HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	π-アリルパラジウム錯体を用いたCrinine型アルカロイド類の全合成及びその錯体形成過程の解明
Author(s)	西亦, 豊希
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬学)
Dissertation Number	甲第4726号
Issue Date	1999-03-25
DOI	https://doi.org/10.11501/3151409
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/51589
Type	doctoral thesis
File Information	000000336598.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

π－アリルパラジウム錯体を用いたCrinine型アルカロイド類の全合成及びその錯体形成過程の解明

1999年

北海道大学

西亦豊希

π－アリルパラジウム錯体を用いたCrinine型アルカロイド類の全合成
及びその錯体形成過程の解明

西亦豊希

1999年

北海道大学

謝辞

本研究は１９９６－１９９９年にかけて、北海道大学大学院薬学研究科に於いて行われたものである。

本研究を遂行するに当たり終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究科森　美和子教授に衷心より感謝いたします。

折にふれ討論していただきました、北海道大学大学院薬学研究科　浜田辰雄助教授、西田まゆみ助教授（現広栄化学工業株式会社）、佐藤美洋博士、吉崎浩樹博士に感謝いたします。

本論文を執筆するに当たり適切なる御助言を頂きました、北海道大学大学院薬学研究科　橋本俊一教授、及び中島　誠助教授に深謝いたします。

本研究においては、エックス線結晶構造解析から多くの知見が得られた。共同研究者としてエックス線結晶解析を行っていただきました、千葉大学分析センター　山口健太郎助教授に厚くお礼申し上げます。

有益なる助言をいただくとともに、公私に渡りご支援いただきました精密合成化学分野、及び旧生体分子構造学講座の諸氏に感謝いたします。

また折に触れ暖かく励ましていただきました横浜国立大学工学部物質工学科　大石　武客員教授（現　明治薬科大学学長）、大塚晏央客員教授（現　明治製菓株式会社創薬研究所）、故　飯盛隆昌博士（帝京大学薬学部助教授）を初めとする、機能性分子設計講座の諸氏に感謝いたします。

各種機器スペクトルデータを測定していただきました、北海道大学機器分析センターのオペレーターの方々に感謝いたします。特に中岡和代女史には終夜にわたり核磁気共鳴スペクトルを測定していただきました。ここに感謝いたします。

１９９９年早春　著者記す

目次

序論 1

本論

第一章 crinine 型アルカロイドの全合成計画

第一節 crinine 型ヒガンバナアルカロイドの総論 4

第二節 他のグループによる crinine 型化合物の全合成研究 6

第三節 crinine 型アルカロイドの全合成計画 11

第二章 π－アリルパラジウム中間体を経由する触媒的不斉合成

第一節 触媒的不斉合成の背景とキラルシントンの合成計画 14

第二節 π－アリルパラジウム中間体を経由する触媒的不斉合成 16

第三節 エノール炭酸エステルの開発 19

第三章 π－アリルパラジウム中間体の錯体形成過程の解明

第一節 光学活性パラジウム触媒によるアリル化合物の速度論的光学分割 24

第二節 [Pd(*S*)-binapo(allyl)]錯体の合成と固相における構造 28

第三節 [Pd(*S*)-binapo(allyl)]錯体の溶液中における挙動 35

第四節 光学活性パラジウム触媒を用いたアリルアルコールの合成 43

第四章 crinine 型アルカロイドの全合成

第一節 ルイス酸による 2－アリールシクロヘキセン骨格の転移反応 46

第二節 分子内カルボニルエン反応による *cis*-3a-アリールオクタヒドロインドール骨格の構築 49

第三節 crinine 型アルカロイドの全合成 51

結語 58

実験の部 59

エックス線結晶解析の部 86

参考文献 108

略語表

Ac: acetyl

AIBN: 2,2'-azobisisobutyronitrile

Ar: aryl

BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

BINAPO: 2,2'-bis(diphenylphosphinyloxy)-1,1'-binaphthyl

BPPFA: (*R*)-*N*,*N*-dimethyl-1-[(*S*)-1',2-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine

Bu: butyl

BuLi: butyllithium

(*S*,*S*)-BPPM:(2*S*,4*S*)-1-*tert*-butoxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethyl-pyrrolidine

Cp: cyclopentadienyl

DIOP: 4,5-bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane

DMF: *N*,*N*-dimethylformamide

DMSO: dimethyl sulfoxide

dba: dibenzylideneacetone

DEAD: diethyl azodicarboxylate

dppb: 1,4-bis(diphenylphosphino)butane

ee: enantiomeric excess

Et: ethyl

LAH: lithium aluminum hydride

MAD: methylaluminum bis(2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenoxide)

Me: methyl

Me-DuPHOS: (–)-1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholano]benzene

MS: molecular sieves

Ms: methanesulfonyl

Nu: nucleophile

Ph: phenyl

py: pyridine

SiO_2: silica gel

Tf: trifluoromethanesulfonyl

THF: tetrahydrofuran

TLC: thin layer chromatography

TMS: trimethylsilyl

Ts: p-toluenesulfonyl

Xyl: 3,5-dimethylphenyl

序論

有機合成化学の進歩は一昔前には到底不可能と考えられていた巨大分子、或いは複雑な天然物の合成も可能としてきた。しかしそれらの殆どは多くの物量を投資することで得られた成果であるために真に実用的なものは少なく、またその成功によって小分子の合成法が飛躍的に進歩したとは言い難い。

このことを顕著に表しているのが医薬品である。それは有機合成化学を初めとするあらゆる分野の英知を集約した高度なテクノロジーの結晶である。しかしこれを光学活性体として製造する場合、ラセミ体の光学分割が主として用いられるために、等量得られる不必要な鏡像異性体を全て廃棄するということを未だもって行わざるを得ない。１キログラムの医薬品を製造するのに１０キログラムの産業廃棄物が生成すると言われる現状に於いて、全ての医薬品を光学活性体として合成するという将来的な目標に対しては今後あらゆる努力が要求される。光学活性化合物の合成においては、新しい不斉合成反応の開発をも視野に含んだ縦横無尽な発想が要求されるのは自明の理であるが、今まさにその様な力量が要求されていると言えよう。

その一方において、化学は“科学”に含まれる学問であり、未知の事象への飽くなき探求心が進歩の原動力であったことは言うまでもない。不斉という言葉は科学の中でも最も魅力的な言葉の一つである。しかしその発現は解明されていない部分が多く、現在の知識では理論的予測には至っていない。

ヒガンバナアルカロイド *Amaryllidaceae* alkaloid はヒガンバナ *Lycoris radiata* やマンジュシャゲなどのヒガンバナ科植物から得られる塩基性化合物である(Figure 1)。[1]このアルカロイドの特徴は、他の科の植物には見いだされないという点であり、またこれ以外のアルカロイドがヒガンバナ科から単離された例も極めて

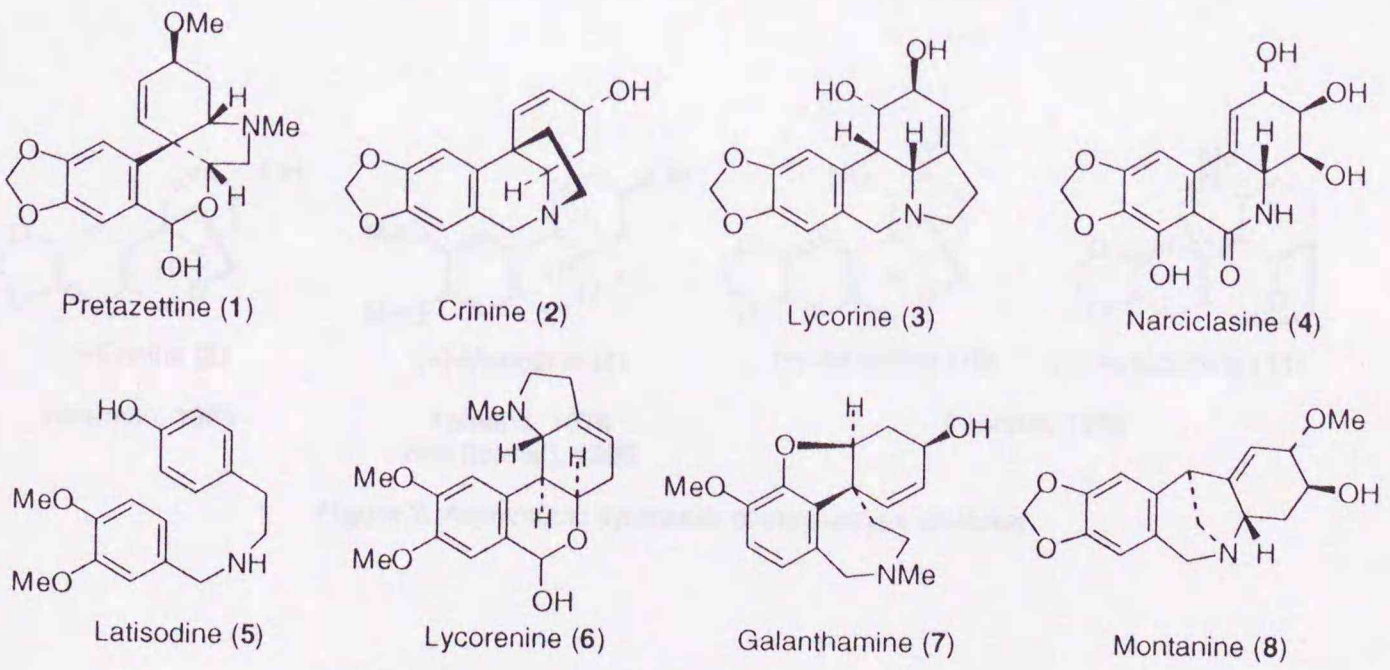


Figure 1. Frameworks of *Amaryllidaceae* alkaloids.

少ないことから、種特有の希有な天然物である。現時点で単離構造決定された化合物は約 200 にのぼり、これらの殆どは主骨格の類似性から 8 つに分類することが出来る。

ヒガンバナアルカロイドは、様々な生物活性を有することが報告されている。例えば pretazettine (**1**)については、ペプチド結合生成阻害に基づく HeLa 細胞の成長阻害活性や C 型ウィルスの DNA 逆転写酵素阻害活性などが報告されたことから、そのような作用起序を有する疾病のリード化合物として注目されているほか、エーリッヒ固形癌に有効であることが基礎臨床研究で見いだされている。また lycorine (**3**)はアスピリンよりも強力な鎮痛作用を有し、galanthamine (**7**)は抗コリンエステラーゼ阻害活性及びムスカリン様作用を有していることから、アルツハイマー病やニコチン依存症に対する効果が注目されている。更に **7** は小児麻痺の後遺症治療に用いられているが、植物中の含有量は極微量であり、例えばヒガンバナから得ようとする場合、1 グラムの **7** を得るためには 1 トンの根が必要である。

ヒガンバナアルカロイドはこの様に種々の生物活性を有するにも関わらず、天然からは大量に得ることが困難であるために、これまでに様々なグループによって全合成研究が行われてきた。しかし、分子量 300 程度と比較的小分子であるにもかかわらず、古賀、山田らによる(+)-galanthamine (**7**)の先駆的な合成研究[2a] 以外、光学活性体の合成例が報告されるようになったのは、意外にも 1990 年代に入ってからのことである。例えば(+)-lycorine (**3**)の不斉全合成は 1993 年に Schultz ら[3]により初めて達成され、Narcisclasine (**4**)型のアルカロイドについては 1995 年に Hudricky ら及び Trost らが、[4]また montanine (**8**)型のアルカロイドについては 1991 年に Overman らが、1997 年に Weinreb らがそれぞれ光学活性体の合成を報告している。[5] このことは crinine 型の骨格を有するアルカロイドについても例外ではなく、多くの合成研究が報告されているにもかかわらず、光学活性体を合成したのは僅かに 4 例にすぎない (Figure 2)。[6]

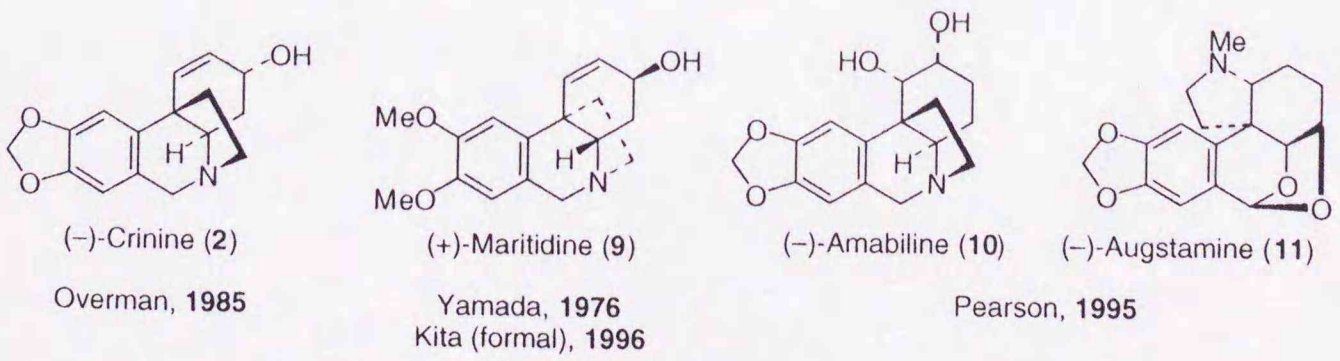


Figure 2. Asymmetric syntheses of crinine-type alkaloids.

以上の背景から、crinine 型アルカロイドを光学活性体として合成するための経路を確立することは、生物活性化合物を合成する上で非常に重要な意味を持つ。そこで著者は、これまでに Hendrickson ら[7]、津田ら[8]、Martin ら[9]、石橋一池田ら[10]によるラセミ体の合成しか行われていない (+)-pretazettine (**1**)[11]を光学活性体として合成することに着手した。その結果、π－アリルパラジウム中間体を経由するアリル位の不斉アミノ化反応で得られたキラルシントンを出発物質とすることにより、光学活性体として、その全合成を短工程で極めて収率よく達成することに成功した。更に、未だ全容が把握されていないπ－アリルパラジウム錯体を中間体として形成する不斉合成において、エナンチオ選択性を発現する過程で二つの反応を経由しているという重要な知見を見いだすことが出来た。本論ではそれらの経緯について、

第一章では crinine 型アルカロイドの背景と全合成計画について

第二章ではπ－アリルパラジウム中間体を用いたキラルシントン合成について

第三章ではπ－アリルパラジウム中間体の錯体形成過程の解明について

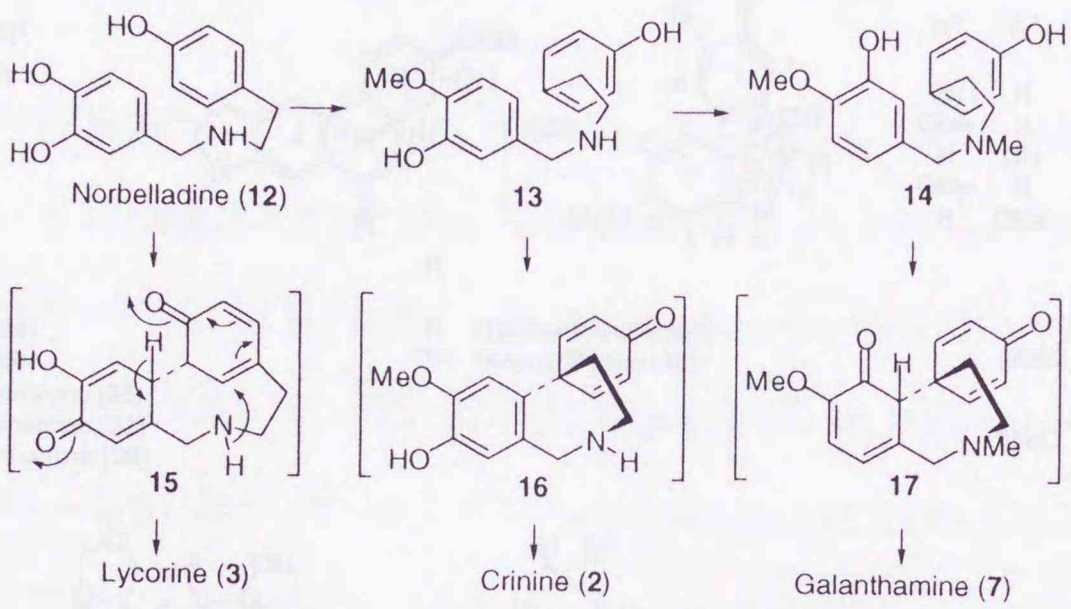
第四章では(+)-pretazettine の全合成について

という順序で以下述べていきたい。

第一章　crinine 型アルカロイドの全合成計画

第一節　crinine 型アルカロイドの総論

ヒガンバナアルカロイドの多くは、その主骨格から 8 つに分類される(Figure 1)。これらは骨格こそ大きく異なるが、生合成的にはフェニルアラニンとチロシン由来の化合物である norbelladine (**12**)が共通の前駆体であり、フェノール性水酸基の分子内酸化的カップリングが異なる位置で起こることによって、それぞれの骨格が形成される (Scheme 1)。

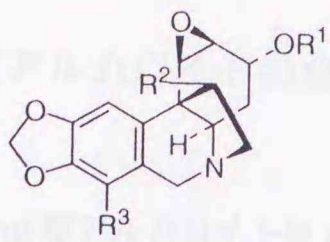


Scheme 1. Biosynthetic route of *Amaryllidaceae* alkaloids.

crinine 型アルカロイドは、ヒガンバナアルカロイドのうち *cis*-3a-アリールオクタヒドロインドールを主骨格として有する化合物であり、ヒガンバナアルカロイド中最も変化に富んだ構造を有する。含有量は植物によって異なるが、湿重量に対して 0.01%程度であり、最も多く含有される lycorine (**3**)の１０分の１以下であることが多い。単離構造決定は特に Boit ら及び Wildman らのグループにより報告されている。次にその代表的なものを示した (Figure 3)。



R^1	R^2	R^3	R^4	
H	H	H	H	Crinine (**3**)
Ac	H	H	H	*O*-Acetylcrinine (**18**)
Me	H	H	H	Buphanisine (**19**)
H	OH	H	H	6-Hydroxycrinine (**20**)
Me	OH	H	H	6-Hydroxybuphanisine (**21**)
H	H	OMe	H	Powelline (**22**)
H	OH	OMe	H	6-Hydroxypowelline (**23**)
Me	H	OMe	H	Buphanidrine (**24**)
Me	OH	OMe	H	6-Hydroxybuphanidrine (**25**)
Me	H	OMe	OH	Amabelline (**26**)



R^1	R^2	R^3	
Me	H	H	Augustine (**27**)
H	H	OMe	Crinamidine (**28**)
Me	H	OMe	Undulatine (**29**)
Me	OH	OMe	Cavinine (**30**)
H	H	H	Flexinine (**31**)



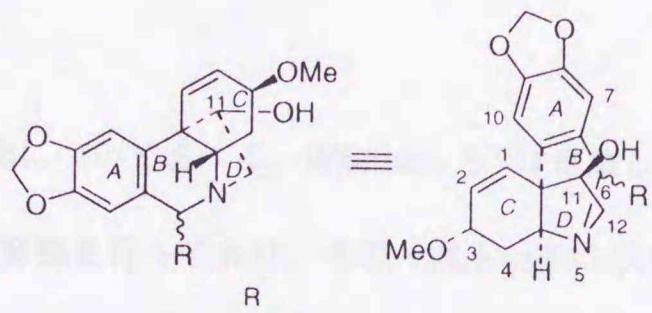
R^1	
H	Deacetylbowdensine (**32**)
Ac	Bowdensine (**33**)



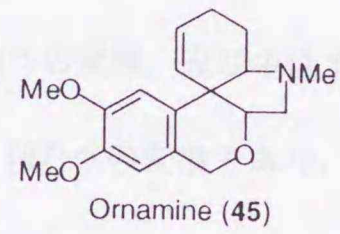
R^1	R^2	R^3	
OH	H	H	Maritidine (**9**)
OMe	H	H	*O*-Methylmaritidine (**41**)
H	OH	H	Epimaritidine (**42**)
OMe	H	OH	Papyramine (**43**)
H	OMe	OH	Epipapyramine (**44**)



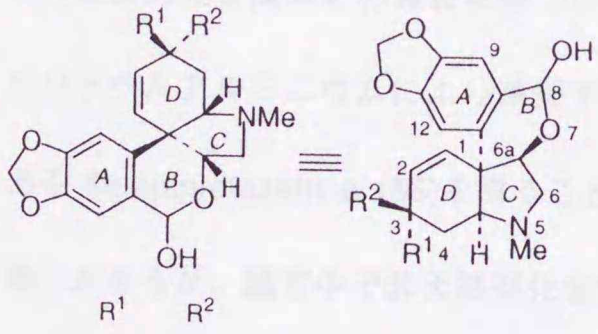
R^1	R^2	
Me	H	Crinamine (**34**)
H	H	Hamayne (**35**)
Ac	H	3-*O*-Acetylhamayne (**36**)
Me	OH	6-Hydroxycrinamine (**37**)
Me	OMe	6-Methoxycrinamine (**38**)



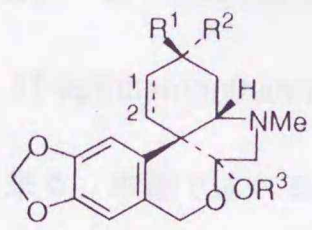
R	
H	Haemanthamine (**39**)
OH	Haemanthidine (**40**)



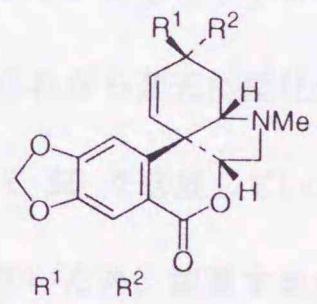
Ornamine (**45**)



R^1	R^2	
OMe	H	Pretazettine (**1**)
H	OMe	Precriwelline (**46**)



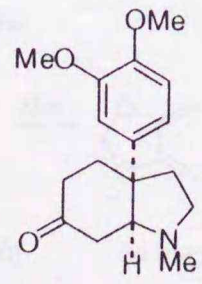
R^1	R^2	R^3	1,2	
OMe	H	H	$\Delta^{1,2}$	Tazettine (**47**)
H	OMe	H	$\Delta^{1,2}$	Criwelline (**48**)
OMe	H	Me	dihydro	Ungvedine (**49**)



R^1	R^2	
OMe	H	Epimacronine (**50**)
H	OMe	Macronine (**51**)

Figure 3. Structure of crinine-type alkaloids.

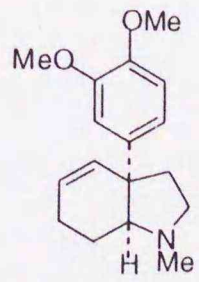
類似の構造を持つアルカロイドとして、*Sceletium* アルカロイドが知られている(Figure 4)。[12]上に示した maritidine 型アルカロイド(**41-44**)とあわせ、芳香環上にジメトキシ基を有する場合において5員環上に水酸基を有する化合物が単離された例はなく、この点は興味深い。*



(−)-Mesembrine (**52**)



(−)-Mesembrenol (**53**)



(−)-Mesembrane (**54**)
(*not natural*)

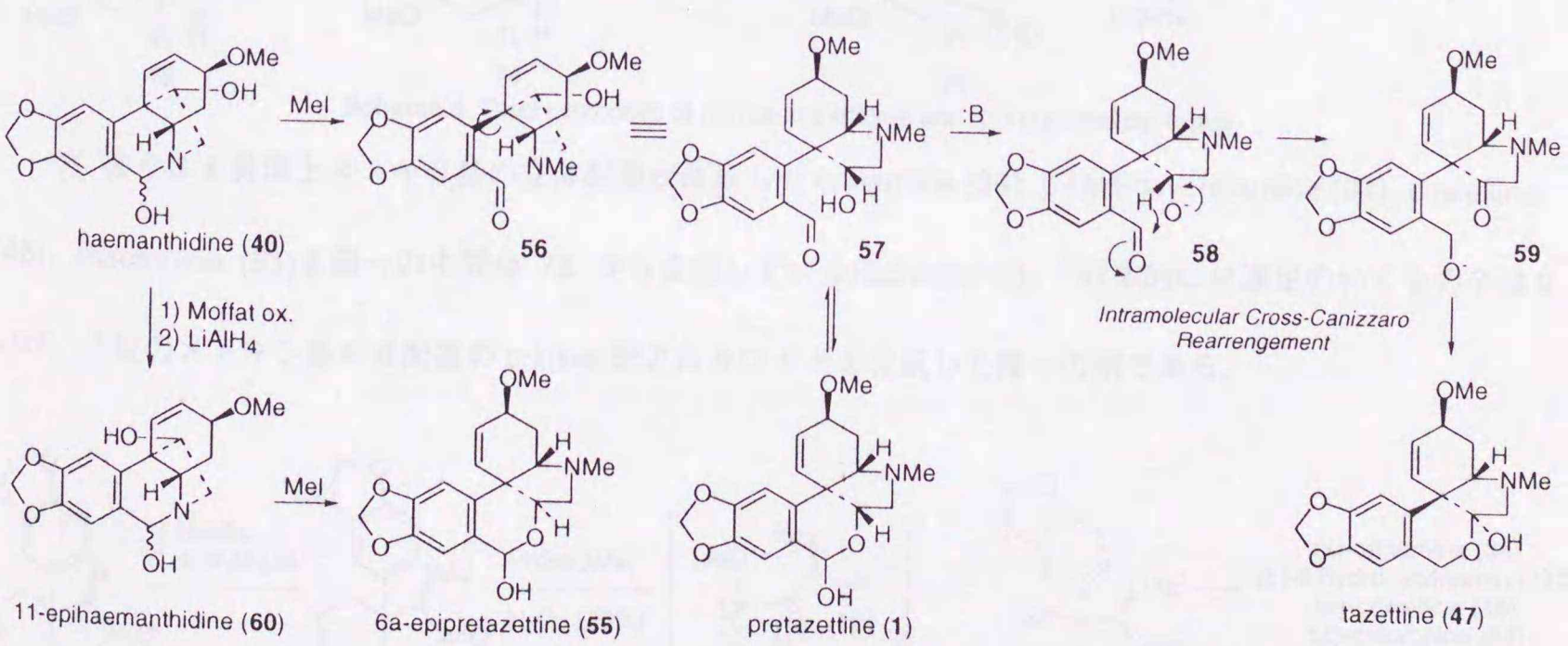
Figure 4. Some structure of *Sceletium* alkaloids.

*質量分析の結果から ornamine (**45**)が確認されたという報告がある。[13]

第二節　他のグループによる crinine 型アルカロイドの全合成研究

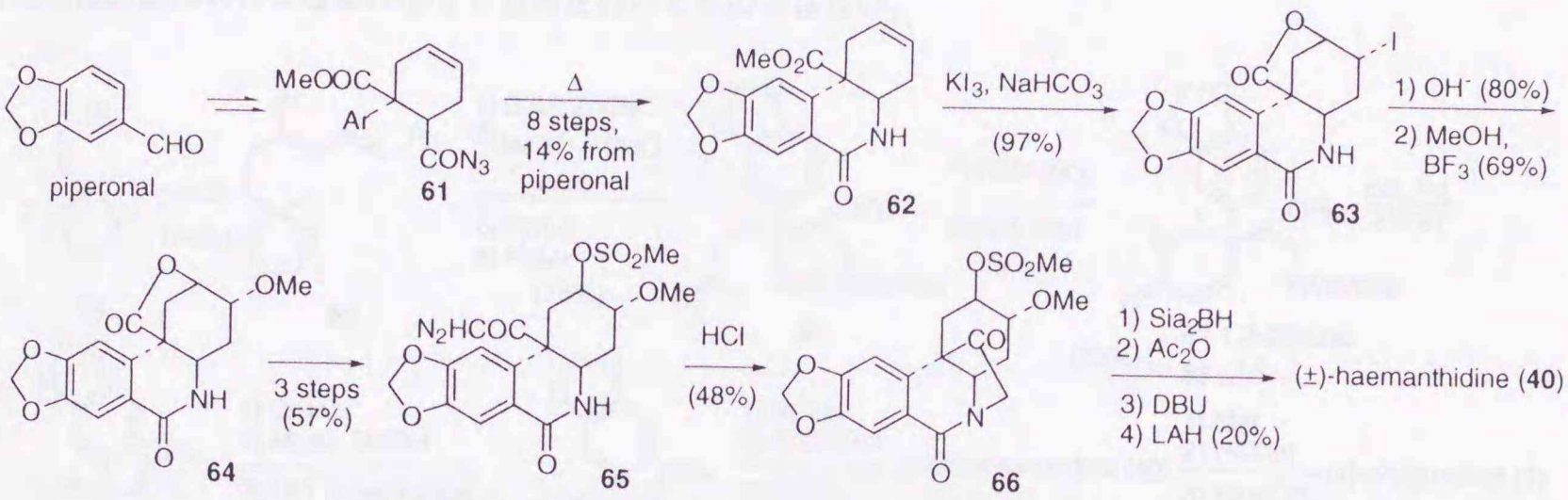
標的化合物として最もよく知られている crinine 型アルカロイドは pretazettine (**1**)、haemanthidine (**40**)と、不斉点の一つ少ない tazettine (**47**)、及び非天然型化合物の 6a-epipretazettine (**55**)である。これらの化合物はベンジル位 4 級炭素を含む 4 つの不斉中心を持ち、またオクタヒドロインドール骨格を含む 4 環性化合物である。構造的には分子量 300 程度と小分子ながらも、非天然型の 6a-epi 体(**55**)の合成に代表されるように、高立体選択的な合成は困難である。本節では、これまでに報告された全合成研究についてその概略を紹介する。

初めに天然物の化学的な修飾について述べる。Wildman ら[14]は単離した天然物の構造を決定するために、crinine 型アルカロイドの化学変換を行っており、その一部を以下に示した(Scheme 2)。この中で重要なのは hamanthidine (**40**)のメチル化によるアルデヒド **56** を経由した pretazettine (**1**)への変換、及び中性または塩基性条件下における分子内交差カニッツアロ反応 (**58**-**59**)を経由する tazettine (**47**)への変換であり、幾つかの形式的全合成はこの報告に基づいている。一方、haemanthidine (**40**)を酸化して、生じたケトンを水素化リチウムアルミニウムにより還元すると 11-epihaemanthidine (**60**)が得られ、これから非天然型化合物である 6a-epipretazettine (**55**)を得ることが出来る。本節で述べる全合成研究において **55** を合成している例が幾つかあるが、論文中で非天然型化合物であることを明確に記述しているものはないため、留意する必要がある。



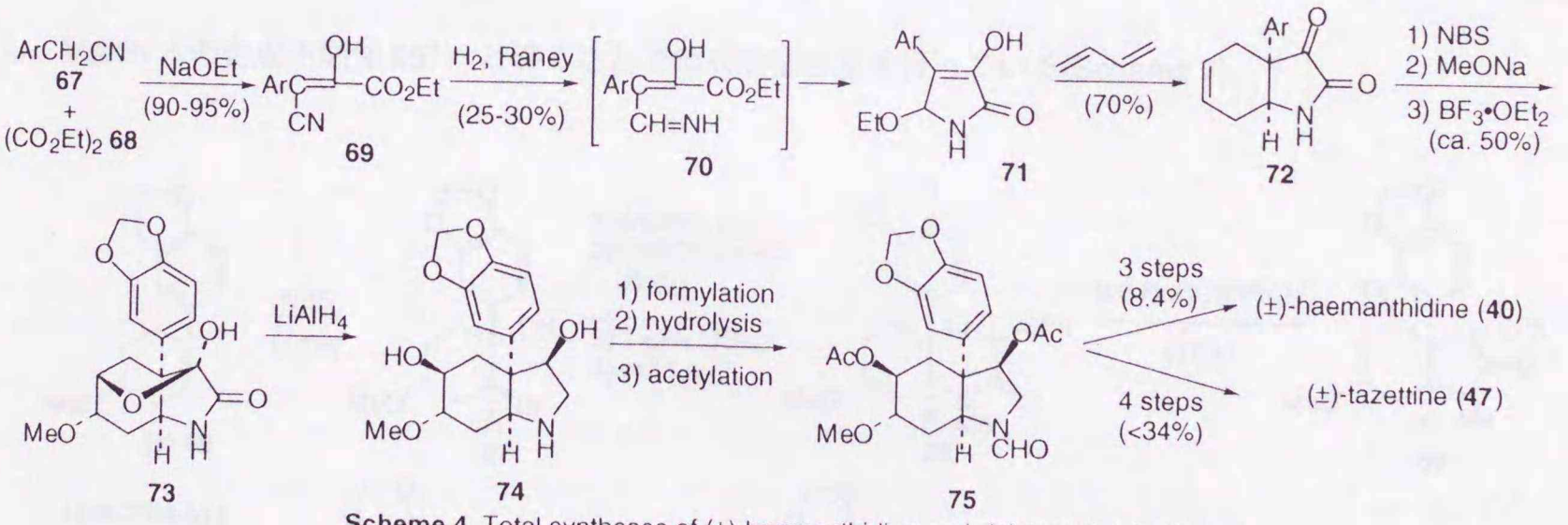
Scheme 2. Synthetic interconversions of crinine-type alkaloids.

haemanthidine (**40**)の最初の全合成は 1970 年に Hendrickson らのグループによって達成された (Scheme 3)。[7] 彼らはピペロナールを出発物質とし、**61** から生じるイソシアナートの分子内付加反応により ABC 環を構築した後、ジアゾケトン **65** の分子内付加によってD環部分を構築している（19 行程、総収率 0.4%）。



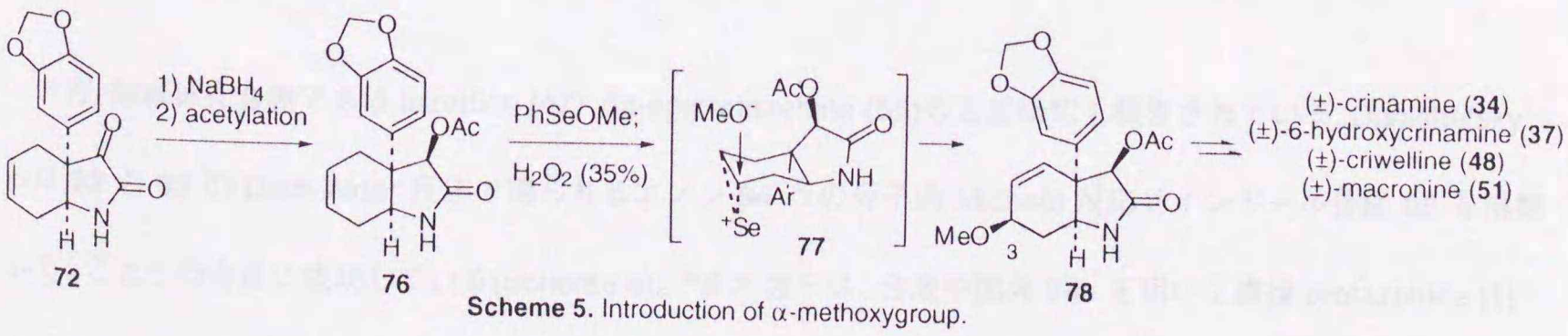
Scheme 3. First total synthesis of (±)-haemanthidine by Hedrickson.

津田らは、イミド **71** とブタジエンとの Diels-Alder 反応によって得られるインドール骨格 **72** を用いて、haemanthidine (**40**)及び tazettine (**47**)の全合成を行っている (Scheme 4)。[8] しかし個々の収率が記載されていない箇所も多く、詳細は明らかではない。



Scheme 4. Total syntheses of (±)-haemanthidine and (±)-tazettine by Tsuda.

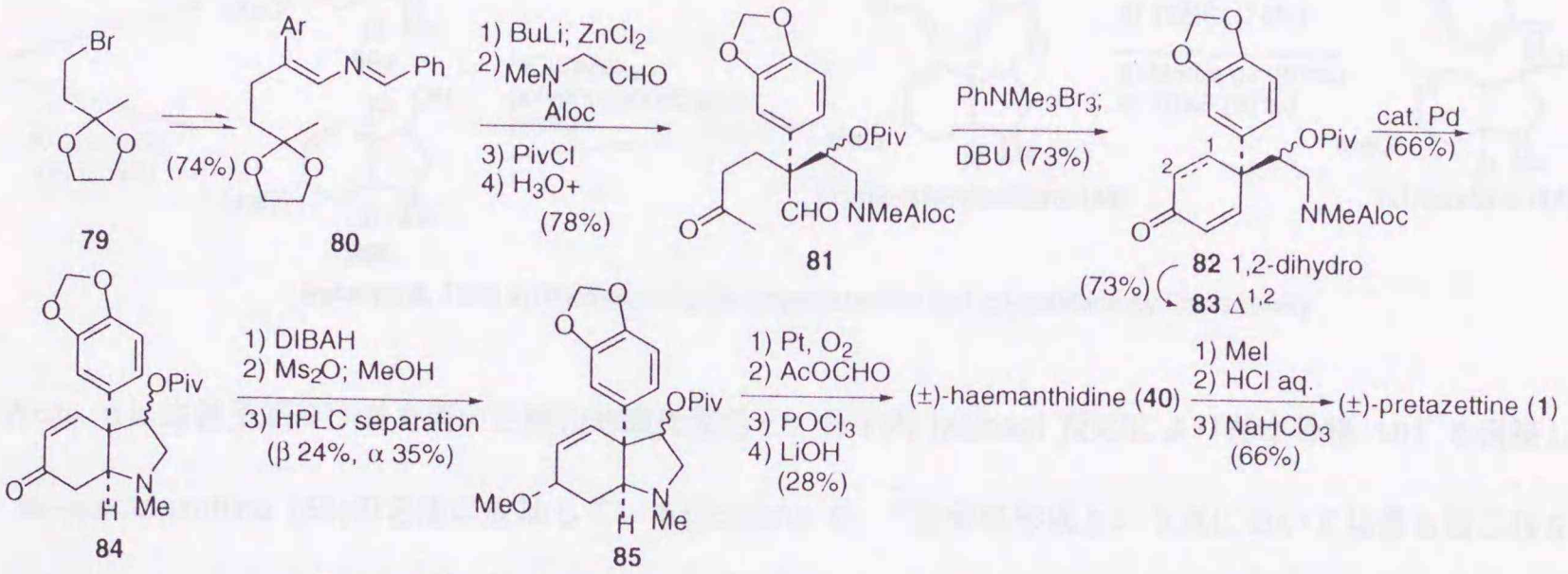
一方、彼らは 6 員環上メトキシ基の立体配置が反転した crinamine (**34**)、6-hydroxycrinamine (**37**)、criwelline (**48**)、macronine (**51**)を同一の中間体 **72** から合成している(Scheme 5)。[15]収率的には満足のいくものではないが、3 位のメトキシ基が β 配置の crinine 型アルカロイドを合成した唯一の例である。*



Scheme 5. Introduction of α-methoxygroup.

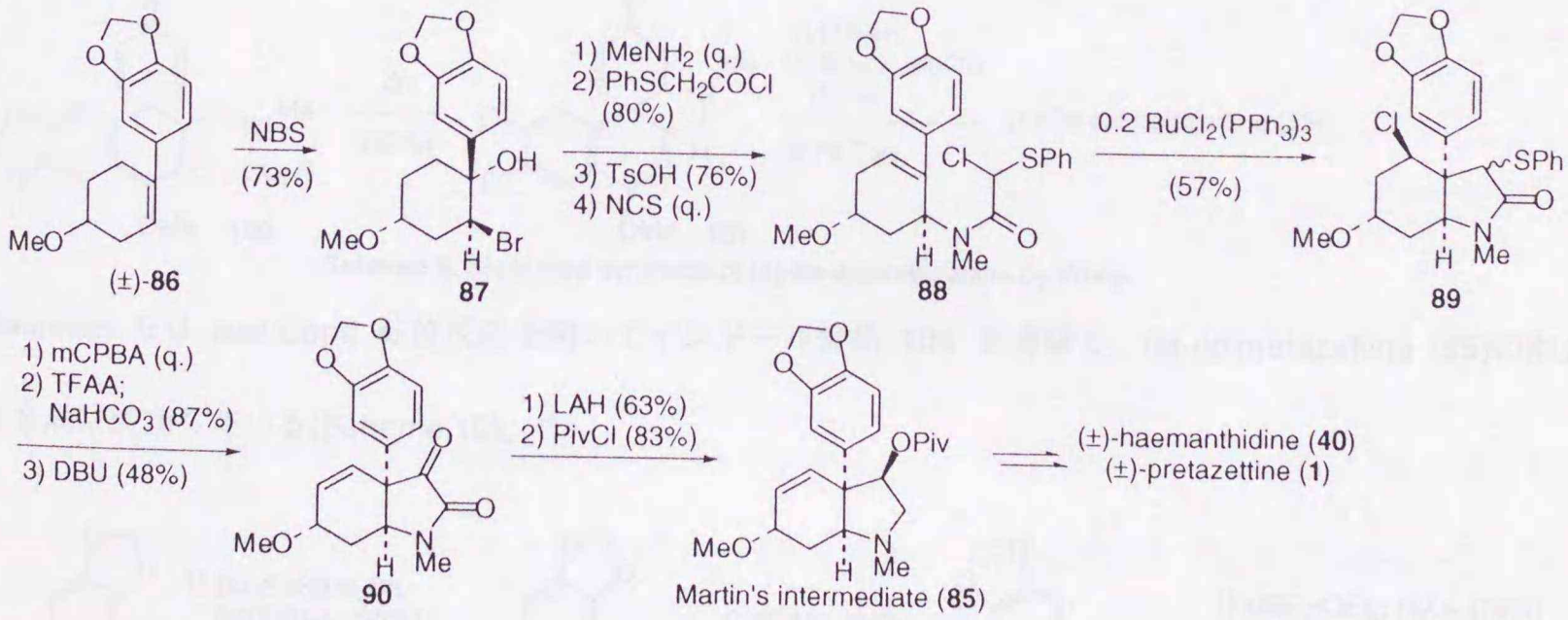
* 以下、本論文においては混乱を避けるため天然物の命名法に従った。

Martin らはイミン **80** のメタロエナミン反応で環化前駆体 **81** を得た後、分子内アルドール反応とジエノン **83** への Michael 反応を経てインドール骨格 **84** を構築している(Scheme 6)。[9] しかし立体異性体の混合物を用いて合成を行っているために、続く行程で高速液体クロマトグラフィーによる精製を必要としている。また合成終盤における収率は必ずしも満足のいくものではない。



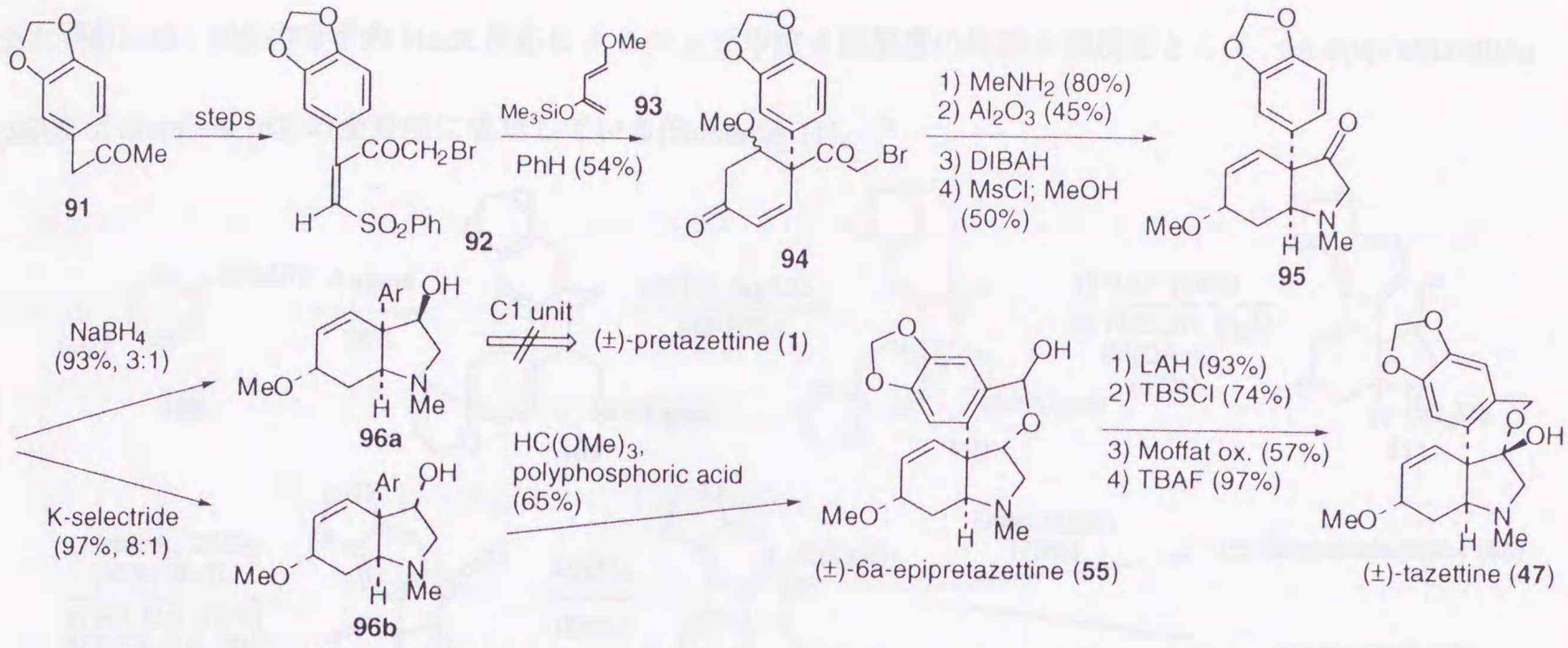
Scheme 6. Total syntheses of (±)-haemanthidine and (±)-pretazettine by Martin.

石橋、池田らはα－クロロ－α－チオアセトアミド **88** のラジカル環化によりインドール骨格 **89** を形成し、Martin らの合成中間体 **85**[9] へと導くことで形式的全合成を行っている(Scheme 7)。[10]



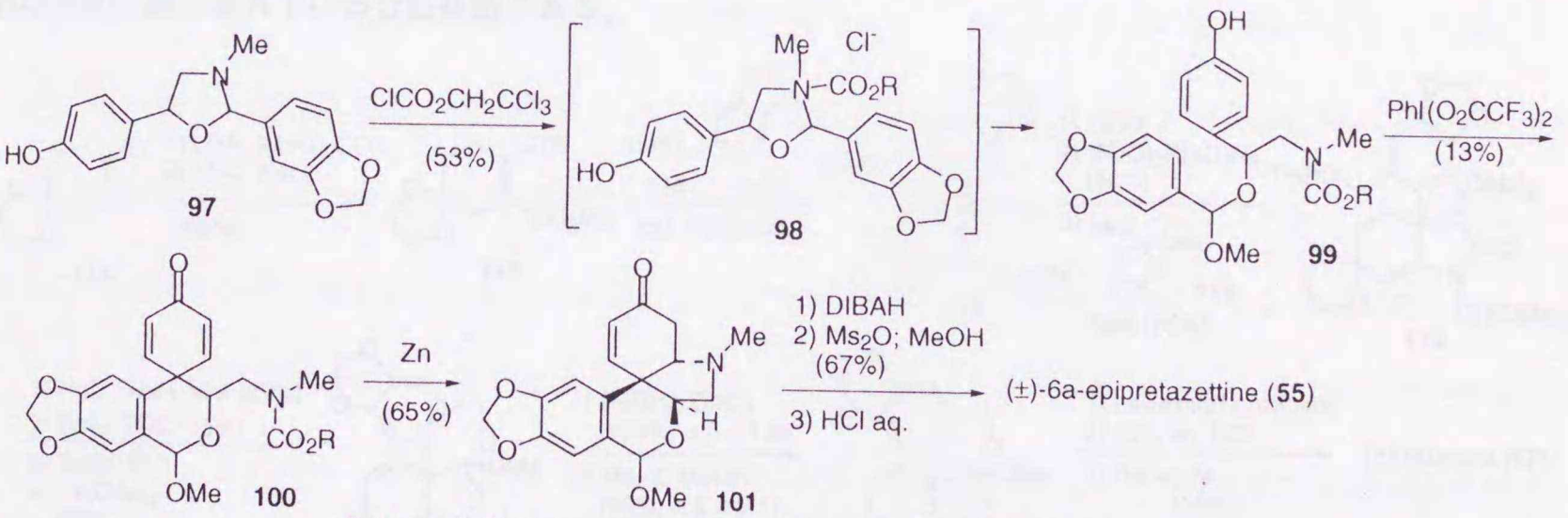
Scheme 7. A formal total synthesis of (±)-haemanthidine by Ishibashi & Ikeda.

一方、類縁体化合物である tazettine (**47**)、6a-epipretazettine (**55**)の合成研究も報告されている。Danishefsky らは **92** と **93** の Diels-Alder 反応で得られるエノン **94** への分子内 Michael 反応でインドール骨格 **95** を構築して、これらの合成に成功している(Scheme 8)。[16]また彼らは、合成中間体 **96a** を用いて直接 pretazettine (**1**) を合成することを試みているが、立体的な問題のために反応は進行しないとしている。



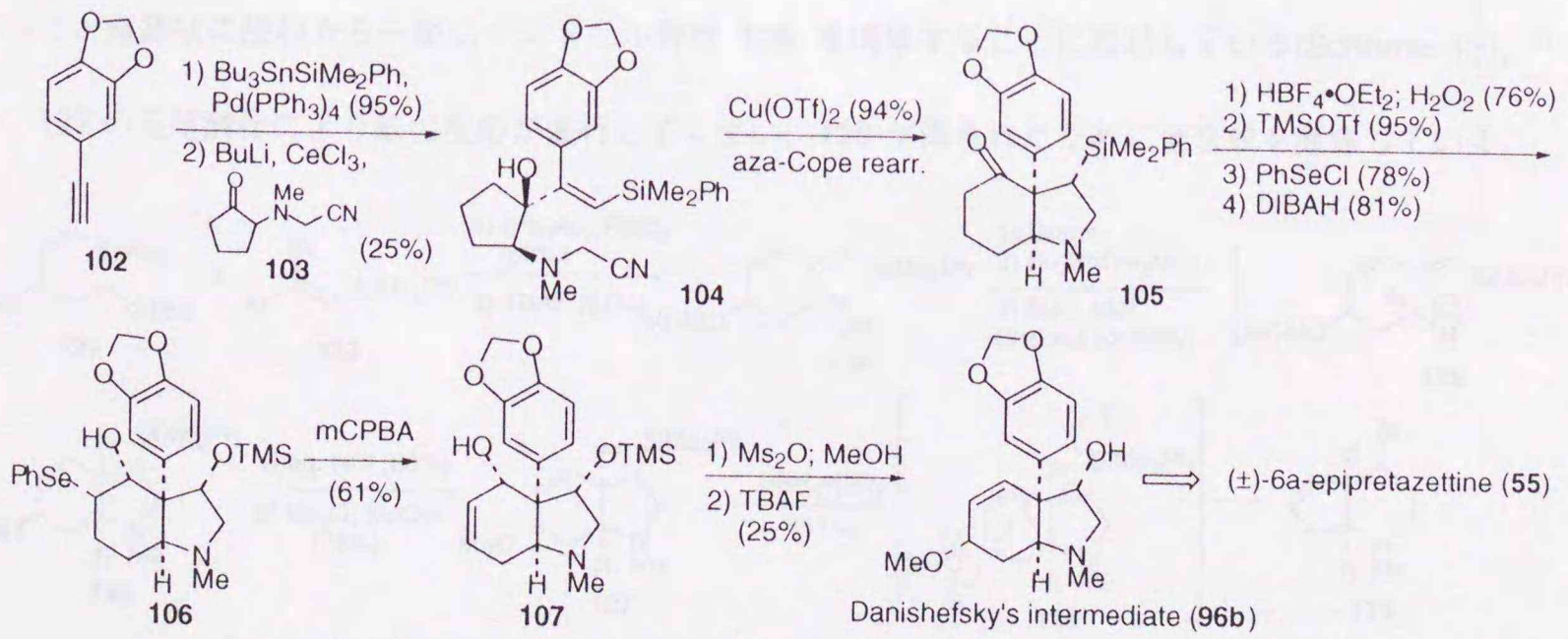
Scheme 8. Total syntheses of (±)-6a-epipretazettine and (±)-tazettine by Danishefsky.

White らは高原子価ヨウ素を用いた酸化的環化反応と、分子内 Michael 反応により基本骨格 **101** を構築して 6a-epipretazettine (**55**)の合成に成功している(Scheme 9)。[17]主骨格形成という点においては最も短工程な合成経路であるが、鍵段階である酸化的環化反応の収率は僅か 13%に留まっている。



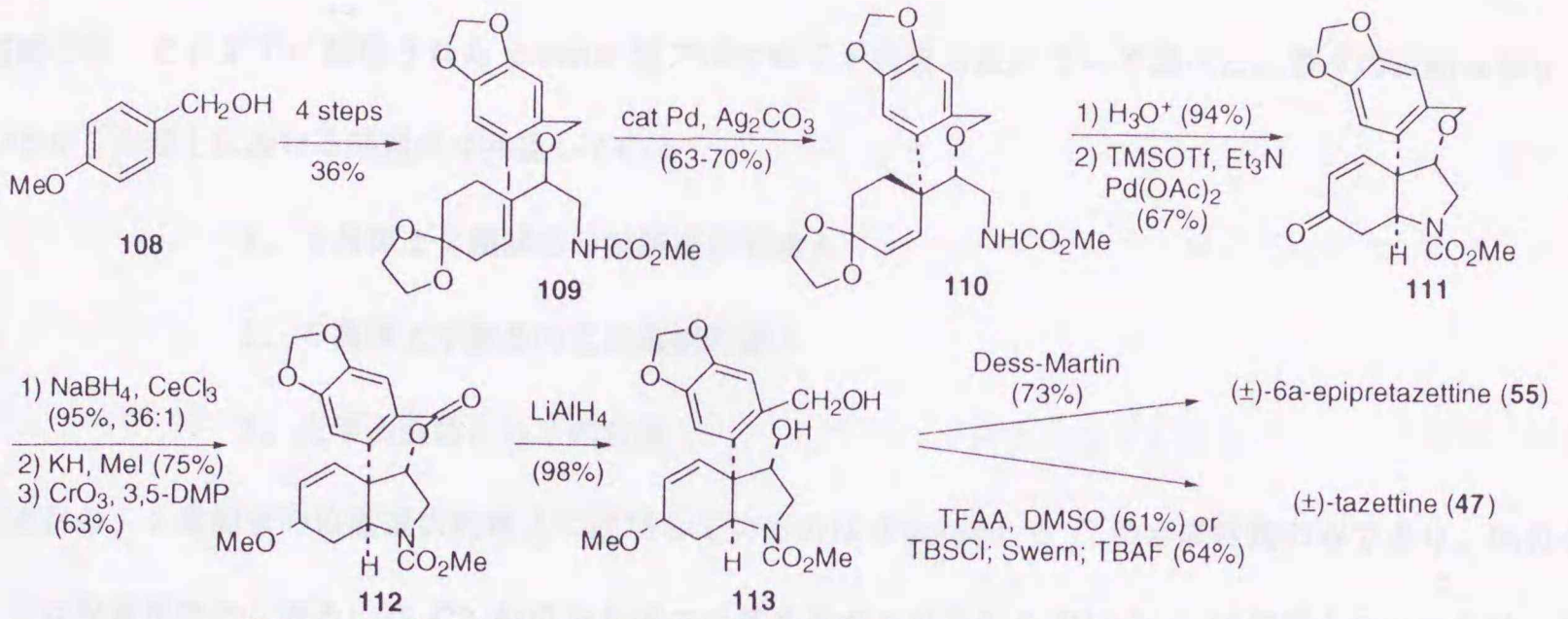
Scheme 9. Short step synthesis of (±)-6a-epipretazettine by White.

Overman らは *aza*-Cope 転位反応を用いてインドール骨格 **105** を構築し、6a-epipretazettine (**55**)の形式的全合成に成功している(Scheme 10)。[18]



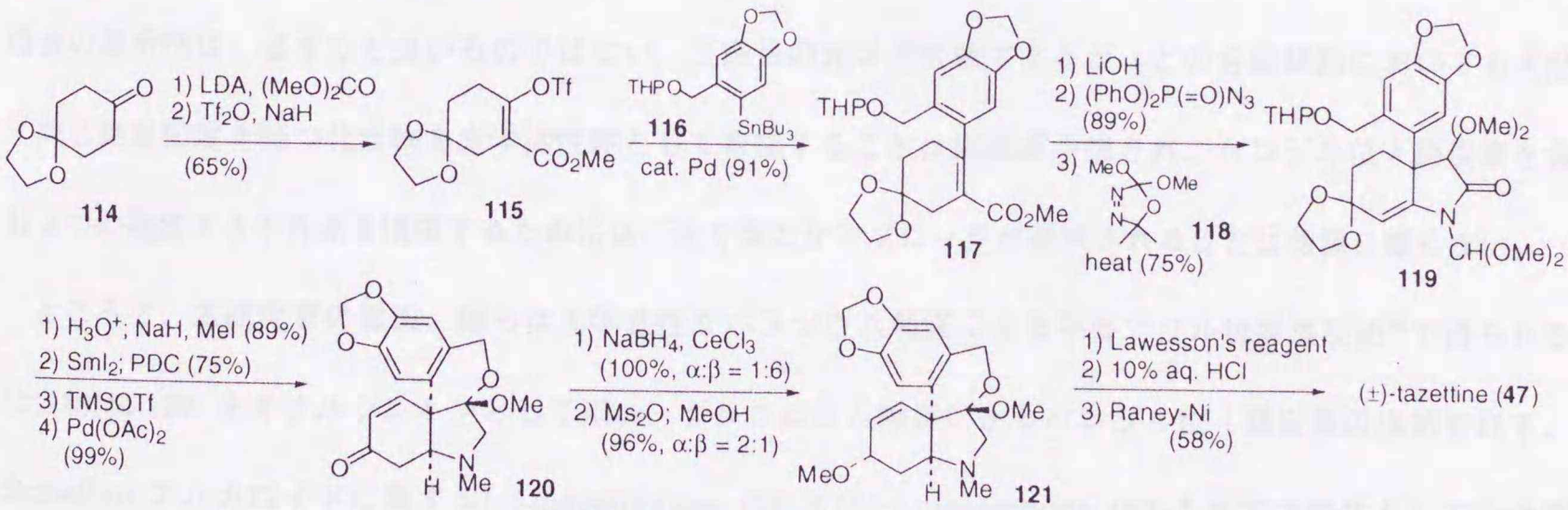
Scheme 10. A formal total synthesis of (±)-6a-epipretazettine by Overman.

また翌年には、**109** の分子内 Heck 反応によるベンジル位 4 級炭素の構築を鍵反応として、6a-epipretazettine (**55**)及び tazettine (**47**)の全合成に成功している(Scheme 11)。[19]



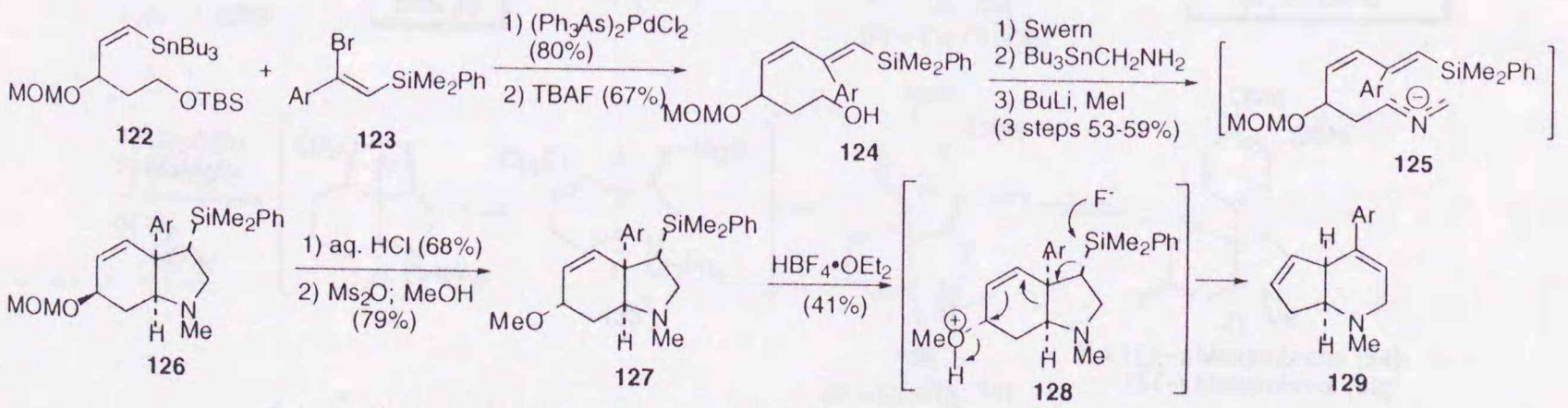
Scheme 11. Total syntheses of (±)-6a-epipretazettine and (±)-tazettine by Overman.

最近Rigbyらは、**118** から系内で発生するジメトキシカルベンを用いた[1+4]付加反応でインドール骨格 **119** の構築を行い、tazettine (**47**)の合成に成功している(Scheme 12)。[20] この合成は反応の興味と相まって、現在収率的に最も優れている合成経路である。



Scheme 12. Total synthesis of (±)-tazettine by Rigby.

一方、全合成に至らなかった例も報告されている。Pearson らは 2 ーアザアリルアニオン **125** の環化付加によって、直鎖状の原料から一挙にインドール骨格 **126** を構築することに成功している(Scheme 13)。[21] しかし、**127** の玉尾酸化により転位反応が進行してしまい、**129** が得られたために全合成を断念している。



Scheme 13. Abnormal rearrengement of indole skeleton under Tamao-oxidation condition.

第三節　crinine 型アルカロイドの全合成計画

前節では、これまでに報告された crinine 型アルカロイドの全合成について述べた。各々の戦略は異なっているが、合成上における問題点は共通している

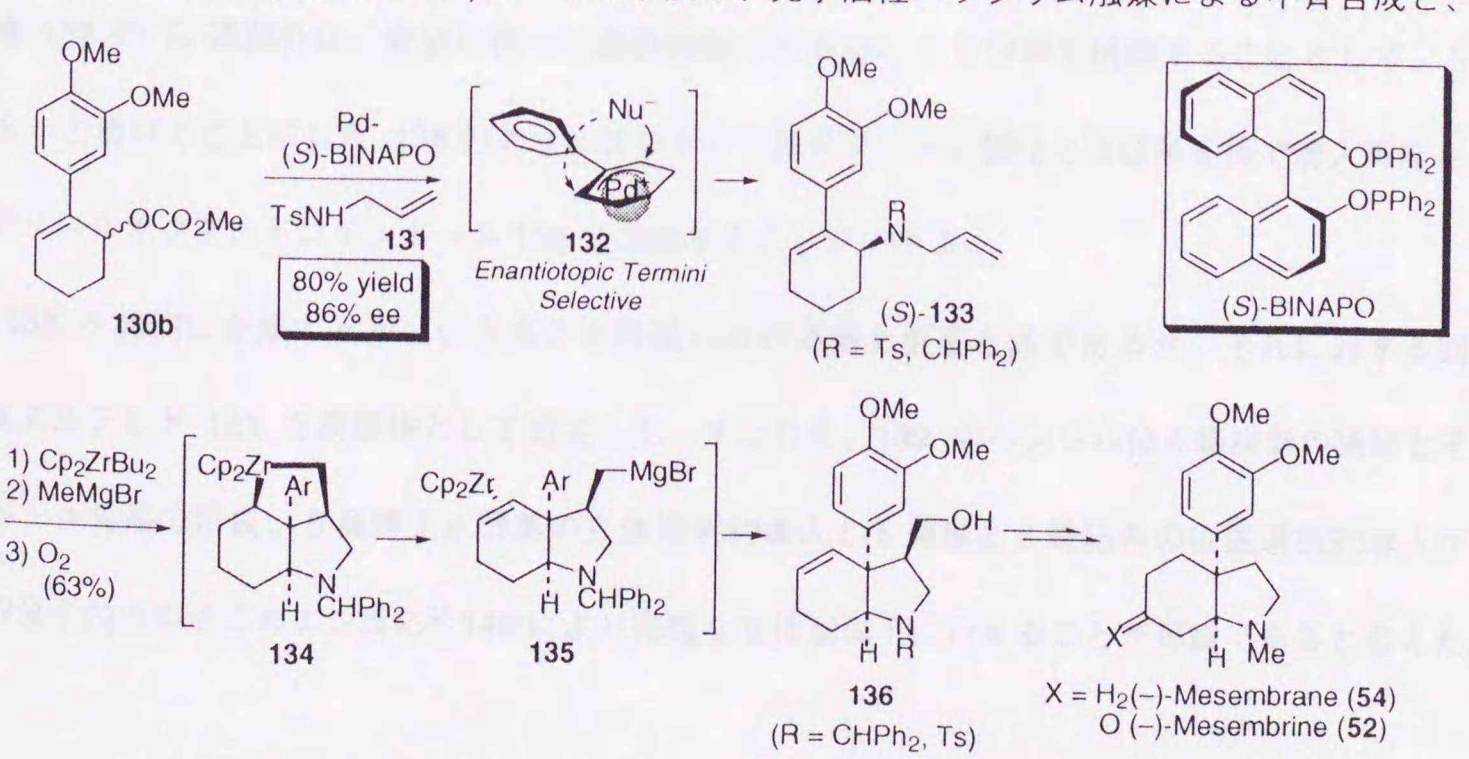
1．6 員環上 2 重結合の位置選択的導入

2．5 員環上水酸基の立体選択的導入

3．光学活性体としての合成

1 点目の、2 重結合の位置選択的導入に成功しているのは Pearson ら [21] の合成経路のみであり、他のグループは脱離反応か、あるいは C3 位のカルボニル基を足がかりとした Wacker一辻反応あるいは三枝一伊藤反応により導入している。2 点目の 5 員環上水酸基の導入は、6a-epipretazettine (**55**)の合成に代表されるように合成上最も困難な箇所である。水酸基が初めから導入されていた場合には、インドール骨格の concave 面に位置することになるために望ましくない立体異性体を与え、またカルボニル基の還元によって導入する場合の選択性は、必ずしも良いものではない。3 点目の光学活性体であるが、どの合成経路においても天然と同じ絶対配置を持つ化合物を光学活性体として合成することは困難が予想され、ベンジル位 4 級炭素を含む 3 つの連続する不斉点を構築するためには、全く新たなアプローチが要求されることは想像に難くない。

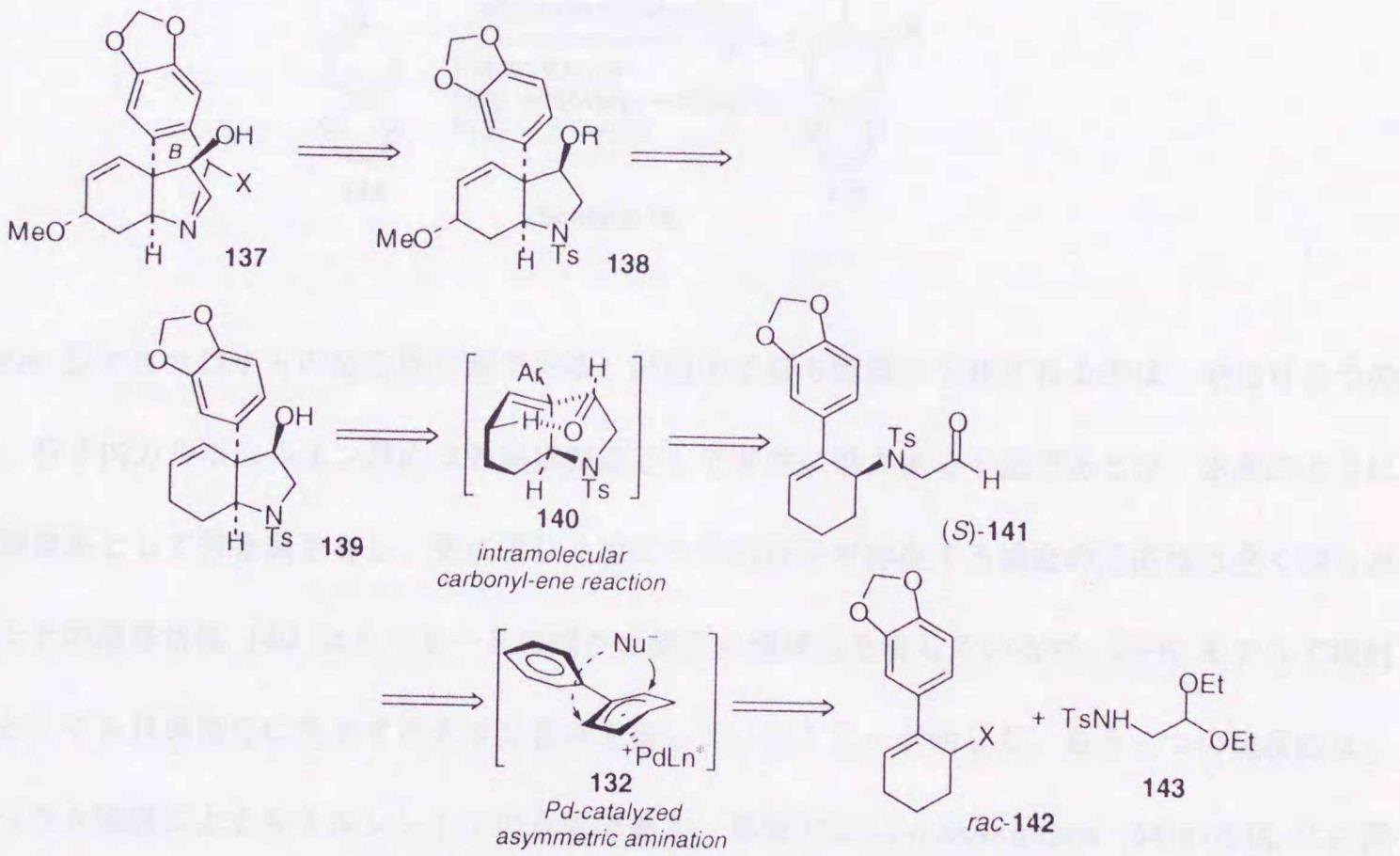
ところで、本研究室の黒田、張らは光学活性なパラジウム触媒による不斉アリル位置換反応[22]で得られる化合物(*S*)-**133** をキラルシントンとして用い、ジルコニウム触媒によるベンジル位 4 級炭素の構築を経て、*Sceletium* アルカロイドに属する(–)-mesembrane (**54**)及び(–)-mesembrine (**52**)を光学活性体として全合成することに成功している(Scheme 14)。[23] この手法は、光学活性パラジウム触媒による不斉合成と、ジルコ



Scheme 14. Asymmetric total syntheses of (–)-mesembrane and (–)-mesembrine.

ニウム錯体によるベンジル位 4 級炭素の構築[24]という、2 つの遷移金属の特性を巧妙に生かした例である。しかしながら、この合成経路を pretazettine (**1**)の合成に適用する場合、**136** において 5 員環上のヒドロキシメチル基をアルコールに変換することが非常に大きな問題となる。更に合成経路上、窒素上の保護基の掛け替えを 2 回必要としていることは、より複雑な化合物の合成において大きな障害となる。すなわち、pretazettine (**1**)を合成するためには、鍵反応であるジルコニウム錯体を用いた閉環反応に変わる、全く新しい手法を開発することが必要である。

以上の背景に基づき、筆者は crinine 型アルカロイドの合成に共通する光学活性なインドール骨格の構築を機軸とした、新たな合成計画を考案した(Scheme 15)。

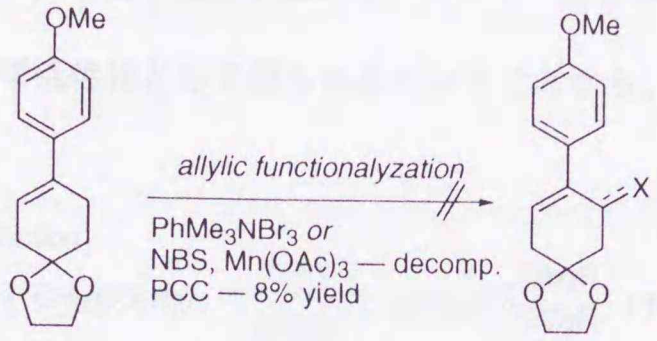


Scheme 15. Retrosynthetic analysis.

天然物 **137** の B 環部分は、常法に従って最終段階で炭素鎖による架橋で構築することとして、3 環性化合物 **138** へと導びくことにした。**138** のアリル位メトキシ基がアリル位酸化と官能基変換で導入可能ならば、*cis*-3a-アリールオクタヒドロインドール **139** を想定することができる。

この **139** を如何に合成するかという点が本計画における最も重要な点であるが、それに対する回答として著者はアルデヒド **141** を前駆体として想定した。すなわち、**139** のベンジル位 4 級炭素の構築とそれに伴うインドール骨格の形成、5 員環上水酸基の立体選択的導入と 6 員環上 2 重結合の位置選択的導入が、僅か 1 段階の分子内カルボニルエン反応[25] **140** により完璧な立体制御下に行えることが可能であると考えた。

環化前駆体となる **141** はアリル位に不斉点を１カ所だけ有していることから、この位置に不斉を導入できれば天然物を光学活性体として合成できると考えられる。著者はその方法として、先に述べたパラジウム触媒によるアリル位置換反応を用いることを考えた。これ以外の方法で **141** を得ようとする場合には、アリル位の酸化などによる官能基の導入が考えられる。しかし基質 **144** において、アリル位への置換基の導入は容易に進行しないことが報告されていることから、[26] 合成中間体をキラルシントンとして大量に合成するためにはパラジウム触媒によるアリル位のアミノ化反応が最も好都合であると考えた(Scheme 16)。



Scheme 16.

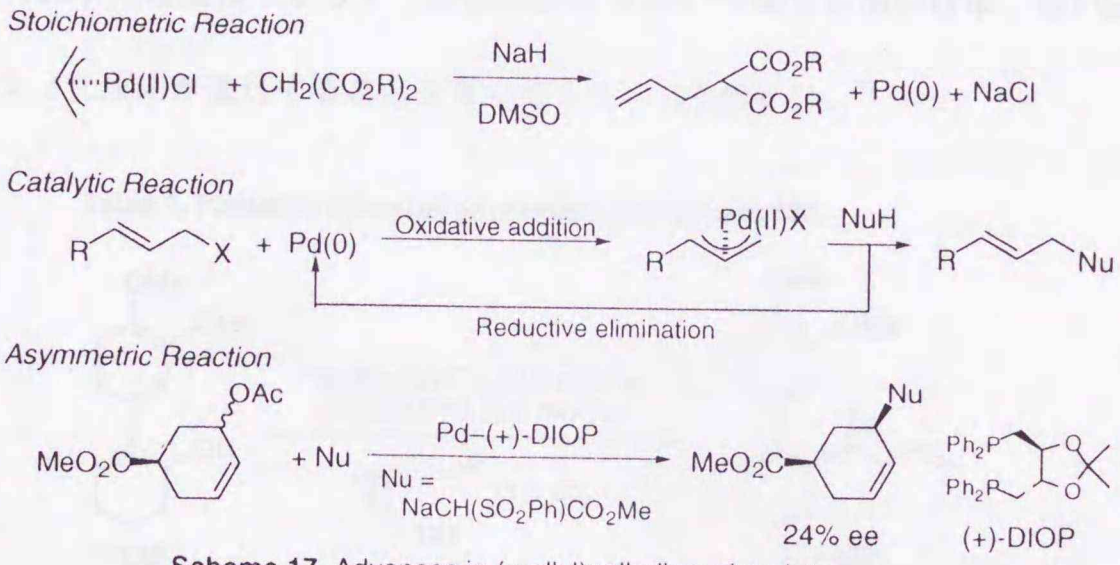
以上が crinine 型アルカロイドの全合成計画である。計画中で最も困難が予想されるのは、やはり２つの鍵反応である。分子内カルボニルエン反応は骨格構築法として非常に魅力ある手法であるが、本系のようにオレフィンの置換基として芳香環を有し、更にアリル位にヘテロ原子が存在する場合の反応性は全く明らかではない。またその遷移状態 **140** は６－６－５の橋かけ縮合多環構造を有しているが、CPK モデルで検討した結果、主として５員環部分に由来する大きな歪みを有していることが判明した。もう一つの鍵反応は、光学活性パラジウム触媒によるキラルシントンの合成である。本系では(–)-mesembrane (**54**)の合成 [23] に用いた基質と比較して、芳香環上の置換基とトシルアミド上の置換基が異なっている。触媒的不斉合成における最大の問題は、反応基質によって鏡像異性体過剰率が左右されるという点にある。本計画は光学活性体として初めての合成経路であることから、高い鏡像異性体過剰率でキラルシントンが得られなければそれ自体が成立しないことになる。

以上の考察に基づき、著者は実際の全合成研究を開始した。

第二章　π－アリルパラジウム中間体を経由する触媒的不斉合成

第一節　触媒的不斉合成の背景とキラルシントンの合成計画

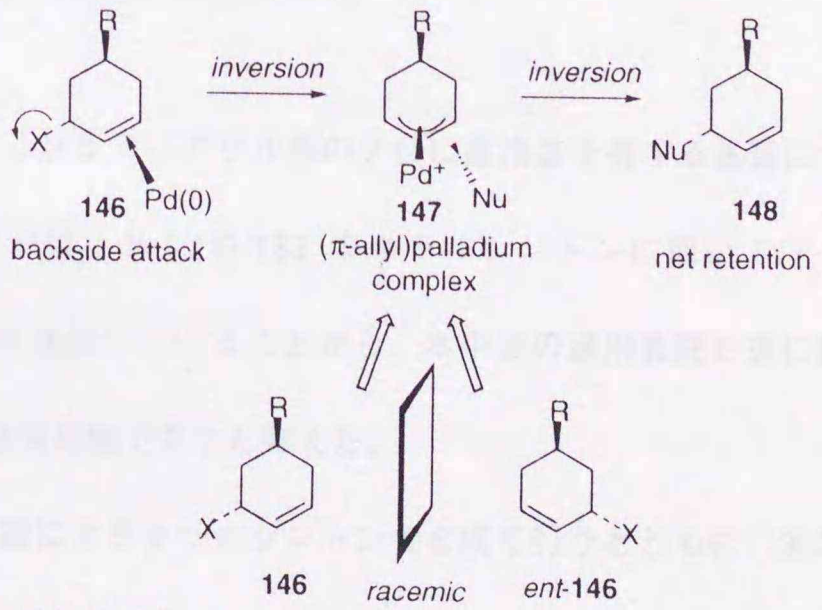
π－アリルパラジウムの化学[27]は、1965 年に辻ら[28]によって、錯体を用いた量論反応として初めて見いだされた(Scheme 17)。次いで遷移金属最大の特長である、酸化状態と還元状態の間を容易に行き来するという性質を生かした触媒反応[29]へと展開されることにより、穏和な条件下で炭素－炭素結合の生成反応を行うことができる、優れた合成法として飛躍的な進歩を遂げた。そして、光学活性な配位子を用いることによって不斉環境を作れば、生成物が光学活性体として得られるということから、触媒的不斉合成[30]へと展開され今日に至っている。



Scheme 17. Advances in (π-allyl)palladium chemistry.

現在、不斉合成に関する研究は膨大な数に上るが、その殆どはプロキラルな化合物を出発物質とするものである。それに対して、π－アリルパラジウム中間体を経由する不斉反応が際だって特徴的であるのは、ラセミ化合物が全て光学活性化合物へと変換され得る点にある。パラジウム触媒を用いたアリル化合物の求核置換反応については、その立体化学が詳細に検討されており、それをシクロヘキサン型の基質 **146** を例にして説明する(Scheme 18)。

初めに基質 **146** が 0 価パラジウムに酸化的付加する段階で、パラジウムは脱離基に対して背面から攻撃して、立体化学が反転したπ－アリルパラジウム中間体 **147** が得られる。引き続く求核攻撃では、ソフトな求核剤を用いた場合、求核剤はパラジウムに対して背面から攻撃し生成物 **148** が得られる。つまり反応全体で反転を 2 回繰り返すことにより、

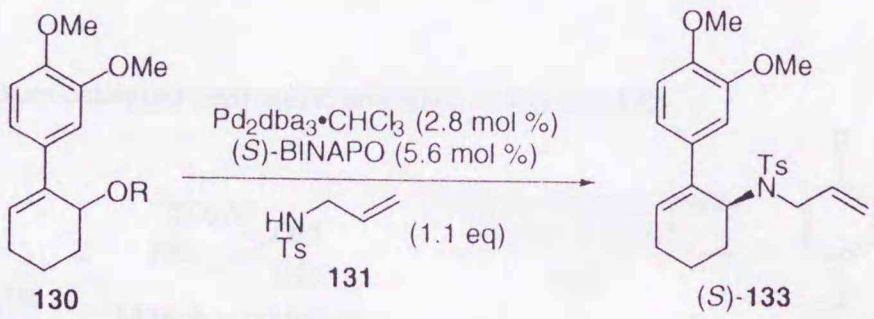


Scheme 18.
Stereochemistry of (π-allyl)palladium-catalyzed allylic substitution.

最終的に得られる生成物 **148** は基質 **146** の立体化学を保持した形で得られる。このことは *ent*-**146** についても同様であるために、光学活性な配位子を有するパラジウム錯体を用いて反応を行ったとしても、ラセミ体の生成物しか得られないように一見思える。しかし基質 **146** 及び *ent*-**146** は、絶対配置に関係なく同一の π－アリルパラジウム中間体 **147** へと収束するために、出発物質の絶対配置に依存しない不斉合成が可能となる。

π－アリルパラジウム中間体を経由する触媒的不斉合成に用いられる基質として、これまでに報告されているものの多くは、1,3-ジフェニルアリル誘導体もしくはアリル基上に置換基を持たないシクロアルケン誘導体であった。しかし筆者の所属する研究室では、基質として2－アリールシクロヘキセン誘導体 **130** を用いた反応において、光学活性配位子として (*S*)-BINAPO を用いた場合に高い収率、高い鏡像異性体過剰率でアリル位の不斉アミノ化反応が進行することを見いだしている(table 1)。[23]

Table 1. Palladium-catalyzed asymmetric amination of **130**.



solvent	substrate (R)	temp	time (hr)	yield (%)	ee (%)
DMSO	COOMe	rt	3	51	70
DMF	COOMe	rt	3	70	71
CH_3CN	COOMe	rt	4	68	66
toluene	COOMe	rt	31	76	80
CH_2Cl_2	COOMe	rt	2	75	73
THF	COOMe	rt	19	80	86
THF	COPh*	rt	168	43	81
THF	COOMe	0 °C	216	53	87

*NaH was used as a base.

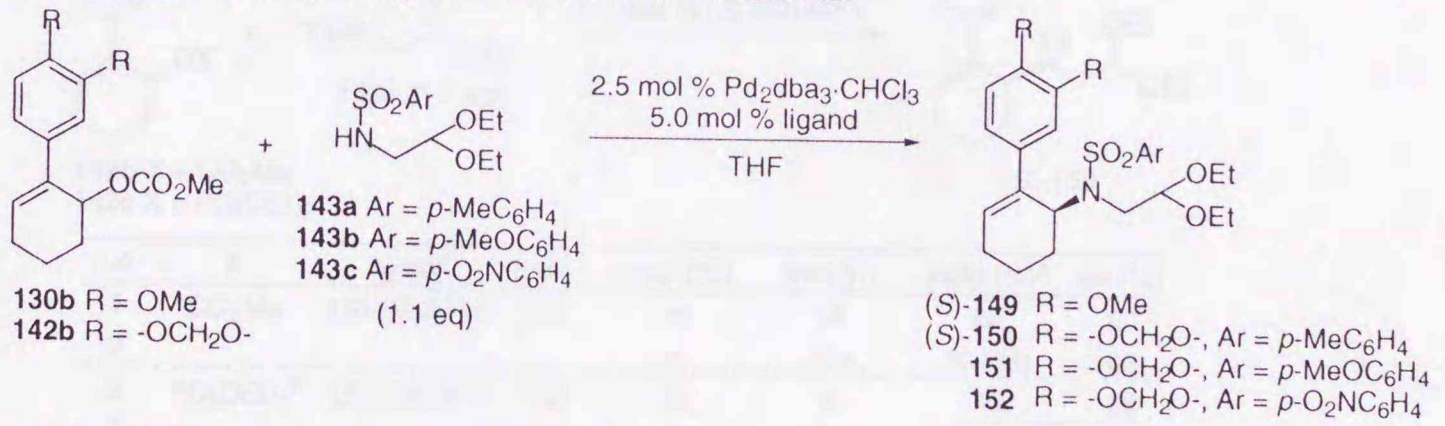
パラジウム触媒を用いた触媒的不斉合成において、これまでにアリル基の2位に置換基を有する基質についての研究は殆ど行われていない。また、この反応で得られた(*S*)-**133** をキラルシントンに用いて(－)-mesembrane (**54**)及び(－)-mesembrine (**52**)の全合成を達成していることから、本手法の適用範囲を更に拡大できたなら、他の薬理的に興味ある天然物の合成に展開可能であると考えた。

そこで本章では、全合成計画に従って触媒的不斉合成によるキラルシントンの合成を行うとともに、本系の適用範囲についても検討を行うこととした。

第二節　π－アリルパラジウム中間体を経由する触媒的不斉合成

計画に従い、求核剤としてトシルアミド **143a** を用いた検討を行った。*初めに基質としてジメトキシ体 **130b**[23] を用い、パラジウム触媒として 2.5 mol %の $Pd_2dba_3CHCl_3$、5.0 mol %の (*S*)-BINAPO の存在下、THF 中室温にて反応を行うと、収率 87%、鏡像異性体過剰率 84% ee で目的とする (*S*)-**149** が得られた(Table 2, entry 3)。**この条件下、求核剤としてアリルトシルアミド **131** を用いた場合の鏡像異性体過剰率は 86% ee であることから、[23] 本系における鏡像異性体過剰率は、トシルアミドのアルキル置換基に影響を受けないことが判明した。ところが、実際に全合成で用いるメチレンジオキシ体 **142b** を基質として用いた場合、芳香環上の置換基が若干異なるのみであるにもかかわらず、(*S*)-**150** の鏡像異性体過剰率は 60% ee と大きく低下した(entry 6)。そこで求核剤のスルホンアミド上の置換基を種々変化させたが、鏡像異性体過剰率に大きな影響を及ぼさなかった(entry 9, 11)。一方、反応を 0 °C で行った場合に、鏡像異性体過剰率は若干ではあるが向上した(entry 4,7)。

Table 2. Palladium-catalyzed asymmetric amination of **130** and **142**.



130b R = OMe
142b R = -OCH_2O-

143a Ar = *p*-MeC_6H_4
143b Ar = *p*-$MeOC_6H_4$
143c Ar = *p*-$O_2NC_6H_4$
(1.1 eq)

(*S*)-**149** R = OMe
(*S*)-**150** R = -OCH_2O-, Ar = *p*-MeC_6H_4
151 R = -OCH_2O-, Ar = *p*-$MeOC_6H_4$
152 R = -OCH_2O-, Ar = *p*-$O_2NC_6H_4$

entry	R	Ar	ligand	temp (°C)	time (h)	yield (%)[a]	ee (%)
1[b]	OMe	*p*-MeC_6H_4	dppb	60	2	40	-
2			(*S*)-BINAPO	60	2	83	76
3				rt	19	87	84
4				0	330	30 (31)	88
5	-OCH_2O-	*p*-MeC_6H_4	dppb	60	3	51	-
6			(*S*)-BINAPO	rt	18	68	60
7				0	106	31 (38)	68
8		*p*-$MeOC_6H_4$	dppb	60	1.5	56	-
9			(*S*)-BINAPO	rt	15	83	57[c]
10		*p*-$O_2NC_6H_4$	dppb	60	42	39	-
11			(*S*)-BINAPO	rt	12	82	49[c]

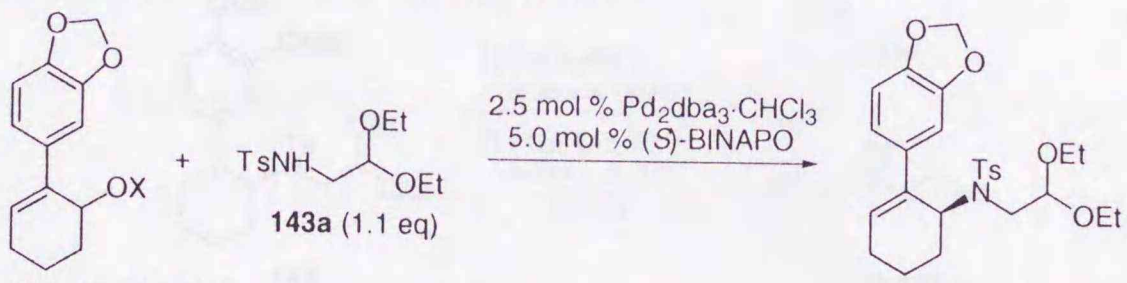
[a]The number in parentheses shows the yield of recovered starting material.
[b]Reaction was carried out in DMSO.
[c]Absolute configration were not determined.

先の報告[23]に依ると、反応温度を低下した場合において鏡像異性体過剰率は殆ど変化しないとされていたが、本系においては異なる結果が得られた。パラジウム触媒による 2－アリールシクロヘキセン誘導体 **130b** の不斉アミノ化において、現段階では配位子として(*S*)-BINAPO を用いた場合にのみ反応が円滑に進行し、

また反応溶媒としては THF が最も良い結果を与えることが知られている。そのため、本系において更に高い鏡像異性体過剰率を獲得しようとする場合、反応温度の検討を積極的に行う必要があるが、まず低温下における反応性の低下を解決しなければならない。その方法としては種々考えられるが、筆者は反応性の高い脱離基を用いれば、より低温で反応を行えるのではないかと考えた。

初めに、活性の高い脱離基として知られるリン酸エステルを用いて検討を行った。基質にメチレンジオキシ体 **142c** を用い、塩基として水素化ナトリウムの存在下、0 °C で反応を行うと反応は速やかに進行して、目的物(*S*)-**150** が 69% ee と、脱離基にメチル炭酸エステル **142b** を用いた場合と同じ鏡像異性体過剰率が得られた(Table 3, entry 3)。そこで更に低温で反応を行った結果、−20 °C において 74% ee で(*S*)-**150** を得ることが出来た(entry 4)。一方、光学活性配位子として(*S*)-BINAP を用いた場合にも反応が進行し、室温において収率 42%、75% ee で(*S*)-**150** が得られた(entry 7)。

Table 3. Asymmetric amination of allyl phosphonate.



142b X = CO_2Me
142c X = $PO(OEt)_2$

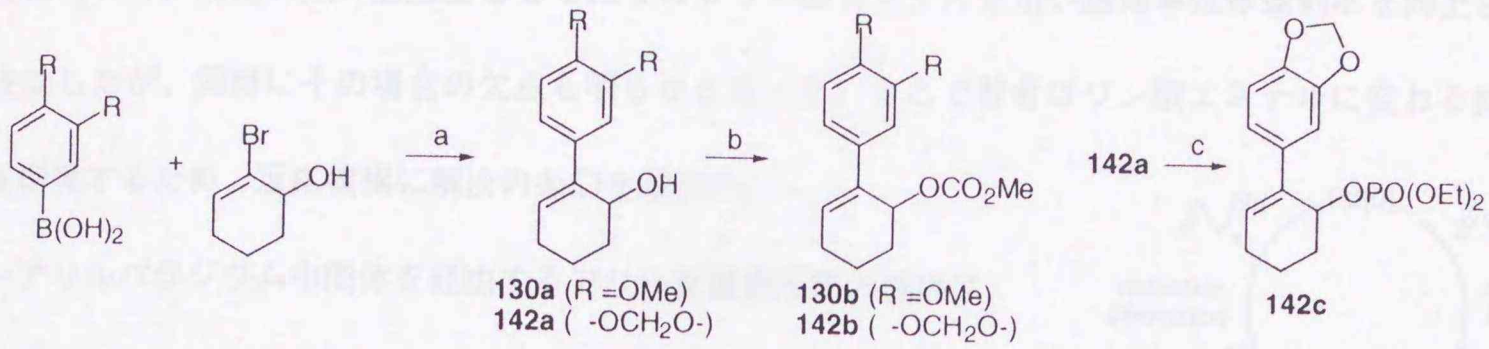
(*S*)-**150**

run	X	ligand	solv.	temp (°C)	time (h)	yield (%)[a]	ee (%)
1	CO_2Me	(*S*)-BINAPO	THF	rt	18	68	60
2				0	106	30 (38)	68
3	$PO(OEt)_2$[b]	(*S*)-BINAPO	THF	0	4	70	69
4			THF	-20	48	77	74
5			DMF	-20	91	63	67
6			EtCN	-20	310	46 (21)	68
7		(*S*)-BINAP	THF	rt	160	42 (28)	75

[a]The number in parentheses shows the yield of recovered starting material.
[b]NaH was used as base.

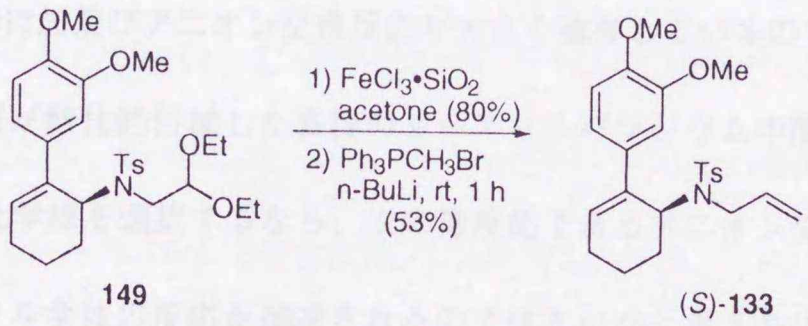
しかし−20 °C で反応を行った場合、求核剤 **143a** のナトリウム塩が析出して反応系が不均一となった。触媒的不斉合成は基質や反応条件、添加剤などの微妙なバランスの上に成り立つ反応であり、再現性ある結果を得るために、このことは大きな問題となる。また不斉合成においては、好ましくない種々の要素を除去するために単一の反応活性種のみを系内において発生させることが望ましく、反応系を単純化することがよい結果を与える場合が多い。すなわち、安定した収率と更なる鏡像異性体過剰率の向上のために、リン酸エステルに変わる新しい脱離基を開発することが必要となった。

*本節で用いた基質は以下のように合成した。



a) cat. $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, benzene-EtOH aq., 68% for **130a**, 74% for **142a**. b) $ClCO_2Me$, py, CH_2Cl_2, rt, 98-100%.
c) n-BuLi; $ClPO(OEt)_2$, -78 °C to 0 °C, 90%.

本節で得られた **149 及び **150** の絶対配置について、**149** は(-)-mesembrane 合成中間体(*S*)-**133**[23] に導くことで、**150** については第四章第三節において(+)-crinamine (**34**)を合成し、天然物と旋光度の符号を比較することで、どちらも *S* 体と決定した。



149 (*S*)-**133**

第三節　エノール炭酸エステルの開発

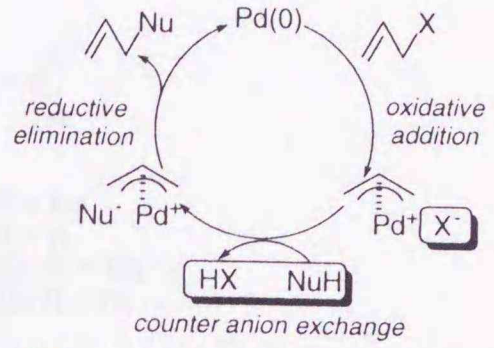
前節において、活性の高い脱離基として知られるリン酸エステルを用い鏡像異性体過剰率を向上させることに成功したが、同時にその場合の欠点も明らかとなった。そこで著者はリン酸エステルに変わる新しい脱離基を開発するため、反応機構に解決の糸口を求めた。

π－アリルパラジウム中間体を経由するアリル位置換反応の機構は

1．基質の酸化的付加

2．アニオン交換反応

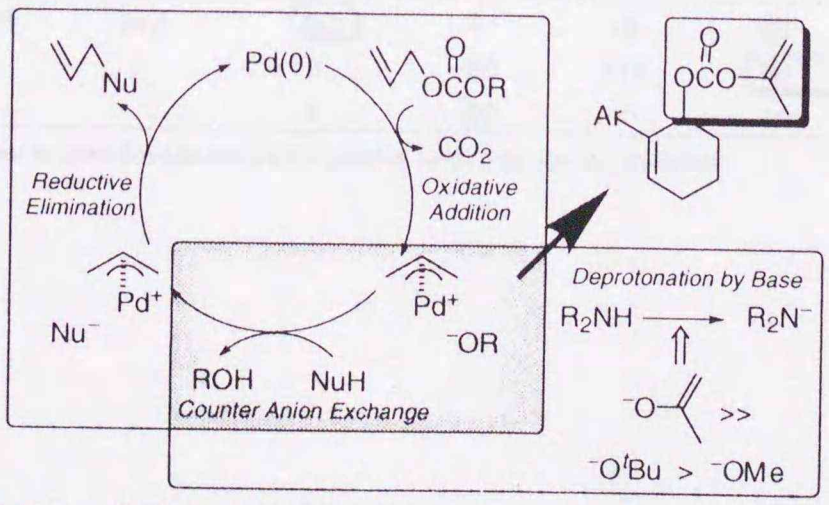
3．生成物の還元的脱離と0価パラジウムの再生



Scheme 19. Mechanism of palladium-catalyzed allylic substitution.

の3つの素反応の組立により、一つの触媒サイクルとして成立している(Scheme 19)。本系においては脱離基 X によって反応速度が大きく異なる。そのため、本不斉アミノ化における反応性には、脱離基由来の化学種を含んでいる基質の酸化的付加及びアニオン交換反応が大きく寄与しているのではないかと考えた。

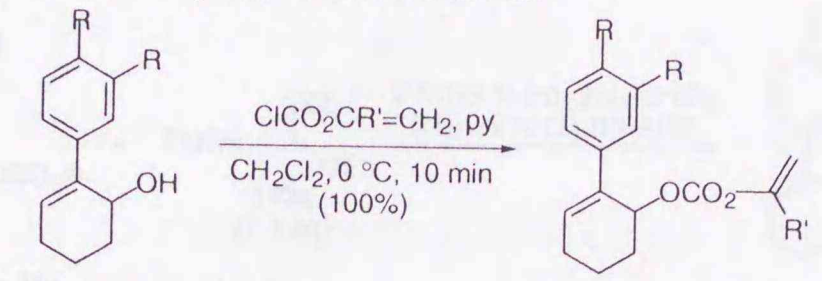
著者が注目したのは、基質が酸化的付加した直後のπ－アリルパラジウム中間体である。ここで対イオン X としてより塩基性の強い化学種を選択するなら、次の素反応であるアニオン交換が円滑に進行することになり、結果として触媒サイクル全体の反応が加速されるのではないかと考えた(Scheme 20)。そのような対イオンとしては種々考えられるが、著者は pKa 値がアルコキシ基よりも遙かに高いエノラートを想定した。これは反応系中で独立して発生させることは困難であるために、アリル化合物に初めからエノラートの形として組み込まれていることが必要である。更にこのアリル基とエノラートを結びつけるためには、塩基などの添加を必要とせず、また副生成物である二酸化炭素が系に影響を及ぼさないと考えられるため、炭酸エステル[31a]という形式で導入すればよい。以上の考察に基づき、著者はエノール炭酸エステルが高い活性を持つ脱離基として利用できると考えた。



Scheme 20. Development of enol carbonate as effective leaving group.

エノール炭酸エステルは、Aldrich 社から市販されているギ酸塩化物を用いて、メチル炭酸エステルと同様に合成した(Scheme 21)。

Scheme 21. Syntheses of enol carbonate.

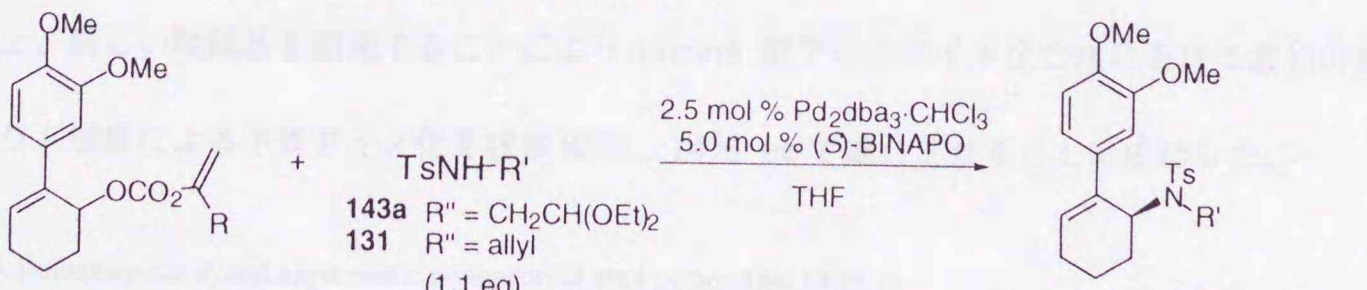


130a R = OMe
142a R = -OCH_2O-

130d R = OMe, R' = Me
130e R = OMe, R' = H
142d R = -OCH_2O-, R' = Me
142e R = -OCH_2O-, R' = H

初めに、脱離基としてイソプロペニル炭酸エステルを有するジメトキシ体 **130d** を用いて0 ° C で反応を行ったところ、筆者の予想を遙かに超えた高い活性を示して、鏡像異性体過剰率に影響を及ぼすことなく僅か5時間で反応は完結した(Table 4, entry 1)。更にビニルカーボネート **130e** を用い、触媒量を 10 分の1に減らした場合でも全く問題なく反応が進行して、(*S*)-**149** が 88%という高い収率で得られた(entry 3)。そこで−20 ° C で反応を行ったところ、収率 78%、92% ee で(*S*)-**149** が得られた(entry 4)。また、求核剤として **131** を用いた場合には、(-)-mesembrane 合成中間体(*S*)-**133** を 90% ee で得ることが出来た (entry 5)。

Table 4. Asymmetric amination of enol carbonates **130d**, **e**.



130d R' = Me
130e R' = H

143a R'' = $CH_2CH(OEt)_2$
131 R'' = allyl
(1.1 eq)

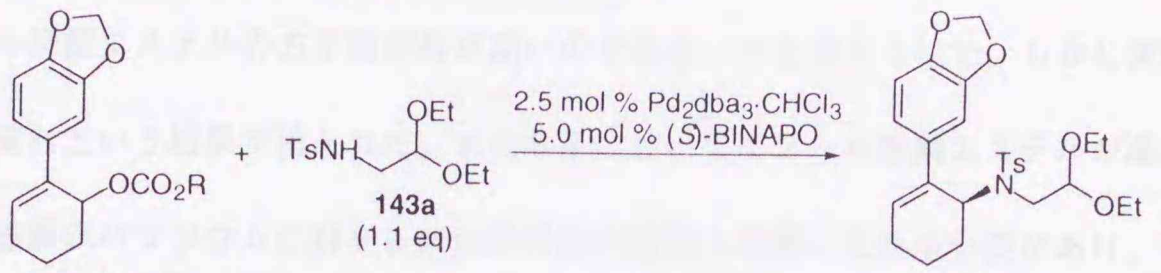
(*S*)-**149** R' = $CH_2CH(OEt)_2$
(*S*)-**133** R' = allyl

entry	R	R'	Pd (mol %)	temp (°C)	time (h)	yield (%)[a]	ee (%)
1	Me	$CH_2CH(OEt)_2$	5	0	5	67	88
2			5	-20	145	50 (19)	91
3	H	allyl	0.5	0	18	88	88
4			5	-20	116	78	92
5[b]			5	-20	40	79	90

[a]The number in parentheses shows the yield of recovered starting material.

続いて、メチレンジオキシ体 **142e** を用いて溶媒の検討を行ったところ、やはり THF 中で行った場合に最も高い鏡像異性体過剰率で反応は進行して収率 82%、74% ee で(*S*)-**150** を得た(Table 5, entry 4)。

Table 5. Asymmetric amination of enol carbonates **142b**, **e**.



142b R = Me
142e R = vinyl

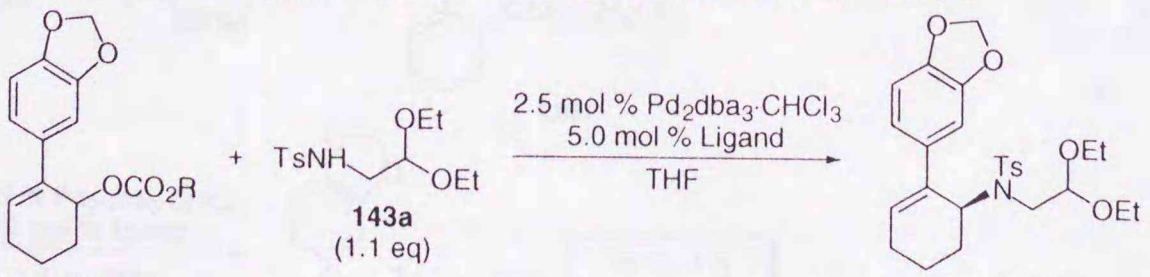
(*S*)-**150**

entry	R	solv.	temp (°C)	time (h)	yield (%)[a]	ee (%)
1	Me	THF	rt	18	68	60
2			0	106	31 (38)	68
3	vinyl	THF	0	2.5	69	68
4			-20	53	82	74
5		DMF	-20	254	43 (5)	68
6		Et_2O	0	23	80	60
7		dioxane	rt	<0.5	78	51
8		toluene	-20	118	2 (92)	52
9		CH_2Cl_2	-20	123	14 (67)	66
10		acetone	-20	67	36 (10)	67

[a]The number in parentheses shows the yield of recovered starting material.

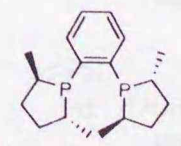
更に光学活性配位子の検討を行った。前節でも述べたように、(*S*)-BINAPO 以外の配位子を用いた場合にはやはり反応速度が極端に低下したが、(*S*)-BINAP を用いた場合に収率は低いものの 78% ee で(*S*)-**150** を得ることが出来た(Table 6, entry 8)。しかし加熱還流下で反応を行った場合、鏡像異性体過剰率は低下した(entry 9)。以上、新しい脱離基を開発することにより crinine 型アルカロイド全合成における最初の鍵工程である、パラジウム触媒による不斉アミノ化を収率 82%、74% ee で進行させることに成功した。

Table 6. Palladium-catalyzed asymmetric amination of enol carbonates **142d**, **e**.



142d R = isopropenyl
142e R = vinyl

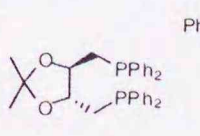
(*S*)-**150**



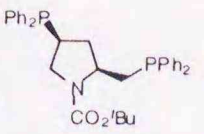
(*R*,*R*)-Me-DuPHOS

entry	R	ligand	temp (°C)	time (h)	yield (%)[a]	ee (%)
1	vinyl	(*S*)-BINAPO	0	2.5	69	68
2			-20	53	82	74
3	isopropenyl	(*S*)-BINAPO	-20	245	39 (30)	74
4		(*R*,*R*)-DuPHOS	rt	137	1 (92)	80
5		(-)-DIOP	0	145	67	-13
6		(*S*,*S*)-BPPM	0	148	12 (67)	7
7		(*R*)-(*S*)-BPPFA	0	147	51 (13)	0
8		(*S*)-BINAP	rt	110	10 (84)	78
9			reflux	96	31	2

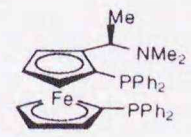
[a]The number in parentheses shows the yield of recovered starting material.



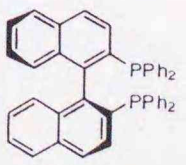
(-)-DIOP



(*S*,*S*)-BPPM



(*R*)-(*S*)-BPPFA

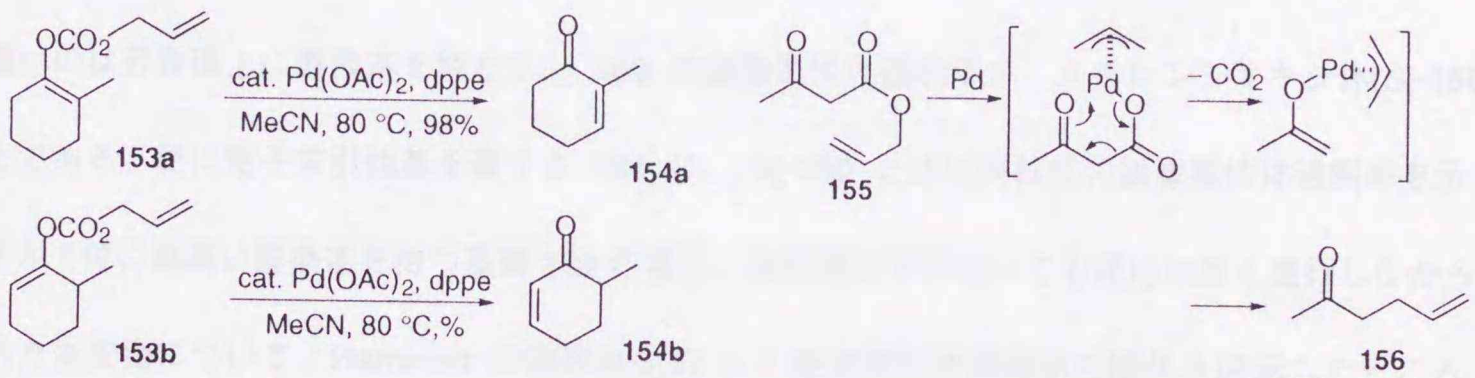


(*S*)-BINAP

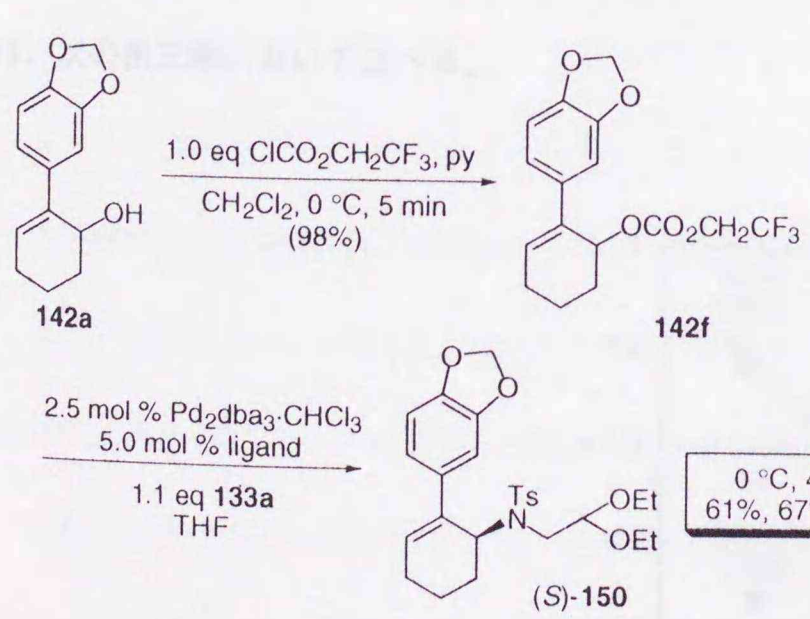
ところで、著者は当初イソプロペニル炭酸エステルとビニル炭酸エステルを比較した場合、前者の方がアルキル置換基を有するためにより強い塩基性を持つこと、また反応により生成する副生成物は、ビニル型の場合のアセトアルデヒドと比較して、より触媒サイクルに影響を与えないと考えられるアセトンであることから、イソプロペニル炭酸エステルの方が反応性が高いのではないかと考えていた。しかし実際には、ビニル型の方が反応性に富むという結果が得られた。また本系においてエノール炭酸エステルが高い反応性を示した理由としては、基質のパラジウムに対する酸化的付加の段階も考慮に入れる必要があり、今後の検討が必要である。**

---

*辻らは、エノール炭酸エステル **153** のパラジウム触媒による脱水素反応を報告している。[31b] またβ－ケト酸誘導体 **155** の反応についても報告があるが、[31c,d] どちらにおいても求核剤を加えた検討についてはなされていない。



詳細は省略するが、2,2,2-トリフルオロエチル炭酸エステルを脱離基に用いても高い反応性が得られた。この場合には、トリフルオロエトキシアニオンの塩基性が低いため、II** から **IIIb** になる脱炭酸の過程が有利になるため と考えられる。



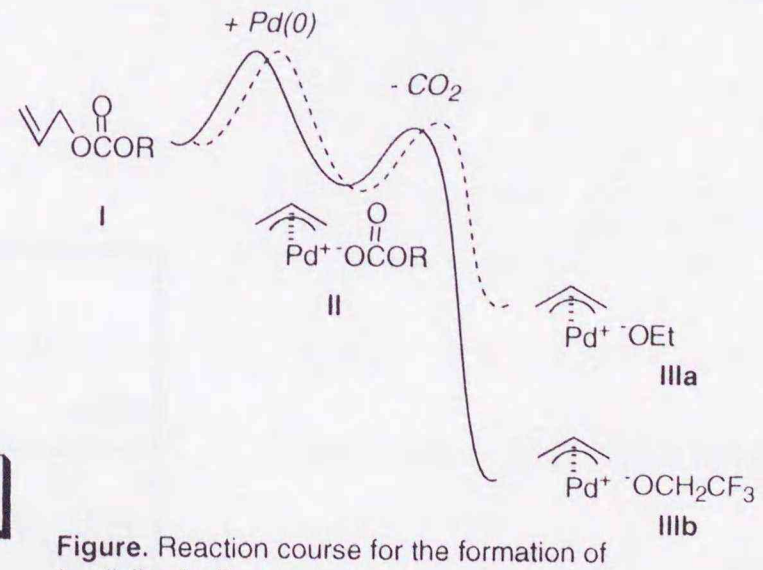
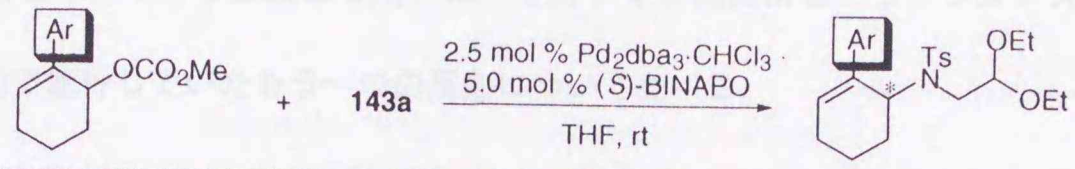


Figure. Reaction course for the formation of (π-allyl)palladium complex.

さて、芳香環上の置換基が僅かに異なるだけで、鏡像異性体過剰率には大きな影響が現れた。著者はこのことに興味を持ち、更に幾つかの基質について不斉アミノ化反応を行った(Table 7)。

Table 7. Substituent effect on enantiomeric excess.



substrate	**130b**	**142b**	**157**	**158**	**159**
product	(*S*)-**149**	(*S*)-**150**	(–)-**160**	(+)-**161**	
yield (%)	87	68	58	47	NR under reflux
ee (%)	84	60	69	59	-

興味深いのは芳香環上に置換基を持たない **160** の鏡像異性体過剰率が、メチレンジオキシ体(*S*)-**150** より高いことである。更に電子求引性基を有する **161** は、(*S*)-**150** とほぼ同程度の鏡像異性体過剰率を示した。一方、オルト位に嵩高い置換基を持つ基質 **159** の場合、加熱還流下においても反応は全く進行しなかった。

得られた生成物について、Hammett の置換基定数 σ と鏡像異性体過剰率の関係を図示したところ、メチレンジオキシ体(*S*)-**150** の場合を除きほぼ比例関係にあることが明らかとなった(Figure 5)。このことは **150** の場合を除き、芳香環上の電子密度が鏡像異性体過剰率に影響を及ぼしていることを示している。この検証は、次の第三章において述べる。

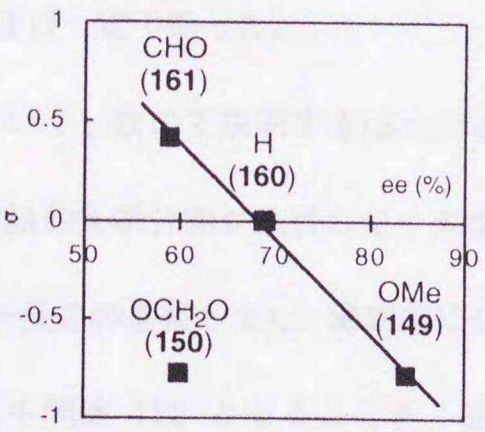


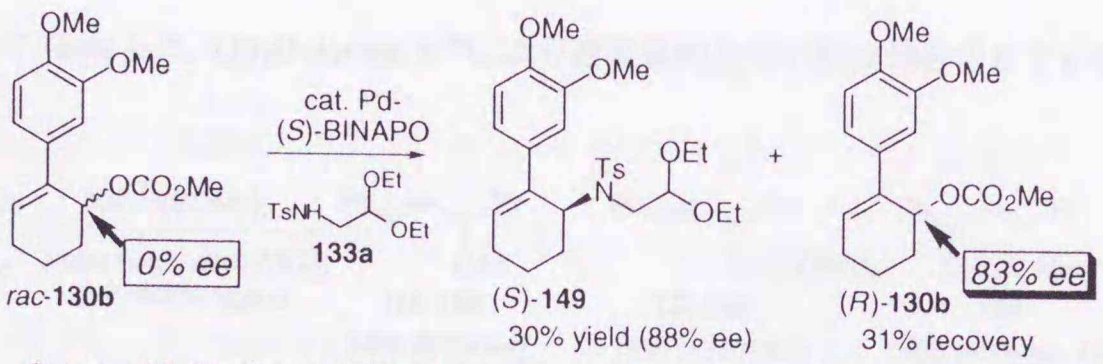
Figure 5. Hammett plot for asymmetric amination. σ value of *p*-methoxy group was used in the case of **149** and **150**.

第三章　π－アリルパラジウム中間体の錯体形成過程の解明

第一節　光学活性パラジウム触媒によるアリル化合物の速度論的光学分割

第二章では光学活性なパラジウム触媒を用いた、不斉アミノ化によるキラルシントンの合成について述べた。本節では、系内で進行していたもう一つの反応について述べる。

不斉アミノ化で回収された基質 **130b** を調べたところ、83%ee という高い鏡像異性体過剰率を有しており、その絶対配置は *R* であった(Scheme 22)。*



Scheme 22. Kinetic resolution of *rac*-carbonate by chiral palladium catalyst.

また、基質として *rac*-**130e** を用いて変換率と鏡像異性体過剰率の関係について調べたところ、反応の進行と共に(*R*)-**130e** として鏡像異性体過剰率は上昇した(Figure 6)。すなわち、本系においては不斉アミノ化反応の他に、光学活性なパラジウム触媒による、基質の速度論的光学分割が同時に進行していることが明らかとなった。[32]

一方、本来目的としている不斉アミノ化について、(*S*)-**149** の鏡像異性体過剰率は反応の進行には関係なくほぼ一定であった。

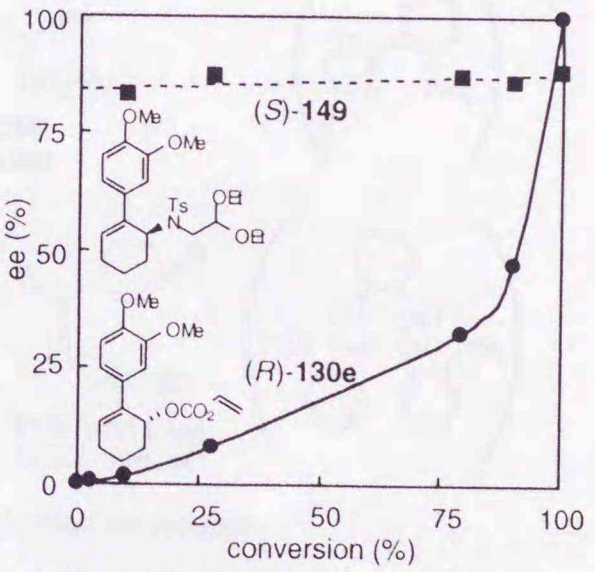
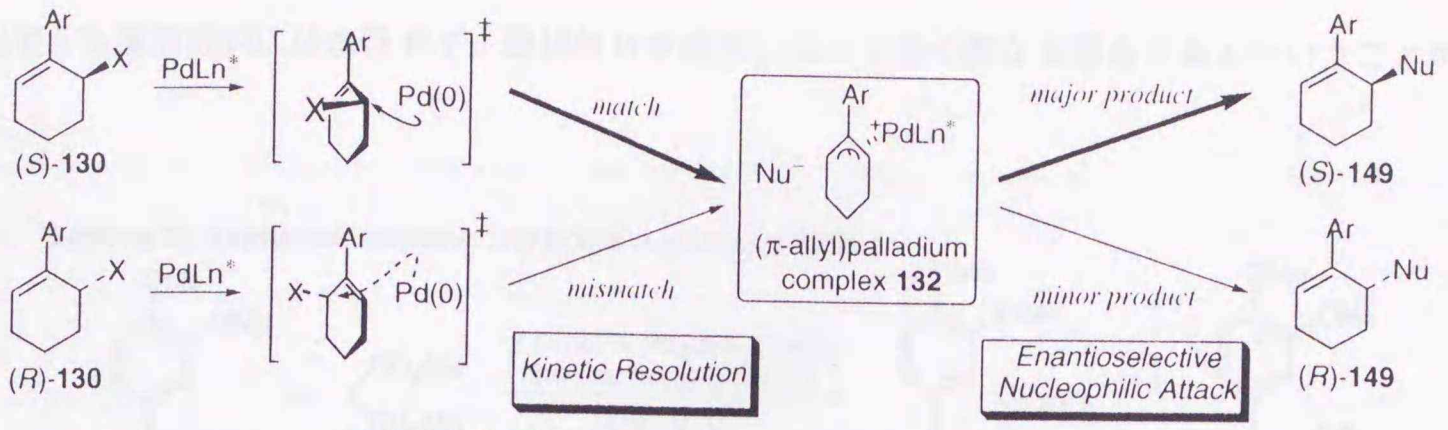


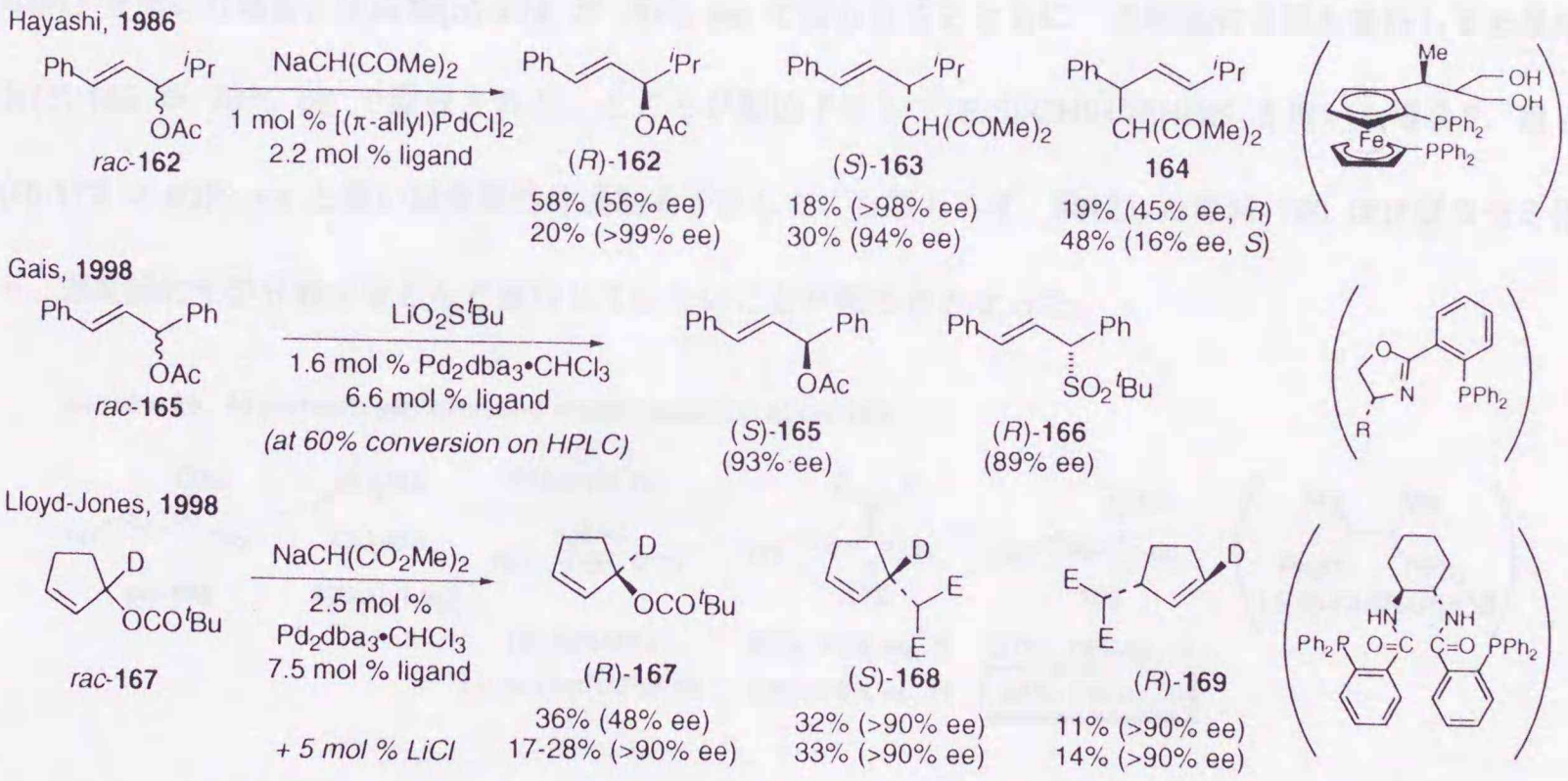
Figure 6. Asymmetric amination and kinetic resolution of *rac*-**130e**. 1 Mol % of Pd–(*S*)-BINAPO was used in this case.

本系で進行している２つの反応について、改めて説明する(Scheme 23)。初めに、光学活性なパラジウム錯体が基質を攻撃する１段階目の速度論的光学分割が進行して、未反応の基質(*R*)-**130** の鏡像異性体過剰率が上昇する。ここで注意すべき点は、未反応の基質もまた、最終的には全て反応するという点である。一方、反応した基質はπ－アリルパラジウム中間体 **132** となることで、基質が有していた不斉を完全に失う。そして求核剤が攻撃する段階で、２段階目の不斉反応である求核種のエナンチオ選択的攻撃が進行して、優先して消費される基質(*S*)-**130** と同じ絶対配置を有する(*S*)-**149** が主生成物として得られ、また副生成物として反応の進行が遅い基質である(*R*)-**130** と同じ絶対配置を有する(*R*)-**149** が得られる。



Scheme 23. Two processes of asymmetric induction.

パラジウム触媒による速度論的光学分割は、この様に考えると必ずおきて良いと考えられるにも関わらず、筆者が研究を開始した時点では林らの例[33]が報告されているのみであった(Scheme 24)。またその後、筆者と時を同じくして Gais ら[34]、Lloyd-Jones ら[35]により速度論的光学分割が報告されている。



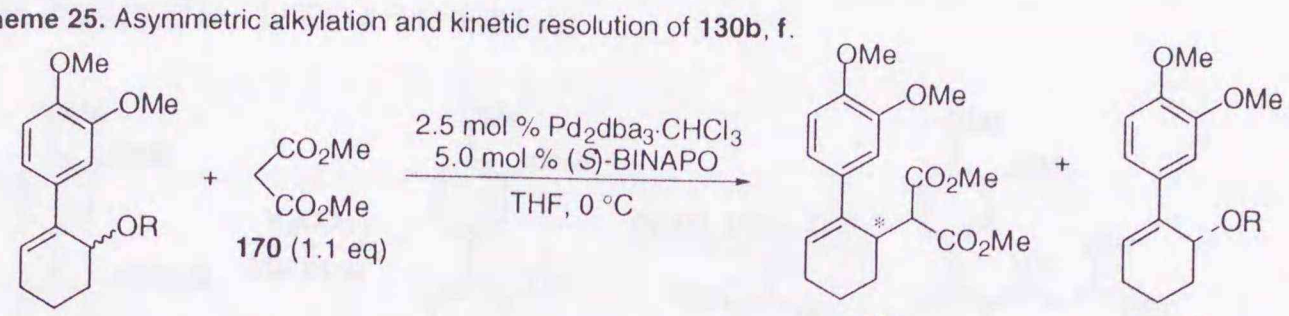
Scheme 24. Kinetic resolution of *rac*-allyl alcohol derivertives by chiral palladium complex.

筆者は、１つの反応に基質の速度論的光学分割と求核剤のエナンチオ選択的攻撃という２つの過程が含まれているという結果に興味を持ち、他の求核剤や基質について調べてみることとした。

基質 **130b** に対して、ジメチルマロン酸エステル **170** を求核剤として反応を行ったところ、得られた(−)-**171** の鏡像異性体過剰率は 30% ee と、トシルアミド **143a** を求核剤に用いた場合と比較して大幅に低下した(Scheme 25)。しかし、回収した基質(*R*)-**130b** は 71% ee であったことから、速度論的分割は同程度で進行しているものと考えられる。また脱離基としてアセチル基を持つ *rac*-**130f** を用いた場合、(−)-**171** については 11% ee、(*R*)-**130f** については 91% ee であったことから、やはり同様の結果が得られた。このことより、１段階目の基質の速度論的光学分割が高選択的に進行しても、２段階目の求核剤のエナンチオ選択的な

攻撃は必ずしも高選択的には進行せず、選択性は求核剤によって全く異なる場合があるということが判明した。

Scheme 25. Asymmetric alkylation and kinetic resolution of **130b**, **f**.

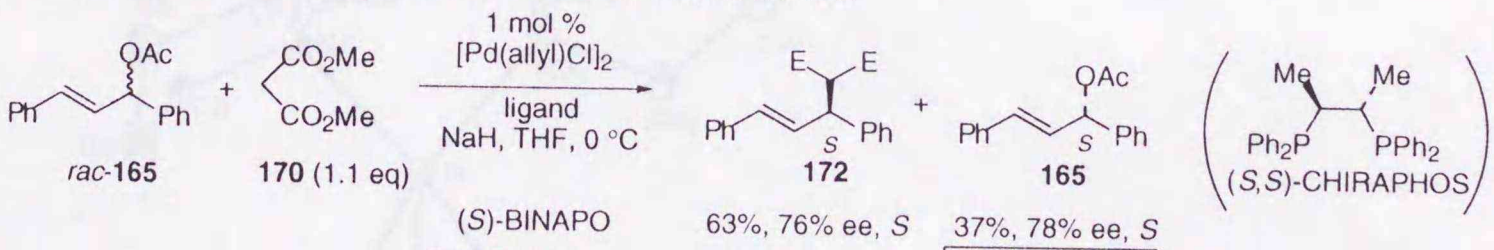


rac-**130b** R = CO_2Me
rac-**130f** R = Ac
(In the case of **130f**, NaH was used as a base.)

R	(−)-**171**	(*R*)-**130**
CO_2Me	41%, 30% ee	28%, 71% ee
Ac	81%, 11% ee	14%, 96% ee

続いて、基質にカルコン誘導体 *rac*-**165** を用いて検討を行った(Scheme 26)。光学活性配位子として(*S*)-BINAPO を用いた場合、生成物(*S*)-**172** が 76% ee で得られるとともに、速度論的分割も進行して未反応の基質(*S*)-**165** が 78% ee で回収された。ところが配位子として(*S,S*)-CHIRAPHOS を用いた場合[36]、得られた(*R*)-**172** は 83% ee と高い鏡像異性体過剰率を示したにも関わらず、回収した原料 **165** はほぼラセミ体であり、速度論的光学分割はほとんど進行していないことが明らかとなった。

Scheme 26. Asymmetric alkylation and kinetic resolution of *rac*-**165**.



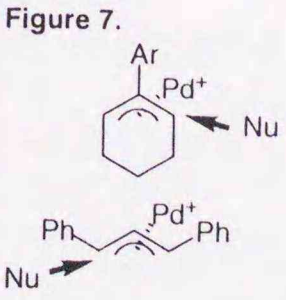
rac-**165** **170** (1.1 eq)

	172	**165**
(*S*)-BINAPO	63%, 76% ee, *S*	37%, 78% ee, *S*
(*S,S*)-CHIRAPHOS	41%, 83% ee, *R*	48%, 1% ee, *R*

以上の結果をまとめると、光学活性パラジウム触媒を用いたアリル化合物の反応においては、π－アリルパラジウム中間体に対するエナンチオ選択的な求核置換反応以外に、基質の速度論的光学分割というもう一つの過程が存在する。そして２つの反応は、同一のπ－アリルパラジウム中間体を経由しているにも関わらず、独立した選択性を持つという興味ある知見が明らかとなった。

さて、速度論的光学分割で回収される基質は、必ずアリル位不斉置換反応で得られる生成物に対して反対の絶対配置を有していることが、著者及び他のグループの報告からわかる。また著者の系においては、環状の基質を用いた場合と直鎖状の基質を用いた場合で、得られる生成物の絶対配置は反対である(Figure 7)。**加えて求核剤が鏡像異性体過剰率に及ぼす影響、更に第二章において述べた芳香環上の置換基の影響など、本反応における不斉発現

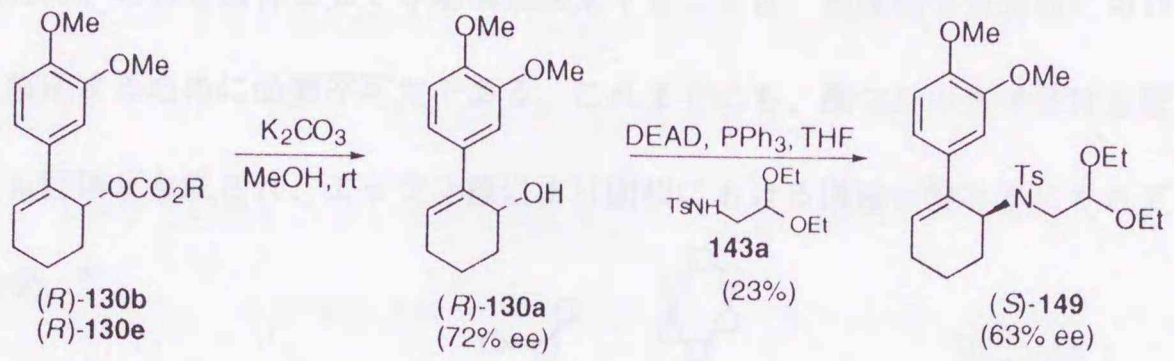
Figure 7.



機構を解明するために、反応中間体の構造について検討することが必要であると考えた。

---

*炭酸エステル **130** の絶対配置は、以下のように決定した。

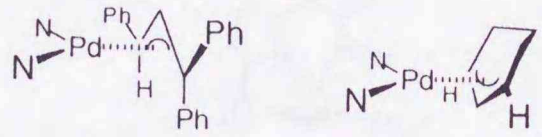


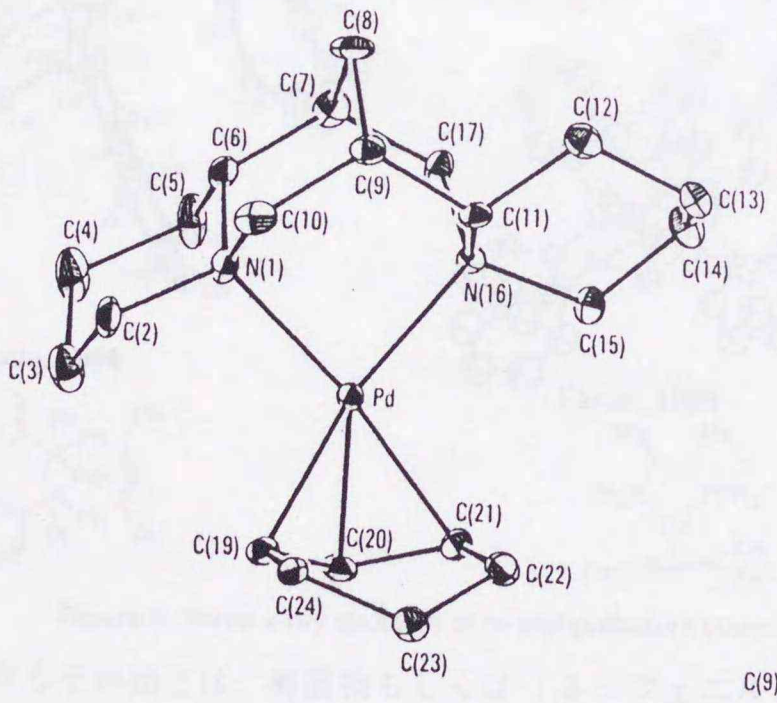
(*R*)-**130b**
(*R*)-**130e**

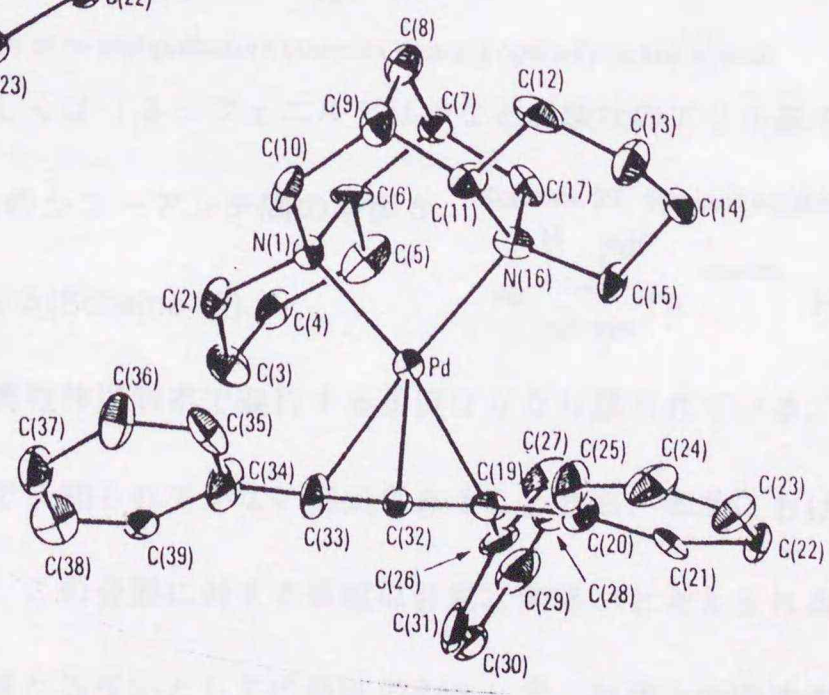
(*R*)-**130a**
(72% ee)

(*S*)-**149**
(63% ee)

**Togni、Pregosin らは[Pd(spartein)(allyl)]錯体において、1,3-ジフェニルアリルとシクロヘキセンで配位の向きが反対となることを、エックス線結晶解析により明らかにしている。[37a]







第二節　[Pd(*S*)-binapo(allyl)]錯体の合成と固相における構造

πーアリルパラジウム中間体は、パラジウム触媒によるアリル位置換反応において、最も重要な役割を担っている。そのため、これを錯体として単離構造決定することは、触媒的不斉合成におけるエナンチオ選択性の発現機構を解明するために必要不可欠である。これまでにも、幾つかの光学活性な配位子を有するπーアリルパラジウム錯体が合成され、エックス線により固相における構造が明らかにされている。その幾つかを示した(Figure 8)。[37]

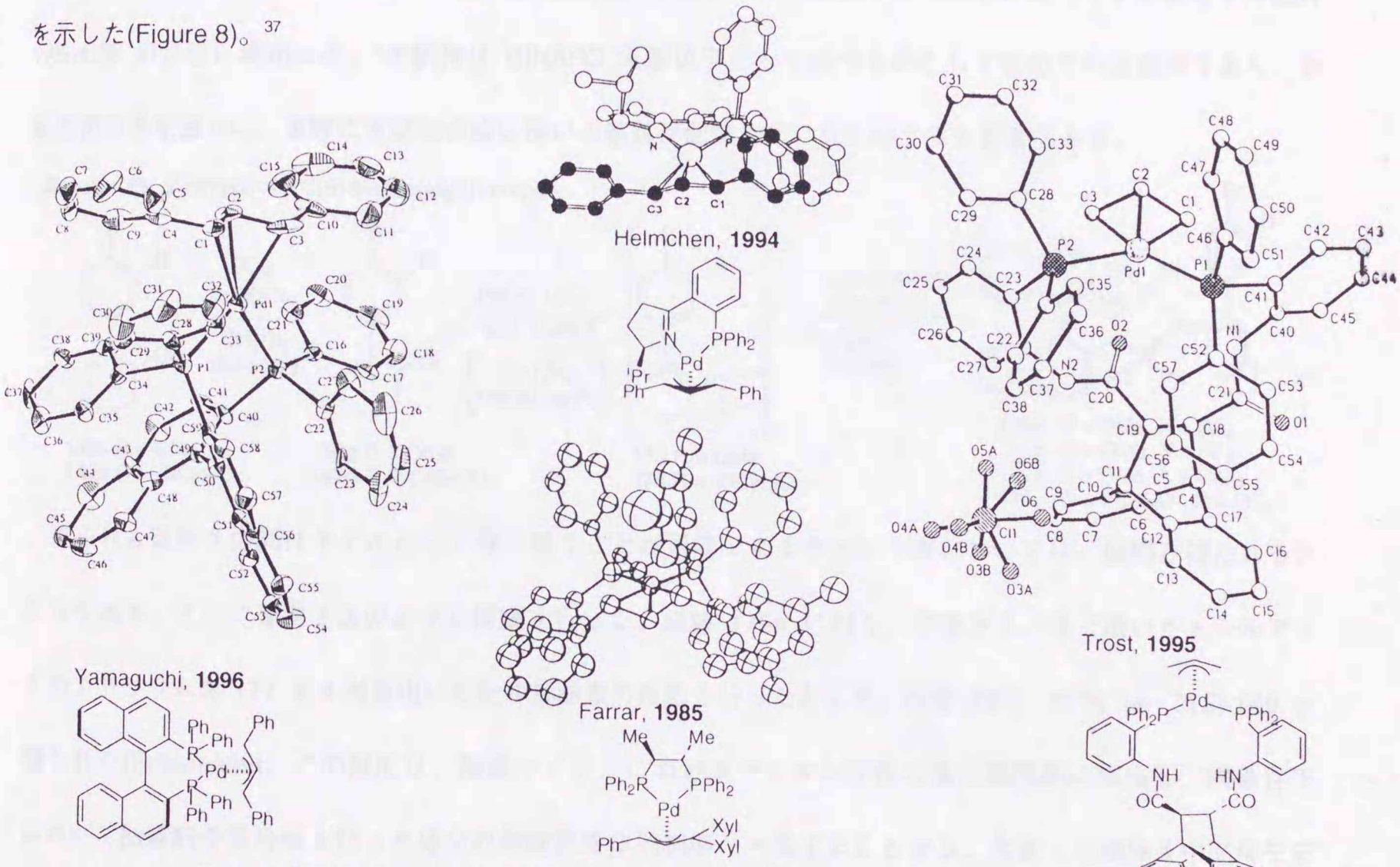
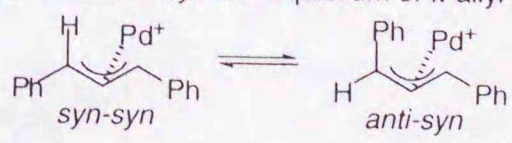


Figure 8. Some x-ray structure of (π-allyl)palladium complex bearing optically-active ligand.

しかしながらその殆どは、無置換もしくは 1,3-ジフェニルアリルなど直鎖状のアリル基を持つものが殆どである。そのため溶液中ではアリル基のシンーアンチ間の平衡が存在して、不斉に関する議論が複雑となる(Scheme 27)。

Scheme 27. *Syn-anti* equiblium of π-allyl moiety.

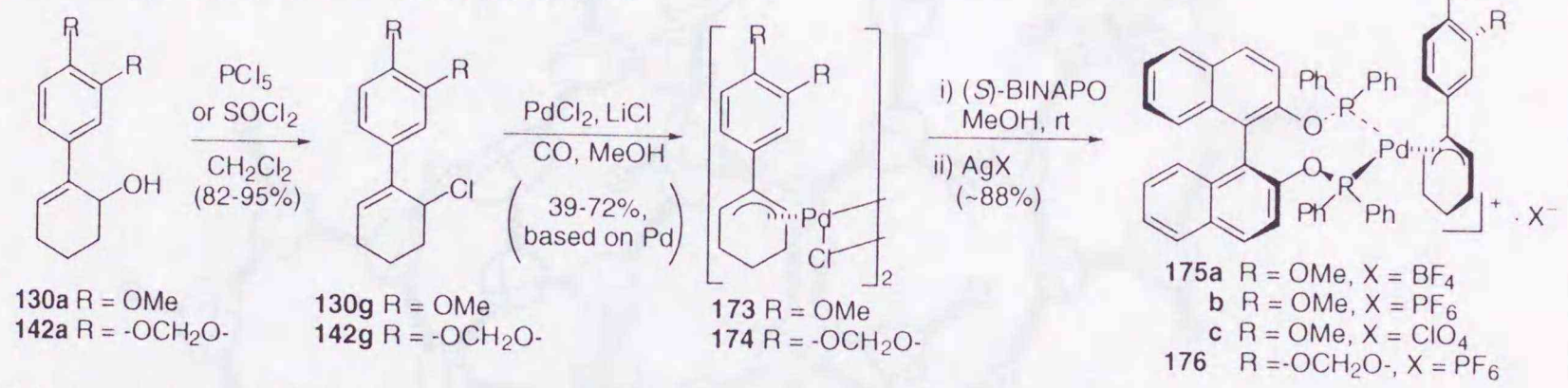


アリル位不斉置換反応が、高い鏡像異性体過剰率で進行する基質はかなり限られている。筆者が用いている２位に置換基を有する基質はこれまでに知られていない形式であることから、本系におけるエナンチオ選択性発現の機構が明らかとなるならば、この分野に対する貢献は非常に大きいと考えられる。更に本研究における触媒的不斉合成の位置づけは、単なる反応としての興味のみならず、有用な生理活性物質を効率よく合成するための新たな手法の開発を目的としていることから、中間体の構造を明らかにするためにはモデル化合物ではなく、実際に用いている基質が配位した錯体の合成が必要と考えた。

初めに、錯体の合成について検討を行った。リン配位子を有するπ－アリルパラジウム錯体の合成法としては、μ－クロロ錯体を配位子で解離した後に、銀塩を用いて対イオンの交換を行う方法が一般的であり、著者もその手法を用いることとした(Scheme 28)。

アリルアルコールより得られる塩化物 **130g**、**142g** と塩化パラジウムを、塩化リチウムの存在下、一酸化炭素気流下で反応することによりμ－クロロ錯体 **173-174** を得ることができた。次いで配位子である(*S*)-BINAPO を加えて２量体を解離した後、銀塩を用いて対イオンの交換を行うことによって、目的とする錯体 **175-176** の合成に成功した。*本錯体は BINAPO を配位子として持つものとして初めての合成例であり、また当初の予定通りに、実際に天然物合成に用いる基質が配位しているという点も重要である。

Scheme 28. Synthesis of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex.



130a R = OMe
142a R = -OCH_2O-

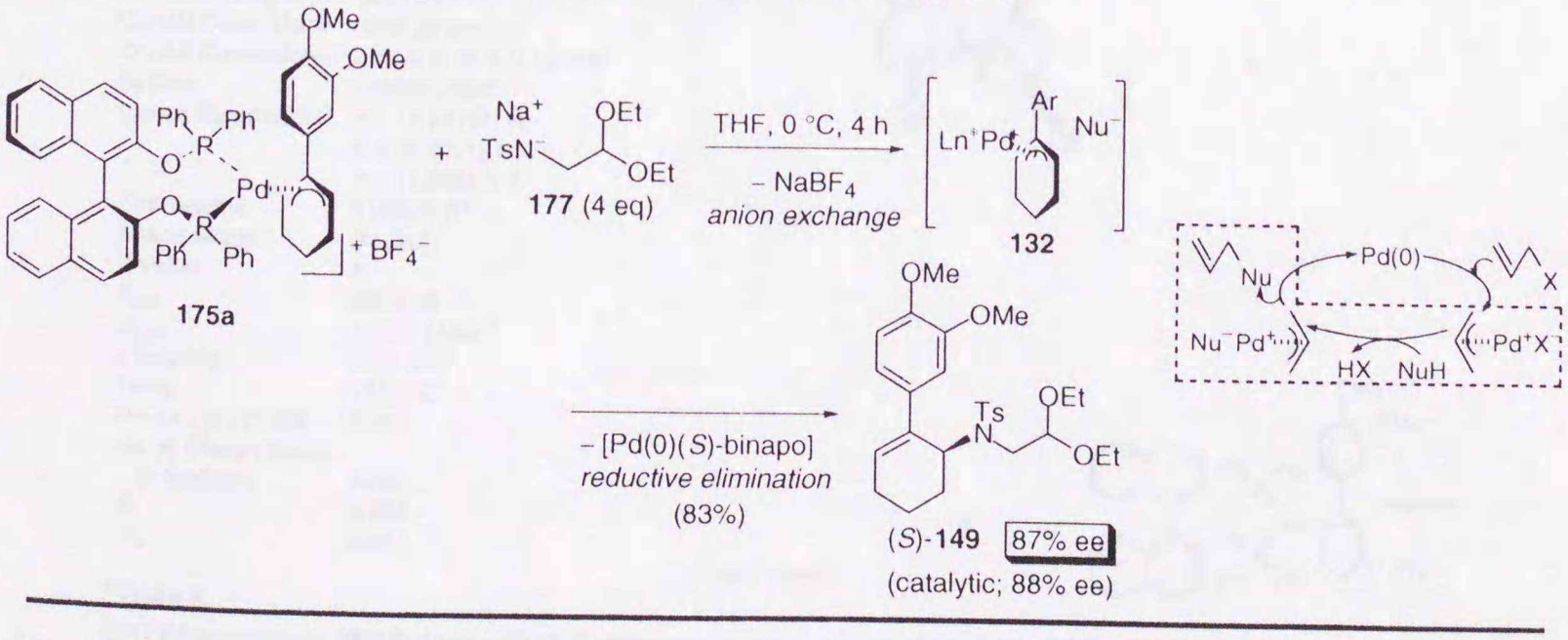
130g R = OMe
142g R = -OCH_2O-

173 R = OMe
174 R = -OCH_2O-

175a R = OMe, X = BF_4
b R = OMe, X = PF_6
c R = OMe, X = ClO_4
176 R = -OCH_2O-, X = PF_6

得られた錯体を中間体モデルとして取り扱うことが可能であるかという点については、疑問が持たれるところである。そこで著者は次のような検証を行った。錯体 **175a** に対し、不斉アミノ化で用いたトシルアミドのナトリウム塩 **177** を４当量用いた化学量論量の反応を行ったところ、収率 83%、87% ee で(*S*)-**149** が得られた(Scheme29)。この反応は、触媒サイクルにおけるアニオン交換と還元的脱離に相当し、同条件下において触媒的不斉合成を行った場合の鏡像異性体過剰率と一致することから、合成した錯体を中間体モデルとして取り扱うことが可能であることを証明できたことになる。

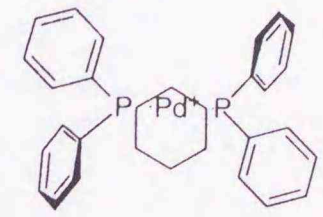
Scheme 29. Reaction of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex with stoichiometric nucleophile.



*同条件下(*S*)-BINAP を用いた場合、解離反応は全く進行しなかった。

更に得られた錯体について再結晶条件を種々検討した結果、**175b** のクロロホルムーベンゼン拡散法によりエックス線解析が可能な結晶を得ることに成功して、本錯体の固相における構造を明らかとすることができた。その構造は Trost ら[38]によって提唱されたものとは異なり、配位子の C_2 対称性が完全に失われていた (Figure 9)。

Trost, **1985**



Crystal Data	
Empirical Formula	$C_{65}H_{56}Cl_3F_6O_4Pd$
Formular Weight	1320.83
Crystal Color, Habit	clear, prizm
Crystal Dimensions	0.42 X 0.15 X 0.12 mm
System	orthorhombic
Lattice Parameters	a = 19.542(7) Å
	b = 26.97(1) Å
	c = 11.695(3) Å
Cell Volume	6163(2) Å^3
Space Group	$P2_12_12_1$
Z Value	4
F_{000}	2696.00
D_{calc}	1.423 g•cm^{-3}
μ (MoKα)	5.74 cm^{-1}
Temp.	15±1 °C
No. of Reflections	5335
No. of Observations (I>2.50σ(I))	4446
R	0.068
R_w	0.074

(Front view)

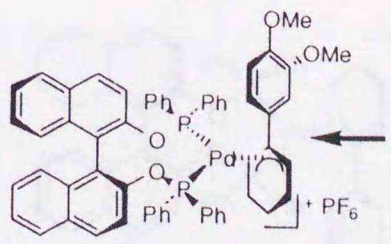


Figure 9.

ORTEP drawing of {Pd(*S*)-binapo[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-η^3-cyclohex-2-enyl]}PF_6•$CHCl_3$•C_6H_6 (**175b**•$CHCl_3$•C_6H_6). Solvents and counter anion were omitted for clarity.

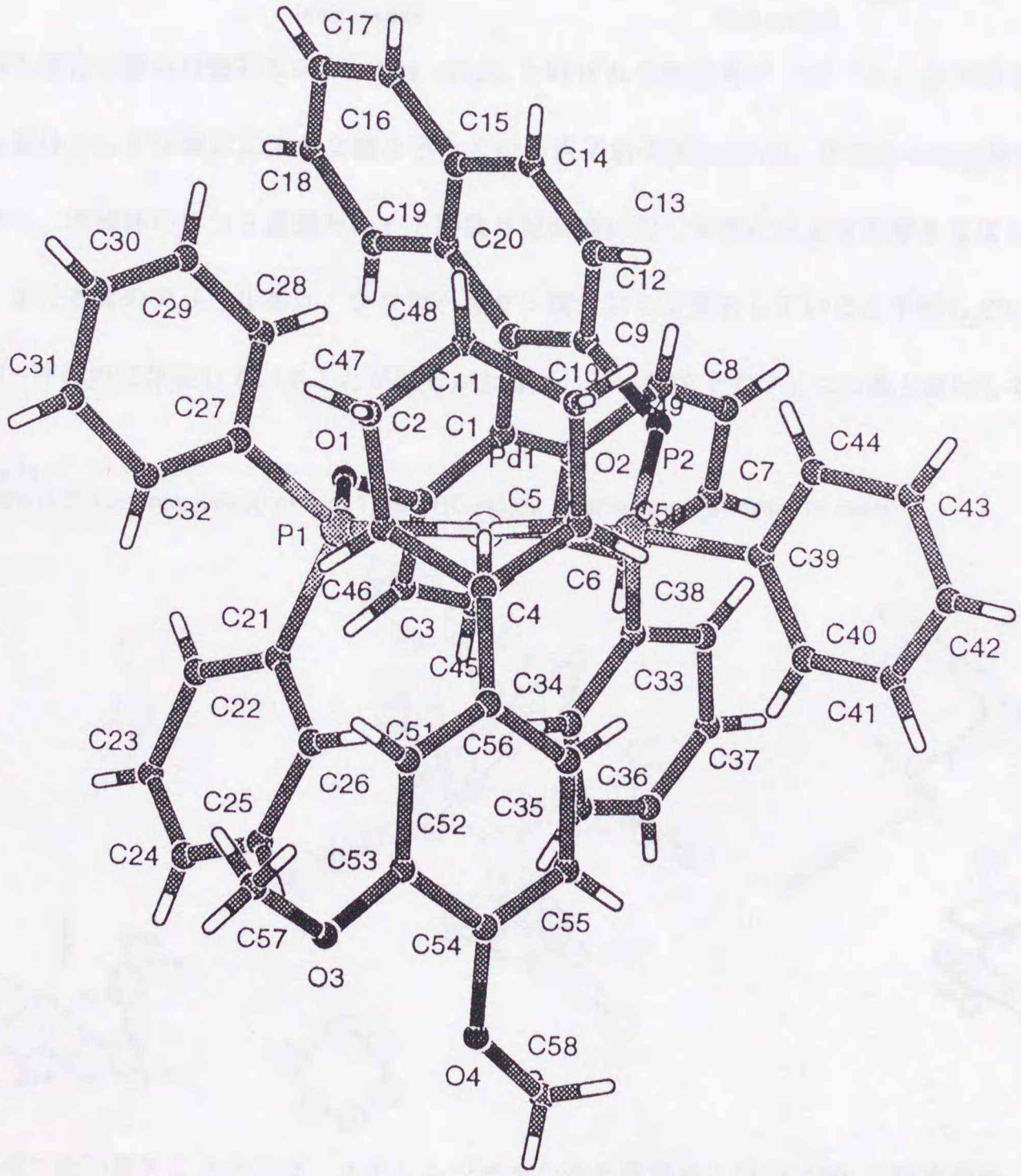
Table 8. Selected bond distances and bond angles.

Bond distances

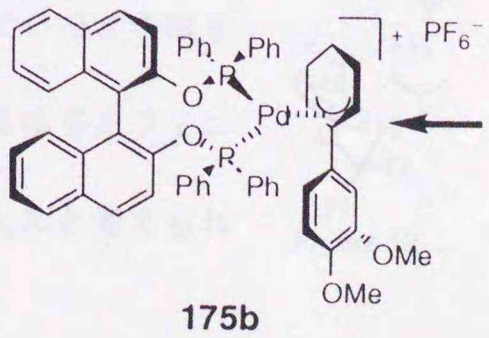
bond	distance (Å)
Pd(1)–P(1)	2.309(3)
Pd(1)–P(2)	2.311(3)
Pd(1)–C(45)	2.22(1)
Pd(1)–C(46)	2.24(1)
Pd(1)–C(50)	2.23(1)
P(1)–O(1)	1.627(7)
P(2)–O(2)	1.609(7)
C(45)–C(46)	1.49(2)
C(45)–C(50)	1.45(2)
C(45)–C(51)	1.41(1)
C(46)–H(33)	0.97
C(50)–H(40)	0.99

Bond angles

bond	angle (deg)
P(1)–Pd(1)–P(2)	107.1(1)
Pd(1)–P(1)–O(1)	122.2(3)
Pd(1)–P(2)–O(2)	114.8(3)
P(1)–Pd(1)–C(46)	92.6(3)
P(1)–Pd(1)–C(50)	158.8(3)
C(46)–Pd(1)–C(50)	66.4(4)
C(46)–C(45)–C(50)	112(1)



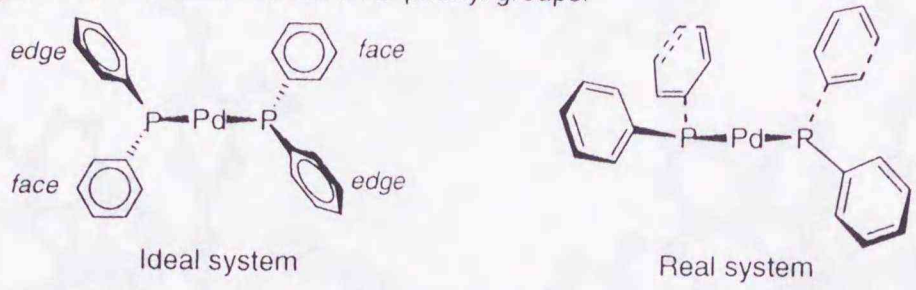
(Upside-down view)



175b

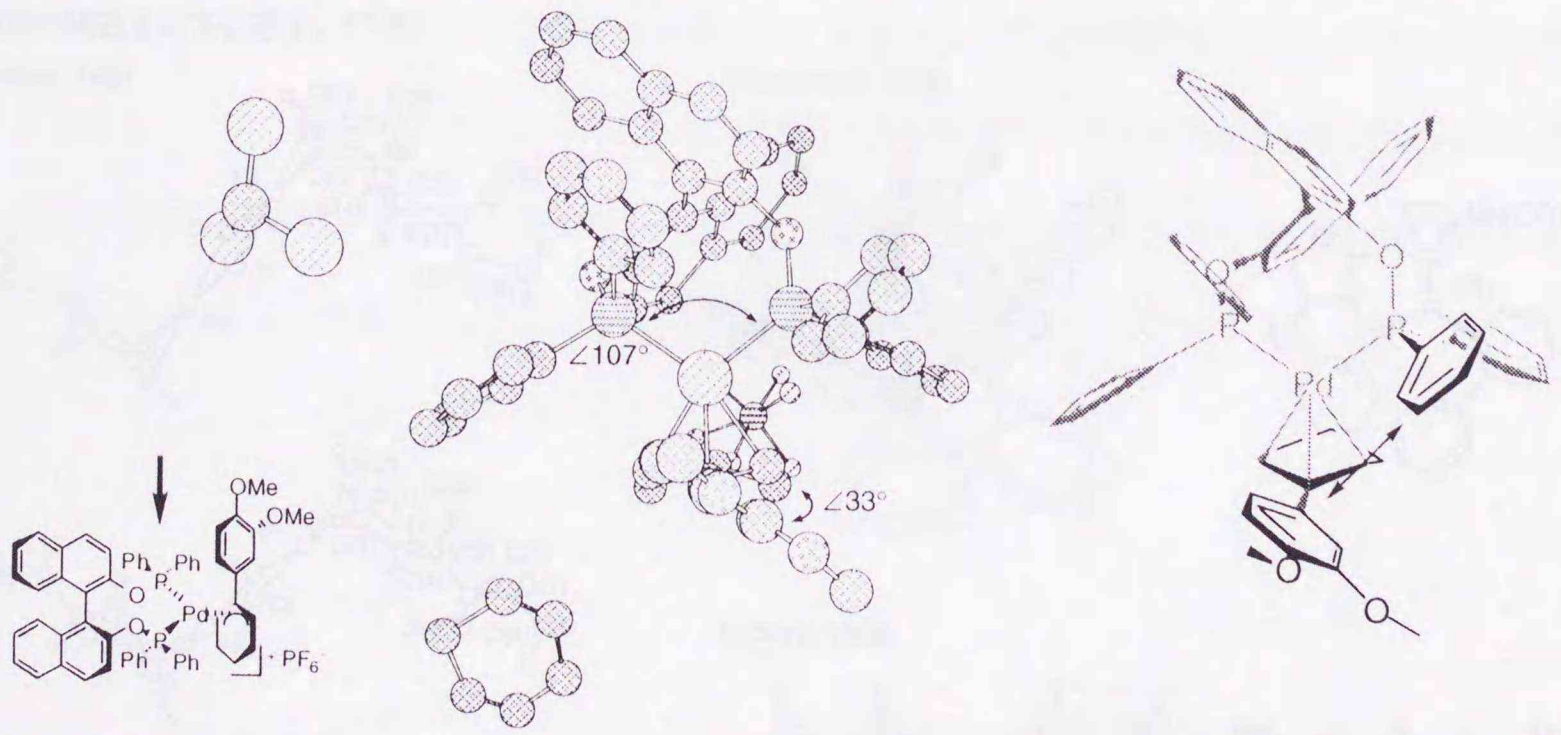
例えば[Pd(*S*)-binap]錯体 [37d] を正面からみた場合、２つのリン原子に結合している４つのフェニル基は中心金属に対してそれぞれ４つの象限に位置し、対角線上にあるフェニル基は edge と face と呼ばれる関係を有する(Scheme 10, 左)。ところが本錯体では、平面４配位パラジウムと同一平面内にフェニル基が存在し、予想とは大きく異なる構造を有していた(Scheme 10, 右、Ｘ線解析の結果からフェニル基周辺を抜粋)。

Figure 10. Abnormal orientation of phenyl groups.



上からみた場合で最も特徴的なのは、bite angle と呼ばれる結合角が 107 °と、シス型２座配位子を持つパラジウム錯体としては非常に大きな値を示している点である(Figure11)。[Pd(*S*)-binap]錯体の場合 93 °であることから、本錯体の持つ９員環キレート構造が結合角に対し非常に大きな影響を及ぼしていることが予想される。また基質のアリール基は、シクロヘキサン環に対して直行していると予想していた。しかし実際にはほぼ同一平面内に存在していることが明らかとなり、更に配位子のフェニル基と直行していた。

Figure 11.
Top view of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex **175b**•$CHCl_3$•C_6H_6. Hydrogens were omitted for clarity.



第二章で述べた不斉アミノ化では、メチレンジオキシ基を置換基に持つ **150** の鏡像異性体過剰率が、ジメトキシ体 **149** のそれと比較して大きく低下した。現段階では推定の域を越えないが、恐らくメチレンジオキシ基上の水素が張り出すことによって配位子とフェニル基との立体的反発を引き起こし、強固な不斉環境が構築できなくなったためと考えられる。

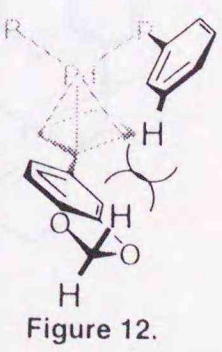


Figure 12.

横からみた場合の構造が、本錯体の構造を端的に表している。最も特徴的なのは、パラジウムを中心とした平面四配位構造に対してビナフチル骨格が約 35 °傾いていることである(Figure 13)。また配位したシクロヘキセンは、パラジウムや配位子との立体的な反発のために舟形様の配座を取る場合が多いが [37a,39]、本錯体においては、椅子型様の配座を取っていることが明らかとなった。

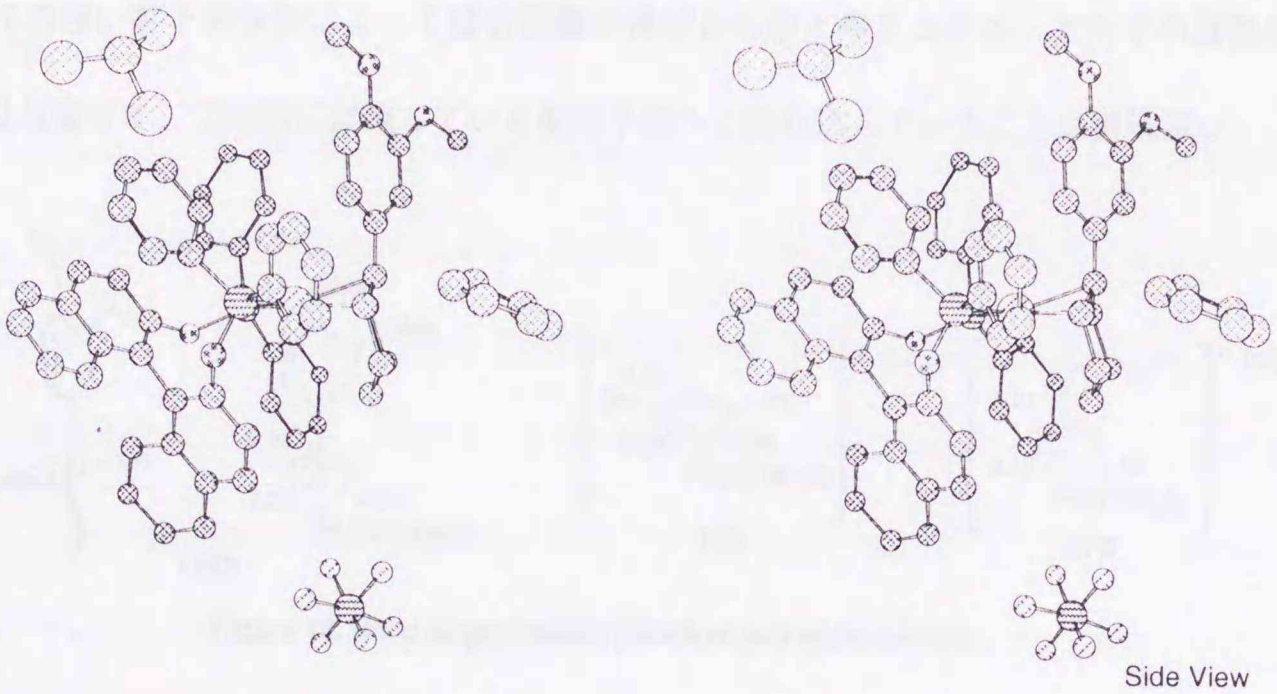
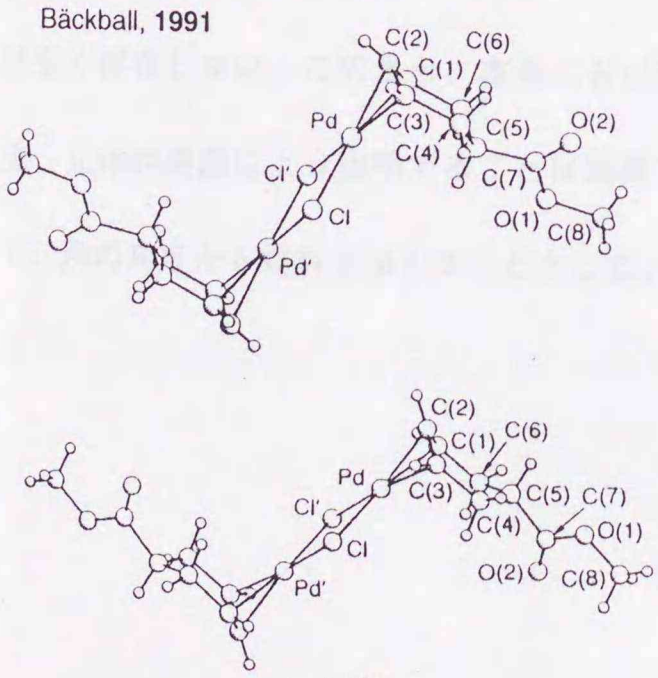


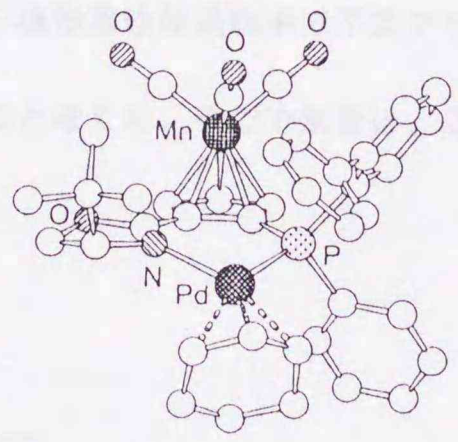
Figure 13.
Stereo view of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex **175b**•$CHCl_3$•C_6H_6. Hydrogens were omitted for clarity.

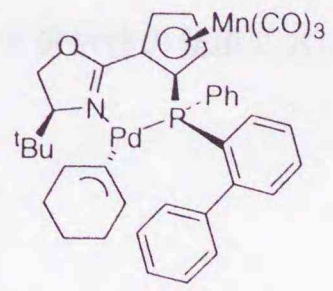
第三章第一節の脚注に示した[Pd(spartein)(allyl)]錯体以外で、これまでに報告されているシクロヘキセン型の基質が配位した錯体の構造を以下に示す。[37a,39]

Bäckball, **1991**

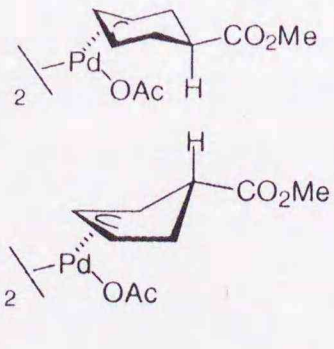


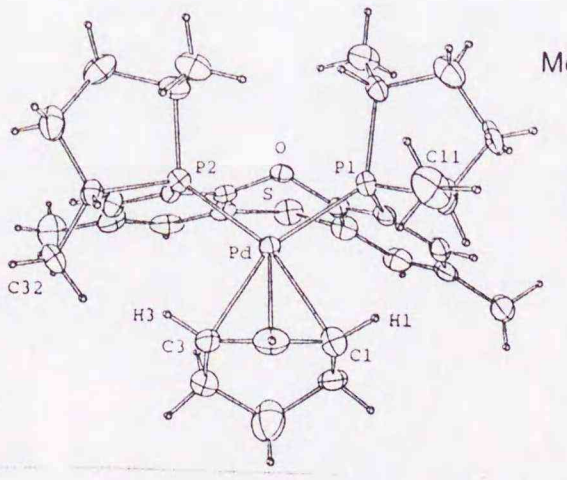
Helmchem, **1998**

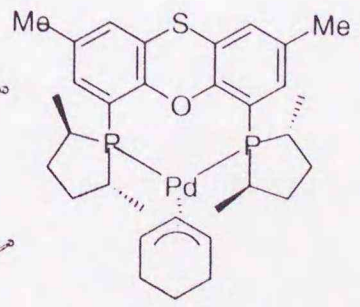




Osborn, **1998**







またアリル基周辺に着目した場合、アリル炭素とパラジウムの結合距離は、３本ともほぼ同じ長さを有していた(Figure 14)。例えば 1,3ージフェニルアリルのような基質 **178** においては、中央の結合距離は末端の２つと比較して短い。[37d] 一方、アリル基の２位に電子供与基を持つ錯体 **179** においては、逆に長くなることが知られている。[40] このことから推察すると、本基質ではアリル基の２位にジメトキシフェニル基を有することから、その強い電子供与性によって結合距離が伸びたものと考えられる。またその置換基はアリル平面の延長上には位置せず、立体的に混雑している配位子側へと倒れ込んでいることは興味深い。

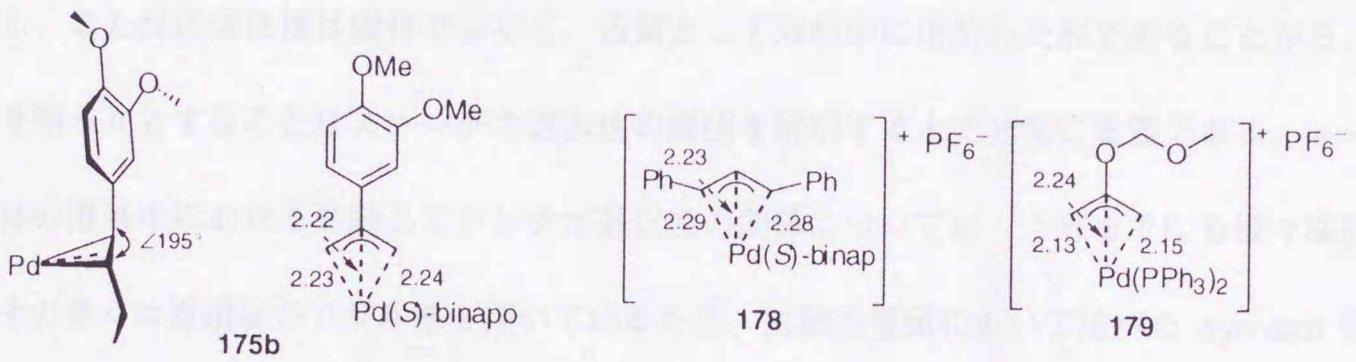


Figure 14. Bond length bitween palladium and allylic carbons.

ところで筆者は、固相における構造が明らかとなれば、エナンチオ選択性が発現する理由を立体的要因により説明できると考えていた。ところが本錯体を横から眺めた場合、不斉場を構築する配位子の４つのフェニル基は基質に対して大きく後退しており、求核剤がパラジウムの背面から攻撃する場合において立体障害は全く存在しない。このから、本系において高い鏡像異性体過剰率で不斉アリル位置換反応が進行する理由を、立体的要因により説明することは困難であると考えた。そこで筆者は、エナンチオ選択性の発現において、別の角度から検討を加えることとした。

第三節　[Pd(*S*)-binapo(allyl)]錯体の溶液中における挙動

前節において、π－アリルパラジウム錯体の構造をエックス線結晶解析により明らかとすることに成功したが、その構造は本系における高いエナンチオ選択性発現の理由付けとしては不十分なものであった。そこで著者は、エナンチオ選択性の発現機構が電子的要因により生じている可能性を考え、NMR を用いた溶液中での挙動を検討することとした。

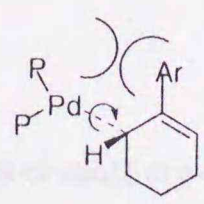
固相における構造は、必ずしも真の反応中間体を表していない。例えば、結晶中においては充填に関する問題が存在し、また反応活性種は固体ではなく、溶質として液相中に溶解した形であることから、二相間における差異を明らかとすることはエナンチオ選択性の機構を解明する上で非常に重要である。π－アリルパラジウム錯体の溶液中における挙動とエナンチオ選択性の関係については、これまでにも種々検討されてきた。しかしその多くは直鎖状のアリル基を用いているため、前節の冒頭において述べた *syn-anti* 間の平衡が必ず存在し、エナンチオ選択性に関する論議を複雑にしている。本系は、環状型の基質であるためにその様な問題は存在しない。*

初めに錯体 **175a** について、^{31}P NMR を重クロロホルム中、常温において測定した(Figure 15)。チャート上に2本のシグナルが観測され、それぞれ結合定数 J = 47 Hz を有していた。このことから、2つのリン原子はパラジウムと結合し、また他の化学種は観測されなかったことから、2座配位子である(*S*)-BINAPO は部分的解離を引き起こすことなく、単一の化学種のみが系内で存在していると考えられる。一方、対イオンが変化した場合において、化学シフト値及び結合定数には殆ど変化がなかったことから、対イオンが異なることによる影響は殆どないと考えた(Table 9)。

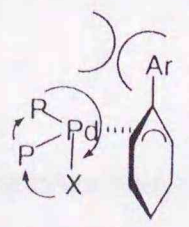
Table 9. Chemical shifts and coupling constants of [Pd(*S*)-binapo(allyl)]complexes in $CDCl_3$ at 300 °K.

complex	counter anion	high field		low field	
		δ (ppm)	*J* (Hz)	δ (ppm)	*J* (Hz)
175a	BF_4	128.8	47.0	145.3	47.0
175b	PF_6	128.9	46.9	145.0	46.9
175c	ClO_4	128.8	46.9	145.3	46.9
[(*S*)-BINAPO]		112.8 (singlet)			

*他の異性化としては、η^1 経由によるもの、5配位型錯体の擬回転、配位子の部分解離などが考えられるが、本基質はアリルの2位に嵩高い置換基を有しているため、前者2つについては進行しにくいと考えている。



η^3-η^1-η^3 isomerization



pseudo rotation

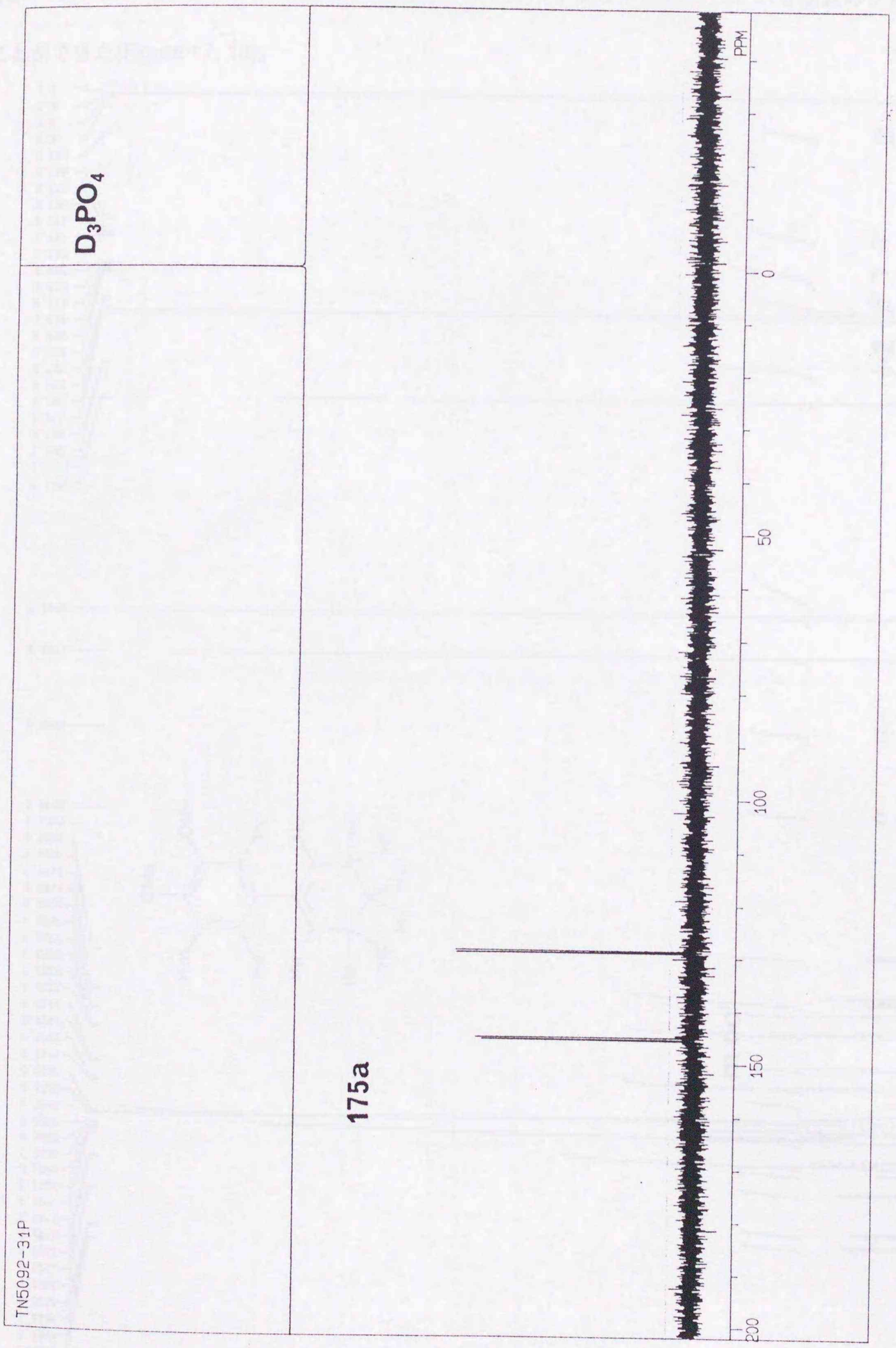


Figure 15.
^{31}P NMR spectrum of [Pd(*S*)-binapo(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-η^3-cyclohex-2-enyl)]BF_6 (**175a**) in $CDCl_3$ at 300 K.

常温でプロトン NMR を測定したところ、チャート上において芳香族由来のピーク以外は完全に分離した(Figure 16)。更に COSY 及び NOESY の測定により、パラジウムに配位している基質のプロトンを帰属することができた(Figure 17, 18)。

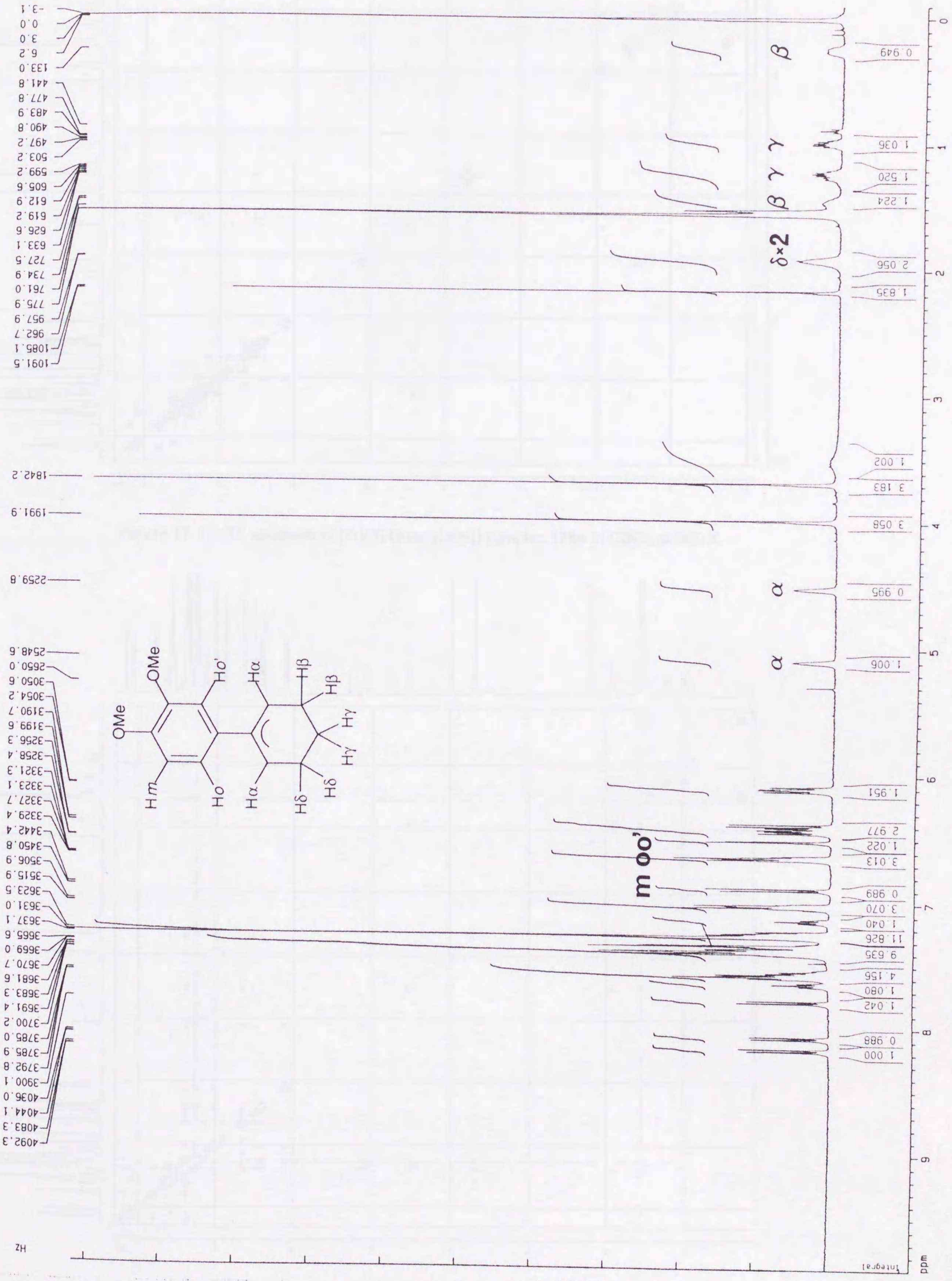


Figure 16. ^{1}H NMR spectrum of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex **175a** in $CDCl_3$ at 300 K.

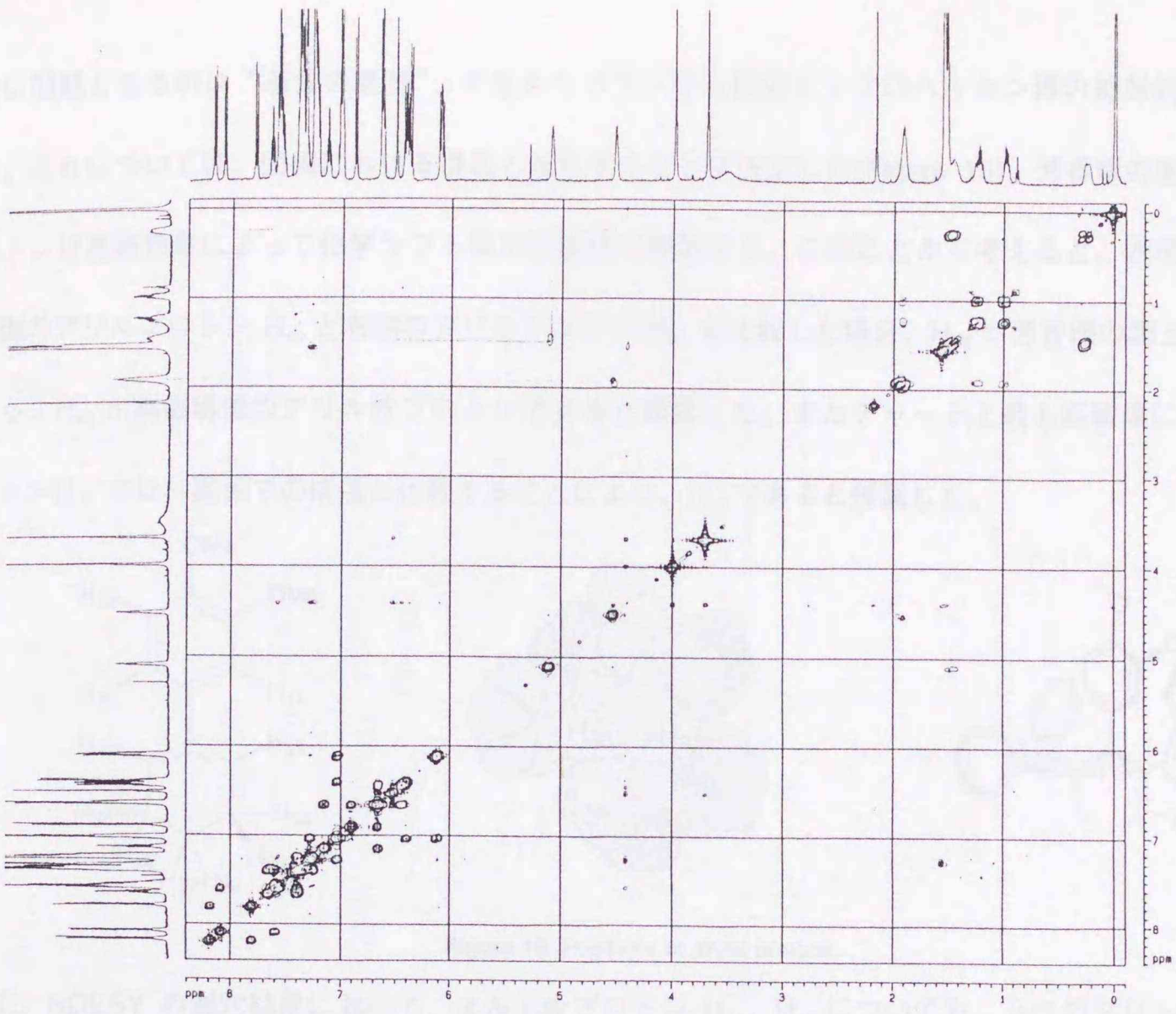


Figure 17. COSY spectrum of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex **175a** in $CDCl_3$ at 300 K.

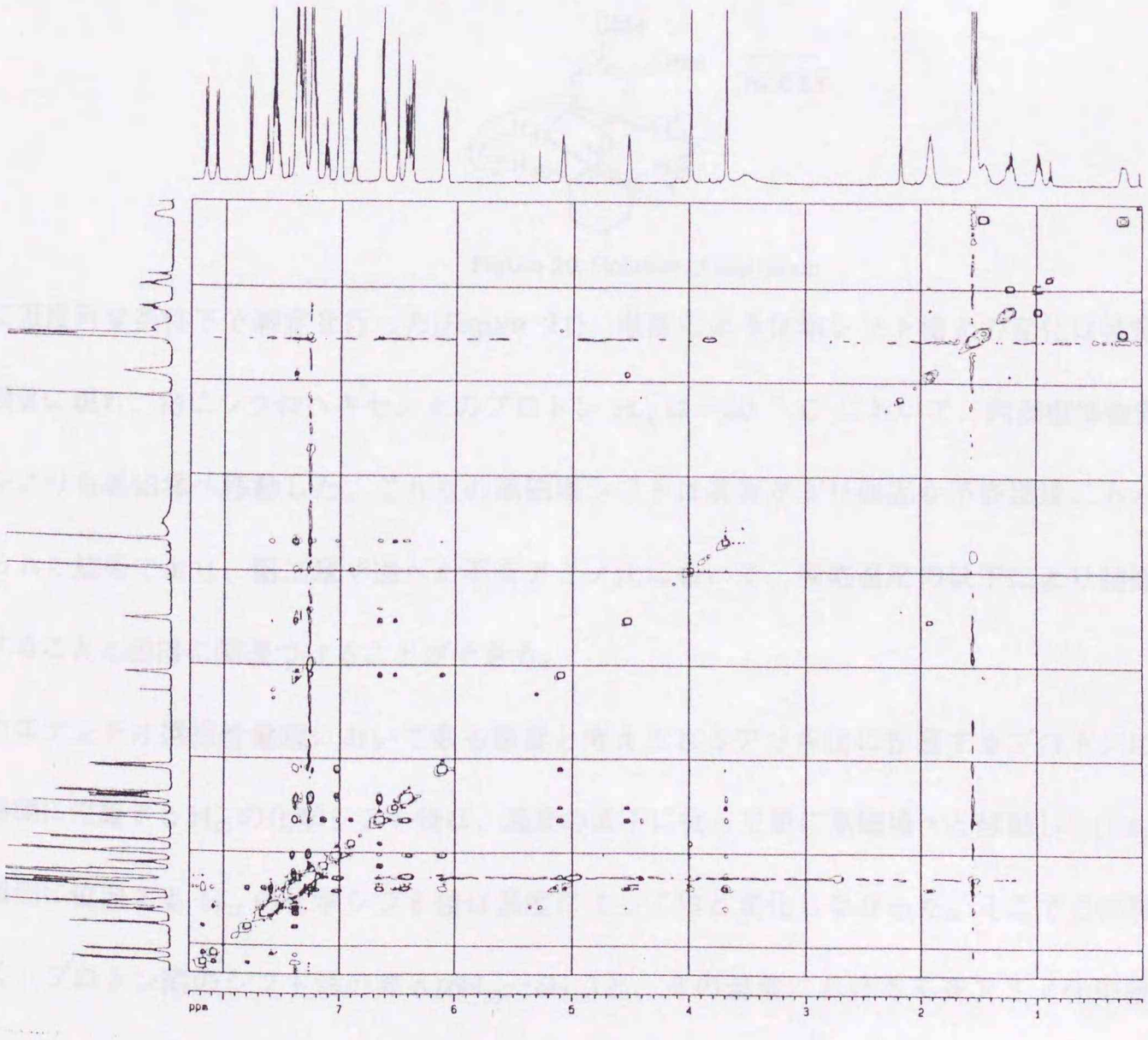


Figure 18. NOESY spectrum of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex **175a** in $CDCl_3$ at 300 K.

次に問題となるのは“基質の裏表”、すなわちパラジウム錯体とシクロヘキセン環の絶対的な位置関係である。これについては、固相における構造と比較することで決定した(Figure 19)。芳香環の面上に位置するプロトンは遮蔽効果によって化学シフト値が高磁場に移動する。このことから考えると、固相の構造において左側のアリルプロトン H_{40} と右側のアリルプロトン H_{33} を比較した場合、H_{40} が芳香環の面上に位置することから、H_{40} が高磁場側のアリル位プロトンであると帰属した。またチャート上最も高磁場に位置しているプロトンは、やはり固相での構造と比較することにより、H_{34} であると帰属した。

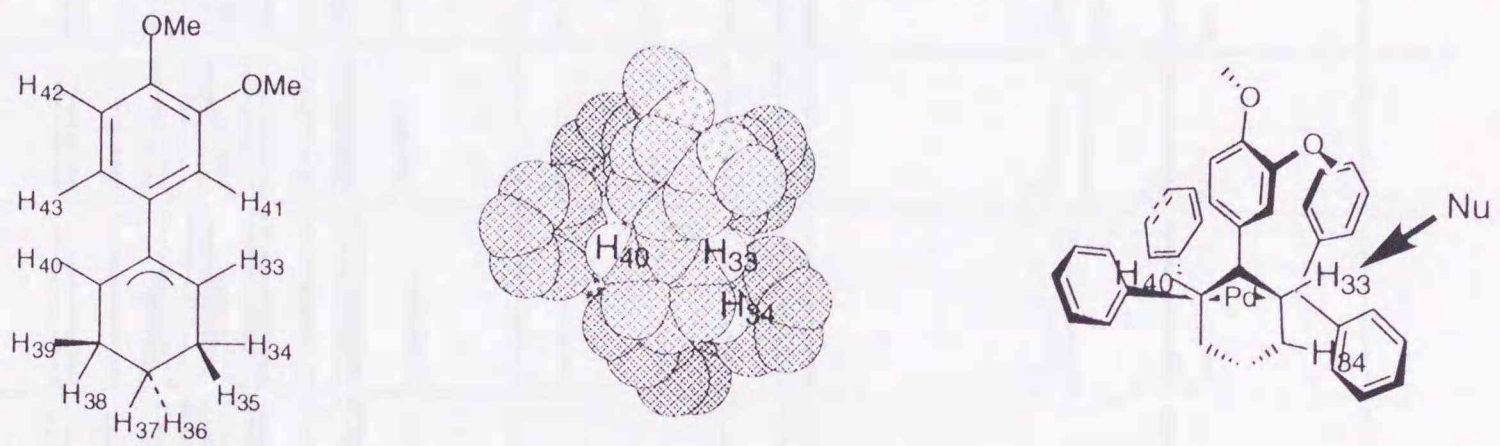


Figure 19. Positions of allylic protons.

一方、NOESY の測定結果において、オルト位プロトン H_{41}、H_{43} についても、2 つのアリル位プロトンとの間に吸収が観測されたことから、溶液中において基質の芳香環は自由回転していることが明らかとなった。

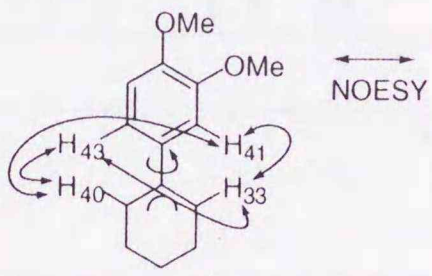


Figure 20. Rotation of aryl group.

更に温度可変条件下で測定を行った(Figure 21)。温度による化学シフト値δの変化は特定のプロトンにおいて顕著に現れ、特にシクロヘキセン上のプロトン H_{34} は−60 ° C において、内部標準物質のテトラメチルシランよりも高磁場へ移動した。これらの高磁場シフトは基質がより強固な不斉環境におかれることによって得られた結果であり、第二章で述べた不斉アミノ化において、反応温度の低下により鏡像異性体過剰率が向上することと密接に関連づけることができる。

またエナンチオ選択性発現において最も重要と考えられるアリル位に位置するプロトンに着目した場合、高磁場側に位置する H_{40} の化学シフト値は、温度の低下に従って更に高磁場へと移動した(Table 10)。一方、低磁場側に位置する H_{33} の化学シフト値は温度によって殆ど変化しなかった。そこでこの関係を明らかにするべく、プロトン間のシフト値の差 $\Delta(\delta H_{33}-\delta H_{40})$ と、その温度における不斉アミノ化の鏡像異性体過剰率をグラフ化したところ、一次で比例していることが明らかとなった(Figure 22)。

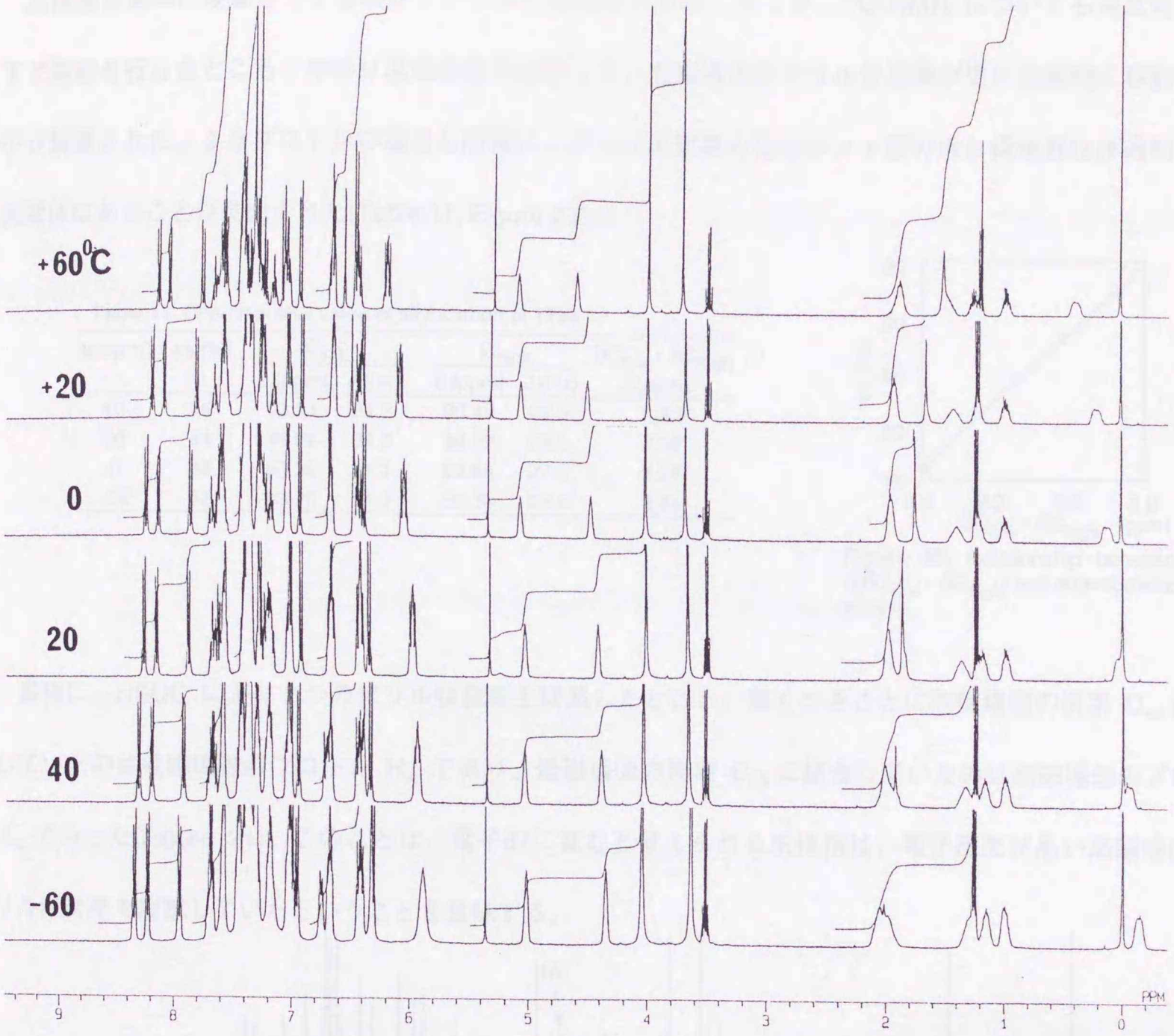


Figure 21. Temperature valuable ^{1}H NMR spectrum of **175a** in $CDCl_3$ (400MHz).

Table 10. Chemical shift value of allyl protons.

temp °C	ee (%)	**175a** (ppm)			**175b** (ppm)		
		δH_{33}	δH_{40}	$\delta H_{33} - \delta H_{40}$	δH_{33}	δH_{40}	$\delta H_{33} - \delta H_{40}$
60	76	5.07	4.58	0.49	5.03	4.57	0.46
20	84	5.05	4.49	0.56	5.03	4.49	0.54
0	88	5.05	4.46	0.59	5.03	4.45	0.57
-20	92	5.04	4.42	0.62	5.02	4.42	0.61

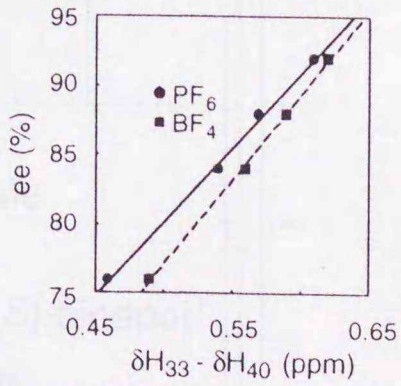


Figure 22. Relationship between $\Delta(\delta H_{33} - \delta H_{40})$ and Enantiomeric Excess.

このことから、周囲の原子団による遮蔽効果が、何らかの形で鏡像異性体過剰率を支配している可能性を考えることができる。

求核種が実際に攻撃しているのは、アリル位の炭素である。そこで、^{13}C NMR についても温度可変条件下で測定を行ったところ、やはり温度の低下に伴って、高磁場側のアリル位炭素が更に高磁場に移動する様子が観察された。またプロトンの場合と同様に、アリル位炭素の化学シフト値の差と鏡像異性体過剰率は比例関係にあることが見出された(Table 11, Figure 23)。

Table 11. Chemical shift value of allyl carbon of **175a**.

temp °C	ee (%)	C_{low}		C_{high}		$\delta C_{low} - \delta C_{high}$
		δ (ppm)	*J* (Hz)	δ (ppm)	*J* (Hz)	(ppm)
60	76	93.31	31.2	90.49	29.5	2.82
20	84	93.22	31.2	89.92	29.5	3.30
0	88	93.20	31.1	89.64	27.5	3.56
-20	92	93.20	31.3	89.34	29.4	3.86

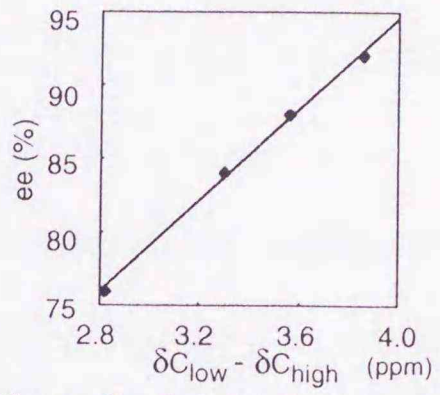


Figure 23. Relationship between $\Delta(\delta C_{low} - \delta C_{high})$ and enantiomeric excess.

最後に、HSQC により２つのアリル位炭素を帰属したところ、驚くべきことに高磁場側の炭素 C_{46} に結合していたのは低磁場側のプロトン H_{33} であり、低磁場側の炭素 C_{50} に結合していたのは高磁場側のプロトン H_{40} であった(Figure 24)。このことは、電子的に富むと考えられる求核剤は、電子密度が高い高磁場側のアリル位炭素を攻撃していたということを意味する。

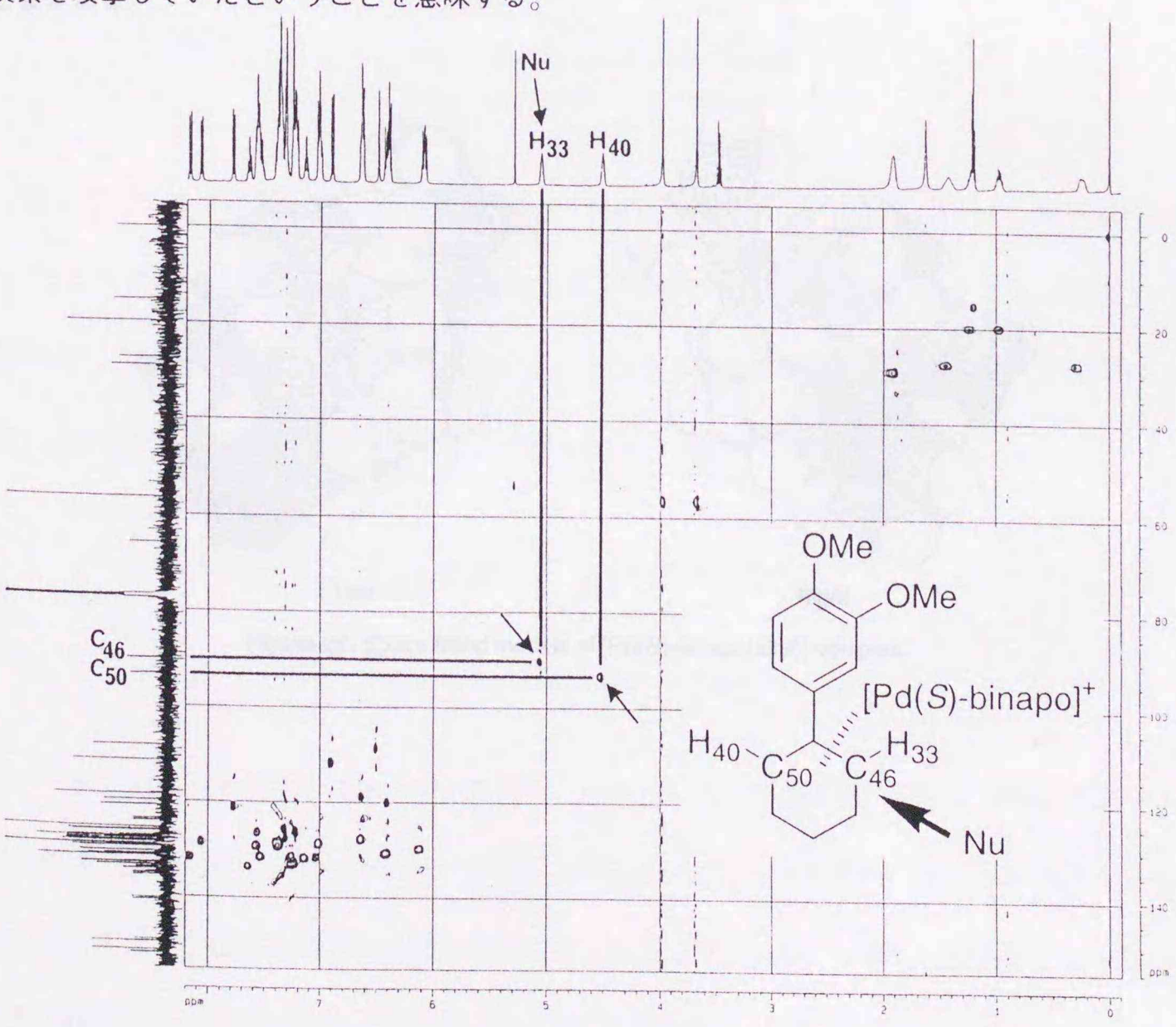


Figure 24. HSQC corelation of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex **135a** in $CDCl_3$.

以上が重クロロホルム中、NMR 測定により観測された[Pd(*S*)-binapo(allyl)]錯体の挙動である。電子的に富む求核種が攻撃しているのは、電子密度が高いと考えられる高磁場側の炭素であるという点、結合している炭素と水素が同じ電子的環境下におかれていない点など、本錯体の全ての挙動を詳細に説明することは困難である。しかし現段階において、エナンチオ選択性はπ－アリルパラジウム中間体の電子的な要因によって、直接的に支配されているわけではないと考えている。

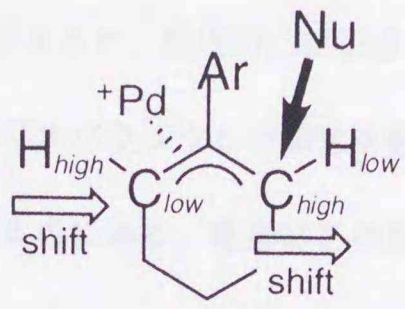


Figure 25. Schematic view of the movements.

一方、space filling モデルを用いて錯体を左側及び右側から眺めた場合、若干ではあるが求核剤が攻撃する右側が空間的に広い(Figure 26)。本系におけるエナンチオ選択性発現を解明するためには、この様に僅かな立体的要因がエナンチオ選択性を支配している可能性も考慮しつつ、溶液中での構造について更に検討していく必要がある。

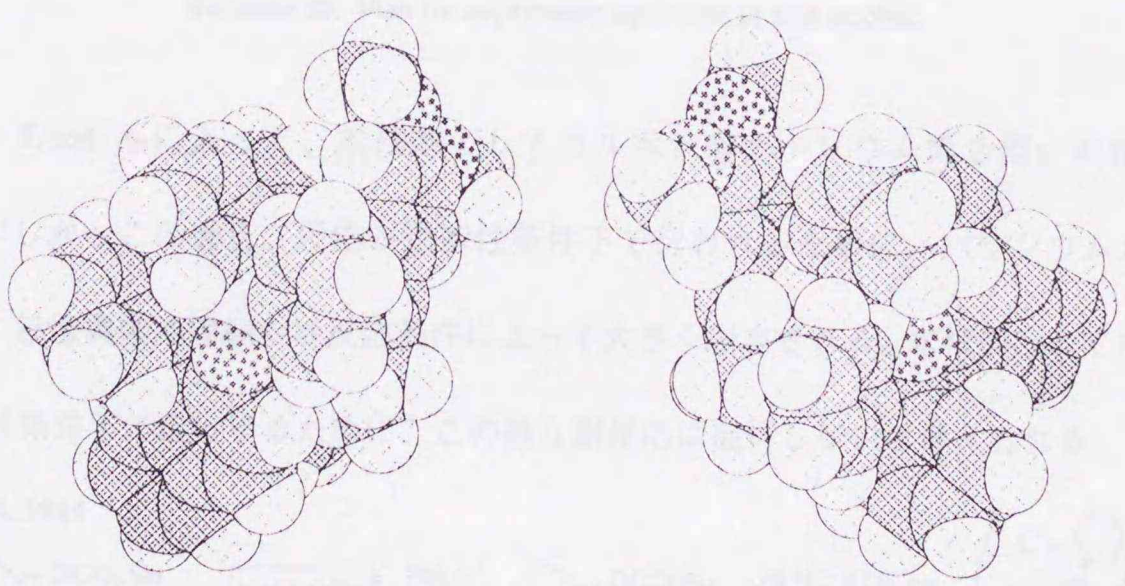
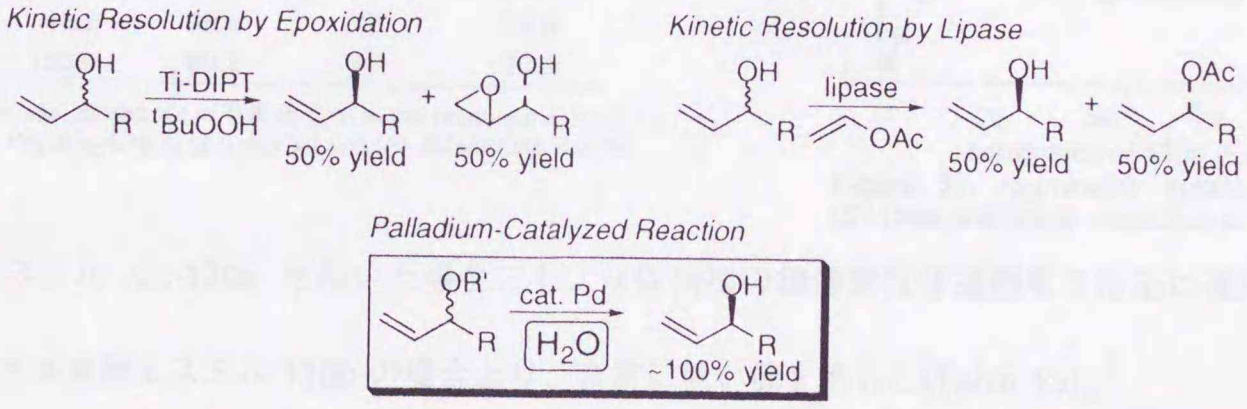


Figure 26. Space filling models of [Pd(*S*)-binapo(allyl)] complex.

第四節　光学活性パラジウム触媒を用いたアリルアルコールの合成

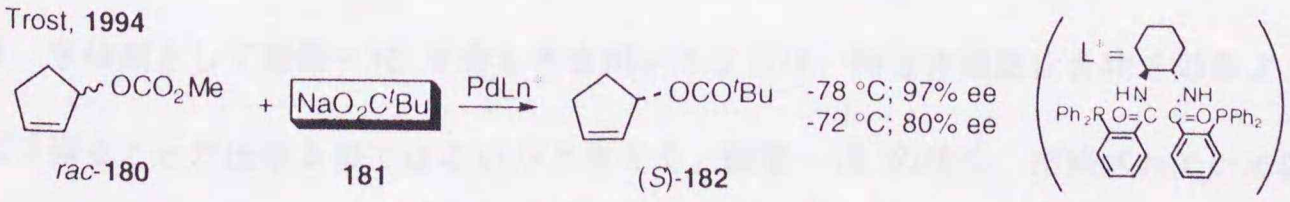
光学活性アリルアルコールは、天然物合成における有用なキラルビルディングブロックである。しかしその合成法は限られており、ラセミ体のアリルアルコールから速度論的光学分割で得る場合が殆どである。例えばその方法としては Sharpless の不斉エポキシ化、あるいはリパーゼによるアシル化反応などが知られており、高い鏡像異性体過剰率で目的物を与えるが、原理的に収率は 50%を越えることはない。

第二章の冒頭で述べたように、π－アリルパラジウム中間体を経由する不斉合成における最大の特徴は、ラセミ体が全て光学活性体へと変換される点にある。著者はこの反応において、求核剤として水を用いることができるならば、ラセミ体のアリルアルコールを全て光学活性体へと変換できるのではないかと考えた (Scheme 30)。



Scheme 30. Plan for asymmetric synthesis of allyl alcohol.

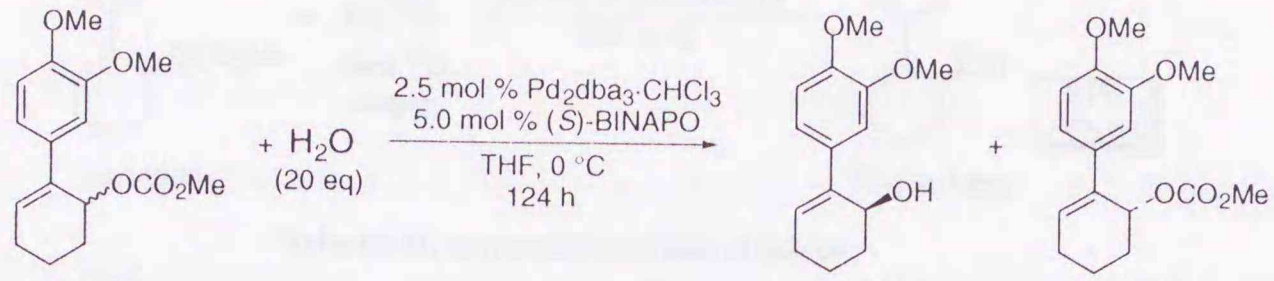
同様な試みは Trost らによって、求核剤としてカルボン酸ナトリウム塩を用いた例が報告されている (Scheme 31)。[41]しかしこの場合、反応が塩基性条件下で行われるために、パラジウムが関与しない攻撃が同時に進行して、鏡像異性体過剰率は反応条件によって大きく左右される。求核剤として水を用いるならば、反応は完全に中性条件下で進行するために、この様な副反応は進行しないと考えられる。



Scheme 31. Deracemization of allyl carbonate.

基質としてメチル炭酸エステル *rac*-**130b** を用い、THF 中、20 当量の水の存在下で反応を行うと、予想通り光学活性なアリルアルコール(*S*)-**130a**[23,42]を収率 87%、鏡像異性体過剰率 72% ee で得ることができた (Scheme 32)。また、基質の速度論的光学分割が同時に進行して、10%で回収した原料(*R*)-**130b** は 96% ee という、高い鏡像異性体過剰率を示した。また、別に行った実験として **130** の変換率と(*S*)-**130a** 及び(*R*)-**130b**

の関係も図示した(Table 12, Figure 27)。



rac-**130b**　　(*S*)-**130a** 87%, 72% ee　　(*R*)-**130b** 10%, 96% ee

Scheme 32. Asymmetric synthesis of allylic alcohol.

Table 12. Palladium-catalyzed hydroxylation of *rac*-**130b**.

entry	time (h)	conv. (%)	(*S*)-**130a** (% ee)	(*R*)-**130b** (% ee)
1	0.5	1.0	–	4.0
2	1.0	4.5	–	10.4
3	2.0	10.6	75	21.4
4	4.0	33.8	–	43.6
5	6.0	48.1	75	59.3
6	10.1	64.6	74	76.4
7	14.0	68.6	72	78.6
8	193.0	80.2	72	92.3

Reaction was carried out in THF at 0 °C in the presence of H_2O (20 eq), Pd_2dba_3•$CHCl_3$ (2.5 mol %) and (*S*)–BINAPO (5 mol %).

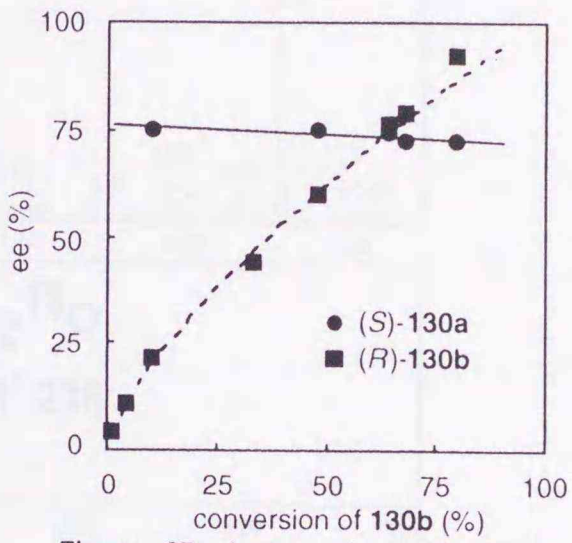


Figure 27. Asymmetric synthesis of (*S*)-**130a** and kinetic resolution of **130b**.

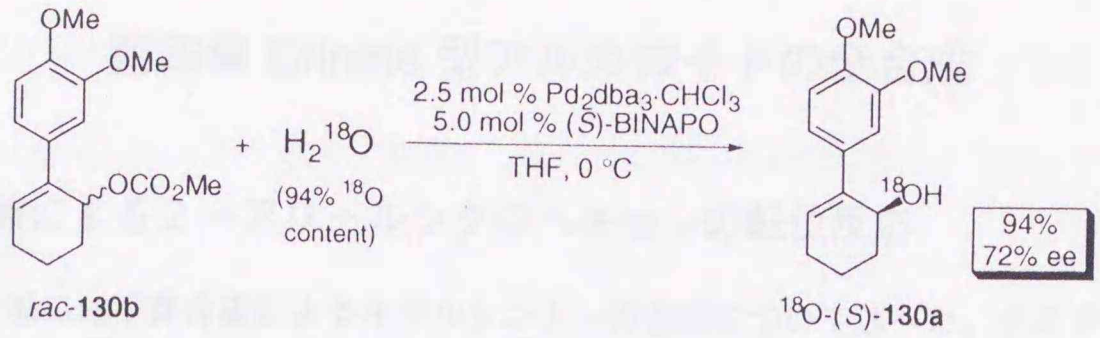
ビニル炭酸エステル *rac*-**130e** を用いた場合にも、ほぼ同様の鏡像異性体過剰率で反応は進行したが、速度論的分割はメチル炭酸エステル **130b** の場合より、非常に低い値を示した(Table 13)。

Table 13. Palladium-catalyzed asymmetric hydroxylation of *rac*-**130e**.

				(*S*)-**130a**		(*R*)-**130e**	
entry	solv.	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
1	THF	0	48	52	75	10	26
2	PhMe	0	240	0	-	82	8
3	CH_2Cl_2	0	70	22	70	65	4
4	DMF	0	48	79	72	0	-
5	DMF	-20	140	50	74	41	3

Reaction was carried out in THF at 0 °C in the presence of H_2O (20 eq), Pd_2dba_3•$CHCl_3$ (2.5 mol %) and (*S*)–BINAPO (5 mol %).

一方著者は、求核剤として酸素－18 を含む水を用いるならば、同位体標識化合物を効率よく、しかも光学活性体として得ることが出来るのではないかと考えた。酸素－18 の場合、市販されている同位体化合物としては水の他に二酸化炭素、酸素などがあるが、これらは気体のためにその取り扱いは容易ではなく、水のみが唯一取り扱い容易な化合物である。そこで、求核剤として酸素－18 を含む水を用いて、先と同じ条件下で反応を行うと、収率 94%、72% ee で光学活性な同位体標識化合物 ^{18}*O*-(*S*)-**130a** を得ることが出来た(Scheme 33)。その質量分析結果は、通常の水を用いた場合と比較して分子イオンピークが 2 大きいことから、酸素－18 が導入されたことがわかる(Figure 28)。



Scheme 33. Asymmetric synthesis of isotope.

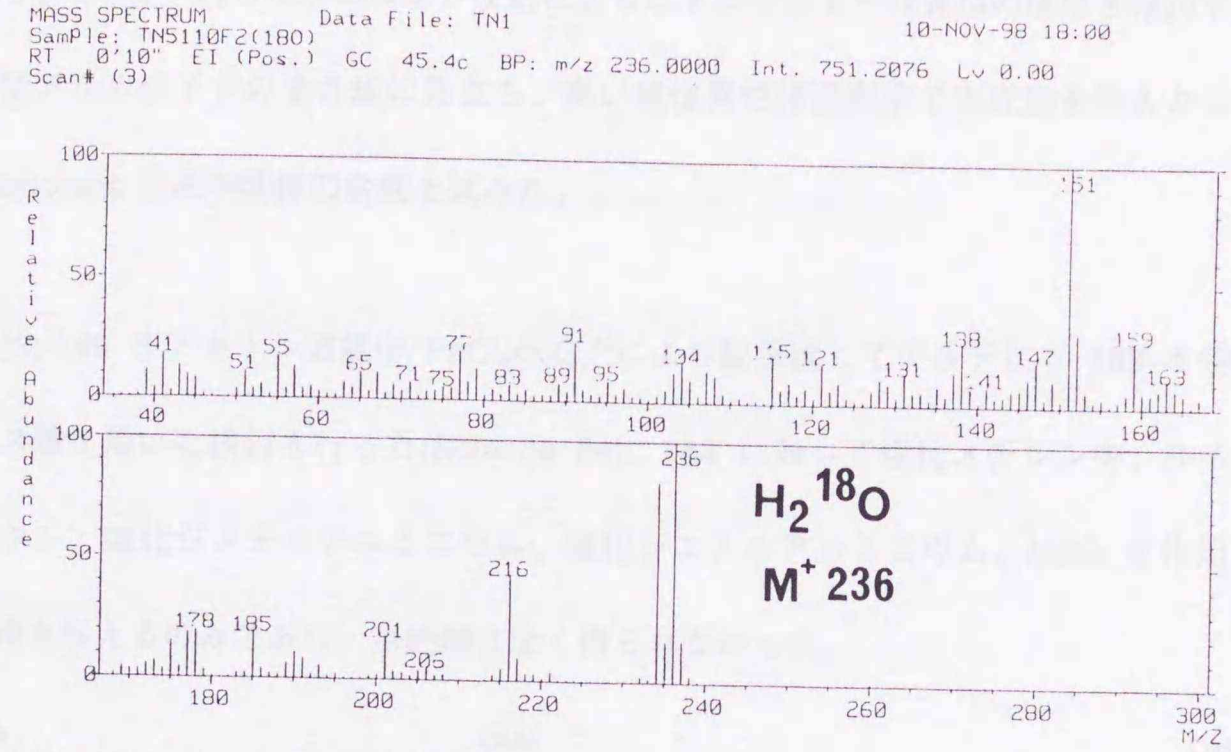
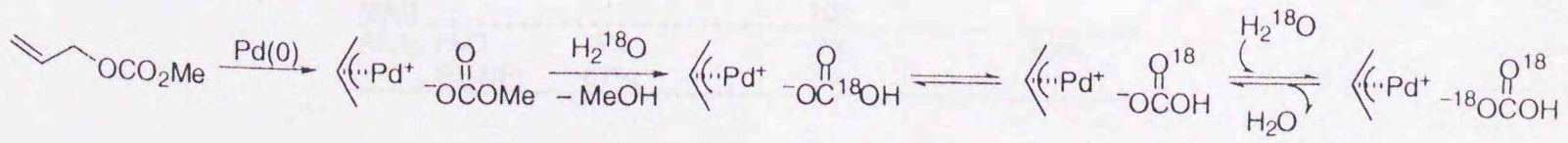


Figure 28. EI-mass spectrums of ^{18}O-**130a** and ^{16}O-**130a**.

質量分析の結果から明らかなように、生成物 **130a** は酸素－18 と酸素－16 の混合物として得られた。同時に行った比較実験において、求核剤を全く添加しない場合アルコール **130a** の収率は 22%、53% ee であったことから、本実験中に水が混入しているとか考えがたい。また酸素－18 と酸素－16 の同位体効果は最大でも 1.7 倍であることから、大過剰存在する酸素－18 に対して酸素－16 の反応が非常に有利であるとは考えにくい。小澤らによってアリル炭酸エステルから[Pd(2-methylallyl)(PMe_3)$_2$]formate 錯体が合成されていることから(Ozawa, F.; Son, T.-i.; Osakada, K.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1992**, *11*, 171.)以下のような平衡が存在している可能性があり、スクランブリングを起こしたものと思われる。

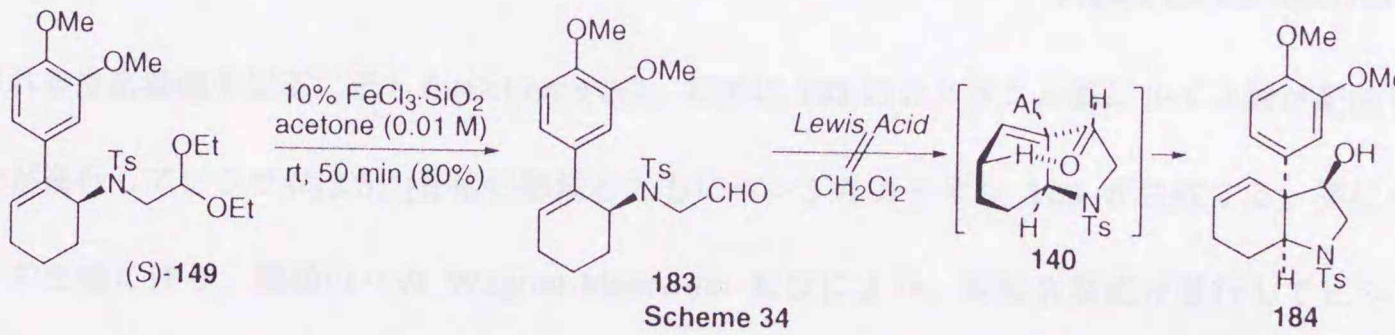


第四章 Crinine 型アルカロイドの全合成

第一節　ルイス酸による 2 ーアリールシクロヘキセンの転位反応

第二章において、触媒的不斉合成によるキラルシントンの合成について述べた。そこで全合成計画における次の鍵反応である、分子内カルボニルエン反応によるヒドロインドール骨格の構築を検討することとした。まず crinine 型アルカロイドの全合成に先立ち、高い鏡像異性体過剰率で生成物を与えたジメトキシ体を用いて(ー)-mesembrane 合成中間体の合成を試みた。

アセタール(*S*)-**149** をアセトン溶媒中 $FeCl_3$•SiO_2[43]により脱保護してアルデヒド **183** を得た後、最初の選択としてルイス酸を用いた検討を行った(Scheme 34)。**183** に対して塩化メチレン中、ルイス酸として塩化鉄、四塩化チタン、塩化ジメチルアルミニウム、塩化ジエチルアルミニウム、MAD を作用させたが、反応は複雑な混合物を与えるのみであり、目的物は全く得られなかった。

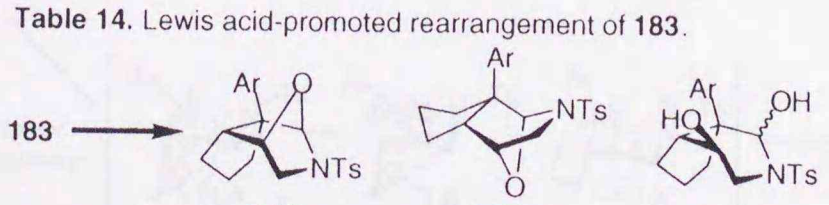


(*S*)-**149**　**183**　**140**　**184**

Scheme 34

しかしルイス酸として塩化アルミニウムを用い、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止した場合には、極性の高い化合物 **186** が主成績体として得られた(Table 14)。**186** はアセチル化により水酸基を 2 つ持つ事が判明した。またルイス酸触媒を用いたエン反応においては、形式的に生成物の 2 重結合に塩化水素が付加した化合物が得られる場合があることが知られている。そこで反応混合物をジイソプロピルエチルアミンで後処理したところ、先とは異なる低極性化合物 **185a** が分離困難な **185b** との混合物として得られ、また **185** のアセチル化は進行しなかった。

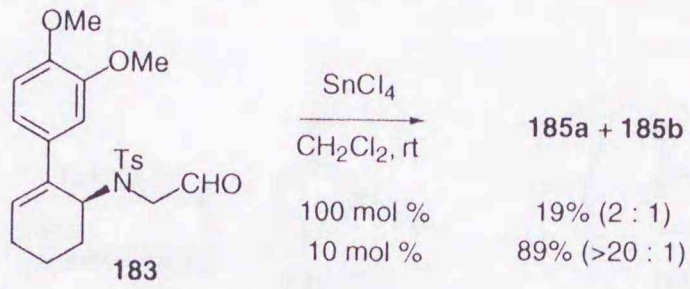
Table 14. Lewis acid-promoted rearrangement of **183**.



185a　**185b**　**186**

Lewis Acid			
R_2AlCl		complex mixture	
$TiCl_4$, $FeCl_3$		complex mixture	
MAD		NR	
$AlCl_3$; H_2O	3%	2%	50%
; $^iPr_2NEt$	67%	5%	

一方、四塩化スズを用いた場合には塩基処理した場合と同じ **185** が主成績体として得られ、更にその使用量を 100 mol %から 10 mol %へと減じた場合、驚くべき事に収率が向上して **185a** が単一成績体として得られた(Scheme 35)。



Scheme 35. Tin chloride-catalyzed rearrangement of **183**.

低極性化合物について各種機器スペクトルを詳細に検討した結果、3環性化合物 **185a** であることが判明した(Figure 29)。構造の帰属において特に重要であったのは、5.2 ppm に singlet として現れる核間プロトンを中心とした HMBC 及び NOESY の相関関係であった。

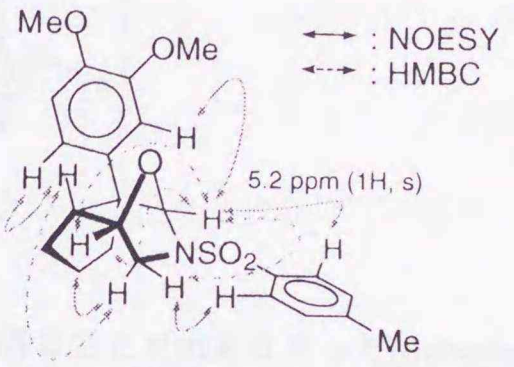
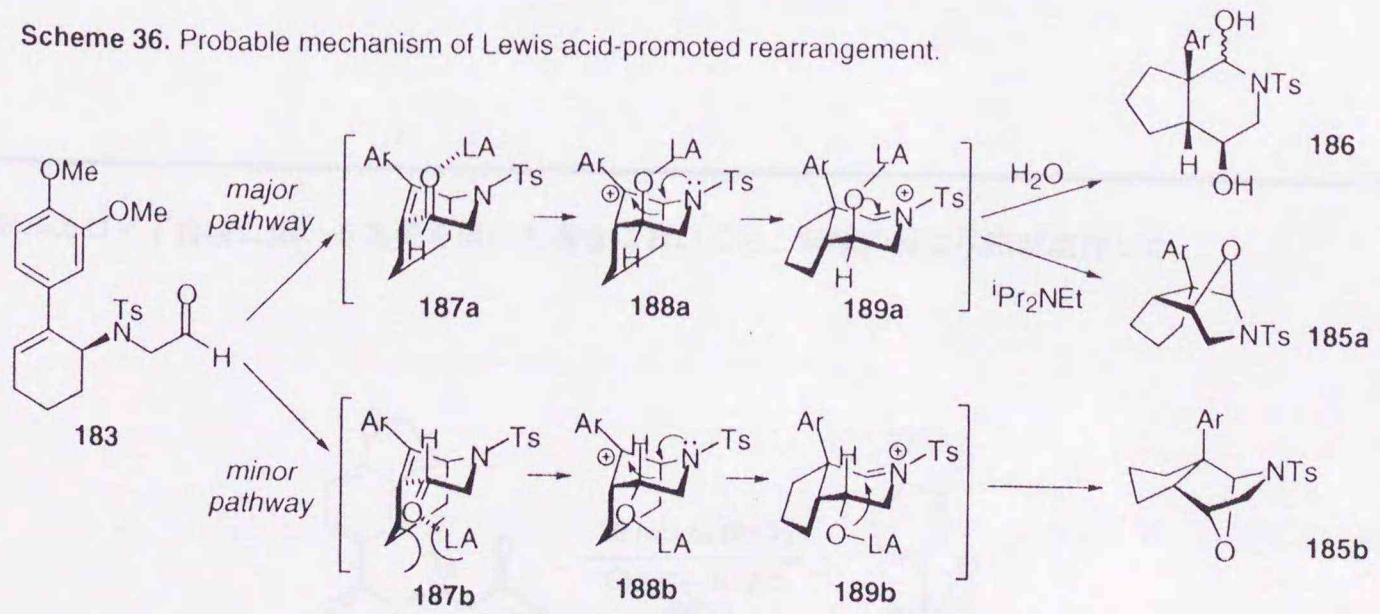


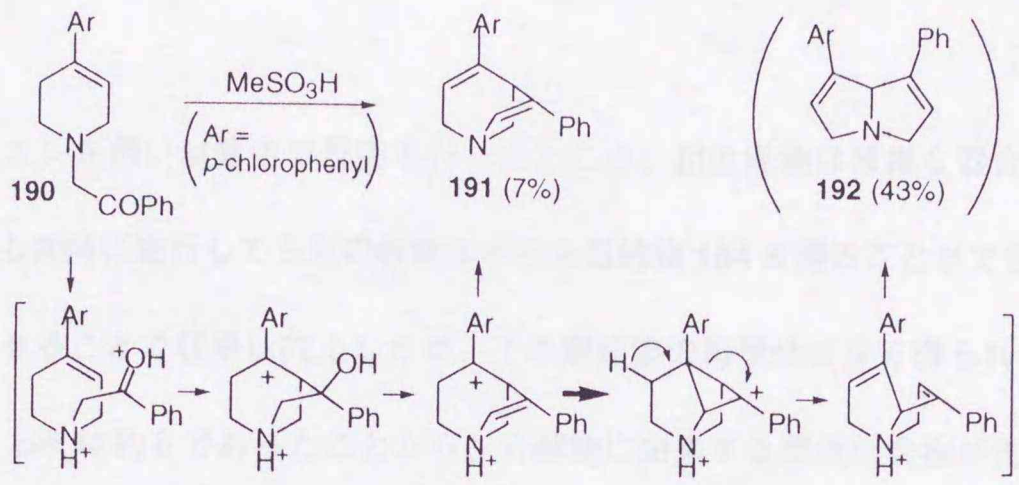
Figure 29. 2D-NMR correlation.

予想される反応機構を以下に示した(Scheme 36)。初めに **183** のカルボニル基にルイス酸が配位し(**187**)、次に環化が進行してビシクロ[3.3.1]骨格の形成とともにベンジルカチオン **188** が生成する。更にイミニウムカチオンの生成に伴う、橋頭位への Wagner-Meerwein 転位により、環拡大反応が進行してビシクロ[4.3.0]骨格を有する中間体 **189** となる。この **189** が、後処理で水解されることによってジオール **186** が得られ、また酸素の分子内求核攻撃で 3 環性化合物 **185** が得られたと考えられる。

Scheme 36. Probable mechanism of Lewis acid-promoted rearrangement.



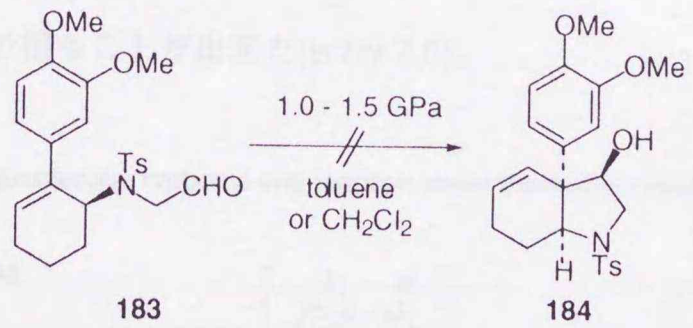
2－アリールシクロヘキセン誘導体 **190** の転位反応が、Sólyom らにより報告されている(Scheme 37)。[44] この場合においても酸性条件下で、ベンジルカチオンが生成した後に転位反応が進行していることから、目的とする分子内カルボニルエン反応は、ルイス酸を用いた場合には進行しないことが、この報告からも示唆された。



Scheme 37.

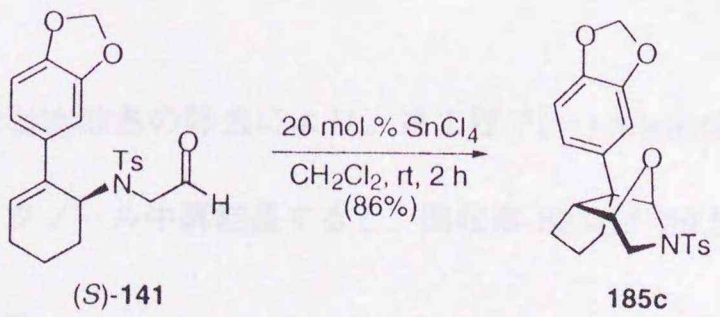
一方、超高圧条件下での反応も検討したが、やはり目的とする化合物は得ることが出来なかった(Scheme 38)。

Scheme 38.



---

*crinine 型アルカロイド合成に用いる基質を用いた場合においても、同様の転位反応が進行した。

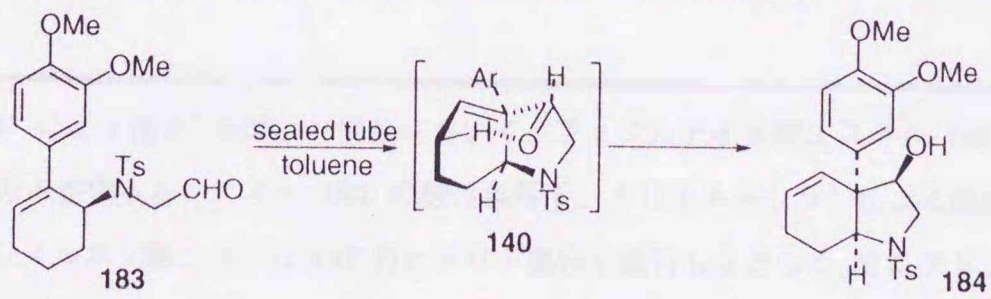


第二節　分子内カルボニルエン反応によるヒドロインドール骨格の構築

前節において、crinine 型アルカロイドの全合成における２つ目の鍵反応である、分子内カルボニルエン反応は、ルイス酸を用いた場合には全く進行しないことを述べた。そこで次に、加熱条件下での反応を検討することとした。

反応溶媒にトルエンを用い封管中で反応を行ったところ、粗生成物は複雑な混合物であったが、分子内カルボニルエン反応も同時に進行して５％の収率ながらも目的物 **184** を得ることができた(Table 15, entry 2)。反応温度を上昇させることで収率は向上したが、その際収率の再現性は全く得られなかった(entry 3, 4)。反応終了後、系内の pH は約６であったことから、分解物に由来する酸性化合物が先に述べた転位などの副反応を促進している可能性があると考えた。そこで塩基性化合物を中心として種々の添加剤を検討した結果、モレキュラーシーブス 4A の存在下で反応を行った場合に薄層クロマトグラフィー上の副生成物が激減して、ほぼ一定の収率で目的物を得ることができた(entry 5, 6)。*更に、高度真空下 180 ° C で乾燥したモレキュラーシーブス 4A と、FTP 法を用いて脱気した反応溶媒を用いると収率が向上して、目的物を 54-60％、conversion yield では最高 77％で得ることが出来た(entry 7,8)。

Table 15. Intramolecular carbonyl-ene reaction under thermal condition.



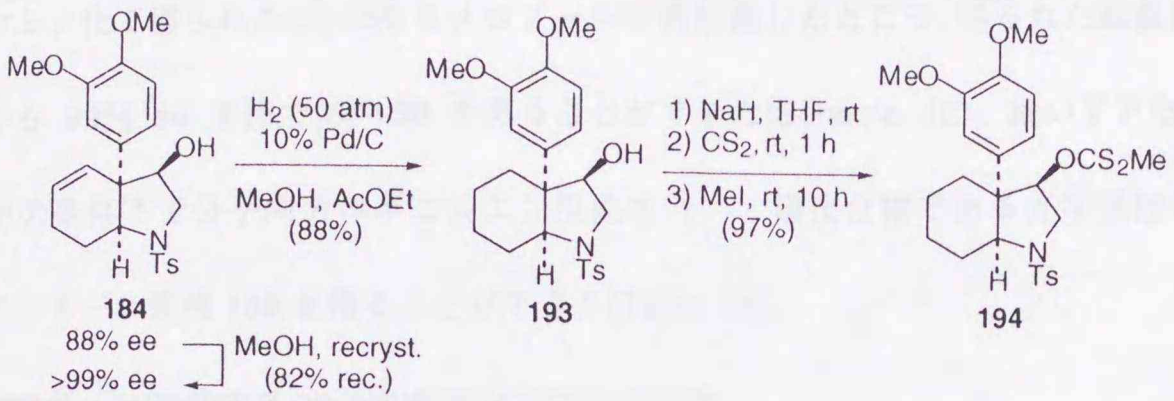
entry	temp (°C)	time (h)	MS 4A	SM (%)	yield (%)[a]
1	110	48	no	–	0
2	180	15	no	–	<5
3	200-230	3	no	–	0-26
4	250-300	1.0	no	–	6-26
5	230	0.8	yes	–	30-40
6	230	0.5	yes	36-51	30-33 (~61)
7	230	1.1	dry	–	54-60
8	230	0.8	dry	53	36 (77)

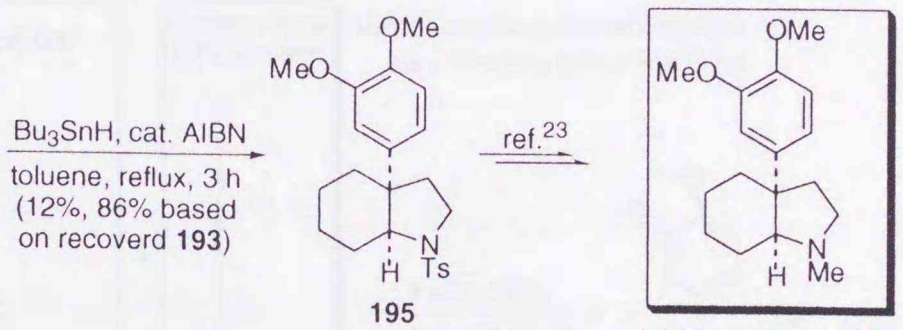
[a]The number in parentheses shows conversion yield.

得られた **184** は、２重結合と水酸基の除去により、短工程で(−)-mesembrane 合成中間体に導くことが出来る(Scheme 39)。初めにメタノール中再結晶すると、回収率 82％で 99.5 ％ ee を持つ **184** を得ること

*副成物として、*S*−トルイルトルエンチオスルホン酸エステルが同時に得られた。

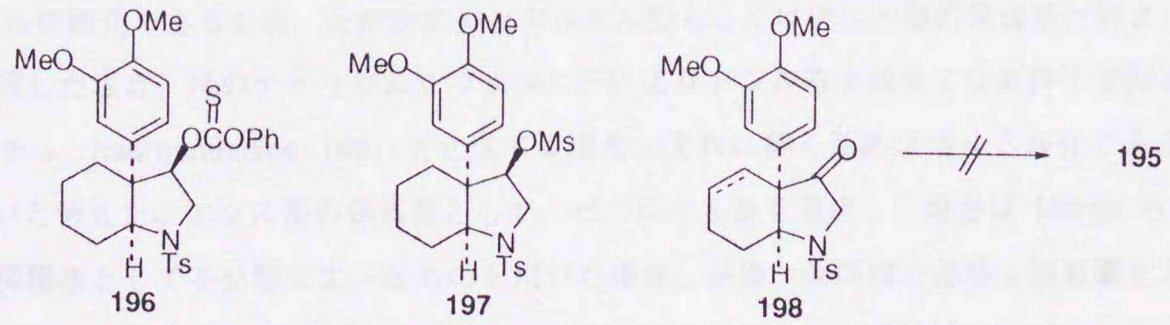
が出来た。2重結合を接触還元して **193** を得た後にキサンチン酸エステル **194** とし、ラジカル条件下で還元して得られた化合物 **195** は、文献[23]記載の機器データと良い一致を示したことから、(−)-mesembrane (**52**) の形式的全合成を短工程で達成することに成功した。*





Scheme 39. Formal total synthesis of (−)-mesembrane.

*同条件下及び BH_3-$^nBu_3P$ による還元[45]を用いた場合において、フェニルチオ炭酸エステル **196** の還元反応は全く進行せず、アルコール体 **193** のみが得られた。また **193** の酸性条件下、トリエチルシランによる直接的な還元、水酸基の臭素への変換、もしくはメタンスルホン酸エステル **197** のヒドリド還元も進行しなかった。更にケトン体 **198** の Clemmensen 還元または Wolff-Kishner 還元を行った場合でも目的物 **195** は全く得ることが出来なかった。



第三節　crinine 型アルカロイドの全合成

前節までの検討により、光学活性なヒドロインドール骨格を得る方法論を確立することができた。そこで著者は、キラルシントン(*S*)-**150** を用いて pretazettine (**1**)の全合成に着手した。

不斉アミノ化で得られた(*S*)-**150** をメタノール中再結晶したところ、得られた結晶はラセミ化合物であり、母液中から 99% ee を持つ(*S*)-**150** を得ることができた(Scheme 40)。続いてアセタールを脱保護し(**141**)、第二節での条件下で分子内カルボニルエン反応を行い、鍵化合物である光学活性な *cis*-3a-アリールオクタヒドロインドール骨格 **139** を得ることができた(Table 16)。

Scheme 40. Construction of *cis*-3a-aryloctahydroindole moiety.

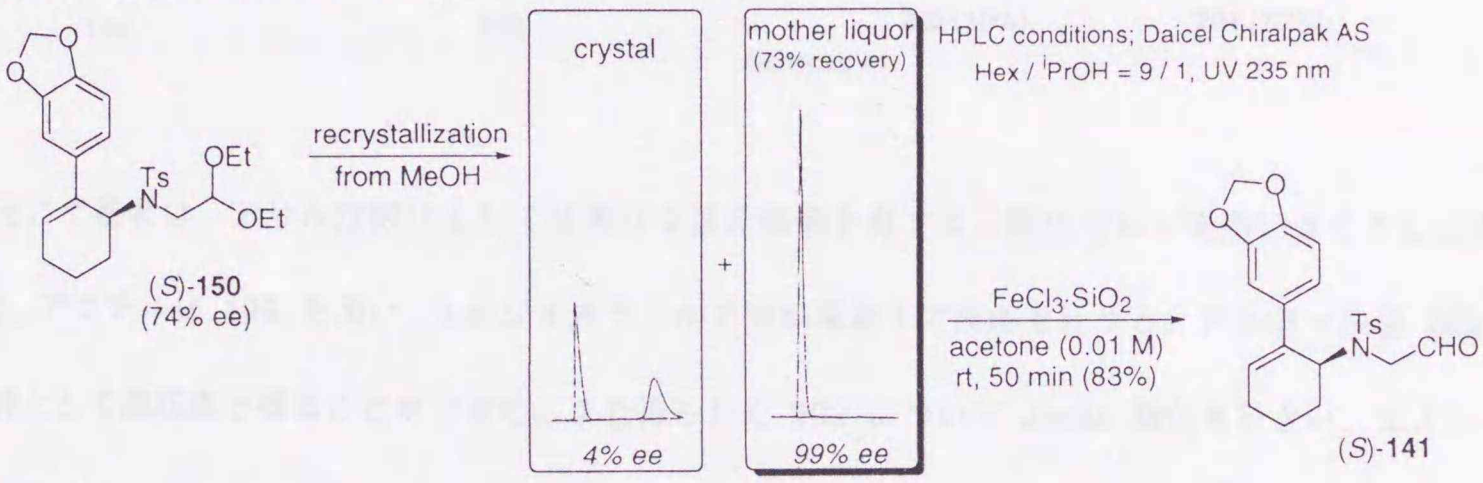


Table 16. Intramolecular carbonyl-ene reaction of **141**.

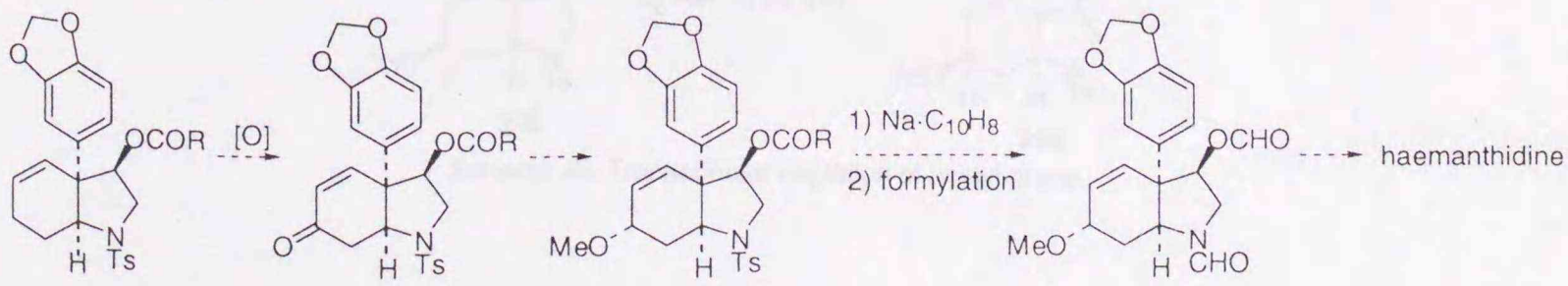
entry	temp (°C)	time (h)	MS 4A	**139** (%)[a]	**141** (%)
1	220	1.5	no	31-34	–
2	230	0.8	yes	26-30 (34-44)	41-50
3	230	1.5	yes[b]	55-59	–
4	230	0.8	yes[b]	42-46 (60-72)	24-41

[a]The number in parentheses shows conversion yield.
[b]Dried MS 4A was added and degassed toluene was used.

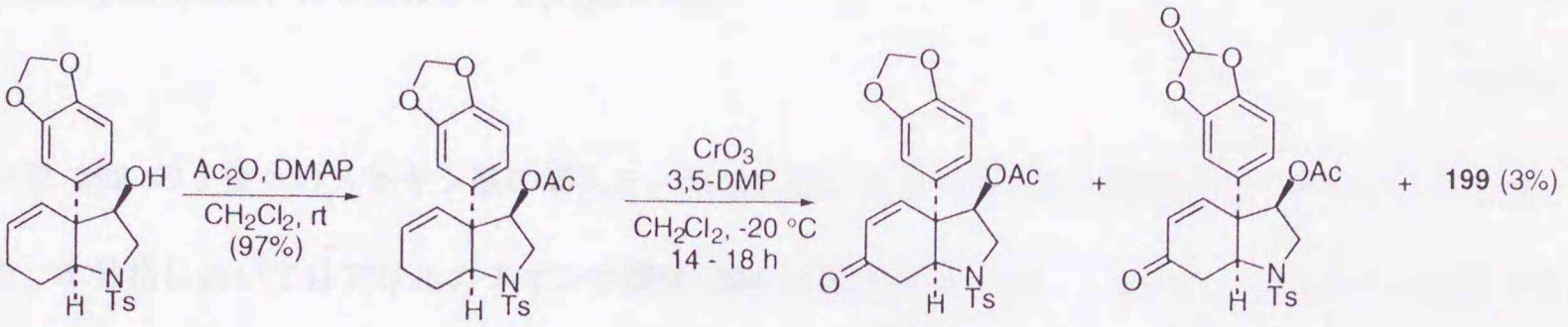
次に5員環上水酸基の保護基の選択が問題となるが、著者は、アシル型の保護基としては最も汎用されているアセチル基を用いることにした。*

---

*引き続く反応はアリル位酸化であるため、比較的丈夫なアルキル型もしくはアシル型の保護基が好ましいと考えた。アシル型の保護基を選択した場合、後のナトリウムナフタレニドによりトシル基を除去する条件下で脱保護してしまうことが予想される。しかし、haemanthidine（**40**）を合成する場合、それに続く反応はホルミル化であることから、脱保護による影響は少ないと考えた。アシル系の保護基として、ピバロイル基を選択した場合は Martin らの合成中間体 **85** と一致する。しかし保護基として不必要に丈夫なものを用いた場合、保護ー脱保護の過程に悪影響を及ぼす可能性が大きいと考えられる。また本合成は光学活性体として初めての合成であるために、最終的に天然物を全合成することが必須である。そこで形式的全合成に執着せず、保護基としてアセチル基を選択した。



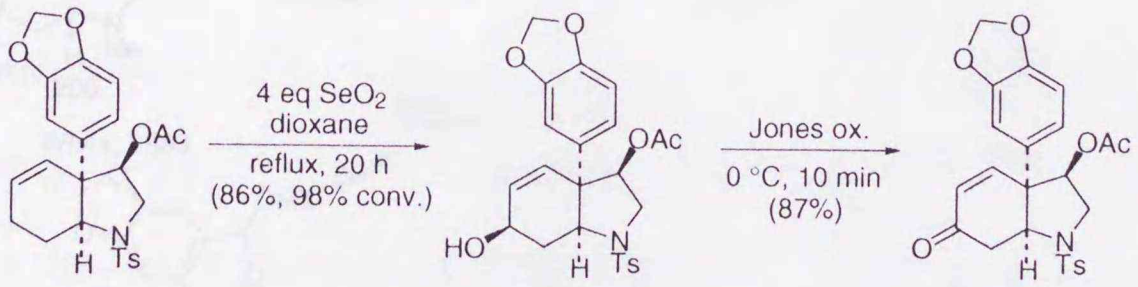
139 の水酸基をアセチル基で保護した後、無水クロム酸ー3,5-ジメチルピラゾールによるアリル位酸化[46]を行ったが、目的とするエノン **200** は収率 10%程度で得られるのみであった(Scheme 41)。副生成物として、恐らくメチレンジオキシ基が酸化された不安定な **201** が得られたことから、ジメトキシ体の酸化 [23] とは異なり、過剰な酸化による原料及び生成物の分解反応が同時に進行していると考えられる。



139 **199** **200** (10%) **201** (10%)

Scheme 41.

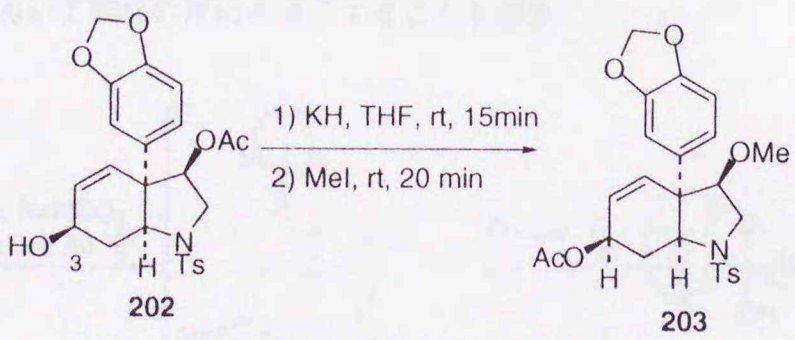
そこで著者は、アリル位酸化としては異なる反応機構を有する二酸化セレンを用いることとした(Scheme 42)。アセチル体 **199** を用い、1,4-ジオキサン中で加熱還流下で反応を行うと、アルコール体 **202** を単一成績体として高収率で得ることができた。また得られた **202** について Jones 酸化を行ない、エノン **200** と一致したことからも、アリルアルコールであることが確認された。



199 **202** **200**

Scheme 42. Allylic oxidation using SeO_2.

3位アルコールの立体配置について、この段階では NOESY 等により決定することは出来なかった。しかし **202** のメチル化において、アセチル基が渡環し転位した後にメチル化が進行した **203** が得られたことからβ配置であると決定した(Scheme 43)。*

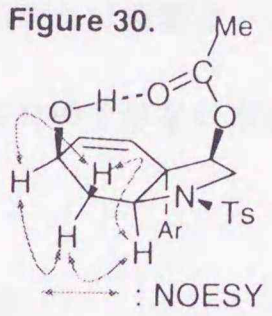


202 **203**

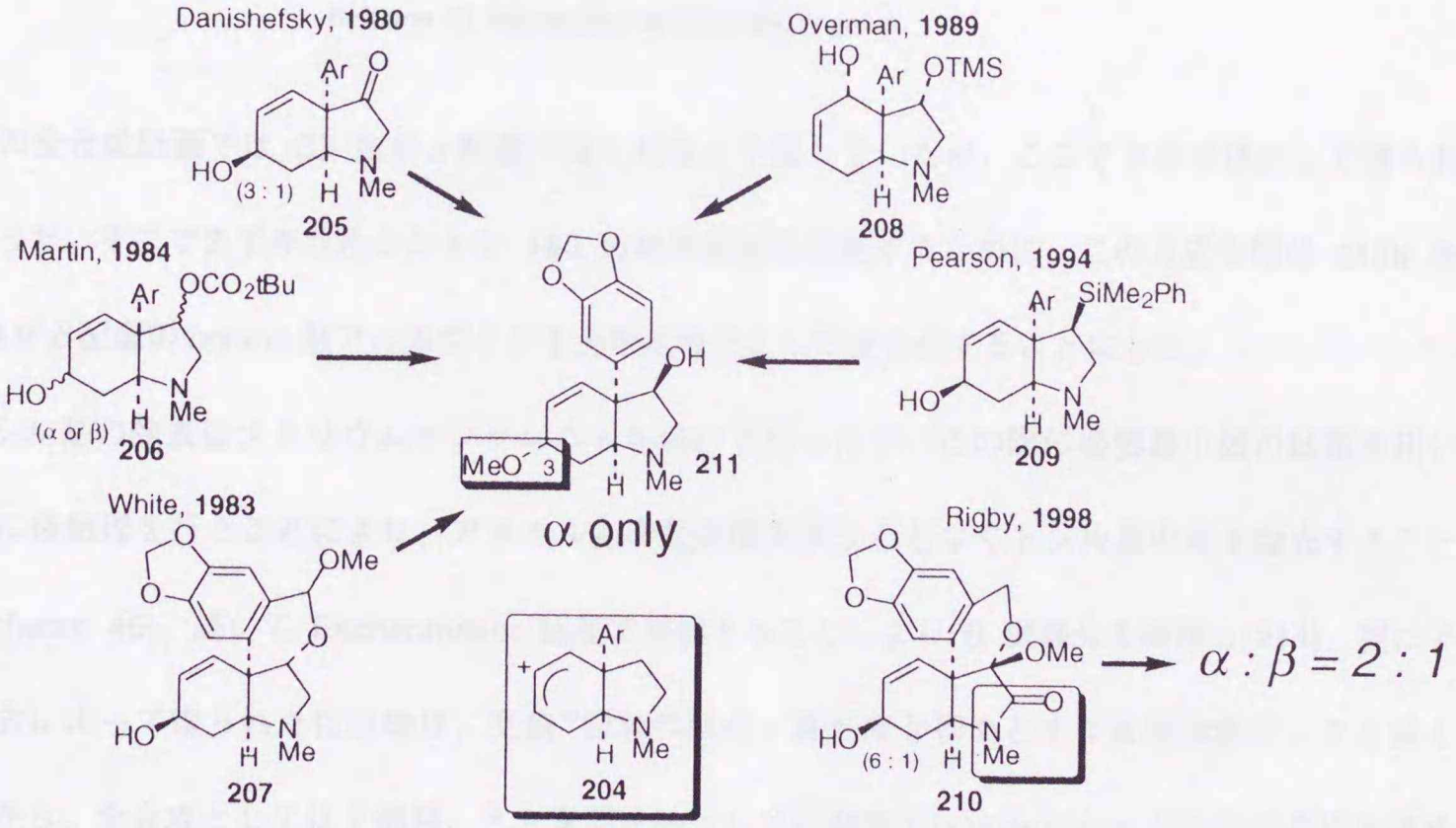
Scheme 43. Transannular migration of acetyl group.

本酸化反応においてβ-アルコール体のみが得られた理由としては、アリール基の立体障害のためにconvex面からの二酸化セレンの攻撃が妨げられたためと考えられる。また塩基を用いた場合に分子内アシル転位が容易に進行すること、及び水酸基を保護していない **139** を直接酸化した場合には複雑な混合物を与えたことから、恐らく水酸基とアセチルカルボニルの分子内水素結合が水酸基の過剰な酸化を防いだと考えている(Figure 30)。

Figure 30.



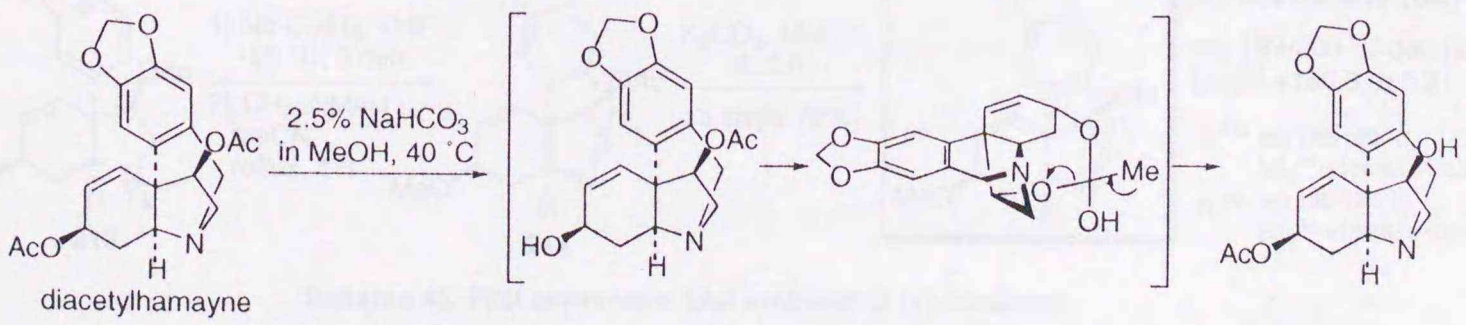
次いで **202** の3位へのメトキシ基の導入を、常法に従いメタンスルホン酸無水物ーメタノールを用いて行った。本骨格においてはアリルカチオン中間体 **204** を経由するために、3位がαβどちらの配置を有するアリルアルコールを出発物質として用いた場合でも、αメトキシ体のみが得られることが報告されている(Scheme 44)[47,9,16-18,20-21]。



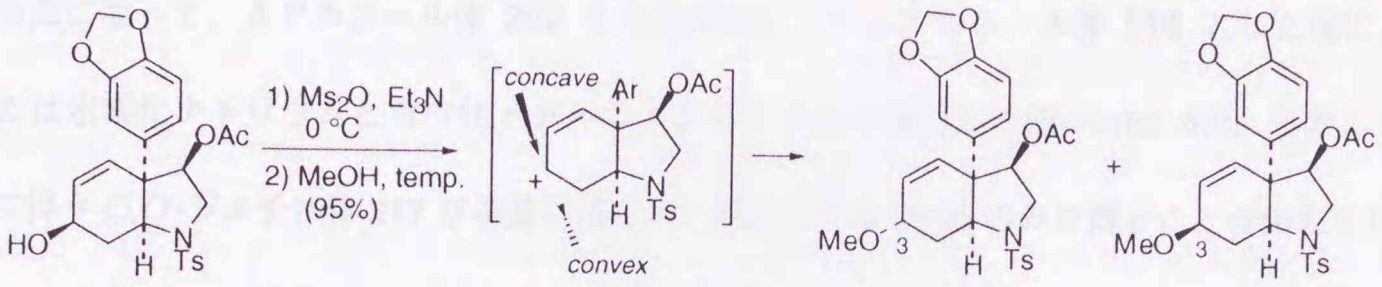
Scheme 44. Introduction of α-Methoxy Group with Ms_2O and Methanol

---

*津田らは、diacetylhamayneにおいて同様の反応が進行することを報告している。[48]



著者もそのような結果を期待して反応を行ったが、本系においてはβーメトキシ体 **213b** が優先して得られた(Scheme 49)。この理由は明らかではないが、最近 Rigby らはアミド型の基質 **210** を用いた場合に、αーメトキシ体の選択性が２：１まで低下することを報告している。[20a] 著者の系においてもやはり窒素はトシルアミド型であることから、恐らくコンフォメーション等の変化により、選択性が変化したのではないかと考えている。またこの際、反応温度の低下に伴って **213b** が優先して得られた。

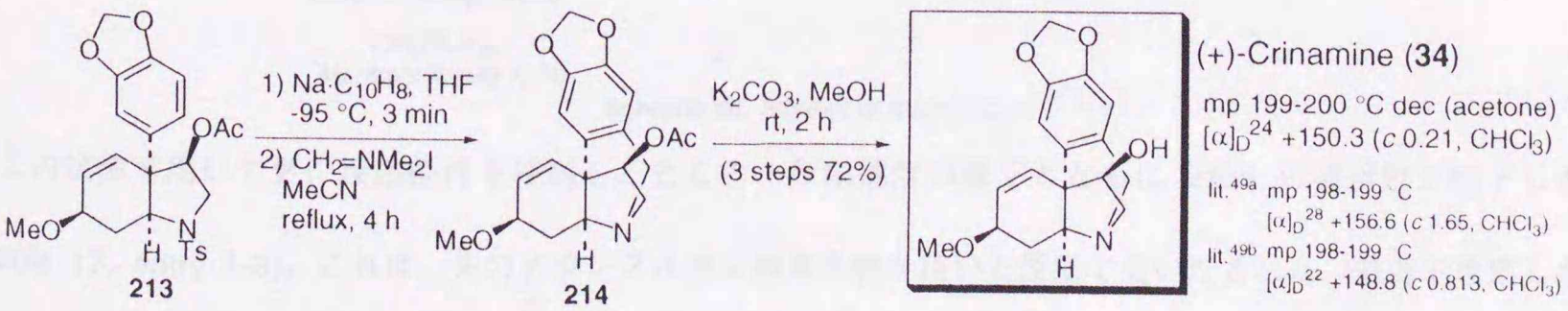


reflux	1	:	2
rt	1	:	5
0 °C	1	:	6

Scheme 45. Introduction of C3 methoxy group.

さて、当初の全合成計画では C3 位がα配置で得られると予想していたが、ここでβ体が優先して得られることが分かった。そこでまずキラルシントン **150** の絶対配置を決定するために、この合成中間体 **213b** を用いて、C3 位がβ配置の crinine 型アルカロイドを光学活性体として全合成することにした。

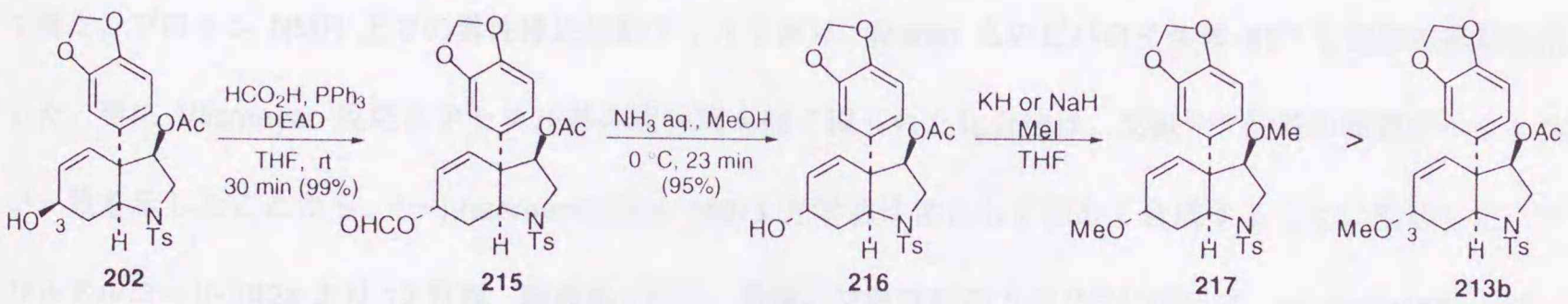
213b のトシル基の除去はナトリウムナフタレニドを用いて行ったが、この際に必要最小限の試薬を用いて且つ速やかに後処理を行うことにより、アセチル基の脱保護を伴うことなくトシル基のみを除去することに成功した(Scheme 46)。続いて Eschenmoser 試薬で架橋することにより B 環部分を構築し(**214**)、更にアセチル基の除去によって得られた化合物は、文献[49]記載の融点、旋光度を初めとする各種機器データと良く一致したことから、全合成としては２例目、[15] 光学活性体としては初めて(+)-crinamine (**34**)の全合成を達成するとともに、パラジウム触媒による不斉アミノ化によって得られたキラルシントン **150** の絶対配置を *S* と決定した（アリルアルコール **142a** より 11 行程、総収率 19%）。



Scheme 46. First asymmetric total synthesis of (+)-crinamine.

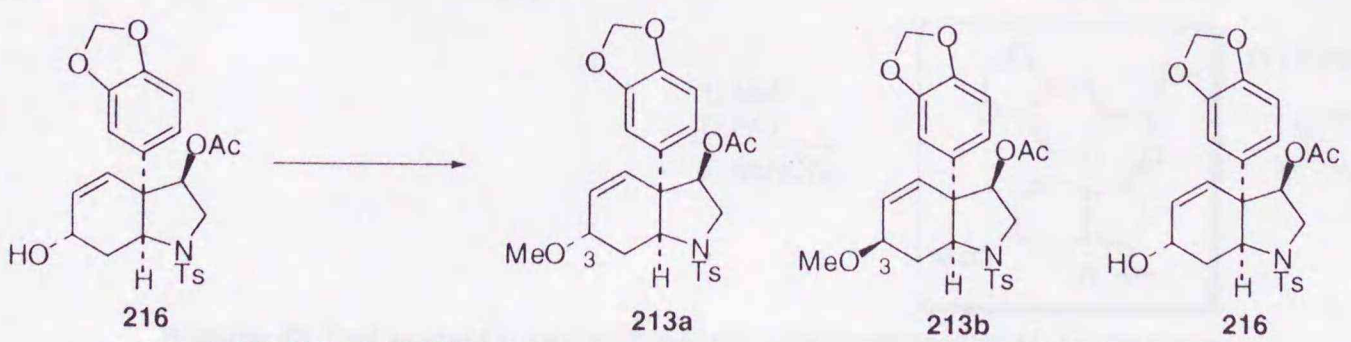
さて、第一章で述べたように、crinine 型アルカロイドは C3 位の異性体がそれぞれ単離構造決定されているが、両異性体を合成した例は僅かに津田らの１例があるのみである。著者は上記の検討において、通常合成することが困難なβーメトキシキ体が、容易に合成できることを示した。そこで当初の予定に従い、３位が反転したαーメトキシ基の構築も可能なことを提示することにより、本合成経路を crinine 型アルカロイド全般に適用できる合成経路へと展開することにした。

初めに常法に従って、βアルコール体 **202** を光延反転によりαアルコール体 **216** とした後に、水素化カリウムまたは水素化ナトリウムとヨウ化メチルによるメチル化を検討した(Scheme 47)。しかしアセチル基の脱保護に伴う *O,O'*-ジメチル体 **217** が多量に得られ、目的とする **213b** のみを得ることは出来なかった。



Scheme 47. Attempt of alkylation reaction.

そこで他の条件下でメチル化を検討したが、ヨウ化メチル一酸化銀[50]、ジアゾメタンーシリカゲル[51]を用いた場合はアリル位の異性化を伴ってβーメトキシ体 **213b** のみが得られ、トリフルオロメタンスルホン酸メチル[52]では複雑な混合物を与えた(Scheme 48)。しかしオルトギ酸トリメチル中で加熱還流下、Montmorillonite K10[53]を加えた場合に、αーメトキシ体 **213a** が優先して得られることを見いだした。



Ag_2O, MeI, MeCN reflux, 1 d	0	1	1
CH_2N_2, SiO_2 Et_2O, rt	0	1	1
MeOTf, 2,6-di-*tert*-butyl-4-metylpyridine	complex mixture		
$CH(OMe)_3$, Montmorillonite K-10	2	1	0

Scheme 48. Attempt of methylation.

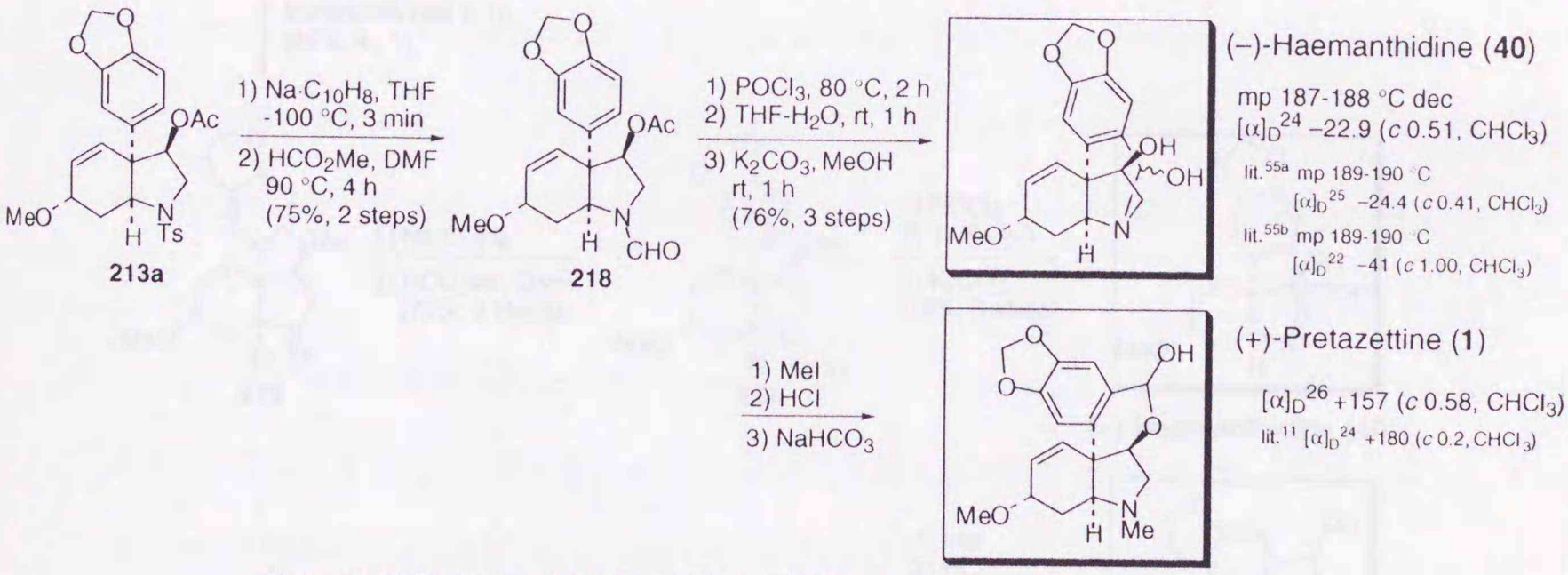
この試薬を用いて更に反応条件を検討したところ、反応温度の低下とともに **213a** の選択性が低下した(Table 17, entry 1-3)。これは、先のメタンスルホン酸無水物を用いた反応で見いだされた、低温で反応した場合にβーメトキシ体 **213b** が優先して得られるという挙動と類似している。一方、加熱条件下でβーアル

コール体 **202** を直接用いた場合には立体配置が反転して、4：1の選択性で目的とするα－メトキシ体 **213a** が得られた(entry 4)。*

Table 17. Methylation of allylic alcohol **202** and **216** in $CH(OMe)_3$ with Montmorillonite K-10.

entry	alcohol	*C*3 config.	temp	time	**213a** : **213b**	yield (%)
1	**216**	α-OH	-15 °C	24 h	0 : 1	ND
2			rt	3.5 h	2.5 : 1	ND
3			reflux	1 min	2.0-2.4 : 1	quant.
4	**202**	β-OH	reflux	1 min	4.0 : 1	95

以上の検討により、単一の合成中間体 **202** から2つの立体異性体を直接合成することに成功したので、引き続き crinine 型アルカロイドの合成を行った(Scheme 49)。**213a** のトシル基をナトリウムナフタレニドで除去した後、ギ酸エチル－DMF[54]中加熱還流することにより、ホルミル体 **218** を回転異性体の混合物として得た。プロトン NMR 上での異性体比は約1：1であり、Martin らのピバロイル体 **85**[9b] と類似の挙動を示した。更に Vilsmeyer 反応とアセチル基の脱保護を経て得られた化合物は、文献[55,9b] 記載の機器データと良い一致を示したことから、(－)-haemanthidine (**40**)を光学活性体として初めて合成することに成功した（アリルアルコール **142a** より 12 行程、総収率 15%)。最後に文献既知の方法[14,9b]に従って、(+)-pretazettine (**1**) の全合成を完了した。[56]

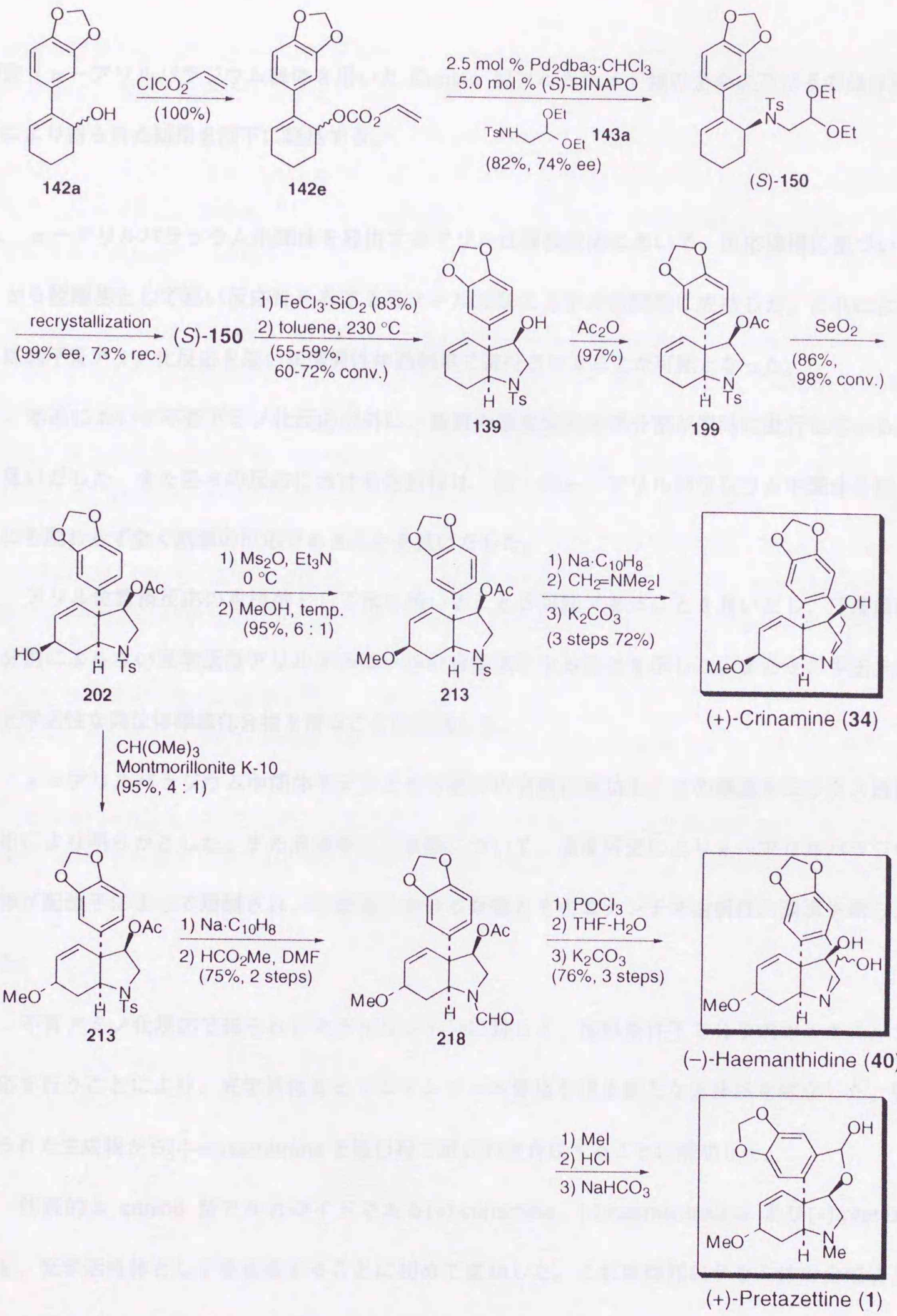


Scheme 49. First asymmtric total synthesis of (–)-haemanthidine and (+)-pretazettine.

*Kumar らは、本反応機構がオルトエステルから生じたオキソニウムカチオン **I** によるメチル化であると述べている。しかし完全にその経路のみで進行するならば、生成物 **213** はアルコール体の立体化学を保持するはずであり、またアリルカチオン **212** に対するメトキシ基の攻撃と考えるならば、**213** の選択性はアリルアルコールの立体配置に依存しないはずである。恐らく、本系においてはエステル交換反応により生じた **II** に対する求核置換反応による立体の反転も並行して進行しているものと考えられる。



本合成の全行程を要約する (Scheme 50)。



Scheme 50. The first asymmetric total synthesis of (+)-crinamine, (–)-haemanthidine and (+)-pretazettine.

以上著者は、パラジウム触媒による不斉アミノ化反応と、それにより得られたキラルシントンの分子内カルボニルエン反応を鍵行程とし、光学活性な(+)-pretazettine (**1**)の初めての全合成を短工程、高収率で達成した。

結語

本研究「π－アリルパラジウム錯体を用いた Crinine 型アルカロイド類の全合成及びその錯体形成過程の解明」により得られた結果を以下に総括する。

1．　π－アリルパラジウム中間体を経由するアリル位置換反応において、反応機構に基づいた考察から脱離基として高い反応性を有するエノール炭酸エステルの開発に成功した。これにより、触媒的不斉アミノ化反応を高い鏡像異性体過剰率で進行させることが可能となった。

2．　本系において不斉アミノ化反応以外に、基質の速度論的光学分割が同時に進行していることを見いだした。また各々の反応における選択性は、同一のπ－アリルパラジウム中間体を経由するにも関わらず全く別個の反応であることを見いだした。

3．　アリル位置換反応の求核剤として水を用いることが可能であることを見いだし、速度論的光学分割によらない光学活性アリルアルコールの合成法となることを示した。またその手法を用いて光学活性な同位体標識化合物を得ることに成功した。

4．　π－アリルパラジウム中間体モデルとなる錯体の合成に成功し、その構造をエックス線結晶解析により明らかとした。また溶液中での挙動について、温度可変によりπ－アリルパラジウム錯体が配位子によって規制され、不斉場における挙動とそのエナンチオ選択性の関係を明らかとした。

5．　不斉アミノ化反応で得られたキラルシントンに対して、加熱条件下で分子内カルボニルエン反応を行うことにより、光学活性なヒドロインドール骨格を得る新たな方法論を確立した。更に得られた生成物から(-)-mesembrane を短行程で形式的全合成することに成功した。

6．　代表的な crinine 型アルカロイドである(+)-crinamine、(-)-haemanthidine 及び(+)-pretazettine を、光学活性体として全合成することに初めて成功した。これは既知のラセミ体の合成法と比較した場合においても収率、工程数、立体選択性等に極めて優れたものである。また光学活性体として初めての全合成を、遷移金属触媒による不斉合成で得られたキラルシントンを用いて達成したことで、本不斉アミノ化反応が天然物合成における新たな方法論となりうる可能性を提示することができた。

実験の部

反応は特に記載しない限りアルゴン雰囲気下で行った。(*S*)-BINAPO は文献[38,57]の方法に従って合成した。無水クロム酸は、市販の無水物を 5 酸化 2 リン上で更に乾燥したものを用いた。THF と 1,4-ジオキサンはナトリウムーベンゾフェノン上でアルゴン下蒸留したものを用いた。塩化メチレン、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドはアルゴン下、水素化カルシウム上で蒸留したものを用いた。モレキュラーシーブスは、高度真空下(~0.1 mm/Hg)、180 °C で 12 時間乾燥したものを用いた。その他の溶媒及び試薬は必要に応じて精製した。

プロトン（^{1}H）及び炭素ー13（^{13}C）核磁気共鳴スペクトル（NMR）は Bruker ARX-500 (500 MHz ^{1}H, 125 MHz ^{13}C)、JEOL GX-400 (400 MHz ^{1}H, 100 MHz, ^{13}C)を用いて重水素化溶媒中、テトラメチルシラン (TMS) またはクロロホルムを内部標準物質として測定した。リンー31 (^{31}P) NMR は JEOL EX-270 (109 MHz) を用いて重水中のリン酸を外部標準物質として測定した。各試料の化学シフト値（δ）は標準物質に対して ppm で表示した。結合様式は singlet (s)、doublet (d)、triplet (t)、quartet (q)、broad (br)、multiplet (m) と略した。

融点（mp）は Yanaco MP-J3 を用い、未補正の値を記載した。赤外分光光度系（IR）は Perkin Elmer Series-1600 FTIR spectrometer を用いた。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は JASCO Gulliver Series を用い、実験方法に記載した条件で測定を行った。比旋光度($[\alpha]_D$)の測定は JASCO DIP-370 を用いて測定した。質量分析(EI-MS)は日本分光 JMS-DX 303 を用い、相対強度の最も大きなピークを bp で示した。高分解質量分析(HRMS)及び元素分析(Anal.)は JMS-DX 303 及び Yanaco CHN CORDER MT-3 を用い、北海道大学機器分析センターに測定を依頼した。

薄層クロマトグラフィー及び分取薄層クロマトグラフィーは Merck Kiesel gel 60 PF_{254} を使用した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィークロマトグラフィーは Still ら[58]の方法に従い、 silicagel 60 (Merck, 230-400 mesh)を用いて記載した展開溶媒を用いて行った。抽出及びクロマトグラフィーに用いた溶媒は市販の物をそのまま使用した。特に記載しない限り塩化アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウムについては飽和水溶液として用いた。

第二章第二節の実験

基質合成

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (142a).

2-bromo-2-cyclohexenol[59] (3.54g, 20 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (460 mg, 0.4 mmol)、炭酸ナトリウム(4.4 g, 40 mmol)、3,4-methylenedioxyphenylboronic acid (3.32 g, 20 mmol) の 80% 含水エタノール (50 mL) 及びベンゼン (50 mL) の溶液を 80 °C で 6 時間加熱還流した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、２／１)表題化合物を無色固体として得た(3.24 g, 74%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (1H, brs), 1.66-2.23 (6H, m), 4.62 (1H, brs), 5.94 (2H, s), 6.05 (1H, brt, *J* = 4 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 1.7 Hz); IR (neat) ν 3382 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 218 (M^+), 200, 135 (bp); HRMS calcd for $C_{13}H_{14}O_3$ 218.0943, found 218.0917.

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(methoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (142b).

142a (2.55 g, 11.7 mmol) とピリジン (4.8 mL, 60 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液にクロロギ酸メチル (2.7 mL, 35 mmol) を 0 °C で 30 分かけて滴下した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、５／１）表題化合物を無色油状物質として得た (3.14 g, 97%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.68-1.88 (3H, m), 2.08-2.34 (3H, m), 3.73 (3H, s), 5.65 (1H, brs), 5.94 (2H, s), 6.20 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.8 Hz), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 1.7 Hz); IR (neat) ν 1740, 1267 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 276 (M^+), 201 (bp). Anal calcd for $C_{15}H_{16}O_5$: C, 65.21; H, 5.84. Found C, 65.01; H, 5.91.

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(diethylphosphoryl)oxy]-1-cyclohexene (142c).

142a (436 mg, 2.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に n-BuLi（1.6 M ヘキサン溶液、1.4 mL, 2.2 mmol) を-78 °C で加え 45 分間撹拌した。クロロリン酸ジエチル (0.34 mL, 2.2 mmol) を加え、-78 °C で 45 分間、0 °C で 15 分間撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、１／２）表題化合物を無色油状物質として得た (640 mg, 90%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.66-2.31 (6H, m), 3.75 (2H, td, *J* = 7.1, 14.4 Hz), 4.00 (2H, m), 5.38 (1H, m), 5.93 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.13 (1H, dd, *J* = 3.4, 4.4 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.92 (2H, m); IR (neat) ν 2937, 1245, 1035 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 354 (M^+), 227, 200 (bp); HRMS calcd for $C_{17}H_{23}O_6P$ 354.1233, found 354.1248.

求核剤 **143b** 及び **143c** は、Marchant らの方法[60]に従がって *N-p*-toluenesulfonyl-2,2-diethoxyethylamine (**143a**) と同様に合成した。

***N-p*-Methoxybenzenesulfonyl-2,2-diethoxyethylamine (143b).**

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.02 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.48 (2H, ddd, *J* = 7.1, 9.3, 14.2 Hz), 3.64 (2H, ddd, *J* = 7.1, 9.3, 14.2 Hz), 3.87 (3H, s), 4.47 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 4.60 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 6.98 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); IR (neat) ν 2976, 1598, 1500, 1294 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 303 (M^+), 274,

171, 155 (bp). Anal. calcd for $C_{13}H_{21}NO_5S$: C, 51.47; H, 6.98; N, 4.62; S, 10.57. Found: C, 51.33; H, 6.91; N, 4.58; S, 10.49.

***N*-*p*-Nitrobenzenesulfonyl-2,2-diethoxyethylamine (143c).**

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.12 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.49 (2H, ddd, *J* = 7.0, 9.4, 14.0 Hz), 3.66 (2H, ddd, *J* = 7.0, 9.3, 14.1 Hz), 4.50 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 4.92 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.06 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.36 (2H, d, *J* = 8.9 Hz); IR (KBr) ν 3268, 1532, 1350, 1168 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 318 (M^+), 155 (bp). Anal. calcd for $C_{12}H_{18}N_2O_6S$: C, 45.27; H, 5.70; N, 8.80; S, 10.07. Found: C, 45.41; H, 5.71; N, 8.58; S, 9.97.

パラジウム触媒による不斉アミノ化反応

炭酸エステルを基質として用いた場合の一般的操作法

炭酸エステル **130b** 又は **149b** (0.200 mmol)、Pd_2dba_3･$CHCl_3$ (5.2 mg, 0.0050 mmol)、求核剤 **143** (0.220 mmol)と配位子(0.010 mmol)の THF (2.0 mL)溶液を freeze-pump-thaw (以下 FPT 法と略する)法により脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下、表記の温度で撹拌した。減圧下で溶媒を留去して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、３／１）で精製して目的物を得た。

(*S*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[(*N*-*p*-tolylsulfonyl)-2,2-diethoxyethylamino]-cyclohexene (149).

130b を基質として用い、上記の操作に従って反応することにより、無色油状物質として得られた。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (6H, brt, *J* = 7.0 Hz), 1.53-2.21 (6H, m), 2.41 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.23 (1H, ddd, *J* = 7.0, 8.9, 14.3 Hz), 3.35 (1H, ddd, *J* = 7.0, 9.2, 14.2 Hz), 3.51 (1H, ddd, *J* = 6.8, 9.2, 14.2 Hz), 3.60 (1H, ddd, *J* = 7.0, 9.0, 14.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.57 (1H, dd, *J* = 4.0, 6.0 Hz), 5.08 (1H, brs), 6.09 (1H, brs), 6.62 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.68 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); IR (neat) ν 2924, 1516, 1600 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 503 (M^+), 457, 217 (bp); $[\alpha]_D^{25}$ –55.8 (*c* 0.63, $CHCl_3$, 92% ee). Anal. calcd for $C_{27}H_{37}NO_6S$: C, 64.39; H, 7.40; N, 2.78; S, 6.37. Found: C, 64.35; H, 7.41; N, 2.61; S, 6.25. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 21.0 min for *S* enantiomer, 24.1 min for *R* enantiomer.

(*S*)-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(*N*-*p*-tolylsulfonyl)-2,2-diethoxyethylamino]-cyclohexene (150).

142b を基質として用い、上記の操作に従って反応することにより、無色油状物として得られた。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (6H, m), 1.56 (1H, m), 1.90-2.22 (5H, m), 2.41 (3H, s), 3.02 (1H, dd, *J* = 3.5, 15.2 Hz), 3.07 (1H, dd, *J* = 6.6, 15.2 Hz), 3.33-3.43 (2H, m), 3.56 (1H, ddd, *J* = 7.1, 9.4, 14.2 Hz), 3.66 (1H, ddd, *J* = 7.2, 9.2, 14.2 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 3.5, 6.6 Hz), 4.87 (1H, brs), 5.89 (2H, s), 6.01 (1H, brt, *J* = 3.1 Hz), 6.52 (3H, brs), 7.20 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); IR (neat) ν 2933, 1490, 1344, 1246 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 487 (M^+), 332, 200, 103 (bp); HRMS calcd for $C_{26}H_{33}NO_6S$ 487.2029, found 487.2019; $[\alpha]_D^{24}$ –54.7 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 60% ee). Anal. calcd for $C_{26}H_{33}NO_6S$: C, 64.04; H, 6.82; N, 2.87; S, 6.58. Found: C, 63.89; H, 6.80; N, 2.61; S, 6.73. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AS; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 20.6 min for *S* enantiomer, 34.9 min for *R* enantiomer.

(–)-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(*N*-*p*-methoxyphenylsulfonyl)-2,2-diethoxyethylamino] cyclohexene (151).

142b を基質として、**143b** を求核剤として用い、上記の操作に従って反応することにより、無色油状物として得られた。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (6H, td, *J* = 7.0, 14.6 Hz), 1.57 (1H, m), 1.93-2.24 (5H, m), 3.03 (1H, dd, *J* = 3.3, 15.2 Hz), 3.10 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz), 3.43 (2H, m), 3.58 (1H, ddd, *J* = 7.1, 9.4, 14.2 Hz), 3.68 (1H, ddd, *J* = 7.2, 9.2, 14.2 Hz), 3.86 (3H, s), 4.70 (1H, dd, *J* = 3.3, 6.8 Hz), 4.81 (1H, brs), 5.88 (2H, brd, *J* = 2.9 Hz), 5.99 (1H, brt, *J* = 3.1 Hz), 6.45 (1H, s), 6.54 (2H, s), 6.85 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.8 Hz); IR (neat) ν 1606, 1532, 1349, 1164 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 503 (M^+), 473, 332, 200 (bp); $[\alpha]_D^{25}$ –42.1 (*c* 0.52, $CHCl_3$, 57% ee). Anal. calcd for $C_{26}H_{33}NO_7S$: C, 62.01; H, 6.60; N, 2.78; S, 6.37. Found: C, 62.36; H, 6.60; N, 2.78, S, 5.91. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AS; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 33.7 min for major enantiomer, 55.7 min for minor enantiomer.

(–)-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(*N*-*p*-nitrophenylsulfonyl)-2,2-diethoxyethylamino]cyclohexene (152).

142b を基質として、**143c** を求核剤として用い、上記の操作に従って反応することにより、無色油状物として得られた。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (6H, td, *J* = 4.5, 7.0 Hz), 1.60 (1H, m), 1.93-2.29 (5H, m), 3.11 (1H, dd, *J* = 3.2, 15.2 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 7.1, 15.2 Hz), 3.48 (2H, m), 3.65 (1H, ddd, *J* = 7.1, 9.3, 14.1 Hz), 3.73 (1H, ddd, *J* = 7.1, 9.2, 14.1 Hz), 4.72 (1H, m), 4.75 (1H, dd, *J* = 3.2, 7.1 Hz), 5.78 (1H, s), 5.82 (1H, s), 5.99 (1H, brt, *J* = 3.5 Hz), 6.11 (1H, s), 6.56 (2H, s), 7.82 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.21 (2H, d, *J* = 8.7 Hz); IR (neat) ν 1596, 1498, 1338, 1152 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 518 (M^+), 332, 200, 103 (bp); $[\alpha]_D^{25}$ –52.8 (*c* 0.47, $CHCl_3$, 49% ee). Anal. calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_8S$: C, 57.90; H, 5.83; N, 5.40; S, 6.18. Found: C, 58.15; H, 6.06; N, 4.92; S, 5.92. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 17.8 min for major enantiomer, 33.1 min for minor enantiomer.

リン酸エステル **142c** を用いた不斉アミノ化反応の実験例（Figure 3, entry 4）

リン酸エステル **142c** (446 mg, 1.26 mmol)、Pd_2dba_3・$CHCl_3$ (32.6 mg, 0.0315 mmol)、**143a** (398 mg, 1.39 mmol)、水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 101 mg, 2.52 mmol)、(*S*)-BINAPO (41.2 mg, 0.0629 mmol) の THF (13 mL)溶液を FPT 法によって脱気し、アルゴン下-20 °C で 48 時間撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、酢酸エチルで水層を抽出し、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (*S*)-**150** を得た (490 mg, 80%, 74% ee)。

149 の絶対配置の決定

(*S*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[(*N*-*p*-tolylsulfonyl)-2-propenylamino]-cyclohexene (133).

メチルトリフェニルホスフィニウムブロミド (21.4 mg, 0.06 mmol) の THF (0.5 mL)溶液に n-BuLi（1.6 M ヘキサン溶液, 38μL, 0.06 mmol）を加え 0 °C で 30 分撹拌した。アルデヒド(*S*)-**183** （6.5 mg, 0.0151 mmol, 92% ee、第四章第一節の実験項に記載）の THF (1 mL) 溶液を加え 0 °C で 30 分、室温で 1 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーで精製して **133** を得た（3.4 mg, 53%)。得られた **133** の機器データは文献値 [23] と完全に一致し、旋光度の

符号から *S* 体(92% ee, HPLC analysis)と決定した。 HPLC conditions: column, Daicel Chiralcel OJ; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 235 nm; 40.3 min for *R* enantiomer, 50.0 min for *S* enantiomer.

第二章第三節の実験

エノール炭酸エステルの合成

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(ethynyloxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (142e).

142a (889 mg, 4.07 mmol) とピリジン (0.5 mL, 6 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にクロロギ酸ビニル(0.42 mL, 5 mmol) を 0 ˚C でゆっくり滴下した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、4／1－3／1）表記化合物を無色油状物として得た (1.17 g, 100%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.77-2.34 (6H, m), 4.53 (1H, dd, *J* = 1.9, 6.2 Hz), 4.85 (1H, dd, *J* = 1.9, 13.8 Hz), 5.71 (1H, brs), 5.94 (2H, s), 6.22 (1H, dd, *J* = 3.1, 4.9 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 6.2, 13.8 Hz); IR (neat film) ν 1751, 1650, 1246 cm^{-1}; EIMS *m/z* 288 (M^+), 200 (bp); HRMS calcd for $C_{16}H_{16}O_5$ 288.0998, found 288.0995. Anal. calcd for $C_{16}H_{16}O_5$: C, 66.66; H, 5.59. Found: C, 66.50; H, 5.76.

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(isopropenyloxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (142d).

アシル化剤としてクロロギ酸イソプロペニルを用い、**142e** と同様の方法で無色固体として得た（100%）。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-1.91 (1H, m), 1,79-1.81 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.10-2.33 (3H, m), 4.64 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 5.69 (1H, brs), 5.94 (2H, s), 6.21 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.8 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 1.7 Hz); IR (neat) ν 1752, 1504, 1492, 1246 cm^{-1}; EIMS *m/z* 302 (M^+), 201 (bp). Anal. calcd for $C_{17}H_{18}O_5$ C,67.54; H, 6.00. Found: C, 67.40; H, 6.07.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[(ethynyloxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (130e).

130a[23] から **142e** と同様の方法により無色固体として得た（100%）。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.70-1.93 (3H, m), 2.13-2.37 (3H, m), 3.88 (6H, s), 4.52 (1H, dd, *J* = 1.7, 6.2 Hz), 4.84 (1H, dd, *J* = 1.7, 13.9 Hz), 5.80 (1H, brs), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.1, 4.8 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 7.05 (1H, dd, *J* = 6.2, 13.9 Hz); IR (neat) ν 1750, 1518, 1248, 1148 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 304 (M^+), 217 (bp). Anal. calcd for $C_{17}H_{20}O_5$: C, 67.09; H, 6.62. Found: C, 66.97; H, 6.77.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[(isopropenyloxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (130d).

アシル化剤としてクロロギ酸イソプロペニルを用い、**130a**[23] から **142e** と同様の方法で無色油状物として得た（100%）。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.70-1.98 (3H, m), 1.89 (3H, s), 2.12-2.36 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.63 (1H, s), 4.71 (1H, s), 5.78 (1H, brs), 6.27 (1H, brt, *J* = 4.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.92-6.94 (2H, m); IR (neat) ν 1748, 1518, 1274, 1208 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 318 (M^+), 217 (bp). Anal. calcd for $C_{18}H_{22}O_5$: C, 67.91; H, 6.97. Found: C, 67.74; H, 7.09.

パラジウム触媒によるエノール炭酸エステルの不斉アミノ化反応

第二章第二節の方法と同様に行った。

置換基効果の実験

基質合成

2-Phenyl-3-[(methoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (157).

2-phenyl-2-cyclohexene-1-ol[61]を用い、**142b** と同様に合成した（100%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.95 (3H, m), 2.08-2.33 (3H, m), 3.71 (1H, s), 5.73-5.78 (1H, m), 6.31 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.0 Hz), 7.23-7.28 (5H, m); IR (KBr) ν 1742, 1444, 1272 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 232 (M^+), 156 (bp); HRMS calcd for $C_{14}H_{16}O_3$ 232.1100, found 232.1116.

2-(4-Formylphenyl)-3-[(methoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (158).

1-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-yl)benzene (2.3 g, 10 mmol)の THF(50 mL)溶液に-78 ° C で n-BuLi (1.6 M ヘキサン溶液, 6.6 mL, 10 mmol)を加え 30 分撹拌した。ホウ酸トリエチル (1.8 mL, 11 mmol)を加え 1 時間撹拌の後、塩化アンモニウム水溶液(1 mL)で反応を停止し、酢酸エチルを加え硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、溶媒留去で得られた粗生成物と 2-bromo-2-cyclohexenol[59] (1.42g, 8 mmol)、炭酸ナトリウム (4.4 g, 40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.24 g, 0.2 mmol)の 80% 含水エタノール (50 mL)及びベンゼン(50 mL)溶液を 12 時間加熱還流した。溶媒を留去し、水層を酢酸エチルで抽出、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、1／1－1／2）得られた粗アルコール(732 mg)の塩化メチレン(20 mL)溶液に 0 ° C でピリジン(1.2 mL, 15 mmol)、クロロギ酸メチル(0.4 mL, 5 mmol)を加え 30 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）アセタール体 2-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-3-[(methoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (644 mg, 1-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-yl)benzene から 21%)を無色固体として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67-1.91 (3H, m), 2.08-2.35 (3H, m), 3.71 (3H, s), 4.02-4.15 (4H, m), 5.75 (1H, brs), 5.80 (1H, s), 6.31 (1H, dd, *J* = 3.3, 4.6 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); IR (KBr) ν 1728, 1537, 1252 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 304 (M^+), 228 (bp). Anal cacld for $C_{17}H_{20}O_5$: C, 67.09; H, 6.62. Found C, 67.07; H, 6.73.

上記アセタール (304 mg, 1 mmol)と *p*-トルエンスルホン酸水和物 (30 mg)の 75%含水アセトン (20 mL)溶液を室温で 1 時間撹拌し、酢酸エチルを加え水層を抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、4／1） **158** (260 mg, 100%) を無色油状物として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.70-1.94 (3H, m), 2.11-2.41 (3H, m), 3.73 (3H, s), 5.79 (1H, brt, *J* = 4.0 Hz), 6.47 (1H, dd, *J* = 3.4, 4.6 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); IR (neat) ν 1740, 1699, 1603, 1442, 1270 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 260 (M^+), 185 (bp). Anal cacld for $C_{15}H_{16}O_4$: C, 69.22; H, 6.20. Found C, 68.86; H, 6.35.

2-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-3,4-(methylenedioxy)phenyl]-3-[(methoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (159).

1-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3,4-methylenedioxybenzene (660mg, 2.2 mmol) の THF (10 mL) 溶液に-78 ° C で n-BuLi (1.6 M ヘキサン溶液, 1.4 mL, 2.2 mmol) を加え 30 分撹拌した。ホウ酸トリエチル (0.41 mL, 2.4 mmol) を加え 1 時間撹拌の後、塩化アンモニウム水溶液 (0.3 mL) で反応を停止し、酢酸エチルを加え硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、溶媒留去で得られた粗生成物と 2-bromo-2-cyclohexenol[59] (381 mg, 2.15 mmol)、

水酸化バリウム 8 水和物 (1.3 g, 4 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (58 mg, 0.05 mmol) の 90% 含水 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。溶媒を留去し、水層を酢酸エチルで抽出、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1 ― 3／2）2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3,4-(methylenedioxy)phenyl]-1-cyclohexen-3-ol を得た (463 mg, 74%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63-2.20 (6H, m), 2.72 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.09-4.16 (4H, m), 4.30 (1H, brs), 5.73 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 5.91 (1H, s), 5.95 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 5.96 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 6.65 (1H, s), 7.06 (1H, s); IR (neat) ν 3462, 1506, 1244 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 290 (M^+), 229, 43 (bp).

得られたアルコール体 (463 mg, 1.60 mmol) とピリジン (0.7 mL, 9 mmol)の塩化メチレン (10 mL) 溶液に 0 ° C でクロロギ酸メチル (0.37 mL. 4.5 mmol) を 30 分かけて滴下した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物 **159** (524 mg, 94%) を無色固体として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.93 (3H, m), 2.05-2.32 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.94-4.00 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 5.34 (1H, brt, *J* = 3.5 Hz), 5.74 (1H, s), 5.93-5.96 (3H, m), 6.63 (1H, s), 7.04 (1H, s); IR (KBr) ν 1736, 1488, 1268, 1038 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 348 (M^+), 273 (bp). Anal calcd for $C_{18}H_{20}O_7$: C, 62.06; H, 5.79. Found C, 61.94; H, 5.78.

パラジウム触媒による不斉アミノ化反応

第二章第二節の実験と同様に行った。

(−)-2-Phenyl-3-[(*N*-*p*-tolylfonyl)-2,2-diethoxyethylamino]cyclohexene (160).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.55-1.62 (1H, m), 1.89-2.06 (1H, m), 2.09-2.23 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.97 (1H, dd, *J* = 3.3, 15.2 Hz), 3.06 (1H, dd, *J* = 6.7, 15.2 Hz), 3.33 (2H, m), 3.51 (1H, ddd, *J* = 7.0, 9.3, 14.2 Hz), 3.62 (1H, ddd, *J* = 7.0, 9.0, 14.2 Hz), 4.58 (1H, dd, *J* = 3.3, 6.7 Hz), 5.01 (1H, brs), 6.10 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.17 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); IR (neat) ν 1559, 1155, 1063 cm^{-1}; FAB-MS 442 ($M+H^+$), 398, 103 (bp); HRMS (FAB $M+H^+$) calcd for $C_{25}H_{32}O_4NS$ 442.2052, found 442.2039; $[\alpha]_D^{25}$ -49.8 (*c* 0.45, $CHCl_3$, 69% ee). HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AS; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 15.5 min for minor enantiomer, 18.5 min for major enantiomer.

(−)-2-(4-Formylphenyl)-3-[(*N*-*p*-tolylfonyl)-2,2-diethoxyethylamino]cyclohexene (161).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.12 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.60 (1H, m), 1.88-2.27 (5H, m), 2.43 (3H, s), 2.96 (1H, dd, *J* = 3.8, 15.2 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 6.3, 15.2 Hz), 3.27-3.34 (2H, m), 3.49 (1H, ddd, *J* = 7.1, 9.4, 14.1 Hz), 3.63 (1H, ddd, *J* = 7.2, 9.1, 14.1 Hz), 4.58 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.3 Hz), 5.05 (1H, brs), 6.22 (1H, brs), 7.19 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.62 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.95 (1H, s); IR (neat) ν 1732, 1700, 1604, 1156 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 471 (M^+), 316, 103, 47 (bp); $[\alpha]_D^{24}$ −53.7 (*c* 0.50, $CHCl_3$, 59% ee). Anal. calcd for $C_{26}H_{33}NO_5S$: C, 66.22; H, 7.05; N, 2.97; S, 6.80. Found: C, 65.59; H, 7.09; N, 2.86; S, 6.50. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AS; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 28.2 min for major enantiomer, 37.5 min for minor enantiomer.

トリフルオロエチル炭酸エステルの合成

2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-[(2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (142f).

アシル化剤としてクロロギ酸 2,2,2-トリフルオロエチル[62]を用い、**142b** と同様の方法で無色油状物として得た（99%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.69-2.34 (6H, m), 4.37-4.53 (2H, m), 5.70 (1H, brs), 5.94 (2H, s), 6.22 (1H, dd, *J* = 3.1, 4.9 Hz), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 1.7 Hz); IR (neat) ν 1756, 1506, 1244, 1170 cm^{-1}; EIMS *m/z* 344 (M^+), 200 (bp); HRMS calcd for $C_{16}H_{15}O_5F_3$ 344.0872, found 342.0886.

トリフルオロエチル炭酸エステル **142f** のパラジウム触媒による不斉アミノ化反応は、第二章第二節の方法と同様に行った。

第三章第一節の実験

ジメトキシ体 **130** の絶対配置の決定

(*R*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (130a).

表題化合物(3.5 mg, 0.0150 mmol, 72% ee)とアミド **143a** (12.9 mg, 0.045 mmol)、トリフェニルホスフィン(11.8 mg, 0.045 mg)の THF (0.5 mL)溶液に加熱還流下ジエチルアゾジカルボン酸エチル(12 μL, 0.045 mmol)をゆっくりと滴下し 1 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（トルエン／酢酸エチル 4 ／ 1 ）更に分取薄層クロマトグラフィーで精製して得られた化合物(1.7 mg, 23%, 63% ee)の機器データは(*S*)-**149** と一致したことから、表題化合物の絶対配置を *R* と決定した。(*R*)-**130a**: $[\alpha]_D^{26}$ +63.5 (*c* 0.35, $CHCl_3$, 72% ee) [lit. $[\alpha]_D^{26}$ +106.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$)[42]]; HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 25.4 min for *S* enantiomer, 34.8 min for *R* enantiomer.

(*R*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[(methoxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (130b).

表題化合物と炭酸カリウムをメタノール中室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーで精製して得られた化合物の機器データは(*R*)-**130a** と一致したことから、表題化合物の絶対配置を *R* と決定した。 (*R*)-**130b**: $[\alpha]_D^{23}$ +123 (*c* 0.30, $CHCl_3$, 83% ee); HPLC conditions of **130b**: column, Daicel Chiralpak AD; eluent hexane/2-propanol 9/1; flow rate 0.5 mL/min; detector UV 254 nm; 14.9 min for *R* enantiomer, 19.4 min for *S* enantiomer.

(*R*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-[(ethynyloxycarbonyl)oxy]-1-cyclohexene (130e).

130b と同様の方法で、表題化合物の絶対配置を *R* と決定した。 (*R*)-**130e**: $[\alpha]_D^{24}$ +38.3 (*c* 0.47, $CHCl_3$, 32% ee); HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 12.9 min for *R* enantiomer, 16.3 min for *S* enantiomer.

速度論的光学分割のグラフ

130e (45.6 mg, 0.150 mmol)、**143a** (47.4 mg, 0.165 mmol)、$Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (0.8 mg, 0.00075 mmol)と(*S*)-BINAPO (1.0 mg, 0.0015 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液を FPT 法により脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下、0 °C で撹拌した。0.25、0.5、1、3、6 時間にサンプルをマイクロシリンジで採取し(10 μL)分取薄層クロマトグラフィーで精製した **130e** と **143a** を高速液体クロマトグラフィーにより分析した。鏡像異性体過剰率は上に記した方法で決定し、また 2 つの化合物比はピークの面積比をモル吸光度計数により補正した値を用いた。

マロン酸ジメチル **170** を用いた実験

(−)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(dimethylmalon-2-yl)-1-cyclohexene (171).

130b (43.8 mg, 0.150 mmol)、マロン酸ジメチル **170** (19 μL, 0.165 mmol)、$Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (3.9 mg, 0.00375 mmol)と(*S*)-BINAPO (4.9 mg, 0.0075 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液を FPT 法により脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下、0 °C で 47 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル 9 ／ 1 ― 4 ／ 1 ）表題化合物 (35.5 mg, 67%, 11% ee)と(*R*)-**130b** (12.1 mg, 28%, 71% ee)を無色油状物として得た。(−)-**171**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63-2.23 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.56 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.89 (1H, dd, *J*

= 3.2, 3.9 Hz), 6.80 (3H, m); IR (neat) ν 2950, 1734, 1514, 1250 cm^{-1}; EIMS *m/z* 348 (M^+), 274, 216 (bp); $[\alpha]_D^{25}$ –14.4 (*c* 0.81, $CHCl_3$, 11% ee). Anal calcd for $C_{19}H_{24}O_6$; C, 65.50, H, 6.94. Found C, 65.56, H, 6.98. HPLC conditions: column, Daicel Chiralcel OD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 23.6 min for minor enantiomer, 27.3 min for major enantiomer.

アセチル体 **130f** を用いた実験

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-acetyloxy-1-cyclohexene (130f).

130a[23] (117 mg, 0.50 mmol)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(5 mg)、ピリジン(50 μL, 0.6 mmol)と無水酢酸(57 μL, 0.6 mmol)の塩化メチレン(5 mL)溶液を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を留去、酢酸エチルを加え有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル 6 ／ 1 ）表題化合物(137 mg, 99%)を無色油状物として得た。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.68-2.35 (6H, m), 1.96 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.95 (1H, brs), 6.29 (1H, dd, *J* = 3.3, 4.8 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.9 Hz); IR (neat) ν 1728, 1518, 1240, 1026 cm^{-1}; EIMS *m/z* 276 (M^+, bp), 216, 185. Anal calcd for $C_{16}H_{20}O_4$; C, 69.54, H, 7.30. Found C, 69.46, H, 7.37.

130f (41.4 mg, 0.150 mmol)、マロン酸ジメチル **170** (19 μL, 0.165 mmol)、π－アリルパラジウム塩化物 2 量体(1.4 mg, 0.00375 mmol)、(*S*)-BINAPO (4.9 mg, 0.0075 mmol)と水素化ナトリウム(60% in mineral oil, 12 mg, 0.3 mmol)の THF (1.5 mL)溶液を 0 ℃ で 70 分撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、酢酸エチルで水層を抽出し、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム乾燥した。溶媒を減圧下で溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (–)-**171** (42.1 mg, 81%, 11% ee)と(*R*)-**130f** (5.9 mg, 14%, 96% ee)をそれぞれ無色油状物質として得た。(*R*)-**130f**: $[\alpha]_D^{24}$ +164 (*c* 0.50, $CHCl_3$, 96% ee) [lit. $[\alpha]_D^{29}$ +178.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$)[42]]; HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 14.7 min for *R* enantiomer, 16.3 min for *S* enantiomer. (*R*)-**130f** の絶対配置は、常法に従ってアルカリ加水分解で(*R*)-**130a** へ導くことにより決定した。

カルコン誘導体 **165** を用いた実験

1,3-diphenyl-prop-2-enyl acetate **165** (50.4 mg, 0.200 mmol)、マロン酸ジメチル **170** (34 μL, 0.3 mmol)、π－アリルパラジウム塩化物 2 量体(0.4 mg, 0.001 mmol)、(*S*)-BINAPO (1.6 mg, 0.0024 mmol)と水素化ナトリウム(60% in mineral oil, 9.6 mg, 0.24 mmol)の THF (2 mL)溶液を 0 °C で 7 時間撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、酢酸エチルで水層を抽出し、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム乾燥した。溶媒を減圧下で溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (*S*)-**172** (40.9 mg, 63%, 76% ee)と(*S*)-**165** (18.9 mg, 38%, 78% ee)を得た。

(*S*)-**172**: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.95 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 8.7, 10.8 Hz), 6.33 (1H, dd, *J* = 8.7, 15.7 Hz), 6.47 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.17-7.33 (10H, m); $[\alpha]_D^{26}$ +14.2 (*c* 1.00, EtOH, 83% ee) [lit.[63] $[\alpha]_D^{20}$ –5.2 (*c* 1.4-1.8, EtOH, 48% ee) for *R* enantiomer]. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 19.7 min for *R* enantiomer, 25.9 min for *S* enantiomer.

(*S*)-**165**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.13 (3H, s), 6.35 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.8 Hz), 6.44 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.23-7.44 (10H, m); $[\alpha]_D^{25}$ +3.5 (*c* 0.72, $CHCl_3$, 78% ee).鏡像異性体過剰率は 1,3-diphenyl-prop-2-enylalcohol へ導き決定した。

(*S*)-1,3-Diphenyl-prop-2-enylalcohol.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.02 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 5.40 (1H, m), 6.39 (1H, dd, *J* = 6.5, 15.7 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.22-7.46 (10H, m); $[\alpha]_D^{25}$ –26.6 (*c* 0.50, $CHCl_3$, 78% ee) [lit.[64] $[\alpha]_D^{27}$ +28.1 (*c* 1.0, CH_2Cl_2, 82% ee) for *R* enantiomer]. HPLC conditions: column, Daicel Chiralcel OD; eluent, hexane/2-propanol 9/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 30.3 min for *S* enantiomer, 38.8 min for *R* enantiomer.

(*S,S*)-CHIRAPHOS を用いた実験(Scheme 26)は、文献[36a]に従って行った。

第三章第二節の実験

塩化アリルの合成

1-Chloro-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexene (130g).

アルコール体 **130a** (468 mg, 2 mmol)の塩化メチレン(10 mL)溶液に 0 °C で 5 塩化リン(416 mg, 2 mmol)を加え、室温で 15 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、4／1）表題化合物を淡黄色の固体として得た (414 mg, 82%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (1H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.20-2.41 (3H, m), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.08 (1H, s), 6.14 (1H, dd, *J* = 3.0, 4.8 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz); IR (KBr) ν 1603, 1458, 1270, 1019 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 252 (M^+, bp), 216. Anal calcd for $C_{14}H_{17}ClO_2$: C, 66.53; H, 6.78; Cl, 14.03. Found C, 66.67; H, 6.82; Cl, 13.89.

1-Chloro-2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-cyclohexene (142g).

アルコール体 **142a** (327 mg, 1.5 mmol)の塩化メチレン(5 mL)溶液に 0 °C で塩化チオニル(0.14 mL, 2 mmol)を加え 15 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、9／1）表題化合物を無色固体として得た (335 mg, 95%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75 (1H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.18-2.38 (3H, m), 5.01 (1H, s), 5.90 (2H, s), 6.09 (1H, dd, *J* = 2.9, 5.9 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.90-6.93 (2H, m); IR (neat) ν 1660, 1416, 1250, 844 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 236 (M^+, bp), 200; HRMS calcd for $C_{13}H_{13}ClO_2$ 236.0604, found 236.0608. Anal calcd for $C_{13}H_{13}ClO_2$: C, 65.97; H, 5.54; Cl, 14.98. Found C, 65.80; H, 5.68; Cl, 15.36.

μ-クロロ錯体の合成

Di-μ-chlorobis{[(1,2,3-η)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohex-2-enyl]palladium(II)} (173).

塩化パラジウム(18 mg, 0.1 mmol)、塩化リチウム(18 mg)を水(25 μL)に加熱溶解し、これに塩化物 **130g** (76 mg, 0.3 mmol)のエタノール(0.2 mL)溶液を加え一酸化炭素気流下で 20 分間撹拌した。一酸化炭素雰囲気下で更に 5 時間撹拌した後、塩化メチレンを加えて、濾過により得られた液体の溶媒を留去した。メタノールを加え析出した結晶を濾過、メタノールとジエチルジエチルエーテルで洗浄し、真空下乾燥して表題化合物(26 mg, 72%)を黄色粉末として得た。mp 120-125 °C dec; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (2H, brs), 1.72-2.10 (10H, m), 3.87 (12H, s), 5.32 (4H, brs), 6.77 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.96 (2H, dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz); IR (KBr) ν 1602, 1520, 1266, 1024 cm^{-1}. Anal calcd for $C_{28}H_{34}Cl_2O_4Pd_2$: C, 46.95; H, 4.50; Cl, 9.90. Found C, 45.34; H, 4.64; Cl, 9.52.

Di-μ-chlorobis{[(1,2,3-η)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclohex-2-enyl]palladium(II)} (174).

142g から同様の操作で黄色粉末として得た(39%)。 mp 133-135 °C dec; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (2H, brs), 1.74-2.07 (10H, m), 5.27 (4H, brd, *J* = 3.6 Hz), 5.95 (4H, s), 6.71 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.87-6.93 (4H, m); IR (KBr) ν 1508, 1466, 1249, 1038 cm^{-1}.

[Pd(*S*)-binapo(allyl)]錯体の合成

{Pd(*S*)-binapo-η^3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohex-2-enyl]}tetrafluoroborate (175a).

μ-クロロ錯体 **173** (35.8 mg, 0.05 mmol)、(*S*)-BINAPO (65.5 mg, 0.1 mmol)をメタノール(1 mL)に懸濁し室温で2時間、50 °C で 10 分撹拌した。反応系が均一となった後、テトラフルオロホウ酸銀(21 mg, 0.11 mmol)を室温で加え遮光下で 10 分撹拌した。塩化メチレンを加えてセライトで濾過して得られた粗生成物の溶液にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾過、乾燥して表題化合物(89.2 mg, 84%)を無色粉末として得た。 mp 230-233 °C dec; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.27 (1H, brs), 0.98 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.46 (1H, brs), 1.92 (2H, brs), 3.68 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.52 (1H, brs), 5.10 (1H, brs), 6.09 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.42 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.44 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.51 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.63-6.66 (3H, m), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.00-7.03 (3H, m), 7.14 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 7.22-7.26 (4H, m), 7.34-7.41 (9H, m), 7.53-7.60 (4H, m), 7.65 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); ^{31}P NMR (109 MHz, $CDCl_3$) δ 128.8 (d, *J* = 47.0 Hz), 145.3 (d, *J* = 47.0 Hz); IR (KBr) ν 1474, 1214, 1102, 1084 cm^{-1}; $[\alpha]_D^{26}$ –243 (*c* 0.31, CH_2Cl_2). Anal calcd for $C_{58}H_{49}BF_4O_4P_2Pd$: C, 65.40; H, 4.64. Found C, 65.06; H, 4.93.

{Pd(S)-binapo-η3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohex-2-enyl]}hexafluorophosphate (175b).

粗結晶を塩化メチレン一酢酸エチルから再結晶して無色針状結晶として得た。mp 194-195 °C dec; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.26 (1H, brs), 0.96 (1H, m), 1.21 (1H, m), 1.41 (1H, brs), 1.89 (2H, brs), 3.67 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (1H, brs), 5.02 (1H, brs), 6.08 (1H, brd, *J* = 9 Hz), 6.10 (1H, brd, *J* = 9 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.42 (2H, m), 6.46 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 6.64 (3H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.00-7.04 (3H, m), 7.14 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.21-7.26 (4H, m), 7.32-7.41 (9H, m), 7.53-7.59 (4H, m), 7.64 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, *J* = 8.9 Hz); ^{31}P NMR (109 MHz, $CDCl_3$) δ 128.9 (d, *J* = 46.9 Hz), 145.0 (d, *J* = 46.9 Hz); IR (KBr) ν 1522, 1438, 1220, 840, 698 cm^{-1}; $[\alpha]_D^{26}$ –314 (*c* 0.25, CH_2Cl_2). **175b**・ethyl acetate: Anal calcd for $C_{62}H_{57}F_6O_6P_3Pd$: C, 61.47; H, 4.74. Found C, 61.19; H, 4.85. エックス線結晶解析に用いた結晶は、クロロホルムーベンゼン拡散法で得られた無色プリズム結晶を用いた(mp 191-193 °C dec)。

{Pd(*S*)-binapo-η^3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohex-2-enyl]}perchlorate (175c).

上記の方法により無色粉末として得られた。mp 241-242 °C dec; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.26 (1H, brs), 0.98 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.45 (1H, brs), 1.92 (2H, brs), 3.69 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.51 (1H, brs), 5.07 (1H, brs), 6.09 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.11 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.44 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.51 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 6.63-6.66 (3H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.00-7.04 (3H, m), 7.14 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.22-7.26 (4H, m), 7.31-7.41 (9H, m), 7.54-7.59 (4H, m), 7.65 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 8.9 Hz); ^{31}P NMR (109 MHz, $CDCl_3$) δ 128.8 (d, *J* = 46.9 Hz), 145.3 (d, *J* = 46.9 Hz); IR (KBr) ν 1474, 1214, 1102, 982 cm^{-1}; $[\alpha]_D^{26}$ –291 (*c* 0.20, CH_2Cl_2). Anal calcd for $C_{58}H_{49}ClO_8P_2Pd$: C, 64.63; H, 4.58; Cl, 3.29. Found C, 64.63; H, 4.72; Cl, 3.30.

{Pd(*S*)-binapo-η^3-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-cyclohex-2-enyl]}hexafluoro-phosphate (176).

粗結晶を塩化メチレンーベンゼンから再結晶することにより、無色針状結晶として得られた。**176** • 1/2 benzene complex: mp 206-207 °C dec; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.43 (1H, brs), 0.97 (1H, m), 1.24 (1H,

m), 1.42 (1H, brs), 1.82 (2H, brs), 4.49 (1H, brs), 4.85 (1H, brs), 6.09 (2H, s), 6.18 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.52 (1H, brd, J = 8.9 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.66 (2H, dt, J = 2.0, 7.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (2H, brdd, J = 2.5, 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 1.9, 7.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.40 (12H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1.8, 7.0 Hz), 7.46 (2H, dt, J = 1.9, 7.6 Hz), 7.55 (2H, brt, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.9 Hz); IR (KBr) ν 1508, 1466, 1249, 1038 cm^{-1}; $[\alpha]_D^{27}$ –267 (c 0.30, CH_2Cl_2). Anal calcd for $C_{57}H_{45}F_6O_6P_3Pd$: C, 62.92; H, 4.14. Found C, 62.67; H, 4.39.

化学量論量の反応 (Scheme 29)

アミド **143a** (23.0 mg, 0.08 mmol)、水素化ナトリウム(60% in mineral oil, 3.2 mg, 0.08 mmol)、の脱気したTHF (0.5 mL)溶液を室温で10分間撹拌した。錯体 **175a** (21.3 mg, 0.02 mmol)のTHF (2 mL)懸濁液を–78 °Cで加えて 30 分撹拌、0 °C で4時間撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、酢酸エチルで水層を抽出し、得られた有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム乾燥した。溶媒を減圧下で溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（トルエン／酢酸エチル、6／1）得られた化合物の機器データは、(*S*)-**150** と完全に一致した(8.3 mg, 83%, 87% ee)。

第三章第四節の実験

求核剤として水を用いた実験例

(*S*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (130a).

130b (43.8 mg, 0.150 mmol)、蒸留水(54 μL, 3.0 mmol)、Pd_2dba_3・$CHCl_3$ (3.9 mg, 0.00375 mmol)と(*S*)-BINAPO (4.9 mg, 0.0075 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液を FPT 法により脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下、0 °C で 124 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（トルエン／酢酸エチル 4 ／ 1 ）更に分取薄層クロマトグラフィーで精製して(*S*)-**130a** (30.7 mg, 87%, 72% ee)と(*R*)-**130b** (4.3 mg, 96% ee)を得た。

$H_2{}^{18}O$ を用いた実験

(*S*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-^{18}O-ol (^{18}O-130a).

130b (43.8 mg, 0.150 mmol)、$H_2{}^{18}O$ (60 μL, ^{18}O 含有量 94%, Isotech 社より購入)、Pd_2dba_3・$CHCl_3$ (3.9 mg, 0.00375 mmol)と(*S*)-BINAPO (4.9 mg, 0.0075 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液を FPT 法により脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下、0 °C で 93 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（ヘキサン／酢酸エチル 2 ／ 1 ）表題化合物を得た。質量分析の結果から、酸素ー18 が導入されたことを確認した(Figure 27)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61 (1H, brs), 1.65-2.29 (6H, m), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.68 (1H, brs), 6.09 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.1 Hz); IR (KBr) ν 3424, 1518, 1266, 1148 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 236 (M^+), 216, 151 (bp); HRMS calcd for $C_{14}H_{18}O_2{}^{18}O$ 236.1298, found 236.1304; $[\alpha]_D{}^{26}$ –71.5 (*c* 0.28, $CHCl_3$, 72% ee).

第四章第一節の実験

アセタール体の脱保護

(*S*)-*N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohex-3-enyl]-*N*-*p*-tolylsufonyl-2-aminoacetaldehyde (183).

(*S*)-**150** (201 mg, 0.40 mmol)のアセトン(20 mL)溶液に 10% SiO_2•$FeCl_3$[43] (40 mg)を加えて室温で 40 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して溶媒を留去し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物 (137 mg, 80%) を無色固体として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57-2.19 (6H, m), 2.44 (3H, s), 3.37 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 2.8, 18.4 Hz), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.24 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.66 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 2.2 Hz); IR (neat film) ν 2936, 1730, 1516, 1252 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 429 (M^+), 244, 217 (bp); HRMS calcd for $C_{23}H_{27}NO_5S$ 429.1610, found 429.1610; $[\alpha]_D^{29}$ –3.2 (*c* 0.65, $CHCl_3$, 92% ee).

四塩化スズ触媒による転位反応

(1*R*,2*S*,6*S*,7*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-9-aza-10-oxa-tricyclo[5.2.2.1]cyclononane (185a).

(*S*)-**183** (21.5 mg, 0.05 mmol)の塩化メチレン(1 mL)溶液に室温で四塩化スズ(1.0 M ヘキサン溶液、5 μL, 0.005 mmol)を加え室温で 2 時間撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、3／2）表題化合物を無色固体として得た(19.0 mg, 89%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61-2.11 (5H, m), 2.40 (3H, s), 2.62 (1H, dd, *J* = 7.5, 13.0 Hz), 2.89 (1H, ddd, *J* = 1.0, 4.1, 8.9 Hz), 3.08 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.13 (1H, brt, *J* = 7.3 Hz), 3.34 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.70 (1H, brt, *J* = 5.1 Hz), 5.39 (1H, s), 6.81 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); IR (neat film) ν 2958, 1520, 1364, 1164 cm^{-1}; EI-MS 429 (M^+), 274, 217 (bp); HRMS calcd for $C_{23}H_{27}NO_5S$ 429.1610, found 429.1635; $[\alpha]_D^{26}$ +135 (*c* 0.30, $CHCl_3$, 84% ee).

(1*S*,2*S*,6*S*,7*R*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-9-aza-10-oxa-tricyclo[5.2.2.1]cyclononane (185b).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61-2.13 (5H, m), 2.41 (3H, s), 2.53 (1H, dd, *J* = 5.3, 8.4 Hz), 2.80 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 3.00 (1H, dd, *J* = 4.7, 9.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.37 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 5.94 (1H, s), 6.72 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

(1*R*,2*S*,6*S*,7*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-9-aza-10-oxa-tricyclo[5.2.2.1]cyclononane (185c).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61-2.07 (6H, m), 2.40 (3H, s), 2.58 (1H, dd, *J* = 7.6, 13.1 Hz), 2.88 (1H, ddd, *J* = 0.9, 4.5, 8.9 Hz), 3.03 (1H, brt, *J* = 7.2 Hz), 3.33 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 4.67 (1H, brt, *J* = 5.1 Hz), 5.39 (1H, s), 5.93 (2H, brs), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.78 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); IR (KBr) ν 1491, 1347, 1240, 1164, 698 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 413 (M^+), 258, 214,

201 (bp); HRMS calcd for $C_{22}H_{23}NO_5S$ 413.1297, found 413.1273; $[\alpha]_D^{25}$ +82.7 (*c* 0.53, $CHCl_3$, 70% ee).

塩化アルミニウムによる転位反応

(1*S*,2*S*',5*S*,6*R*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-2,5-dihydroxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-aza-bicyclo[4.3.2]-cyclononane (186).

(*S*)-**183** (8.6 mg, 0.02 mmol)の塩化メチレン(0.5 mL)溶液に–25 °C で塩化アルミニウム(8.0 mg, 0.06 mmol)を加え 30 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／3）表題化合物を無色固体として得た(4.5 mg, 50%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (1H, m), 1.70-1.81 (3H, m), 1.82 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 2.15-2.19 (2H, m), 2.17 (1H, s), 2.39 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.97 (1H, dd, *J* = 9.6, 11.4 Hz), 3.70 (1H, dd, *J* = 5.3, 11.4 Hz), 3.81 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.52 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.3 Hz); EI-MS *m/z* 447 (M^+), 292, 165 (bp).

第四章第二節の実験

加熱条件下での分子内カルボニルエン反応

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-hydroxy-3a-[3,4-(dimethoxy)phenyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (184).

アルデヒド(*S*)-**183** (50.0 mg, 0.117 mmol, 88% ee)、モレキュラーシーブス 4A (0.2 g)の脱気したトルエン(9 mL)溶液を封管中（内容量 10 mL）230-240 ˚C (油浴の温度)で 65 分加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチルを加えシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて残渣を濾過し、得られた濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、3／2）表題化合物 (30.1 mg, 60%)を黄色固体として得た。

得られた **184** (137 mg)を熱メタノール(5 mL)に溶解して室温で 10 時間、5 ˚C で 10 時間放置した。析出した結晶を濾取、乾燥して表題化合物(113 mg, 82% recovery, 99.5% ee)を無色針状結晶として得た。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (1H, m), 2.05 (1H, brd, *J* = 18.1 Hz), 2.20 (1H, brdd, *J* = 2.4, 13.6 Hz), 2.37 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.28 (1H,brdd, *J* = 9.8, 10.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.00 (1H, brdd, *J* = 7.4, 8.8 Hz), 5.76 (1H, brd, *J* = 10.3 Hz), 6.26 (1H, ddd, *J* = 2.2, 4.7, 10.3 Hz), 6.52 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.64 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20.6 (s), 21.5 (p), 23.4 (s), 52.4 (q), 52.5 (s), 55.8 (p), 55.9 (p), 74.8 (t), 110.1 (t), 111.1 (t), 119.7 (t), 124.1 (t), 127.5 (t), 129.8 (t), 132.5 (t), 133.8 (q), 135.0 (q), 143.5 (q), 148.1 (q), 149.0 (q) ; IR (KBr) ν 1518, 1340, 1166 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 429 (M^+), 245, 216 (bp); HRMS calcd for $C_{23}H_{27}NO_5S$ 429.1610, found 429.1592; $[\alpha]_D^{24}$ +219 (*c* 0.50, $CHCl_3$). HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 3/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 17.5 min for (3*R*,3a*S*,7a*S*) enantiomer, 25.0 min for (3*S*,3a*R*,7a*R*) enantiomer.

二重結合の接触還元

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-hydroxy-3a-[3,4-(dimethoxy)phenyl]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydroindole (193).

184 (113 mg, 0.263 mmol, 99.5% ee)と 10% Pd/C (20 mg)をメタノール(6 mL)と酢酸エチル(2 mL)の混合溶媒中、封管を用いて 50 気圧の水素雰囲気下、室温で 30 時間撹拌した。酢酸エチルを加えて残渣を濾過し、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、1／2）表題化合物 (100 mg, 88%)を無色固体として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.78 (7H, m), 2.15 (1H, brd, *J* = 14.0 Hz), 2.45 (3H, s), 2.48 (1H, brs), 3.41 (1H, dd, *J* = 8.8, 11.1 Hz), 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.72 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 6.79 (1H,d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.78 (2H, d, *J* = 7.9 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20.4 (s), 21.5(s), 25.5 (s), 25.9 (s), 49.9 (q), 52.42 (s), 55.7 (p), 55.8(p), 62.7 (t), 77.6 (t), 110.1 (t), 111.1 (t), 118.9 (t), 127.5 (t), 129.7 (t), 133.9 (q), 143.6 (q), 147.8 (q), 149.0 (q); IR (KBr) ν 1522, 1256, 1163 cm^{-1}; $[\alpha]_D^{23}$ +89.4 (*c* 0.51, $CHCl_3$). Anal. calcd for $C_{23}H_{29}NO_5S$; C, 64.01; H, 6.77; N, 3.25; S, 7.43. Found C, 63.68; H, 6.92; N, 3.11; S, 7.42.

キサンチン酸エステル

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-methylxanthyloxy-3a-[3,4-(dimethoxy)phenyl]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydroindole (194).

193 (88mg, 0.204 mmol)と水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 32 mg, 0.8 mmol)の THF (2 mL)溶液を室温で 30 分撹拌した。二硫化炭素(50 μL, 0.8 mmol)を加え室温で 1 時間撹拌の後、ヨウ化メチル(0.25 mL, 4 mmol)を加えて更に 10 時間撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物を無色固体として得た (103 mg, 97%)。 ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.25-1.82 (5H, m), 2.08 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.42 (1H, dd, *J* = 6.2, 11.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.01 (1H, dd, *J* = 7.8, 11.8 Hz), 5.44 (1H, brt, *J* = 7.0 Hz), 6.72 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.34 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); IR (KBr) ν 2936, 1522, 1344, 1256, 1160 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 521 (M^+), 413, 258 (bp); $[\alpha]_D^{23}$ +55.6 (*c* 0.52, $CHCl_3$).

ラジカル還元

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3a-[3,4-(dimethoxy)phenyl]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydroindole (195). **194** (27mg, 0.0518 mmol)、トリブチルスズヒドリド(27 μL, 0.1 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(1.6 mg, 0.01 mmol)のトルエン(1 mL)溶液を 3 時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（トルエン／酢酸エチル、4／1）表題化合物 **195** (2.6 mg, 12%)とアルコール体 **193** (19.1 mg, 86%)をそれぞれ無色固体として得た。**195**: ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (1H, m), 1.46 (2H, brt, *J* = 6 Hz), 1.66-1.90 (5H, m), 2.02 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.30 (1H, dd, *J* = 7.8, 17.6 Hz), 3.55 (1H, ddd, *J* = 4.8, 8.3, 9.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90 (1H, dd, *J* = 5.3, 7.7 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.64 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.69 (1H, dd, *J* = 2.1., 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); IR (KBr) ν 1518, 1342, 1164, 674 cm^{-1}; $[\alpha]_D^{27}$ +50.5 (*c* 0.26, MeOH). **195** の機器データは文献値[23]と一致した。

(*S*)-**150** の再結晶による光学純度の向上

アセタール体(*S*)-**150** (934 mg, 74% ee) をメタノール(5 mL)に溶解し、微量の結晶種を加え室温で 6 時間、4 °C で 2 日間放置した。ピペットで母液を吸い取り結晶を冷メタノール(1 mL, 2 回)で洗浄した。得られたメタノール溶液の溶媒を減圧下で留去して 689 mg (99%, 74% recovery)の表題化合物を無色油状物として得た。$[\alpha]_D^{24}$ –87.5 (*c* 0.58, $CHCl_3$). 結晶 *rac*-**150** (243 mg, 4% ee)の物性値: mp 85-86 °C (from MeOH). Anal. calcd for $C_{52}H_{66}N_2O_{12}S_2$: C, 64.04; H, 6.82; N, 2.87; S, 6.58. Found: C, 63.94; H, 6.92; N, 2.78; S, 6.48.

アセタール体の脱保護

(*S*)-*N*-[2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)cyclohex-3-enyl]-*N*-*p*-tolylsufonyl-2-aminoacetaldehyde (141).

アセタール体(*S*)-**150** (992 mg, 2.04 mmol)のアセトン(100 mL)溶液に 10 % $FeCl_3$-SiO_2[43] (0.2g)を加え室温で 50 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物を無色固体として得た(697 mg, 83%)。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.65 (3H, m), 1.85 (1H, m), 2.12 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.41 (1H, d, *J* = 18.6 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* = 2.5, 18.6 Hz), 5.08 (1H, brs), 5.94 (2H, s), 6.11 (1H, brt, *J* = 2.2 Hz), 6.67 (3H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.65 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.66 (1H, brd, *J* = 2.1 Hz); IR (KBr) ν 1730, 1598, 1247 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 413 (M^+), 384, 228 (bp), 201; HRMS calcd for $C_{22}H_{23}NO_5S$ 413.1297, found 413.1286; $[\alpha]_D^{25}$ –27.2 (*c* 0.79, $CHCl_3$). Anal calcd for $C_{22}H_{23}NO_5S$: C, 63.90; H, 5.61; N, 3.39; S, 7.75. Found C, 63.72; H, 5.65; N, 3.01; S, 7.69.

分子内カルボニルエン反応

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-hydroxy-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (139).

アルデヒド体(*S*)-**141** (50.0 mg, 0.121 mmol)とモレキュラーシーブス 4A (0.2 g) の脱気したトルエン(9 mL)溶液を封管中（内容量 10 mL）230-240 °C (油浴の温度)で 80 分加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチルを加えシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて残渣を濾過し、得られた濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、3／2）表題化合物(29.6 mg, 59%)を橙色固体として得た。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.48 (3H, s), 3.26 (1H, dd, *J* = 9.4, 11.2 Hz), 3.73 (1H, brd, *J* = 6.8 Hz), 3.74 (1H, dd, *J* = 7.9, 11.2 Hz), 3.96 (1H, brdd, *J* = 7.2, 9.0 Hz), 5.71 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.92 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 5.93 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 6.24 (1H, ddd, *J* = 2.3, 5.0, 10.2 Hz), 6.46 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 6.55 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.2 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); IR (neat) ν 1486, 1242, 1160, 1038 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 413 (M^+), 229, 201 (bp); HRMS calcd for $C_{22}H_{23}NO_5S$ 413.1297, found 413.1295; $[\alpha]_D^{24}$ +235.0 (*c* 1.01, $CHCl_3$). Anal calcd for $C_{22}H_{23}NO_5S$: C, 63.90; H, 5.61; N, 3.39; S, 7.75. Found C, 63.91; H, 5.79; N, 3.31; S, 7.70. HPLC conditions: column, Daicel Chiralpak AD; eluent, hexane/2-propanol 3/1; flow rate, 0.5 mL/min; detector, UV 254 nm; 17.3 min for (3*R*,3a*S*,7a*S*) enantiomer, 24.7 min for (3*S*,3a*R*,7a*R*) enantiomer.

水酸基のアセチル化

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (199).

アルコール体 **139** (86.4 mg, 0.209 mmol)、4,4-ジメチルアミノピリジン(3 mg)、ピリジン(0.03 mL, 0.4 mmol)及び無水酢酸(0.037 mL, 0.4 mmol)の塩化メチレン(4 mL)溶液を 0 °C で 30 分撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物 (93.4 mg, 98%)を淡黄色の固体として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.62 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.06 (1H, brdd, *J* = 4.8, 18.0 Hz), 2.18 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.48 (3H, s), 3.25 (1H, dd, *J* = 8.5, 11.4 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 2.2, 5.2 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 6.9, 11.4 Hz), 4.90 (1H, dd, *J* = 6.9, 8.5 Hz), 5.66 (1H, brd, *J* = 10.3 Hz), 5.92 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.18 (1H, ddd, *J* = 2.8, 4.8, 10.3 Hz), 6.36 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.46 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20.5 (s), 20.7 (p), 21.5 (p), 23.3 (s), 50.5 (s), 51.8 (q), 64.5 (t), 74.5 (t), 101.1 (t), 107.2 (t), 107.9 (t), 120.4 (t), 125.1 (t), 127.6 (t), 129.9 (t), 131.5 (t), 134.2 (q), 134.8 (q), 143.9 (q), 146.6 (q), 147.9 (q), 170.1 (q); IR (neat) ν 1742, 1488, 1238 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 455 (M^+), 395, 240 (bp), 200; HRMS calcd for $C_{24}H_{25}NO_6S$ 455.1402, found 455.1402; $[\alpha]_D^{24}$ +155.8 (*c* 1.00, $CHCl_3$). Anal calcd for $C_{24}H_{25}NO_6S$: C, 63.28; H, 5.53; N, 3.07; S, 7.04. Found C, 63.36; H, 5.69; N, 3.04; S, 6.91.

無水クロム酸によるアリル位酸化

(3*R*,3a*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (200).

無水クロム酸(100 mg, 1.0 mmol)、モレキュラーシーブス(100 mg)の塩化メチレン(2 mL)溶液を 0 °C で 1 時間撹拌した。3,5-ジメチルピラゾール(96 mg, 1.0 mmol)を加え 10 分間撹拌の後、アセチル体 **199** (22.6 mg, 0.0497 mmol)の塩化メチレン(0.6 mL)溶液を加え時間撹拌した。2 規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加え反応を停止して、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、10%塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物(3.2 mg, 13%)を無色固体として得た。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.00 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.68 (1H, dd, *J* = 4.3, 17.1 Hz), 3.14 (1H, dd, *J* = 5.4, 17.1 Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 7.6, 11.5 Hz), 3.99 (1H, dd, *J* = 6.7, 11.5 Hz), 4.14 (1H, brt, *J* = 4.6 Hz), 5.22 (1H, brt, *J* = 7.1 Hz), 5.96 (2H, s), 6.31 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 6.46 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.53 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 0.9, 10.5 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); IR (KBr) ν 1746, 1686, 1240, 1164 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 469 (M^+), 427, 254, 214 (bp); HRMS calcd for $C_{24}H_{23}NO_7S$ 469.1195, found 469.1206; $[\alpha]_D^{25}$ +160 (*c* 0.47, $CHCl_3$).

二酸化セレンによるアリル位酸化

(3*R*,3a*S*,6*R*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-hydroxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (202).

アセチル体 **199** (41.4 mg, 0.091 mmol)と二酸化セレン (43 mg, 0.39 mmol)の 1,4-ジオキサン(2 mL)溶液を 20 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（トルエン／酢酸エチル、9／1 ― 2／1）表題化合物(36.9 mg, 86%, 98% conversion yield)と未反応の **199** (4.9 mg,

12%)をそれぞれ無色固体として得た。 mp 187-188 ˚C (ethyl acetate-hexane); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (1H, ddd, *J* = 2.3, 9.0, 12.9 Hz), 1.94 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (1H, ddd, *J* = 5.5, 5.5, 12.9 Hz), 3.20 (1H, dd, *J* = 8.5, 11.6 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 2.3, 5.5 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 6.9, 11.6 Hz), 4.62 (1H, brs), 4.90 (1H, dd, *J* = 6.9, 8.5 Hz), 5.72 (1H, brd, *J* = 10.3 Hz), 5.91 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 5.92 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 6.20 (1H, dd, *J* = 1.9, 10.3 Hz), 6.33 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 6.47 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.2 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20.6 (p), 21.5 (p), 33.0 (s), 50.6 (s), 51.9 (q), 63.4 (t), 63.9 (t), 74.3 (t), 101.2 (s), 107.1 (t), 108.0 (t), 120.4 (t), 126.8 (t), 127.6 (t), 129.9 (t), 133.5 (q), 133.6 (q), 134.6 (t), 144.2 (q), 146.8 (q), 148.0 (q), 170.0 (q); IR (KBr) ν 1744, 1346, 1228, 1162 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 471 (M^+), 401, 316, 256, 91, 43 (bp); HRMS calcd for $C_{24}H_{25}NO_7S$ 471.1351, found 471.1340; $[\alpha]_D^{25}$ +139.4 (*c*1.05, $CHCl_3$). Anal calcd for $C_{24}H_{25}NO_7S$: C, 61.13; H, 5.34; N, 2.97; S, 6.80. Found C, 61.04; H, 5.37; N, 2.90; S, 6.78.

アリルアルコール体 **202** の Jones 酸化

202 (5.5 mg, 0.0117 mmol)のアセトン(0.5 mL)溶液に 0 ˚C で 8 規定 Jones 試薬をピペットで 2 滴加え 10 分攪拌した。反応を 2 ープロパノールで停止し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、1／1）表題化合物を無色固体として得た(4.8 mg, 87%)。得られた生成物の機器データは、**200** と完全に一致した。

アセチル基の転位反応

(3*R*,3a*S*,6*R*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(methoxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-acetyloxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (203).

水素化カリウム(35% in mineral oil, 32 mg, ca. 0.3 mmol)を THF (0.5 mL で 3 回)で洗浄し、アルコール体 **202** (3.5mg, 0.0074 mmol)の THF (0.8 mL)溶液を加え 0 ˚C で 30 分、室温で 15 分撹拌した。0 ˚C でヨウ化メチル(50 μL, 0.8 mmol)を加えて更に 10 分撹拌した後、反応を塩化アンモニウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、2／1）表題化合物を無色油状物として得た (0.4 mg)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.12 (1H, dd, *J* = 9.3, 11.2 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 6.8, 9.3 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 6.8, 11.2 Hz), 5.53 (1H, m), 5.85 (1H, brd, *J* = 10.5 Hz), 5.94 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 5.95 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 6.10 (1H, brd, *J* = 10.5 Hz), 6.50 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.59 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.78 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); EI-MS *m/z* 485 (M^+), 425, 301, 198 (bp).

メタンスルホン酸無水物によるメトキシ基の導入

(3*R*,3a*S*,6*R*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-methoxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (213b).

アルコール体 **202** (23.6 mg, 0.05 mmol)、トリエチルアミン(0.07 mL, 0.5 mmol)の THF (1 mL)溶液にクーゲルロールで蒸留したメタンスルホン酸無水物 (43 mg, 0.25 mmol)を 0 ˚C で加え、30 分撹拌した。メタノール(1 mL)を加え 0 ˚C で更に 1 日撹拌した後、反応を炭酸水素ナトリウム水溶液で停止して水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧下溶媒を留去した。粗生

成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（トルエン／酢酸エチル、4／1）表題化合物(19.8 mg, 81%)を無色針状結晶として、**213a** (3.3 mg, 14%)を無色固体としてそれぞれ得た。**213b**: mp 163-164 ˚C (ethyl acetate-hexane); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.05 (3H, s), 2.16 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.52 (1H, ddd, *J* = 4.8, 5.3, 12.4 Hz), 3.43 (3H, s), 3.59 (1H, dd, *J* = 2.2, 11.6 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz), 3.96 (1H, m), 4.10 (1H, dd, *J* = 4.9, 11.0 Hz), 5.50 (1H, m), 5.51 (1H, dd, *J* = 1.8, 10.6 Hz), 5.90 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.97 (1H, brd, *J* = 10.6 Hz), 6.36 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.45 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); ^{1}H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 1.59 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.37 (1H, m), 2.67 (1H, td, *J* = 5.0, 12.3 Hz), 3.15 (3H, s), 3.53 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz), 3.61 (1H, m), 4.18 (1H, dd, *J* = 4.9, 11.0 Hz), 5.24 (2H, s), 5.44 (1H, dd, *J* = 1.9, 10.2 Hz), 5.47 (1H, dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz), 5.83 (1H, dd, *J* = 1.6, 10.2 Hz), 6.13 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz), 6.21 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 6.69 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.1 (p), 21.4 (p), 33.5 (s), 52.3 (s), 54.5 (q), 56.1 (p), 64.2 (t), 73.8 (t), 76.1 (t), 101.2 (s), 107.1 (t), 108.0 (t), 119.2 (t), 127.1 (t), 128.5 (t), 129.5 (t), 131.1 (t), 134.4 (q), 135.5 (q), 143.5 (q), 146.5 (q), 147.9 (q), 170.2 (q); IR (KBr) ν 1744, 1488, 1240, 1036 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 485 (M^+), 425, 198, 91, 44 (bp); HRMS calcd for $C_{25}H_{27}NO_7S$ 485.1508, found 485.1525; $[\alpha]_D^{24}$ +180.9 (*c* 0.50, $CHCl_3$). Anal cacld for $C_{25}H_{27}NO_7S$: C, 61.84; H, 5.60; N, 2.88; S, 6.60. Found C, 61.70; H, 5.69; N, 2.90; S, 6.63.

(+)-Crinamine (34).

トシルアミド **213b** (8.6 mg, 0.0194 mmol)の THF (1 mL)溶液に−95 ˚C でナトリウムナフタレニド(0.5 M in THF)を 3 分間かけて反応系が緑色を呈するまで滴下した。飽和塩化アンモニウム水溶液 2 滴で反応を停止し、少量の硫酸マグネシウムと炭酸カリウムを加え室温で攪拌した。不要物を濾別し、溶媒を留去して脱トシル体を黄色油状物として得た。これに Eschenmoser 試薬(30 mg, 0.16 mmol)とアセトニトリル(1 mL)を加え 4 時間加熱還流した。濃アンモニア水 1 滴を加え反応を停止し、溶媒を留去して得られた *O*-acetylcrinamine と炭酸カリウム(50 mg)をメタノール(1 mL)に溶解し、室温で 2 時間撹拌した。固体を濾別、洗浄して得られた溶液の溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（クロロホルム／メタノール、9／1）表題化合物(4.2 mg, 72%)を無色結晶として得た。 mp 199-200 ˚C dec. (アセトンより再結晶) [lit.[49a,b] 198-199 ˚C]; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.02-2.16 (2H, m), 3.23 (1H, dd, *J* = 4.5, 13.3 Hz), 3.34 (1H, dd, *J* = 3.3, 14.0 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 6.5, 14.0 Hz), 3.41 (3H, s), 3.70 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 3.97 (1H, m), 4.01 (1H, dd, *J* = 5.9, 10.1 Hz), 4.31 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 5.90 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 5.91 (H, d, *J* = 1.2 Hz), 6.26 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.80 (1H, s); IR (KBr) ν 3422, 1486, 934 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 300 (M^+-1), 269 (bp), 240, 181; HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NO_4$ 301.1314, found 301.1319; $[\alpha]_D^{24}$ +150.2 (*c* 0.21, $CHCl_3$) [lit. $[\alpha]_D^{28}$ +156.6 (*c*1.65, $CHCl_3$)[49a]; $[\alpha]_D^{22}$ +148.8 (*c* 0.813, $CHCl_3$)[49b]].

アリルアルコール体の光延反転

(3*R*,3a*S*,6*R*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-formyloxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (215).

アルコール体 **202** (48.2 mg, 0.102 mmol)、トリフェニルホスフィン(79 mg, 0.3 mmol)、98%ギ酸(38 μL, 1.0 mmol)の THF(1 mL)溶液に 0 ˚C で *N*,*N*'-ジエチルアゾジカルボン酸(63 μL, 0.4 mmol)を加え室温で 30 分撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（トルエン／酢酸エチル、4／1）表題化合物(50.2 mg, 99%)を無色粉末として得た。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03 (3H,

s), 2.31 (1H, td, J = 4.9, 13.7 Hz), 2.46 (1H, ddd, J = 7.0, 8.5, 13.7 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 4.9, 11.6 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 5.9, 11.6 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 4.3, 8.5 Hz), 5.29 (1H, brt, J = 5.4 Hz), 5.56 (1H, m), 5.79 (1H, dd, J = 1.7, 10.4 Hz), 5.92 (2H, s), 6.02 (1H, dd, J = 3.1, 10.4 Hz), 6.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.37 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, s); IR (KBr) ν 1740, 1728, 1490, 1242, 1170 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 499 (M^+), 439, 198 (bp); HRMS calcd for $C_{25}H_{25}NO_8S$ 499.1301, found 499.1300; $[\alpha]_D^{25}$ +110.3 (*c* 0.51, $CHCl_3$, 60% ee).

ホルミル基の除去

(3*R*,3a*S*,6*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-hydroxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (216).

ホルミル体 **215** (42.6 mg, 0.0854 mmol)のメタノール(2 mL)と THF (2 mL)の溶液に 0 °C で冷却した 28% アンモニア水(0.4 mL)を加え 23 分撹拌した。酢酸エチルを加え水（5 回)、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（ヘキサン／酢酸エチル、1／2）表題化合物(38.2 mg, 95%)を無色粉末として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.99 (3H, s), 2.04 (1H, ddd, J = 3.2, 5.3, 14.2 Hz), 2.45 (1H, m), 2.48 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J = 7.2, 11.7 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 3.2, 6.5 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 6.6, 11.7 Hz), 4.27 (1H, m), 5.01 (1H, brt, J = 6.9 Hz), 5.78 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.91 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.92 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 10.3 Hz), 6.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) ν 2926, 1742, 1509, 1249 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 471 (M^+), 411, 216 (bp); HRMS calcd for $C_{24}H_{25}NO_7S$ 471.1352, found 471.1339; $[\alpha]_D^{28}$ +107.2 (*c* 0.45, $CHCl_3$, 60% ee).

オルトギ酸メチルによるメチル化反応

(3*R*,3a*S*,6*S*,7a*S*)-*N*-*p*-Tolylsulfonyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-methoxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (213a).

アルコール体 **202** (23.6 mg, 0.05 mmol)の蒸留したオルトギ酸トリメチル (10 mL) 溶液に、加熱還流下で Montmorillonite K-10 (0.1 g)を一度に加えた。反応混合物を室温まで冷却し、固体を濾別して得られた濾液の溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（トルエン／酢酸エチル、4／1）、表題化合物 **213a** (18.5 mg, 76%)と **213b** (4.6 mg, 19%)をそれぞれ無色粉末として得た。 **213a**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67 (1H, ddd, J = 2.7, 8.7, 13.1 Hz), 1.95 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.54 (1H, brtd, J = 6.0, 13.1 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 8.1, 11.6 Hz), 3.44 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J = 2.7, 5.8 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 6.8, 11.6 Hz), 4.10 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J = 6.8, 8.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 2.3, 10.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 20.7 (p), 21.6 (p), 29.5 (s), 50.8 (s), 52.3 (q), 56.5 (p), 63.9 (t), 72.0 (t), 74.3 (t), 101.2 (s), 107.2 (t), 108.0 (t), 120.4 (t), 127.4 (t), 127.6 (t), 129.9 (t), 132.2 (t), 133.6 (q), 133.8 (q), 144.1 (q), 146.8 (q), 148.0 (q), 170.0 (q); IR (neat) ν 1745, 1490, 1240, 1164 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 485 (M^+), 401, 330 (bp), 270; HRMS calcd for $C_{25}H_{27}NO_7S$ 485.1508, found 485.1514; $[\alpha]_D^{24}$ +133.3 (*c* 0.83, $CHCl_3$).

ホルミル体の合成

(3*R*,3a*S*,6*S*,7a*S*)-*N*-Formyl-3-(acetyloxy)-3a-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-6-methoxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydroindole (218).

トシルアミド体**213a** (45.7 mg, 0.0942 mmol)のTHF (2 mL)溶液に–100 ˚Cでナトリウムナフタレニド(0.5 M, THF 溶液)を3分間かけて反応系が緑色を呈するまで滴下した。飽和塩化アンモニウム水溶液2滴で反応を停止し、少量の硫酸マグネシウムと炭酸カリウムを加え室温で放置した。不要物を濾別し、溶媒を留去して脱トシル体を黄色油状物として得た。これに*N*,*N*-ジメチルホルムアミド(1 mL)とギ酸エチル(2 mL)を加え90 ˚C で4時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（酢酸エチル）、表題化合物(25.4 mg, 75%) を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.68 (0.45H, ddd, *J* = 3.0, 9.0, 13.3 Hz), 1.97 (0.55H, ddd, *J* = 3.8, 6.5, 13.8 Hz), 2.03 (3H, s), 2.28 (0.55H, ddd, *J* = 4.6, 8.5, 13.8 Hz), 2.74 (0.45H, td, *J* = 5.5, 13.3 Hz), 3.26 (0.45H, m), 3.30 (0.55H, dd, *J* = 5.2, 12.9 Hz), 3.40 (1.35H, s), 3.41 (1.65H, s), 3.84 (0.45H, m), 3.89 (0.55H, brdd, *J* = 4.6, 10.0 Hz), 4.04 (0.45H, dd, *J* = 6.6, 10.1 Hz), 4.10 (0.55H, dd, *J* = 6.8, 12.9 Hz), 4.23 (1H, m), 5.50 (0.45H, brt, *J* = 7.3 Hz), 5.68 (0.55H, brt, *J* = 6.0 Hz), 5.88 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 5.96 (2H, s), 6.20 (0.55H, dd, *J* = 3.7, 10.4 Hz), 6.23 (1H, brd, *J* = 10.7 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.84 (1H, m), 6.90 (1H, dd, *J* = 1.6, 6.5 Hz), 8.25 (0.45H, s), 8.31 (0.55H, s); IR (neat) ν 1734, 1670, 1238 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 359 (M^+), 275, 129, 43 (bp); HRMS calcd for $C_{19}H_{21}NO_6$ 359.1369, found 359.1387; $[\alpha]_D^{24}$ +87.0 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

(–)-Haemanthidine (40).

ホルムアミド体**218** (25.4 mg. 0.0708 mmol)の蒸留したオキシ塩化リン (0.5 mL)溶液を80 ˚Cで2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却の後、過剰のオキシ塩化リンを減圧下留去した。これに含水THF(50%, 1.0 mL)を加え室温で1時間撹拌し、溶媒を留去して得られた残渣に炭酸カリウム(50 mg)とメタノール(1.0 mL)を加え室温で1時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して（クロロホルム／メタノール、4／1）表題化合物(17.1 mg, 76%)を無色結晶として得た。 mp 187-188 ˚C dec (from $CHCl_3$-acetone) [lit. 189-190 ˚C[55a,b]]; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03 (0.55H, dd, *J* = 4.4, 14.2 Hz), 2.10 (0.45H, dd, *J* = 4.3, 13.6 Hz), 2.18 (0.55H, dt, *J* = 4.3, 13.6 Hz), 2.33 (0.45H, dt, *J* = 4.3, 13.6 Hz), 2.94 (0.45H, dd, *J* = 2.1, 14.2 Hz), 3.25 (0.55H, dd, *J* = 2.8, 14.2 Hz), 3.34 (0.55H, m), 3.35 (1.65H, s), 3.38 (1.35H, s), 3.59 (0.45H, dd, *J* = 4.4, 13.3 Hz), 3.87-3.97 (2.55H, m), 4.20 (0.45H, dd, *J* = 6.8, 14.2 Hz), 5.04 (0.55H, s), 5.69 (0.45H, s), 5.90-5.93 (2H, m), 6.37-6.40 (2H, m), 6.77 (0.45H, s), 6.80 (0.55H, s), 6.83 (0.55H, s), 6.98 (0.45H, s); IR (KBr) ν 3424, 1482, 1248, 1030 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 317 (M^+), 302, 284, 268, 227 (bp); HRMS calcd for $C_{17}H_{19}NO_5$ 317.1263, found 317.1265; $[\alpha]_D^{24}$ –22.9 (*c* 0.51, $CHCl_3$) [lit. $[\alpha]_D^{22}$ –41 (*c* 1.00, $CHCl_3$) [55a]; $[\alpha]_D^{25}$ –24.4 (*c* 0.41, $CHCl_3$)[55b]].

(+)-Pretazettine (1).

文献[14,9b]に従って、合成した(–)-Haemanthidine (**40**)から表題化合物を無色固体として得た。 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.77 (1H, ddd, *J* = 2.0, 9.5, 13.3 Hz), 2.49-2.53 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.66 (1H, dd, *J* = 7.5, 9.7 Hz), 2.96 (1H, m), 2.98 (1H, dd, *J* = 9.7, 11.0 Hz), 3.44 (3H, s), 4.16 (1H, m), 4.34 (1H, dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz), 5.52 (1H, td, *J* = 1.5, 10.4 Hz), 5.88 (1H, brd, *J* = 10.4 Hz), 5.93 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.86 (1H,

s); IR (KBr) ν 1484, 1256, 1038 cm^{-1}; EI-MS *m/z* 331 (M^+), 316, 300, 247 (bp); HRMS calcd for $C_{18}H_{21}NO_5$ 331.1420, found 331.1413; $[\alpha]_D^{26}$ +157 (*c* 0.58, $CHCl_3$) [lit.[11] $[\alpha]_D^{24}$ +180 (*c* 0.2, $CHCl_3$)].

Sample: TN5093 (lot-2)

P.O. # 9809nkg

X-ray Structure Report

Wed Sep 9 1998

Experimental

Data Collection

A clear prism crystal of $C_{65}H_{56}F_6O_4P_3PdCl_3$ having approximate dimensions of 0.42 x 0.15 x 0.12 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku RAXIS-II imaging plate area detector with graphite monochromated Mo-Kα radiation.

Indexing was performed from 3 oscillations which were exposed for 4.0 minutes. The crystal-to-detector distance was 85.00 mm with the detector at the zero swing position. Readout was performed in the 0.203 mm pixel mode.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive orthorhombic cell with dimensions:

a = 19.542(7) $\AA$

b = 26.97(1) $\AA$

c = 11.695(3) $\AA$

V = 6163(2) $\AA^3$

For Z = 4 and F.W. = 1320.83, the calculated density is 1.42 g/cm^3. The systematic absences of:

h00: h $\neq$ 2n

0k0: k $\neq$ 2n

00l: l $\neq$ 2n

uniquely determine the space group to be:

$P2_12_12_1$ (#19)

The data were collected at a temperature of 15 $\pm$ 1°C to a maximum 2θ value of 51.1°. A total of 20 7.00° oscillation images were collected, each being exposed for 4.0 minutes. The crystal-to-detector distance was 85.00 mm with the detector at the zero swing position. Readout was performed in the 0.203 mm pixel mode.

Data Reduction

A total of 5335 reflections was collected.

The linear absorption coefficient, μ, for Mo-Kα radiation is 5.7 cm^{-1}. The data were corrected for Lorentz and polarization effects. A correction for secondary extinction was applied (coefficient = 2.06980e-07).

Structure Solution and Refinement

The structure was solved by direct methods[1] and expanded using Fourier techniques[2]. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were included but not refined. The final cycle of full-matrix least-squares refinement[3] was based on 4446 observed reflections ($I > 2.50\sigma(I)$) and 740 variable parameters and converged (largest parameter shift was 0.54 times its esd) with unweighted and weighted agreement factors of:

$$R = \Sigma||Fo| - |Fc||/\Sigma|Fo| = 0.068$$

$$R_w = \sqrt{\Sigma w(|Fo| - |Fc|)^2/\Sigma wFo^2} = 0.074$$

The standard deviation of an observation of unit weight[4] was 2.08. The weighting scheme was based on counting statistics and included a factor (p = 0.035) to downweight the intense reflections. Plots of $\Sigma w(|Fo| - |Fc|)^2$ versus $|Fo|$, reflection order in data collection, $\sin\theta/\lambda$ and various classes of indices showed no unusual trends. The maximum and minimum peaks on the final difference Fourier map corresponded to 0.50 and -0.50 $e^-/\AA^3$, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber[5] . Anomalous dispersion effects were included in Fcalc[6]; the values for $\Delta f'$ and $\Delta f''$ were those of Creagh and McAuley[7]. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbel[8]. All calculations were performed using the teXsan[9] crystallographic software package of Molecular Structure Corporation.

References

(1) SIR92: Altomare, A., Burla, M.C., Camalli, M., Cascarano, M., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Polidori, G., (1994), J. Appl. Cryst., 27, 435

(2) DIRDIF94: Beurskens, P.T., Admiraal, G., Beurskens, G., Bosman, W.P., de Gelder, R., Israel, R. and Smits, J.M.M. (1994). The DIRDIF-94 program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands.

(3) Least-Squares:

Function minimized: $\Sigma w(|Fo| - |Fc|)^2$

(4) Standard deviation of an observation of unit weight:

$$\sqrt{\Sigma w(|Fo| - |Fc|)^2/(No - Nv)}$$

where: No = number of observations

Nv = number of variables

(5) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Table 2.2 A (1974).

(6) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

(7) Creagh, D. C. & McAuley, W.J .; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992).

(8) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H..; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).

(9) teXsan: Crystal Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1985 & 1992).

EXPERIMENTAL DETAILS

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{65}H_{56}F_6O_4P_3PdCl_3$
Formula Weight	1320.83
Crystal Color, Habit	clear, prism
Crystal Dimensions	0.42 X 0.15 X 0.12 mm
Crystal System	orthorhombic
Lattice Type	Primitive
Indexing Images	3 oscillations @ 4.0 minutes
Detector Position	85.00 mm
Detector Swing Angle	0.00°
Pixel Size	0.203 mm
Lattice Parameters	a = 19.542(7) $\AA$ b = 26.97(1) $\AA$ c = 11.695(3) $\AA$
	V = 6163(2) $\AA^3$
Space Group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z value	4
D_{calc}	1.423 g/cm^3
F_{000}	2696.00
μ(MoKα)	5.74 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	RAXIS-II
Radiation	MoKα (λ = 0.71070 $\AA$) graphite monochromated
Detector Aperture	200 mm x 200 mm
Data Images	20 exposures @ 4.0 minutes
Oscillation Range	7.0°
Detector Position	85.00 mm
Detector Swing Angle	0.00°
Pixel Size	0.203 mm
$2\theta_{max}$	51.1°
No. of Reflections Measured	Total: 5335
Corrections	Lorentz-polarization Secondary Extinction (coefficient: 2.06980e-07)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares
Function Minimized	$\Sigma w(\|Fo\| - \|Fc\|)^2$
Least Squares Weights	$w = \frac{1}{\sigma^2(Fo)} = [\sigma_c^2(Fo) + \frac{p^2}{4}Fo^2]^{-1}$
p-factor	0.0350
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (I>2.50σ(I))	4446
No. Variables	740
Reflection/Parameter Ratio	6.01
Residuals: R; Rw	0.068 ; 0.074
Residuals: R1	0.068
No. of Reflections to calc R1	4446
Goodness of Fit Indicator	2.08
Max Shift/Error in Final Cycle	0.54

Maximum peak in Final Diff. Map	0.50 $e^-/\AA^3$
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.50 $e^-/\AA^3$

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq}

atom	x	y	z	B_{eq}
Pd(1)	0.50576(4)	0.39780(3)	0.88347(6)	4.41(2)
Cl(1)	0.2240(3)	0.0534(2)	0.5192(5)	12.6(2)
Cl(2)	0.0956(3)	0.0512(2)	0.6311(5)	12.2(2)
Cl(3)	0.2172(3)	0.0369(2)	0.7598(4)	12.5(2)
P(1)	0.4491(2)	0.4558(1)	0.9935(2)	4.61(6)
P(2)	0.4256(2)	0.3622(1)	0.7637(2)	4.52(6)
P(3)	0.6572(3)	0.6257(2)	0.5047(6)	9.6(1)
F(1)	0.681(1)	0.615(1)	0.381(2)	26(1)
F(2)	0.625(1)	0.620(1)	0.613(1)	28.1(9)
F(3)	0.689(1)	0.5808(6)	0.529(2)	24.8(9)
F(4)	0.631(1)	0.6708(6)	0.489(3)	30(1)
F(5)	0.5920(8)	0.6006(7)	0.441(2)	19.2(6)
F(6)	0.7220(9)	0.6473(8)	0.532(3)	30(1)
O(1)	0.3807(3)	0.4843(2)	0.9484(5)	4.4(2)
O(2)	0.4014(4)	0.3967(3)	0.6589(5)	5.0(2)
O(3)	0.6350(5)	0.2859(3)	1.3082(7)	7.7(3)
O(4)	0.5424(5)	0.2169(3)	1.2608(8)	8.0(3)
C(1)	0.3138(5)	0.4602(4)	0.7841(8)	4.3(2)
C(2)	0.3221(6)	0.4610(4)	0.9017(9)	5.3(3)
C(3)	0.2707(7)	0.4445(5)	0.9771(9)	5.8(3)
C(4)	0.2114(6)	0.4259(4)	0.9290(8)	4.9(3)
C(5)	0.2011(6)	0.4239(4)	0.8116(10)	5.4(3)
C(6)	0.1403(6)	0.4041(5)	0.7630(10)	6.5(3)
C(7)	0.1322(7)	0.3995(6)	0.649(1)	7.0(3)

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
C(8)	0.1826(7)	0.4173(5)	0.574(1)	6.9(3)
C(9)	0.2419(7)	0.4372(4)	0.6159(9)	5.9(3)
C(10)	0.2528(5)	0.4408(4)	0.7392(8)	4.1(2)
C(11)	0.3697(6)	0.4818(4)	0.7079(8)	4.6(2)
C(12)	0.4140(6)	0.4479(4)	0.6556(9)	4.9(3)
C(13)	0.4691(6)	0.4659(5)	0.5899(9)	6.1(3)
C(14)	0.4810(6)	0.5160(5)	0.575(1)	6.1(3)
C(15)	0.4342(6)	0.5491(4)	0.6300(10)	5.3(3)
C(16)	0.4465(6)	0.6007(5)	0.616(1)	7.2(3)
C(17)	0.3988(7)	0.6360(4)	0.663(1)	6.0(3)
C(18)	0.3412(7)	0.6196(5)	0.728(1)	6.8(4)
C(19)	0.3317(7)	0.5673(4)	0.7469(10)	5.9(3)
C(20)	0.3813(5)	0.5332(3)	0.6948(8)	4.1(2)
C(21)	0.4279(6)	0.4337(4)	1.1365(8)	5.1(3)
C(22)	0.3855(7)	0.4630(5)	1.209(1)	6.4(3)
C(23)	0.3729(8)	0.4440(6)	1.3191(9)	8.1(4)
C(24)	0.3945(9)	0.3996(6)	1.354(1)	7.9(4)
C(25)	0.4341(7)	0.3733(4)	1.285(1)	6.0(3)
C(26)	0.4507(6)	0.3891(4)	1.1717(9)	5.4(3)
C(27)	0.5011(7)	0.5112(3)	1.0114(9)	5.1(2)
C(28)	0.5091(8)	0.5398(4)	0.915(1)	6.5(3)
C(29)	0.5556(8)	0.5824(5)	0.923(2)	9.1(5)
C(30)	0.5853(8)	0.5955(6)	1.019(2)	8.4(4)
C(31)	0.5763(8)	0.5672(6)	1.115(2)	9.5(5)

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
C(32)	0.5276(6)	0.5235(5)	1.111(1)	6.7(3)
C(33)	0.3476(7)	0.3390(5)	0.8318(10)	5.7(3)
C(34)	0.3527(7)	0.3276(5)	0.949(1)	6.4(3)
C(35)	0.295(1)	0.3033(7)	1.000(1)	9.9(5)
C(36)	0.2416(10)	0.2897(6)	0.942(2)	9.2(5)
C(37)	0.2409(9)	0.2996(5)	0.833(2)	9.3(5)
C(38)	0.2929(8)	0.3237(5)	0.773(1)	6.5(3)
C(39)	0.4562(7)	0.3071(4)	0.6817(9)	5.9(3)
C(40)	0.4405(7)	0.2597(4)	0.722(1)	5.8(3)
C(41)	0.4636(10)	0.2212(5)	0.670(1)	8.9(5)
C(42)	0.501(1)	0.2243(6)	0.573(1)	10.0(5)
C(43)	0.5123(10)	0.2714(6)	0.525(1)	9.6(5)
C(44)	0.4922(7)	0.3141(5)	0.5812(9)	6.4(3)
C(45)	0.6029(6)	0.3607(4)	0.933(1)	5.7(3)
C(46)	0.6064(7)	0.4138(4)	0.968(1)	5.9(3)
C(47)	0.6452(7)	0.4524(5)	0.898(1)	6.8(3)
C(48)	0.6281(9)	0.4492(7)	0.770(2)	9.6(5)
C(49)	0.6289(7)	0.3919(5)	0.727(1)	6.9(3)
C(50)	0.5927(7)	0.3545(5)	0.811(1)	6.0(3)
C(51)	0.5900(5)	0.3218(4)	1.0117(9)	4.7(3)
C(52)	0.6213(5)	0.3230(4)	1.117(1)	5.1(2)
C(53)	0.6056(6)	0.2887(5)	1.200(1)	5.7(3)
C(54)	0.5578(7)	0.2496(4)	1.175(1)	5.9(3)
C(55)	0.5281(6)	0.2480(4)	1.068(1)	5.7(3)

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
C(56)	0.5446(6)	0.2836(4)	0.988(1)	5.5(3)
C(57)	0.689(1)	0.3168(6)	1.331(1)	13.4(6)
C(58)	0.4903(8)	0.1830(6)	1.251(2)	10.2(5)
C(59)	0.6916(8)	0.2453(8)	0.649(2)	10.9(6)
C(60)	0.728(2)	0.2177(9)	0.547(2)	14.1(9)
C(61)	0.800(2)	0.2328(9)	0.555(3)	18(1)
C(62)	0.825(1)	0.258(1)	0.613(2)	16(1)
C(63)	0.792(1)	0.2738(10)	0.702(3)	17(1)
C(64)	0.722(1)	0.2646(10)	0.720(2)	14.3(8)
C(65)	0.1748(9)	0.0274(6)	0.631(1)	9.1(5)
H(1)	0.2765	0.4463	1.0596	6.8431
H(2)	0.1752	0.4147	0.9790	5.7269
H(3)	0.1054	0.3918	0.8118	7.8260
H(4)	0.0912	0.3840	0.6198	7.9780
H(5)	0.1762	0.4132	0.4918	7.3984
H(6)	0.2765	0.4492	0.5619	7.3912
H(7)	0.4996	0.4411	0.5523	7.4015
H(8)	0.5185	0.5293	0.5293	7.2773
H(9)	0.4857	0.6130	0.5729	8.5540
H(10)	0.4054	0.6703	0.6507	7.0271
H(11)	0.3101	0.6426	0.7608	8.3989
H(12)	0.2935	0.5550	0.7923	6.7445
H(13)	0.3656	0.4947	1.1828	7.6212
H(14)	0.3469	0.4644	1.3722	9.7511

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
H(15)	0.3815	0.3860	1.4276	9.6115
H(16)	0.4537	0.3422	1.3132	7.4957
H(17)	0.4774	0.3676	1.1207	6.4021
H(18)	0.4869	0.5303	0.8443	7.9582
H(19)	0.5605	0.6035	0.8548	11.2638
H(20)	0.6148	0.6237	1.0217	10.3976
H(21)	0.6002	0.5739	1.1872	12.0112
H(22)	0.5132	0.5067	1.1828	8.4101
H(23)	0.3925	0.3366	0.9937	7.3390
H(24)	0.2970	0.2939	1.0792	11.2699
H(25)	0.2013	0.2758	0.9775	11.0392
H(26)	0.2017	0.2891	0.7795	11.3909
H(27)	0.2914	0.3292	0.6918	7.4321
H(28)	0.4104	0.2557	0.7890	6.9925
H(29)	0.4552	0.1872	0.7006	10.5464
H(30)	0.5220	0.1945	0.5363	11.0896
H(31)	0.5370	0.2744	0.4513	10.4360
H(32)	0.5025	0.3478	0.5521	8.0278
H(33)	0.6061	0.4205	1.0493	7.0157
H(34)	0.6339	0.4851	0.9264	8.0906
H(35)	0.6937	0.4481	0.9081	8.0906
H(36)	0.5857	0.4656	0.7530	11.4046
H(37)	0.6632	0.4698	0.7258	11.4046
H(38)	0.6092	0.3886	0.6506	7.9375

Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} (continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
H(39)	0.6768	0.3802	0.7176	7.9375
H(40)	0.5813	0.3211	0.7819	7.0057
H(41)	0.6545	0.3491	1.1331	6.2243
H(42)	0.4952	0.2220	1.0506	7.3774
H(43)	0.5235	0.2821	0.9122	6.5258
H(44)	0.7083	0.3134	1.4022	14.3080
H(45)	0.7264	0.3110	1.2732	14.3080
H(46)	0.6769	0.3515	1.3180	14.3080
H(47)	0.4480	0.1997	1.2403	11.6210
H(48)	0.4975	0.1619	1.1844	11.6210
H(49)	0.4878	0.1624	1.3161	11.6210
H(50)	0.6427	0.2449	0.6569	11.8586
H(51)	0.6990	0.1995	0.4905	17.2910
H(52)	0.8245	0.2206	0.4866	22.1908
H(53)	0.8745	0.2600	0.6033	17.6573
H(54)	0.8176	0.2900	0.7681	18.7558
H(55)	0.6966	0.2748	0.7897	15.4745
H(56)	0.1700	-0.0082	0.6188	10.8565

$$B_{eq} = \frac{8}{3}\pi^2(U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos\gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos\beta + 2U_{23}bb^*cc^*\cos\alpha)$$

Table 2. Anisotropic Displacement Parameters

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Pd(1)	0.0556(4)	0.0523(4)	0.0597(4)	0.0004(5)	-0.0011(4)	-0.0021(4)
Cl(1)	0.172(5)	0.178(5)	0.130(4)	0.037(4)	0.025(3)	0.017(4)
Cl(2)	0.110(4)	0.217(5)	0.138(3)	-0.003(4)	-0.026(3)	0.017(5)
Cl(3)	0.149(5)	0.202(5)	0.124(3)	0.055(4)	-0.040(3)	-0.025(4)
P(1)	0.058(2)	0.058(1)	0.058(1)	0.001(1)	-0.004(1)	-0.002(1)
P(2)	0.064(2)	0.053(2)	0.055(1)	0.001(1)	-0.001(1)	-0.002(1)
P(3)	0.079(3)	0.121(4)	0.165(4)	0.002(3)	-0.004(3)	0.007(4)
F(1)	0.25(2)	0.46(3)	0.32(2)	-0.01(2)	0.06(2)	0.14(3)
F(2)	0.36(2)	0.55(4)	0.16(1)	0.21(2)	0.12(1)	0.04(2)
F(3)	0.46(3)	0.22(1)	0.27(2)	0.19(2)	-0.03(2)	0.00(2)
F(4)	0.41(3)	0.18(1)	0.59(4)	0.10(2)	-0.21(3)	-0.03(2)
F(5)	0.18(1)	0.29(2)	0.26(2)	-0.04(1)	0.02(1)	-0.07(2)
F(6)	0.13(1)	0.37(3)	0.64(4)	-0.05(1)	-0.11(2)	-0.19(3)
O(1)	0.046(4)	0.059(4)	0.061(4)	0.003(3)	-0.015(3)	-0.005(3)
O(2)	0.084(5)	0.050(4)	0.054(3)	0.001(4)	0.006(3)	0.000(4)
O(3)	0.131(8)	0.088(6)	0.073(5)	-0.013(6)	-0.035(5)	0.009(5)
O(4)	0.107(8)	0.093(6)	0.102(6)	0.002(6)	-0.021(6)	0.025(6)
C(1)	0.058(7)	0.061(6)	0.046(5)	0.001(5)	0.009(5)	0.001(5)
C(2)	0.055(7)	0.069(7)	0.075(7)	0.014(6)	-0.010(6)	0.015(6)
C(3)	0.089(9)	0.079(8)	0.054(6)	0.004(7)	0.011(6)	0.006(6)
C(4)	0.062(7)	0.072(7)	0.052(5)	-0.006(6)	0.005(5)	0.008(6)
C(5)	0.062(8)	0.069(7)	0.076(7)	0.002(6)	-0.012(5)	0.004(6)
C(6)	0.071(8)	0.101(9)	0.075(7)	-0.025(8)	-0.015(6)	0.007(8)
C(7)	0.078(9)	0.103(9)	0.083(8)	-0.020(9)	-0.012(6)	0.014(9)

Table 2. Anisotropic Displacement Parameters (continued)

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(8)	0.073(9)	0.107(10)	0.081(7)	-0.021(8)	-0.019(6)	-0.003(8)
C(9)	0.110(10)	0.062(6)	0.052(5)	0.008(7)	-0.016(6)	0.015(6)
C(10)	0.046(6)	0.059(6)	0.052(5)	-0.002(5)	-0.004(4)	-0.002(5)
C(11)	0.056(7)	0.067(7)	0.053(5)	0.000(6)	-0.003(5)	0.007(5)
C(12)	0.061(7)	0.069(7)	0.057(6)	-0.006(6)	0.009(5)	-0.003(5)
C(13)	0.064(8)	0.109(10)	0.060(6)	0.022(7)	0.003(5)	-0.008(7)
C(14)	0.078(10)	0.072(7)	0.083(7)	-0.010(7)	0.020(6)	0.013(6)
C(15)	0.078(8)	0.055(6)	0.068(7)	-0.014(6)	-0.025(6)	0.014(6)
C(16)	0.066(8)	0.099(8)	0.110(9)	-0.025(8)	-0.018(7)	0.02(1)
C(17)	0.072(8)	0.063(7)	0.094(8)	-0.009(6)	0.002(6)	0.003(7)
C(18)	0.09(1)	0.081(8)	0.093(9)	0.007(7)	-0.006(7)	-0.012(7)
C(19)	0.086(9)	0.073(7)	0.064(7)	-0.002(7)	-0.005(6)	-0.011(6)
C(20)	0.060(7)	0.049(6)	0.045(5)	-0.001(5)	-0.005(4)	0.005(4)
C(21)	0.066(7)	0.084(8)	0.044(5)	0.005(6)	-0.006(5)	-0.009(6)
C(22)	0.069(8)	0.108(10)	0.067(7)	0.018(8)	-0.006(6)	0.006(7)
C(23)	0.12(1)	0.15(1)	0.041(6)	0.01(1)	-0.004(6)	-0.033(8)
C(24)	0.14(1)	0.083(8)	0.074(8)	0.03(1)	-0.012(8)	0.023(8)
C(25)	0.095(10)	0.058(6)	0.076(7)	0.006(7)	-0.008(7)	0.008(6)
C(26)	0.076(8)	0.068(7)	0.060(6)	0.005(6)	-0.016(5)	-0.001(6)
C(27)	0.069(7)	0.054(5)	0.071(6)	0.001(7)	-0.007(7)	-0.009(5)
C(28)	0.10(1)	0.056(6)	0.092(8)	0.009(8)	-0.013(8)	0.001(6)
C(29)	0.08(1)	0.074(9)	0.19(2)	-0.006(8)	-0.01(1)	0.02(1)
C(30)	0.09(1)	0.09(1)	0.13(1)	-0.011(9)	-0.034(9)	-0.01(1)
C(31)	0.071(10)	0.13(1)	0.16(1)	0.014(9)	-0.035(10)	-0.06(1)

Table 2. Anisotropic Displacement Parameters (continued)

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(32)	0.060(7)	0.080(7)	0.114(9)	-0.015(6)	-0.003(7)	-0.007(8)
C(33)	0.079(9)	0.071(7)	0.066(6)	-0.001(7)	-0.003(6)	-0.004(6)
C(34)	0.085(9)	0.094(9)	0.064(7)	-0.018(8)	-0.016(6)	0.002(7)
C(35)	0.16(2)	0.15(1)	0.073(8)	-0.08(1)	0.030(9)	-0.006(10)
C(36)	0.14(2)	0.09(1)	0.12(1)	-0.04(1)	0.04(1)	0.03(1)
C(37)	0.09(1)	0.064(8)	0.20(2)	-0.024(8)	0.01(1)	0.01(1)
C(38)	0.10(1)	0.066(7)	0.080(7)	-0.006(8)	-0.009(8)	0.009(7)
C(39)	0.086(9)	0.075(8)	0.062(6)	0.026(7)	-0.018(6)	-0.023(6)
C(40)	0.089(9)	0.047(6)	0.083(7)	0.007(6)	-0.023(7)	-0.012(6)
C(41)	0.17(2)	0.062(8)	0.103(10)	-0.020(9)	-0.05(1)	-0.010(8)
C(42)	0.18(2)	0.091(10)	0.11(1)	-0.02(1)	0.02(1)	-0.037(9)
C(43)	0.16(2)	0.14(1)	0.072(7)	0.02(1)	0.033(9)	-0.048(8)
C(44)	0.063(8)	0.114(9)	0.067(6)	0.013(9)	-0.009(6)	-0.017(6)
C(45)	0.042(7)	0.071(8)	0.103(8)	-0.006(6)	-0.004(6)	0.001(7)
C(46)	0.073(8)	0.074(8)	0.078(7)	0.014(6)	-0.019(6)	0.001(6)
C(47)	0.067(8)	0.073(8)	0.12(1)	-0.009(7)	0.008(8)	0.016(9)
C(48)	0.10(1)	0.12(1)	0.14(1)	-0.01(1)	-0.01(1)	0.02(1)
C(49)	0.071(9)	0.090(9)	0.101(9)	0.008(8)	0.015(6)	0.001(9)
C(50)	0.072(9)	0.079(8)	0.077(8)	-0.004(7)	0.003(6)	0.009(7)
C(51)	0.054(7)	0.051(6)	0.075(7)	0.010(5)	-0.008(5)	0.008(6)
C(52)	0.053(6)	0.051(6)	0.091(7)	0.013(5)	-0.009(6)	-0.002(7)
C(53)	0.052(7)	0.074(8)	0.092(8)	0.019(6)	-0.012(6)	-0.010(7)
C(54)	0.061(8)	0.080(8)	0.082(7)	0.000(7)	0.016(6)	0.011(7)
C(55)	0.063(8)	0.054(6)	0.101(8)	-0.003(5)	-0.012(6)	0.012(6)

Table 2. Anisotropic Displacement Parameters (continued)

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(56)	0.062(7)	0.066(7)	0.082(7)	0.012(6)	-0.009(6)	-0.011(7)
C(57)	0.28(2)	0.10(1)	0.13(1)	-0.06(1)	-0.12(1)	0.03(1)
C(58)	0.08(1)	0.13(1)	0.18(1)	-0.043(9)	-0.058(10)	0.07(1)
C(59)	0.045(9)	0.18(2)	0.19(2)	-0.022(10)	-0.030(10)	0.09(2)
C(60)	0.26(3)	0.16(2)	0.12(2)	-0.05(2)	0.04(2)	0.01(2)
C(61)	0.29(4)	0.13(2)	0.28(4)	-0.04(2)	0.04(3)	-0.09(2)
C(62)	0.10(2)	0.33(4)	0.21(2)	-0.05(2)	0.01(2)	-0.14(3)
C(63)	0.10(2)	0.19(2)	0.36(4)	-0.03(2)	0.04(2)	-0.12(3)
C(64)	0.21(2)	0.22(2)	0.11(1)	0.15(2)	-0.01(1)	0.00(2)
C(65)	0.10(1)	0.12(1)	0.12(1)	0.019(10)	-0.013(10)	0.02(1)

The general temperature factor expression:

$$\exp(-2\pi^2(a^{*2}U_{11}h^2 + b^{*2}U_{22}k^2 + c^{*2}U_{33}l^2 + 2a^*b^*U_{12}hk + 2a^*c^*U_{13}hl + 2b^*c^*U_{23}kl))$$

Table 3. Bond Lengths($\AA$)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
Pd(1)	P(1)	2.309(3)	Pd(1)	P(2)	2.311(3)
Pd(1)	C(45)	2.22(1)	Pd(1)	C(46)	2.24(1)
Pd(1)	C(50)	2.23(1)	Cl(1)	C(65)	1.77(2)
Cl(2)	C(65)	1.68(2)	Cl(3)	C(65)	1.73(2)
P(1)	O(1)	1.627(7)	P(1)	C(21)	1.82(1)
P(1)	C(27)	1.82(1)	P(2)	O(2)	1.609(7)
P(2)	C(33)	1.83(1)	P(2)	C(39)	1.87(1)
P(3)	F(1)	1.55(2)	P(3)	F(2)	1.43(2)
P(3)	F(3)	1.39(2)	P(3)	F(4)	1.34(2)
P(3)	F(5)	1.62(2)	P(3)	F(6)	1.43(2)
O(1)	C(2)	1.42(1)	O(2)	C(12)	1.40(1)
O(3)	C(53)	1.39(1)	O(3)	C(57)	1.37(2)
O(4)	C(54)	1.37(1)	O(4)	C(58)	1.37(2)
C(1)	C(2)	1.38(1)	C(1)	C(10)	1.40(1)
C(1)	C(11)	1.53(1)	C(2)	C(3)	1.41(2)
C(3)	C(4)	1.38(2)	C(4)	C(5)	1.39(1)
C(5)	C(6)	1.42(2)	C(5)	C(10)	1.39(2)
C(6)	C(7)	1.35(2)	C(7)	C(8)	1.40(2)
C(8)	C(9)	1.37(2)	C(9)	C(10)	1.46(1)
C(11)	C(12)	1.40(1)	C(11)	C(20)	1.41(1)
C(12)	C(13)	1.41(2)	C(13)	C(14)	1.38(2)
C(14)	C(15)	1.43(2)	C(15)	C(16)	1.42(2)
C(15)	C(20)	1.35(1)	C(16)	C(17)	1.44(2)
C(17)	C(18)	1.43(2)	C(18)	C(19)	1.44(2)

Table 3. Bond Lengths($\AA$) (continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
C(19)	C(20)	1.47(2)	C(21)	C(22)	1.42(2)
C(21)	C(26)	1.35(1)	C(22)	C(23)	1.41(2)
C(23)	C(24)	1.34(2)	C(24)	C(25)	1.32(2)
C(25)	C(26)	1.43(2)	C(27)	C(28)	1.38(1)
C(27)	C(32)	1.32(2)	C(28)	C(29)	1.47(2)
C(29)	C(30)	1.31(2)	C(30)	C(31)	1.37(2)
C(31)	C(32)	1.51(2)	C(33)	C(34)	1.41(2)
C(33)	C(38)	1.33(2)	C(34)	C(35)	1.43(2)
C(35)	C(36)	1.31(2)	C(36)	C(37)	1.30(2)
C(37)	C(38)	1.39(2)	C(39)	C(40)	1.40(2)
C(39)	C(44)	1.38(2)	C(40)	C(41)	1.29(2)
C(41)	C(42)	1.36(2)	C(42)	C(43)	1.40(2)
C(43)	C(44)	1.38(2)	C(45)	C(46)	1.49(2)
C(45)	C(50)	1.45(2)	C(45)	C(51)	1.41(1)
C(46)	C(47)	1.53(2)	C(47)	C(48)	1.53(2)
C(48)	C(49)	1.63(2)	C(49)	C(50)	1.58(2)
C(51)	C(52)	1.38(2)	C(51)	C(56)	1.39(2)
C(52)	C(53)	1.37(2)	C(53)	C(54)	1.44(2)
C(54)	C(55)	1.38(2)	C(55)	C(56)	1.37(2)
C(59)	C(60)	1.58(3)	C(59)	C(64)	1.15(3)
C(60)	C(61)	1.47(4)	C(61)	C(62)	1.07(3)
C(62)	C(63)	1.29(3)	C(63)	C(64)	1.41(3)

Table 4. Bond Lengths($\AA$)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
C(3)	H(1)	0.97	C(4)	H(2)	0.97
C(6)	H(3)	0.95	C(7)	H(4)	0.97
C(8)	H(5)	0.98	C(9)	H(6)	0.98
C(13)	H(7)	1.00	C(14)	H(8)	0.98
C(16)	H(9)	0.98	C(17)	H(10)	0.95
C(18)	H(11)	0.95	C(19)	H(12)	0.97
C(22)	H(13)	0.99	C(23)	H(14)	0.97
C(24)	H(15)	0.97	C(25)	H(16)	0.98
C(26)	H(17)	0.98	C(28)	H(18)	0.97
C(29)	H(19)	0.99	C(30)	H(20)	0.96
C(31)	H(21)	0.98	C(32)	H(22)	0.99
C(34)	H(23)	0.97	C(35)	H(24)	0.96
C(36)	H(25)	0.97	C(37)	H(26)	1.03
C(38)	H(27)	0.97	C(40)	H(28)	0.98
C(41)	H(29)	1.00	C(42)	H(30)	0.99
C(43)	H(31)	0.99	C(44)	H(32)	0.99
C(46)	H(33)	0.97	C(47)	H(34)	0.97
C(47)	H(35)	0.96	C(48)	H(36)	0.96
C(48)	H(37)	1.02	C(49)	H(38)	0.97
C(49)	H(39)	0.99	C(50)	H(40)	0.99
C(52)	H(41)	0.97	C(55)	H(42)	0.97
C(56)	H(43)	0.98	C(57)	H(44)	0.93
C(57)	H(45)	1.01	C(57)	H(46)	0.97
C(58)	H(47)	0.95	C(58)	H(48)	0.97

Table 4. Bond Lengths($\AA$) (continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
C(58)	H(49)	0.95	C(59)	H(50)	0.96
C(60)	H(51)	1.00	C(61)	H(52)	0.98
C(62)	H(53)	0.98	C(63)	H(54)	1.02
C(64)	H(55)	1.00	C(65)	H(56)	0.98

Table 5. Bond Angles(°)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
P(1)	Pd(1)	P(2)	107.1(1)	P(1)	Pd(1)	C(45)	124.6(3)
P(1)	Pd(1)	C(46)	92.6(3)	P(1)	Pd(1)	C(50)	158.8(3)
P(2)	Pd(1)	C(45)	123.4(3)	P(2)	Pd(1)	C(46)	160.3(3)
P(2)	Pd(1)	C(50)	94.0(3)	C(45)	Pd(1)	C(46)	39.0(4)
C(45)	Pd(1)	C(50)	38.1(4)	C(46)	Pd(1)	C(50)	66.4(4)
Pd(1)	P(1)	O(1)	122.2(3)	Pd(1)	P(1)	C(21)	113.5(4)
Pd(1)	P(1)	C(27)	110.6(4)	O(1)	P(1)	C(21)	105.4(5)
O(1)	P(1)	C(27)	96.3(5)	C(21)	P(1)	C(27)	106.9(5)
Pd(1)	P(2)	O(2)	114.8(3)	Pd(1)	P(2)	C(33)	116.3(4)
Pd(1)	P(2)	C(39)	115.2(4)	O(2)	P(2)	C(33)	106.5(5)
O(2)	P(2)	C(39)	99.4(4)	C(33)	P(2)	C(39)	102.6(6)
F(1)	P(3)	F(2)	161(1)	F(1)	P(3)	F(3)	83(1)
F(1)	P(3)	F(4)	99(1)	F(1)	P(3)	F(5)	74(1)
F(1)	P(3)	F(6)	90(1)	F(2)	P(3)	F(3)	85(1)
F(2)	P(3)	F(4)	92(1)	F(2)	P(3)	F(5)	90(1)
F(2)	P(3)	F(6)	104(1)	F(3)	P(3)	F(4)	174(1)
F(3)	P(3)	F(5)	94(1)	F(3)	P(3)	F(6)	85(1)
F(4)	P(3)	F(5)	90(1)	F(4)	P(3)	F(6)	90(1)
F(5)	P(3)	F(6)	165(1)	P(1)	O(1)	C(2)	125.4(6)
P(2)	O(2)	C(12)	122.6(7)	C(53)	O(3)	C(57)	117(1)
C(54)	O(4)	C(58)	121(1)	C(2)	C(1)	C(10)	118.4(10)
C(2)	C(1)	C(11)	119(1)	C(10)	C(1)	C(11)	122.2(9)
O(1)	C(2)	C(1)	118(1)	O(1)	C(2)	C(3)	118.4(10)
C(1)	C(2)	C(3)	122(1)	C(2)	C(3)	C(4)	117.2(10)

Table 5. Bond Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(3)	C(4)	C(5)	122(1)	C(4)	C(5)	C(6)	122(1)
C(4)	C(5)	C(10)	118(1)	C(6)	C(5)	C(10)	119(1)
C(5)	C(6)	C(7)	121(1)	C(6)	C(7)	C(8)	119(1)
C(7)	C(8)	C(9)	120(1)	C(8)	C(9)	C(10)	119(1)
C(1)	C(10)	C(5)	120.6(9)	C(1)	C(10)	C(9)	121.2(10)
C(5)	C(10)	C(9)	118(1)	C(1)	C(11)	C(12)	116.7(9)
C(1)	C(11)	C(20)	123.5(10)	C(12)	C(11)	C(20)	119.7(10)
O(2)	C(12)	C(11)	121.5(9)	O(2)	C(12)	C(13)	119(1)
C(11)	C(12)	C(13)	119(1)	C(12)	C(13)	C(14)	122(1)
C(13)	C(14)	C(15)	116(1)	C(14)	C(15)	C(16)	116(1)
C(14)	C(15)	C(20)	123.0(10)	C(16)	C(15)	C(20)	120(1)
C(15)	C(16)	C(17)	119(1)	C(16)	C(17)	C(18)	120(1)
C(17)	C(18)	C(19)	119(1)	C(18)	C(19)	C(20)	117(1)
C(11)	C(20)	C(15)	119.5(10)	C(11)	C(20)	C(19)	117.6(10)
C(15)	C(20)	C(19)	122.7(10)	P(1)	C(21)	C(22)	119.8(9)
P(1)	C(21)	C(26)	119.9(9)	C(22)	C(21)	C(26)	120(1)
C(21)	C(22)	C(23)	116(1)	C(22)	C(23)	C(24)	123(1)
C(23)	C(24)	C(25)	118(1)	C(24)	C(25)	C(26)	122(1)
C(21)	C(26)	C(25)	118(1)	P(1)	C(27)	C(28)	115.4(8)
P(1)	C(27)	C(32)	121.9(9)	C(28)	C(27)	C(32)	122(1)
C(27)	C(28)	C(29)	116(1)	C(28)	C(29)	C(30)	122(1)
C(29)	C(30)	C(31)	119(1)	C(30)	C(31)	C(32)	119(1)
C(27)	C(32)	C(31)	118(1)	P(2)	C(33)	C(34)	116(1)
P(2)	C(33)	C(38)	123.4(10)	C(34)	C(33)	C(38)	119(1)

Table 5. Bond Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(33)	C(34)	C(35)	116(1)	C(34)	C(35)	C(36)	122(1)
C(35)	C(36)	C(37)	117(1)	C(36)	C(37)	C(38)	125(1)
C(33)	C(38)	C(37)	118(1)	P(2)	C(39)	C(40)	118.9(9)
P(2)	C(39)	C(44)	119.4(10)	C(40)	C(39)	C(44)	121(1)
C(39)	C(40)	C(41)	119(1)	C(40)	C(41)	C(42)	122(1)
C(41)	C(42)	C(43)	118(1)	C(42)	C(43)	C(44)	121(1)
C(39)	C(44)	C(43)	115(1)	Pd(1)	C(45)	C(46)	71.2(7)
Pd(1)	C(45)	C(50)	71.1(8)	Pd(1)	C(45)	C(51)	110.6(8)
C(46)	C(45)	C(50)	112(1)	C(46)	C(45)	C(51)	123(1)
C(50)	C(45)	C(51)	121(1)	Pd(1)	C(46)	C(45)	69.8(7)
Pd(1)	C(46)	C(47)	109.3(8)	C(45)	C(46)	C(47)	122(1)
C(46)	C(47)	C(48)	112(1)	C(47)	C(48)	C(49)	110(1)
C(48)	C(49)	C(50)	113(1)	Pd(1)	C(50)	C(45)	70.8(7)
Pd(1)	C(50)	C(49)	104.2(8)	C(45)	C(50)	C(49)	118(1)
C(45)	C(51)	C(52)	118(1)	C(45)	C(51)	C(56)	122.4(10)
C(52)	C(51)	C(56)	118(1)	C(51)	C(52)	C(53)	121(1)
O(3)	C(53)	C(52)	125(1)	O(3)	C(53)	C(54)	114(1)
C(52)	C(53)	C(54)	119(1)	O(4)	C(54)	C(53)	117(1)
O(4)	C(54)	C(55)	123(1)	C(53)	C(54)	C(55)	118(1)
C(54)	C(55)	C(56)	119(1)	C(51)	C(56)	C(55)	122(1)
C(60)	C(59)	C(64)	121(2)	C(59)	C(60)	C(61)	104(2)
C(60)	C(61)	C(62)	129(3)	C(61)	C(62)	C(63)	120(3)
C(62)	C(63)	C(64)	122(2)	C(59)	C(64)	C(63)	118(2)
Cl(1)	C(65)	Cl(2)	110.4(9)	Cl(1)	C(65)	Cl(3)	108.9(10)

Table 5. Bond Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
Cl(2)	C(65)	Cl(3)	112(1)				

Table 6. Bond Angles(°)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(2)	C(3)	H(1)	121.4	C(4)	C(3)	H(1)	121.4
C(3)	C(4)	H(2)	118.7	C(5)	C(4)	H(2)	118.8
C(5)	C(6)	H(3)	119.5	C(7)	C(6)	H(3)	118.5
C(6)	C(7)	H(4)	118.9	C(8)	C(7)	H(4)	121.1
C(7)	C(8)	H(5)	118.9	C(9)	C(8)	H(5)	120.1
C(8)	C(9)	H(6)	119.1	C(10)	C(9)	H(6)	121.0
C(12)	C(13)	H(7)	117.8	C(14)	C(13)	H(7)	120.0
C(13)	C(14)	H(8)	123.6	C(15)	C(14)	H(8)	119.9
C(15)	C(16)	H(9)	121.8	C(17)	C(16)	H(9)	118.6
C(16)	C(17)	H(10)	120.2	C(18)	C(17)	H(10)	119.3
C(17)	C(18)	H(11)	121.3	C(19)	C(18)	H(11)	119.5
C(18)	C(19)	H(12)	121.1	C(20)	C(19)	H(12)	121.3
C(21)	C(22)	H(13)	121.6	C(23)	C(22)	H(13)	122.0
C(22)	C(23)	H(14)	118.1	C(24)	C(23)	H(14)	118.4
C(23)	C(24)	H(15)	121.8	C(25)	C(24)	H(15)	119.6
C(24)	C(25)	H(16)	118.9	C(26)	C(25)	H(16)	118.5
C(21)	C(26)	H(17)	121.2	C(25)	C(26)	H(17)	120.4
C(27)	C(28)	H(18)	120.1	C(29)	C(28)	H(18)	122.8
C(28)	C(29)	H(19)	117.2	C(30)	C(29)	H(19)	119.6
C(29)	C(30)	H(20)	120.8	C(31)	C(30)	H(20)	119.4
C(30)	C(31)	H(21)	122.8	C(32)	C(31)	H(21)	118.0
C(27)	C(32)	H(22)	121.2	C(31)	C(32)	H(22)	120.6
C(33)	C(34)	H(23)	122.0	C(35)	C(34)	H(23)	121.1
C(34)	C(35)	H(24)	119.9	C(36)	C(35)	H(24)	117.0

Table 6. Bond Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(35)	C(36)	H(25)	122.6	C(37)	C(36)	H(25)	119.7
C(36)	C(37)	H(26)	123.0	C(38)	C(37)	H(26)	111.7
C(33)	C(38)	H(27)	118.8	C(37)	C(38)	H(27)	122.9
C(39)	C(40)	H(28)	120.1	C(41)	C(40)	H(28)	119.9
C(40)	C(41)	H(29)	120.8	C(42)	C(41)	H(29)	116.6
C(41)	C(42)	H(30)	122.0	C(43)	C(42)	H(30)	119.9
C(42)	C(43)	H(31)	119.5	C(44)	C(43)	H(31)	118.9
C(39)	C(44)	H(32)	121.5	C(43)	C(44)	H(32)	122.8
Pd(1)	C(46)	H(33)	117.6	C(45)	C(46)	H(33)	116.3
C(47)	C(46)	H(33)	113.8	C(46)	C(47)	H(34)	108.9
C(46)	C(47)	H(35)	109.9	C(48)	C(47)	H(34)	109.7
C(48)	C(47)	H(35)	109.2	H(34)	C(47)	H(35)	106.9
C(47)	C(48)	H(36)	111.6	C(47)	C(48)	H(37)	108.5
C(49)	C(48)	H(36)	112.3	C(49)	C(48)	H(37)	110.3
H(36)	C(48)	H(37)	102.9	C(48)	C(49)	H(38)	111.6
C(48)	C(49)	H(39)	110.2	C(50)	C(49)	H(38)	109.7
C(50)	C(49)	H(39)	106.7	H(38)	C(49)	H(39)	104.3
Pd(1)	C(50)	H(40)	116.0	C(45)	C(50)	H(40)	118.5
C(49)	C(50)	H(40)	117.6	C(51)	C(52)	H(41)	119.0
C(53)	C(52)	H(41)	120.0	C(54)	C(55)	H(42)	119.1
C(56)	C(55)	H(42)	121.4	C(51)	C(56)	H(43)	118.6
C(55)	C(56)	H(43)	119.1	O(3)	C(57)	H(44)	115.3
O(3)	C(57)	H(45)	109.8	O(3)	C(57)	H(46)	111.9
H(44)	C(57)	H(45)	106.6	H(44)	C(57)	H(46)	109.3

Table 6. Bond Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
H(45)	C(57)	H(46)	103.0	O(4)	C(58)	H(47)	109.9
O(4)	C(58)	H(48)	110.5	O(4)	C(58)	H(49)	111.0
H(47)	C(58)	H(48)	107.7	H(47)	C(58)	H(49)	109.8
H(48)	C(58)	H(49)	107.8	C(60)	C(59)	H(50)	120.8
C(64)	C(59)	H(50)	117.4	C(59)	C(60)	H(51)	118.6
C(61)	C(60)	H(51)	135.9	C(60)	C(61)	H(52)	108.8
C(62)	C(61)	H(52)	120.8	C(61)	C(62)	H(53)	114.0
C(63)	C(62)	H(53)	123.9	C(62)	C(63)	H(54)	121.4
C(64)	C(63)	H(54)	115.5	C(59)	C(64)	H(55)	116.6
C(63)	C(64)	H(55)	124.6	Cl(1)	C(65)	H(56)	109.2
Cl(2)	C(65)	H(56)	106.8	Cl(3)	C(65)	H(56)	108.8

Table 7. Torsion Angles(°)

atom	atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	atom	angle
Pd(1)	P(1)	O(1)	C(2)	50.8(9)	Pd(1)	P(1)	C(21)	C(22)	-172.2(8)
Pd(1)	P(1)	C(21)	C(26)	5(1)	Pd(1)	P(1)	C(27)	C(28)	70(1)
Pd(1)	P(1)	C(27)	C(32)	-111(1)	Pd(1)	P(2)	O(2)	C(12)	-15.3(9)
Pd(1)	P(2)	C(33)	C(34)	-23(1)	Pd(1)	P(2)	C(33)	C(38)	170.6(10)
Pd(1)	P(2)	C(39)	C(40)	98(1)	Pd(1)	P(2)	C(39)	C(44)	-83.0(10)
Pd(1)	C(45)	C(46)	C(47)	-100(1)	Pd(1)	C(45)	C(50)	C(49)	96(1)
Pd(1)	C(45)	C(51)	C(52)	-121.9(9)	Pd(1)	C(45)	C(51)	C(56)	55(1)
Pd(1)	C(46)	C(45)	C(50)	59.2(10)	Pd(1)	C(46)	C(45)	C(51)	-102(1)
Pd(1)	C(46)	C(47)	C(48)	-30(1)	Pd(1)	C(50)	C(45)	C(46)	-59.3(9)
Pd(1)	C(50)	C(45)	C(51)	102(1)	Pd(1)	C(50)	C(49)	C(48)	35(1)
P(1)	Pd(1)	P(2)	O(2)	74.5(3)	P(1)	Pd(1)	P(2)	C(33)	-50.8(5)
P(1)	Pd(1)	P(2)	C(39)	-170.9(4)	P(1)	Pd(1)	C(45)	C(46)	-40.0(8)
P(1)	Pd(1)	C(45)	C(50)	-162.9(6)	P(1)	Pd(1)	C(45)	C(51)	79.3(8)
P(1)	Pd(1)	C(46)	C(45)	148.1(7)	P(1)	Pd(1)	C(46)	C(47)	-93.7(8)
P(1)	Pd(1)	C(50)	C(45)	41(1)	P(1)	Pd(1)	C(50)	C(49)	-74(1)
P(1)	O(1)	C(2)	C(1)	-100(1)	P(1)	O(1)	C(2)	C(3)	86(1)
P(1)	C(21)	C(22)	C(23)	-178.5(10)	P(1)	C(21)	C(26)	C(25)	179.0(9)
P(1)	C(27)	C(28)	C(29)	-174(1)	P(1)	C(27)	C(32)	C(31)	173.7(9)
P(2)	Pd(1)	P(1)	O(1)	-28.2(3)	P(2)	Pd(1)	P(1)	C(21)	99.8(4)
P(2)	Pd(1)	P(1)	C(27)	-140.2(4)	P(2)	Pd(1)	C(45)	C(46)	167.9(6)
P(2)	Pd(1)	C(45)	C(50)	45.0(8)	P(2)	Pd(1)	C(45)	C(51)	-72.9(9)
P(2)	Pd(1)	C(46)	C(45)	-31(1)	P(2)	Pd(1)	C(46)	C(47)	87(1)
P(2)	Pd(1)	C(50)	C(45)	-143.7(7)	P(2)	Pd(1)	C(50)	C(49)	100.3(8)
P(2)	O(2)	C(12)	C(11)	-85(1)	P(2)	O(2)	C(12)	C(13)	99(1)

Table 7. Torsion Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	atom	angle
P(2)	C(33)	C(34)	C(35)	-171(1)	P(2)	C(33)	C(38)	C(37)	169(1)
P(2)	C(39)	C(40)	C(41)	-176(1)	P(2)	C(39)	C(44)	C(43)	-179(1)
O(1)	P(1)	Pd(1)	C(45)	176.0(5)	O(1)	P(1)	Pd(1)	C(46)	152.1(4)
O(1)	P(1)	Pd(1)	C(50)	145.9(9)	O(1)	P(1)	C(21)	C(22)	-35(1)
O(1)	P(1)	C(21)	C(26)	142.1(9)	O(1)	P(1)	C(27)	C(28)	-57(1)
O(1)	P(1)	C(27)	C(32)	120(1)	O(1)	C(2)	C(1)	C(10)	-174.7(9)
O(1)	C(2)	C(1)	C(11)	3(1)	O(1)	C(2)	C(3)	C(4)	174(1)
O(2)	P(2)	Pd(1)	C(45)	-129.3(5)	O(2)	P(2)	Pd(1)	C(46)	-106.3(10)
O(2)	P(2)	Pd(1)	C(50)	-103.4(4)	O(2)	P(2)	C(33)	C(34)	-152.4(10)
O(2)	P(2)	C(33)	C(38)	41(1)	O(2)	P(2)	C(39)	C(40)	-138.2(10)
O(2)	P(2)	C(39)	C(44)	40(1)	O(2)	C(12)	C(11)	C(1)	9(1)
O(2)	C(12)	C(11)	C(20)	-175.0(9)	O(2)	C(12)	C(13)	C(14)	174(1)
O(3)	C(53)	C(52)	C(51)	178(1)	O(3)	C(53)	C(54)	O(4)	4(1)
O(3)	C(53)	C(54)	C(55)	-177(1)	O(4)	C(54)	C(53)	C(52)	-178(1)
O(4)	C(54)	C(55)	C(56)	177(1)	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	1(1)
C(1)	C(10)	C(5)	C(4)	-1(1)	C(1)	C(10)	C(5)	C(6)	-179(1)
C(1)	C(10)	C(9)	C(8)	178(1)	C(1)	C(11)	C(12)	C(13)	-176.2(10)
C(1)	C(11)	C(20)	C(15)	176.7(9)	C(1)	C(11)	C(20)	C(19)	-7(1)
C(2)	O(1)	P(1)	C(21)	-80.6(9)	C(2)	O(1)	P(1)	C(27)	170.0(8)
C(2)	C(1)	C(10)	C(5)	1(1)	C(2)	C(1)	C(10)	C(9)	-177(1)
C(2)	C(1)	C(11)	C(12)	101(1)	C(2)	C(1)	C(11)	C(20)	-74(1)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-1(1)	C(3)	C(2)	C(1)	C(10)	-2(1)
C(3)	C(2)	C(1)	C(11)	175(1)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	179(1)
C(3)	C(4)	C(5)	C(10)	0(1)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-175(1)

Table 7. Torsion Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	atom	angle
C(4)	C(5)	C(10)	C(9)	178(1)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-3(2)
C(5)	C(10)	C(1)	C(11)	-176(1)	C(5)	C(10)	C(9)	C(8)	0(1)
C(6)	C(5)	C(10)	C(9)	0(1)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	3(2)
C(7)	C(6)	C(5)	C(10)	2(2)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	0(2)
C(9)	C(10)	C(1)	C(11)	4(1)	C(10)	C(1)	C(11)	C(12)	-80(1)
C(10)	C(1)	C(11)	C(20)	103(1)	C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	0(1)
C(11)	C(20)	C(15)	C(14)	-1(1)	C(11)	C(20)	C(15)	C(16)	-179(1)
C(11)	C(20)	C(19)	C(18)	-176(1)	C(12)	O(2)	P(2)	C(33)	114.9(9)
C(12)	O(2)	P(2)	C(39)	-138.8(8)	C(12)	C(11)	C(20)	C(15)	1(1)
C(12)	C(11)	C(20)	C(19)	177.3(10)	C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	0(1)
C(13)	C(12)	C(11)	C(20)	0(1)	C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	179(1)
C(13)	C(14)	C(15)	C(20)	1(1)	C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	175(1)
C(14)	C(15)	C(20)	C(19)	-177(1)	C(15)	C(16)	C(17)	C(18)	3(1)
C(15)	C(20)	C(19)	C(18)	0(1)	C(16)	C(15)	C(20)	C(19)	4(1)
C(16)	C(17)	C(18)	C(19)	0(1)	C(17)	C(16)	C(15)	C(20)	-5(1)
C(17)	C(18)	C(19)	C(20)	-1(1)	C(21)	P(1)	Pd(1)	C(45)	-56.1(5)
C(21)	P(1)	Pd(1)	C(46)	-80.0(5)	C(21)	P(1)	Pd(1)	C(50)	-86.2(10)
C(21)	P(1)	C(27)	C(28)	-165.6(10)	C(21)	P(1)	C(27)	C(32)	12(1)
C(21)	C(22)	C(23)	C(24)	-4(2)	C(21)	C(26)	C(25)	C(24)	3(2)
C(22)	C(21)	P(1)	C(27)	65(1)	C(22)	C(21)	C(26)	C(25)	-2(1)
C(22)	C(23)	C(24)	C(25)	5(2)	C(23)	C(22)	C(21)	C(26)	3(1)
C(23)	C(24)	C(25)	C(26)	-4(2)	C(26)	C(21)	P(1)	C(27)	-116.3(10)
C(27)	P(1)	Pd(1)	C(45)	64.0(5)	C(27)	P(1)	Pd(1)	C(46)	40.1(5)
C(27)	P(1)	Pd(1)	C(50)	33.9(10)	C(27)	C(28)	C(29)	C(30)	-4(2)

Table 7. Torsion Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	atom	angle
C(27)	C(32)	C(31)	C(30)	7(2)	C(28)	C(27)	C(32)	C(31)	-8(2)
C(28)	C(29)	C(30)	C(31)	3(2)	C(29)	C(28)	C(27)	C(32)	6(2)
C(29)	C(30)	C(31)	C(32)	-4(2)	C(33)	P(2)	Pd(1)	C(45)	105.4(6)
C(33)	P(2)	Pd(1)	C(46)	128(1)	C(33)	P(2)	Pd(1)	C(50)	131.3(5)
C(33)	P(2)	C(39)	C(40)	-28(1)	C(33)	P(2)	C(39)	C(44)	149.6(10)
C(33)	C(34)	C(35)	C(36)	3(2)	C(33)	C(38)	C(37)	C(36)	-1(2)
C(34)	C(33)	P(2)	C(39)	103(1)	C(34)	C(33)	C(38)	C(37)	3(2)
C(34)	C(35)	C(36)	C(37)	0(3)	C(35)	C(34)	C(33)	C(38)	-4(2)
C(35)	C(36)	C(37)	C(38)	0(3)	C(38)	C(33)	P(2)	C(39)	-62(1)
C(39)	P(2)	Pd(1)	C(45)	-14.7(6)	C(39)	P(2)	Pd(1)	C(46)	8(1)
C(39)	P(2)	Pd(1)	C(50)	11.2(5)	C(39)	C(40)	C(41)	C(42)	-2(2)
C(39)	C(44)	C(43)	C(42)	-4(2)	C(40)	C(39)	C(44)	C(43)	0(1)
C(40)	C(41)	C(42)	C(43)	-3(3)	C(41)	C(40)	C(39)	C(44)	4(2)
C(41)	C(42)	C(43)	C(44)	7(3)	C(45)	Pd(1)	C(46)	C(47)	118(1)
C(45)	Pd(1)	C(50)	C(49)	-115(1)	C(45)	C(46)	Pd(1)	C(50)	-34.4(7)
C(45)	C(46)	C(47)	C(48)	47(1)	C(45)	C(50)	Pd(1)	C(46)	35.2(7)
C(45)	C(50)	C(49)	C(48)	-40(1)	C(45)	C(51)	C(52)	C(53)	173(1)
C(45)	C(51)	C(56)	C(55)	-174(1)	C(46)	Pd(1)	C(45)	C(50)	-122(1)
C(46)	Pd(1)	C(45)	C(51)	119(1)	C(46)	Pd(1)	C(50)	C(49)	-80.8(8)
C(46)	C(45)	Pd(1)	C(50)	122(1)	C(46)	C(45)	C(50)	C(49)	36(1)
C(46)	C(45)	C(51)	C(52)	-41(1)	C(46)	C(45)	C(51)	C(56)	135(1)
C(46)	C(47)	C(48)	C(49)	-45(1)	C(47)	C(46)	Pd(1)	C(50)	83.9(9)
C(47)	C(46)	C(45)	C(50)	-41(1)	C(47)	C(46)	C(45)	C(51)	156(1)
C(47)	C(48)	C(49)	C(50)	43(1)	C(49)	C(50)	C(45)	C(51)	-160(1)

Table 7. Torsion Angles(°) (continued)

atom	atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	atom	angle
C(50)	Pd(1)	C(45)	C(51)	-117(1)	C(50)	C(45)	C(51)	C(52)	158(1)
C(50)	C(45)	C(51)	C(56)	-24(1)	C(51)	C(52)	C(53)	C(54)	2(1)
C(51)	C(56)	C(55)	C(54)	0(1)	C(52)	C(51)	C(56)	C(55)	2(1)
C(52)	C(53)	O(3)	C(57)	-6(1)	C(52)	C(53)	C(54)	C(55)	0(1)
C(53)	C(52)	C(51)	C(56)	-3(1)	C(53)	C(54)	O(4)	C(58)	170(1)
C(53)	C(54)	C(55)	C(56)	0(1)	C(54)	C(53)	O(3)	C(57)	169(1)
C(55)	C(54)	O(4)	C(58)	-7(2)	C(59)	C(60)	C(61)	C(62)	-1(5)
C(59)	C(64)	C(63)	C(62)	-6(4)	C(60)	C(59)	C(64)	C(63)	14(3)
C(60)	C(61)	C(62)	C(63)	10(7)	C(61)	C(60)	C(59)	C(64)	-11(3)
C(61)	C(62)	C(63)	C(64)	-7(6)					

Table 8. Non-bonded Contacts out to 3.60 Å

atom	atom	distance	ADC	atom	atom	distance	ADC
Cl(3)	F(3)	3.30(2)	64604	F(2)	C(16)	3.52(3)	1
F(3)	C(65)	3.48(3)	55603	F(5)	C(16)	3.50(2)	1
F(5)	C(14)	3.51(2)	1	F(5)	C(58)	3.55(3)	65604
F(6)	C(52)	3.32(2)	66402	O(1)	C(8)	3.28(2)	56502
O(2)	C(24)	3.57(1)	55401	O(3)	C(37)	3.51(2)	55703
O(3)	C(43)	3.51(2)	55601	O(4)	C(43)	3.47(1)	55601
C(3)	C(9)	3.59(2)	56502	C(13)	C(24)	3.60(2)	55401
C(37)	C(53)	3.58(2)	45703				

The ADC (atom designator code) specifies the position of an atom in a crystal. The 5-digit number shown in the table is a composite of three one-digit numbers and one two-digit number: TA (first digit) + TB (second digit) + TC (third digit) + SN (last two digits). TA, TB and TC are the crystal lattice translation digits along cell edges a, b and c. A translation digit of 5 indicates the origin unit cell. If TA = 4, this indicates a translation of one unit cell length along the a-axis in the negative direction. Each translation digit can range in value from 1 to 9 and thus ± 4 lattice translations from the origin (TA=5, TB=5, TC=5) can be represented.

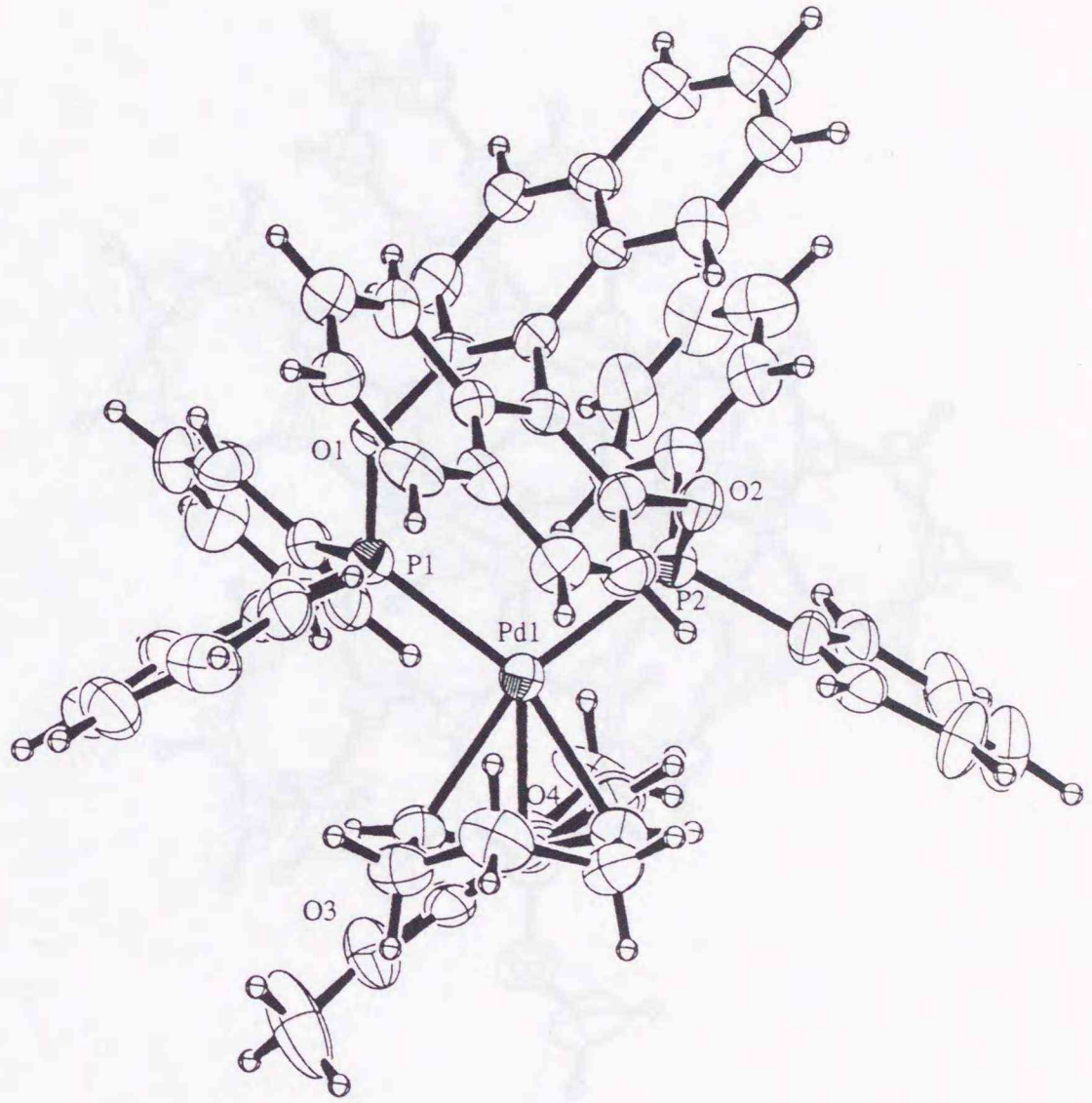
The SN, or symmetry operator number, refers to the number of the symmetry operator used to generate the coordinates of the target atom. A list of symmetry operators relevant to this structure are given below.

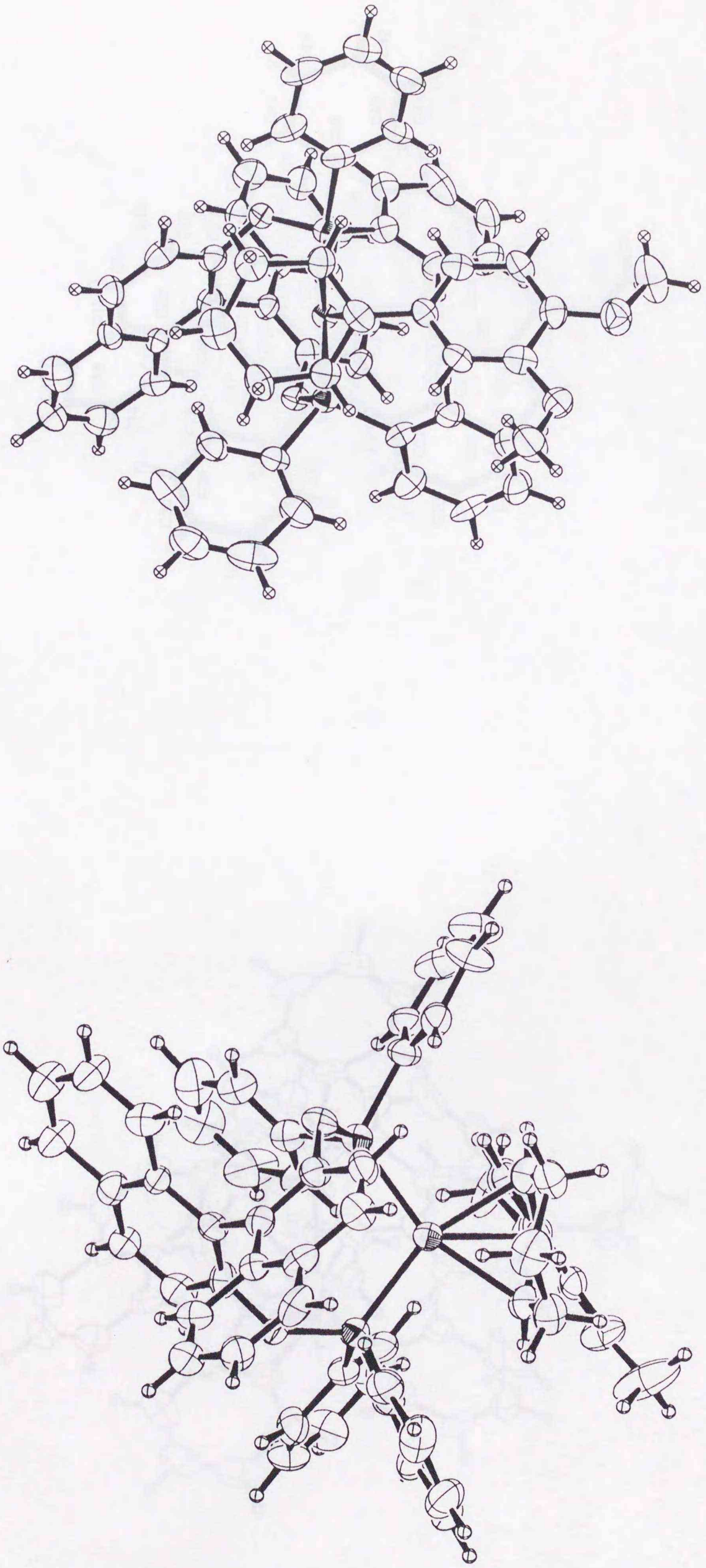
For a given intermolecular contact, the first atom (origin atom) is located in the origin unit cell and its position can be generated using the identity operator (SN=1). Thus, the ADC for an origin atom is always 55501. The position of the second atom (target atom) can be generated using the ADC and the coordinates of the atom in the parameter table. For example, an ADC of 47502 refers to the target atom moved through symmetry operator two, then translated -1 cell translations along the a axis, +2 cell translations along the b axis, and 0 cell translations along the c axis.

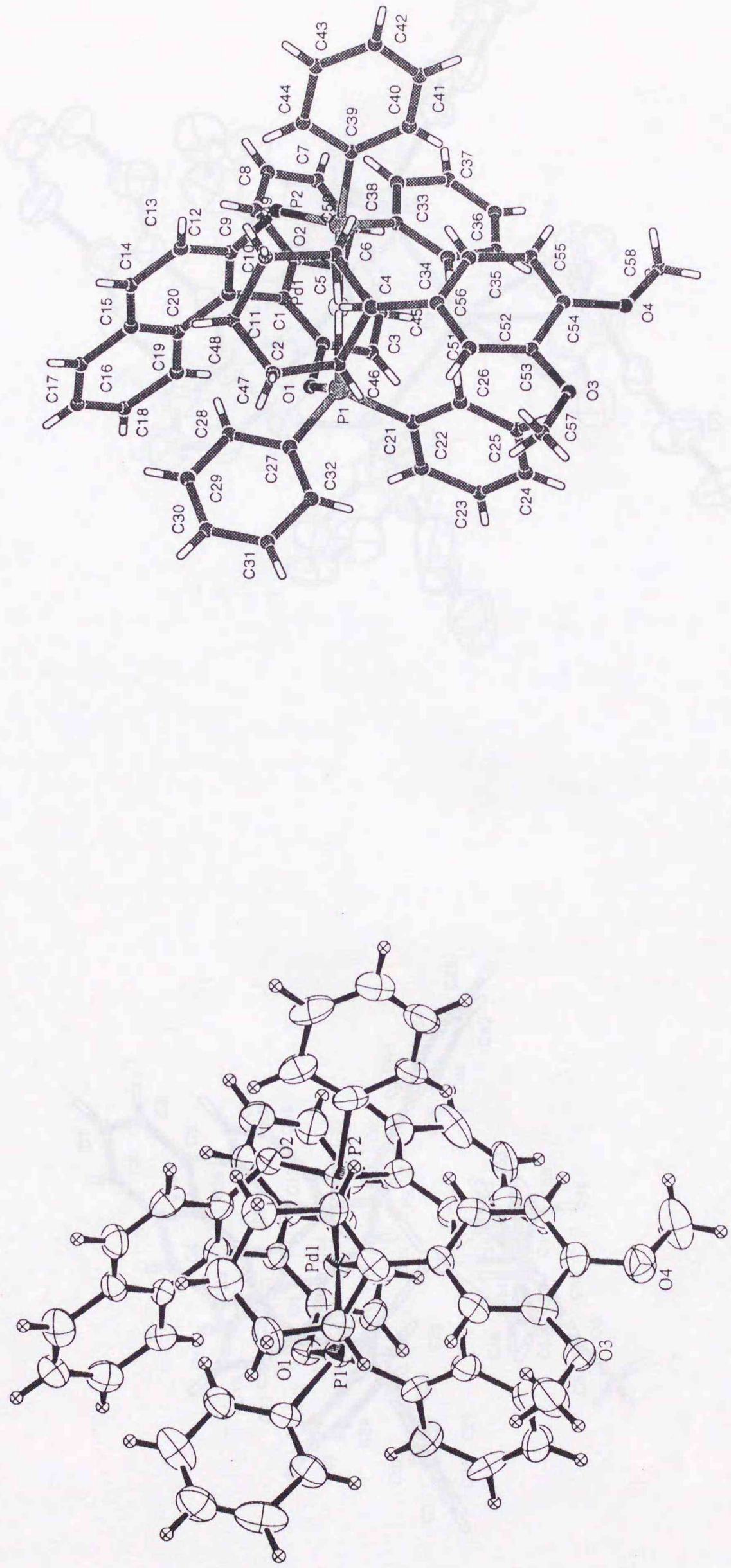
An ADC of 1 indicates an intermolecular contact between two fragments (eg. cation and anion) that reside in the same asymmetric unit.

Symmetry Operators:

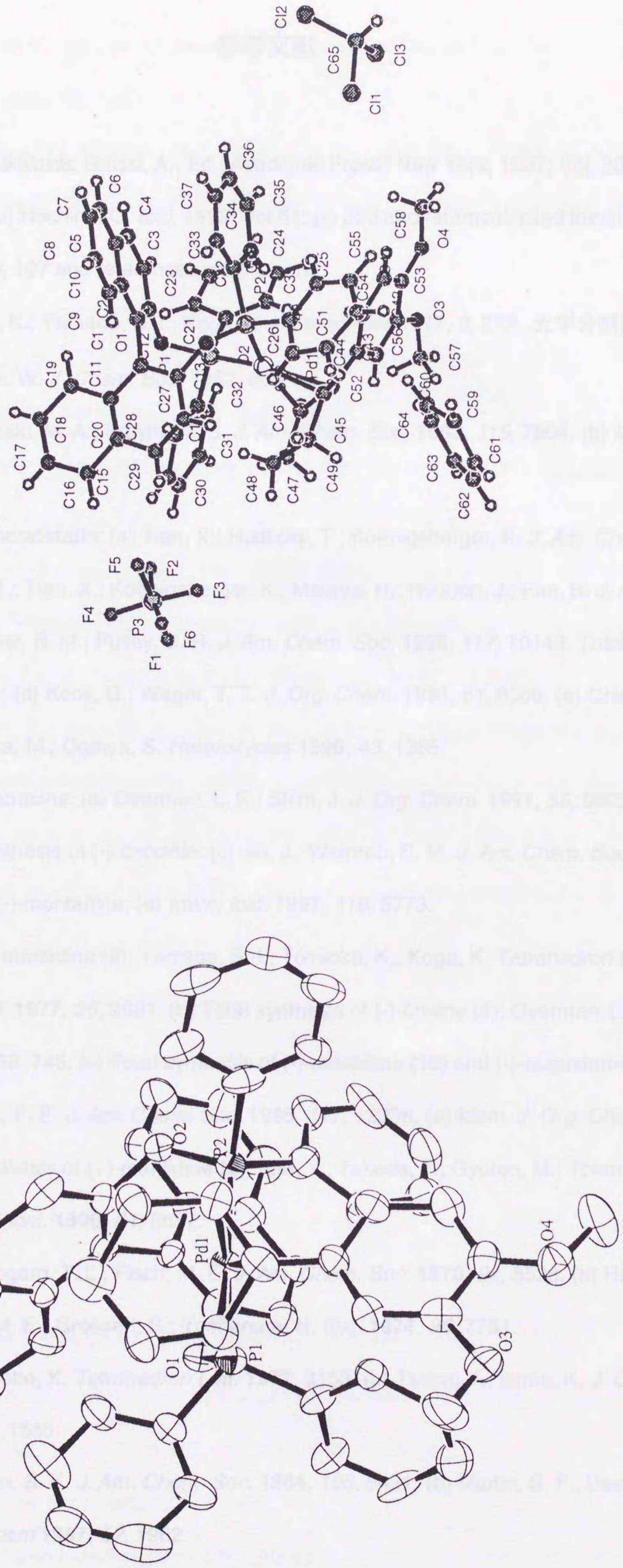
(1)	X,	Y,	Z	(2)	1/2-X,	-Y,	1/2+Z
(3)	1/2+X,	1/2-Y,	-Z	(4)	-X,	1/2+Y,	1/2-Z






C43
C42
C44
C40
C41
C39
C8
C7
C37
C38
C33
C36
C13
C12
C9
P2
O2
C6
C55
C14
C10
C5
C4
C34
C35
C58
C15
C20
Pd1
C11
C1
C56
O4
C45
C3
C51
C52
C54
C48
C2
C19
C16
C47
O1
C46
C26
C53
C17
C18
P1
O3
C28
C21
C22
C25
C57
C27
C32
C29
C24
C30
C23
C31
O2
P2
Pd1
O4
O1
P1
O3


O2
P2
Pd1
O4
O1
P1
O3
C42
C41
C43
C40
C44
C39
C7
C8
C37
C38
C33
O2
C9
C6
C10
C36
C12
C13
C55
C50
C58
P2
C49
C5
C4
C35
C34
C51
O4
C3
Pd1
C14
C53
O1
P1
C2
C19
C18
C17
C22
C25
C26
C46
C54
O3
C57
C24
C27
C29
C23
C32
C30
C31


Cl2
C65
Cl3
Cl1
C36
C37
C6
C7
C4
C8
C5
C3
C33
C34
C35
C24
C58
O4
C10
C23
C55
C9
C1
C21
C54
C53
O3
O1
C26
C51
C44
C57
C11
C19
C27
C32
C52
C56
C18
C46
C59
C20
C28
C31
C45
C64
C17
C15
C29
C48
C49
C63
C61
C16
C30
C47
C62
F5
F2
F3
F4
P3
F6
F1
O2
P2
Pd1
O4
O1
P1
O3

参考文献

1. (a) Martin, S. F. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1987; Vol. 30; pp 251 and references sited therin. (b) Hoshino, O. *Ibid.* 1998; Vol 51; pp 323 and refernces sited therin. (c) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 107 and references sited therin.

2. (a) Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.-I.; Koga, K. *Heterocycles* **1977**, *8*, 277. 光学分割による合成： (b) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 806.

3. (a) Schultz, A. G.; Holoboski, M. A.; Smyth, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7904. (b) *Idem. Ibid.* **1996**, *118*, 6210.

4. Total synthesis of (+)-pancratistatin: (a) Tian, X.; Hudlicky, T.; Koenigsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3643. (b) Hudlicky, T.; Tian, X.; Koenigsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.; Fan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10752. (c) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10143. Total synthesis of (+)-7-deoxypancratistatin: (d) Keck, G.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8366. (e) Chida, N.; Jitsuoka, M.; Yamamoto, Y.; Otsuka, M.; Ogawa, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1385.

5. Total synthesis of (-)-pancracine: (a) Overman, L. E.; Shim, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5005. (b) *Idem. Ibid.* **1993**, *58*, 4662. Total synthesis of (-)-coccinin: (c) Jin, J.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2050. Total synthesis of (-)-montanine: (d) *Idem. Ibid.* **1997**, *119*, 5773.

6. (a) Total synthesis of (+)-maritidine (**9**): Yamada, S.-I.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 57; *Idem. Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2681. (b) Total synthesis of (-)-crinine (**2**): Overman, L. E.; Sugai, S. *Helv. Chem. Acta* **1985**, *68*, 745. (c) Total synthesis of (-)-amabiline (**10**) and (-)-augustamine (**11**): (d) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12336. (e) *Idem. J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3607. (f) Formal total synthesis of (+)-maritidine (**2**): Kita, Y.; Takeda, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857.

7. (a) Hendrickson, J. B.; Bogard, T. L.; Fisch, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5538. (b) Hendrickson, J. B.; Bogard, T. L.; Fisch, M. E.; Grossert, S.; Yoshimura, N. *Ibid.* **1974**, *96*, 7781.

8. (a) Tsuda, Y.; Ukai, A.; Isobe, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3153. (b) Tsuda. Y.; Isobe, K. *J. Chem. Soc., Chemm. Commun.* **1971**, 1555.

9. (a) Martin, S. F.; Davidsen, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6431. (b) Martin, S. F.; Davidsen, S. K.; Puckette, T. A. *J. Org. Chem* **1987**, *52*, 1962.

10. (a) Ishibashi, H.; Nakatani, H.; Iwatani, S.; Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Chem.*

Commun. **1989**, 1767. (b) Ishibashi, H.; Uemura, N.; Nakatani, H.; Okazaki, M.; Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2360.

11. Isolation of (+)-pretazettine (**1**): Wildman, W. C.; Bailey, D. T. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3749.

12. Jeffs, P. W. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Rodrigo, R. G. A., Ed.; Academic Press: New York, 1981; Vol. 19; pp 1.

13. Onyiriuka, O. S.; Jackson, A. H. *Israel J. of Chem.* **1978**, *17*, 185.

14. Wildman, W. C.; Bailey, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 150.

15. Isobe, K.; Taga, J.; Tsuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2331.

16. (a) Danishefsky, S.; Morris, J.; Mullen, G.; Gammill, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2838. (b) *Idem. Ibid.* **1982**, *104*, 7591.

17. White, J. D.; Chong, W. K. M.; Thirring, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2300.

18. Overman, L. E.; Wild, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 647.

19. Abelman, M. M.; Overman, L. E.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6959.

20. (a) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3664. (b) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Ahmed, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12848.

21. Pearson, W. H.; Postich, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662. また詳細は省略するが、Baldwin らはモデル実験として、分子内ナイトレンーアルケンの環化付加により５－５骨格を構築している. Baldwin, S. W.; Aube, J.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6546.

22. 最近の総説：(a) Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: Weinheim, 1993 and references cited therin. (b) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395 and references sited therin. アリル位アミノ化に関する最近の総説：(c) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.

23. Mori, M.; Kuroda, S.; Zhang, C.-S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3263. 黒田慎二、修士論文、1996年、北海道大学.

24. 不斉４級炭素の構築に関する最近の総説: Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, 2037.

25. 最近の総説: (a) Snider, B. B. In *Conprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2; pp 527. (b) *Idem. Ibid.* Vol. 5; pp 1.

26. Strauss, H. F.; Wiechers, A. *Tetrahedron* **1978**, 127.

27. 最近の総説: Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts*; John Willy & Sons: Chicester, 1995. 辻二郎著、遷移金属が拓く有機合成、化学同人、1997 年.

28. Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.

29. (a) Hata,, G.; Takahashi, K.; Miyake, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1392. (b) Atkins, K. E.; Walker, W. E.; Manyik, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821.

30. Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.

31. (a) 炭酸エステルに関する最近の総説： Shaikh, A.-A. G.; Sivaram, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951. (b) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1797. (c) Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199. (d) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.

32. Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. In *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Ed,; John Wiley and Sons: New York, 1988; Vol. 18; pp 249.

33. Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1090.

34. Gais, H.-J.; Eichelmann, H.; Spalthoff, N.; Gerhards, F.; Frank, M.; Raabe, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 235.

35. (a) Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C. *J. Chem. Soc., Commun.* **1998**, 2321. (b) Added in proof: Ramdeehul, S.; Dierkes, P.; Aguado, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3118.

36. (a) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663 (90% ee). (b) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. R.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033 (using [Pd(*S*,*S*)-chiraphos(allyl)]BF_4 as a catalyst, 20% ee).

37. (a) Togni, A.; Rihs, G.; Pregosin, P. S.; Ammann, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 723. (b) Farrar, D. H.; Payne, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1085**, *107*, 2054. (c) Sprintz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523. (d) Yamaguchi, M.; Yabuki, M.; Yamagishi, T.; Sakai, K.; Tsubomura, T. *Chemm. Lett.* **1996**, 241.

38. Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.

39. (a) Grennberg, H.; Langer, V.; Bäckball, J.-E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1190. (b) Kudis, S.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3047. (c) Dierkes, P.; Ramdeehul, S.; Barloy, L.; Cian, A. D.; Fischer, J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3116.

40. Ohsuka, A.; Wardhana, T. W.; Kurosawa, H.; Ikeda, I. *Organometallics* **1997**, *16*, 3038.

41. Trost, B. M.; Organ, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10320.

42. 光学活性体: Yamada, O.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7747.

43. Fadel, A.; Yefsah, R.; Salaün, J. *Synthesis* **1987**, 37.

44. Csuzdi, E.; Pallagi, I.; Jerkovich, G.; Sólyom, S. *Synlett* **1994**, 429.

45. Barton, D. H. R.; Jacob, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1331.

46. (a) Corey, E. J.; Fleet, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4499. (b) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *21*, 1357.

47. Whitlock, H. W.; Smith, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*. 3600.

48. Tsuda, T.; Kashiwaba, N.; Kumar, V. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3023.

49. Isolations of (+)-crinamine (**34**): (a) Mason, L. H.; Puschett, E. R.; Wildman, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1253. b) Kobayashi, S.; Tokumoto, T.; Kihara, M.; Imakura, Y.; Shingu, T.; Taira, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3015.

50. Greene, A. E.; Drian, C. L.; Crabbe, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7583.

51. Ohno, K.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4405.

52. Arnarp, J.; Kenne, L.; Lindberg, B.; Lönngren, J. *Carbohydrate Res.* **1975**, *44*, C5.

53. Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Mohanty, J. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3619.

54. Schmidhammer, H; Brossi, A. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 3055.

55. Isolations of (–)-haemanthidine (**40**): (a) Boit, H. G. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1339. (b) Takagi, S.; Yamaki, M. *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 617; *Chemical Abstr.* **81**, 74924y.

56. Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7586.

57. Grubbs, R. H.; DeVries, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *26*, 1879.

58. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2932.

59. Sonnenberg, J.; Winsterin, S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 748.

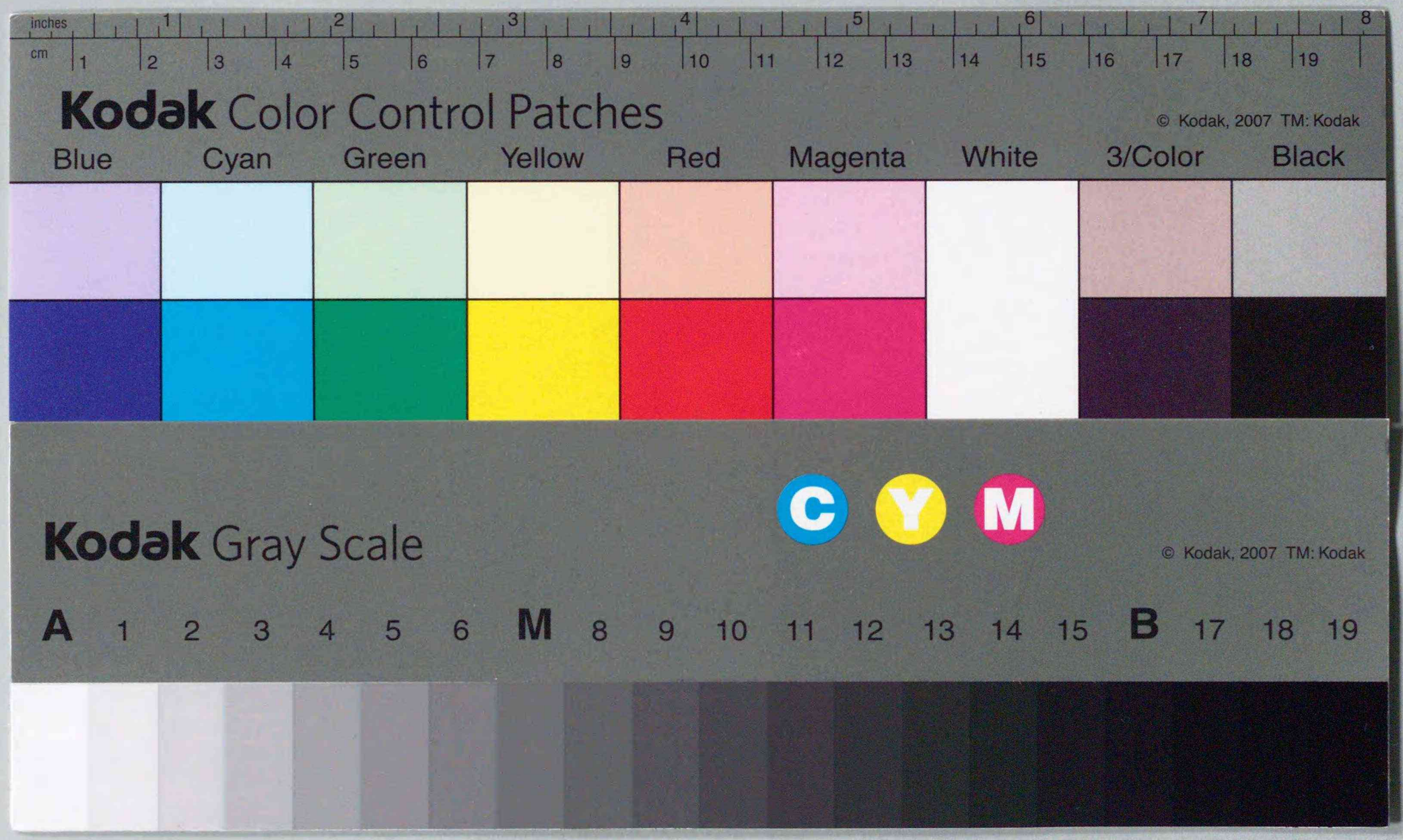
60. Marchant, J.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Queiroz, M. *J.* R. P.; Raposo, M. M.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1879.

61. Wender, P. A.; Erhardt, J. M.; Letendre, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2114.

62. Abe, I.; Fujimoto, N.; Nakahara, T. *Chemm. Lett.* **1995**, 113.

63. Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191.

64. Soai, K.; Kawase, Y.; Oshio, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1613.


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