

ブーメラン型分子内連続反応の精密制御と生理活性物質合成への応用

高須 清 誠

東北大学大学院薬学研究科, 〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉

Development of Boomerang-Type Intramolecular Cascade Reactions
and Application to Natural Product Synthesis

Kiyosei TAKASU

Department of Organic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku University, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

(Received August 22, 2001)

Intramolecular cascade reaction has received much attention as a powerful methodology to construct a polycyclic framework in organic synthesis. We have been developing “boomerang-type cascade reaction” to construct a variety of polycyclic skeletons efficiently. In the above reactions, a nucleophilic function of substrates changes the character into an electrophile after the initial reaction, and the electrophilic group acts as a nucleophile in the second reaction. That is, the reaction center stepwise moves from one functional group back to the same one via other functional groups. The stream of the electron concerning the cascade reaction is like a locus of boomerang. We show here three different boomerang-type reactions via ionic species or free radicals. 1) Diastereoselective Michael-aldol reaction based on the chiral auxiliary method and enantioselective Michael-aldol reaction by the use of external chiral sources. 2) Short and efficient total syntheses of longifolane sesquiterpenes utilizing intramolecular double Michael addition as a key step. 3) Development of boomerang-type radical cascade reaction of halopolyenes to construct terpenoid skeletons and its regioselectivity.

Key words—cascade reaction; selective synthesis; polycyclic systems; ionic reaction; radical reaction; culmorin

1. はじめに

有機合成において反応効率性の向上は最重要課題のひとつとして掲げられ、膨大な研究が活発に繰り広げられている。しかしながら、たった一語で表される「効率性」という課題には、非常に多くの因子が潜在しており一筋縄ではいかない。ざっと挙げてみても、収率の向上、高選択性の発現、行程及び時間の短縮、触媒反応化、操作の簡便性・経済性の追及、原子効率の改善、共生成物の低減、環境への負荷低減など多種多様な要因が考えられる。

「分子内連続反応」はこれらのいくつかの課題を一挙に解決できる可能性があり、精力的な研究が多くの研究者により展開されている。¹⁾「連続反応」は一度の操作で複数の炭素—炭素結合を形成できるだけでなく、しばしば面倒となる保護・脱保護の操作を大幅に省略でき、反応行程や操作の短縮につながる。一方、「分子内反応」は分子間反応に比べ遷移状態構造の制御が容易で高位置・立体選択的な反

応の精密設計が期待できる。また、同一連続反応の間にひとつの官能基が二度にわたって反応点として利用することができれば、さらに付加価値のある反応となると考えられる。この官能基効率的ともいえる連続反応では反応に関与する電子がブーメランの軌跡のような流れで矢印が書けることから、著者らは「ブーメラン型連続反応」と称している (Fig. 1)。²⁾ そのうちで本稿に紹介する反応例を Fig. 2 に示した。α位に活性水素をもつカルボニル基は塩基存在下でエノレートに変換され電子供与基 (求核種) として機能する一方、カルボニル基は電子受容基 (求電子種) としても働きうる。すなわち、基質を適当に設計することができれば、ひとつのカルボニル基を同一反応系内で求核部位及び求電子部位の両方として連続的に反応させることができる (分子内 double Michael 反応,³⁾ 分子内 Michael-aldol 反応⁴⁾。これらは電子対が連続反応に関与するイオン反応であるが、単電子が移動するブーメラン型

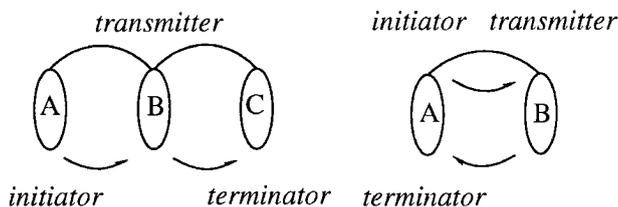


Fig. 1. Typical Cascade Reaction (left) and Boomerang-Type Cascade Reaction (right)

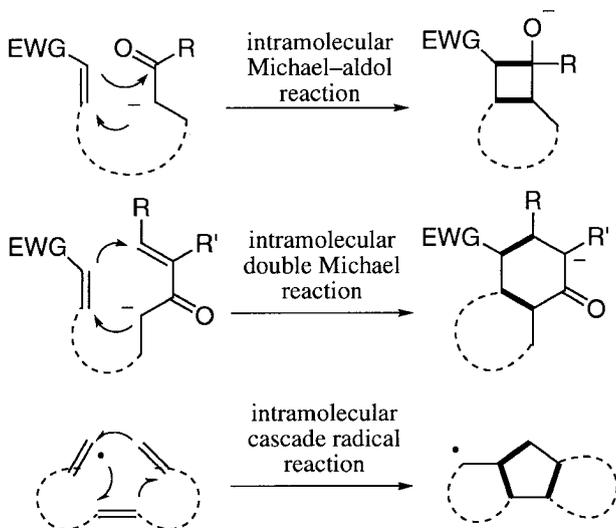


Fig. 2. Boomerang-Type Cascade Reactions in This Account

ラジカル連続反応もありうる。例えば、ビニルラジカルは反応性の高いラジカル供与基として機能するが、 π 軌道を有するためラジカル受容基としても働きうるアンフィフィリックな化学種である。ビニルラジカルが分子内に存在するアルケンと反応した後にその結果生じるラジカルが元のビニルラジカル由来の二重結合と反応することができれば双環性若しくは多環性化合物が一挙に形成されうる。

本稿ではブーメラン型連続反応の位置・立体制御と天然物骨格の簡便構築法に焦点をおいて、現在までに我々が得たいいくつかの成果について紹介する。

2. 不斉分子内 Michael-aldol 反応

シクロブタン環を含む多環性化合物はテルペンなどの天然物にしばしば見られる骨格であり、1992年に井原らはそれらの新規構築法として分子内 Michael-aldol 反応を報告している。すなわち、同一分子内にケトカルボニル基と α , β -不飽和エステル基をもつ化合物を適当な酸塩基混合条件で処理すると、Michael 反応につづいて aldol 反応が連続的

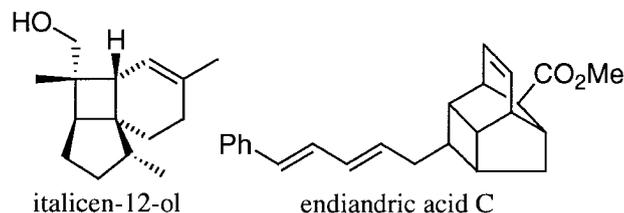


Fig. 3. Sesquiterpenes Including Cyclobutane Ring

に進行し、多環性シクロブタン化合物が高収率で得られる。³⁾ この際、2カ所の炭素-炭素結合と多数の不斉中心が一挙に形成されるが、生成物の相対配置は高い選択性で制御されていた。本章では、不斉分子内 Michael-aldol 反応を利用した光学活性多環性シクロブタン化合物の簡易構築法の開発について紹介する。これらの反応は *italicen-12-ol*⁵⁾ や *endiandric acid C*⁶⁾ などの含四員環セスキテルペン骨格の簡易構築法となりうる (Fig. 3)。

2-1. 不斉補助基を用いる α 置換シクロアルカノンの不斉分子内 Michael-aldol 反応⁷⁾ α 位に不飽和エステル側鎖をもつシクロアルカノンをヨードトリメチルシラン-ヘキサメチルジシラザン (TMSI-HMDS) の酸塩基混合剤 (熱力学的エノールシリルエーテル生成条件⁸⁾) で処理すると、分子内 Michael-aldol 反応が進行しトリシクロ [5.n.0.0] アルカンが一挙に形成される。我々は、Michael 付加に有効な不斉補助基として知られている 8-フェニルメンチル基をエステル部位に導入した基質 **1a**, **1b** に対して、不斉 Michael-aldol 反応を行った。室温において **1a** は、ジアステレオマーの関係にある Michael-aldol 環化体 **2a**, **3a** 及び、エノールシリルエーテル **4a** を与えた (Table 1, entry 1)。単離した **2a** と **3a** の各々を還元的条件で不斉補助基を除去したところ、両化合物とも既知のジオール **5**^{3b)} に変換された。これらの比旋光度は逆の符号の値を示したことから **2a** と **3a** は三環性部分の絶対配置のみが逆の擬エナンチオマーの関係にあることが明らかになった。また、**2a** の絶対配置はケトン **6** に変換した後に、その円二色性 (CD) スペクトルにより決定した。

次に反応温度の検討を行った。**1a** の反応では、反応温度が低くなるに従い **2a** の化学収率とジアステレオ選択性に向上が見られ、特に -78°C では 85% 収率、100% のジアステレオ選択性 (de) で **2a** が

単一で得られた (entries 2-4). 同様に **1b** の反応においても室温では両ジアステレオマーが得られたが, -78°C において完全なジアステレオ選択性で環化体 **2b** のみを与えた (entries 5, 6). 本反応は, フェニルメンチル基を不斉補助基として用いる他のジアステレオ面選択的 Michael 反応⁹⁾と同様に, そのベンゼン環が不飽和エステル片方のプロキラル面を遮蔽した遷移状態で進行するために高立体選択性が発現していると考えられる (Fig. 4).

また興味深いことに, 室温において反応時間を長くすると環化体の総収率はほとんど変化しないにもかかわらずジアステレオ選択性が低下した. そこで $^1\text{H-NMR}$ を用いて室温における選択性の経時変化を詳細に追跡した (Fig. 5). 反応初期 (0 h) において環化体 **2a** と **3a** のジアステレオマー比は約 9 :

1 であったが, 時間の経過に伴い **3a** の比が増加し, 最終的 ($>24\text{ h}$) には約 1 : 1 の平衡状態に達した. これは, 反応系において Michael-aldol 反応と同時に逆 Michael-aldol 反応が競合することにより **2a** と **3a** の間に平衡が存在していることを示している. 実際に, 単離した **2a** を室温下, TMSI-HMDS 条件で処理したところ **3a** 及びエノールシリルエーテル **4a** の生成が見られたことから, 逆反応の進行が示唆された.

2-2. 外部不斉源による δ 置換シクロヘキサノンの不斉分子内 Michael-aldol 反応 次に 4 位に不飽和エステル側鎖をもつシクロヘキサノン **7** の不斉 Michael-aldol 反応を検討した. 化合物 **7** からはアミン存在下でアルキルシリルトリフレート (速度論的エノールシリルエーテル生成条件¹⁰⁾) と反応さ

Table 1. Asymmetric Michael-aldol Reactions of **1a** and **1b** ($\text{R}^* = (-)-8\text{-Phenylmenthyl}$)

1a; $n=2$, **1b**; $n=1$

(-)-**5** (from **2a**)

6

entry	substrate	temp ($^{\circ}\text{C}$)	time (h)	yield (%)			de (%) ^c
				2	3	4	
1 ^a	1a	rt	1	44	6	38	76
2 ^a	1a	rt	11	30	15	33	33
3 ^a	1a	-30	9	76	3	15	92
4 ^a	1a	-78	11	85	0	0	100
5 ^b	1b	rt	8	70	~5	0	~90
6 ^b	1b	-78	20	73	0	0	100

^a TMSI (1.2 eq)-HMDS (1.5 eq) ^b TMSI (1.5 eq)-HMDS (1.5 eq)
^c De was determined based on isolated yield. $\text{de} = (2 - 3) / (2 + 3)$

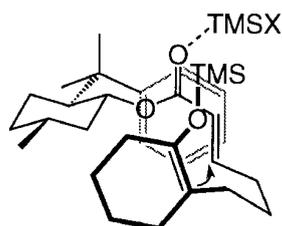


Fig. 4. Diastereofacial Selection of **1a**

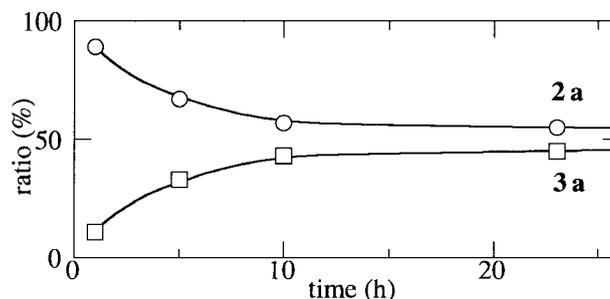


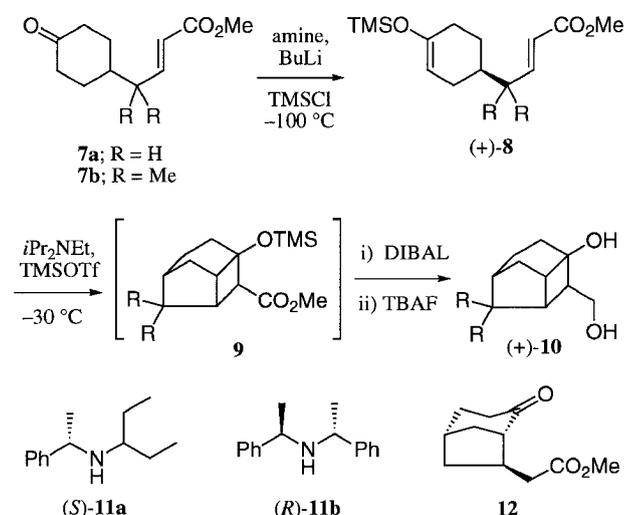
Fig. 5. Time Course of the Reaction of **1a** to Produce Two Diastereomers Proportion of **2a** (○) and **3a** (□)

せるとトリシクロ [4.2.1.0] ノナンが一挙に合成できる。³⁾ δ 置換シクロヘキサノンは C_2 対称性をもつアキラル分子であるが、脱プロトン化でエノレート等価体へ導くことにより非対称化されたキラル化合物へと変換される。Koga や Simpkins らは、キラルリチウムアミドを外部不斉源とした C_2 対称ケトン類の不斉脱プロトン反応について詳細な研究を展開しており、高エナンチオ選択性 (ee) を達成している。¹¹⁾

2-2-1. キラルリチウムアミドを用いる不斉分子内 Michael-aldol 反応¹²⁾ まず、基質 **7a**, **7b** に対してキラルリチウムアミドを用いて直接不斉 Michael-aldol 反応を行うことを考えた。しかし、いかなる強塩基存在下の条件でケトン **7** を処理しても目的の環化体は得られず、Michael 付加体を得られるのみであった。そのため、エノールシリルエーテル **8** を一度単離した後に環化反応を行うこととした (Table 2)。種々の光学活性アミンから調製した金属アミドを検討した結果、**7a** に対してクロロトリメチルシラン (TMSCl) 存在下、(S)-**11a** 由来のリチウムアミドで脱プロトン化反応を行ったところ、 -100°C にて 66% ee の (S)-**8a** を得ることができた。また、基質 **7b** に対して同様の不斉反応を行ったところ、最高 79% ee で (S)-**8b** が得られた。これらのエノールシリルエーテル **8a**, **b** を -30°C にてジイソプロピルエチルアミン (*i*-Pr₂NEt) 存在下トリメチルシリルトリフレート (TMSOTf) で処理したところ、光学収率を損なうことなく Michael-aldol 成績体 **9a**, **b** に変換できた。なお、環化体 **9a**, **b** は単離困難であったため、それぞれエステル **10a**, **b** に変換した後に単離した。また、**10a** の絶対配置はシクロヘキサノン誘導体 **12** に変換した後に CD スペクトルにより決定した。

2-2-2. キラルアミン—シリルトリフレートを用いる不斉分子内 Michael-aldol 反応¹³⁾ 上記の方法は脱プロトン化の操作が煩雑なうえ、直接的に基質から環化体を得られず数段階の反応操作が必要であった。Michael-aldol 反応はアミン—シリルトリフレート (R_3N-R_3SiOTf) 混合反応剤存在下において進行することから、光学活性アミンを用いればなんらかの不斉誘起が起こると考えた。種々の光学活性アミンとシリルトリフレートを用いて **7a** の不斉 Michael-aldol 反応の検討を行った (Table 3)。

Table 2. Asymmetric Michael-aldol Reaction Using Chiral Lithium Amides



entry	substrate	amine	% yield (% ee)	
			8	10
1	7a	(S)- 11a	84 (66)	79 (66)
2	7b	(S)- 11a	85 (79)	89 (78)
3	7b	(R)- 11b	88 ^a (61)	- (-)

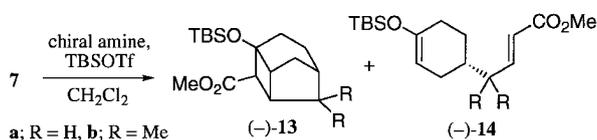
^a The antipode (-)-**8b** was obtained.

アミンとして (R)-**11b** を用いたところ、 -78°C から室温まで昇温する条件で目的の Michael-aldol 成績体 **13a** が収率 85%、32% ee で得られた (entry 1)。第 3 級アミン (R)-**11c** や二座配位可能なジアミン (-)-sparteine を用いた場合は ee が低下した (entries 2, 4)。立体的に嵩高い (R)-**11d** を用いると光学純度が若干上昇した (36% ee)。この際に副生したエノールシリルエーテル **14a** の光学純度を測定したところ、ほぼ同様の 35% ee を示した (entry 3)。また、反応を -78°C に保ったままで処理すると環化体 **13a** は生成せず、**14a** のみが 31% ee で得られた (entry 5)。現在のところ反応温度を -90°C に下げることにより最高の 42% ee を達成している (entry 6)。一方 **7b** の不斉 Michael-aldol 反応では、いかなるアミンを用いても最高 13% ee までしか不斉誘起が起こらなかった (entry 7)。

3. 分子内 Double Michael 反応を鍵反応とする Culmorin 類の全合成¹⁴⁾

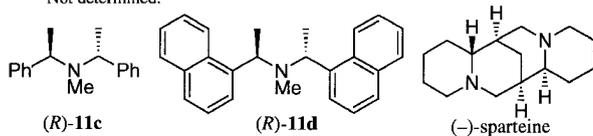
生理活性天然物には複雑な渡環様式をもつ化合物が数多く存在する。そのような構造を効率良く構築する方法として井原、福本らは分子内 double Michael 反応を報告している。³⁾ すなわち、分子内

Table 3. Asymmetric Michael-aldol Reactions Using Chiral Amine and TBSOTf



entry	substrate	amine	temp (°C)	yield (%)		ee (%)	
				13	14	13	14
1	7a	(R)-11b	-78 to rt	85	14	32	nd ^a
2	7a	(R)-11c	-78 to rt	82	12	7	nd ^a
3	7a	(R)-11d	-78 to rt	88	11	36	35
4	7a	(-)-sparteine	-78 to rt	77	9	8	nd ^a
5	7a	(R)-11b	-78	0	88	—	31
6	7a	(R)-11b	-90 to rt	85	13	42	nd ^a
7	7b	(R)-11b	-78 to -45	68	22	13	nd ^a

^a Not determined.



に2種類の α , β -不飽和カルボニル基をもつ基質に対して適当な条件で処理すると、二度のMichael反応が連続的に起こり、六員環を含む双環性化合物が得られる。この反応では同時に2つの炭素-炭素結合が生じるばかりでなく、最高5つの不斉中心を新たに形成しうる。また基質によっては多環性化合物を構築することもでき、複雑な立体配置及び渡環様式をもつ化合物を一挙に形成できうる。実際に井原らは本反応を利用して *atisirene*, *pentalen* などの全合成や *seychellene* の骨格合成に成功している。³⁾

Longifolane セスキテルペンに分類される *culmorin* (**15**)¹⁵⁾ 及び *longiborneol* (**16**)^{16,17)} はビシクロ [6.3.0.0^{3,9}] ウンデカン骨格をもつ化合物である。*Culmorin* は *Fusarium culmorum* の代謝物から単離された化合物で抗カビ作用をもつことが知られている。また、*longiborneol* は植物の種の相違により逆の対掌体が生合成されている興味深い化合物である。(+) - **16**¹⁶⁾ は *Cupressus macrocarpa* から、(-) - **16**¹⁷⁾ は *Scapenia undulata* から各々単離されている。これらの全合成はすでに数例報告されているが、二回の環形成反応を経る多行程合成法であり、化学収率及び立体選択性も高くないことから改良の余地が多く残されている。¹⁸⁾ 本章では、分子内 double Michael 反応を利用した *culmorin* (**15**) 及び *longiborneol* (**16**) の完全な立体制御を伴う短行程全合成について紹介する。

逆合成解析により、両天然物はビシクロ [6.3.0.0^{3,9}] ウンデカン **17** を共通の合成中間体として合成できると考えられる。**17** は γ 位に不飽和エステル側鎖を有するシクロペンテノン **18** から分子内 double Michael 反応を利用することで構築できる。エノン **18** は小笠原らがビルディングブロックとして活用しているケトン **19**¹⁹⁾ から変換できると考えた (Fig. 6)。

3-1. Double Michael 反応による Longifolane 骨格の構築 Double Michael 反応の基質 **18** の合成は Fig. 7 に示す方法で行った。メチルシクロペンテノン等価体 **19**¹⁹⁾ のアルキル化により **20** に誘導した後、逆 Diels-Alder 反応でシクロペンテノン **21** に高収率で変換した。次に、**21** にメチル基を1,2-付加で導入した後に、PCC 酸化で酸素が転位したエノン **22** に変換した。**22** の脱シリル化により得られるアルコール **23** に対して、PCC 酸化に続いて Horner-Wadworth-Emmons 反応を付すことにより不飽和エステル側鎖を導入し目的の基質 **18** に変換した。

井原らは分子内 double Michael 反応の代表的な反応条件として (A) リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) などの強塩基を用いる条件、(B) アミン存在下シリルトリフレートを用いる条件、(C) HMDS 存在下、ボロントリフレートを用いる条件、(D) ハロゲン化亜鉛、アミン、TMSCl とともに高温加熱する条件を見出している。これらの条件は基質に応じて適性があり、基質によって最適な方法を使い分けることができる。実際に **18** の double Michael 反応では条件 (A) 及び (D) にて目的の環化体 **17** を得ることができた (Table 4)。特に条件 (A) では極めて高い収率 (94%) で反応が進行し、**17** が単一の立体異性体として得られた。一方、条件 (B) 及び (C) では複雑な混合物を与えるのみで **17** の生成は確認されなかった。これは側鎖の γ 位が4級炭素となっており、その立体障害から最初の分子内 Michael 反応が抑えられ、分子間反応などの副反応が起こったためだと考えられる。実際に γ 位にジメチル基を持たない立体障害の少ない類縁体の double Michael 反応では、条件 (B) 及び (C) においても double Michael 成積体を得られた。

環化成績物 **17** の立体化学は NMR スペクトルに

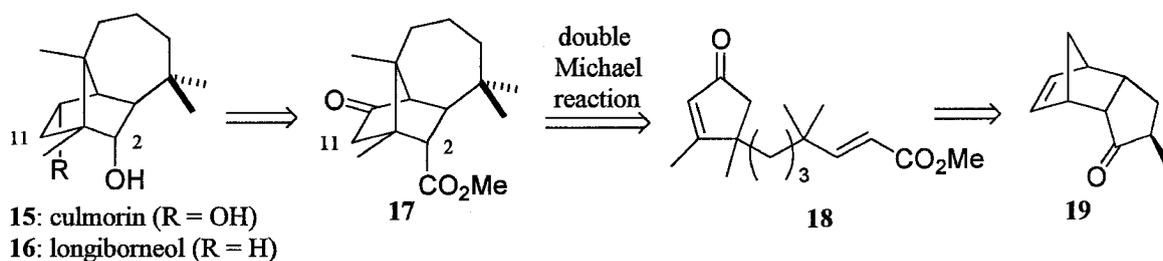
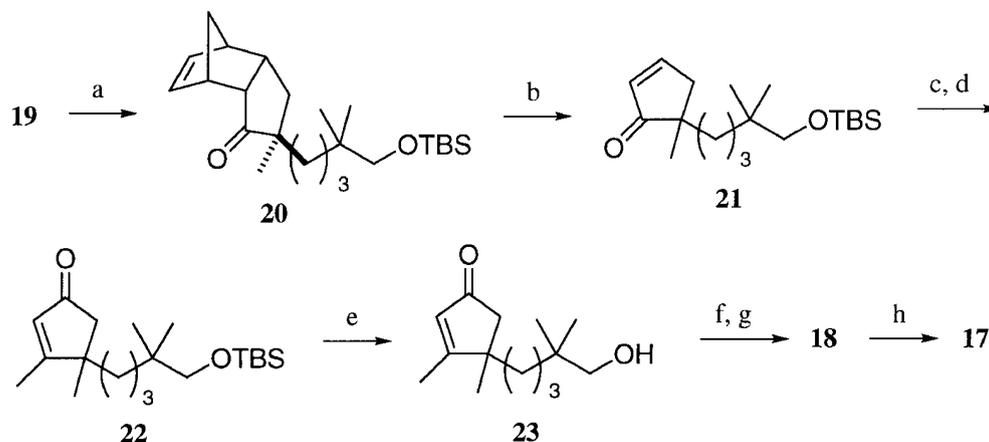


Fig. 6. Retrosynthetic Analyses of Culmorin and Longiborneol



a) $\text{NaCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{ICH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ (94%); b) 250°C in Ph_2O (84%); c) MeLi; d) PCC, 4Å molecular sieves (87% for 2 steps); e) TBAF (98%); f) PCC, 4Å molecular sieves; g) NaH, $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (88% for 2 steps); h) see Table 4

Fig. 7. Construction of Longifolane Skeleton

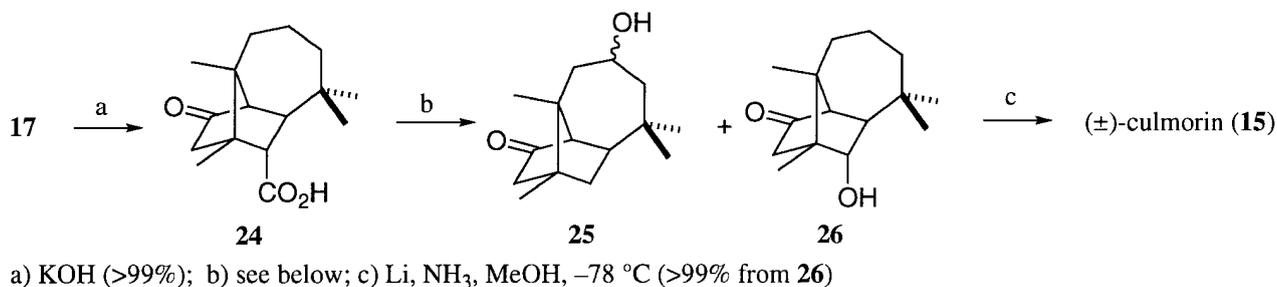
Table 4. Intramolecular Double Michael Addition of 18

entry	conditions	yield (%) ^a
1	(A) LHMDS, -78°C to 0°C	94
2	(B) TMSI, HMDS, 0°C to rt	0
3	(C) Bu_2BOTf , HMDS, 0°C to rt	0
4	(D) TMSCl, NEt_3 , ZnBr_2 , reflux	39

^a No diastereoisomer was obtained in all conditions.

より決定した。すなわち、 $^1\text{H-NMR}$ においてC(2)位とC(11)位のエクアトリアルプロトン間に遠隔位カップリング ($J=1.8\text{ Hz}$)が観察されたことから、メトキシカルボニル基の相対配置が決定できた。本反応では、エノンと不飽和エステル由来の2つの酸素原子がリチウムカチオンとキレーションすることにより遷移状態のコンフォメーションが固定され、極めて高い立体選択性が発現していると考えられる。

3-2. (±)-Culmorin, (±)-Longiborneolの全合成 17のエステル基をヒドロキシル基に立体保持で変換することが、culmorin全合成のためのもうひとつの鍵反応である。そこでエステル17を加水分解によりカルボン酸24に変換した後に、酸化的脱カルボキシル化反応で官能基変換を試みた。しかし、酢酸鉛による酸化反応²⁰では、目的の変換が進行せずに酸素原子の位置がC(2)位からC(6)位に転位した化合物25が得られた。次に、2-mercaptopyridine *N*-oxideを用いる酸化的脱カルボキシル化(Barton法)²¹を試みた。その結果、目的の酸化的脱カルボキシル化反応が進行し、アルコール26が収率48%で得られた。アルコール26は $^1\text{H-NMR}$ においてエステル17と同様に遠隔位カップリング ($J=1.6\text{ Hz}$)を示したことから、水酸基は目的の通り完全に立体保持した状態で導入されていることが明らかになった。また、Garnerによって開発されたHOTT(27)²²をジオキサン溶媒中で用



conditions of oxidative decarboxylation	yield (%)	
	25	26
i) Pb(OAc) ₄ , pyridine, benzene, reflux; ii) K ₂ CO ₃	0	50
i) NaH, (COCl) ₂ ii) mercaptopyridine <i>N</i> -oxide, NaH, <i>t</i> -BuSH, O ₂ , 80 °C; P(OMe) ₃	48	0
HOTT (27), NEt ₃ , DMAP; <i>t</i> -BuSH, O ₂ , 80 °C; P(OMe) ₃	82	8

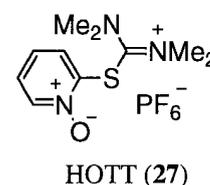


Fig. 8. Total Synthesis of (±)-Culmorin (15)

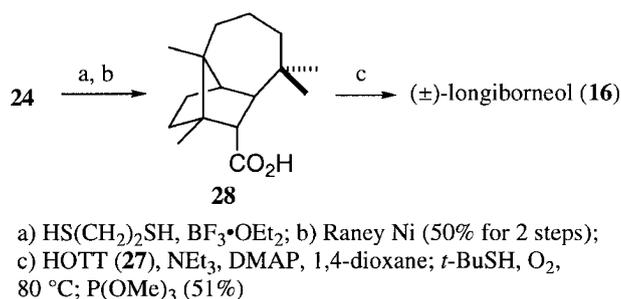


Fig. 9. Total Synthesis of (±)-Longiborneol (16)

いること (改良 Barton 法) により, 26 の化学収率は 82% まで向上した (Fig. 8).

最後にケトアルコール 26 を Birch 還元が付すことにより, 立体選択的にカルボニル基が還元され目的の culmorin (15) へと量的に変換できた. 本合成法では, 容易に入手できる既知ケトン 19 から 45% という極めて高い全収率で culmorin を全合成できただけでなく, すべての段階で生じる全不斉炭素を完全に立体制御して構築している点で非常に効率的な合成法であると考えられる.

Longiborneol (16) は共通の中間体としてケトカルボン酸 24 を用いて合成することとした. 24 をジチオケタール化後 Raney Ni で処理することでケトカルボニル基を還元的に除去し, カルボン酸 28 に変換した. 上記と同様に改良 Barton 法を利用して酸化脱カルボキシル化を行い, 目的の longibor-

neol へと変換した (Fig. 9).

4. ビニルラジカルを基点とするブーメラン型ラジカル連続反応

前述の Michael-aldol 反応や double Michael 反応は電子対が連続的に移動することで複数の結合形成が起こるブーメラン型イオン連続反応である. 最近の潮流としてラジカル連続反応²³⁾が注目されていることから, 我々はビニルラジカルを基点とする単電子移動ブーメラン型連続反応の開発を計画した. 本章では, ブーメラン型ラジカル連続反応²⁴⁾によるポリエンの環形成反応について位置選択性に焦点をあてて紹介する.

4-1. ハロジエンのラジカル反応における位置選択性 5-ヘキセニルラジカルの分子内環化反応では, 5-*exo* 環化付加と 6-*endo* 環化付加が競合しうするため, しばしば位置選択性が問題となる.²⁵⁾ 通常, アルキルラジカルの反応ではおおむね立体電子的要因から 5-*exo* 環化が優先するが, ビニルラジカルの反応では反応条件によって位置選択性が異なることが知られている.²⁶⁾ 例えばハロジエン 29 のラジカル反応では, 生じたビニルラジカルは速度論的に有利な 5-*exo* 付加をおこし二級ラジカル 30 が生じる. 低温ではそのまま水素引抜きがおこり五員環化合物 31 が生成する. 一方還流条件では, 二級ラジカルがブーメラン的にビニルハライド由来のオレフィンに付加 (3-*exo* 環化) することによりシクロプロピルカルビニルラジカル 32 が形成され, さら

に続いて開裂反応 (β 開裂) が起こり熱力学的に安定な 3 級ラジカル **33** となり, 最終的に六員環化合物 **34** が生成する (Fig. 10).²⁷⁾ このような転位反応はビニルラジカルやアリールラジカルの分子内環化反応でしばしば報告されている.²⁸⁾

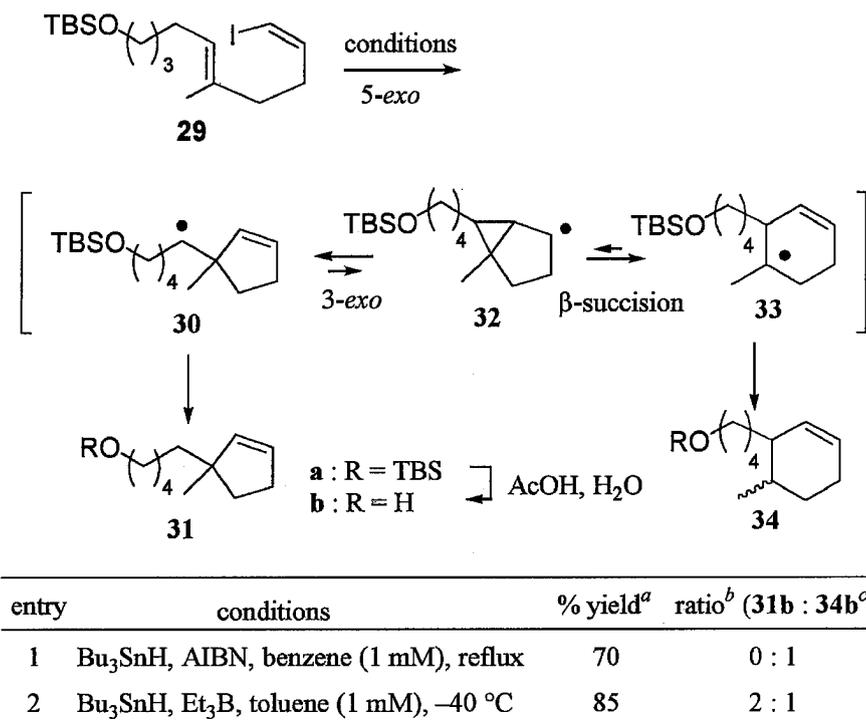
4-2. 鎖状ハロポリエンの位置選択的ラジカル連続反応^{27,29)} 上記で示したような位置選択性の相違をふまえて, ビニルラジカルを起点とする鎖状ポリエンの分子内ラジカル連続反応を検討した. 非常に興味深いことに, 鎖長の異なる 1-ヨード-1,5,9,14-テトラエン **35** と 1-ヨード-1,5,10-トリエン **36** ではラジカル反応成績体の環化様式が劇的に異なった.

テトラエン **35** を Bu_3SnH 存在下ベンゼン溶媒中加熱還流したところ, 主生成物として三環性のフェナンスレン型化合物 **37** が 4 種のジアステレオマー混合物として得られた (Table 5, entry 1). 次に TMS_3SiH をラジカル反応剤として用いたところ, **37** の収率は 76% に向上した (entry 2). さらに, 環境低負荷型のラジカル反応条件として期待されている電解還元条件³⁰⁾ においても, 目的の環化反応が進行し **37** を与えることが明らかになった (entries

3, 4). 反応で得られたフェナンスレン型生成物 **37** は, 6-endo, 6-endo, 6-exo ラジカル環化が位置選択的に進行して得られる構造である. また, -40°C におけるラジカル反応では, 三環性成績体は全く得られずに単環性の 5-exo 環化体 **38** のみが収率よく得られた (entry 5).²⁷⁾

一方, トリエン **36** のラジカル反応では三環性のリニアール・トリキナン型成績体 **39** が収率よく得られた (Table 6, entry 1). 特に $\text{Bu}_3\text{SnH}-\text{Et}_3\text{B}$ を用い室温でラジカル反応を行ったところ, 83% で二種のジアステレオマー **39a** 及び **39b** の混合物として得られた (entry 2). 収率に改善の余地はあるものの, 電解条件においてもラジカル連続反応は進行した (entry 4). ところで, トリエン **36** のラジカル反応成績体 **39** は 5-exo, 5-exo, 5-exo 環化が高位置選択的に進行することにより得られる化合物であり, テトラエン **35** のラジカル反応とは全く異なる位置選択性を示したことになる.²⁹⁾

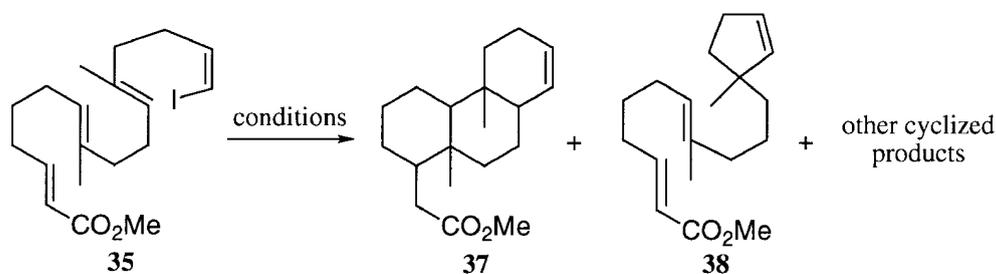
このような位置選択性の相違が発現する理由を, 我々は次のように説明できると考えている (Fig. 11). 両基質の反応においても, 一段階目のラジカル付加では速度論的に有利な 5-exo 付加が進行しシ



^a Overall yield in 2 steps. ^b The ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$.

^c **34b** was obtained as a 3.5:1 diastereomeric mixture.

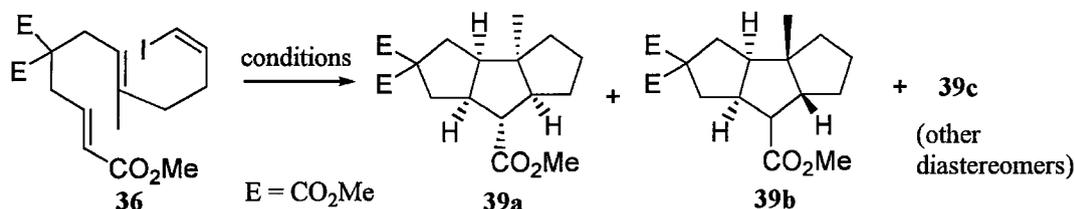
Fig. 10. Radical Reaction of 1-iodo-5-alkene **29**

Table 5. Radical Reaction of 1-iodo-1,5,9,14-tetraene **35**

entry	conditions	% yield	ratio ^a (37 ^b : 38 :others ^c)
1	Bu ₃ SnH, AIBN, benzene (1 mM), reflux	76	8.5 : 0 : 1.5
2	(TMS) ₃ SiH, AIBN, benzene (1 mM), reflux	77	10 : 0 : 0
3	Ni(cyclam)(ClO ₄) ₂ , NH ₄ ClO ₄ , DMF, -1.5 V, rt	22	5 : 2 : 3
4	Ni(cyclam)(ClO ₄) ₂ , NH ₄ ClO ₄ , DMF, -1.5 V, 100 °C	39	8 : 0 : 2
5	Bu ₃ SnH, Et ₃ B, toluene (1 mM), -40 °C	94	0 : 10 : 0

^a Ratio was determined by ¹H-NMR. ^b **37** was obtained as a 4:4:1:1 diastereomeric mixture.

^c The structures were not determined.

Table 6. Radical Reaction of 1-iodo-1,5,10-triene **36**

entry	conditions	total yield of 39 (%)	ratio ^a (39a : 39b : 39c)
1	Bu ₃ SnH, AIBN, benzene (2 mM), reflux	80	4 : 3 : 4
2	Bu ₃ SnH, Et ₃ B, benzene (2 mM), rt	83	4 : 3 : 0
3	(TMS) ₃ SiH, Et ₃ B, benzene (2 mM), rt	74	4 : 3 : 0
4	Ni(cyclam)(ClO ₄) ₂ , NH ₄ ClO ₄ , DMF, -1.5 V, 100 °C	54	nd ^b

^a Ratio of **39a**, **39b** and **39c** was determined by ¹H-NMR. ^b "Nd" means "not determined"

クロペンテンカルビニルラジカル **40** 及び **43** が生じる。 **35** から生じた **40** では、続いて起こりうるラジカル付加は 3-*exo*-trig 付加と 5-*endo*-trig 付加の競合となるが、後者は Baldwin 則³¹⁾ で不利とされている環化様式である。そのため前者の付加反応、すなわち、元のオレフィンへのブーメラン型環化反応が進行しシクロプロピルカルビニルラジカル **41** が形成される。その後熱力学的に安定なラジカル種

42 へと開裂が起こり（形式的に 6-*endo* 環化体となり）、さらに連続的に 6-*endo*, 6-*exo* 付加が進行しフェナンスレン型生成物 **37** が得られたと考えられる。一方、**36** から生じた **43** の二段階目のラジカル付加は 5-*exo* 付加と 3-*exo* 付加（ブーメラン型環化）が考えられるが、5-*exo* 付加の方が 3-*exo* 付加に対して 100 倍以上速く進行するが知られており、³²⁾ 前者の環化付加反応が優先すると考えられる。さら

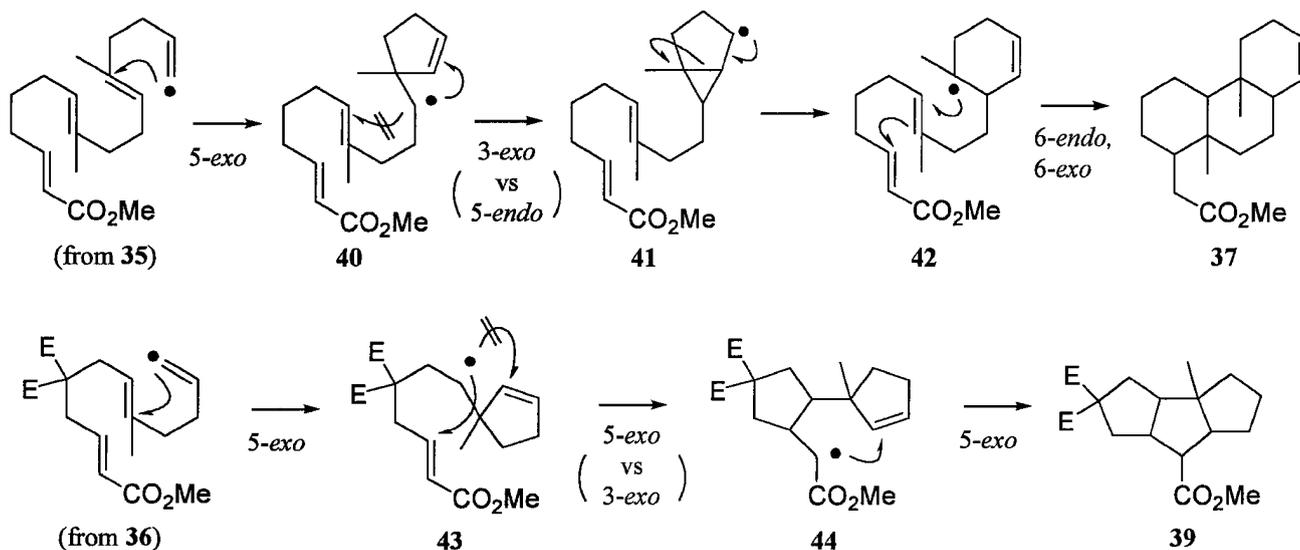


Fig. 11. Proposal Mechanisms of Cascade Radical Reaction of 35 and 36

に、その結果生じたラジカル中間体 **44** から連続して 5-*exo* 付加が起こり、リニアー・トリキナン型成績体 **39** が与えられたと説明できる。すなわち、テトラエン **35** とトリエン **36** の反応では二回目のラジカル環化の位置選択性が、生成物の環化様式の相違に大きく影響を及ぼしている。これらのラジカル連続反応で得られるフェナンスレン骨格やリニアー・トリキナン骨格はテルペンの基本骨格であり、様々な天然物の骨格形成反応への応用が期待できる。

5. おわりに

以上のように著者らは、同一官能基を二度にわたって連続的に利用するブーメラン型分子内連続反応について新しい展開を図ることができた。酸塩基混合条件下での分子内 Michael-aldol 反応では、キラル補助剤やキラル反応剤を用いることによりジアステレオ若しくはエナンチオ選択的に光学活性な多環式シクロブタン化合物を得ることに成功した (第 2 章)。強塩基性条件下における分子内 double Michael 反応を利用することにより、longifolane 骨格が高立体選択的・高収率に構築できた。これをもとに culmorin をはじめとするセスキテルペン類の短行程高収率な全合成を達成した (第 3 章)。ラジカル反応剤や電解条件を用いて、ポリエンの位置選択的ブーメラン型ラジカル連続反応を開発した (第 4 章)。このようにブーメラン型分子内連続反応にはイオン性中間体及びラジカル中間体を活性種として利用することが可能であり、それらの性質を念頭

に置いて合理的な基質設計と適当な条件設定を行えば、多種多様な多環式化合物が一挙かつ選択的に構築できるであろう。

謝辞 本稿で紹介した研究はすべて東北大学大学院薬学研究科で行われたものであり、多くのご指導とご助言を賜りました井原正隆教授 (東北大学大学院薬学研究科) にこの場を借りて深謝いたします。またこれらの研究成果は、多くの共同研究者のたゆまぬ努力の結果得られたものであり、ここに感謝の意を表します。本研究の一部は、文部省 (現文部科学省) 科学研究費補助金の援助により行われたものであり、併せて御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) For reviews, see: (a) Tietze L. F., *Chem. Rev.*, **96**, 115–136 (1996); (b) Parsons P. J., Penkett C. S., Shell A. J., *Chem. Rev.*, **96**, 195–206 (1996); (c) Poli G., Giambastiani G., Heumann A., *Tetrahedron*, **56**, 5959–5989 (2000).
- 2) For reviews, see: (a) Ihara M., Fukumoto K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 1010–1022 (1993); (b) Fukumoto K., *Yakugaku Zasshi*, **116**, 671–709 (1996)
- 3) (a) Ihara M., Toyota M., Fukumoto K., Kametani T., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3235–3238 (1984); (b) Ihara M., Katogi M., Fukumoto K., Kametani T., *J. Chem. Soc.*,

- Perkin Trans. 1*, 2963–2970 (1988); (c) Ihara M., Suzuki M., Fukumoto K., Kametani T., Kabuto C., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1164–1171 (1990); (d) Ihara M., Makita K., Tokunaga Y., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **59**, 6008–6013 (1994); (e) Ihara M., Makita K., Fujiwara Y., Tokunaga Y., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **61**, 6416–6421 (1996); (f) Ihara M., Makita K., Takasu K., *J. Org. Chem.*, **64**, 1259–1264 (1999).
- 4) (a) Ihara M., Taniguchi T., Makita K., Takanano M., Ohnishi M., Taniguchi N., Fukumoto K., Kabuto C., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8107–8115 (1993); (b) Ihara M., Taniguchi T., Tokunaga Y., Fukumoto K. *J. Org. Chem.*, **59**, 8092–8100 (1994); (c) Ihara M., Taniguchi T., Yamada M., Tokunaga Y., Fukumoto K., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8071–8074 (1995).
 - 5) Weyerstahl P., Marschall H., Wahlburg H-C., Christiansen C., Rustaiyan A., Mirdjalili F., *Flavour Fragrance J.*, **14**, 121–122 (1999).
 - 6) Bandaranayake W. M., Banfield J. E., Black D. S. C., Fallon G. D., Gatehouse B. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 162–163 (1980).
 - 7) (a) Takasu K., Ueno M., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2145–2148 (2000); (b) Takasu K., Ueno M., Ihara M., *J. Org. Chem.*, **66**, 4667–4672 (2001).
 - 8) Miller R. D., McKean D.R., *Synthesis*, 730–732 (1979).
 - 9) For reviews of 8-phenylmenthol as chiral auxiliary, see: (a) Whitesell J. K., *Chem. Rev.*, **92**, 953–964 (1992); (b) Regan A. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 357–373 (1999).
 - 10) Emde H., Götz A., Hofmann K., Simchen G., *Liebigs Ann. Chem.*, 1643–1657 (1981).
 - 11) For reviews, see: (a) Cox P. J., Simpkins N. S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 1–26 (1991); (b) Koga K., Shindo M., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **53**, 1021–1032 (1995).
 - 12) Takasu K., Misawa K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8489–8491 (2001).
 - 13) Takasu K., Misawa K., Yamada M., Furuta Y., Taniguchi T., Ihara M., *Chem. Commun.*, 1739–1740 (2000).
 - 14) Takasu K., Mizutani S., Noguchi M., Makita K., Ihara M., *Org. Lett.*, **1**, 391–393 (1999); (b) Takasu K., Mizutani S., Noguchi M., Makita K., Ihara M., *J. Org. Chem.*, **65**, 4112–4119 (2000).
 - 15) (a) Ashley J. N., Hobbs B. C., Raistrick H., *Biochem. J.*, **31**, 385–397 (1937); (b) Barton D. H. R., Werstiuk N. H., *J. Chem. Soc., C*, 148–155 (1968).
 - 16) Akiyoshi S., Erdtman H., Kubota T., *Tetrahedron*, **9**, 237–239 (1960).
 - 17) Matsuo A., Nakayama M., Hayashi S., *Chem. Lett.*, 769–772 (1973).
 - 18) (a) Total synthesis of culmorin: Roberts B. W., Poonian M. S., Welch S. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3400–3401 (1969); (b) Total synthesis of longiborneol: Welch S. C., Walters R. L., *J. Org. Chem.*, **39**, 2665–2673 (1974).
 - 19) Takano S., Moriya M., Ogasawara K., *J. Org. Chem.*, **56**, 5982–5984 (1991).
 - 20) Sheldon R. A., Kochi J. K., *Org. React.*, **19**, 279–421 (1972).
 - 21) Barton D. H. R., Crich D., Motherwell W. B., *Tetrahedron*, **41**, 3901–3924 (1985).
 - 22) Garner P., Anderson J. T., Dey S., Youngs W. J., Galat K., *J. Org. Chem.*, **63**, 5732–5733 (1998).
 - 23) For reviews, see: (a) Curran D. P., “Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4,” ed. by Trost B. M., Fleming I., Semmelhack M. F., Pergamon, Oxford, 1991, pp. 818–827; (b) Jasperse C. P., Curran D. P., Fevig T. L., *Chem. Rev.*, **91**, 1237–1286 (1991); (c) Malacria M., *Chem. Rev.*, **96**, 289–306 (1996); (d) Bowman W. R., Bridge C. F., Brookes P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1–14 (2000).
 - 24) For examples of cascade radical reactions based on a similar concept, see: (a) Curran D. P., Sun S., *Aust. J. Chem.*, **48**, 261–267 (1995); (b) Haney B. P., Curran D. P., *J. Org. Chem.*, **65**, 2007–2013 (2000); (c) Branchaud B. P., Glenn A. G., Stiasny H. C., *J. Org. Chem.*, **56**, 6656–6657 (1991); (d) Takasu K., Kuroyanagi J., Ihara M., *Org. Lett.*, **2**, 3579–3581 (2000).
 - 25) Giese B., “Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds,” Pergamon Press, Oxford, 1986.
 - 26) (a) Beckwith A. L. J., O’Shea D. M., *Tetra-*

- hedron Lett.*, **27**, 4525–4528 (1986); (b) Stork G., Mook R., Jr., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4529–4530 (1986).
- 27) Takasu K., Kuroyanagi J., Katsumata A., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6277–6280 (1999).
- 28) (a) Toyota M., Yokota M., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1551–1554 (1999); (b) Ishibashi H., Ohata K., Niihara M., Sato T., Ikeda M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 547–553 (2000).
- 29) Takasu K., Soumen M., Katsumata A., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2157–2160 (2001).
- 30) (a) Ihara M., Katsumata A., Setsu F., Tokunaga Y., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **61**, 677–684 (1996); (b) Katsumata A., Takasu K., Ihara M., *Heterocycles*, **51**, 733–736 (1999).
- 31) Baldwin J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 734–735 (1976).
- 32) Griller D., Ingold K. U., *Acc. Chem. Res.*, **13**, 317–323 (1980).