

二座配位型キラルリチウムアミドを用いた  
4-置換シクロヘキサノン類の  
不斉脱プロトン化反応の立体化学

鳥山 正晴

二座配位型キラルリチウムアミドを用いた  
4-置換シクロヘキサノン類の  
不斉脱プロトン化反応の立体化学

鳥山 正晴

# 目 次

序論	1
第1章 背景と目的	
第1節 背景	2
第2節 二座配位型キラルリチウムアミドを用いた 4-置換シクロヘキサノン類の不斉脱プロトン化反応	5
第3節 リチウムアミド類の溶液中での構造	11
第4節 目的	13
第2章 二座配位型キラルアミンの合成	
第1節 Aryl基を有する二座配位型キラルアミンの合成	15
第2節 Alkyl基を有する二座配位型キラルアミンの合成	30
第3章 不斉脱プロトン化反応の方法	
第1節 トリメチルシリルエノールエーテル 6a-6d の 光学純度の決定	31
第2節 脱プロトン化反応の方法	32
第4章 不斉脱プロトン化反応の結果	
第1節 Aryl基を有する二座配位型キラルリチウムアミドを 用いた不斉脱プロトン化反応	34
第2節 Alkyl基を有する二座配位型キラルリチウムアミドを 用いた不斉脱プロトン化反応	46
第3節 2,6-ジメチルピペリジノ基及び2,2,6,6-テトラメチル ピペリジノ基を有するキラルリチウムアミドを用いた 不斉脱プロトン化反応	50
第4節 各種溶媒中に於ける不斉脱プロトン化反応と HMPAの添加効果	53

## 第5章 不斉脱プロトン化反応の立体化学

第1節 不斉脱プロトン化反応の遷移状態に関する考察	55
第2節 不斉脱プロトン化反応に於けるリチウムアミドの溶液構造	59
第3節 脱プロトン化反応の選択性と会合状態の比較検討	65
第4節 不斉脱プロトン化反応の立体化学的機構に関する考察	67

結論	68
----	----

実験の部	69
------	----

キラルアミンの合成	71
不斉脱プロトン化反応	192
NMRデータ	295
X線結晶構造解析データ	298

引用文献	330
------	-----

## 謝辞



## 序論

不斉合成反応は、今日、有機合成化学の中で最も研究の活発な分野の一つである。これは、有機合成化学に於いて、この分野が未だ発展途上にある極めて魅力的な分野である為であり、また、キラルな構造の医薬、農薬、食品等に於いて光学活性体の必要性が増大し、欲しいものだけを立体選択的に効率よく合成することが益々重要になってきているという背景もある。

不斉合成反応は、ジアステレオ選択的な不斉合成反応とエナンチオ選択的な不斉合成反応とに大別される。後者は前者とは異なり、反応基質と不斉源との間の共有結合の形成と切断を必要としない、つまり、不斉誘起が分子間で行われる為、効率のよい方法ではあるが、反応の遷移状態に於いて反応環境（反応剤相互の空間的配置や接近方向の制限等）を如何にコントロールするかなど困難な面も多い。しかし、その反面、不斉源の着脱という複雑な操作が不要であり、また、触媒的不斉合成反応へと展開しうる可能性をも秘めている。

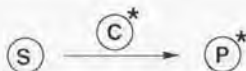
以上のことを踏まえ、当教室ではエナンチオ選択的脱プロトン化反応の研究を行ってきた。カルボニル化合物を塩基によって脱プロトン化して得られるエノラートアニオンは、有機合成化学に於ける最も基本的な化学種であり、この中間体を經由して、様々な反応が行われる膨大な背景を持っている。この為、キラルなリチウムアミドを用いてエナンチオ選択的にエノラートアニオンを合成することは不斉合成反応に於いて重要であり、また、立体化学的な反応機構を解明することは有機合成化学上極めて意義深い事と考える。

### Asymmetric Synthesis

#### 1) Diastereoselective Asymmetric Induction (Intramolecular)



#### 2) Enantioselective Asymmetric Induction (Intermolecular)



$\textcircled{\text{S}}$  : Substrate

$\textcircled{\text{C}}^*$  : Chiral Auxiliary

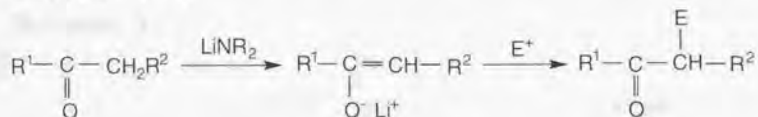
$\textcircled{\text{P}}^*$  : Product

# 第1章＜背景と目的＞

## 第1節 背景

リチウムジイソプロピルアミド(LDA)が R. Levine 等によって初めて用いられて以来<sup>1)</sup>、これに代表されるリチウムジアルキルアミド類は調製の容易な求核性の弱い強塩基として合成反応に広く用いられている。一方、ケトン、エステル、アミド等のカルボニル化合物の $\alpha$ 位の脱プロトン化により生成するエノラートアニオンと種々の求電子試薬との反応(アルキル化反応、アルドール反応、マイケル反応等)は有機合成化学の最も基本的な反応であり、膨大な背景を有している (Scheme 1-1)。

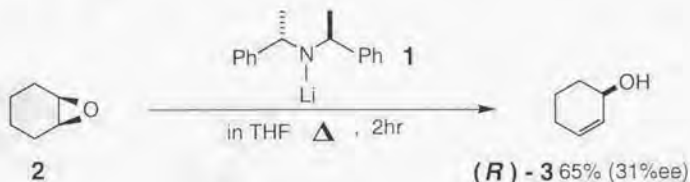
Scheme 1-1



このような理由からこれらのリチウムアミド類をキラルな構造とし、強塩基、更には不斉源として機能させるエナンチオ選択的な不斉合成反応が近年急速に展開されるようになった。

1980 年、J.K. Whitesell 等は、分子内に対称面を有するプロキラルなシクロヘキセンオキシド **2** をキラルリチウムアミド **1** を用いて脱プロトン化反応を行うと、対応する(*R*)-シクロヘキセノール **3** が化学収率 65%、不斉収率 31% ee で得られることを報告した<sup>2)</sup> (Scheme 1-2)。

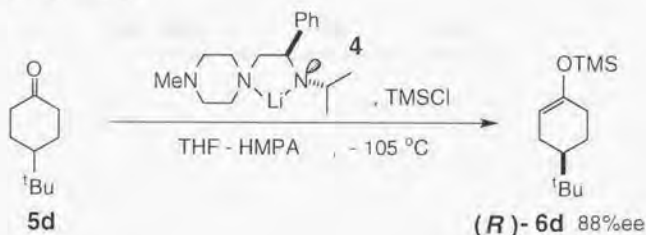
Scheme 1-2



この結果はキラルなリチウムアミドを用いたエナンチオ選択的な脱プロトン化反応の最初の例として高く評価されており、その後この分野での研究は活発に続けられている<sup>3), 4)</sup>。

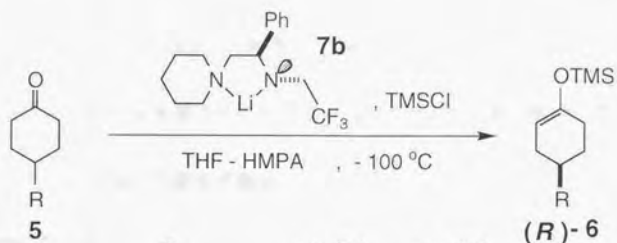
当教室では分子内に対称面を有するプロキラルな 4-置換シクロヘキサノン **5** を基質とし、これを種々のキラルリチウムアミドを用いて脱プロトン化反応を行い検討してきた。生成したリチウムエノラートのラセミ化をできるだけ防ぐために反応は過剰の塩化トリメチルシリル(TMSCl)の存在下(Corey の internal quench 法<sup>5)</sup>)で行い、生成物を対応するトリメチルシリルエノールエーテルとして単離した。その結果、白井等は 1986 年 4-*tert*-butylcyclohexanone **5d** の脱プロトン化反応を二座配位型キラルリチウムアミド **4** を用いて行い、THF-HMPA 中、-105℃に於いて 88%ee という高い不斉収率で対応するトリメチルシリルエノールエーテル(*R*)-**6d**が得られることを報告した<sup>6)</sup> (Scheme 1-3)。

Scheme 1-3



更にその後青木等は、アミド窒素上の置換基をトリフルオロエチル基に変換した二座配位型含フッ素キラルリチウムアミド **7b** を用いて各種の 4-置換シクロヘキサノン **5a**~**5d** の脱プロトン化反応を THF-HMPA 中、-100℃で行った結果、何れも 90%ee 以上の高い不斉収率で対応するトリメチルシリルエノールエーテル **6a**~**6d** を与えることを報告した<sup>7)</sup> (Table 1-1)。

Table 1 - 1



	R	c.y. (%)	o.y. (%)
<b>5a</b>	Me	76	94
<b>5b</b>	iPr	92	95
<b>5c</b>	Ph	95	93
<b>5d</b>	tBu	88	94



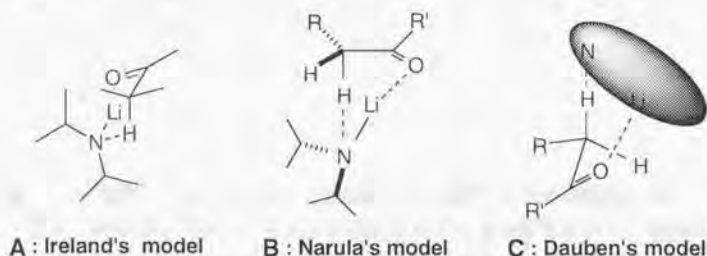
## 第2節 二座配位型キラルリチウムアミドを用いた4-置換シクロヘキサノ類の不斉脱プロトン化反応

### 2-1 脱プロトン化反応を考察する場合の前提条件

脱プロトン化反応を考察するに当たり、下記の二点が前提条件とされている。

#### 1. 脱プロトン化反応の遷移状態モデル

Figure 1-1



Ireland 等は LDA によるケトン及びエステルの脱プロトン化反応に於ける遷移状態ではカルボニル酸素がリチウムに配位し六員環椅子型遷移状態を経由すると提唱した<sup>8a)</sup> (Figure 1-1. A)。

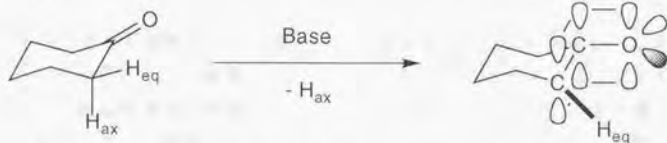
その後 Narula 等は Ireland モデルでは説明できない立体電子的な要請から、塩基は切断される C-H 結合軸に沿ってアプローチすると考え、(Figure 1-1. B)を提示した<sup>9)</sup>。更に Dauben 等は、溶液中でリチウムアミドが様々な会合状態で存在することに着目し、脱プロトン化反応に於いても単量体ではなく会合した多量体により反応が進行すると考察した<sup>10)</sup> (Figure 1-1. C)。

不斉脱プロトン化反応に於いても上記遷移状態モデルの中では主に Ireland モデルが前提となっている<sup>9)</sup>。

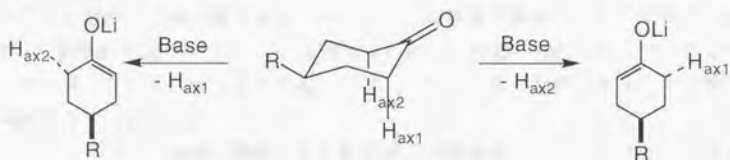
2. シクロヘキサノン類の脱プロトン化反応では、カルボニル基の  $\alpha$  位のアキシャルプロトン ( $H_{ax1}$ ,  $H_{ax2}$ ) が引き抜かれる (立体電子効果) (Scheme 1-5)。

一般にカルボニル化合物は (Scheme 1-4) に示す様にエノラートアニオン生成の際にカルボニル基の  $\pi$  軌道とオーバーラップできる様な C-H 結合上のプロトン  $H_{ax}$  の方が立体電子的効果により引き抜かれ易い事が知られている<sup>11)</sup>。

# Scheme 1-4



# Scheme 1-5



従って4-置換シクロヘキサノンを基質とした場合、4位の置換基によりシクロヘキサノンのコンフォメーションが固定されていると仮定すると、塩基により引き抜かれ得るプロトンは4位の置換基に対してトランスに位置し、尚且つ互いにエナンチオトピックな関係にある二つのアキシャルプロトン( $H_{ax1}$ ,  $H_{ax2}$ )に限定される (Scheme 1-5)。

## 2-2 二座配位型キラルリチウムアミドのデザイン

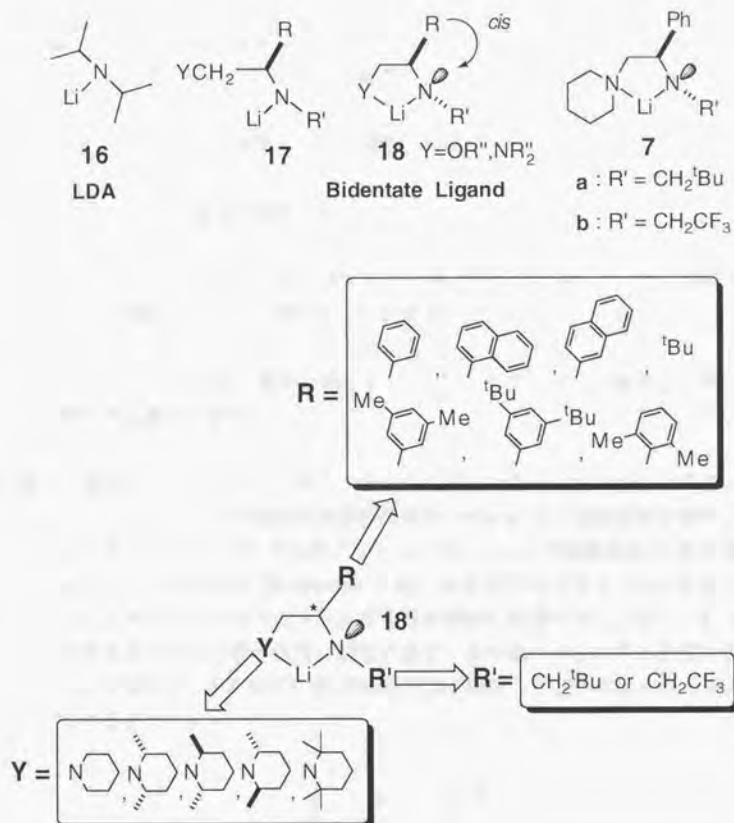
リチウムアミド類をキラルな構造とし、強塩基、更には不斉源としても機能させることを目的として開発されたキラルリチウムアミド **17** は、アミド窒素上に嵩高い置換基  $R'$  及び分岐したアルキル基を有する点で LDA **16** を模したものであるが、アミド窒素に結合した炭素が不斉炭素であることとその隣に置換基  $Y$  を持っていることで **16** とは異なっている。この置換基  $Y$  がリチウムに対する分子内配位子として機能すれば **17** は **18** に示す様な五員環キレート構造をとり、更に置換基  $R$  と  $R'$  は立体的な理由によりトランスに、従って置換基  $R$  とアミド窒素上の孤立電子対はシスとなり不斉窒素が構築されると期待される。**17** の置換基  $R'$  及び  $Y$  については当教室に於いて詳細に検討され、 $R'$  はネオペンチル基、トリフルオロエチル基、 $Y$  はピペリジノ基が有効であることが既に報告されている<sup>8c)</sup>。

しかし、アミド窒素に隣接した不斉炭素上の置換基についてはフェニル基の他数例検討されたのみである。これは出発原料として光学活性体が容易に入手できる場合を除きその合成が困難な為であるが、脱プロトン化反応に於ける不斉誘起の方向はこの不斉炭素の絶対配置によって決まるものであるから<sup>12)</sup>、この置換基を種々変換したキラルリチウムアミド類を用いた脱プロトン化反応の結果から得られる情報は、反応の立体化学を解明する上で不可欠であると考えられる。

キラルリチウムアミド **7** を用いた各種の 4-置換シクロヘキサノン類 **5a~5d** の不斉脱プロトン化反応では良好な結果が得られていることから、**7** のフェニル基を立体的に嵩高くしたキラルリチウムアミドがより良いエナンチオ選択性を示すと想定し、種々のキラルリチウムアミド類をデザイン、合成し、それらを用いた **5** の不斉脱プロトン化反応について検討した。

また、二座配位型キラルリチウムアミド類に於いて高い不斉誘起能を発現させる為には、前述した様に五員環キレート構造を構築させることが前提条件となっている。これを検証する為に不斉炭素上の置換基をフェニル基に固定し、分子内配位子として機能する置換基、即ちピペリジノ基を立体的に嵩高くしたキラルリチウムアミド類を合成し、同様の検討を行った (Figure 1-2)。

Figure 1 - 2





## 2-3 4-置換シクロヘキサノン類の脱プロトン化反応の メカニズムに於ける作業仮説

当教室では以下の様な作業仮説を基に不斉脱プロトン化反応のメカニズムについて検討してきた。下記にその詳細を示す。

- ① 18''に示す様に五員環キレート構造を形成する。
- ② 不斉なアミド窒素が構築される。
- ③ リチウムの tetravalency を満足させる為に空いた配座には THF, HMPA 等の外部配位子として機能する化合物( $L_1, L_2$ )が配位している。
- ④ 脱プロトン化反応の遷移状態に於いて、 $L_2$ とカルボニル酸素との間で配位子交換が起きる。
- ⑤ 4-置換シクロヘキサノンの二つのアキシャルプロトンがキラルリチウムアミドによって引き抜かれる遷移状態を Ireland の六員環遷移状態モデルで考察すると、それぞれのプロトンについて二つの遷移状態 **A**, **B** を想定することができる (Scheme 1-6)。A のモデルではシクロヘキサノンのエクアトリアルプロトンと芳香環が近傍に位置するのに対し、B のモデルでは大きな相互作用は想定できず、より低いエネルギー状態にあると予想され、反応は主に B の遷移状態を経由して進行するものと考えられる。

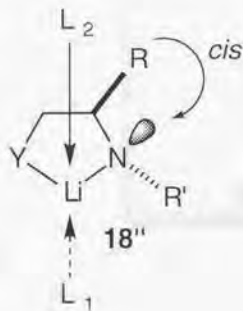
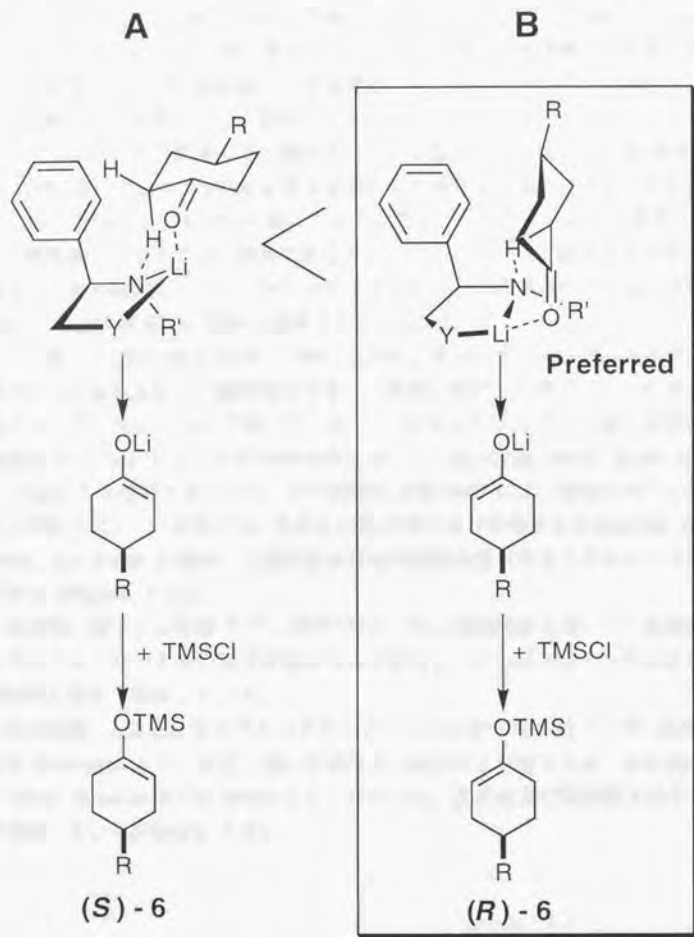


Figure 1 - 3



### 第3節 リチウムアミド類の溶液中での構造

大部分のリチウムアミド類はX線結晶構造解析の結果から、単量体ではなく cyclic type 又は ladder type の多量体として存在することが既に知られている<sup>13)</sup>。リチウムアミド類が溶液中に於いてどのような会合状態で存在するかに関する情報は、その初期段階での溶液構造と脱プロトン化反応から得られた結果を相関させて考察する上で重要であると考えられる。

リチウム化合物の溶液中での構造及び会合状態については Jackman 等が<sup>6</sup>Li, <sup>13</sup>C-NMR より<sup>14)</sup>、又 Seebach 等は凝固点降下測定法を用いてそれぞれ検討を行った<sup>15)</sup>。1987年、Jackman 等はリチウムアミドのリチウムを<sup>6</sup>Li、窒素を<sup>15</sup>N で二重標識し、リチウムと窒素の結合をカップリングとして捉え会合状態を観測する方法を開発した<sup>16)</sup>。これによりリチウムアミドの溶液中での会合状態が NMR によって直接的に容易に理解できるようになった。

また最近 Collum 等は LDA, LTMP, LHMDs 等のリチウムジアルキルアミド類の会合状態を上記の二重標識法を用いて詳細に検討し、脱プロトン化反応に於けるメカニズムについて論じている<sup>17)</sup>。即ちリチウムアミド類の会合種は MNDO から THF 中又は THF-HMPA 中に於いて、monomer, dimer, open dimer, ion triplet の4種類が考えられ、また実際に多核 NMR により確認されている。そこで脱プロトン化反応では、窒素上に孤立電子対が存在する monomer, open dimer, ion triplet を経由した環状又は鎖状の遷移状態が考えられるというものである (Figure 1-4)。

当教室に於いては佐藤<sup>3m), 18)</sup>、青木<sup>7)</sup>等がこの二重標識法を用いて二座配位型キラルリチウムアミドの溶液構造について検討し、不斉脱プロトン化反応の実験結果と併せて報告している。

その結果、二座配位型キラルリチウムアミド 7 は配位性の強い THF, DME 中では monomer として存在し高い反応性及び選択性を発現するが、配位性の弱い ether, toluene 中では dimer として存在し低い反応性及び選択性を示すことが判明している (Figure 1-5)。

Figure 1 - 4

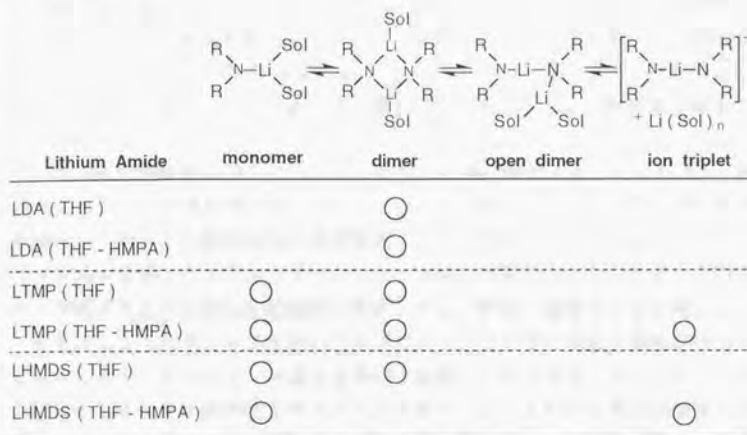
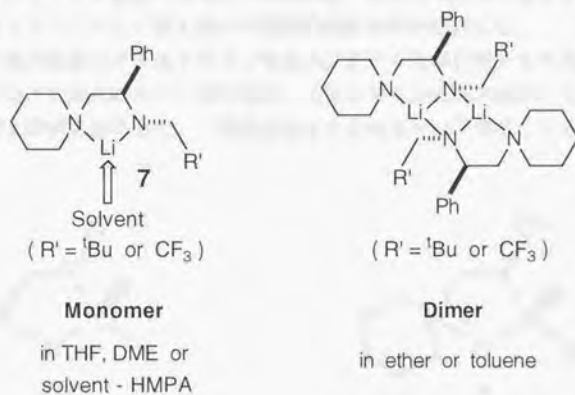


Figure 1 - 5





## 第4節 目的

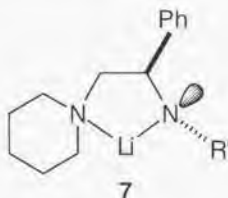
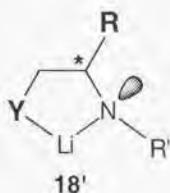
二座配位型キラルリチウムアミド **7** は THF 中分子内五員環キレート構造により固定された不斉場を有しており、また単量体として存在することが証明されている<sup>3m), 18)</sup>。従って **7** を modification したキラルリチウムアミドを用いた不斉脱プロトン化反応に於いては、その遷移状態を考察する上で好都合であると考えられる。

一方 **18'** の置換基 R' 及び Y については既に詳細に検討されているものの、置換基 R についての検討例は少ない。しかしながら脱プロトン化反応に於ける不斉誘起の方向はこの置換基 R の絶対配置によって決まるものであるから<sup>12)</sup>、この R を種々変換したキラルリチウムアミドを用いた脱プロトン化反応から得られる情報は反応の立体化学的機構を解明する上で非常に重要であると考えられる。

キラルリチウムアミド **7** を用いた脱プロトン化反応では良好な結果が得られていることから **7** のフェニル基を立体的に嵩高くしたキラルリチウムアミドがより良いエナント選択性を示すことが予想される。またこの反応の結果からはリチウムアミド-ケトン間の立体相互作用に関する新たな知見が得られることが期待され、延いては脱プロトン化反応の遷移状態に於ける不斉誘起のメカニズム解明にもつながるものと考えられる。

更に分子内配位子として機能する置換基 Y は不斉誘起に関してどのような役割を演じているのかを追求する為にこの置換基、即ちピペリジノ基を立体的に嵩高くしたりチウムアミド類を用いて同様の反応を行い検討した。

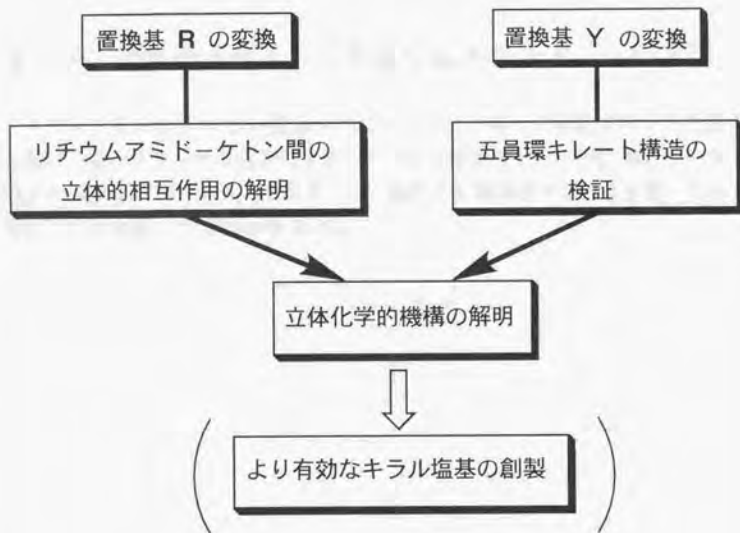
上記の検討結果は不斉脱プロトン化反応に於ける立体化学的な反応機構の解明、更には不斉誘起能及び一般性の高い有効なキラル塩基の創製にもつながるものと考え研究に着手した。研究目的をまとめると以下の様になる。



**a**: R' = CH<sub>2</sub><sup>1</sup>Bu

**b**: R' = CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

## 研究目的



## 第2章 <二座配位型キラルアミンの合成>

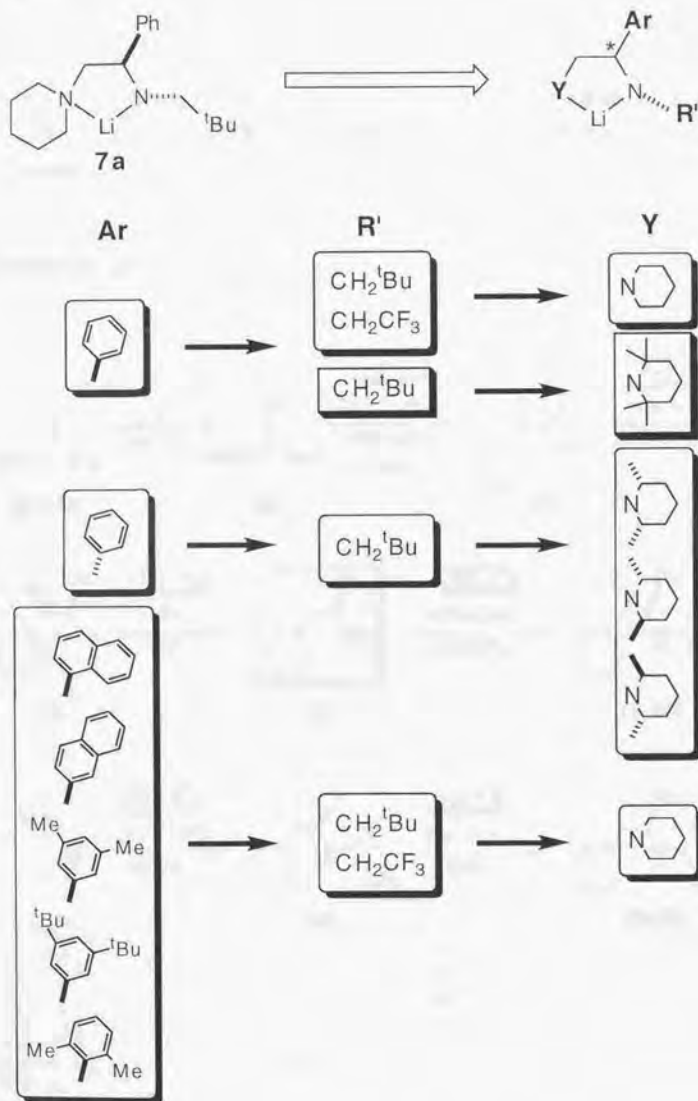
分子内五員環キレート構造の構築により固定された不斉場を有する二座配位型のキラルリチウムアミドがプロキラルな 4-置換シクロヘキサノン類の不斉脱プロトン化反応に於いて有効であり、またアミド窒素上の置換基はネオペンチル基及びトリフルオロエチル基が優れていることが既に報告されている<sup>79)</sup>。

そこで、これらを modification したキラルリチウムアミド類は光学活性なアミノ酸から白井<sup>19)</sup>等の方法により合成したキラルな二級アミンを *n*-BuLi にてリチオ化する事により調製した。

### 第1節 Aryl 基を有する二座配位型キラルアミンの合成

キラルアミンとしては 4-置換シクロヘキサノン類の不斉脱プロトン化反応に於いて高いエナンチオ選択性を示した **7a** を基本型とし、Aryl 基、アミド窒素上の置換基 R' 及び分子内配位子として機能する置換基 Y を種々変換したものをいくつか合成した (Figure 2-1)。

Figure 2 - 1



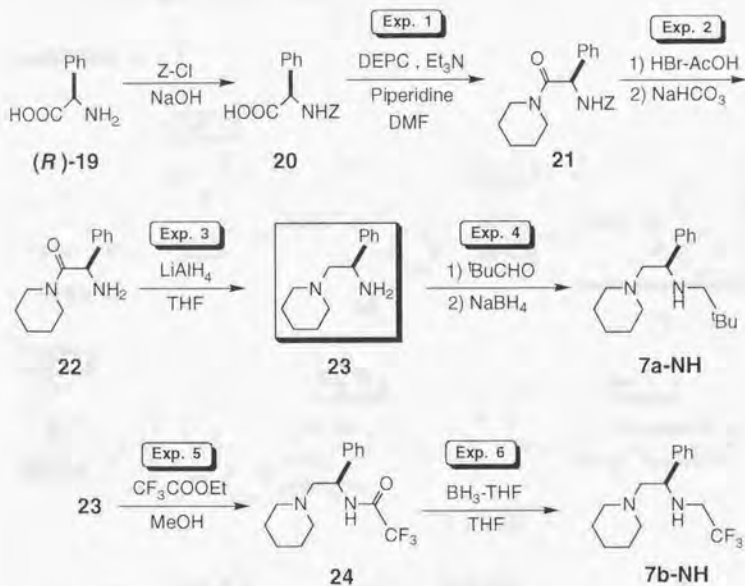


## 1-1 フェニル基を有する二座配位型キラルアミンの合成

### 1. (R)-(-)-フェニルグリシンから誘導した二座配位型キラルアミンの合成

キラルアミン **7-NH** は (R)-(-)-フェニルグリシン (**R**)-**19** から誘導したキラルなジアミン **23** より、当教室ですでに確立された手法<sup>19)</sup>により合成した (Scheme 2-1)。

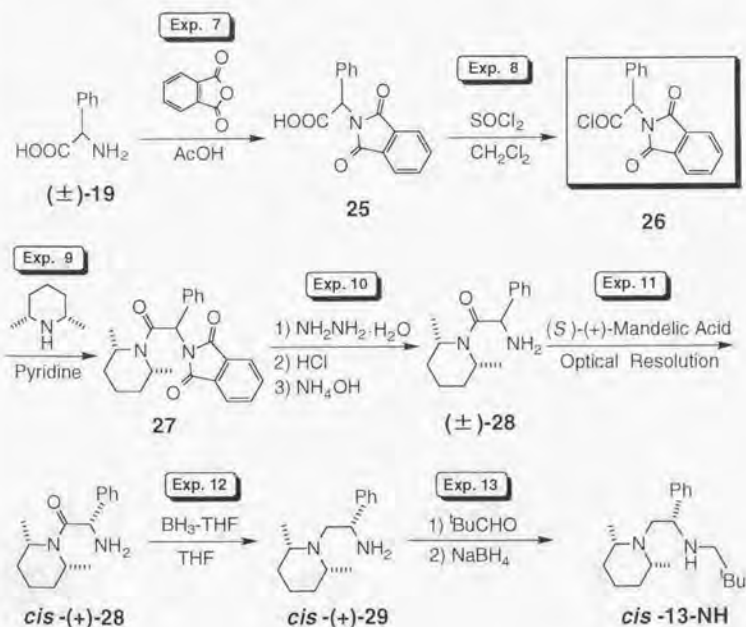
Scheme 2-1



## 2. DL-フェニルグリシンから誘導した二座配位型キラルアミンの合成

キラルアミン **cis-13-NH** はその合成過程に於いて通常の DEPC 縮合(Exp.1 と同様条件下)を行うとラセミ化してしまい、然も低収率であった。これは恐らく Z-phenylglycine **20** と DEPC との反応で生成した中間活性種が *cis*-2,6-ジメチルピペリジンとの縮合反応の際に、窒素原子の周りの立体障害の為反応が遅くなり中間活性種からの脱離が優先的に進行してしまい **20** からケテンを生成し、結果的にこれに *cis*-2,6-ジメチルピペリジンが付加した為にラセミ化したものと考えられる。そこで **cis-13-NH** は DL-フェニルグリシン(±)-**19** から誘導した酸塩化物 **26** と *cis*-2,6-ジメチルピペリジンとの反応から得られた **27** を脱フタロイル化し、アミド(±)-**28** とした後マンデル酸で光学分割後常法により合成し(Scheme 2-2)、光学純度は光学活性 HPLC を用いてチェックした。

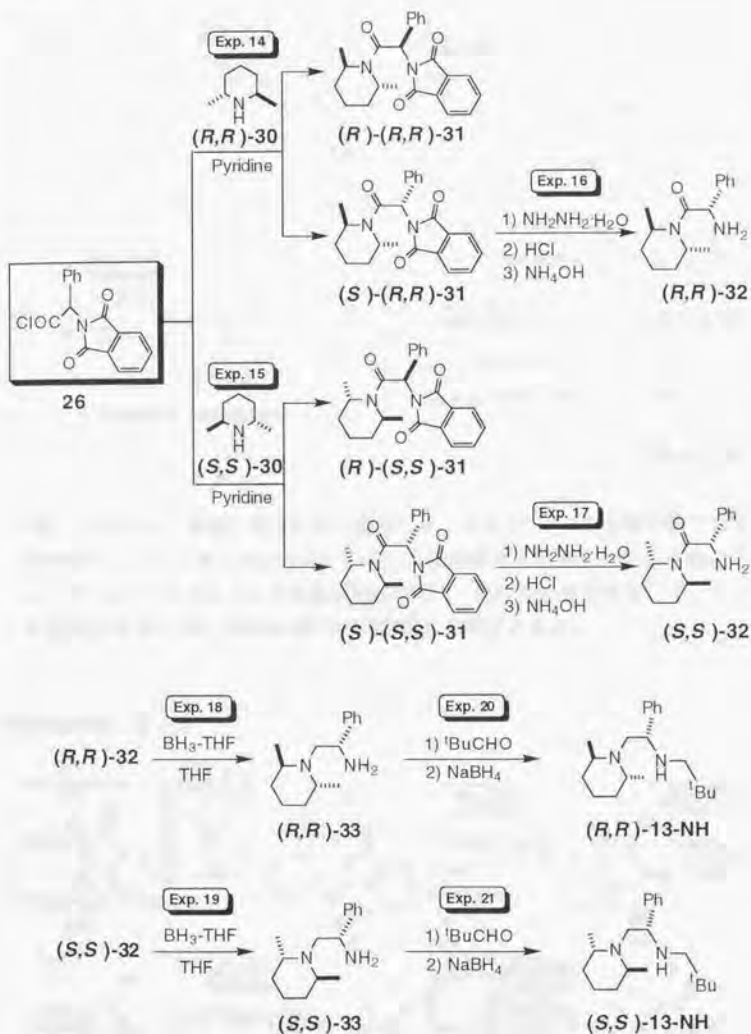
Scheme 2-2



また(*R,R*)-13-NH 及び(*S,S*)-13-NH は酸塩化物 26 と光学活性な *trans*-2,6-ジメチルピペリジン(*R,R*)-30 及び(*S,S*)-30 より誘導した4種の光学異性体 31 を全て分離した後常法により合成し(Scheme 2-3)、光学純度は光学活性 HPLC を用いてチェックした。

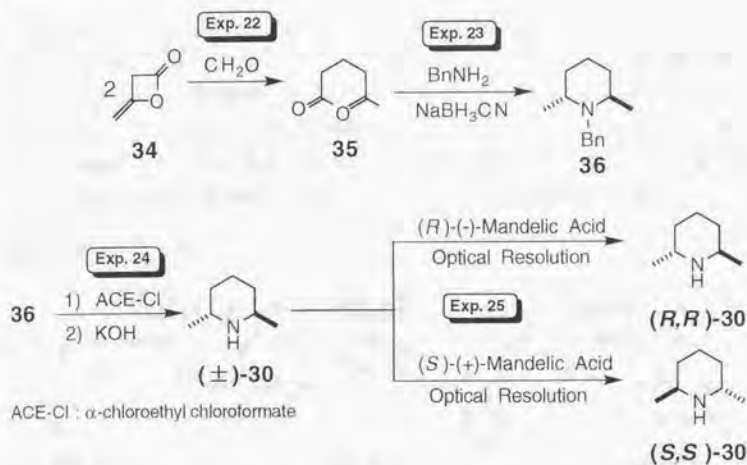
(*R,R*)-30 及び(*S,S*)-30 は当初 2,6-ルチジンの Bouveault-Blanc 還元を経て合成した(±)-30 を光学分割する経路を計画したが<sup>20)</sup>、低収率であった為文献<sup>21)</sup>に従いケテンダイマー34 から誘導したジケトン 35 の還元的アミノ化反応を経て合成した 36 を脱ベンジル化し、(±)-30 とした後マンデル酸で光学分割した(Scheme 2-4)。

# Scheme 2 - 3



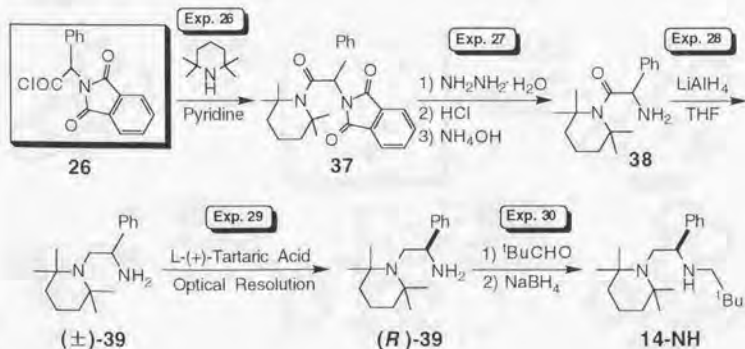


## Scheme 2 - 4



更に、14-NH は酸塩化物 26 から誘導したジアミン(±)-39 を酒石酸で光学分割後常法により合成し(Scheme 2-5)、光学純度は光学活性 HPLC を用いてチェックした。14-NH はその合成過程に於いて、 $\text{H}_2\text{O}$  1 分子を含有していることが元素分析及び MS, HRMS 等の測定結果から確認された。

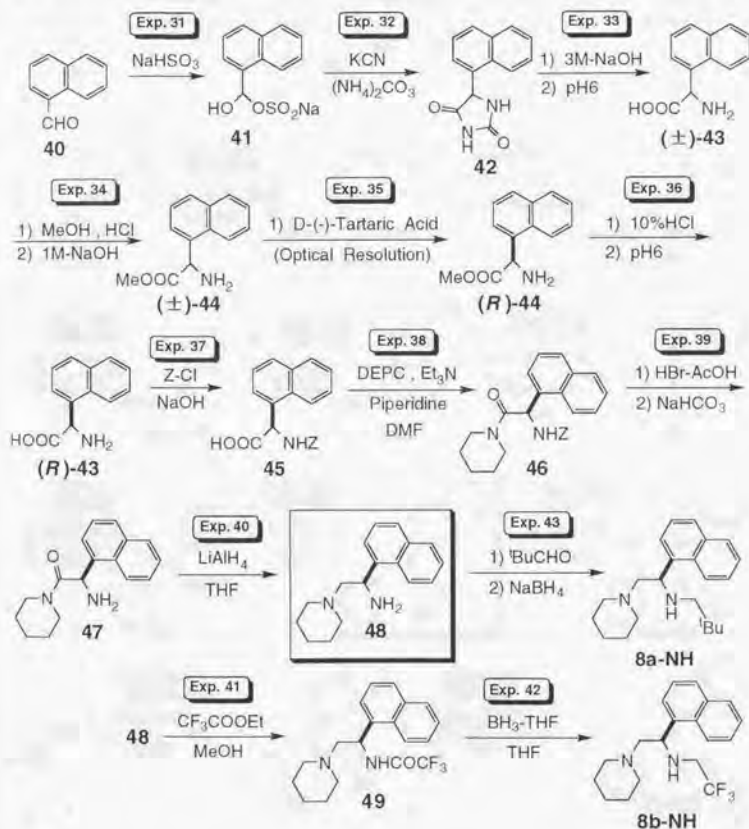
## Scheme 2 - 5



## 1-2 $\alpha$ -ナフチル基を有する二座配位型キラルアミン 8-NH の合成

キラルアミン 8-NH は S.E.Denmark<sup>22)</sup>等の方法により  $\alpha$ -ナフトアルデヒド 40 から誘導した  $\alpha$ -ナフチルグリシンメチルエステル(±)-44 を酒石酸を用いて光学分割を行い、酸処理により (R)-(-)-ナフチルグリシン (R)-43 としこれを出発原料とした。(R)-43 は光学純度が約 97% ee であり、このまま 45 に導きここで再結晶を行い光学純度を 99% 以上に高め、最終的なキラルアミン 8-NH の光学純度は光学活性 HPLC を用いてチェックした (Scheme 2-6)。

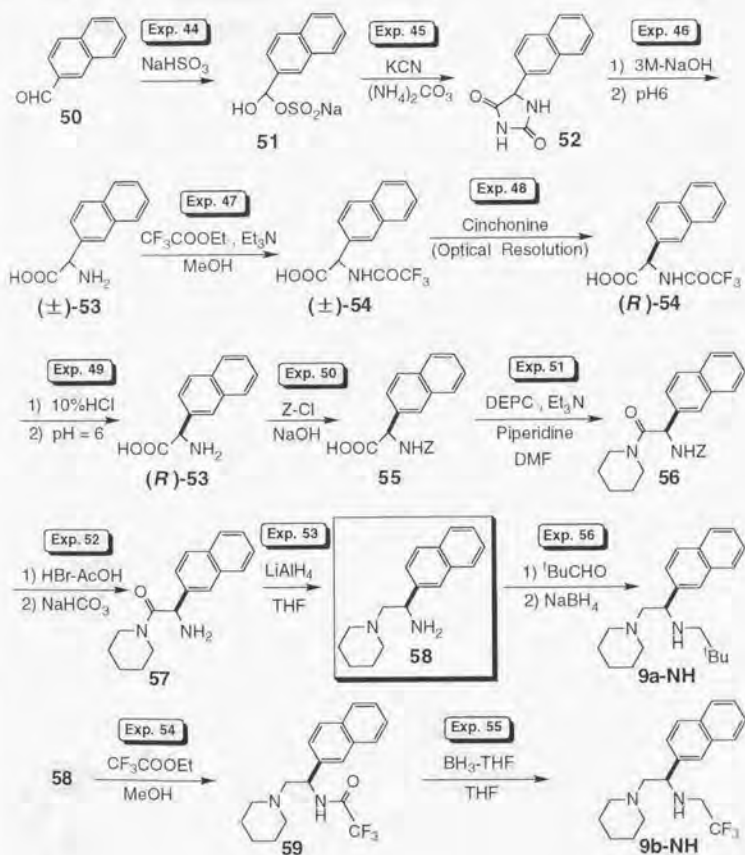
Scheme 2-6



# 1-3 $\beta$ -ナフチル基を有する二座配位型キラルアミン **9-NH** の合成

キラルアミン **9-NH** は(1-2)と同様にして誘導したアミノ酸(±)-**53**をトリフルオロアセチル化して(±)-**54**とし、これをシンコニンを用いて光学分割を行い(*R*)-**54**とした後常法により合成し(Scheme 2-7)。光学純度は光学活性 HPLC を用いてチェックした。

Scheme 2-7

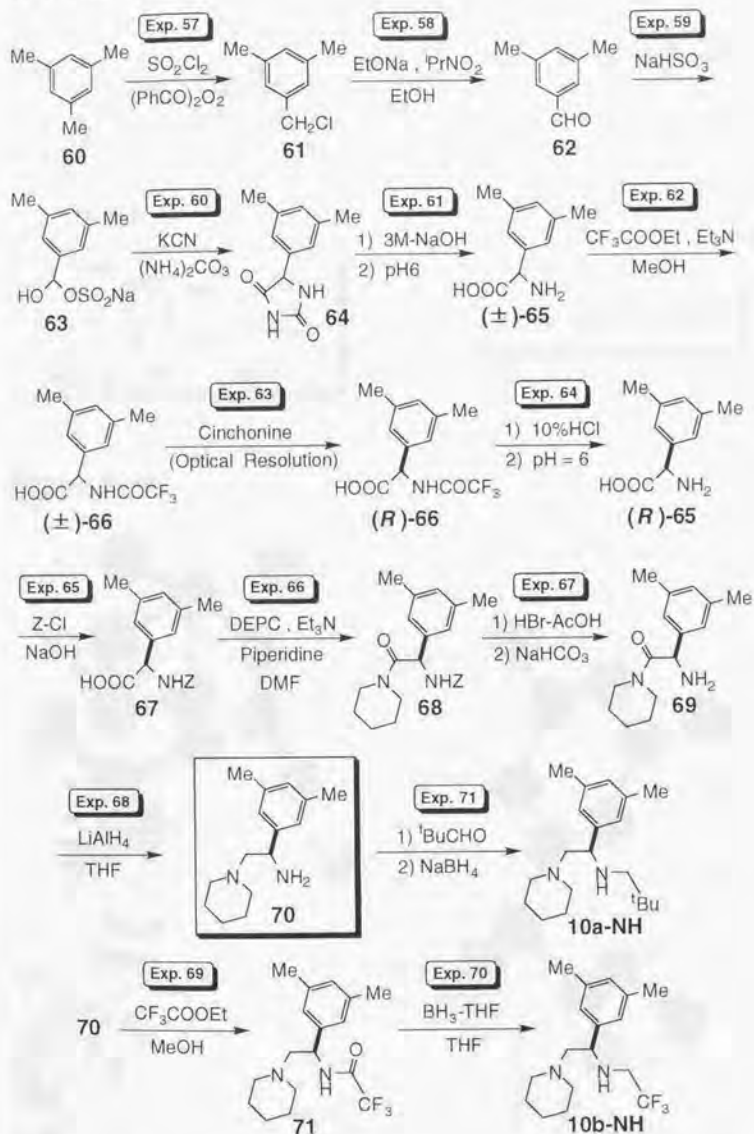


#### 1-4 3,5-ジメチルフェニル基を有する二座配位型キラルアミン 10-NH の合成

キラルアミン **10-NH** は文献<sup>23)</sup>に従いメシチレン **60** から誘導した 3,5-ジメチルベンズアルデヒド **62** より(1-3)に準じて合成し(Scheme 2-8)、光学純度は光学活性 HPLC を用いてチェックした。

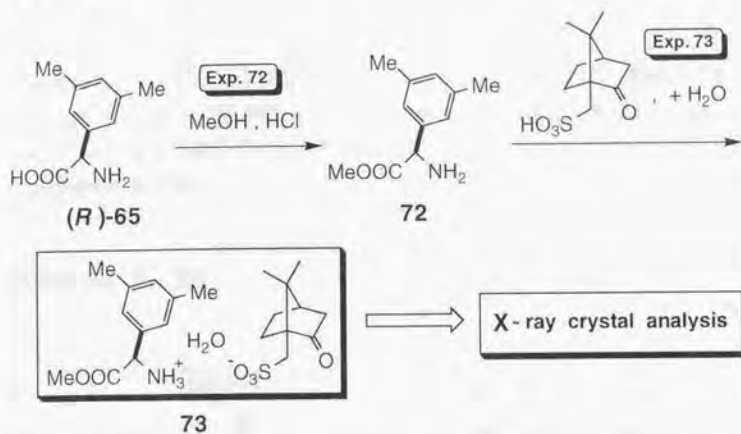
また、**10-NH** の絶対配置については合成中間体である光学活性なアミノ酸 (*R*)-**65** をメチルエステル **72** に誘導した後これを(1*S*)-(+)-10-カンファースルホン酸塩 **73** とし(Scheme 2-9)、X線結晶構造解析を行った結果 *R* 配置であることが確定した(Figure 2-2)。

# Scheme 2 - 8

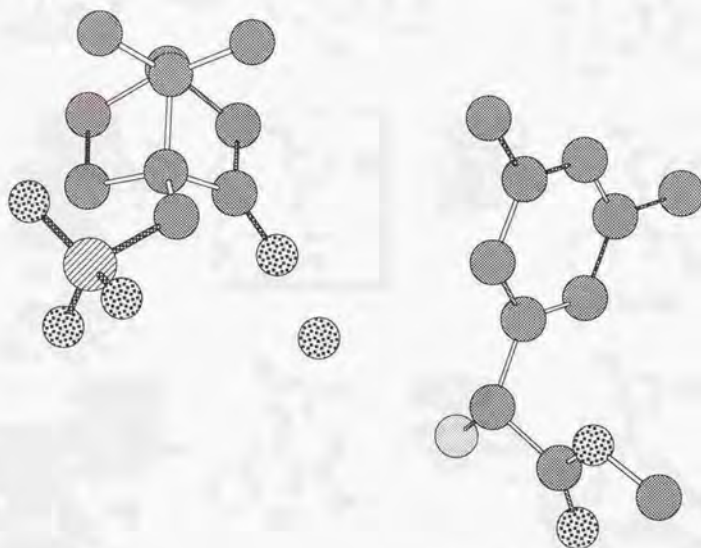




# Scheme 2 - 9



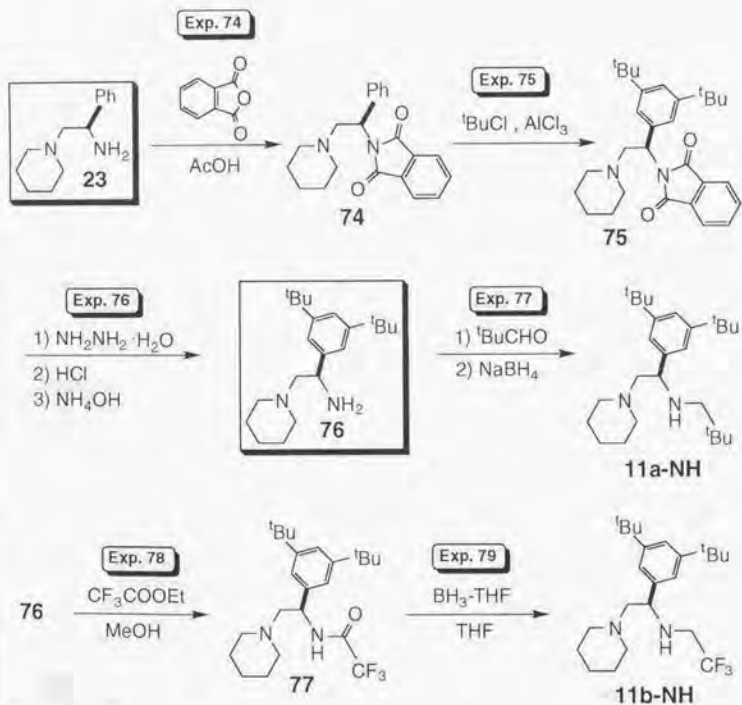
## Figure 2 - 2



1-5 3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を有する二座配位型  
キラルアミン11-NHの合成

キラルアミン11-NHは(*R*)-(-)-フェニルグリシン(*R*)-19から誘導したキラルなジアミン23を出発原料とし、山田<sup>24)</sup>等の方法に準じて合成した3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を有するキラルなジアミン76より常法に従って合成した(Scheme 2-10)。

Scheme 2-10

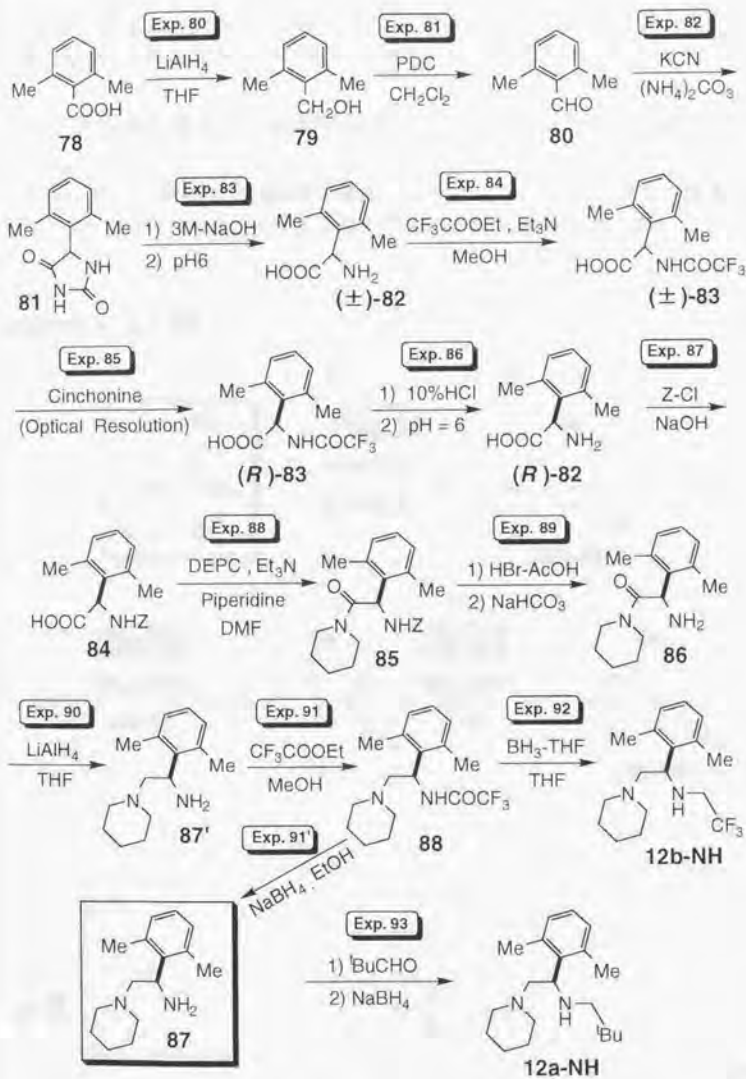


#### 1-6 2,6-ジメチルフェニル基を有する二座配位型キラルアミン 12-NH の合成

キラルアミン **12-NH** は 2,6-ジメチル安息香酸 **78** から誘導した 2,6-ジメチルベンズアルデヒド **80** より(1-3)に準じて合成し、まず **87'**を得た。**87'**は光学活性 HPLC 解析の結果光学純度が約 98%ee であった為トリフルオロアセチル化した後再結晶を行い光学純品 **88** とし、 $\text{BH}_3$ -THF 還元して **12b-NH** を得た。

また **12a-NH** は **88** を脱トリフルオロアセチル化し、光学純品 **87** とした後常法により合成した(Scheme 2-11)。

Scheme 2 - 11



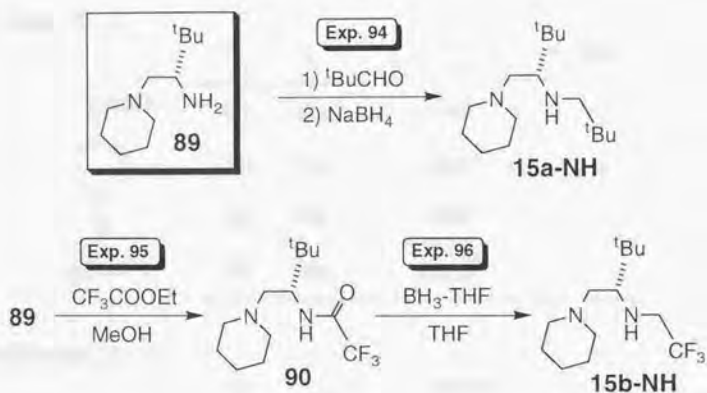
## 第2節 Alkyl 基を有する二座配位型キラルアミンの合成

7a の不斉炭素上のフェニル基を立体的に嵩高いアルキル基である *tert*-ブチル基に変換したキラルアミンについても合成した。

### *tert*-ブチル基を有する二座配位型キラルアミン 15-NH の合成

キラルアミン 15-NH は当教室の青木<sup>70)</sup>氏が(S)-(+)-*tert*-leucine から誘導したキラルなジアミン 89 より常法に準じて合成した(Scheme 2-12)。

Scheme 2-12



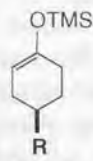


### 第3章 <不斉脱プロトン化反応の方法>

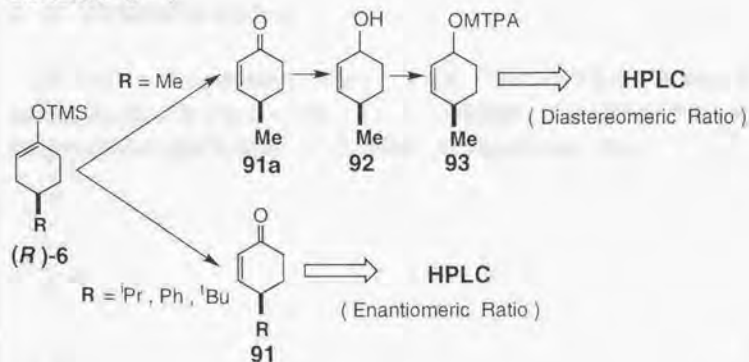
#### 第1節 トリメチルシリルエノールエーテル 6a~6d の 光学純度の決定

以前、当教室に於いて 4-*tert*-butyl-1-trimethylsilyloxy-1-cyclohexenone **6d** の絶対配置と光学純品である *S* 体の比旋光度を  $[\alpha]_{365}^{25} -216^{\circ}$  (PhH) と報告した<sup>6)</sup>。一方 Simpkins 等は 1989 年に上記の値ではなく  $[\alpha]_{365}^{25} -268^{\circ}$  (PhH) であると報告した<sup>3a, 6)</sup>。そこで当教室の青木<sup>7)</sup>等は旋光度既知の **6d** を対応するエノン **91d** に誘導し<sup>25)</sup>、それを光学活性 HPLC によりエナンチオマー比を求め (*R*)-**6d** の光学純品の比旋光度を決定するという信頼性の高い手法を用いて再検討し、他の 3 種の *R* 体シリルエノールエーテル **6a**~**6c** の光学純品の比旋光度についてもほぼ同様の方法により決定された (Table 3-1, Scheme 3-1)。

Table 3-1

	R	$[\alpha]_{365}^{25}$ ( $c = 1.5$ , PhH)
	<b>6a</b> Me	+238 <sup>o</sup>
	<b>6b</b> <sup>i</sup> Pr	+228 <sup>o</sup>
	<b>6c</b> Ph	+146 <sup>o</sup>
	<b>6d</b> <sup>t</sup> Bu	+237 <sup>o</sup>

Scheme 3-1



## 第2節 脱プロトン化反応の方法

### 2-1 Internal Quench 法

当教室ではキラルリチウムアミドを用いた4-置換シクロヘキサノン類 **5** の不斉脱プロトン化反応の方法、つまり溶媒、additive、反応温度、添加方法等については既に詳細に検討されている。

そこで二座配位型キラルリチウムアミドを用いた本反応条件下では溶媒は THF、additive としては HMPA、反応温度は -78℃ に規定し、添加方法は既に確立された手法<sup>6a), 7)</sup>に準じた。

THF 中 HMPA 非存在下に於ける脱プロトン化反応では、TMSCl 大過剰存在下にケトンを反応させる internal quench 法(IQ1 法)を用いた(Figure 3-1. A)。

しかし HMPA 存在下にこの方法を用いた場合、アミド窒素が TMSCl により N-シリル化され脱プロトン化反応に於いて化学収率の著しい低下を引き起こしてしまう為(特にアミド窒素上の置換基がトリフルオロエチル基の場合顕著であった)、この解決策として TMSCl とケトンの混合溶液を加える internal quench 法(IQ2 法)を採用することにより(Figure 3-1. B)、N-シリル化を抑制し化学収率を大幅に改善することができた<sup>7)</sup>。

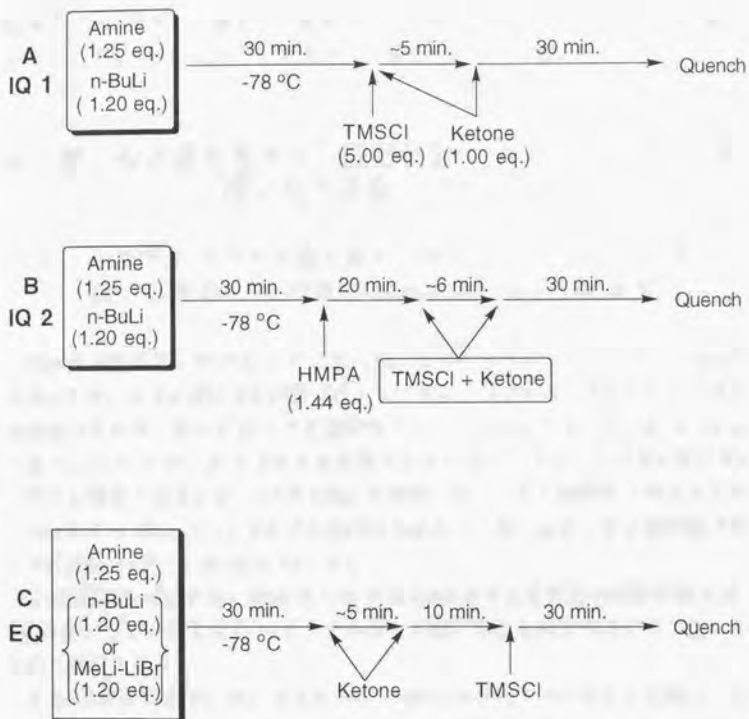
また IQ1 法、IQ2 法どちらの方法を採用しても光学収率に影響はなかった。

従って以下に述べる二座配位型キラルリチウムアミド類を用いた不斉脱プロトン化反応においては全て HMPA 非存在下では IQ1 法を、HMPA 存在下では IQ2 法をそれぞれ用いて行った。

### 2-2 External Quench 法

リチウムアミドに予め TMSCl を加えてから脱プロトン化反応を行う internal quench 法に対し、脱プロトン化後にエノラート捕捉剤である TMSCl を加える external quench 法(EQ 法)についても検討した(Figure 3-1. C)。

Figure 3 - 1



## 第4章 <不斉脱プロトン化反応の結果>

以下に述べる種々の二座配位型キラルリチウムアミド類(8-15)を用いた4-置換シクロヘキサノン類5の不斉脱プロトン化反応の結果は全てフェニル基を有するキラルリチウムアミド7を用いた場合と比較して表に示した。

### 第1節 Aryl基を有する二座配位型キラルリチウムアミドを用いた不斉脱プロトン化反応

#### 1-1 $\alpha$ -及び $\beta$ -ナフチル基を有するキラルリチウムアミドを用いた脱プロトン化反応 (Table 4-1, 4-2, 4-3, 4-4)

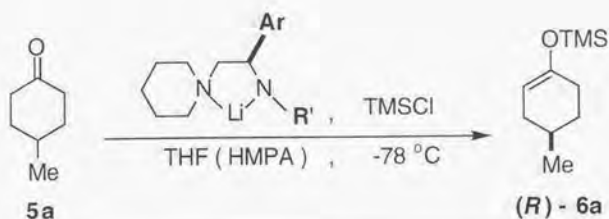
HMPA非存在下に於ける $\alpha$ -ナフチル基を有するキラルリチウムアミド8a及び8bを用いた5a及び5dの脱プロトン化反応では7a及び7bを用いた場合とほぼ同等か少し高いエナンチオ選択性を示した(Runs 3-4, 15-16 vs Runs 1-2, 13-14)。一方、 $\beta$ -ナフチル基を有するキラルリチウムアミド9a及び9bを用いた場合では5aからは(R)-6aが同様のエナンチオ選択性で得られたが(Runs 5-6 vs Runs 1-2)、5dからは(R)-6dが少し低いエナンチオ選択性で得られた(Runs 17-18 vs Runs 13-14)。

この結果は、5dと9の組み合わせで(R)-6dを与える反応の遷移状態では、5dのtert-ブチル基と9の $\beta$ -ナフチル基との間に不利な相互作用が少し生じたものと考えられる。

またHMPA存在下に於ける反応ではHMPA非存在下での反応と比較し、どのキラルリチウムアミドを用いた場合でもほぼ同等か、それよりも高い選択性を示したが、それぞれのリチウムアミド間による選択性の傾向に変化は認められなかった(Runs 7-12, 19-24 vs Runs 1-6, 13-18)。

更に4種の4-置換シクロヘキサノン5a-5dを基質としたHMPA存在下に於ける脱プロトン化反応ではネオペンチル基及びトリフルオロエチル基何れの置換基を有するキラルリチウムアミド(8a及び8b)に於いてもシクロヘキサノン5の4位の置換基Rの立体的な嵩高さが増加するに従って若干生成物の光学純度が減少し、この傾向は9a及び9bを用いた場合比較的顕著に認められた(Table 4-3, 4-4)。

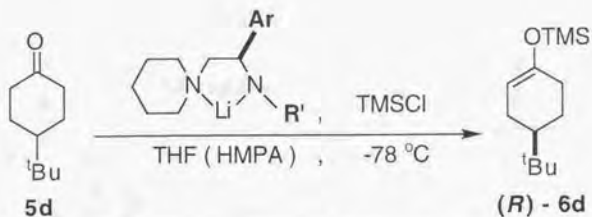
Table 4 - 1



		Product : (R) - 6a					
Lithium Amide		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
Ar	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>7a</b> )	1	86	84	7	77	92
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>7b</b> )	2	88	84	8	66	89
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>8a</b> )	3	72	90	9	87	94
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>8b</b> )	4	78	86	10	90	89
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>9a</b> )	5	74	86	11	78	92
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>9b</b> )	6	87	84	12	69	92

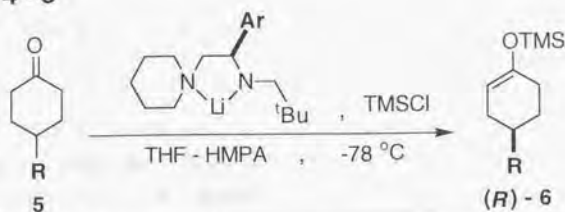


Table 4 - 2



		Product : (R) - 6d					
Lithium Amide		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
Ar	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>7a</b> )	13	95	84	19	96	83
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>7b</b> )	14	89	83	20	82	85
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>8a</b> )	15	84	86	21	87	85
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>8b</b> )	16	89	85	22	91	87
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>9a</b> )	17	93	72	23	95	75
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>9b</b> )	18	92	72	24	85	78

Table 4 - 3






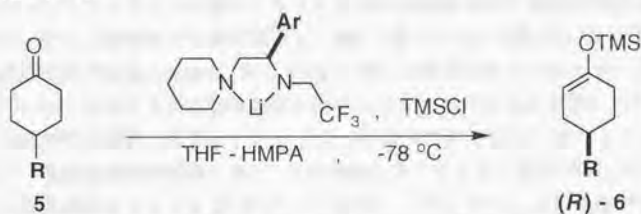



Ketone 5	Ar =  (7a)			Ar =  (8a)			Ar =  (9a)				
	R	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	R	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	R	Run	C.Y. (%)
Me (5a)	7	77	92	9	87	94	11	78	92		
<i>i</i> Pr (5b)	25	91	89	27	91	93	29	93	87		
Ph (5c)	26	98	87	28	98	90	30	97	85		
<i>t</i> Bu (5d)	19	96	83	21	87	85	23	95	75		

Table 4 - 4



Ketone 5	Ar =  (7b)			Ar =  (8b)			Ar =  (9b)		
	R	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)
Me (5a)	8	66	89	10	90	89	12	69	92
<i>i</i> Pr (5b)	31	85	90	33	92	93	35	82	88
Ph (5c)	32	91	88	34	96	91	36	90	86
<i>t</i> Bu (5d)	20	82	85	22	91	87	24	85	78

1-2 3,5-ジメチルフェニル及び3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を有するキラルリチウムアミドを用いた脱プロトン化反応  
(Table 4-5, 4-6, 4-7, 4-8)

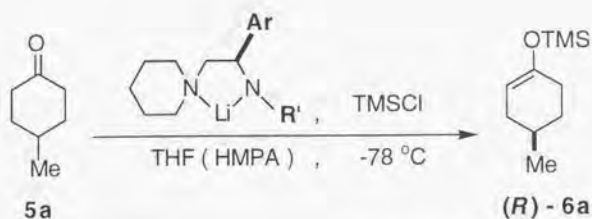
HMPA 非存在下に於ける3,5-ジメチルフェニル基を有するキラルリチウムアミド **10a** 及び **10b** を用いた **5a** の脱プロトン化反応では **7a** 及び **7b** を用いた場合とほぼ同等のエナンチオ選択性を示したのに対し (*Runs* 37-38 vs *Runs* 1-2)、**5d** では大幅な選択性の低下が認められ (*Runs* 45-46 vs *Runs* 13-14) した。

立体的に非常に嵩高い3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を有するキラルリチウムアミド **11a** 及び **11b** を用いた場合 **5a** からは (*R*)-**6a** がかなり低いエナンチオ選択性で得られ (*Runs* 39-40 vs *Runs* 1-2)、**5d** からは絶対配置が逆転した (*S*)-**6d** が非常に低いエナンチオ選択性で得られた (*Runs* 47-48 vs *Runs* 13-14)。**10** 及び **11** を用いた場合に於ける選択性に関する傾向は HMPA の添加の有無に拘わらずほぼ同様であった (*Runs* 37-40 vs *Runs* 41-44 及び *Runs* 45-48 vs *Runs* 49-52)。

また **5a-5d** を基質とした HMPA 存在下に於ける脱プロトン化反応 (Table 4-7, 4-8) では、ネオペンチル基及びトリフルオロエチル基何れの置換基を有するキラルリチウムアミドに於いても **5** の4位の置換基 R の立体的な嵩高さが増加するに従って選択性が大幅に低下し、**5d** の脱プロトン化反応に於いて **11a** を用いた反応では (*S*)-**6d** が、また **11b** を用いた場合はキラルなリチウムアミドを用いたにも拘わらず選択性は全く認められずラセミの **6d** が得られた。

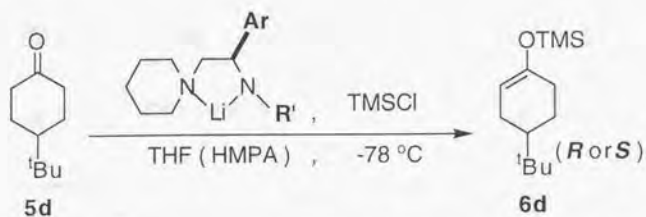
これらの不斉収率の低下は、 $\beta$ -ナフチル基を有するキラルリチウムアミド **9** を用いた場合と同様の傾向であり、主生成物を与える反応の遷移状態に於いて、**5** の4位の置換基 R と **10** 及び **11** の芳香環との間に不利な相互作用が生じ、芳香環が立体的に非常に嵩高くなると生成物の立体化学が逆転することもあることを示している。

Table 4 - 5



		Product : ( R ) - 6a					
Lithium Amide		HMPA ( 0 eq. )		HMPA ( 1.2 eq. )			
Ar	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>7a</b> )	1	86	84	7	77	92
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>7b</b> )	2	88	84	8	66	89
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>10a</b> )	37	76	86	41	84	86
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>10b</b> )	38	85	82	42	68	91
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>11a</b> )	39	57	49	43	67	66
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>11b</b> )	40	80	42	44	49	66

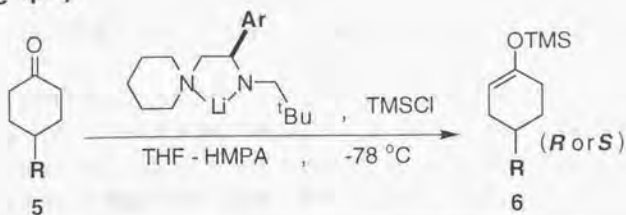
Table 4 - 6



		Product : <b>6d</b>					
Lithium Amide		HMPA ( 0 eq. )		HMPA ( 1.2 eq. )			
Ar	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
	CH <sub>2</sub> <sup><i>t</i></sup> Bu ( <b>7a</b> )	13	95	84( <i>R</i> )	19	96	83( <i>R</i> )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>7b</b> )	14	89	83( <i>R</i> )	20	82	85( <i>R</i> )
	CH <sub>2</sub> <sup><i>t</i></sup> Bu ( <b>10a</b> )	45	99	41( <i>R</i> )	49	99	47( <i>R</i> )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>10b</b> )	46	99	43( <i>R</i> )	50	85	57( <i>R</i> )
	CH <sub>2</sub> <sup><i>t</i></sup> Bu ( <b>11a</b> )	47	76	24( <i>S</i> )	51	85	16( <i>S</i> )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>11b</b> )	48	86	12( <i>S</i> )	52	54	~ 0(-)



Table 4 - 7




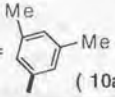
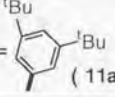
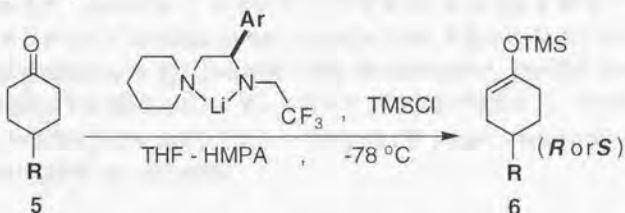

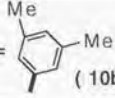
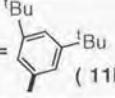
Ketone 5	Ar =  (7a)	Ar =  (10a)	Ar =  (11a)
R	Run C.Y. (%) O.Y. (%)	Run C.Y. (%) O.Y. (%)	Run C.Y. (%) O.Y. (%)
Me (5a)	7 77 92(R)	41 84 86(R)	43 67 66(R)
<i>i</i> Pr (5b)	25 91 89(R)	53 95 80(R)	55 85 33(R)
Ph (5c)	26 98 87(R)	54 99 74(R)	56 77 23(R)
<i>t</i> Bu (5d)	19 96 83(R)	49 99 47(R)	51 85 16(S)

Table 4 - 8



Ketone 5	Ar =  (7b)	Ar =  (10b)	Ar =  (11b)
R	Run C.Y. (%) O.Y. (%)	Run C.Y. (%) O.Y. (%)	Run C.Y. (%) O.Y. (%)
Me (5a)	8 66 89(R)	42 68 91(R)	44 49 66(R)
<i>i</i> Pr (5b)	31 85 90(R)	57 77 80(R)	59 56 43(R)
Ph (5c)	32 91 88(R)	58 87 70(R)	60 46 30(R)
<i>t</i> Bu (5d)	20 82 85(R)	50 85 57(R)	52 54 -0(-)

1-3 2,6-ジメチルフェニル基を有するキラルリチウムアミドを用いた脱プロトン化反応 (Table 4-9, 4-10, 4-11, 4-12)

HMPA 非存在下に於ける 2,6-ジメチルフェニル基を有するキラルリチウムアミド **12a** を用いた **5a** 及び **5d** の脱プロトン化反応では **7a** 及び **7b** を用いた場合と比較してかなり低いエナンチオ選択性を示し (Runs 61, 65 vs Runs 1, 13)、**12b** を用いた同様の反応では殆ど選択性は認められなかった (Runs 62, 66 vs Runs 2, 14)。

HMPA 存在下に於ける **12a** 及び **12b** を用いた **5a** 及び **5d** の脱プロトン化反応では **7a** 及び **7b** を用いた場合と比較し、選択性の低下は認められたが基質 (**5a** 及び **5d**) の違いによる選択性の相違は殆ど認められなかった (Runs 63-64, 67-68 vs Runs 7-8, 19-20)。

4 種の 4-置換シクロヘキサノン **5a-5d** を基質とした HMPA 存在下に於ける脱プロトン化反応では **12a** 及び **12b** 共に **5** の 4 位の置換基 R の立体的な嵩高さに拘わらずほぼ同等の選択性を示し (Table 4-11, 4-12)、これは前述した  $\beta$ -ナフチル及び 3,5-ジ置換フェニル基を有するキラルリチウムアミド **9** 及び **10, 11** を用いた同様の反応と相違が認められた。

また本反応条件下に於いて **12a** を用いた脱プロトン化反応では比較的低収率であったが、これは用いたキラルアミンの芳香環の 2 位又は 6 位のメチル基がシリル化された C-silylated amine **12a-NH-TMS** が約 30% 回収されたことに起因する (Figure 4-1)。**12a-NH-TMS** は NMR (COSY, NOESY, NNE 等) 測定の結果より 2 種類のコンホマーと思われる化学種が観測され、その存在比率はその  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  基のメチルプロトンの積分値より major : minor = 6 : 4 と推定された (実験項 Run 63 参照)。

Figure 4-1

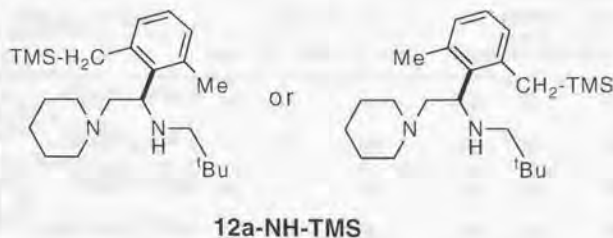
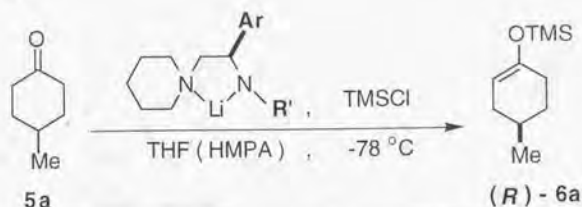


Table 4 - 9





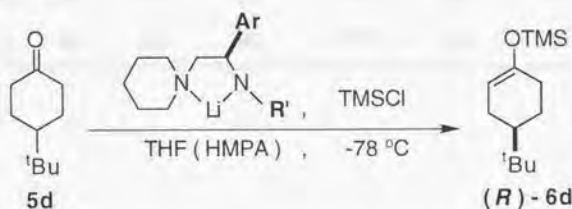
Lithium Amide		Product : ( R ) - 6a					
		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
		Ar	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	1	86	84	7	77	92
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	2	88	84	8	66	89
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 12a )	61	73	44	63	50	69
	MeCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 12b )	62	80	8	64	80	64

Table 4 - 10





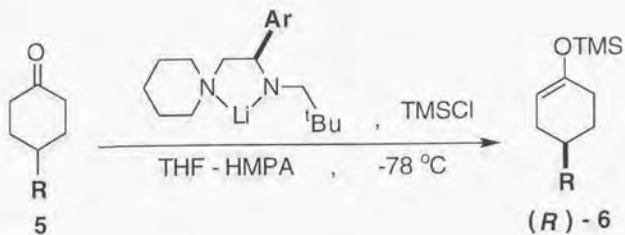
Lithium Amide		Product : ( R ) - 6a					
		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
Ar	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	13	95	84	19	96	83
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	14	89	84	20	82	85
	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 12a )	65	90	57	67	56	70
	MeCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 12b )	66	96	20	68	95	63

Table 4 - 11





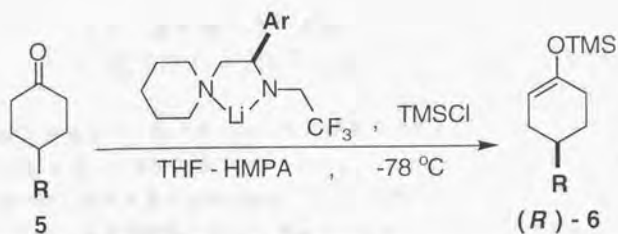

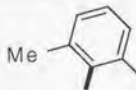
Ketone 5	Ar =  (7a)			Ar = Me-  (12a)		
	R	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)
Me (5a)	7	77	92	63	50	69
iPr (5b)	25	91	89	69	62	72
Ph (5c)	26	98	87	70	60	67
tBu (5d)	19	96	83	67	56	70

Table 4 - 12



Ketone 5	Ar =  (7b)	Ar =  (12b)
R	Run C.Y. (%) O.Y. (%)	Run C.Y. (%) O.Y. (%)
Me (5a)	8 66 89	64 80 64
<sup>i</sup> Pr (5b)	31 85 90	71 88 66
Ph (5c)	32 91 88	72 98 63
<sup>t</sup> Bu (5d)	20 82 85	68 95 63



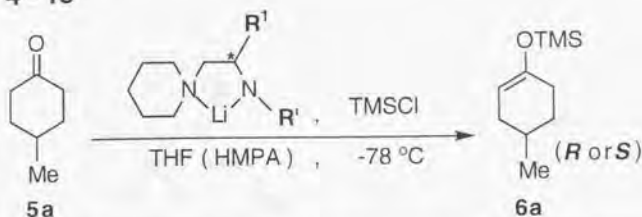
## 第2節 Alkyl基を有する二座配位型キラルリチウムアミドを用いた不斉脱プロトン化反応

### 2-1 *tert*-ブチル基を有する二座配位型キラルリチウムアミドを用いた脱プロトン化反応 (Table 4-13, 4-14, 4-15, 4-16)

HMPA 非存在下に於ける *tert*-ブチル基を有するキラルリチウムアミド **15a** 及び **15b** を用いた **5a** の脱プロトン化反応では **7a** 及び **7b** を用いた場合と比較し選択性の低下が認められ(Runs 73~74 vs Runs 1~2)、特に **15a** ではかなり低いエナンチオ選択性であった(Run 73 vs Run 1)。また **5d** の脱プロトン化反応に於いてこの傾向は更に顕著に認められ(Runs 77~78 vs Runs 13~14)、**15a** では殆ど選択性は認められなかった(Run 77 vs Run 13)。

この傾向は HMPA 存在下での脱プロトン化反応に於いても同様であった(Runs 75~76, 79~80 vs Runs 7~8, 19~20)。HMPA 存在下に於ける各種の4-置換シクロヘキサノン **5a**~**5d** を基質とした脱プロトン化反応では **15a** を用いた場合ではどれも非常に低いエナンチオ選択性を示し、**15b** では **5a** を基質とした場合以外は何れも同等の選択性であった(Table 4-16)。

Table 4 - 13



Product : 6a



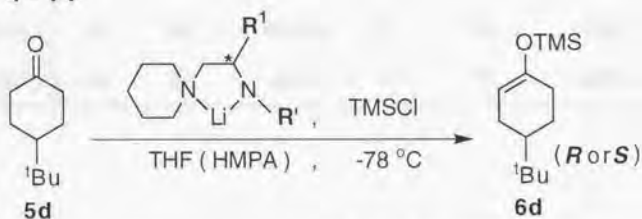
Lithium Amide		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
R <sup>1</sup> ( * )	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
 ( R )	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	1	86	84( R )	7	77	92( R )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	2	88	84( R )	8	66	89( R )
 ( S )	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 15a )	73	53	41( S )	75	65	27( S )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 15b )	74	81	74( S )	76	79	70( S )

Table 4 - 14



Product : 6d



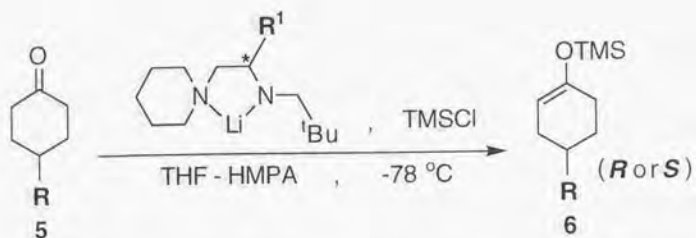
Lithium Amide		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
R <sup>1</sup> ( * )	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
 ( R )	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>7a</b> )	13	95	84( R )	19	96	83( R )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>7b</b> )	14	89	83( R )	20	82	85( R )
 ( S )	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( <b>15a</b> )	77	62	12( S )	79	77	12( S )
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( <b>15b</b> )	78	95	45( S )	80	94	53( S )

Table 4 - 15





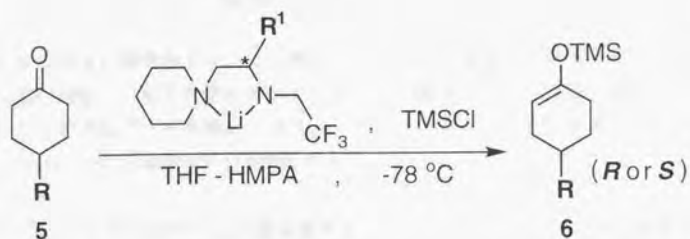
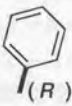
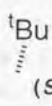
Ketone 5	$R^1 =$ (*)  (7a)	$R^1 =$ (*)  (15a) (S)				
R	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
Me (5a)	7	77	92(R)	75	65	27(S)
iPr (5b)	25	91	89(R)	81	78	17(S)
Ph (5c)	26	98	87(R)	82	86	6(S)
tBu (5d)	19	96	83(R)	79	77	12(S)

Table 4 - 16



Ketone 5	R <sup>1</sup> =  (7b) (*)			R <sup>1</sup> =  (15b) (*)		
R	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
Me (5a)	8	66	89(R)	76	79	70(S)
<sup>i</sup> Pr (5b)	31	85	90(R)	83	92	57(S)
Ph (5c)	32	91	88(R)	84	95	54(S)
<sup>t</sup> Bu (5d)	20	82	85(R)	80	94	53(S)

### 第3節 2,6-ジメチルピペリジノ基及び2,2,6,6-テトラ メチルピペリジノ基を有するキラルリチウム アミドを用いた不斉脱プロトン化反応

不斉炭素上の置換基をフェニル基に。またアミド窒素上の置換基をネオペンチル基に規定し、分子内配位子として機能する置換基Yを立体的に嵩高くしたキラルリチウムアミドを用いて 4-*tert*-ブチルシクロヘキサノン **5d** の脱プロトン化反応について検討した(Table 4-17)。

*cis*-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド **cis-13** を用いた **5d** の脱プロトン化反応では HMPA の添加の有無に拘わらず **7a** を用いた場合と顕著な相違は認められなかった(*Runs 85, 91 vs Runs 13, 19*)。

これに対し、光学活性な *trans*-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド(*R,R*)-**13** 及び(*S,S*)-**13** を用いた同様の反応では不斉炭素上のフェニル基がラセミの場合(*R,R*)-2,6-ジメチルピペリジノ基及び(*S,S*)-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するリチウムアミド[(*R,R*)-(*±*)-**13** 及び(*S,S*)-(*±*)-**13**]ではエナンチオ選択性が全く逆転していることから(*Runs 88, 94 vs Runs 89, 95*)、光学活性体では顕著な相違が認められるものと予想した。

しかしながら(*R,R*)-**13** を用いた HMPA 非存在下での反応では **7a** と比較し、かなり低い選択性を示し(*Run 86 vs Run 13*)、HMPA 存在下での反応では選択性の向上は認められたものの依然として低いものであった(*Run 92 vs Run 19*)。

また(*S,S*)-**13** を用いた同様の反応では HMPA 非存在下では **7a** と比較して低い選択性を示したが(*Run 87 vs Run 13*)、HMPA 存在下では選択性に大きな相違は認められず(*Run 93 vs Run 19*)、これは *cis*-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド(*R,R*)-**13** を用いた場合と同等の結果であった(*Run 93 vs 91*)。

この様に(*R,R*)-**13** 及び(*S,S*)-**13** を用いた反応では(*R,R*)-(*±*)-**13** 及び(*S,S*)-(*±*)-**13** を用いた場合のように不斉誘起の方向が逆転するような顕著な相違は認められなかったが、*trans*-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド(*R,R*)-**13** 及び(*S,S*)-**13** に於いてはそのピペリジン環部分の両エナンチオマーによって不斉誘起の程度に差が生じることが判明した。



また非常に立体的に嵩高い 2,2,6,6-テトラメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド **14** を用いた反応では HMPA の添加の有無に拘わらず、**7a** を用いた場合と比較して大きな選択性の低下が認められた (*Runs* 90, 96 vs *Runs* 13, 19)。

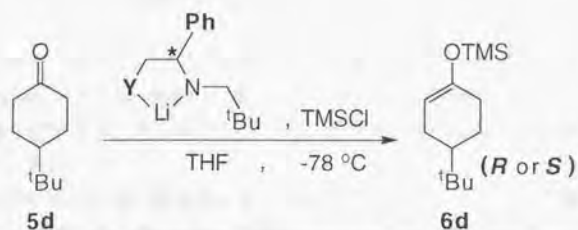
[**14-NH** は前述したように(第2章, 第1節, 1-1, 2)  $\text{H}_2\text{O}$  1 分子を含有していた為、キラルアミンに対して当量の  $n\text{-BuLi}$  でリチオ化した後脱プロトン化反応を行うと著しい化学収率の低下が認められた (c.y. < 3%)。そこで本反応条件下では  $n\text{-BuLi}$  を **14-NH** に対して 2 当量用いて行った(実験項 Run90, 96 参照)。]








以上の様に、これらピペリジノ基を立体的に嵩高くしたキラルリチウムアミドを用いた **5d** の脱プロトン化反応の実験結果の解析は極めて困難であるが、明らかな事実としてピペリジノ基の場合に生成物の光学純度が最も高く (*Runs* 13, 19)、ピペリジノ基の窒素原子の周りが立体的に嵩高くなるに従って選択性が低下することである (*Runs* 85-87, 90 及び *Runs* 91-93, 96 vs *Runs* 13, 19)。

これは、ピペリジノ基の窒素の周りを嵩高くすると、その窒素原子のリチウムに対する分子内配位子としての機能が立体的に混み合う為に弱くなり、五員環キレート構造の形成が妨げられている為であると考えられる。

つまり、二座配位型キラルリチウムアミドに於ける五員環キレート構造の形成は、高い光学純度の生成物を得る為には必須であると考えられる。

Table 4 - 17



Lithium Amide		Product : 6d					
		HMPA ( 0 eq. )			HMPA ( 1.2 eq. )		
Confign. (*)	Y	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
<i>R</i>	 (7a)	13	95	84( <i>R</i> )	19	96	83( <i>R</i> )
<i>S</i>	 <i>cis</i> -13	85	97	82( <i>S</i> )	91	97	80( <i>S</i> )
<i>S</i>	 ( <i>R,R</i> )-13	86	75	33( <i>S</i> )	92	98	67( <i>S</i> )
<i>S</i>	 ( <i>S,S</i> )-13	87	92	67( <i>S</i> )	93	98	80( <i>S</i> )
<i>R S</i>	 ( <i>R,R</i> )-(±)-13	88	78	40( <i>R</i> )	94	88	29( <i>R</i> )
<i>R S</i>	 ( <i>S,S</i> )-(±)-13	89	80	40( <i>S</i> )	95	91	29( <i>S</i> )
<i>R</i>	 (14)	90	71	39( <i>R</i> )	96	94	34( <i>R</i> )

#### 第4節 各種溶媒中に於ける不斉脱プロトン化反応と HMPA の添加効果

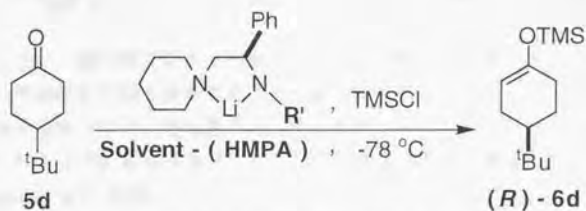
二座配位型キラルリチウムアミドを用いた本不斉脱プロトン化反応では溶媒は THF、additive としては HMPA に規定した。反応系に HMPA を添加することにより大部分のキラルリチウムアミドを用いた場合に於いて明らかな選択性の向上が認められた。

一般に HMPA はその強い配位力により高次の会合状態を脱会合する機能を有していることが知られており、また当教室に於いて THF 中ではリチウムアミドに対し 1.2 当量以上の HMPA を添加しても選択性に変化が無いことが既に明らかになっている<sup>7c)</sup>。

また HMPA 添加条件下に於ける二座配位型キラルリチウムアミドによる脱プロトン化反応ではその脱会合効果によりどの溶媒中でも高い選択性が認められることも既に報告されている<sup>3m)</sup> (Runs 97-102 は佐藤<sup>1b)</sup>氏のデータ又 Runs 103-108 は青木<sup>7c)</sup>氏のデータによる)。

以上の事項を踏まえ本不斉脱プロトン化反応では前述の反応条件の下に行った。

Table 4 - 18



Product : (R) - 6d							
Solvent	Lithium Amide	HMPA ( 0 eq. )		HMPA ( 1.2 eq. )			
	R'	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)	Run	C.Y. (%)	O.Y. (%)
THF	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	13	95	84	19	96	83
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	14	89	83	20	82	85
DME	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	97	86	70	103	87	81
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	98	84	71	104	71	85
toluene	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	99	12	58	105	87	82
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	100	30	35	106	71	87
ether	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu ( 7a )	101	8	64	107	89	82
	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ( 7b )	102	59	67	108	78	84

## 第5章 <不斉脱プロトン化反応の立体化学>

### 第1節 不斉脱プロトン化反応の遷移状態に関する考察

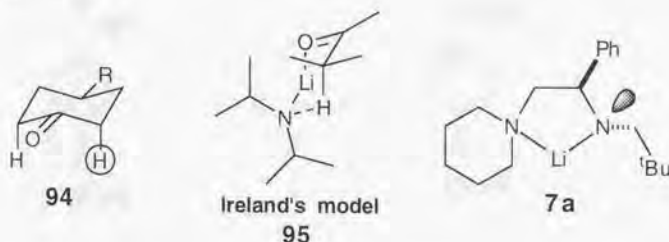
シクロヘキサノン類の脱プロトン化反応では、立体電子的効果によりアキシャルプロトンが選択的に引き抜かれることは既に知られている<sup>1)</sup>。

従って、本不斉脱プロトン化反応では、二つあるアキシャルプロトンの片方を、つまり、例えば **7a** は丸印を付けたプロトンを選択的に引き抜いていることになる(Figure 5-1. 94)。

LDA **16** によるカルボニル化合物の脱プロトン化反応はカルボニル酸素がリチウムに配位し、六員環遷移状態を経由すると Ireland<sup>(8a)</sup>等は提唱している(Figure 5-1. 95)。

一方、二座配位型キラルリチウムアミド **7a** は THF 中に於いて五員環キレート構造の単量体として存在することが既に証明されている<sup>(3m), (18)</sup> (Figure 5-1. 7a)。

Figure 5-1

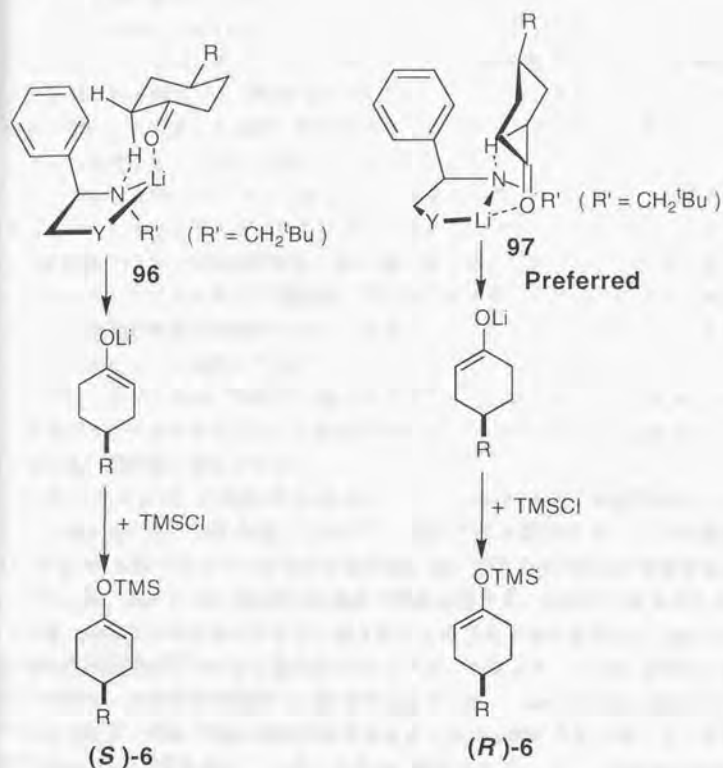


従って4-置換シクロヘキサノン **5** の二つのアキシャルプロトンが **7a** によって引き抜かれる遷移状態を Ireland の六員環遷移状態モデルで考察すると、それぞれのプロトンについて二つの遷移状態を想定することができる。

(*S*)-**6** を生成するモデル(Figure 5-2. 96)では **5** のエクアトリアルプロトンと芳香環が近傍に位置するのに対し、(*R*)-**6** を生成するモデル(Figure 5-2. 97)では大きな相互作用は想定できず、より低いエネルギー状態にあると予想され反応の立体化学を説明できるように思われる。



Figure 5-2



しかしながら、第 4 章の実験結果より 3,5-ジメチルフェニル基及び 3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基を有するキラルリチウムアミド **10** 及び **11** を用いた不斉脱プロトン化反応に於いて、4-置換シクロヘキサノン **5** の 4 位の置換基 R の立体的な嵩高さが増加するに従って生成物 **6** の光学純度が大幅に減少したことから (Table 4-5, 4-6, 4-7, 4-8)、**5** の 4 位の置換基 R とキラルリチウムアミドの不斉炭素上の芳香環とが近い位置にあり、芳香環が立体的に嵩高くなるとその相互作用が極めて大きくなることを示唆しているものと考えられる。

また 2,6-ジメチルフェニル基を有するキラルリチウムアミド **12** を用いた不斉脱プロトン化反応では、フェニル基を立体的に少し嵩高くしたりチウムアミ

ドであるにも拘わらず生成物 **6** の光学純度が低下し、4-置換シクロヘキサノン **5** の4位の置換基Rの立体的な嵩高さに殆ど影響されずほぼ同等の選択性を示した(Table 4-11, 4-12)。

これらのことを総合的に分子モデルを用いて詳細に検討すると、先の Ireland の六員環遷移状態モデル(Figure 5-2)ではこれら二つの置換基はかなり遠く離れており、このような相互作用が存在するとは考えられず反応の遷移状態を必ずしも説明することはできない。

また 2,6-ジメチルピペリジノ基及び 2,2,6,6-テトラメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド **13** 及び **14** を用いた 4-tert-ブチルシクロヘキサノン **5d** の脱プロトン化反応の結果(第4章、第3節)に於いて、二座配位型キラルリチウムアミドを用いた場合高い不斉誘起能を発現させる為には、五員環キレート構造の構築が必須であることを述べた。これについて分子モデルを用いてもう少し詳しく検討を行った。

(S,S)-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド(S,S)-**13** は(R,R)-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド(R,R)-**13** よりも高い選択性を示している。

一方、(R,R)-**13** 及び(S,S)-**13** のピペリジノ基は NMR の測定結果よりその 1,3-diaxial 相互作用の為、ピペリジン環の反転が観測された。この場合(S,S)-**13** は脱プロトン化が起こる反応場に近い場所で  $ax \rightleftharpoons eq$  の反転が起きており、逆に(R,R)-**13** では離れた場所で反転が起きているものと考えられる。

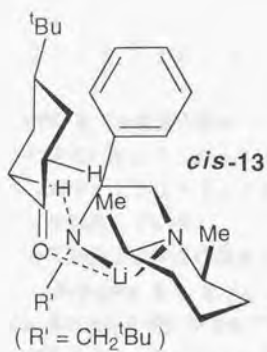
また cis-2,6-ジメチルピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド cis-**13** を用いた場合ではピペリジノ基を有するキラルリチウムアミド **7a** を用いた場合と比較し、その不斉誘起能には殆ど差はなかった。cis-**13** の cis-2,6-ジメチルピペリジノ基は NMR 測定の結果よりピペリジン環の反転は無いことが示唆され、二つのメチル基はエクアトリアルに固定されているものと考えられる。

つまり、このエクアトリアルメチル基の不斉誘起に関する寄与はそれほど大きくはないものと考えられる。しかしながらこの脱プロトン化反応に於ける遷移状態を先の Ireland の六員環遷移状態モデルで考察すると、cis-2,6-ジメチルピペリジノ基のエクアトリアルメチル基はシクロヘキサノン環の近傍に位置することが予想され大きな相互作用が存在することが考えられる。

従って、cis-**13** が **7a** とほぼ同等な不斉誘起能を有するとは考えられず反応の遷移状態を合理的に説明することはできない。

これらのことから六員環遷移状態モデルは反応の立体化学の方向はある程度正しく予測できるが、不斉誘起の程度まで予測することは不可能であり明らかに oversimplify されたモデルであると考えられる(Scheme 5-3)。

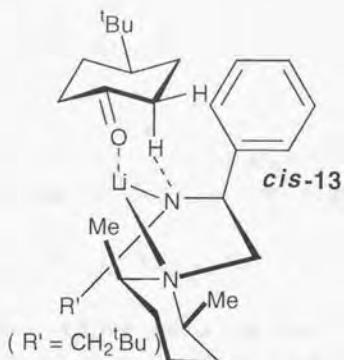
Figure 5 - 3



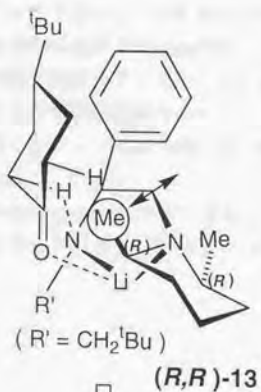
Preferred

?

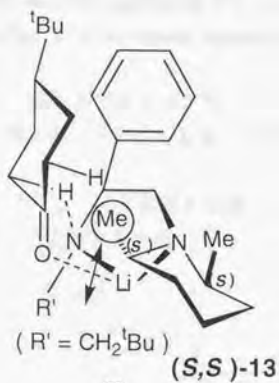
(*S*) - 6d (82%ee)



(*R*) - 6d



(*S*) - 6d ( 33%ee )



(*S*) - 6d ( 67%ee )

## 第2節 不斉脱プロトン化反応に於けるリチウムアミドの 溶液構造

### 2-1 リチウムハライドの添加効果

Simpkins<sup>26)</sup>等及び当教室の菅沢<sup>3p), 27)</sup>等は、internal quench 法に於ける不斉脱プロトン化反応に於いて、シリルエノールエーテル **6** を生成する過程で生じるリチウムクロライドがリチウムアミドの溶液構造及び反応の立体化学に影響を及ぼすことを報告している。

そこで、本不斉脱プロトン化反応に於けるリチウムハライドの効果について検討を行った(Scheme 5-1, 5-2)。

つまり **7a** 及び **8a** を用いた **5d** の脱プロトン化反応を internal quench 法で行うとそれぞれ 84%ee(Run 13)及び 86%ee(Run 15)の光学純度で(**R**)-**6d** が得られるのに対し、external quench 法ではそれぞれ 77%ee(Run 109, 菅沢<sup>27)</sup>氏のデータによる)及び 76%ee(Run 111)と少し低下した。あまり大きな変化ではないが、internal quench 法と external quench 法では常にこのような差が認められる。この差は生成したエノラートアニオンをどれだけ素早くトラップできるかによる差であると考えていた。

しかし、対応するキラルアミンを MeLi-LiBr でリチオ化しキラルリチウムアミド **7a** 及び **8a** とした後 **5d** を脱プロトン化する external quench 法では、生成物の光学純度が 85%ee(Run 110)及び 87%ee(Run 112)と internal quench 法の結果に回復してくることが判明した。

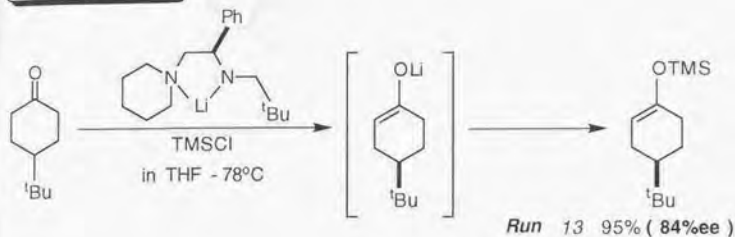
これらの実験結果から、internal quench 法では生成したエノラートアニオンを素早くトラップできる為に生成物の光学純度が高いのでは必ずしもないと考えられる。

internal quench 法では、反応によってリチウムクロライドが生成する為、このリチウムクロライドが何らかの作用をしているものと考えられる。

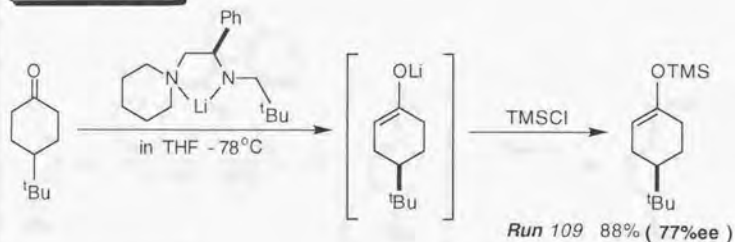


# Scheme 5 - 1

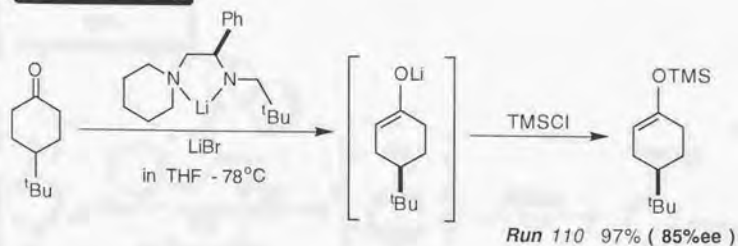
## Internal Quench



## External Quench



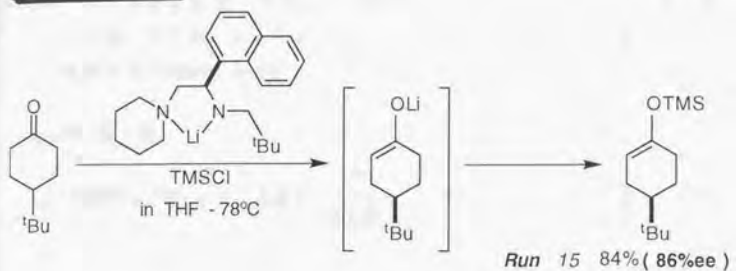
## External Quench + LiBr



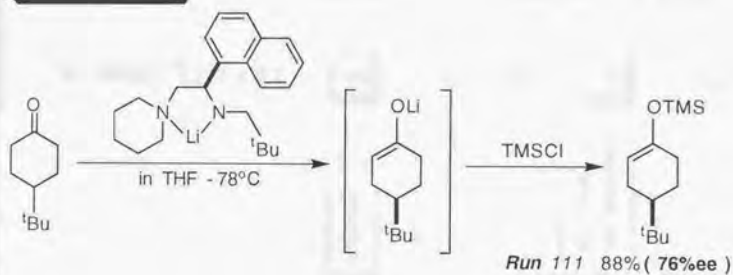


## Scheme 5 - 2

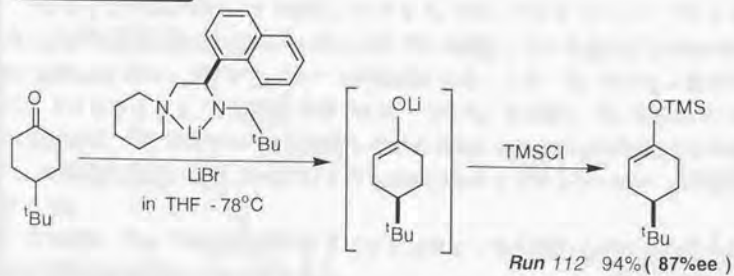
### Internal Quench



### External Quench



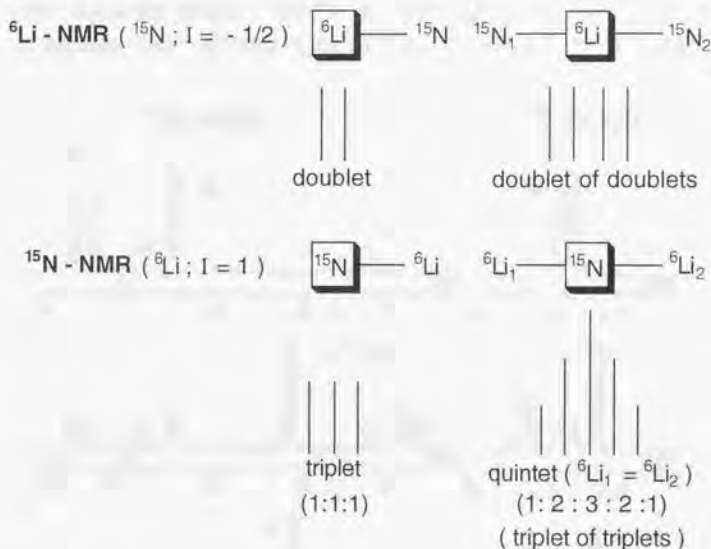
### External Quench + LiBr



## 2-2 ${}^6\text{Li}$ - ${}^{15}\text{N}$ -NMR のカップリングパターン

リチウムアミド **7a** が溶液中に於いてリチウムハライド( $\text{LiCl}$ )とどのような会合状態で存在するかを  ${}^6\text{Li}$ - ${}^{15}\text{N}$ -NMR で調べるに際し、リチウム及び窒素に結合している核種とその数によってカップリングパターンが提供する情報について簡単に概説する(Figure 5-4)。

Figure 5-4



${}^{15}\text{N}$  のスピン量子数は  $-1/2$  であることから  ${}^6\text{Li}$ -NMR では  ${}^6\text{Li}$  が一つの  ${}^{15}\text{N}$  と結合している場合には doublet、 ${}^6\text{Li}$  が二つの  ${}^{15}\text{N}$  と結合している場合には doublet of doublets のカップリングパターンが観測される。一方、 ${}^6\text{Li}$  のスピン量子数は 1 であることから、 ${}^{15}\text{N}$ -NMR では  ${}^{15}\text{N}$  が一つの  ${}^6\text{Li}$  と結合している場合 1:1:1 の triplet に、 ${}^{15}\text{N}$  が二つの  ${}^6\text{Li}$  と結合している場合には triplet of triplets (二つの  ${}^6\text{Li}$  が等価な場合には、1:2:3:2:1 の quintet) のカップリングパターンが観測される。

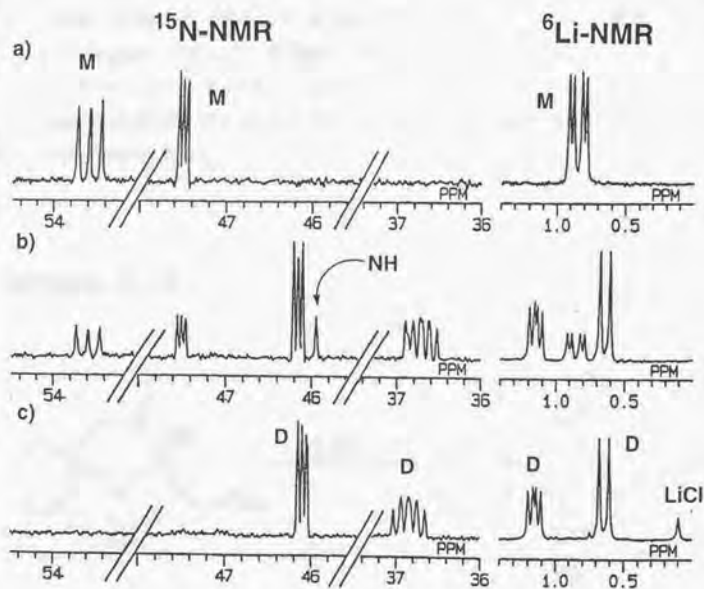
この様に、 ${}^6\text{Li}$ - ${}^{15}\text{N}$ -NMR のカップリングパターンから結合している核とその数を直接的に観測することができる。

### 2-3 キラルリチウムアミド7aの溶液構造

$^6\text{LiCl}$  非存在下及び存在下に於ける THF- $d_8$  中での  $[^6\text{Li} - ^{15}\text{N}]$ -7a の溶液構造を  $^6\text{Li}$  及び  $^{15}\text{N}$ -NMR で検討した。(Figure 5-5)

Figure 5-5

NMR Spectra of  $[^6\text{Li} - ^{15}\text{N}]$ -7a in THF- $d_8$  (0.05M, at  $-115^\circ\text{C}$ )  
a) Without  $^6\text{LiCl}$  b) With  $^6\text{LiCl}$  (0.9 eq.) c) With  $^6\text{LiCl}$  (1.3 eq.)



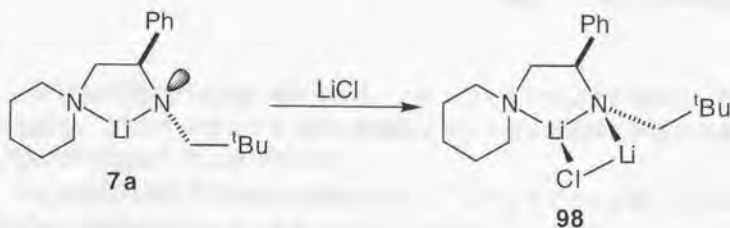
$^6\text{LiCl}$  非存在下では  $^{15}\text{N}$ -NMR 及び  $^6\text{Li}$ -NMR の測定結果よりキラルリチウムアミド **7a** は単一の会合種 **M** として存在することが分かる。

一方、その系に  $^6\text{LiCl}$  を添加すると完全に会合種 **D** へと変化した。**M** では  $^{15}\text{N}$ -NMR に於いてカップリング定数の大きい方がアミド窒素  $\text{N}_1$  (53.6ppm, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ) であり、小さい方がピペリジン窒素  $\text{N}_2$  (47.5ppm, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ) である。それぞれが triplet であることから、窒素は一つのリチウムと結合している。また対応する  $^6\text{Li}$ -NMR が dd( $J=2.4, 7.0\text{Hz}$ ) であることから、リチウムは二つの窒素と結合しており **M** は単量体であることが分かる[(Figure 5-5. a)]。

また **D** では  $^{15}\text{N}$ -NMR よりアミド窒素  $\text{N}_1$  が二つのリチウムに挟まれた triplet of triplets ( $J=4.3, 4.9\text{Hz}$ ) に、ピペリジン窒素  $\text{N}_2$  が一つのリチウムと結合した triplet ( $J=2.7\text{Hz}$ ) に観測された。更に  $^6\text{Li}$ -NMR からは二種類のリチウム、つまり二つの窒素に挟まれた dd( $J=2.7, 4.3\text{Hz}$ ) のリチウム  $^6\text{Li}_1$  と一つの窒素に結合した d( $J=4.9\text{Hz}$ ) のリチウム  $^6\text{Li}_2$  が観測された[(Figure 5-5. c)]。

これらのカップリングパターンよりこの会合種 **D** はキラルリチウムアミド **7a**- $\text{LiCl}$  1:1 のコンプレックスつまり mixed aggregate **98** であることが判明した(Scheme 5-3)。

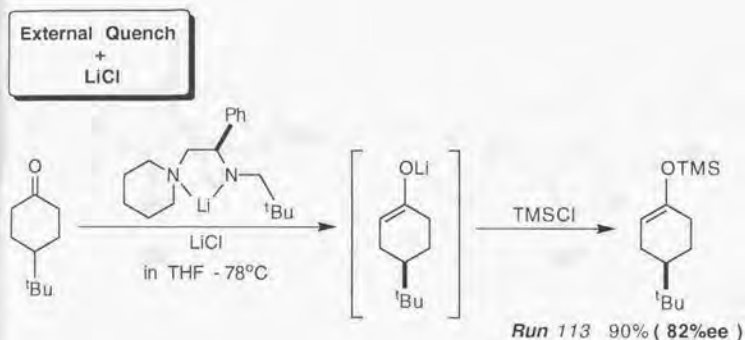
Scheme 5 - 3



### 第3節 脱プロトン化反応の選択性と会合状態の比較検討

二座配位型キラルリチウムアミド **7a** を用いた不斉脱プロトン化反応の結果と会合状態を比較検討すると、単量体 **M** として存在する系(external quench 条件下)では 77%ee(*Run* 109)の光学純度で生成物(*R*)-**6d** を与えるのに対し、会合種 **D** つまり、mixed aggregate **98** として存在する系(external quench + LiCl 条件下)では 82%ee の光学純度で(*R*)-**6d** が得られている[Scheme 5-4 (*Run* 113.) 菅沢<sup>27)</sup>氏のデータによる]。

Scheme 5 - 4



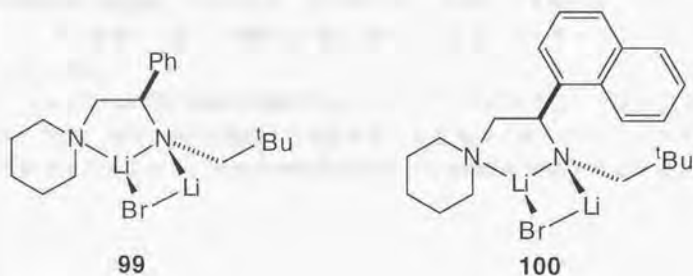
一方、TMSCl 存在下に於いてシリルエノールエーテルを生成する過程で LiCl を生成し、これがリチウムアミドの溶液構造及び反応の立体化学に影響を及ぼす事が既に報告されている<sup>3p), 26), 27, 29)</sup>。

また当教室の菅沢<sup>3p), 27)</sup>等は一座配位型キラルリチウムアミド **1** を用いた不斉脱プロトン化反応に於けるリチウムハライドの効果について検討しており、リチウムクロライド同様リチウムブロマイドに於いても高選択性を与える会合種リチウムアミド- LiBr 1:1 コンプレックスの存在を報告している。



従って MeLi-LiBr によりリチオ化されたキラルリチウムアミド **7a** 及び **8a** を用いた脱プロトン化反応(external quench + LiBr 条件下)に於いて、それぞれ 85%ee(Run 110)及び 87%ee(Run 112)の光学純度で(*R*)-**6d** が得られたことを考え併せると、本不斉脱プロトン化反応(external quench + LiBr 条件下)に於いても単量体を経由せずキラルリチウムアミド **7a** 及び **8a**-LiBr 1:1 コンプレックス **99** 及び **100** を経由した遷移状態で反応が進行しているものと考えられる(Figure 5-6)。

Figure 5 - 6



以上のことから二座配位型キラルリチウムアミドを用いた internal quench 法による本不斉脱プロトン化反応ではシリルエノールエーテルを生成する際に生じるリチウムクロライドがキラルリチウムアミドと mixed aggregate **98** を形成し、これが不斉脱プロトン化反応に関与している化学種であることが判明した。

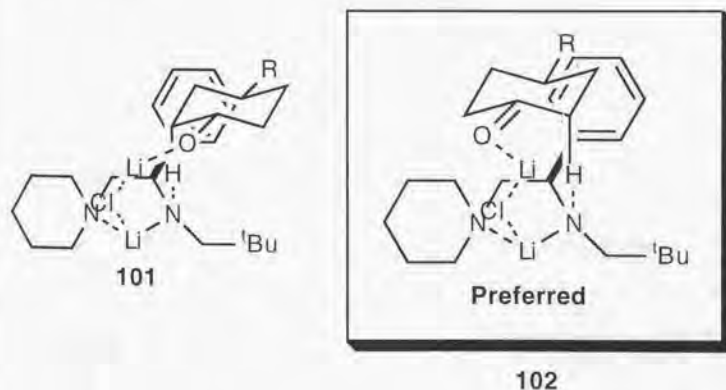
## 第4節 不斉脱プロトン化反応の立体化学的機構に関する考察

以上の実験結果を総合し、詳細に検討すると二座配位型キラルリチウムアミドを用いた internal quench 法による 4-置換シクロヘキサノン類の不斉脱プロトン化反応は Collum<sup>17)</sup>等及び菅沢<sup>27)</sup>等の結果も考慮すると、リチウムクロライドを含んだ八員環遷移状態モデルで考察すると反応の立体化学を合理的に説明できると結論した(Figure 5-7)。

つまり、mixed aggregate **98** のリチウムクロライドのリチウムに 4-置換シクロヘキサノン **5** のカルボニル酸素が配位し、アミド窒素上の孤立電子対がプロトンを引き抜く八員環遷移状態モデルである。八員環遷移状態モデルではその環構造が flexible ではあるが、立体電子的な要請から脱離するプロトンの C-H シグマ結合と、アミド窒素上の孤立電子対が直線に近くなることである程度限定できる。

またモデル **101** と **102** を比較すると、**5** との相互作用がより小さく低エネルギー状態にある **102** を經由して反応が進行するものと考えられ、このモデルで説明することによりこれまでの反応結果をより合理的に説明できると考えられる。

Figure 5-7



## 結論

各種の二座配位型キラルリチウムアミドを用いた4-置換シクロヘキサノン類の不斉脱プロトン化反応に於ける不斉誘起能についての検討結果及び多核NMRにより捉えたりチウムアミドとリチウムクロライドとの会合体形成の結果を詳細に比較検討することにより、従来 Ireland の六員環遷移状態で説明されてきた遷移状態モデルに対し、internal quench 法による本不斉脱プロトン化反応は、キラルリチウムアミドとリチウムクロライドとの mixed aggregate により八員環遷移状態を経由して進行するという新たな遷移状態モデルを提示することができた。

また、二座配位型キラルリチウムアミドに於いて高い不斉誘起能を発現させるためには、五員環キレート構造の構築が必須であることを改めて確認することができた。

これらの知見は今後高い不斉誘起能を有する一般性の高いキラルリチウムアミドを設計、創製する上で重要な情報になるものと期待している。

## 実験の部

測定機器は以下のものを使用した。

NMR: JEOL GSX-400 (400MHz,  $^1\text{H}$ , 100.6MHz,  $^{13}\text{C}$ )

JEOL EX-270 (270MHz,  $^1\text{H}$ , 67.8MHz,  $^{13}\text{C}$ )

JEOL EX-90 (90MHz,  $^1\text{H}$ )

HITACHI R-24B (60MHz,  $^1\text{H}$ )

内部標準物質として tetramethylsilane(TMS)を用い、 $\delta$  値を ppm で表示した。開裂様式は br=broad, s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet と略記した。

IR :Jasco IR Report-100 Infrared Spectrometer

Jasco FT/IR-300E

[吸収極大波数  $\text{cm}^{-1}$  を単位として表示した。また、測定方法は各化合物毎に( )内に付記した。]

Mass: Hitachi M-2000 Mass spectrometer

[ $\alpha$ ] : Jasco DIP-370 Digital Polarimeter

Jasco DIP-360 Digital Polarimeter

HPLC: Jasco 880-PU Intelligent HPLC pump, Jasco BIP-I HPLC pump,

Waters 600 System Controller,

Jasco UV DEC-100-IV UV Spectrophotometer

Waters Lambda-Max Model 481 LC Spectrophotometer

Waters Opti-Pak XC, Waters Opti-Pak TA, Daicel CHIRALPAK AD

Daicel CHIRALCEL OD-H

Shimadzu C-R6A CHROMATOPAC, Waters 741 Data Module

融点: Buchi 510 融点測定器(毛細管),未補正值

Yanaco Micro Melting Point Apparatus (株式会社柳本製作所),未補正值

沸点 : 未補正值

SiO<sub>2</sub> : 富士デヴィソン化学株式会社 BW-200  
和光純薬工業株式会社 Wakogel C-200

Tetrahydrofuran(THF)は Ar 雰囲気下、sodium metal-benzophenone ketyl から蒸留したものを、またその他の溶媒は蒸留して用いた。

n-Butyllithium(Hex soln.)は、関東化学株式会社より購入したものを文献<sup>30)</sup>に従い、diphenylacetic acid で滴定して用いた。

Methylolithium-lithiumbromide complex (Et<sub>2</sub>O soln.)は、Aldrich Chem.Co.より購入したものをそのまま用いた。

4-Methylcyclohexanone **5a**, 4-phenylcyclohexanone **5c** 及び 4-*tert*-butylcyclohexanone **5d** は、Aldrich Chem.Co.より購入したものを蒸留又は再結晶して用いた。

4-Isopropylcyclohexanone **5b** は文献<sup>31)</sup>に従い合成し、精製して用いた。

尚、光学分割に於ける( )内の収率は、用いたラセミ体の半量を 100%に換算した値である。



## キラルアミンの合成

### Exp. 1

(*R*)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-phenylglycyl]piperidine (21)



(*R*)-Z-Phenylglycine 20 より文献<sup>19)</sup>に従って合成した。(収率 84% mp 75-76°C)

IR (nujol) : 1715, 1625  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 0.90-1.70 (6H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 3.20-3.80 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ),  
 4.99, 5.12 (2H, ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 5.58 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  
 $\text{PhCHCO}$ ), 6.45 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{NH}$ ), 7.20-7.50 (10H, m, *arom.*)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -144.1^\circ$  ( $c = 1.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

lit.<sup>19)</sup> mp 75-76°C,

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -144^\circ$  ( $c = 1.21$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Exp. 2

(*R*)-1-(2-Phenylglycyl)piperidine (22)



(*R*)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-phenylglycyl]piperidine **21** より文献<sup>19)</sup>に従って合成した。(収率 99%)

IR (neat) : 3365, 1635  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 0.90-1.60 (6H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 2.05 (2H, br,  $\text{NH}_2$ ), 3.20-3.80 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 4.72 (1H, s,  $\text{PhCHCO}$ ), 7.20-7.40 (5H, m, arom.)

Exp. 3

(R)-1-Phenyl-2-piperidinoethylamine (23)



(R)-1-(2-Phenylglycyl)piperidine **22** より文献<sup>19)</sup>に従って合成した。(収率 78%)

**23**·2HCl 塩

mp 278-280°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +13.1^{\circ}$  ( $c = 1.04$ , MeOH)

lit.<sup>19)</sup> mp 282°C (dec.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.3^{\circ}$  ( $c = 2.03$ , MeOH)

Free base : **23**

IR (neat) : 3300  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  : 1.30-1.70 (6H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 (2H, br, NH<sub>2</sub>), 2.20-2.70 (6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 4.11 (1H, dd, J=4, 10Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 7.20-7.40 (5H, m, arom.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -69.2^{\circ}$  ( $c = 1.08$ , CHCl<sub>3</sub>)

lit.<sup>19)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -64.2^{\circ}$  ( $c = 1.03$ , CHCl<sub>3</sub>)

Exp. 4

(*R*)-N-(2,2-Dimethylpropyl)-1-phenyl-2-piperidinoethylamine  
(7a-NH)



(*R*)-1-Phenyl-2-piperidinoethylamine **23** より文献<sup>19)</sup>に従って合成した。  
(収率 80%)

**7a-NH** (dipicrate)

mp 179-180°C

$[\alpha]_D^{25} +7.88^\circ$  ( $c = 1.04$ , acetone)

lit.<sup>19)</sup> mp 179.5-180.5°C

$[\alpha]_D^{25} +7.14^\circ$  ( $c = 1.04$ , acetone)

Free base : **7a-NH**

IR (neat) : 3320  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 0.92 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30-1.70 (6H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 2.10-2.60

(9H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ), 3.67 (1H, dd,  $J=4$ , 11Hz,

$\text{PhCHCH}_2$ ), 7.10-7.40 (5H, m, *arom.*)

$[\alpha]_D^{25} -95.7^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH)

lit.<sup>7d)</sup>  $[\alpha]_D^{25} -95.8^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH)

Exp. 5

(*R*)-*N*-(1-Phenyl-2-piperidinoethyl)trifluoroacetamide (24)



(*R*)-1-Phenyl-2-piperidinoethylamine **23** より文献<sup>19)</sup>に従って合成した。  
(収率 75%)

IR (neat) : 1705 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz,CDCl<sub>3</sub>,TMS)

δ : 1.30-1.70 (6H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00-2.50 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.61 (2H, d, J=7Hz, NCH<sub>2</sub>CH), 4.84 (1H, t, J=7Hz, NCH<sub>2</sub>CH), 7.20-7.40 (5H, m, *arom.*), 7.80 (1H, br, NH)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -74.1° (c = 1.01, MeOH)

lit.<sup>19)</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -74.2° (c = 0.97, MeOH)



Exp. 6

(R)-N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1-phenyl-2-piperidinoethylamine  
(7b-NH)



(R)-N-(1-Phenyl-2-piperidinoethyl)trifluoroacetamide **24** より文献<sup>19)</sup>に従って合成した。(収率 93%)

IR(neat): 3320  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.30-1.70 (6H, m,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 2.10-2.60 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 3.00 (1H, br, NH) 3.05 (2H, q,  $J=9\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CF}_3$ ), 3.95 (1H, dd,  $J=3, 11\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.10-7.40 (5H, m, arom)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.0^\circ$  ( $c = 1.38$ , MeOH)

lit.<sup>19)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -82.7^\circ$  ( $c = 1.20$ , MeOH)

Exp. 7

(±)-N-Phthaloylphenylglycine (25)



(±)-Phenylglycine (±)-**19** 75.59g (0.5mol)と phthalic anhydride 81.47g (0.55 mol)を AcOH 450ml に溶解し 15 時間加熱還流した。冷後反応液に氷水 2000ml を加え AcOEt 抽出(600mlx3)、H<sub>2</sub>O 洗(500mlx6)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥し、減圧下に溶媒を留去後、残留物を benzene より再結晶し、無色結晶 132.54g (収率 94% mp 167-168°C)を得た。

IR (KBr): 3432, 1715, 1385, 720 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 6.08 (1H, s, PhCHCO), 7.29-7.40 (3H, m, *arom.*), 7.54-7.62 (2H, m, *arom.*), 7.66-7.74 (2H, m, *arom.*), 7.40-7.80 (1H, br, COOH), 7.81-7.88 (2H, m, *arom.*)

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 55.57, 123.70, 128.58, 128.77, 129.72, 131.66, 133.75, 134.30, 167.00, 173.18

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 282 (M<sup>+</sup>+1), 238 (M<sup>+</sup>-43), 194 (M<sup>+</sup>-87)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub> : 282.0764 (M+H)  
Found : 282.0753

Exp. 8

(±)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]chloride (26)



(±)-N-Phthaloylphenylglycine **25** 37.42g (0.133mol)を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  370ml に溶解し、氷冷攪拌下、 $\text{SOCl}_2$  97ml (1.33mol)を1時間かけて滴下後6時間加熱還流した。冷後反応液に benzene 200ml を加え減圧留去し、残留物を benzene-Hex より再結晶し、淡黄色プリズム晶 **26** 34.70g(収率 87% mp 145.5-146.5℃)を得た。

IR (KBr) : 2911, 1811, 1772, 1720, 1386, 728  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 6.19 (1H, s,  $\text{PhCHCO}$ ), 7.37-7.45 (3H, m, *arom.*), 7.54-7.61 (2H, m, *arom.*), 7.74-7.81 (2H, m, *arom.*), 7.87-7.94 (2H, m, *arom.*)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 64.05, 123.98, 128.92, 129.47, 129.82, 131.50, 132.56, 134.64, 166.41, 170.01

Mass spectrum [Cl(isobutane)] :  $m/z$  300 ( $M^+ + 1$ ), 236 ( $M^+ - 63$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$  ; 300.0427 ( $M + \text{H}$ )  
Found ; 300.0430

## Exp. 9

(±)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-*cis*-2,6-dimethylpiperidine (27)

氷冷下、(±)-1-[N-(phthaloyl)-2-phenylglycyl]chloride **26** 12.29g (41mmol) を pyridine 55ml に溶解し、*cis*-2,6-dimethylpiperidine 4.64g (41mmol) を加え 2 時間加熱還流した。冷後反応液に 6N-HCl 180ml を加え、析出した固体を濾取した。析出固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300ml) に溶解し、5%-HCl 洗(50mlx2)、水洗(50mlx2)、satd.  $\text{NaHCO}_3$  洗(50mlx1)、水洗(50mlx1)、brine 洗後  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt より再結晶して淡黄色プリズム晶 12.86g (収率 83% mp 211-212°C)を得た。

IR (KBr) : 1716, 1644, 1369, 1119, 717  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 1.25 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.43 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.55-1.86 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 3.77-3.87 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.83-4.90 (1H, m,  $\text{CHCH}_3$ ), 6.22 (1H, s,  $\text{PhCHCO}$ ), 7.30-7.48 (5H, m, *arom.*), 7.64-7.70 (2H, m, *arom.*), 7.76-7.84 (2H, m, *arom.*)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 13.69, 20.25, 21.61, 29.60, 29.87, 45.05, 47.58, 56.39, 123.25, 128.48, 128.76, 130.53, 132.03, 133.84, 134.02, 166.39, 167.86

Mass spectrum [Cl(isobutane)] :  $m/z$  377 ( $M^+ + 1$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$  ; 377.1863 ( $M+H$ )  
Found ; 377.1857

**Exp. 10**

**(±)-1-(2-Phenylglycyl)-*cis*-2,6-dimethylpiperidine [(±)-28]**



(±)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-*cis*-2,6-dimethylpiperidine **27** 37.65g (0.1mol) を EtOH 750ml に溶解し、hydrazine hydrate 6.88g (0.11mol) を加え 2 時間加熱還流した。冷後 6N-HCl 74ml を加え 30 分加熱還流した後、不溶分を濾去し、減圧下に EtOH を留去後水層を NH<sub>3</sub> 水にてアルカリ性とし CHCl<sub>3</sub> 抽出 (150ml×3)、水洗、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=15:1) で精製し、淡黄色油状物 (±)-**28** 21.20g (収率 86%) を得た。

IR (neat) : 3370, 3295, 2936, 1427 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ : 1.26 (3H, d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.31 (3H, d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.01-1.84 (6H, m, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.06 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3.90-4.18 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>), 4.65 (1H, s, PhCHCO), 4.80-4.95 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>), 7.23-7.41 (5H, m, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ : 13.71, 13.87, 20.47, 21.66, 29.61, 44.31, 46.58, 56.87, 126.61, 127.11, 127.52, 128.84, 128.98, 141.97, 171.91

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 247 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O ; 247.1809 (M+H)  
Found ; 247.1809



Exp. 11

Optical Resolution of (±)-1-(2-Phenylglycyl)-*cis*-2,6-dimethylpiperidine [(±)-28]



(*S*)-(+)-Mandelic acid 6.76g (44mmol)を Et<sub>2</sub>O 150ml に溶解し、攪拌下(±)-1-(2-phenylglycyl)-*cis*-2,6-dimethylpiperidine (±)-28 10.84g (44mmol)の Et<sub>2</sub>O (50ml)溶液を加え、析出した固体を濾取し、無色結晶 7.50g を得た。この salt を AcOEt から 2 回再結晶し、無色結晶 3.17g [収率 18% (36%) mp 165-166°C]を得た。

$[\alpha]_D^{25} +102.20^\circ$  ( $c = 1.00$ , EtOH)

上記 salt 2.79g (7mmol)を sat.NaHCO<sub>3</sub> 50ml に溶解し、CHCl<sub>3</sub>抽出(50ml×3)、satd.NaHCO<sub>3</sub>洗(50ml×1)、水洗、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去して淡黄色油状物 *cis*-(+)-28 1.68g(回収率 98%)を得た。

NMR, IR, MS スペクトルは、*cis*-(±)-28 のそれに一致した。

$[\alpha]_D^{25} +81.27^\circ$  ( $c = 1.26$ , EtOH)

一部を常法によりトリフルオロアセチル化し、HPLC 解析した結果 *cis*-(+)-28 の光学純度は 98.7%ee であった。

HPLC: Opti-Pak XC(waters)  
 eluent: Hex/2-PrOH=100/1  
 flow rate: 0.8ml/min.  
 detection: UV 254nm  
 retention time: (-)-enantiomer 8.2min.  
 (+)-enantiomer 12.8min.

Exp. 12

(+)-1-Phenyl-2-(*cis*-2,6-dimethylpiperidino)ethylamine  
[*cis*-(+)-29]



(+)-1-(2-Phenylglycyl)-*cis*-2,6-dimethylpiperidine *cis*-(+)-28 1.90g (7.7 mmol)を dry THF 10ml に溶解し、氷冷攪拌下に  $\text{BH}_3$ -THF complex (1.0M THF soln.) 46ml を 10 分間かけて滴下した後、24 時間加熱還流した。冷却後 MeOH 30ml を加え、減圧下に濃縮し、残留物に HCl-MeOH 45ml を加え 1 時間加熱還流した後減圧下に濃縮した。残分に satd.  $\text{NaHCO}_3$  40ml を加えアルカリ性とした後  $\text{CHCl}_3$  (60ml $\times$ 3) で抽出し、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後溶媒を減圧下に留去し、淡黄色油状物 1.78g を得た。HCl-MeOH にて HCl 塩とし、EtOH から再結晶して無色プリズム晶 *cis*-(+)-29-2HCl 1.80g [収率 77% mp  $\sim 255^\circ\text{C}$  (sublimation)]を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.60^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH)

上記 HCl 塩 1.53g (5mmol) を水 30ml に溶解後  $\text{NaHCO}_3$  粉末にてアルカリ性 (pH8) とし、 $\text{CHCl}_3$  (50ml $\times$ 3) で抽出し、brine 洗後  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残分を bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 *cis*-(+)-29 1.10g (回収率 95% bp  $190^\circ\text{C}/1.0\text{mmHg}$ )を得た。

IR (neat) : 3376, 3300, 2926, 1453, 1373, 1313, 1197, 761, 701  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 1.15 (3H, d,  $J=3\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.16 (3H, d,  $J=3\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.17-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 1.76 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 2.40-2.66 (4H, m,  $\text{CHN}-(\text{CH}_2)\text{CH}$ ), 4.02 (1H, dd,  $J=5, 9\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.17-7.45 (5H, m, arom.)

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 22.14, 22.29, 24.12, 32.99, 33.29, 56.36, 57.33, 59.37,  
126.53, 126.89, 128.24, 145.20

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 233 ( $\text{M}^+ + 1$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2$  ; 233.2015 ( $\text{M} + \text{H}$ )  
Found ; 233.2015

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +22.07^\circ$  ( $c = 1.16$ , MeOH)

一部を常法によりトリフルオロアセチル化し、HPLC 解析した結果  
*cis*-(+)-**29** の光学純度は >99.9%ee であった。

HPLC : Opti-Pak XC(waters)  
eluent : Hex/2-PrOH=100/1  
flow rate : 0.8ml/min.  
detection : UV 254nm  
retention time : (-)-enantiomer 9.1min.  
(+)-enantiomer 10.7min.

Exp. 13

(+)-N-(2,2-Dimethylpropyl)-1-phenyl-2-[*cis*-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine (*cis*-13-NH)



(+)-1-Phenyl-2-(*cis*-2,6-dimethylpiperidino)ethylamine *cis*-(+)-29 1.02g (4.4 mmol) を benzene 20ml に溶解し、氷冷攪拌下、pivalaldehyde (5.5mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌後  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残分を EtOH 20ml に溶解し、氷冷攪拌下に  $\text{NaBH}_4$  3.36g (8.8mmol) を加え 1 時間攪拌後減圧下に溶媒を留去した。残分に satd.  $\text{NaHCO}_3$  を加え Hex (80mlx3) で抽出し、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:Et<sub>2</sub>O=4:1) で精製後 bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 *cis*-13-NH 1.29g (収率 97% bp 210°C/0.8mmHg) を得た。

IR (neat) : 3306, 2929, 1453, 1362, 1195, 1126, 701  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.90 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.15 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.10-1.70 (6H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.04-2.20 (3H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.40-2.60 (4H, m,  $\text{PhCHCH}_2$  and  $\text{CHCH}_2 \times 2$ ), 3.57 (1H, dd,  $J=5, 10\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.19-7.43 (5H, m, *arom.*)

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 22.30, 24.03, 27.92, 31.64, 33.37, 33.62, 57.08, 59.33, 60.39, 64.43, 126.68, 127.28, 128.12, 144.97

Mass spectrum [CI(isobutane)] :  $m/z$  303 ( $M^+ + 1$ )

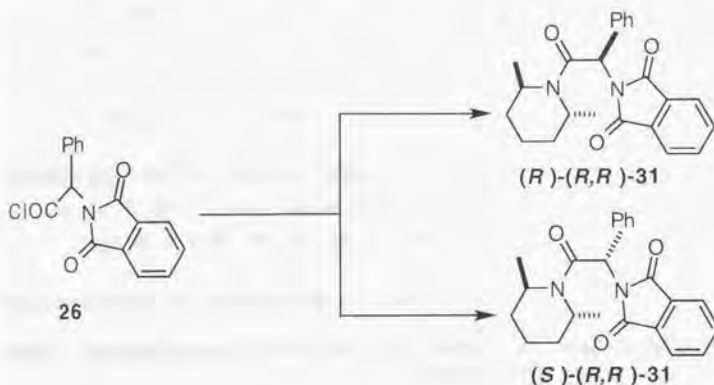
HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2$  ; 303.2798 ( $M+H$ )  
Found ; 303.2792

$[\alpha]_D^{25} +89.06^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH)



Exp. 14

(*R*) 及び (*S*)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-(*R,R*)-2,6-dimethylpiperidine [(*R*)-(*R,R*)-31, (*S*)-(*R,R*)-31]



氷冷下、(±)-1-[N-(phthaloyl)-2-phenylglycyl]chloride **26** 16.49g (55mmol) を pyridine 75ml に溶解し、(*R,R*)-2,6-dimethylpiperidine (*R,R*)-**30** 6.23g (55 mmol)を加え 60℃にて 16 時間攪拌した後、2 時間加熱還流した。減圧下に pyridine を留去した後、残分を AcOEt 400ml に溶解し、10%-HCl 洗(50mlx2)、水洗(50mlx2)、satd.NaHCO<sub>3</sub> 洗(50mlx1)、水洗(50mlx1)、brine 洗後 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt =2:1)で精製し黄色固体(*R*)-(*R,R*)-**31** 及び(*S*)-(*R,R*)-**31** の混合物 14.00g(収率 68%)を得た。このジアステレオマー混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=4:1)で分離した後、AcOEt-Hex より再結晶して、無色プリズム晶 (*R*)-(*R,R*)-**31** 3.10g(収率 15% mp 158-159℃) 及び無色針状晶 (*S*)-(*R,R*)-**31** 9.50g (収率 46% mp 180-181℃)を得た。



**(R)-(R,R)-31**

IR (KBr): 2954, 1771, 1715, 1659, 1382, 723  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$ : 1.14 (6H, br, CHCH<sub>3</sub>x2), 1.50-1.90 (6H, m, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.95 (2H, br, CHCH<sub>3</sub>x2), 6.25 (1H, s, PhCHCO), 7.28-7.40 (3H, m, *arom.*), 7.52-7.60 (2H, m, *arom.*), 7.63-7.72 (2H, m, *arom.*), 7.76-7.83 (2H, m, *arom.*)

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$ : 16.36, 19.31, 28.74, 49.56, 56.65, 123.33, 128.30, 128.43, 130.23, 131.93, 133.85, 134.33, 167.03, 167.70

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 377 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 377.1863 (M+H)  
Found; 377.1860

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -301.00° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**(S)-(R,R)-31**

IR (KBr): 1717, 1646, 1427, 1368, 1120, 722  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$ : 1.44 (6H, br, CHCH<sub>3</sub>x2), 1.53-2.15 (6H, brm, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.71 (1H, br, CHCH<sub>3</sub>), 4.37 (1H, br, CHCH<sub>3</sub>), 6.24 (1H, s, PhCHCO), 7.31-7.49 (5H, m, *arom.*), 7.63-7.70 (2H, m, *arom.*), 7.75-7.82 (2H, m, *arom.*),

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$ : 12.03, 24.93, 56.20, 123.24, 128.48, 128.53, 128.84, 132.01, 133.71, 133.82, 166.32, 167.88

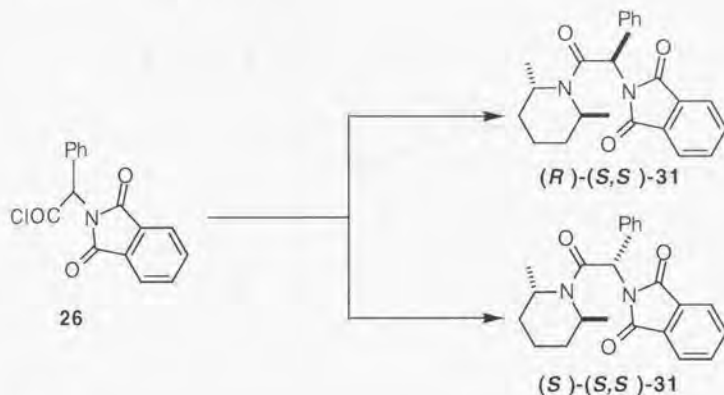
Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 377 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ; 377.1863 (M+H)  
Found ; 377.1868

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +291.60° ( c = 1.00, CHCl<sub>3</sub> )

**Exp. 15**

(*R*)及び(*S*)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-(*S,S*)-2,6-dimethylpiperidine [(*R*)-(*S,S*)-31, (*S*)-(*S,S*)-31]



(±)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]chloride **26** 16.19g (54mmol), (*S,S*)-2,6-dimethylpiperidine 6.11g (54mmol), pyridine 75ml より **Exp. 14** と同様に合成し、淡黄色固体(*R*)-(*S,S*)-31 及び(*S*)-(*S,S*)-31 の混合物 14.13g (収率 70%)を得た。このジアステレオマー混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=4:1)で分離した後 AcOEt-Hex より再結晶して、無色針状結晶 (*R*)-(*S,S*)-31 8.40g(収率 41% mp 180-181°C)及び無色プリズム晶 (*S*)-(*S,S*)-31 4.40g(収率 22% mp 158-159°C)を得た。

**(*R*)-(*S,S*)-31**

NMR, IR, MS スペクトルは(*S*)-(*R,R*)-31 のそれに一致した。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -291.60^{\circ} \ (c = 1.00, \text{CHCl}_3)$$

**(*S*)-(*S,S*)-31**

NMR, IR, MS スペクトルは(*R*)-(*R,R*)-31 のそれに一致した。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +301.40^{\circ} \ (c = 1.00, \text{CHCl}_3)$$

HPLC 解析の結果(*R*)-(*R,R*)-31, (*S*)-(*R,R*)-31, (*R*)-(*S,S*)-31 及び  
(*S*)-(*S,S*)-31 の光学純度はそれぞれ>99%ee であった。

HPLC : Opti-Pak XC(waters)

eluent : Hex/2-PrOH=4/1

flow rate : 1.0ml/min.

detection : UV 254nm

retention time : (*R*)-(*R,R*)-31 9.2min.

: (*R*)-(*S,S*)-31 10.9min.

: (*S*)-(*S,S*)-31 13.3min.

: (*S*)-(*R,R*)-31 19.4min.

**Exp. 16**

(*S*)-1-(2-Phenylglycyl)-(*R,R*)-2,6-dimethylpiperidine [(*R,R*)-32]



(*S*)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-(*R,R*)-2,6-dimethylpiperidine (*R*)-(*R,R*)-31 6.02g (16mmol), hydrazine hydrate 1.10g (17.6mmol), EtOH 120ml 及び 6*N*-HCl 12ml より **Exp. 10** と同様に合成し、淡黄色油状物 (*R,R*)-32 3.82g(収率 97%)を得た。

IR (neat) : 3366, 3290, 2949, 1635, 1420  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 1.29 (6H, brs,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.40-2.04 (6H, brm,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.09 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 3.79 (1H, brs,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.36 (1H, brs,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.65 (1H, s,  $\text{PhCHCO}$ ), 7.24-7.37 (5H, m, *arom.*)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 12.04, 18.33, 24.75, 46.37, 56.71, 57.87, 126.77, 127.59, 128.91, 141.80, 171.82

Mass spectrum [Cl(isobutane)] :  $m/z$  247 ( $M^+ + 1$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$  : 247.1809 ( $M + \text{H}$ )

Found : 247.1806

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +36.03^\circ$  ( $c = 1.14$ , EtOH)



## Exp. 17

(S)-1-(2-Phenylglycyl)-(S,S)-2,6-dimethylpiperidine [(S,S)-32]



(S)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-(S,S)-2,6-dimethylpiperidine (**S,S**)-**31** 3.77g (10mmol), hydrazine hydrate 0.69g (11.0mmol), EtOH 76ml 及び 6N-HCl より **Exp. 10** と同様に合成し、淡黄色油状物 (**S,S**)-**32** 2.41g (収率 98%)を得た。

IR (neat) : 3368, 3290, 2947, 1630, 1420  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$ : 1.06 (6H, brs,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.52-1.98 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.13 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 4.10-4.20 (2H, m,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 4.77 (1H, s,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.23-7.43 (5H, m, *arom.*)

 $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 13.36, 18.33, 20.52, 26.33, 47.65, 56.57, 57.87, 127.29, 127.51, 128.78, 142.62, 172.25

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 247 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $C_{15}H_{23}N_2O$  : 247.1809 (M+H)  
Found: 247.1807

$$[\alpha]_D^{25} +138.33^\circ \text{ (} c = 1.03, \text{EtOH) }$$

**Exp. 18**

**(S)-1-Phenyl-2-[(R,R)-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine [(R,R)-33]**



(S)-1-(2-Phenylglycyl)-(R,R)-2,6-dimethylpiperidine **(R,R)-32** 3.65g(14.8 mmol),  $\text{BH}_3$ -THF complex (1M THF soln.) 89ml (89mmol)及び THF 10ml より **Exp. 12** と同様に合成し、HCl 塩を  $\text{EtOH-Et}_2\text{O}$  から再結晶して、無色プリズム晶 **(R,R)-33-2HCl** 4.05g(収率 90% dp 271-272°C)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15.00^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH)

上記 HCl 塩を **Exp. 12** と同様に free base とした後 bulb to bulb 蒸留に付し、無色油状物 **(R,R)-33** 3.03g(回収率 98% bp 200°C/1.5mmHg)を得た。

IR (neat): 3371, 3027, 2928, 1453  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.05 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.22-1.68 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 1.89 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 2.31 (1H, dd,  $J=11, 14\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.69 (1H, dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.90-3.00 (2H, m,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 3.94 (1H, dd,  $J=4, 11$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.20-7.38 (5H, m, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 17.04, 19.21, 31.95, 52.47, 56.79, 60.23, 126.53, 126.86, 128.21, 144.78

Mass spectrum [CI(isobutane)] : m/z 233 (M<sup>+</sup>+1), 216 (M<sup>+</sup>-16)

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> : 233.2015 (M+H)  
Found : 233.2016

$[\alpha]_D^{25} +17.23^\circ$  (c = 1.13, MeOH)

**Exp. 19**

**(S)-1-Phenyl-2-[(S,S)-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine  
[(S,S)-33]**



(S)-1-(2-Phenylglycyl)-(S,S)-2,6-dimethylpiperidine **(S,S)-32** 2.34g (9.5 mmol),  $\text{BH}_3$ -THF complex (1M THF soln.) 57ml (57mmol)及び THF 5ml より **Exp. 12** と同様に合成し、HCl 塩を EtOH-benzene から再結晶して、無色ブリズム晶 **(S,S)-33-2HCl** 4.05g(収率 80% mp 178-179°C)を得た。

$[\alpha]_D^{25} +10.06^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH)

上記 HCl 塩を **Exp. 12** と同様に free base とした後 bulb to bulb 蒸留に付し、無色油状物 **(S,S)-33** 1.71g(回収率 97% bp 200°C/1.5mmHg)を得た。

IR (neat) : 3375, 3305, 2926, 1451, 1375  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 1.03 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.28-1.65 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 1.84 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 2.49 (1H, dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.60 (1H, dd,  $J=10, 13\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.90-3.00 (2H, m,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 4.02 (1H, dd,  $J=4, 10\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.20-7.41 (5H, m, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 16.05, 19.21, 32.92, 49.33, 53.31, 56.80, 126.68, 126.84, 128.18, 145.05

Mass spectrum [CI(isobutane)] :  $m/z$  233 ( $M^+ + 1$ ), 216 ( $M^+ - 16$ )

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for  $C_{15}H_{25}N_2$  : 233.2015 ( $M+H$ )  
Found : 233.2018

$[\alpha]_D^{25} +78.49^\circ$  ( $c = 1.16$ , MeOH)

上記(*R,R*)-33 及び(*S,S*)-33 の一部を常法によりトリフルオロアセチル化し、HPLC 解析した結果それぞれの光学純度は>99.9%であった。

HPLC : Opti-Pak XC(waters)

eluent : Hex/2-PrOH=100/1

flow rate : 1.0ml/min.

detection : UV 254nm

retention time : (*R*)-(*R,R*)-33 6.5min.

: (*S*)-(*S,S*)-33 8.1min.

: (*R*)-(*S,S*)-33 8.2min.

: (*S*)-(*R,R*)-33 11.5min.



Exp. 20

(*S*)-*N*-(2,2-Dimethylpropyl)-1-phenyl-2-[(*R,R*)-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine [(*R,R*)-13-NH]



(*S*)-1-Phenyl-2-[(*R,R*)-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine (*R,R*)-33 1.74g (7.5 mmol), pivalaldehyde 0.81g (9.4mmol), benzene 30ml 及び  $\text{NaBH}_4$  0.63g (15mmol), EtOH 30ml より **Exp. 13** と同様に合成した後、bulb to bulb 蒸留に付し、無色油状物 (*R,R*)-13-NH 2.17g(収率 96% bp 180°C/0.35mmHg) を得た。

IR (neat): 3301, 2931, 1459, 1362  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.93 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.04 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.20-1.66 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.17 (2H, ABq,  $J=11$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.30 (1H, dd,  $J=11$ , 14Hz,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 2.40-2.60 (1H, br, NH), 2.65 (1H, dd,  $J=4$ , 14Hz,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 2.90-3.00 (2H, m,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 3.51 (1H, dd,  $J=4$ , 11Hz,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.17-7.40 (5H, m, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 17.37, 19.33, 27.90, 31.66, 31.94, 52.32, 59.43, 60.63, 65.15, 126.63, 127.27, 128.11, 144.49

Mass spectrum [Cl(isobutane)]:  $m/z$  303 ( $M^+ + 1$ )

HRMS: [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2$ : 303.2798 ( $M+H$ )  
Found: 303.2796

$[\alpha]_D^{25} +75.32^\circ$  ( $c = 1.39$ , MeOH)

Exp. 21

(S)-N-(2,2-Dimethylpropyl)-1-phenyl-2-[(S,S)-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine [(S,S)-13-NH]



(S)-1-Phenyl-2-[(S,S)-2,6-dimethylpiperidino]ethylamine **(S,S)-33** 930mg (4mmol), pivalaldehyde 431mg (5mmol), benzene 16ml 及び  $\text{NaBH}_4$  336mg (8mmol), EtOH 16ml より **Exp. 13** と同様に合成した後、bulb to bulb 蒸留に付し、無色油状物 **(S,S)-13-NH** 1.17g (収率 97% bp 190°C/0.5mmHg) を得た。

IR (neat): 3309, 2930, 1469, 1367  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.92 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.02 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.30-1.64 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.19 (2H, ABq,  $J=11$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.20-2.35 (1H, br, NH), 2.42 (1H, dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 2.59 (1H, dd,  $J=11, 13\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 2.87-2.97 (2H, m,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 3.58 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.19-7.41 (5H, m, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 15.79, 19.29, 27.88, 31.58, 33.43, 48.93, 55.87, 60.91, 61.26, 126.62, 127.39, 128.06, 144.63

Mass spectrum [Cl(isobutane)]:  $m/z$  303 ( $M^+ + 1$ )

HRMS: [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2$ : 303.2798 ( $M+H$ )  
Found: 303.2791

$[\alpha]_D^{25} +126.32^\circ$  ( $c = 1.25$ , MeOH)

Exp. 22

2,6-Heptanedione (35)



Ketene dimer **34** より文献<sup>21a)</sup>に従って合成した。  
(収率 35% bp 64-65°C/2.0-2.5mmHg, mp 33-34°C)

lit<sup>21a)</sup> bp 83-99°C/7-10mmHg, mp 32-34°C)

IR (neat): 2952, 1710, 1357 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.84 (2H, quintet, J=7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 2.47  
(4H, t, J=7Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO)

Mass spectrum (EI): m/z 128 (M<sup>+</sup>), 110 (M<sup>+</sup>-18), 48 (M<sup>+</sup>-85)

## Exp. 23

1-Benzyl-*trans*-2,6-dimethylpiperidine (36)

C. Boga<sup>21b)</sup>等の方法により合成した。

Benzylamine 107.16g (1.0mol)を MeOH に溶解し、氷冷下 AcOH 57.25ml (1.0mol), KOH 16.50g (0.25mol)を順次加えた。反応液を約-20℃に冷却し、2,6-heptanedione 35 128.17g (1.0mol)を加え続いて NaBH<sub>3</sub>CN 66.17g (1.0mol)をゆっくりと加え、室温で 12 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水 1000ml を加え MeOH を減圧下に留去し、水層を Et<sub>2</sub>O 洗(500mlx3)後 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>にてアルカリ性とし、Et<sub>2</sub>O 抽出(500mlx3)、水洗(500mlx1)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状物 36 152.5g を得た。1-Benzyl-*cis*-2,6-dimethylpiperidine と *trans* 体 36 の比率は <sup>1</sup>H-NMR (400MHz)に於けるメチンプロトンの積分値より求めた。

*cis* 体 : *trans* 体 36 = 28 : 72 (lit.<sup>21b)</sup> *cis* 体 : *trans* 体 36 = 18 : 82)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ : 1.00 (d, J=6Hz, CHCH<sub>3</sub>, *trans*), 1.08 (d, J=6Hz, CHCH<sub>3</sub>, *cis*), 1.20-1.70 (m, (CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.45-2.55 (m, CHCH<sub>3</sub>, *cis*), 2.80-2.90 (m, CHCH<sub>3</sub>, *trans*), 3.66 (ABq, J=14Hz, PhCH<sub>2</sub>, *trans*), 3.81 (s, PhCH<sub>2</sub>, *cis*), 7.15-7.44 (5H, m, *arom.*)

*cis* 体と *trans* 体 36 の混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:Et<sub>2</sub>O=20:1)にて *trans* 体 36 のみを単離精製し、無色油状物 103.70g(収率 51%)を得た。

これを HCl-MeOH にて HCl 塩とし、EtOH-Et<sub>2</sub>O より再結晶して無色プリズム晶 36-HCl 塩 110.10g(収率 90% mp 179-180℃)を得た。

[lit.<sup>20a)</sup> mp 177-179℃

上記 HCl 塩 107.9g (0.45mol) を希 NaOH 水溶液に溶解し、Et<sub>2</sub>O 抽出 (300mlx3)、水洗(200mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状物 36.82.50g(回収率 90% bp 107-108°C /1.5mmHg)を得た。

IR (neat) : 2929, 1453, 1375, 714, 696 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ : 1.00 (6H, d, J=6Hz, CHCH<sub>3</sub>,x2), 1.27-1.66 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>),  
2.80-2.90 (2H, m, CHCH<sub>3</sub>x2), 3.66 (2H, ABq, J=14Hz, PhCH<sub>2</sub>),  
7.16-7.42 (5H, m, arom.)

Mass spectrum (EI) : m/z 203 (M<sup>+</sup>), 188 (M<sup>+</sup>-15), 91 (M<sup>+</sup>-112)

Ref. 1-Benzyl-*cis*-2,6-dimethylpiperidine

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ : 1.07 (6H, d, J=6Hz, CHCH<sub>3</sub>x2), 1.26-1.67 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>),  
2.45-2.55 (2H, m, CHCH<sub>3</sub>x2), 3.81 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 7.15-7.40 (5H,  
m, arom.)



Exp. 24

*trans*-2,6-Dimethylpiperidine [(±)-30]



R.A.Olofson<sup>210)</sup>等の方法により合成した。

1-Benzyl-*trans*-2,6-dimethylpiperidine **36** 30.50g (150mmol)を  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  80ml に溶解し、氷冷攪拌下、ACE-Cl ( $\alpha$ -chloroethyl chloroformate) 22.97g (157.5mmol)の  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (50ml)溶液を1時間かけて滴下した後2時間加熱還流した。減圧下に  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  を留去し、残留物に氷冷下 MeOH 100ml を加え 50℃ で1時間攪拌後2時間加熱還流した。MeOH を減圧下に留去し、残留物を AcOEt で洗浄後 EtOH-AcOEt より再結晶し、無色結晶 (±)-**30**-HCl 塩 18.08g(収率 81% mp 236-237℃)を得た。

lit.<sup>20a)</sup> mp 240-242℃

上記 HCl 塩 14.97g (100mmol)を水に溶解し、KOH を加えアルカリ性とし、 $\text{Et}_2\text{O}$  抽出(100ml $\times$ 3)、brine 洗、KOH 乾燥し、減圧下に溶媒を留去後残留物を蒸留し、無色油状物 (±)-**30** 8.50g(回収率 75% bp 133-134℃)を得た。

lit.<sup>20a)</sup> bp 136-137℃

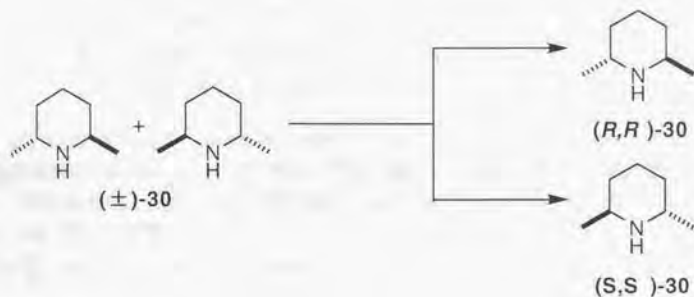
IR (neat): 3275, 2926, 1456, 1373  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.09 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ ), 1.15-1.67 (7H, m,  $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2)_3$ , NH), 3.08-3.18 (2H, m,  $\text{CHCH}_3 \times 2$ )

Exp. 25

Optical Resolution of (±)-*trans*-2,6-Dimethylpiperidine [(±)-30]



J.C.Craig<sup>210)</sup>等の方法により光学分割した。

(*R*)-(-)-Mandelic acid 22.82g (150mmol)をdry MeOH 60mlに溶解し氷冷攪拌下(±)-*trans*-2,6-dimethylpiperidine (±)-30 16.68g (150mmol)を加え、10分間加熱還流した。冷後dry Et<sub>2</sub>O 135mlを加え0℃で24時間放置した。析出した結晶を濾取し、減圧下に乾燥して無色結晶 10.10gを得た。

この salt 9.50g (35.8mmol)を MeOH (60ml)-Et<sub>2</sub>O (120ml)から3回再結晶を行い、無色針状晶: (-)-2,6-dimethylpiperidine (-)-mandelate 6.50g [収率 16% (32%) mp 156-157℃]を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  -44.60° ( $c = 1.00$ , EtOH)

lit.<sup>210)</sup> mp 158-160℃

$[\alpha]_D^{20}$  -46° ( $c = 1.1$ , EtOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.11 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>, x2), 1.23-1.58 (6H, m, (CH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.05-3.15 (2H, m, CHCH<sub>3</sub>, x2), 4.87 (1H, s, PhCHCO), 7.16-7.50 (5H, m, arom.), 9.33 (1H, br)

(cf. 再結晶濾液)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.09 (d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>, x2, (R,R)-(R)-mandelate), 1.11 1.09 (d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>, x2, (S,S)-(R)-mandelate), 1.17-1.69 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.05-3.16 (m, CHCH<sub>3</sub>, x2, (S,S)-(R)-mandelate), 3.16-3.26 (m, CHCH<sub>3</sub>, x2, (R,R)-(R)-mandelate), 4.63 (1H, br), 4.92 (1H, s, PhCHCO), 7.18-7.50 (5H, m, arom.)

上記 salt 6.37g (24mmol) を水に溶解し、氷冷下 KOH を加えアルカリ性とし、Et<sub>2</sub>O 抽出(50mlx3)、brine 洗、KOH 乾燥し減圧下に溶媒を留去後残留物を蒸留し、無色油状物 (R,R)-(-)-2,6-dimethylpiperidine (**R,R**)-**30** 2.17g(回収率 80% bp 133-134°C)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  -14.28° (neat,  $d^{20}_D = 0.84$ )

lit.<sup>21a)</sup> bp 130-132°C

lit.<sup>32)</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  -13.8° (neat,  $d^{20}_D = 0.84$ )

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-**30** のそれに一致した。

先の再結晶 1 回目の濾液の溶媒を減圧下に留去し、残留物を水に溶解後、氷冷下 KOH を加えアルカリ性とし Et<sub>2</sub>O 抽出(100mlx3)、brine 洗、KOH 乾燥後溶媒を減圧留去し、残留物を蒸留して無色油状物 11.09g (98mmol bp 133-134°C)を得た。これを (S)-(+)-malic acid 14.91g (98mmol)を用いて先と同様に MeOH-Et<sub>2</sub>O より分別晶出(4 回)を行い、無色針状晶: (+)-2,6-dimethylpiperidine (+)mandelate 6.77g[収率 17% (34%) mp 156-157°C)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  +44.60° (c = 1.00, EtOH)

lit.<sup>21a)</sup> mp 158-160°C

$[\alpha]_D^{20}$  +49° (c = 0.9, EtOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.11 (6H, d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>, x2), 1.23-1.57 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.05-3.15 (2H, m, CHCH<sub>3</sub>, x2), 4.87 (1H, s, PhCHCO), 7.15-7.50 (5H, m, arom.), 9.37 (1H, br)

(cf. 再結晶濾液)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.09 (d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>, x2, (S,S)-(S)-mandelate), 1.11 (d, J=7Hz, CHCH<sub>3</sub>, x2, (R,R)-(S)-mandelate), 1.17-1.69 (6H, m, (CH<sub>3</sub>)CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.07-3.17 (m, CHCH<sub>3</sub>, x2, (R,R)-(S)-mandelate), 3.17-3.27 (m, CHCH<sub>3</sub>, x2, (S,S)-(S)-mandelate), 4.63 (1H, br), 4.90 (1H, s, PhCHCO), 7.17-7.50 (5H, m, *arom.*), 9.28 (1H, br)

上記 salt 6.63g (25mmol)を先と同様に free base とし、無色油状物(S,S)-2,6-dimethylpiperidine (**(S,S)-30**) 2.21g(回収率 78% bp 133-134℃)を得た。

$[\alpha]_D^{20} +14.06^\circ$  (neat,  $d^{20} = 0.84$ )

lit.<sup>210)</sup> bp 130-132℃

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-**30**のそれに一致した。



Exp. 26

(±)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (37)



氷冷下、(±)-1-[N-(phthaloyl)-2-phenylglycyl]chloride **26** 1.50g (5mmol)をpyridine 10ml に溶解し、2,2,6,6-tetramethylpiperidine 0.85g (6mmol)を加え2時間加熱還流した。冷後反応液に氷水 50ml 及び 6N-HCl を加え酸性とし、AcOEt 抽出(50mlx3)、水洗(50mlx2)、satd.NaHCO<sub>3</sub> 洗、水洗(50mlx1)、brine 洗後 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=2:1)で精製し、Et<sub>2</sub>O-Hex より再結晶して淡黄色プリズム晶 **37** 0.75g(収率 37% mp 154-155℃)を得た。

IR (KBr) : 2961, 1775, 1718, 1636, 1381, 720 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.31 (6H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.68 (6H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.60-1.85 (6H, m, NC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 6.51 (1H, s, PhCHCO), 7.25-7.37 (3H, m, *arom.*), 7.52-7.58 (2H, m, *arom.*), 7.63-7.70 (2H, m, *arom.*), 7.73-7.81 (2H, m, *arom.*).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 14.84, 29.71, 30.68, 38.49, 57.45, 60.36, 123.25, 128.12, 130.31, 131.92, 133.80, 135.36, 167.82, 171.46

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 405 (M<sup>+</sup>+1), 260 (M<sup>+</sup>-144)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 405.2176 (M+H)  
Found : 405.2176



Exp. 27

(±)-1-(2-Phenylglycyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (38)



(±)-1-[N-(Phthaloyl)-2-phenylglycyl]-2,2,6,6-tetramethylpiperidine **37** 21.84g (54mmol)を EtOH 440ml に溶解し、hydrazine hydrate 3.72g (59.4 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。氷冷下 6N-HCl 40ml を加え2時間攪拌後不溶分を濾去し、濾液を減圧下に留去した。残留物に水 200ml を加え、CHCl<sub>3</sub>洗(100mlx3)、水層を NH<sub>3</sub>水にてアルカリ性とし、CHCl<sub>3</sub>抽出(150mlx3)、水洗、brine 洗後 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を Et<sub>2</sub>O-Hex より再結晶して無色針状晶 **38** 14.35g(収率 78% mp 96-97°C)を得た。

IR (KBr): 3281, 2960, 1675, 1552 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.13 (6H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (3H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (3H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15-1.79 (8H, brn, NH<sub>2</sub>, NC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 4.40 (1H, s, PhCHCO), 7.25-7.42 (5H, m, arom.),

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 18.68, 27.02, 27.07, 29.16, 29.31, 40.33, 43.92, 53.26, 60.39, 70.82, 126.73, 127.82, 128.77, 141.52, 171.97

Mass spectrum [CI(isobutane)]: m/z 293 (M<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O+1), 275 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 293.2228 (M+H<sub>2</sub>O+H)  
Found : 293.2174

Exp. 28

(±)-1-Phenyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)ethylamine  
[(±)-39]



LiAlH<sub>4</sub> 12.24g (303mmol)を dryTHF 100ml に懸濁攪拌し、(±)-1-(2-phenylglycyl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine **38** 13.85g(50.5mmol)の dry THF (100ml) 溶液を 30 分間かけて滴下し、48 時間加熱還流した。冷却後、水 12.3ml、15%-NaOH 12.3ml、水 36.9ml を順次加え、不溶分を濾去し、濾液を減圧下に濃縮後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1)にて精製後 bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 (±)-**39** 12.50g(収率 95% bp 210°C /0.4mmHg)を得た。

IR (neat): 3358, 2966, 1380, 1193, 701 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.02 (3H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (3H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (6H, s, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23-1.45 (6H, m, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.59 (2H, br, NH<sub>2</sub>), 2.59 (1H, dd, J=8, 11Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 2.74 (1H, dd, J=5, 11Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 3.93 (1H, dd, J=5, 8Hz, PhCHCH<sub>2</sub>), 7.20-7.29 (1H, m, arom.), 7.30-7.38 (4H, m, arom.),

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 18.47, 27.19, 27.24, 29.20, 29.32, 41.37, 44.43, 50.16, 52.14, 56.53, 70.80, 126.36, 127.09, 128.43, 144.92

Mass spectrum [Cl(isobutane)]: m/z 279 (M<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O+1), 261 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O; 279.2433 (M+H<sub>2</sub>O+H)  
Found; 279.2431

Exp. 29

Optical Resolution of (±)-1-Phenyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)ethylamine [(±)-39]



L-(+)-Tartaric acid 7.51g (50mmol)を EtOH 300ml に溶解し、攪拌下、(±)-1-phenyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)ethylamine (±)-39 13.02g (50 mmol)の EtOH (100ml)溶液を加え、20 分間加熱還流後、0℃で 24 時間放置した。析出した結晶を濾取し、減圧下に乾燥して無色結晶 18.88g を得た。この salt を水に溶解し、10%-NaOH を加えアルカリ性とした後  $\text{CHCl}_3$  抽出 (100ml $\times$ 3)、水洗、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状物 11.80g を得た。

L-(+)-Tartaric acid 6.80g (45.31mmol)を EtOH 500ml に溶解し、攪拌下、上記淡黄色油状物 11.80g (45.31mmol)の EtOH (200ml)溶液を加え (無色結晶析出)、20 分間加熱還流後室温にて一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、無色結晶 7.28g を得た。

更に、上記と同様に酒石酸塩とすることを EtOH 全量 300ml にて 2 回行い、無色結晶 6.88g[収率 34% (68%) mp 210-211℃]を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.10^\circ$  ( $c = 1.40$ , MeOH)

上記 salt 6.58g (16mmol)を水に溶解し、10%-NaOH を加えアルカリ性とした後  $\text{CHCl}_3$  抽出(80ml $\times$ 3)、水洗、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物を bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 (R)-39 4.00g(回収率 96% bp 210℃/0.4mmHg)

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-39 のそれに一致した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -50.00^\circ$  ( $c = 1.36$ , PhH)

Exp. 30

(-)-N-(2,2-Dimethylpropyl)-1-phenyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)ethylamine (14-NH)



(-)-1-Phenyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)ethylamine (**R**)-**39** 1.95g (7.5 mmol)を benzene 30ml に溶解し、氷冷攪拌下 pivalaldehyde 1.81g (9.4mmol)を加え室温にて 1 時間攪拌後  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残分を EtOH 30ml に溶解し、氷冷攪拌下に  $\text{NaBH}_4$  0.63g (15mmol)を加え 1 時間攪拌後減圧下に溶媒を留去した。残分に satd.  $\text{NaHCO}_3$  30ml を加え Hex(80mlx3)抽出、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥後減圧下に溶媒を留去した残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=9:1$ )で精製後 Hex より再結晶し、無色結晶 **14-NH** 2.10g(収率 85% mp 59-60°C)を得た。

HPLC 解析の結果 **14-NH** の光学純度は >99.9%ee [(-)-enantiomer]であった。

IR (KBr): 3309, 2948, 1360, 1188, 701  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.88 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03 (3H, s,  $\text{NC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{NC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.21 (6H, s,  $\text{NC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.24-1.47 (7H, m,  $\text{NC}(\text{CH}_2)_3$ , NH), 2.15 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 2.22 d,  $J=11\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 2.54 (1H, dd,  $J=9, 11\text{Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.70 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.56 (1H, dd,  $J=4, 9\text{Hz}$ ,  $\text{PhCHCH}_2$ ), 7.21-7.37 (5H, m, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 18.53, 27.04, 27.42, 27.73, 29.20, 29.31, 31.59, 41.61, 44.52, 49.64, 52.11, 59.90, 64.49, 70.97, 126.95, 127.04, 128.30, 143.73



Anal. Calcd for  $C_{22}H_{40}N_2O(C_{22}H_{38}N_2 \cdot H_2O)$ : N, 8.04; C, 75.81; H, 11.57  
Found : N, 7.95; C, 75.81; H, 11.48

Mass spectrum [CI(isobutane)]: m/z 349 ( $M^+ + H_2O + 1$ ), 331 ( $M^+ + 1$ )

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for  $C_{22}H_{41}N_2$ : 349.3217 ( $M + H_2O + H$ )  
Found : 349.3218

$[\alpha]_D^{25} -46.04^\circ$  ( $c = 1.26$ , MeOH)

HPLC : Opti-Pak XC(waters)  
eluent : Hex/2-PrOH=200/1  
flow rate : 1.0ml/min.  
detection : UV 254nm  
retention time : (+)-enantiomer 19.3min.  
                  (-)- enantiomer 23.1min. (14-NH)



Exp. 31

(±)-Sodium α-hydroxy-1-naphthalenemethanesulfonate (40)



文献<sup>22)</sup>に従い 25%-EtOH 水溶液 27.5ml に  $\text{NaHSO}_3$  12.20g (118mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌し不溶分を濾去した。

その濾液に 1-naphthaldehyde **40** 10.00g (64mmol) を加え 15 分間攪拌した。氷冷後析出物を濾取し、75%-EtOH 水溶液(5ml)、EtOH(10ml $\times$ 3)、 $\text{Et}_2\text{O}$ (10ml $\times$ 3)、で順次洗浄後、減圧下に乾燥して無色結晶 **41** 16.65g(収率 100% mp>300°C)を得た。

IR (KBr): 3428, 3250, 1178, 1043  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (EI): m/z 156 ( $\text{M}^+-104$ ), 128 ( $\text{M}^+-132$ ), 127 ( $\text{M}^+-133$ )

Exp. 32

(±)-5-(1-Naphthyl)imidazoline-2,4-dione (42)



文献<sup>22)</sup>に従い KCN 3.50g (53.4mmol)を 50%-EtOH 水溶液 80ml に溶解し、攪拌下  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  23.60g (206.4mmol) 及び (±)-sodium  $\alpha$ -hydroxy-1-naphthalenemethanesulfonate **41** 13.32g (51.2mmol) を加え徐々に加熱し、5 時間かけて 70℃ とした後 80℃ で 4 時間加熱攪拌した。冷後析出した結晶を濾取し、EtOH より再結晶して淡黄色針状晶 **42** 10.10g (収率 87% mp 226-228℃) を得た。

lit.<sup>22)</sup> mp 221-224℃

IR (KBr): 3148, 1778, 1732  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (EI):  $m/z$  226 ( $\text{M}^+$ ), 154 ( $\text{M}^+-72$ ),

Exp. 33

(±)-1-Naphthylglycine [(±)-43]



文献<sup>22)</sup>に従い(±)-5-(1-Naphthyl)imidazolidine-2,4-dione **42** 64.75g (286.2 mmol)を 3N-NaOH 420ml に溶解し、8 時間加熱還流した。氷冷下反応液に conc.HCl を加え pH6 とし、析出した個体を濾取した後、水、EtOH、Et<sub>2</sub>O で順次洗浄し、減圧下に乾燥して無色個体 (±)-**43** 49.50g(収率 86% mp 235-236°C)を得た。

lit.<sup>22)</sup> mp 236-237°C

IR (KBr): 3426, 3074, 1670, 1640 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS)

δ: 5.50 (1H, s, PhCHCO), 7.40-7.65 (4H, m, *arom.*), 7.80-8.00 (2H, m, *arom.*), 8.25-8.40 (1H, m, *arom.*), 7.30-8.60 (brn, NH<sub>2</sub>, COOH)

Mass spectrum (EI): m/z 201 (M<sup>+</sup>), 156 (M<sup>+</sup>-45)

## Exp. 34

## (±)-Methyl 2-amino-(1-naphthyl)acetate [(±)-44]



文献<sup>22)</sup>に従い(±)-1-Naphthylglycine (±)-43 95.00g (472mmol)を dry MeOH 690ml に懸濁し、氷冷下 dry HCl gas を飽和させ一夜攪拌した後、再び dry HCl gas を飽和させ室温にて二日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に Et<sub>2</sub>O 450ml を加え固化させた後濾取し、Et<sub>2</sub>O (150mlx3)で洗浄後減圧下に乾燥して黄色固体 (±)-44-HCl 塩 88.50g (mp 179-181°C)を得た。

lit.<sup>22)</sup> mp 178-180°C

上記 HCl 塩 88.50g (351.6mmol)を Et<sub>2</sub>O 600ml に懸濁し、氷冷攪拌下 1N-NaOH を加え Et<sub>2</sub>O 層を分離後水層を methyl *tert*-butyl ether (300ml)で抽出した。有機層を合わせ、水洗(100mlx3)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=15:1)にて精製し、淡黄色油状物 (±)-44 55.50g (収率 55%)を得た。

IR (neat): 3382, 3318, 1737 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 2.22 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.33 (1H, s, PhCHNH<sub>2</sub>),  
7.35-8.22 (7H, m, *arom.*)

Mass spectrum (EI): m/z 215 (M<sup>+</sup>), 156 (M<sup>+</sup>-59),

HRMS: (EI) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>; 215.0946 (M)  
Found; 215.0970

Exp. 35

Optical Resolution of (±)-Methyl 2-amino-(1-naphthyl)acetate  
[(±)-44]



D-(-)-Tartaric acid 12.77g (85.06mmol)を dry MeOH 130ml に溶解し、(±)-methyl 2-amino-(1-naphthyl)acetate (±)-44 18.27g (84.89mmol)を加え 15 分間加熱還流した後 0℃ で 24 時間放置した。析出した結晶を濾取し、減圧下に乾燥して無色結晶 23.20g を得た。この salt を dry MeOH 100ml に懸濁し、15 分間加熱還流後室温にて 6 時間攪拌し、不溶の結晶を濾取し、減圧下に乾燥した。同様の操作を 3 回繰り返して、無色結晶 8.40g[収率 27% (54%)]を得た。

上記 salt を Et<sub>2</sub>O 80ml に懸濁し、satd.NaHCO<sub>3</sub> 350ml を加え Et<sub>2</sub>O 抽出(80ml x3)、水洗、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去して、淡黄色油状物 (R)-methyl 2-amino-(1-naphthyl)acetate (R)-44 4.80g (回収率 97%)を得た。

一部を常法によりトリフルオロアセチル化し、HPLC 解析した結果 (R)-44 の光学純度は 97.4%ee であった。

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-44 のそれに一致した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -182.27^\circ$  ( $c = 1.20$ , CHCl<sub>3</sub>)

**HPLC:** Opti-Pak XC(waters)  
 eluent : Hex/2-PrOH=9/1  
 flow rate : 1.0ml/min.  
 detection : UV 254nm  
 retention time : (R)-(-)-enantiomer 6.9min.  
                   : (S)-(+)-enantiomer 8.0min.



Exp. 36

(*R*)-1-Naphthylglycine [(*R*)-43]



(*R*)-Methyl 2-amino-(1-naphthyl)acetate (**(*R*)-44**) 1.08g(5mmol)を 10%-HCl 22ml に溶解し、1 時間加熱還流した。氷冷攪拌下希 NaOH 水溶液を加え、pH6 とし析出した固体を濾取した後水、EtOH、Et<sub>2</sub>O で順次洗浄し減圧下に乾燥して無色固体 0.95g (収率 95% dp 260°C)を得た。

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-43 のそれに一致した。

Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: N, 6.96; C, 71.63; H, 5.51  
 Found : N, 7.06; C, 71.65; H, 5.80

Exp. 37

(*R*)-Z-1-Naphthylglycine<sup>33)</sup> (45)



(*R*)-1-Naphthylglycine (*R*)-43 18.71g (93mmol)を 1N-NaOH 93ml (93mmol)に溶解し、Et<sub>2</sub>O 30ml を加え氷冷攪拌下、benzyloxycarbonyl chloride (Z-Cl) 19.10g (112mmol)と 1N-NaOH 93ml (93mmol)を同時に 30 分かけて滴下し、室温にて一夜攪拌した。水層を Et<sub>2</sub>O (100mlx4)洗後 10%-HCl にて pH2 とし CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出(300mlx3)、水洗(200mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥して減圧下に溶媒を留去した後残留物を CHCl<sub>3</sub> より再結晶して無色針状晶 45 28.60g (収率 92% mp 170.5-171.0°C)を得た。

IR (KBr): 3320, 1736, 1650 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 5.11 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>O), 5.77 (1H, d, J=8Hz, NH), 6.16 (1H, d, J=8Hz, ArCHCO), 7.31-7.56 (m, 9H, arom.), 7.81-7.90 (m, 2H, arom.), 8.14 (1H, d, J=8Hz, arom.), 8.26 (1H, br, COOH)

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: N, 4.18; C, 71.63; H, 5.11

Found: N, 4.28; C, 71.36; H, 5.00

Mass spectrum (EI): m/z 335 (M<sup>+</sup>), 227 (M<sup>+</sup>-108)

HRMS: [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>: 336.1233 (M+H)

Found: 336.1214

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -113.11° (c = 2.03, EtOH)

Exp. 38

(*R*)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(1-naphthylglycyl)]piperidine (46)



(*R*)-Z-1-Naphthylglycine **45** 13.42g (40mmol)を dry DMF 96ml に溶解し、Ar 置換後氷冷撹拌下に piperidine 3.75g (44mmol) 及び 90% DEPC 7.98g(44 mmol)を順次加えた後、Et<sub>3</sub>N 4.25g (42mmol)を 15 分間かけて滴下した。同温で 30 分間撹拌した後、室温にて一夜撹拌した。反応液に AcOEt 400ml 及び benzene 200ml を加え水洗(400mlx4)、2.5%-HCl 洗(200mlx3)、水洗(400mlx1)、satd.NaHCO<sub>3</sub>洗(200mlx3)、水洗(400mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=2:1)で精製し、無色油状物 **46** 15.50g(収率 96%)を得た。

IR (neat): 3292, 1714, 1642 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.23-1.62 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.99-3.17 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.42-3.83 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.10 (2H, ABq, J=12Hz, PhCH<sub>2</sub>), 6.09 (1H, d, J=9Hz, NH), 6.34 (1H, d, J=9Hz, ArCHCO), 7.28-7.64 (9H, m, arom.), 7.84 (1H, dd, J=2, 8Hz, arom.), 7.89 (1H, d, J=8Hz, arom.), 8.43 (1H, d, J=8Hz, arom.)

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : N, 6.96; C, 74.60; H, 6.51

Found : N, 6.77; C, 74.77; H, 6.59

Mass spectrum [Cl(isobutane)]: m/z 403 (M<sup>+</sup>+1)

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 403.2020 (M+H)  
Found : 403.1987

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -181.72° (c = 1.31, CHCl<sub>3</sub>)

Exp. 39

(R)-1-[2-(1-naphthylglycyl)]piperidine (47)



(R)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(1-naphthylglycyl)]piperidine **46** 15.70g (39 mmol)を AcOH 7ml に溶解し、氷冷下 33% HBr-AcOH 21ml (114mmol)を加え室温にて一夜攪拌した。氷水 200ml を加え Et<sub>2</sub>O (200mlx4)洗、水層を NaHCO<sub>3</sub> 粉末にて中和(pH8)し、CHCl<sub>3</sub>抽出(200mlx3)、brine 洗、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1)で精製し、無色油状物 **47** 10.15g(収率 97%)を得た。

IR (neat): 3360, 1640 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 0.80-1.56 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.04 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 2.88-3.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.52-3.82 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.41 (1H, s, ArCHCO), 7.26-7.64 (4H, m, arom.), 7.80 (1H, d, J=8Hz, arom.), 7.90 (1H, d, J=8Hz, arom.), 8.28 (1H, d, J=8Hz, arom.)

Mass spectrum [CI(isobutane)]: m/z 269 (M<sup>+</sup>+1), 252 (M<sup>+</sup>-16)

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O ; 269.1653 (M+H)  
Found ; 269.1666

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -167.45° (c = 1.37, EtOH)



Exp. 40

(*R*)-1-(1-Naphthyl)-2-piperidinoethylamine (48)



LiAlH<sub>4</sub> 6.10g (149.2mmol)を dry THF 80ml に懸濁し、攪拌下(*R*)-1-[2-(1-naphthylglycyl)]piperidine **47** 10.00g (37.3mmol)の dry THF (20ml)溶液を 20 分間かけて滴下し、2 時間加熱還流した。冷却後水 6.1ml、15%-NaOH 6.1ml、水 18.3ml を順次加え、不溶分を濾去した後濾液を減圧下に留去し、淡黄色油状物 8.98g を得た。

これを HCl-EtOH にて HCl 塩とし、EtOH より再結晶して無色板状晶 **48**-2HCl 塩 11.11g(収率 91% mp 188-189℃)を得た。

IR (KBr): 3308, 2084, 1598 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -19.41° (c = 1.37, EtOH)

上記 HCl 塩 3.27g (10mmol)を水に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>粉末を加え中和(pH8)し、Et<sub>2</sub>O 抽出(80ml×3)、brine 洗、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去して無色油状物 2.40g を得た。これを Hex より再結晶して無色板状晶 **48** 2.30g (回収率 90% mp 88-89℃)を得た。

IR (nujol): 3380, 1590 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.44-1.72 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.94 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 2.39-2.70 (6H, m, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 5.02 (1H, dd, J=3, 10Hz, ArCHCH<sub>2</sub>), 7.44-7.53 (3H, m, arom.), 7.73-7.88 (3H, m, arom.), 8.11 (1H, d, J=8Hz, arom.)



Anal. Calcd for  $C_{17}H_{23}N_2$ : N, 11.01; C, 80.27; H, 8.72

Found : N, 10.92; C, 80.53; H, 8.96

Mass spectrum [CI(isobutane)]:  $m/z$  255 ( $M^+ + 1$ ), 238 ( $M^+ - 16$ )

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for  $C_{17}H_{23}N_2$ ; 255.1860 ( $M + H$ )

Found; 255.1865

Exp. 41

(*R*)-*N*-[1-(1-Naphthyl)-2-piperidinoethyl]trifluoroacetamide (**49**)



(*R*)-1-(1-Naphthyl)-2-piperidinoethylamine **48** 2.04g(8mmol)を dry MeOH 10ml に溶解し、ethyl trifluoroacetate 1.71g (12mmol)を加え室温にて一夜攪拌した。減圧下に濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=2:1)にて精製し、淡黄色油状物 **49** 2.55g(収率 91%)を得た。

HPLC 解析の結果 **49** の光学純度は >99.9%ee であった。

IR (neat): 3310, 1703  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.46-1.67 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.37-2.74 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.89 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHCH}_2$ ), 5.77 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHCH}_2$ ), 7.44-7.58 (4H, m, *arom.*), 7.78-7.90 (2H, m, *arom.*), 8.02 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , *arom.*), 7.90-8.20 (1H, br, NH)

Mass spectrum [Cl(isobutane)]:  $m/z$  351 ( $\text{M}^++1$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 351.1683 ( $\text{M}+\text{H}$ )  
Found: 351.1687

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -42.47° ( $c = 1.03$ , MeOH)

HPLC: Opti-Pak XC(waters)

eluent: Hex/2-PrOH=100/1

flow rate: 0.4ml/min.

detection: UV 254nm

retention time: (*R*)-(-)-enantiomer 37.7min.

(*S*)-(+)-enantiomer 41.2min.

Exp. 42

(R)-N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1-(1-naphthyl)-2-piperidinoethylamine (8b-NH)



(R)-N-[1-(1-Naphthyl)-2-piperidinoethyl]trifluoroacetamide **49** 1.66g (4.74 mmol)を dry THF 6ml に溶解し、氷冷攪拌下に  $\text{BH}_3$ -THF (1M THF soln.) 20ml (20mmol) を 5 分間かけて滴下した後 8 時間加熱還流した。冷却後 MeOH 16ml を加え減圧下に濃縮し、残留物に HCl-MeOH 20ml を加え室温で 1 時間攪拌した後減圧下に濃縮した。残分に satd.  $\text{NaHCO}_3$  30ml を加えアルカリ性とした後 Hex 抽出(80mlx3)、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:Et<sub>2</sub>O=5:1)にて精製後 bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 **8b-NH** 1.45g (収率 91% bp 210°C/0.1mmHg)を得た。

IR (neat): 3310, 1590  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.44-1.73 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.35-2.68 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ),  
3.07-3.16 (3H, m,  $\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ), 4.86 (1H, dd,  $J=3, 10\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHCH}_2$ ),  
7.44-7.53 (3H, m, arom.), 7.75-7.89 (3H, m, arom.), 8.13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , arom.)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2$ : N, 8.33; C, 67.84; H, 6.89

Found : N, 8.47; C, 68.03; H, 6.81

Mass spectrum [Cl(isobutane)] : m/z 337 ( $M^+ + 1$ ), 280 ( $M^+ - 56$ ),  
238 ( $M^+ - 98$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $C_{19}H_{24}F_3N_2$  ; 337.1889 ( $M + H$ )  
Found ; 337.1883

$[\alpha]_D^{25} -149.21^\circ$  ( $c = 1.13$ , MeOH)

Exp. 43

(R)-N-(2,2-Dimethylpropyl)-1-(1-naphthyl)-  
2-piperidinoethylamine  
(8a-NH)



(R)-1-(1-Naphthyl)-2-piperidinoethylamine **48** 2.28g (8.96mmol) を benzene 36 ml に溶解し、氷冷攪拌下 pivalaldehyde 0.97g (11.2mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した後  $K_2CO_3$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残分を EtOH 36ml に溶解し、氷冷攪拌下  $NaBH_4$  0.68g (17.92mmol) を加え室温にて 30 分間攪拌後減圧下に溶媒を留去した。残分に satd.  $NaHCO_3$  30ml を加え Hex 抽出 (80ml $\times$ 3)、brine 洗、 $Na_2SO_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene:Et<sub>2</sub>O=10:1) にて精製後 bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 **8a-NH** 2.60g (収率 89% bp 230°C/0.4mmHg) を得た。

IR (neat): 3320, 1520  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $CDCl_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.96 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.44-1.66 (6H, m,  $NCH_2(CH_2)_3$ ), 2.18-2.66 (9H, m,  $NHCH_2^tBu$ ,  $CH_2N(CH_2)_3$ ), 4.57 (1H, dd,  $J=3$ , 11Hz,  $ArCHCH_2$ ), 7.36-7.51 (3H, m, *arom.*), 7.73 (1H, d,  $J=8$ Hz, *arom.*), 7.84-7.91 (2H, m, *arom.*), 8.20 (1H, d,  $J=7$ Hz, *arom.*)

Anal. Calcd for  $C_{34}H_{38}N_2O_4$  (bipicrate): N, 14.32; C, 52.17; H, 4.89

Found: N, 14.06; C, 52.36; H, 4.92

Mass spectrum [CI(isobutane)]:  $m/z$  325 ( $M^+ + 1$ )

HRMS: [CI(isobutane)] Calcd for  $C_{34}H_{38}N_2$ : 325.2642 ( $M+H$ )  
Found: 325.2650

$[\alpha]_D^{25}$  -148.79° ( $c = 1.09$ , MeOH)



Exp. 44

(±)-Sodium  $\alpha$ -hydroxy-2-naphthalenemethanesulfonate (51)



25%-EtOH 水溶液 80ml に  $\text{NaHSO}_3$  35.38g (340mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌し不溶分を濾去した。

その濾液を  $60^\circ\text{C}$  に加温し 2-naphthaldehyde **50** 26.55g (170mmol) を加温溶解して加え、 $60^\circ\text{C}$  で 30 分間、室温で 1 時間攪拌した。氷冷攪拌後析出した固体を濾取し、75%-EtOH 水溶液、EtOH、 $\text{Et}_2\text{O}$ 、で順次洗浄後、減圧下に乾燥して無色結晶 **51** 44.24g(収率 100% mp  $>300^\circ\text{C}$ )を得た。

IR (KBr) : 3251, 1194  $\text{cm}^{-1}$

Exp. 45

(±)-5-(2-Naphthyl)imidazoline-2,4-dione (52)



KCN 11.52g (168mmol)を 50%-EtOH 水溶液 500ml に溶解し、攪拌下  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  73.93g (648mmol) 及び (±)-sodium  $\alpha$ -hydroxy-2-naphthalenemethanesulfonate **51** 41.64g (51.2mmol)を加え 65℃で 4 時間加熱攪拌した後 2 時間加熱還流した。冷後析出した結晶を濾取し、EtOH より再結晶して無色板状晶 **52** 31.83g(収率 88% mp 230.5-231.5℃)を得た。

IR (KBr): 3241, 1772, 1691  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS)

$\delta$ : 5.33 (1H, s, ArCH), 7.45-7.54 (3H, m, *arom.*), 7.84-7.94 (4H, m, *arom.*)

Mass spectrum (EI):  $m/z$  226 ( $\text{M}^+$ ), 155 ( $\text{M}^+-71$ ), 127 ( $\text{M}^+-99$ )

HRMS : (EI) Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ ; 226.0742 (M)  
Found; 226.0752

Exp. 46

(±)-2-Naphthylglycine [(±)-53]



(±)-5-(2-Naphthyl)imidazoline-2,4-dione **52** 29.41g (130mmol) を 3N-NaOH 200 ml に溶解し、12 時間加熱還流した。氷冷下反応液に conc.HCl を加え pH6 とし、析出した個体を濾取した後、水、EtOH、Et<sub>2</sub>O で順次洗浄し、減圧下に乾燥して無色個体 (±)-**53** 21.00g(収率 80% mp 228-229°C)を得た。

IR (neat): 3055, 1595, 1508 cm<sup>-1</sup>

Mass spectrum (EI): m/z 201 (M<sup>+</sup>), 156 (M<sup>+</sup>-45), 129 (M<sup>+</sup>-72)

HRMS : (EI) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: 201.0789 (M)  
 Found; 201.0789

Exp. 47

(±)-N-Trifluoroacetyl-2-naphthylglycine [(±)-54]



(±)-2-Naphthylglycine (±)-53 54.33g (0.27mol)を dry MeOH 600ml に懸濁し、 $\text{Et}_3\text{N}$  54.64g (0.54mol) 及び ethyl trifluoroacetate 57.54g (0.41mol) を順次加え室温にて 24 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、10%-HCl 400ml を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出(300mlx3)、10%-HCl 洗(100mlx1)、水洗(200mlx3)、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し減圧下に溶媒を留去後残留物を benzene より再結晶して無色針状晶 (±)-54 70.00g(収率 87% mp 173.0-173.5℃)を得た。

IR (KBr): 3334, 3061, 1704  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 5.75 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHNH}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHNH}$ ),  
7.34-7.60 (3H, m, *arom.*), 7.78-7.94 (4H, m, *arom.*),

Mass spectrum (EI):  $m/z$  297 ( $\text{M}^+$ ), 279 ( $\text{M}^+-18$ ), 252 ( $\text{M}^+-45$ )

HRMS : (EI) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ ; 297.0612 (M)  
Found; 297.0626

Exp. 48

Optical Resolution of (±)-N-Trifluoroacetyl-2-naphthylglycine  
[(±)-54]



(±)-N-Trifluoroacetyl-2-naphthylglycine (±)-54 2.53g (8.5mmol) 及び cinchonine 2.50g (8.5mmol) を EtOH 30ml に溶解し、30 分間加熱還流後減圧下に溶媒を留去した後残分を Et<sub>2</sub>O-Hex より再結晶して無色固体 5.00g を得た。

この salt を benzene-Et<sub>2</sub>O から再結晶し無色結晶 1.79g を得、更に benzene から再結晶して無色針状晶 1.28g[収率 26% (52%) mp 121-122°C]を得た。

$[\alpha]_D^{25} +9.95^\circ$  ( $c = 1.15$ , EtOH)

上記 salt 1.00g (1.7mmol) を 2.5%-HCl 10ml に溶解し、Et<sub>2</sub>O 抽出(20ml×3)、水洗(10ml×3)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧下に溶媒を留去して無色固体 0.50g を得た。これを benzene-Et<sub>2</sub>O より再結晶して無色針状晶 (R)-54 0.46g(回収率 91% mp 183-183.5°C)を得た。

一部を常法により CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> でメチルエステルとし、HPLC 解析した結果 (R)-54 の光学純度は >99.0%ee であった。

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-54 のそれに一致した。

$[\alpha]_D^{25} -210.05^\circ$  ( $c = 1.11$ , MeOH)

**HPLC:** Opti-Pak TA(waters)  
 eluent : Hex/2-PrOH=9/1  
 flow rate : 0.8ml/min.  
 detection : UV 254nm  
 retention time : (S)-(+)-enantiomer 21.5min.  
 (R)-(-)-enantiomer 25.5min.



## Exp. 49

**(R)-2-Naphthylglycine [(R)-53]**

(R)-N-Trifluoroacetyl-2-naphthylglycine **(R)-54** 23.80g (80mmol)を 10%-HCl 480ml に溶解し、1.5 時間加熱還流した。氷冷攪拌下 10%-NaOH を加え、pH6 とし析出した固体を濾取した後、水、EtOH、Et<sub>2</sub>O で順次洗浄し減圧下に乾燥して無色固体 **(R)-53** 15.80g(収率 98% mp 218-219°C)を得た。

IR, MS スペクトルは(±)-**53** のそれに一致した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -172.00^{\circ}$  ( $c = 0.10$ , 1N-HCl)

lit.<sup>34)</sup> (D-2-naphthylglycine OR- $190^{\circ} \pm 3^{\circ}$ )

## Exp. 50

**(R)-Z-2-Naphthylglycine (55)**

(R)-2-Naphthylglycine (**(R)-53**) 14.09g (70mmol)を 1N-NaOH 72ml (72mmol)に溶解し、Et<sub>2</sub>O 30ml を加え氷冷攪拌下、benzyloxycarbonyl chloride (Z-Cl) 14.33g (84mmol)と 1N-NaOH 72ml (72mmol)を同時に 30 分かけて滴下し、室温にて一夜攪拌した。水層を Et<sub>2</sub>O 洗(100mlx3)後 10%-HCl にて pH2 とし AcOEt 抽出(150mlx3)、水洗(100mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥して減圧下に溶媒を留去し、淡黄色固体 24.01g を得た。これを AcOEt-Hex より再結晶して無色結晶 **55** 20.32g(収率 87% mp 135-136°C)を得た。

IR (KBr): 3302, 1693, 1543 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 4.90-5.15 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>O), 5.44 (0.5H, d, J=5Hz, ArCHNH), 5.57 (0.5H, d, J=7Hz, ArCHNH), 5.92 (1H, d, J=6Hz, ArCHNH), 6.77-7.90 (12H, m, arom.), 8.23 (1H, br, COOH)

Mass spectrum (EI): m/z 335 (M<sup>+</sup>), 290 (M<sup>+</sup>-45), 227 (M<sup>+</sup>-108)

HRMS : (EI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 335.1156 (M)  
Found: 335.1159

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -139.27° (c = 1.04, EtOH)

Exp. 51

(*R*)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(2-naphthylglycyl)]piperidine (56)



(*R*)-Z-2-Naphthylglycine **55** 15.09g (45mmol)を dry DMF 108ml に溶解し、Ar 置換後氷冷攪拌下に piperidine 4.22g (49.5mmol)及び DEPC 8.41g (49.5 mmol)を順次加えた後、Et<sub>3</sub>N 6.59ml (47.25mmol)を 15 分間かけて滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、室温にて一夜攪拌した。反応液に AcOEt 400ml 及び benzene 200ml を加え水洗(400mlx4)、2.5%-HCl 洗(200mlx3)、水洗(400mlx1)、satd.NaHCO<sub>3</sub>洗(200mlx3)、水洗(400mlx1)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:Et<sub>2</sub>O=2:1)で精製し、淡黄色油状物 **56** 16.50g(収率 91%)を得た。

IR (neat): 3402, 3303, 1717, 1641 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 0.85-1.50 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.20-3.74 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.99, 5.12 (2H, ABq, J=12Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 5.75 (1H, d, J=7Hz, ArCHNH), 6.35 (1H, d, J=7Hz, ArCHNH), 7.23-7.44 (5H, m, arom.), 7.45-7.60 (3H, m, arom.), 7.77-7.95 (4H, m, arom.)

Mass spectrum (EI): m/z 402 (M<sup>+</sup>), 311 (M<sup>+</sup>-91), 290 (M<sup>+</sup>-112)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -148.08° (c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

Exp. 52

(R)-1-[2-(2-naphthylglycyl)]piperidine (57)



(R)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(2-naphthylglycyl)]piperidine **56** 16.10g (40 mmol) を AcOH 7ml に溶解し、氷冷下 33% HBr-AcOH 21ml (114mmol) を加え室温にて 4 時間攪拌した。氷水 200ml を加え Et<sub>2</sub>O (200mlx4) 洗、水層を NaHCO<sub>3</sub> 粉末にて中和(pH8) し、CHCl<sub>3</sub> 抽出(150mlx3)、brine 洗、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=40:1) で精製後、Hex-Et<sub>2</sub>O より再結晶して淡黄色結晶 **57** 9.70g (収率 90% mp 80.5-81.0°C) を得た。

IR (KBr): 3366, 3297, 1635 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 0.86-1.60 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.08 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3.17-3.77 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.90 (1H, s, ArCHNH), 7.44-7.52 (3H, m, arom.), 7.72-7.88 (4H, m, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 24.33, 25.48, 25.70, 43.52, 46.13, 56.94, 125.02, 125.81, 126.10, 126.30, 127.68, 127.88, 129.08, 132.80, 133.49, 139.06, 170.95

Mass spectrum (EI): m/z 268 (M<sup>+</sup>), 156 (M<sup>+</sup>-112)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -128.54° (c = 1.06, EtOH)

Exp. 53

(*R*)-1-(2-Naphthyl)-2-piperidinoethylamine (58)



$\text{LiAlH}_4$  6.14g (152mmol)を dry THF 80ml に懸濁し、攪拌下(*R*)-1-[2-(2-naphthylglycyl)]piperidine **57** 10.20g (38mmol)の dry THF (20ml)溶液を 20 分間かけて滴下し、1 時間加熱還流した。冷却後水 6.2ml、15%-NaOH 6.2ml、水 18.6ml を順次加え、不溶分を濾去した後濾液を減圧下に留去し、淡黄色油状物 8.62g を得た。

これを EtOH 40ml に溶解し、L-(+)-tartaric acid 5.09g (33.9mmol)の EtOH (50ml)溶液に加え 10 分間加熱還流した。冷却析出した結晶を濾取し、EtOH より再結晶して無色結晶 **58**·2HCl 11.00g(収率 72% mp 129-130°C)を得た。

IR (KBr): 3319, 2944, 1595  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_D^{25} +28.38^\circ$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

上記 salt 10.00g (24.7mmol)を水に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$ 粉末を加えアルカリ性とした後  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出(80mlx3)、brine 洗、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  乾燥後減圧下に溶媒を留去して淡黄色固体 **58** 5.90g(回収率 94% mp 57.5-58°C)を得た。

IR (neat): 3372, 3287, 2928, 1444  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.37-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.08 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 2.27-2.70 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 4.30 (1H, dd,  $J=4, 10\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHNH}_2$ ), 7.40-7.52 (3H, m, *arom.*), 7.77-7.88 (4H, m, *arom.*)



**$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)**

$\delta$ : 24.44, 26.12, 52.66, 54.95, 67.45, 125.06, 125.24, 125.46, 125.90,  
127.59, 127.77, 127.90, 132.80, 133.46, 141.98

**Mass spectrum (EI):**  $m/z$  254 ( $M^+$ ), 253 ( $M^+-1$ )

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -37.71^\circ$  ( $c = 1.08$ , MeOH)

Exp. 54

(*R*)-*N*-[1-(2-Naphthyl)-2-piperidinoethyl]trifluoroacetamide (**59**)



(*R*)-1-(2-Naphthyl)-2-piperidinoethylamine **58** 3.31g (13mmol)を dry MeOH 30ml に溶解し、ethyl trifluoroacetate 3.69g (26mmol)を加え室温にて一夜撹拌した。減圧下に濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=2:1)にて精製し、Hex より再結晶して無色針状晶 **59** 3.99g(収率 88% mp 106.0-106.5℃)を得た。

HPLC 解析の結果 **59** の光学純度は>99.9%ee であった。

IR (KBr): 3336, 1702  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.35-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.25-2.60 (4H, brm,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.68 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 4.99 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHNH}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , *arom.*), 7.43-7.51 (2H, m, *arom.*), 7.71 (1H, s, *arom.*), 7.77-7.86 (3H, m, *arom.*), 7.69-7.86 (br, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

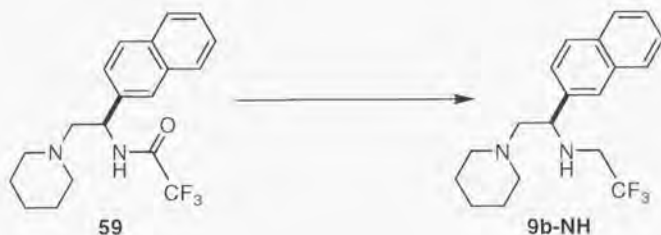
$\delta$ : 24.14, 26.02, 51.76, 54.35, 63.09, 123.74, 125.11, 126.04, 126.33, 127.69, 127.87, 128.71, 132.97, 133.32, 136.76, 156.98

Mass spectrum (EI) : m/z 350 ( $M^+$ ), 349 ( $M^+-1$ )

$[\alpha]_D^{25} -109.47^\circ$  ( $c = 1.06$ , MeOH)

HPLC: Opti-Pak XC(waters)  
eluent : Hex/2-PrOH=100/1  
flow rate : 1.0ml/min.  
detection : UV 254nm  
retention time : (*R*)-(-)-enantiomer 24.5min.  
                  (*S*)-(+)-enantiomer 30.0min.

## Exp. 55

**(R)-N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1-(2-naphthyl)-2-piperidinoethylamine (9b-NH)**

(R)-N-[1-(2-Naphthyl)-2-piperidinoethyl]trifluoroacetamide **59** 3.33g (9.5 mmol) を dry THF 12ml に溶解し、氷冷攪拌下に  $\text{BH}_3$ -THF (1M THF soln.) 40ml (40 mmol) を 15 分間かけて滴下した後一夜加熱還流した。冷却後 MeOH 26ml を加え減圧下に濃縮し、残留物に HCl-MeOH 35ml を加え室温で 1 時間攪拌した後減圧下に濃縮した。残分に satd.  $\text{NaHCO}_3$  50ml を加えアルカリ性とした後 Hex 抽出(100ml $\times$ 3)、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:Et<sub>2</sub>O=2:1)にて精製後 MeOH より再結晶して無色結晶 **9b-NH** 2.84g(収率 89% mp 98.5-99.0°C)を得た。

IR (KBr): 3296, 2935, 2798, 1273  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)**

$\delta$ : 1.40-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.20-2.40 (2H, brn,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.35 (1H, dd,  $J=3, 12\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.51 (1H, dd,  $J=11, 12\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.55-2.70 (2H, brn,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.90-3.08 (1H, br, NH), 3.09 (2H, q,  $J=10\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 4.12 (1H, dd,  $J=3, 11\text{Hz}$ , ArCHNH), 7.42-7.57 (3H, m, arom.), 7.78-7.93 (4H, m, arom.)

**<sup>13</sup>C-NMR (100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)**

$\delta$ : 24.42, 26.12, 47.78 ( $J_{\text{CF}}=30\text{Hz}$ ), 54.54, 58.24, 66.06, 125.37, 125.70, 126.01, 126.51, 127.35 ( $J_{\text{CF}}=280\text{Hz}$ ), 127.66, 127.71, 128.28, 133.14, 133.44, 138.94

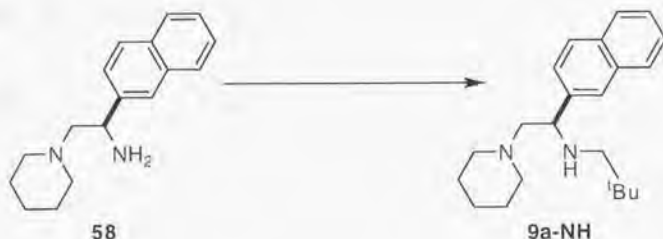
Mass spectrum [CI(isobutane)] : m/z 337 ( $M^+ + 1$ ), 303 ( $M^+ - 34$ ),  
280 ( $M^+ - 56$ )

$[\alpha]_D^{25} -81.71^\circ$  ( $c = 1.03$ , MeOH)



Exp. 56

(*R*)-N-(2,2-Dimethylpropyl)-1-(2-naphthyl)-2-piperidinoethylamine  
(9a-NH)



(*R*)-1-(2-Naphthyl)-2-piperidinoethylamine **58** 2.85g (11.2mmol) を benzene 44 ml に溶解し、氷冷攪拌下 pivalaldehyde 1.21g (14.0mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した後  $K_2CO_3$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残分を EtOH 44ml に溶解し、氷冷攪拌下  $NaBH_4$  0.85g (22.4mmol) を加え室温にて 30 分間攪拌後減圧下に溶媒を留去した。残分に satd.  $NaHCO_3$  40ml を加え Hex 抽出(80mlx3)、brine 洗、 $Na_2SO_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:Et<sub>2</sub>O=2:1)で精製した後 MeOH より再結晶して無色針状晶 **9a-NH** 3.07g(収率 85% mp 104.5-105.0°C)を得た。

IR (KBr): 3290, 2937, 2807, 1442  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.93 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.30-1.68 (6H, m,  $NCH_2(CH_2)_3$ ), 2.12 (1H, br, NH), 2.21 (1H, d,  $J=11Hz$ ,  $CHCH_2N$ ), 2.26 (1H, d,  $J=11Hz$ ,  $CHCH_2N$ ), 2.26-2.40 (2H, brn,  $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ), 2.35 (1H, dd,  $J=4, 12Hz$ ,  $CHCH_2N$ ), 2.43-2.65 (2H, brn,  $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ), 2.49 (1H, dd,  $J=11, 12Hz$ ,  $CHCH_2N$ ), 3.84 (1H, dd,  $J=4, 11Hz$ , ArCHNH), 7.37-7.48 (2H, m, *arom.*), 7.54 (1H, dd,  $J=2, 8Hz$ , *arom.*), 7.70-7.90 (4H, m, *arom.*),

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 24.59, 26.32, 27.84, 31.57, 54.49, 60.93, 61.04, 66.36, 125.23,  
125.68, 125.83, 125.99, 127.60, 127.73, 132.91, 133.51, 141.58

Mass spectrum [CI(isobutane)] :  $m/z$  325 ( $M^+ + 1$ ), 280 ( $M^+ - 44$ ),  
238 ( $M^+ - 86$ )

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -94.19^\circ$  ( $c = 1.03$ , MeOH)

## Exp. 57

## 3,5-Dimethylbenzyl chloride (61)



文献に<sup>23)</sup>従って、mesitylene **60** 140ml (1.0mol), sulfuryl chloride 80ml (1.0 mol)及び dibenzoyl peroxide 0.50g (2.1mmol)を混合し、100℃で3時間加熱攪拌した。冷後反応液を減圧蒸留に付し、bp 70-95℃/20mmHg で **60** 50.20g を回収した後 bp 105-110℃/20mmHg で無色油状物 **61** 70.80g(収率 46%)を得た。

lit.<sup>23a)</sup> 52-55℃/0.1mmHg

IR (neat): 2920, 1605, 1300, 1255  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 2.31 (6H, s,  $\text{CH}_3 \times 2$ ), 4.51 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 6.94 (1H, s, *arom.*),  
6.99 (2H, s, *arom.*)

Mass spectrum (EI):  $m/z$  154 ( $M^+$ ), 153 ( $M^+-1$ ), 119 ( $M^+-35$ )

## Exp. 58

## 3,5-Dimethylbenzaldehyde (62)



文献<sup>23b)</sup>に従って、EtOH 150ml に Na 4.85g (211mmol)を溶解し、2-nitropropane 18.80g (211mmol)を滴下、続いて 3,5-dimethylbenzyl chloride **61** 25.00g (162mmol)を滴下し、2 時間加熱還流した。冷後不溶分を濾去し、濾液を減圧下に濃縮後 Et<sub>2</sub>O 200ml 及び水 50ml を加え、有機層を 15%-NaOH 洗 (50mlx3)、水洗 50mlx3)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去した後、残留物を減圧蒸留に付し、無色油状物 **62** 17.40g(収率 80% bp 105-110°C)を得た。

IR (neat): 2920, 1695, 1290 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 2.38 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 7.25 (1H, s, *arom.*), 7.48 (2H, s, *arom.*), 9.94 (1H, s, CHO)

Mass spectrum (EI): m/z 134 (M<sup>+</sup>), 133 (M<sup>+</sup>-1), 119 (M<sup>+</sup>-15)

Exp. 59

(±)-Sodium α-hydroxy-3,5-dimethylphenylmethanesulfonate (63)



25%-EtOH 水溶液 30ml に  $\text{NaHSO}_3$  13.40g (129mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌し不溶分を濾去した。

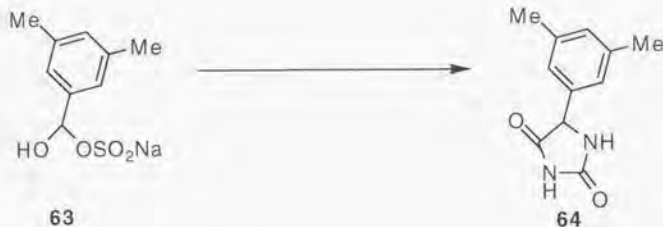
その濾液に 3,5-dimethylbenzaldehyde **62** 8.59g (64mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷攪拌後析出した固体を濾取し、75%-EtOH 水溶液、EtOH、 $\text{Et}_2\text{O}$ 、で順次洗浄後、減圧下に乾燥して無色結晶 **63** 12.21g(収率 80% mp > 300°C)を得た。

IR (KBr): 3250, 1184, 1044  $\text{cm}^{-1}$



Exp. 60

(±)-5-(3,5-Dimethylphenyl)imidazoline-2,4-dione (64)



KCN 2.88g (42mmol)を50%-EtOH水溶液125mlに溶解し、攪拌下 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  18.50g (162mmol)及び(±)-sodium  $\alpha$ -hydroxy-3,5-dimethylphenylmethanesulfonate **63** 9.53g (40mmol)を加え、徐々に加熱し5時間かけて70℃とした後80℃で4時間加熱攪拌した。冷後析出した結晶を濾取し、EtOHより再結晶して淡黄色結晶 **64** 6.70g(収率82% mp >300℃)を得た。

IR (KBr): 3360, 3190, 1734, 1639  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 2.32 (6H, s,  $\text{CH}_3 \times 2$ ), 5.02 (1H, s, ArCHNH), 5.99 (1H, s, CHNHCO),  
6.96 (2H, s, arom.), 7.01 (1H, s, arom.), 8.35 (1H, s, CONHCO)

Mass spectrum (EI):  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ ), 189 ( $\text{M}^+-15$ ), 176 ( $\text{M}^+-28$ )

HRMS : (EI) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 204.0897 (M)  
Found: 204.0877

Exp. 61

(±)-3,5-Dimethylphenylglycine [(±)-65]



(±)-5-(3,5-Dimethylphenyl)imidazolidine-2,4-dione **64** 4.10g(20mmol)を 3N-NaOH 30ml に溶解し、8 時間加熱還流した。氷冷下反応液に conc.HCl を加え pH6 とし、析出した個体を濾取した後、水、EtOH、Et<sub>2</sub>O で順次洗浄し、減圧下に乾燥して無色固体 (±)-**65** 3.05g(収率 85% mp >300℃)を得た。

IR (KBr) : 3432, 3164, 2922, 1618, 1498 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS)

δ : 2.25 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 4.18 (1H, s, ArCHNH<sub>2</sub>), 6.93 (1H, s, arom.),  
7.01 (2H, s, arom.)

Mass spectrum [CI(isobutane)] : m/z 180 (M<sup>+</sup>+1), 163 (M<sup>+</sup>-16)

HRMS : [CI(isobutane)] Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> ; 180.1024 (M+H)  
Found ; 180.1027

## Exp. 62

## (±)-N-Trifluoroacetyl-3,5-dimethylphenylglycine [(±)-66]



(±)-3,5-Dimethylphenylglycine (±)-65 88.84g (496mmol) を dry MeOH 600ml に懸濁し、 $\text{Et}_3\text{N}$  100.40g (992mmol) 及び ethyl trifluoroacetate 84.57g (595.2 mmol) を順次加え室温にて 24 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、5%-HCl 400ml を加え  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出(300mlx3)、5%-HCl 洗(100mlx1)、水洗(100mlx3)、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し減圧下に溶媒を留去後残留物を benzene- $\text{Et}_2\text{O}$  より再結晶して無色結晶 (±)-66 105.50g(収率 77% mp 173.5-174.5°C)を得た。

IR (KBr): 3342, 1723, 1689, 1526, 1217  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 2.32 (6H, s,  $\text{CH}_3$ x2), 5.50 (1H, s, ArCHNH), 6.98 (2H, s, arom.),  
7.03 (1H, s, arom.), 7.16 (1H, br, NHCO), 6.80-7.40 (1H, br, COOH)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$  : N, 5.09; C, 52.37; H, 4.39

Found : N, 5.20; C, 52.42; H, 4.28

Mass spectrum (EI):  $m/z$  275 ( $\text{M}^+$ ), 257 ( $\text{M}^+-18$ ), 230 ( $\text{M}^+-45$ )

HRMS : (EI) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$  : 275.0767 (M)

Found : 275.0761

## Exp. 63

## Optical Resolution of (±)-N-Trifluoroacetyl-3,5-dimethylphenylglycine [(±)-66]



(±)-N-Trifluoroacetyl-3,5-dimethylphenylglycine (±)-66 137.62g (0.5mol) 及び cinchonine 147.20g (0.5mol) を EtOH 800ml に溶解し、30 分間加熱還流後減圧下に溶媒を留去した後残分を Et<sub>2</sub>O より再結晶して無色固体 125.30g を得、この salt を更に benzene-Et<sub>2</sub>O から再結晶して無色結晶 88.54g[収率 31% (62%) mp 178.5-179.5°C]を得た。

IR (nujol): 2920, 2845, 1708, 1601 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +25.74° (c = 1.66, EtOH)

上記 salt 86.54g (151.9mmol) を 2.5%-HCl 400ml に溶解し、Et<sub>2</sub>O (200mlx3) 抽出、水洗(100mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧下に溶媒を留去後残留物を benzene-Et<sub>2</sub>O から再結晶して無色結晶 (R)-66 38.38g(回収率 92% mp 146-147°C)を得た。

一部を常法により CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> でメチルエステルとし、HPLC 解析した結果 (R)-66 の光学純度は >96.0%ee であった。

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-66 のそれに一致した。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -170.19° (c = 1.27, MeOH)

HPLC: CHIRALPAC AD (DAICEL Chemical Industries)

eluent: Hex/2-PrOH=30/1

flow rate: 0.8ml/min.

detection: UV 254nm

retention time: (R)-(-)-enantiomer 8.4min.

(S)-(+)-enantiomer 11.2min.

## Exp. 64

**(R)-3,5-Dimethylphenylglycine [(R)-65]**

(R)-N-Trifluoroacetyl-3,5-dimethylphenylglycine **(R)-66** 37.5g (136.2 mmol)を 10%-HCl 540ml に溶解し、1 時間加熱還流した。氷冷攪拌下 10%-NaOH を加え、pH6 とし析出した固体を濾取した後水、EtOH、Et<sub>2</sub>O で順次洗浄し減圧下に乾燥して無色固体 **(R)-65** 19.62g[収率 80% mp ~230 °C (sublimation)]を得た。

NMR, IR, MS スペクトルは(±)-**65** のそれに一致した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -135.31^{\circ}$  ( $c = 1.25$ , 1N-HCl)



## Exp. 65

## (R)-Z-3,5-Dimethylphenylglycine (67)



(R)-3,5-Dimethylphenylglycine (R)-65 18.82g (105mmol) を 1N-NaOH 105ml (105 mmol) に溶解し、Et<sub>2</sub>O 40ml を加え氷冷攪拌下、benzyloxycarbonyl chloride (Z-Cl) 21.50g (126mmol) と 1N-NaOH 105ml (105mmol) を同時に 30 分かけて滴下し、室温にて一夜攪拌した。水層を Et<sub>2</sub>O 洗(200mlx3)後 10%-HCl にて pH2 とし CHCl<sub>3</sub> 抽出(200mlx3)、水洗(200mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥して減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状物 25.90g を得た。これを benzene-Hex より再結晶して無色結晶 67 21.03g(収率 64% mp 124.5-125.5℃)を得た。

一部を常法により CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> でメチルエステルとし、HPLC 解析した結果 67 の光学純度は >98.0%ee であった。

IR (KBr): 3342, 3140, 1723, 1689, 1526, 1217 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 2.27 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 4.93-5.19 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>O), 5.30 (1H, d, J=7Hz, ArCHNH), 5.77 (1H, d, J=7Hz, ArCHNH), 6.95-7.02 (5H, m, arom.), 7.23 (1H, s, arom.), 7.32 (2H, s, arom.), 8.03 (1H, br, COOH)

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: N, 4.47; C, 69.00; H, 6.11

Found: N, 4.45; C, 69.03; H, 6.14

Mass spectrum [Cl(isobutane)]: m/z 314 (M<sup>+</sup>+1), 270 (M<sup>+</sup>-43)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -114.90° (c = 2.28, EtOH)

HPLC: Opti-Pak TA(waters)  
eluent : Hex/2-PrOH=9/1  
flow rate : 0.5ml/min.  
detection : UV 254nm  
retention time : (S)-(+)-enantiomer 29.3min.  
(R)-(-)-enantiomer 33.9min.

## Exp. 66

**(R)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(3,5-dimethylphenylglycyl)]piperidine (68)**

(R)-Z-3,5-Dimethylphenylglycine **67** 15.70g (50mmol)を dry DMF 120ml に溶解し、Ar 置換後氷冷攪拌下に piperidine 4.70g (55mmol)及び DEPC 10.00g (55mmol)を順次加えた後、Et<sub>3</sub>N 7.32ml (52.5mmol)を 15 分間かけて滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、室温にて一夜攪拌した。反応液に AcOEt 400ml 及び benzene 200ml を加え水洗(400mlx4)、2.5%-HCl 洗(200mlx3)、水洗(400mlx1)、satd.NaHCO<sub>3</sub>洗(200mlx3)、水洗(400mlx1)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=3:2)で精製し、無色油状物 **68** 18.50g(収率 97%)を得た。

IR (neat): 3300, 1713, 1635 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270Hz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 1.32-1.66 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 3.18-3.72 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.06 (2H, ABq, J=12Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 5.52 (1H, d, J=7Hz, ArCHNH), 6.37 (1H, d, J=7Hz, ArCHNH), 6.93 (1H, s, arom.), 6.99 (2H, s, arom.), 7.32 (5H, m, arom.)

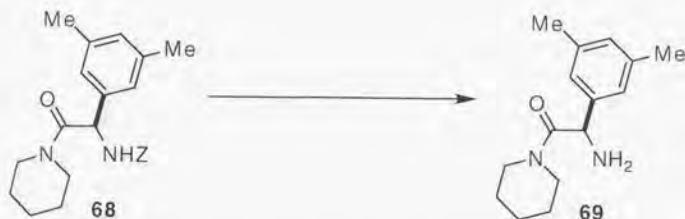
Mass spectrum (EI): m/z 380 (M<sup>+</sup>), 268 (M<sup>+</sup>-112), 224 (M<sup>+</sup>-156)

HRMS : (EI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 380.2098 (M)  
Found: 380.2118

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -133.30° (c = 1.14, CHCl<sub>3</sub>)

Exp. 67

(*R*)-1-[2-(3,5-Dimethylphenylglycyl)]piperidine (69)



(*R*)-1-[N-(Benzyloxycarbonyl)-2-(3,5-dimethylphenylglycyl)]piperidine **68**  
 18.22g (47.9mmol) を AcOH 9ml に溶解し、氷冷下 33% HBr-AcOH 25ml (140 mmol) を加え室温にて一夜攪拌した。氷水 250ml を加え Et<sub>2</sub>O (200ml×4) 洗、水層を NaHCO<sub>3</sub> 粉末にて中和(pH8)し、CHCl<sub>3</sub> 抽出(150ml×3)、brine 洗、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1)で精製し、淡黄色油状物 **69** 10.73g(収率 91%)を得た。

IR (neat): 3360, 1637 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 0.90-1.64 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.01 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 2.29 (6H, s, CH<sub>3</sub>×2), 3.13-3.72 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.64 (1H, s, ArCHNH<sub>2</sub>), 6.91 (3H, s, arom.).

Mass spectrum [Cl(isobutane)]: m/z 247 (M<sup>+</sup>+1), 230 (M<sup>+</sup>-16)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -96.89° (c = 1.17, EtOH)

## Exp. 68

*(R)*-1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-piperidinoethylamine (70)

$\text{LiAlH}_4$  6.70g (166mmol)を dry THF 90ml に懸濁し、攪拌下 *(R)*-1-[2-(3,5-dimethylphenylglycyl)]piperidine **58** 10.23g (41.5mmol)の dry THF (25ml)溶液を 20 分間かけて滴下し、1 時間加熱還流した。冷却後水 6.7ml、15%-NaOH 6.7ml、水 20.1ml を順次加え、不溶分を濾去した後濾液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3$ :MeOH=9:1)で精製し淡黄色油状物 8.52g (36.7mmol)を得た。

これを EtOH 30ml に溶解し、L-(+)-tartaric acid 5.51g (36.7mmol)の EtOH (60ml)溶液に加え 10 分間加熱還流した。冷後析出した結晶を濾取し、無色結晶 11.93g(収率 75% mp 106-107°C)を得た

IR (nujol): 3375, 2920, 2848, 1455  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.84^\circ$  ( $c = 1.14$ , MeOH)

上記 salt 11.47g (30mmol)を水に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$ 粉末を加えアルカリ性とした後  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出(80ml $\times$ 3)、brine 洗、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 乾燥後減圧下に溶媒を留去して無色結晶 **70** 6.41g(回収率 92% mp 52-53°C)を得た。

IR (nujol): 3328, 2925, 1601, 1110  $\text{cm}^{-1}$



**<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)**

δ : 1.40-1.70 (6H, m, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.99 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 2.31 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 2.20-2.50 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.52-2.63 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>N), 4.62 (1H, dd, J=4, 10Hz, ArCHNH<sub>2</sub>), 6.88 (1H, s, *arom.*), 6.99 (2H, s, *arom.*)

**Anal.** Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>·2HCl) : N, 9.18; C, 59.01; H, 8.58

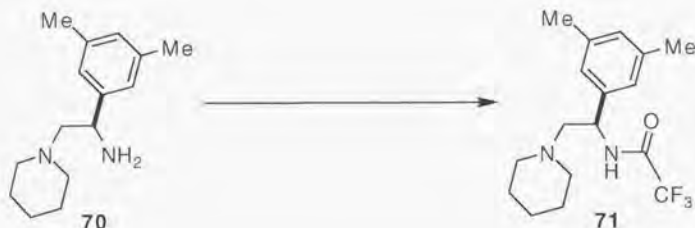
**Found** : N, 9.10; C, 59.27; H, 8.82

**Mass spectrum [Cl(isobutane)]** : m/z 233 (M<sup>+</sup>+1), 216 (M<sup>+</sup>-16)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -44.18° (c = 1.26, MeOH)

Exp. 69

(R)-N-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-piperidinoethyl]-trifluoroacetamide (71)



(R)-1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-piperidinoethylamine **70** 2.56g (11mmol)をdry MeOH 35mlに溶解し、ethyl trifluoroacetate 2.34g (16.5mmol)を加え室温にて一夜撹拌した。減圧下に濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=2:1)にて精製し、無色油状物 **71** 3.56g(収率 99%)を得た。

HPLC 解析の結果 **71** の光学純度は >99.9%ee であった。

IR (neat): 3300, 2930, 1700, 1550  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.40-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.29 (6H, s,  $\text{CH}_3 \times 2$ ), 2.33 (2H, d,  $\text{J}=6\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.45-2.70 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.73 (1H, t,  $\text{J}=8\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHNH}$ ), 6.85 (2H, s, *arom.*), 6.90 (1H, s, *arom.*), 7.60-7.90 (1H, br, *NH*)

Mass spectrum (EI):  $m/z$  328 ( $\text{M}^+$ ), 243 ( $\text{M}^+-85$ ), 216 ( $\text{M}^+-112$ )

HRMS : (EI) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ; 328.1760 (M)  
Found; 328.1757

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -80.93° ( $c = 1.73$ , MeOH)

**HPLC:** Chiralcel OD-H (DAICEL Chemical Industries)  
eluent : Hex/2-PrOH=100/1  
flow rate : 0.4ml/min.  
detection : UV 254nm  
retention time : (*R*)-(-)-enantiomer 15.3min.  
                  (*S*)-(+)-enantiomer 17.9min.

Exp. 70

(*R*)-N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1-(3,5-dimethylphenyl)-2-piperidinoethylamine (10b-NH)



(*R*)-N-[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-piperidinoethyl]trifluoroacetamide **71**  
 3.06g (9.32mmol)を dry THF 12ml に溶解し、氷冷攪拌下に  $\text{BH}_3$ -THF (1M THF soln.) 40ml (40mmol) を 15 分間かけて滴下した後 8 時間加熱還流した。冷却後 MeOH 25ml を加え減圧下に濃縮し、残留物に HCl-MeOH 40ml を加え室温で 1 時間攪拌した後減圧下に濃縮した。残分に satd.  $\text{NaHCO}_3$  50ml を加えアルカリ性とした後 Hex 抽出(80mlx3)、brine 洗、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex: $\text{Et}_2\text{O}$ =5:1)にて精製後 bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 **10b-NH** 2.57g(収率 88% bp 230 °C /3mmHg)を得た。

IR (neat): 3315, 2930, 1603, 1260, 1142  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.35-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.31 (6H, s,  $\text{CH}_3 \times 2$ ), 2.10-2.65 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 3.06 (2H, q,  $J=10\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.80-3.10 (1H, br, NH), 3.88 (1H, dd,  $J=3, 11\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHNH}$ ), 6.90 (1H, s, *arom.*), 6.97 (2H, s, *arom.*)

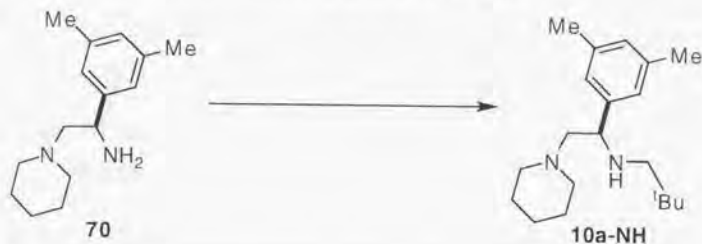
Mass spectrum [Cl(isobutane)]:  $m/z$  315 ( $M^+ + 1$ ), 216 ( $M^+ - 98$ )

HRMS : (EI) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2$ : 314.1968 (M)  
 Found: 314.1956

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -76.95^\circ$  ( $c = 1.26$ , MeOH)

Exp. 71

(*R*)-*N*-(2,2-Dimethylpropyl)-1-(3,5-dimethylphenyl)-2-piperidinoethylamine (10a-NH)



(*R*)-1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-piperidinoethylamine **70** 2.32g (10mmol)を benzene 40 ml に溶解し、氷冷攪拌下 pivalaldehyde 1.08g (12.5mmol)を加え室温にて 1 時間攪拌した後  $K_2CO_3$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残分を EtOH 40ml に溶解し、氷冷攪拌下  $NaBH_4$  0.76g (20mmol)を加え室温にて 30 分間攪拌後減圧下に溶媒を留去した。残分に satd.  $NaHCO_3$  35ml を加え Hex 抽出 (80mlx3)、brine 洗、 $Na_2SO_4$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:Et<sub>2</sub>O=2:1) で精製した後 bulb to bulb 蒸留し、無色油状物 **10a-NH** 2.22g (収率 73% bp 270°C/3mmHg) を得た。

IR (neat): 3310, 2930, 1600, 1465  $cm^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz,  $CDCl_3$ , TMS)

$\delta$ : 0.93 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.40-1.70 (6H, m,  $NCH_2(CH_2)_3$ ), 2.30 (6H, s,  $CH_3 \times 2$ ), 2.05-2.65 (9H, m,  $CH_2N(CH_2)CH_2$ ,  $NHCH_2$ ), 3.61 (1H, dd,  $J=4, 11Hz$ , ArCHNH), 6.86 (1H, s, *arom.*), 7.00 (2H, s, *arom.*)

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{34}N_2$ : N, 9.26; C, 79.41; H, 11.33

Found : N, 9.42; C, 79.59; H, 11.32

Mass spectrum [Cl(isobutane)]:  $m/z$  303 ( $M+1$ ), 302 ( $M^+$ ), 301 ( $M-1$ ),

$[\alpha]_D^{25}$  -92.60° ( $c = 1.07$ , MeOH)



Exp. 72

(*R*)-Methyl 2-amino-(3,5-dimethylphenyl)acetate (**72**)



(*R*)-3,5-Dimethylphenylglycine (**R**)-**65** 1.79g (10mmol)を HCl-MeOH 50ml に懸濁し、24 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残留物に satd. NaHCO<sub>3</sub> 50ml を加え Et<sub>2</sub>O 抽出(60mlx3)、satd. NaHCO<sub>3</sub> 洗(20mlx2)、brine 洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=15:1)にて精製した後 bulb to bulb 蒸留し、淡黄色油状物 **72** 1.31g(収率 68% bp 170°C/0.4mmHg)を得た。

IR (neat): 3375, 1732, 1605 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

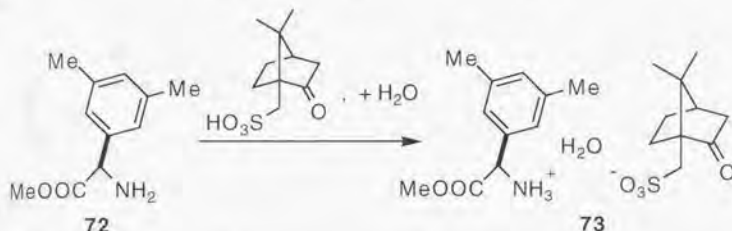
δ: 1.96 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 2.31 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 3.70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.53 (1H, s, ArCHNH<sub>2</sub>), 6.94 (1H, s, arom.), 6.97 (2H, s, arom.)

Mass spectrum [CI(isobutane)]: m/z 194 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -150.00° (c = 1.23, PhH)

Exp. 73

(*R*)-Methyl 2-amino-(3,5-dimethylphenyl)acetate  
(1*S*)-(+)-10-camphorsulfonate (73)



(1*S*)-(+)-10-Camphorsulfonic acid 1.38g (6mmol)を AcOEt 70ml に溶解し、攪拌下 (*R*)-methyl 2-amino-(3,5-dimethylphenyl)acetate **72** 1.16g (6mmol)の AcOEt (10ml)溶液を加え 10 分間加熱還流後減圧下に溶媒を留去し、残分を AcOEt-Et<sub>2</sub>O から 2 回再結晶し、無色プリズム晶 **73** 2.16g(収率 85% mp107-108°C)を得た。

この salt を X 線結晶構造解析用の試料とした。

IR (nujol): 3500, 3405, 2920, 1755, 1720 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

δ: 0.75 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.96 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.24-2.50 (7H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>), 2.30 (6H, s, CH<sub>3</sub>x2), 2.90 (2H, ABq, J=15Hz, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.15 (1H, s, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6.98 (1H, s, arom.), 7.11 (2H, s, arom.), 8.50 (3H, s, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>S (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S·H<sub>2</sub>O): N, 3.16; C, 56.87; H, 7.50

Found: N, 3.19; C, 56.68; H, 7.41

Exp. 74

(*R*)-1-Phenyl-N-phthaloyl-2-piperidinoethylamine (74)



(*R*)-1-Phenyl-2-piperidinoethylamine **23** 22.20g (108.7mmol)と phthalic anhydride 19.32g (130.4mmol)を AcOH 135ml に溶解し、2.5 時間加熱還流した。冷後、反応液に AcOEt 200ml を加え、5%-HCl 抽出(550mlx3, 100mlx2)、HCl 水層を  $K_2CO_3$  にてアルカリ性とし、AcOEt (200mlx3)抽出、水洗(200mlx3)、brine 洗  $Na_2SO_4$  乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=2:1)で精製し、Hex より再結晶して淡黄色結晶 **74** 27.30g(収率 75% mp 84.5-85.0°C)を得た。

IR (nujol): 1770, 1712  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR (270MHz,  $CDCl_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.20-1.53 (6H, m,  $NCH_2(CH_2)_3$ ), 2.25-2.66 (4H, m,  $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ),  
2.76 (1H dd,  $J=5, 13$ ,  $CHCH_2N$ ), 3.67 (1H, dd,  $J=12, 13$ ,  $CHCH_2N$ ),  
5.56 (1H, dd,  $J=5, 12$ ,  $PhCHCH_2$ ), 7.23-7.36 (3H, m, *arom.*), 7.51-  
7.54(2H, m, *arom.*) 7.65-7.72 (2H, m, *arom.*), 7.78-7.85(2H, m, *arom.*)

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{22}N_2O_2$ : N, 8.38; C, 75.42; H, 6.63

Found : N, 8.39; C, 75.43; H, 6.70

Mass spectrum [Cl(isobutane)]:  $m/z$  335 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D^{25}$  -38.40° ( $c = 1.22$ ,  $CHCl_3$ )

## Exp. 75

(R)-1-[(3,5-Di-*tert*-butyl)phenyl]-N-phthaloyl-2-piperidinoethylamine (75)

(R)-1-Phenyl-N-phthaloyl-2-piperidinoethylamine **74** 15.05g (45mmol)を *tert*-butyl chloride 300mlに溶解し、氷冷攪拌下  $\text{AlCl}_3$  60.00g (450mmol)を 30 分かけて少量ずつ加えた後 1 時間攪拌した。氷冷下反応液に 5% HCl 400ml を注意して加え、Hex 洗(200ml $\times$ 3) (不溶分も Hex 洗浄)し、水層及び不溶分を合わせ AcOEt (200ml $\times$ 3)抽出、5%-HCl 洗(200ml $\times$ 2)、水洗(200ml $\times$ 3)、brine 洗後  $\text{K}_2\text{CO}_3$  乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=4:1)で精製し、淡黄色油状物 **75** 7.20g (収率 36%)を得た。

IR (neat): 1767, 1710 1597  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ : 1.32(18H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2$ ), 1.02-1.46(6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2.26-2.40 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.50-2.64 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.69 (1H, dd,  $J=5, 13\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 3.75 (1H, dd,  $J=12, 13\text{Hz}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 5.53 (1H, dd,  $J=5, 12\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHCH}_2$ ), 7.34-7.42 (3H, m, *arom.*), 7.76-7.70 (2H, m, *arom.*), 7.80-7.83(2H, m, *arom.*)

Mass spectrum [ $\text{Cl}(\text{isobutane})$ ]:  $m/z$  447 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D^{25} -20.92^\circ$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



Exp. 76

(*R*)-1-[(3,5-Di-*tert*-butyl)phenyl]-2-piperidinoethylamine (76)



(*R*)-1-[(3,5-Di-*tert*-butyl)phenyl]-*N*-phthaloyl-2-piperidinoethylamine 75  
 13.40g (30mmol) を EtOH 270ml に溶解し、hydrazine hydrate 2.63g (42mmol) を加え 90 分加熱還流後、氷冷下 6*N*-HCl 22ml を加え 30 分間加熱還流した。放冷後不溶分を濾去し、濾液を減圧留去した。残留物に水 100ml を加え、CHCl<sub>3</sub> (50mlx3) 洗、水層を NH<sub>3</sub> 水にてアルカリ性とし、CHCl<sub>3</sub> 抽出(80mlx4)、水洗(80mlx1)、brine 洗後 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥して減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1) で精製して淡黄色固体 7.86g を得た。HCl-MeOH にて HCl 塩とし、EtOH-Et<sub>2</sub>O より再結晶して無色結晶 76·2HCl 9.19g (収率 79% mp 214-215°C) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +10.20^\circ$  ( $c = 1.06$ , MeOH)

上記 HCl 塩 7.90g (20.3mmol) を水に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加えアルカリ性として Et<sub>2</sub>O 抽出(80mlx3)、水洗(80mlx2)、brine 洗後 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を Hex より再結晶し、無色板状結晶 76 4.94g (回収率 77% mp 74-75°C) を得た。



IR (KBr) : 3382, 1600  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$  : 1.33 (18H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ ), 1.40-1.70 (6H, m,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 1.94 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 2.30-2.50 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.53-2.70 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 4.13 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ ,  $\text{ArCHCH}_2$ ), 7.22 (2H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ , *arom.*) 7.31 (1H, s, *arom.*)

Mass spectrum [Cl(isobutane)] :  $m/z$  317 ( $M^+ + 1$ )

HRMS : [Cl(isobutane)] Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2$  ; 317.2955 ( $M+H$ )  
Found ; 317.2959

$[\alpha]_D^{25} -30.80^\circ$  ( $c = 1.12$ , MeOH)