.0, 6.0, 13.8 Hz, 1H), 3.29 (dddd, *J* = 1.1, 1.6, 5.6, 13.8 Hz, 1H), 4.72 (br.s, 2H), 5.08 (dddd, *J* = 1.0, 1.0, 1.1, 10.2 Hz, 1H), 5.20 (dddd, *J* = 1.0, 1.0, 1.6, 12.1 Hz, 1H), 5.50-5.60 (m, 1H), 5.95 (dddd, *J* = 5.6, 6.0, 10.2, 12.1 Hz, 1H).

MS *m/z*: 191 (M^+), 176, 150, 108, 91 (bp), 44.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{13}H_{21}N$ 191.1674, found 191.1703.

(3*R*,5*S*)-3-(*N*-Allyl-methylamino)-5-isopropenyl-2-methylcyclohexene (**75**)

上記のトランス体 (101.0 mg, 0.53 mmol) をアセトニトリル (1.0 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (217.3 mg, 1.59 mmol) 及び MeI (66 μl, 1.06 mmol) を加えた。室温で 19 時間攪拌した後に酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20, 1 : 10 as gradient elution) で精製することにより、**75** が 56.6 mg (52%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1643 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33 (ddd, *J* = 6.6, 11.7, 13.8 Hz, 1H), 1.73 (br.s, 3H), 1.74 (br.s, 3H), 1.76-2.31 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 7.3, 13.6 Hz, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.69 (br.s, 1H), 4.72 (br.s, 1H), 5.07 (br.d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (br.d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.59-5.69 (m, 1H), 5.80 (dddd, *J* = 5.2, 7.3, 10.0, 17.2 Hz, 1H).

MS *m/z*: 205 (M^+), 190, 164, 72 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{14}H_{23}N$ 205.1830, found 205.1832.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{14}H_{23}N$ 205.1830, found 205.1832.

(1*S*,4*R*,6*S*,8*S*,11*S*)-6-Isopropenyl-3,11-dimethyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-9-one (**76**) and (1*R*,5*S*)-5-Isopropenyl-2-methyl-1-methylamino-2-cyclohexene (**77**)

一般的調製法に従い、**75** (91.0 mg, 0.44 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (167.2 mg, 0.57 mmol) 及び BuLi (1.70 M solution in hexane, 0.56 ml, 1.10 mmol) から室温で 1.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (3.0 ml) 溶液を一酸化炭素気流下室温で 15 時間攪拌した。氷冷下

で 10% 塩酸水溶液 (1.0 ml) を加えた後室温で更に 2 時間攪拌した。氷冷下で炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後に酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20, メタノール：酢酸エチル = 1 : 5 as gradient elution) で精製することにより、**76** が 14.5 mg (14%) の無色油状物質として、**77** が 37.5 mg (52%) の無色油状物質として得られた。

(**76**)

IR (neat) ν: 1742, 1644 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.41 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.93-2.29 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 2.33 (dd, *J* = 6.1, 9.2 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 2.5, 10.6, 17.6 Hz, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H).

MS *m/z*: 233 (M^+), 218, 205, 192, 190, 177, 149, 134, 72 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{15}H_{23}NO$ 233.1780, found 233.1789.

(**77**)

IR (neat) ν: 3374, 1645 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (ddd, *J* = 10.7, 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.71-1.79 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.82-2.32 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.91-3.32 (m, 1H), 3.32-3.51 (m, 1H), 4.73 (br.s, 2H), 5.59-5.68 (m, 1H).

MS *m/z*: 165 (M^+), 150, 134, 97 (bp), 82.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{11}H_{19}N$ 165.1518, found 165.1498.

(1*S*,4*R*,8*S*,11*S*)-3-Benzyl-6-isopropylidene-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-9-one (**83**)

73 (438.7 mg, 1.42 mmol) 及びトシル酸 (414.0 mg, 2.18 mmol) をジクロロエタン (15.0 ml) に溶解し、4 時間還流した後、酢酸エチルで希釈し炭酸カリウムでアルカリ性にした。得られた溶液を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40, 1 : 10 as gradient elution) で精製することにより、**83** が 367.5 mg (84%) の白色結晶として得られた。

m.p.: 67.5-68.5 °C (recryst. from hexane at -78 °C).

IR (KBr) ν: 1728 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.32 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 3.9, 18.3 Hz, 1H), 2.02-2.24 (m, 5H), 2.30 (dd, *J* = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 6.0, 15.9 Hz, 1H),

2.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 2.1, 10.3, 18.3 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H).

MS *m/z*: 309 (M^+), 281, 266, 218, 148, 134, 119, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{27}NO$ 309.2093, found 309.2093.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{27}NO$: C, 81.51; H, 8.79; N, 4.53. Found: C, 81.44; H, 8.87; N, 4.47.

(1*S*,4*R*,6*S*,8*S*,9*R*,11*S*)-3-Benzyl-6-isopropenyl-11-methyl-3-azatricyclo-[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-9-ol (**85**)

73 (415.7 mg, 1.34 mmol) を EtOH (12 ml) にとかし、氷冷下 $NaBH_4$ (153.5 mg, 4.06 mmol) を加えた。室温で 6 時間攪拌した後氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.0 ml) を加えて室温で更に 30 分間攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈した後水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10, 1 : 5 as gradient elution) で精製することにより、**85** が 379.2 mg (91%) の白色結晶として得られた。

m.p.: 47.5-48.5 °C (recryst. from hexane at -78 °C).

IR (KBr) ν: 3164, 1640 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (s, 3H), 1.36-1.59 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.82-2.17 (m, 6H), 2.25 (dd, J = 8.2, 9.5 Hz, 1H), 2.63-2.82 (m, 1H), 2.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.04 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.69-4.75 (m, 2H), 6.65 (br.d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H).

MS *m/z*: 311 (M^+), 296, 294, 270, 255, 220, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{29}NO$ 311.2249, found 311.2237.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{29}NO$: C, 80.98; H, 9.38; N, 4.50. Found: C, 81.08; H, 9.38; N, 4.52.

$[\alpha]_D^{20}$ -40.7 ° (*c* 1.04, $CHCl_3$) (90% ee).

(1*S*,4*R*,6*S*,8*S*,11*R*)-3-Benzyl-6-isopropenyl-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecane (**86**)

アルコール **85** (9.1 mg, 0.029 mmol) 及び DMAP (10.2 mg, 0.087 mmol) をアセトニトリル (0.5 ml) に溶解し、氷冷下 phenoxythiocarbonyl chloride (6.0 ml, 0.044 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で精製することにより、チオカーボネート体が得られた。このチオカーボネート体をトルエン (1.0 ml) に溶解し、AIBN (1.0 mg, 0.0058 mmol) 及びトリブチルチンヒドリド (0.06 M solution in toluene, 1.0 ml, 0.058 mmol) を室温で加えて、75 °C で 1.5 時間攪拌した。室温まで放冷後減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40) で精製することにより、**86** が 5.7 mg (67%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1644, 1603 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (s, 3H), 1.22-1.82 (m, 7H), 1.70 (s, 3H), 1.89-2.20 (m, 4H), 2.25 (ddd, *J* = 1.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 2.48-2.63 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.69 (br.s, 2H), 7.12-7.34 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 151.33, 140.62, 128.38, 128.15, 126.44, 107.96, 71.71, 63.39, 58.32, 48.59, 48.45, 47.22, 34.25, 33.14, 32.97, 31.58, 30.43, 26.39, 21.20.

MS *m/z*: 295 (M^+), 204, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{29}N$ 295.2300, found 295.2200.

Anal. Calcd for its picrate $C_{27}H_{32}N_4O_7$: C, 61.82; H, 6.15; N, 10.68. Found: C, 61.67; H, 6.25; N, 10.52. (m.p. of picrate: 149.0-150.0 °C, recryst. from Et_2O.)

(1*S*,4*R*,8*S*,11*R*)-3-Benzyl-6-isopropyl-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undec-5-ene (**87**), (1*S*,4*R*,8*S*,11*R*)-3-Benzyl-6-isopropyl-11-methyl-3-azatricyclo-[6.2.1.$0^{4,11}$]undec-6-ene (**88**) and (1*S*,4*R*,8*S*,11*R*)-3-Benzyl-6-isopropylidene-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecane (**89**)

アミン **86** (27.2 mg, 0.092 mmol) 及びトシル酸 (39.3 mg, 0.20 mmol) をジクロロエタン (2.5 ml) に溶解し、8 日間還流させた。室温まで放冷後酢酸エチルで希釈し、10% NaOH (2.0 ml) 及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40) で精製することにより、**87** が 12.6 mg (46%) の白色結晶として、**88** が 6.9 mg (25%) の無色油状物質として、また **89** が 3.3 mg (12%) の白色結晶として得られた。

(**87**)

m.p.: 39.5-40.0 °C (recryst. from hexane at -78 °C).

IR (KBr) ν: 1671 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 2.16-2.31 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 144.42, 140.58, 128.51, 127.94, 126.35, 116.24, 69.15, 60.02, 58.36, 49.96, 49.47, 45.92, 35.26, 33.07, 32.24, 27.45, 27.05, 21.25, 21.00.

MS *m/z*: 295 (M^+), 280, 252, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{29}N$ 295.2300, found 295.2282.

Anal. Calcd for its picrate $C_{27}H_{32}N_4O_7$: C, 61.82; H, 6.15; N, 10.68. Found: C, 61.66; H, 6.21; N, 10.66. (m.p. of picrate: 123.0-125.0 °C, recryst. from Et_2O.)

(**88**)

IR (neat) ν: 1605 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.46-1.80 (m, 3H), 1.89-2.06 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 3H), 2.16 (dd, *J* = 3.3, 9.3 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 2.1, 4.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 1.5, 9.3 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.38 (br.dd, *J* = 2.5, 2.5 Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 140.67, 137.93, 128.35, 128.02, 126.37, 121.18, 69.50, 60.79, 58.23, 49.10, 48.81, 47.28, 35.15, 34.73, 32.83, 26.81, 25.11, 21.58, 21.23.

MS *m/z*: 295 (M^+), 280, 252, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{29}N$ 295.2300, found 295.2298.

Anal. Calcd for its picrate $C_{27}H_{32}N_4O_7$: C, 61.82; H, 6.15; N, 10.68. Found: C, 61.79; H, 6.21; N, 10.58. (m.p. of picrate: 152.0-154.0 °C, recryst. from Et_2O.)

(**89**)

m.p.: 27.5-28.0 °C (recryst. from hexane at -78 °C).

IR (KBr) ν: 1604 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (s, 3H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.08 (dd, *J* = 7.2, 9.1 Hz, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 140.71, 128.36, 128.00, 126.90, 126.35, 122.73, 71.67, 61.03, 57.83, 50.33, 47.40, 33.82, 32.74, 30.05, 27.27, 26.96, 20.10, 20.03.

MS *m/z*: 295 (M^+), 280, 204, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{29}N$ 295.2300, found 295.2278.

Anal. Calcd for its picrate $C_{27}H_{32}N_4O_7$: C, 61.82; H, 6.15; N, 10.68. Found: C, 61.49; H, 6.19; N, 10.52. (m.p. of picrate: 175.5-176.0 °C, recryst. from AcOEt-hexane.)

(1*S*,4*S*,5*S*,6*S*,8*S*,11*R*)-3-Benzyl-6-isopropyl-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-5-ol (**90**)

アミン **87** (13.2 mg, 0.04 mmol) を diglyme (0.5 ml) に溶解し、氷冷下 BH_3·THF コンプレックス (1.10 M solution in THF, 0.41 ml, 0.40 mmol) をゆっくりと加えた。氷冷下で 1 時間攪拌した後トリメチルアミンオキシド·10水和物 (134.0 mg, 1.20 mmol) を加えて昇温し、30 分間還流した。室温まで放冷して水を加え、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝ 1：10) で精製することにより、**90** が 14.6 mg (quant.) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 3375 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08-1.95 (m, 10H), 2.06 (dd, *J* = 7.9, 9.2 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.05-7.35 (m, 5H).

MS *m/z*: 313 (M^+), 296, 270, 222, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{31}NO$ 313.2406, found 313.2386.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{34}N_4O_8$: C, 59.77; H, 6.32; N, 10.33. Found: C, 59.60; H, 6.29; N, 10.34. (m.p. of picrate: 191.5-192.5 °C, recryst. from Et_2O.)

(1*S*,4*S*,5*S*,6*S*,8*S*,11*R*)-3-Benzyloxycarbonyl-6-isopropyl-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-5-ol (**90** から N- カーバメート体への変換)

アミノアルコール **90** (97.3 mg, 0.31 mmol) を酢酸 (3.0 ml) に溶解し、アルゴン気流下 10% パラジウム炭素 (95.3 mg) を加え、水素ガス気流下室温で 4 時間攪拌した。10% パラジウム炭素を自然濾過により除き、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をベンゼンで 3 回共沸した後 CH_2Cl_2 (3.0 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (855.3 mg, 6.2 mmol) 及びベンジルオキシカルボニルクロリド (Z-Cl, 0.47 ml, 3.1 mmol) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後氷冷下水を加えた。酢酸エチルで希釈した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝1：10) で精製することにより、N- カーバメート体が 92.3 mg (83%) の無色透明結晶として得られた。

m.p.: 91.5-92.5 °C (recryst. from hexane at -78 °C).

IR (KBr) ν: 3439 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.13-2.02 (m, 11H), 3.03 (dd, *J* = 7.3, 11.2 Hz, 1H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.4, 11.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.25-7.42 (m, 5H).

MS *m/z*: 357 (M^+), 266, 222, 204, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{22}H_{31}NO_3$ 357.2304, found 357.2325.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{31}NO_3$: C,73.92; H, 8.74; N, 3.92. Found: C, 73.77; H, 8.90; N, 3.80.

(1*S*,4*S*,5*S*,6*S*,8*S*,11*R*)-6-Isopropyl-3,11-dimethyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-5-ol (**91**)

N-カーバメート体 (40.9 mg, 0.11 mmol) をエーテル (1.0 ml) に溶解し、氷冷下水素化アルミニウムリチウム (42.5 mg, 1.11 mmol) をゆっくりと加えた。0 °C で 1 時間攪拌した後過剰の水素化アルミニウムリチウムを失活させるため硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて室温で 5 時間攪拌した。上澄みをピペットで吸い取り、残ったアルミニウムの残渣にまたエーテルを加え攪拌した後に再び上澄みをピペットで吸い取り、この操作を 5 回繰り返した。得られた上澄み液を減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で精製することにより、**91** が 24.0 mg (92%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 3385 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.13-2.02 (m, 11H), 1.20 (s, 3H), 2.23 (dd, *J* = 7.2, 9.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 1.1, 9.3 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 81.34, 70.59, 61.08, 51.88, 51.39, 47.46, 47.39, 41.93, 34.14, 31.91, 31.11, 28.90, 25.27, 20.89, 17.48.

MS *m/z*: 237 (M^+), 222, 220, 194 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{15}H_{27}NO$ 237.2092, found 237.2073.

Anal. Calcd for its picrate $C_{21}H_{30}N_4O_8$: C, 54.07; H, 6.48; N, 12.01. Found: C, 53.89; H, 6.48; N, 11.92. (m.p. of picrate: 160.5-161.5 °C, recryst. from AcOEt-hexane at 0 °C.)

(1*S*,4*S*,8*S*,11*R*)-6-Isopropyl-3,11-dimethyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-5-one (**91** からケトン体への変換)

アミノアルコール **91** (24.0 mg, 0.1 mmol) をアセトン (1.0 ml) に溶解し、氷冷下 Jones reagent (0.8 N, 1.25 ml) を加えた。室温で 6.5 時間攪拌した後氷冷下イソプロパノール (1.0 ml) を加えた。酢酸エチルを加えて希釈した後に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 30) で精製することにより、ケトン体が 21.4 mg (91%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1705 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, mixture of the epimers) δ: 0.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 6/3 H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3/3 H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3/3 H), 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 6/3 H), 1.08 (s, 6/3 H), 1.15 (s, 3/3 H), 2.02 (s, 3/3 H), 2.14 (s, 6/3 H), 1.44-2.52 (m, 35/3 H), 2.74-2.99 (m, 4/3 H).

MS *m/z*: 235 (M^+), 220, 207, 192, 164, 96 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{15}H_{25}NO$ 235.1937, found 235.1920.

(1*S*,4*S*,6*R*,8*S*,11*R*)-6-Isopropyl-3,11-dimethyl-6-phenylseleno-3-azatricyclo-[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-5-one (セレネニル体)

ジイソプロピルアミン (0.42 ml, 2.99 mmol) を THF (2.0 ml) に溶解し、-78 °C で BuLi (1.61 M solution in hexane, 1.70 ml, 2.72 mmol) を加えた。-78 °C で 40 分間攪拌した後 -78 °C で HMPA (2.0 ml) を加え、更に THF (1.5 ml) に溶解したケトン体 (319.7 mg, 1.36 mmol) を加えた。0 °C で 30 分間攪拌した後 THF (2.5 ml) に溶解したフェニルセレネニルブロミド (705.0 mg, 2.99 mmol) を 0 °C で加えて室温で 1.5 時間攪拌した。0 °C で 1.0 ml の水を加えた後酢酸エチルを加えて希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 30, 1 : 20 as gradient elution) で精製することにより、セレネニル体が 466.2 mg (88%) の無色油状物質として得られ、更に 17.3 mg (5%) のケトン体を回収した。

IR (neat) ν: 1684 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.46-1.65 (m, 3H), 1.72 (dd, *J* = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 1.79-2.18 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.26 (dd, *J* = 6.6, 8.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 13.3, 13.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22-7.56 (m, 5H).

(1*S*,4*S*,8*S*,11*R*)-6-Isopropyl-3,11-dimethyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undec-6-en-5-one (**51**)

セレネニル体 (524.3 mg, 1.34 mmol) を THF (14 ml) に溶解し、-40 °C で mCPBA (80% purity, 348.4 mg, 1.62 mmol) を加えた。-40 °C で 1 時間攪拌した後室温まで昇温し、更に 15 分間攪拌した。飽和重曹水を加えてアルカリ性とした後酢酸エチルを加えて希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ベンゼン = 1 : 30) で精製することにより、**51** が 228.7 mg (73%) の無色油状物質として得られ、更にセレネニル体を 66.6 mg (13%) 回収した。

IR (neat) ν: 1669 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.62-2.02 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.05-2.22 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 8.6, 9.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 0.9, 9.7 Hz, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 199.34, 141.97, 141.06, 79.99, 64.69, 53.48, 50.28, 48.30, 41.35, 34.15, 33.94, 26.65, 26.39, 22.04, 21.38.

MS *m/z*: 233 (M^+), 205, 190, 162, 96 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{15}H_{23}NO$ 233.1780, found 233.1799.

(1*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*R*)-6-Isopropyl-3,11-dimethyl-7-vinyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-5-one (**92**)

ブロモベンゼン (1.9 ml, 18 mmol) をエーテル (15 ml) に溶解し、室温で細かく切断したリチウムワイヤー (300 mg, 43 mmol) を加えた。反応液は徐々に還流し、そのまま 30 分間攪拌することにより、フェニルリチウムエーテル溶液 (1.05 M) を調製した。

テトラビニルすず (0.23 ml, 1.25 mmol) に先に調製したフェニルリチウム (1.05 M solution in Et_2O, 4.8 ml, 5.04 mmol) を室温で加えて 30 分間攪拌した。

CuCN (62.9 mg, 0.7 mmol) をトルエン共沸して湿気を取り除いたのちエーテル (1.5 ml) を加え、-78 °C で先に調製したビニルリチウム (1.05 M solution in Et_2O, 1.35 ml, 1.42 mmol) を加えた。0 °C で 5 分間攪拌した後 THF (3.0 ml) に溶解したエノン **51** (81.7 mg, 0.35 mmol) を -78 °C で加え、-50 °C で 1 時間攪拌した。-50 °C で飽和塩化アンモニウム (1.0 ml) を加えた後室温まで昇温し、酢酸エチルを加えて希釈した。有機層を分離した後水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：30) で精製することにより、**92** が 81.3 mg (89%) の無色油状物質として得られた。

m.p.: 31.0-32.0 °C (recryst. from hexane at -78 °C).

IR (neat) ν: 1699 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.44-2.20 (m, 8H), 2.09 (s, 1H), 2.25 (dd, *J* = 7.2, 9.0 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 9.9, 11.0, 11.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 2.2, 16.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 2.2, 9.9 Hz, 1H), 5.34 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 16.6 Hz, 1H).

MS *m/z*: 261 (M^+), 233, 218, 190, 96 (bp).

(1*S*,4*R*,7*S*,8*S*,11*R*)-6-Isopropyl-7-methoxycarbonyl-3,11-dimethyl-3-azatricyclo-[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-5-one (**93**)

40% KOH (50 ml) - Et_2O (50 ml) 混液中に 0 °C で *N*-nitroso-*N*-methylurea (25 g) を加えてそのまま 30 分間攪拌してジアゾメタン溶液を調製した。

ビニル体 **92** (5.3 mg, 0.02 mmol) を 60% 酢酸水溶液 (0.5 ml) に溶解し、触媒量の RuO_2 (1.0 mg 以下) 及び過ヨウ素酸 (45 mg, 0.2 mmol) の 60% 酢酸溶液 (1.0 ml) を室温でゆっくりと加えた。反応は一時茶色になるがすぐに黄色となり、この黄色が持続したので 1.0 ml のイソプロパノールを加えた後メタノールを用いて濾過し、ベンゼン共沸により酢酸及び水を留去し、目的とするアミノ酸を含む残渣を得た。この残渣をメタノール (2.0 ml) に溶解し、氷冷下先に調製したジアゾメタン溶液 (15.0 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で精製することにより、**93** が 1.9 mg (32%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1736, 1705 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.50-1.90 (m, 5H), 1.97-2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.1, 11.1 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).

MS *m/z*: 293 (M^+), 265, 250, 222, 206, 109 (bp).

(1*S*,4*R*,6*S*,8*S*,9*R*,11*S*)-3-Benzyl-6-isopropenyl-9-((*S*)-methoxyphenyltrifluoro-methylacetoxy)-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecane (**94**), and (1*R*,4*S*,6*R*,8*R*,9*S*,11*R*)-3-Benzyl-6-isopropenyl-9-((*S*)-methoxyphenyltrifluoro-methylacetoxy)-11-methyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecane (**95**)

アルコール体 **85** (24.8 mg, 0.08 mmol) 及びピリジン (0.13 ml, 1.60 mmol) を CH_2Cl_2 (1.0 ml) に溶解し、氷冷下 (*S*)-(-)-MTPA-Cl (0.15 ml, 0.80 mmol) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下水 (1.0 ml) を加えた後に酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した後に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5) で精製することにより、**94** 及び **95** がジアステレオマーの混合物として 41.5 mg (quant.) の無色油状物質として得られた。このとき ^{1}H-NMR を測定したところその混合比は **94** : **95** = 95 : 5 であった。この混合物は分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 50) を行なうことにより分離した。

(**94**)

IR (neat) ν: 1744, 1644 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.35 (ddd, *J* = 2.2, 11.7, 14.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.75 (ddd, *J* = 8.8, 10.3, 12.4 Hz, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 3.6, 7.1, 14.5 Hz, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 7.7, 8.6, 8.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.12 (dd, *J* = 7.7, 9.5 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 6.9, 8.6, 12.4 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 5.36 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 10.3 Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 10H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 166.4, 150.6, 139.6, 132.6, 130.0, 128.6, 128.4, 128.2, 127.2, 126.7, 124.9, 122.0, 108.1, 79.0, 69.7, 59.1, 57.7, 55.4, 49.0, 44.4, 36.8, 34.1, 27.7, 26.2, 22.8, 21.0.

MS *m/z*: 527 (M^+), 512, 436, 338, 310, 294, 91 (bp), 77.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{31}H_{36}NF_3O_3$ 527.2648, found 527.2695.

(**95**)

IR (neat) ν: 1740, 1644 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (s, 3H), 1.36 (ddd, *J* = 2.4, 11.8, 13.0 Hz, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.68 (br.s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.05 (dd, *J* = 2.4, 3.7 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.12 (dd, *J* = 7.2, 9.5 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 6.5, 8.5, 12.4 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.33 (ddd, *J* = 6.5, 9.8, 12.8 Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 10H).

MS *m/z*: 527 (M^+), 512, 436, 338, 310, 294, 91 (bp), 77.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{31}H_{36}NF_3O_3$ 527.2648, found 527.2646.

N-Allyl-*N*-benzyl-2-cyclohexen-1-ylamine (**96**)

アミン **12** (500.0 mg, 2.67 mmol) をアセトニトリル (25 ml) に溶解し、炭酸カリウム (743.2 mg, 5.34 mmol) を加え、氷冷下アリルブロミド (0.35 ml, 4.0 mmol) を加えた。室温で 14 時間攪拌した後アセトニトリルを留去し酢酸エチルで希釈し水を加えた。有機層を分離した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20) で精製することにより、**96** が 570.0 mg (94%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1642, 1603 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08-2.16 (m, 6H), 2.84-3.22 (m, 2H), 3.22-3.60 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.88-5.32 (m, 2H), 5.76-6.08 (m, 3H), 7.04-7.68 (m, 5H).

MS *m/z*: 227 (M^+), 186, 136, 91 (bp), 81.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{21}N$ 227.1674, found 227.1655.

Anal. Calcd for its picrate $C_{22}H_{24}N_4O_7$: C, 57.84; H, 5.29; N, 12.27. Found: C, 57.80; H, 5.33; N, 12.23. (m.p. of picrate: 116.0-117.0 °C, recryst. from Et_2O.)

(3*R**,3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-methylperhydroindole (**98**)

一般的調製法に従い、ジエン **96** (49.9 mg, 0.22 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (84.4 mg, 0.29 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.34 ml, 0.55 mmol) から室温で 2.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 10% HCl (1.0 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。氷冷下で炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40, 1 : 5) で精製することにより、**98** が 45.0 mg (89%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.48-1.70 (m, 7H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 4.9, 4.9, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 8.1, 8.8 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H).

MS *m/z*: 229 (M^+), 186, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{23}N$ 229.1831, found 229.1828.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{26}N_4O_7$: C, 57.64; H, 5.72; N, 12.22. Found: C, 57.54; H, 5.81; N,

12.10.

(3*R**,3a*R**,7a*R**)-3-Methyl-1-tosylperhydroindole (**99**)

アミン **98** (14.2 mg, 0.062 mmol) 及び 10% Pd-charcoal (14.4 mg) を酢酸 (0.5 ml) に懸濁し、水素気流下室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾過した後ベンゼン共沸を行なって酢酸を留去した。得られた残渣を CH_2Cl_2 (0.5 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (171.9 mg, 1.24 mmol)、DMAP (1.7 mg, 0.012 mmol)、Ts-Cl (118.0 mg, 0.62 mmol) の順に加えて、室温で 21 時間攪拌した。氷冷下水を加えた後酢酸エチルで希釈し、有機層を分離後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：15) で精製することにより、**99** が 10.0 mg (55%) の白色結晶として得られた。

m.p.: 118.0-119.0 °C (recryst. from Et_2O).

IR (KBr) ν: 1600, 1335, 1155 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.08-1.73 (m, 3H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 7.5, 9.4 Hz, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 6.3, 6.3, 10.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

MS *m/z*: 293 (M^+), 278, 250, 155, 138, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{23}NO_2S$ 293.1450, found 293.1465.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{23}NO_2S$: C, 65.49; H, 7.90; N, 4.77; S, 10.93. Found: C, 65.72; H, 7.91; N, 4.80; S, 11.06.

(3*R**,4*S**,9*S**)-1-Benzyl-3-methylperhydroindole (**104**) and (1*R**,3a*S**,7a*S**)-1-Benzyl-2-methyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**105**)

Cp_2ZrCl_2 (84.1 mg, 0.29 mmol) を THF (0.5 ml) に懸濁させ、-78 °C に冷却後 BuLi (1.63 M solution in hexane, 0.34 ml, 0.55 mmol) をゆっくりと加えた。-78 °C で 1 時間攪拌した後にジエン **96** (50.1 mg, 0.22 mmol) の THF (1.0 ml) 溶液を -78 °C で加え 0 °C で 3 時間攪拌した後に、同温で 10% HCl (1.0 ml) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、有機層を分離後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：20) で精製することにより 、**98** が 17.3 mg (34%) の無色油状物質として、また **104** 及び **105** が 9.5 mg (**104**: 12%, **105**: 7%, by NMR analysis) の混合物として得られた。尚、**104** 及び **105** はこの実験からは分離不可能な混合物として得られるが、**105** は後の第 4 章で述べる触媒反応によって、**104** は次項の実験によってそれぞれ単一物質として得られる。

(**104**)

IR (neat) ν: 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.08-1.92 (m, 9H), 2.10-2.29 (m, 1H), 2.45 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 7.15-7.41 (m, 5H).

MS *m/z*: 229 (M^+), 214, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{23}N$ 229.1830, found 229.1829.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{23}N$: C, 83.79; H, 10.11; N, 6.11. Found: C, 83.66; H, 10.25; N, 5.71.

(**105**)

IR (neat) ν: 1650, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 1H), 2.13-2.39 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 1.9, 6.4 Hz, 1H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 5.7, 5.9, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.57 (dddd, *J* = 2.0, 2.0, 3.4, 10.0 Hz, 1H), 5.83 (dddd, *J* = 1.3, 3.3, 4.6, 10.0 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 5H).

MS *m/z*: 227 (M^+), 212, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{21}N$ 227.1674, found 227.1686.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}N$: C, 84.53; H, 9.31; N, 6.16. Found: C, 84.63; H, 9.47; N, 6.04.

(3*R**,4*S**,9*S**)-1-Benzyl-3-methylperhydroindole (**104**)

アミン **105** (35.7 mg, 0.16 mmol) 及び 10% Pd-charcoal (36.2 mg) を酢酸 (3.0 ml) に溶解し水素気流下室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾過して除いた後にベンゼン共沸を行なって酢酸を留去した。得られた残渣を CH_2Cl_2 (3.0 ml) に溶解し氷冷下炭酸カリウム (221.0 mg, 1.6 mmol) 及びベンジルブロミド (0.095 ml, 0.8 mmol) を加えて室温で 7 時間攪拌した。水 (2.0 ml) を加えた後に酢酸エチルで希釈し、水層を分離後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 8) で精製することにより 、**104** が 29.4 mg (80%) の無色油状物質として得られた。

(1*R**,4*R**,8*S**,11*S**)-3-Benzyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecan-9-one (**109**)

一般的調製法に従い、ジエン **96** (49.6 mg, 0.22 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (84.6 mg, 0.29 mmol) 及び BuLi (1.62 M solution in hexane, 0.34 ml, 0.55 mmol) から室温で 1.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液を一酸化炭素気流下室温で 17.5 時間攪拌した。

10% HCl (1.0 ml) を加えて室温で更に 30 分間攪拌後氷冷下炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 5：1) で精製することにより、**109** が 52.9 mg (94%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1740 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02-1.30 (m, 3H), 1.48-1.84 (m, 3H), 2.02 (dd, *J* = 13.2, 16.0 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 12.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 2.5, 7.9 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 2.5, 16.0 Hz, 1H), 2.42-2.63 (m, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 9.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 220.70, 140.27, 128.79, 128.11, 126.83, 60.50, 57.63, 56.99, 49.18, 46.45, 42.91, 39.39, 31.31, 23.30, 22.15.

MS *m/z*: 255 (M^+), 178, 164, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{17}H_{21}NO$ 255.1623, found 255.1600.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}NO$: C, 79.96; H, 8.29; N, 5.49. Found: C, 80.06; H, 8.40; N, 5.53.

(1*R**,4*R**,8*S**,11*S**)-3-(*p*-Nitrobenzenesulfonyl)-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]-undecan-9-one (**110**)

ケトン **109** (315.4 mg, 1.24 mmol) 及び 10% Pd-charcoal (302.1 mg) をメタノール (12 ml) に溶解し、水素気流下室温で 8 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、溶媒を留去した。得られた残渣を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (0.46 ml, 4.96 mmol)、DMAP (178.0 mg, 1.24 mmol)、*p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (630.0 mg, 2.48 mmol) の順に加えて、室温で 9.5 時間攪拌した。氷冷下で水 (2.0 ml) を加えた後酢酸エチルで希釈し、水層を分離した後飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：2) で精製することにより、**110** が 41.5 mg (10%) の無色結晶として得られた。

m.p.: 213.0-214.5 °C (recryst. from acetonitrile at 5 °C).

IR (KBr) ν: 1740, 1525, 1345, 1160 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03-1.89 (m, 6H), 2.00 (dd, *J* = 13.0, 15.9 Hz, 1H), 2.16-2.31 (m, 1H), 2.41-2.71 (m, 3H), 2.90 (dd, *J* = 8.1, 10.9 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 9.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 5.7, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

MS *m/z*: 350 (M^+), 220, 186, 164, 41 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{18}N_2O_5$ 350.0937, found 350.0942.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{18}N_2O_5$: C, 54.85; H, 5.18; N, 7.99; S, 9.15. Found: C, 54.60; H, 5.22; N, 7.79; S, 9.18.

【第 4 章】

(1*R**,3a*S**,7a*S**)-1-Benzyl-2-methyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**105**) and (3*R**,3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-methylperhydroindole (**98**) (触媒反応の一般的処方)

ジエン **96** (100.3 mg, 0.44 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (13.8 mg, 0.044 mmol) を THF (1.5 ml) に溶解し、氷冷下 BuMgBr (0.88 M solution in THF, 1.50 ml, 1.32 mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。氷冷下 10% HCl (1.0 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した後酢酸エチルで希釈し炭酸カリウムでアルカリ性とした後に水層を除いた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40, 1 : 10, 1 : 0 as gradient elution) で精製することにより、**96** が 31.7 mg (32%) の無色油状物質として、**105** が 31.7 mg (32%) の無色油状物質として、**98** が 11.7 mg (12%) の無色油状物質として、また **12** が 6.7 mg (8%) の黄色油状物質として得られた。

(1*R**,3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-deuteriomethyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**116**)and (3*R**,3a*R**,4*S**,7a*R**)-1-Benzyl-5-deuterio-3-methylperhydroindole (**117**)

ジエン **96** (50.3 mg, 0.22 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (6.5 mg, 0.022 mmol) を THF (0.75 ml) に溶解し、氷冷下 BuMgBr (0.85 M solution in THF, 0.78 ml, 0.66 mmol) を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。氷冷下 10% DCl/D_2O (1.0 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した後酢酸エチルで希釈し炭酸カリウムでアルカリ性とした後に水層を除いた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40, 1 : 10, 1 : 0 as gradient elution) で精製することにより、**116** が 27.8 mg (55%) の無色油状物質として、**117** が 5.7 mg (11%) の無色油状物質として、また **12** が 7.0 mg (17%) の黄色油状物質として得られた。

(116)

IR (neat) ν: 1650, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91 (br.d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 1H), 2.13-2.39 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 1.9, 6.4 Hz, 1H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.7, 5.9, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.57 (dddd, J = 2.0, 2.0, 3.4, 10.0 Hz, 1H), 5.83 (dddd, J = 1.3, 3.3, 4.6, 10.0 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 5H).

MS *m/z*: 228 (M^+), 212, 137, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{20}ND$ 228.1736, found 228.1741.

(117)

IR (neat) ν: 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.48-1.70 (m, 6H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 4.9, 4.9, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 8.1, 8.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H).

MS *m/z*: 230 (M^+), 215, 187, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{22}ND$ 230.1893, found 230.1889.

(3*R**,3a*S**,7a*S**)-1-Benzyl-3-iodomethyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**124**)

ジエン **96** (49.6 mg, 0.22 mmol)、 Cp_2ZrCl_2 (6.6 mg, 0.022 mmol) を THF (0.75 ml) に溶解し、氷冷下 BuMgBr (0.85 M solution in THF, 0.78 ml, 0.66 mmol) を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。氷冷下 THF (4.0 ml) に溶解したヨウ素 (223.0 mg, 0.88 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。氷冷下 20% $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (2.0 ml) を加えたのちに酢酸エチルで希釈し炭酸カリウムを加えてアルカル性とした。水層を除いた後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 40, 1 : 5, 1 : 0 as gradient elution) で精製することにより、**124** が 33.2 mg (43%) の無色油状物質として、**105** が 6.5 mg (13%) の無色油状物質として、また **12** が 6.5 mg (16%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1650, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.70 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 7.2, 9.1 Hz, 1H), 2.59-2.78 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 5.0, 9.1 Hz, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 6.5, 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 5.58 (br.d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.81-5.96 (m, 1H), 7.08-7.38 (m, 5H).

MS *m/z*: 353 (M^+), 226, 212, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{20}NI$ 353.0641, found 353.0633.

(3*S**,3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-hydroxymethyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**125**)

ジエン **96** (49.9 mg, 0.22 mmol)、 Cp_2ZrCl_2 (6.4 mg, 0.022 mmol) を THF (0.75 ml) に溶解し、氷冷下 BuMgBr (0.85 M solution in THF, 0.78 ml, 0.66 mmol) を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。-78 °C で反応容器を酸素雰囲気下に変え -78 °C で 2 時間攪拌した。-78 °C で水 (1.0 ml) を加えて室温まで徐々に昇温し、室温で30 分間攪拌した。酢酸エチルを加えて希釈し、水層

を分離した後に有機層を飽和食塩水で希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10, 1 : 5, 2 : 1, 1 : 0 as gradient elution) で精製することにより 、**125** が 22.1 mg (41%) の無色油状物質として、また **105** が 6.2 mg (12%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 3350, 1650, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.66-1.78 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.43 (dd, *J* = 7.0, 9.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 5.4, 5.4, 8.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 2.84-2.95 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 4.5, 10.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 5.0, 10.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.67-5.76 (m, 1H), 5.87-5.96 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H).

MS *m/z*: 243 (M^+), 212, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{16}H_{21}NO$ 243.1623, found 243.1626.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{21}NO$: C, 78.97; H, 8.70; N, 5.76. Found: C, 79.01; H, 8.86; N, 5.54.

(3*S**,3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**126**)

ジエン **96** (49.8 mg, 0.22 mmol)、 Cp_2ZrCl_2 (6.4 mg, 0.022 mmol) を THF (0.75 ml) に溶解し、氷冷下 BuMgBr (0.85 M solution in THF, 0.78 ml, 0.66 mmol) を加えて室温で 6 時間攪拌した。氷冷下ベンズアルデヒド (0.09 ml, 0.88 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下水 (1.0 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した後酢酸エチルで希釈した。水層を分離した後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 50, 1 : 1, 1 : 0 as gradient elution) で精製することにより 、**126** が 20.5 mg (28%) の無色油状物質 (ジアステレオマーの混合物、混合比 = 1 : 1) として、また **105** が 7.0 mg (14%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 3370, 1650, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51-2.59 (m, 8H), 2.53 (dd, *J* = 7.5, 9.1 Hz, 0.5H), 2.55 (dd, *J* = 7.8, 9.5 Hz, 0.5H), 2.61-2.84 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 5.1, 9.6 Hz, 0.5H), 2.75 (dd, *J* = 7.0, 9.1 Hz, 0.5H), 2.86-3.01 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.5H), 3.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5H), 3.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.5H), 3.94 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5H), 4.55-4.70 (m, 1H), 5.50-5.59 (m, 0.5H), 5.59-5.72 (m, 0.5H), 5.77-5.88 (m, 1H), 7.15-7.50 (m, 10H).

MS *m/z*: 333 (M^+), 256, 242, 212, 105, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{23}H_{27}NO$ 333.2092, found 333.2084.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}NO$: C, 82.84; H, 8.16; N, 4.20. Found: C, 82.99; H, 8.39; N, 3.87.

(3*S**,3a*R**,7a*R**)-3-Benzoylmethyl-1-benzyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**127**)

アルコール **126** (4.4 mg, 0.013 mmol) をアセトン (0.5 ml) に溶解し、氷冷下 Jones reagent (8 N, 75 ml) を加えた。室温で1 時間攪拌した後に氷冷下イソプロパノール (2.0 ml) を加えて室温で 10 分間攪拌し、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。水層を分離した後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で精製することにより 、**127** が 4.3 mg (95%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1680, 1640, 1590 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.58-1.73 (m, 2H), 1.77-1.94 (m, 1H), 2.11-2.29 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 6.6, 9.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 4.3, 9.6 Hz, 1H), 2.81-3.01 (m, 4H), 3.12 (dd, *J* = 5.1, 16.9 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.44-5.58 (m, 1H), 5.78-5.91 (m, 1H), 7.16-7.58 (m, 8H), 7.89-7.96 (m, 2H).

MS *m/z*: 331 (M^+), 254, 211, 120, 105, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{23}H_{25}NO$ 331.1936, found 311.1947.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}NO$: C, 83.35; H, 7.60; N, 4.23. Found: C, 83.24; H, 7.79; N, 4.28.

(3*S**,3a*R**,7a*R**)-1-Benzyl-3-(3-butenyl)-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (**128**)

ジエン **96** (847.2 mg, 3.73 mmol)、 Cp_2ZrCl_2 (108.0 mg, 0.37 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、氷冷下 BuMgBr (0.85 M solution in THF, 13.0 ml, 11.2 mmol) を加えて室温で 6.5 時間攪拌した。氷冷下アリルブロミド (1.6 ml, 18.7 mmol) を加えて室温で 10 間攪拌した後に水 (3.0 ml) を加えて酢酸エチルで希釈した。水層を分離した後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 100, 1 : 50, 1 : 10 as gradient elution) で精製することにより 、**128** が 246.5 mg (25%) の無色油状物質として、**105** が 261.5 mg (31%) の無色油状物質として、また **96** が 225.0 mg (27%) の無色油状物質として得られた。

IR (neat) ν: 1640, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19-2.08 (m, 5H), 2.08-2.35 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 7.9, 9.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 7.7, 9.6 Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 3.0, 5.3, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.92 (dddd, *J* = 1.1, 1.1, 2.2, 10.2 Hz, 1H), 4.97 (dddd, *J* = 1.1, 1.1, 1.9, 17.3 Hz, 1H), 5.51-5.62 (m, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.78 (dddd, *J* = 6.6, 6.6, 10.2, 17.3 Hz, 1H), 7.18-7.44 (m, 5H).

MS *m/z*: 267 (M^+), 224, 212, 176, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{25}N$ 267.1987, found 267.1968.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{25}N$: C, 85.34; H, 9.42; N, 5.24. Found: C, 85.48; H, 9.46; N, 5.18.

(1*S**,4*R**,8*R**,9*S**,11*R**)-3-Benzyl-9-ethyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecane (**129**)

一般的調製法に従い、**128** (30.3 mg, 0.11 mmol)、Cp_2ZrCl_2 (49.2 mg, 0.17 mmol) 及び BuLi (1.63 M solution in hexane, 0.20 ml, 0.32 mmol) から室温で 5.5 時間攪拌することにより調製したジルコナサイクルの THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 10% HCl (1.0 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。炭酸ナリウムを加えてアルカリ性とした後に酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：100, 1：50, 1：10 as gradient elution) で精製することにより、**129** が 22.0 mg (74%) の無色油状物質として、また **130** が 3.4 mg (11%) の無色油状物質として得られた。

(129)

IR (neat) ν: 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.10-1.28 (m, 2H), 1.32-1.84 (m, 6H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.11 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 2.22-2.52 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 140.84, 128.36, 128.05, 126.35, 64.19, 63.41, 57.92, 45.76, 43.78, 43.09, 41.59, 38.13, 26.79, 26.50, 25.62, 15.49, 12.71.

MS *m/z*: 269 (M^+), 178, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{27}N$ 269.2144, found 269.2166.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{27}N$: C, 84.70; H, 10.10; N, 5.20. Found: C, 84.49; H, 10.23; N, 5.02.

(130)

IR (neat) ν: 1640, 1600 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05-2.36 (m, 7H), 2.45 (dd, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 6.9, 9.5 Hz, 1H), 2.65-2.83 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 3.45 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.25-5.48 (m, 2H), 5.51-5.65 (m, 1H), 5.75-5.87 (m, 1H), 7.15-7.46 (m, 5H).

MS *m/z*: 267 (M^+), 212, 120, 91 (bp).

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{25}N$ 267.1987, found 267.2007.

(1*S**,4*R**,8*R**,9*S**,11*R**)-9-Ethyl-3-tosyl-3-azatricyclo[6.2.1.$0^{4,11}$]undecane (**132**)

アミン **129** (109.1 mg, 0.40 mmol) 及び 10% Pd-C (100.0 mg) を酢酸 (4.0 ml) に懸濁し、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾過して除いた後に溶媒を留去し、ベンゼン共沸を行なった。残渣を CH_2Cl_2 (4.0 ml) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (1.10 g, 8.0 mmol)、DMAP (9.0 mg, 0.07 mmol) 及び TsCl (762.5 mg, 4.0 mmol) を加えた。室温で 19 時間攪拌した後に水 (2.0 ml) を加え、酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウムを加えた。水層を分離した後に有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残留物をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で精製することにより、**132** が 33.4 mg (25%) の白色結晶として得られた。

m.p.: 117.5-118.5 °C (recryst. from acetone).

IR (KBr) ν: 1340 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.15-1.99 (m, 10H), 2.25-2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 6.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 8.7, 10.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

MS *m/z*: 333 (M^+), 178 (bp), 91.

EI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{27}NO_2S$ 333.1762, found 333.1743.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{27}NO_2S$: C, 68.43; H, 8.16; N, 4.20; S, 9.61. Found: C, 68.24; H, 8.29; N, 4.22; S, 9.42.

【文献】

1. Co) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977. Khand, I. U.; Pauson, P. L. *Ibid.* **1976**, 30. Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477. Rh) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Ramasubbu, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 27. Pd) Trost, B. M.; Chen, S.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053. Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781. Ni) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1286. Fe) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 202. W) Hoye, T. R.; Suriano, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1154.
2. Nugent, W. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6422. Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2788. Fagan, P. J.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2310. RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Taber, D. F.; Fagan, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7128. Taber, D. F.; Louey, J. P.; Lim, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2243.
3. a) Negishi, E.-i.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568. b) Negishi, E.-i.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829. c) Negishi, E.-i.; Zhang, Y.; Cederbaum, F. F.; Webb, M. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4080. d) Negishi, E.-i.; Swanson, D. R.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 917. e) Takahashi, T.; Swanson, D. R.; Negishi, E.-i. *Chem. Lett.* **1987**, 623. f) Negishi, E.-i.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336. g) Negishi, E.-i.; Takahashi, T. *Synthesis* **1988**, 1. h) Takahashi, T.; Aoyagi, K.; Hara, R.; Suzuki, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1042. i) Negishi, E.-i.; Takahashi, T. *J. Syn. Org, Chem., Japan* **1989**, *47*, 2. j) Negishi, E.-i.; Swanson, D. R.; Miller, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1631.
4. Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5803. Barr, K. J.; Watson, B. T.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5465. Buchwald, S. L.; King, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 258. Buchwald, S. L.; Fang, Q. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2793. Buchwald, S. L.; Kreutzer, K. A.; Fisher, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4600. Buchwald, S. L.; Lum, R. T.; Fisher, R. A.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9113. Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7411. Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047. Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Lum, R. T.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**,

109, 7137. Buchwald, S. L.; Lucas, E. A.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4396. Buchwald, S. L.; Woods Wannamaker, M.; Watson, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 776. Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; Wood Wannamaker, M.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4486. Buchwald, S. L.; Sayers, A.; Watson, B. T.; Dewan, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3245. Buchwald, S. L.; Lum, R. T.; Dewan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7441.

5. Coles, N.; Whitby, R. J.; Blagg, J. *Synlett* **1990**, 271.
6. Van Wagenen, B. C.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3495. Jensen, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4495.
7. Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1222.
8. Thanedar, S.; Farona, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *235*, 65.
9. Williams, G. M.; Gell, K. I.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3662. Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333. Labinger, J. A.; Hart, D. W.; Seibert III, W. E.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3851. Blackburn, T. F.; Labinger, J. A.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3041.
10. a) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440. Lipshutz, B. H.; Kato, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5647.
    b) Babiak, K. A.; Behling, J. R.; Dygos, J. H.; McLaughlin, K. T.; Ng, J. S.; Kalish, V. J.; Kramer, S. W.; Shone, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7441.
    c) Carr, D. B.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521. Dayrit, F. M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4466.
    d) Negishi, E.-i.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168. Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027. Negishi, E.-i.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254.
11. Yasuda, H.; Kajihara, Y.; Nagasuna, K.; Mashima, K.; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1980**, 719. Yasuda, H.; Kajihara, Y.; Mashima, K.; Nagasuna, K.; Nakamura, K. *Chem. Lett.* **1981**, 671. Akita, M.; Yasuda, H.; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 217. Kai, Y.; Kanehisa, N.; Miki, K.; Kasai, N.; Akita, M.; Yasuda, H.; Nakamura, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3735. Yasuda, H.; Nakamura, A. *J. Syn. Org, Chem., Japan* **1983**, *41*, 814.
12. Mori, M.; Uesaka, N.; Saitoh, F.; Shibasaki, M. submitted for publication.
13. Suzuki, H.; Keimatsu, I.; Ito, K. *Yakugaku zasshi* **1932**, *52*, 1049. *Idem. Ibid.* **1934**, *54*, 801.

14. Chen, K. K.; Chen, A. L. *J. Biol. Chem.* **1935**, *111*, 653. Porter, L. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 441.

15. Inubushi, Y.; Sasaki, Y.; Tsuda, Y.; Yasui, B.; Konka, T.; Matsumoto, J.; Katarao, E.; Nakano, J. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2007. Inubushi, Y.; Ishii, H.; Yasui, B.; Konita, T.; Harayama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1175. Inubushi, Y.; Sasaki, Y.; Tsuda, Y.; Nakano, J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1519.

16. a) Inubushi, Y.; Kikuchi, T.; Ibuka, T.; Tanaka, K.; Saji, I.; Tokane, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1252. Inubushi, Y.; Kikuchi, T.; Ibuka, T.; Tanaka, K.; Saji, I.; Tokane, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 349.

b) Yamada, K.; Suzuki, M.; Hayakawa, Y.; Aoki, K.; Nakamura, H.; Nagase, H.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8278.

c) Kende, A. S.; Bentley, T. J.; Mader, R. A.; Ridge, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4332.

d) Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3599. Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390.

e) Martin, S. F.; Li, W. *J. Org, Chem.* **1989**, *54*, 265. Martin, S. F.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 642.

f) Trost, B. M.; Tasker, A. S.; Rüther, G.; Brandes, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 670.

g) Lee, C. H.; Westking, M.; Livinghouse, T.; Williams, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089.

h) Synthetic approach: Yamamoto, K.; Kawasaki, I.; Kaneko, T. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4859. Borch, R. F.; Evans, A. J.; Wade, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6282. Borch, R. F.; Evans, A. J.; Wade, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1612. Brattesani, D. N.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2165. Connolly, P. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4135. Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1992**, 443.

17. Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

18. Magid, R. M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901.

19. Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3451. Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257.

20. a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. b) Grynkiewicz, G.; Burzynska, H. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2109. c) Henry, J. R.; Marcin, L. R.; McIntosh, M. C.; Scola, P. M.; Davis Harris Jr., G.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709.

21. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1295. Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3769. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4469. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7873. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 774. Ito, H.; Motoki, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8835.

22. Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059.

23. Kabalka, G. W.; Hedgecock Jr., H. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1776.

24. Reich, H. J.; Renga, J. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3313.

25. a) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3519.
b) Mori, M.; Saitoh, F.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **1993**, 213.
c) Uesaka, N.; Saitoh, F.; Mori, M.; Shibasaki, M.; Okamura, K.; Date, T. submitted for publication.

26. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

27. Anderson, W. P.; Edwards, W. D.; Zerner, M. C. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2728. Anderson, W. P.; Cundari, T. R.; Drago, R. S.; Zerner, M. C. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1. Kotzian, M.; Rösch, N.; Schröder, H.; Zerner, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7687 and references cited therein.

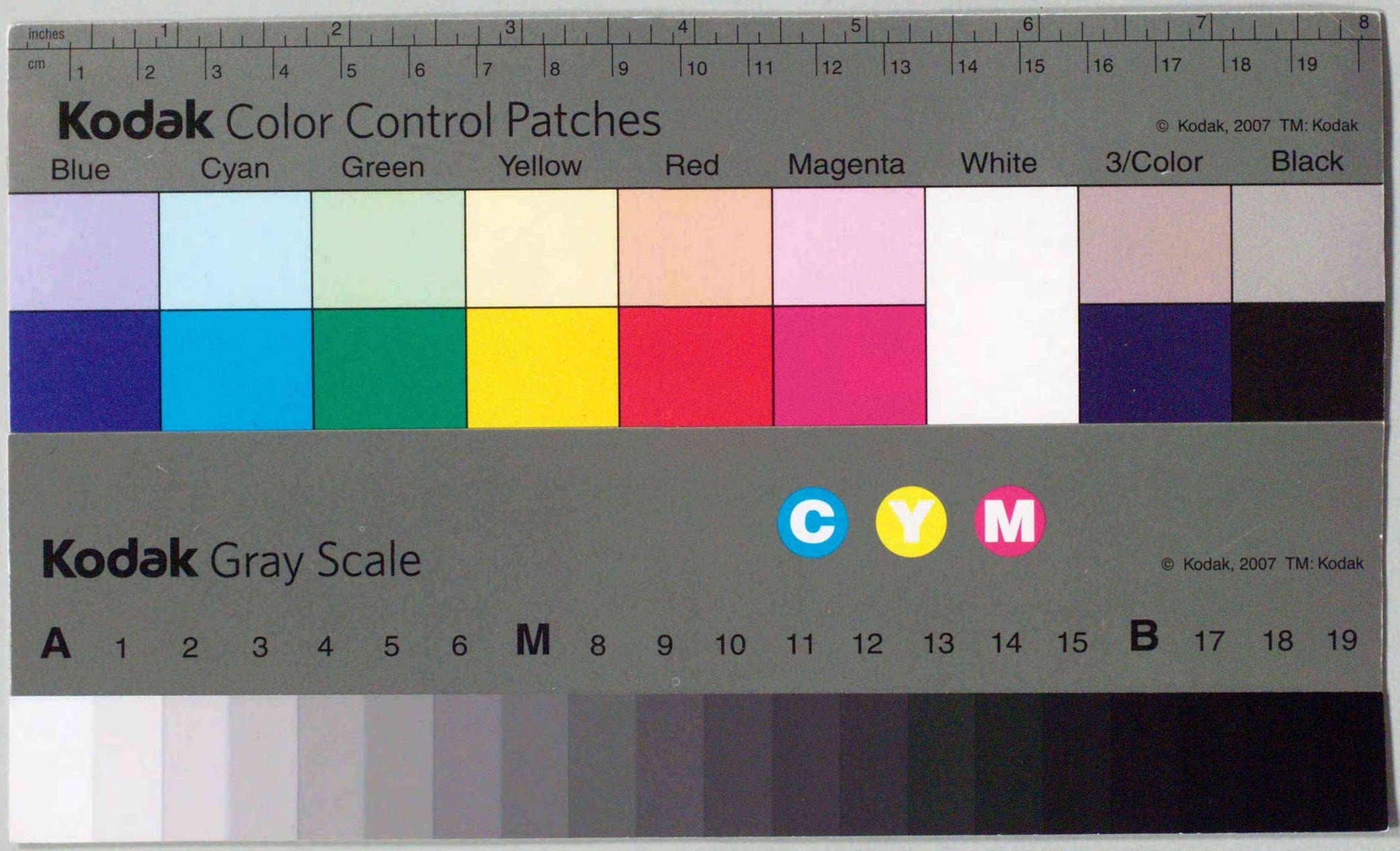
28. a) Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849. Grieco, P. A.; Clark, J. D.; Jagoe, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5488. Smit, W. A.; Buhanjuk, S. M.; Simonyan, S. O.; Shashkov, A. S.; Struchkov, V. T.; Yanovsky, A. I.; Caple, R.; Gynbin, A. S.; Anderson, L. G.; Whiteford, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2105. Keese, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, *31*, 344. J-Grégoire, B.; Brosse, N.; Ianelli, S.; Nardelli, M.; Caubére, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4572. b) Grubbs, R. H.; Miyashita, A. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *161*, 371. c) Miyashita, A. *"Kikan Kagaku Sousetsu, Organic Chemistry of the Early Transition Metals"* **1993**, *17*, 29. d) Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105. e) Nugent, W. A.; Taber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6435.

29. Mori, M.; Saitoh, F.; Uesaka, N.; Okamura, K.; Date, T. submitted for publication.

30. carbomagnesiation: a) Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 43. Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 17. b) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6266. Suzuki, N.; Kondakov, D.Y.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8485. c) Hoveyda, A. H.; Xu, Z. *J. Am.*

Chem. Soc. **1991**, *113*, 5079. Hoveyda, A. H.; Xu, Z.; Morken, J. P.; Houri, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8950. Hoveyda, A. H.; Morken, J. P.; Houri, A. F.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692. Houri, A. F.; Didiuk, M. T.; Xu, Z.; Horan, N. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6614. Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6997. Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237. d) Lewis, D. L.; Muller, P. M.; Whitby, R. J.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6769.

31. Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6268. Wischmeyer, U.; Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7735.
32. ジアルキルジルコノセンの β- 脱離の選択性に関する文献: Negishi, E.-i.; Nguyen, T.; Maye, J. P.; Chouei, D.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2367.
33. Uesaka, N.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. submitted for publication.
34. Maye, J. P.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3359.


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