

含窒素芳香族の新しい反応性と合成への応用

村上 泰興

New Reactivities of Nitrogen-Containing Aromatics and Their Synthetic Application

Yasuoki MURAKAMI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

(Received July 31, 2002)

This review describes new knowledge on reactivities and syntheses of *N*-containing aromatics and their application to the synthesis of natural products covering three subjects. 1) The first part describes the Fischer indole synthesis of *o*-substituted phenylhydrazones, its mechanism, Reissert indole synthesis, a new synthetic approach from pyrrole to indole, some reactions of indoles (i.e., etc.), acylation, bromination, debromination, debenzoylation, Vilsmeier-Haack reaction, and synthesis of 4-methoxy- β -carboline alkaloids. 2) The second part describes a new method of introduction of allyl and vinyl groups on the indole nucleus by means of a Pd catalyst. This method was applied to the synthesis of optically active ergot alkaloids. 3) The third part describes the synthesis of *o*-substituted diacylanilines and its application to chemoselective acylating reagents. A study on axial chirality based on the Ar-N axis is also involved.

Key words—indoles; Pd-catalyzed reaction; diacylanilines; Fischer indole synthesis; acylation; Ar-N chirality

はじめに

Mitomycin C と Lysergic acid は共にインドール (1) 骨格を有する化合物であり、前者は抗ガン剤として、後者は麦角アルカロイドの代表的骨格として良く知られている。著者はそれら2つを合成研究の目標とし、基礎的な反応からスタートしたところ、インドール骨格の合成や反応性について様々な興味ある知見を得、それと関連してさらに *o*-置換アニリンのジアシル体について興味ある現象を見だし、今回芳香族の反応性とその応用としてまとめたので項目ごとに説明する。

1. インドールの化学

Mitomycin C 骨格の合成へのアプローチとして 7-メトキシインドール誘導体の合成からスタートしたが、最初から異常反応を発見した。また Lysergic acid 合成のためインドール 3 位へのアシル基導入から研究を開始したがその結果興味ある知見を見いだした。ここでは骨格合成と反応性及び天然物の合成に分けて説明する。なお、我々の研究では in-

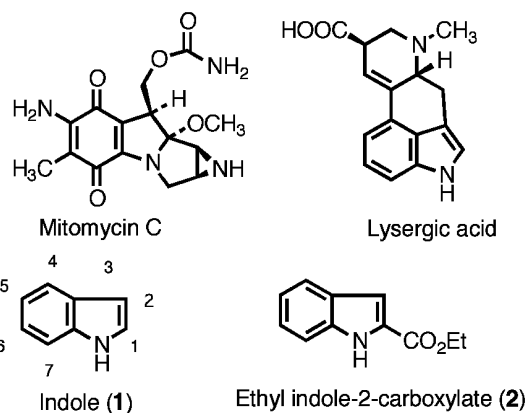


Chart 1

dole の安定等価体である ethyl indole-2-carboxylate (2) を多く用いている。

1-1 インドール骨格の合成

1-1-1. Fischer インドール合成とその反応機構の考察—Fischer インドール合成法はフェニルヒドラゾン類を酸と加熱することによりインドール骨格を合成する方法である。原料合成の容易さ、反応の簡便さ、応用性の広さで最も有用なインドール合成法である。Chart 2 に示すようにフェニルヒドラゾン (3) のオルト位の方に置換基がある場合は、

東邦大学薬学部 (〒274-8510 船橋市三山 2-2-1)

*本総説は、平成 14 年度日本薬学会学術貢献賞の受賞ならびに平成 14 年度定年退職にあたり在職中の業績について記述したものである。

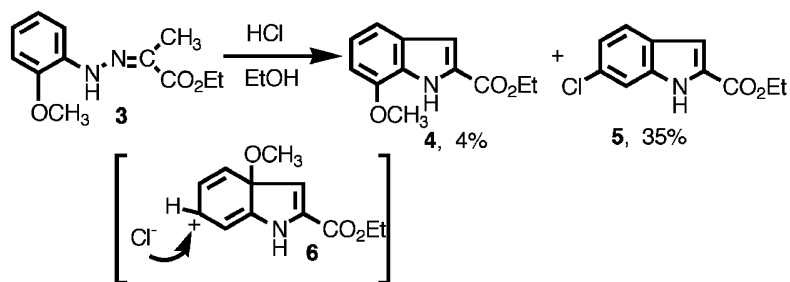
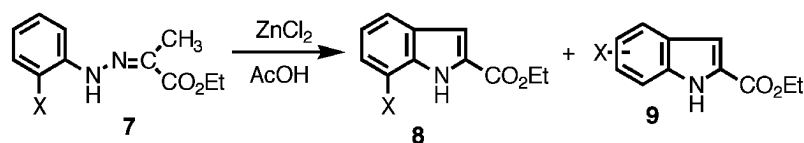


Chart 2

Table 1. Fischer Indole Synthesis of *o*-Substituted Phenylhydrazones

7 (X=)	Temp./Time	Products (%)	
		8	9
a) -NHAc	refl./1.5 h	23	27 (X=5-NHAc)
b) -SCH ₃	refl./5 h	24	7 (X=3-SCH ₃)
c) -CH ₃	50°C/3 h	61	5 (X=4-H ₃)
d) -Ph	refl./30 min	61	21 (X=4-Ph)
e) -Cl	refl./2 h	64	15 (X=5-Cl)
f) -NO ₂ *	120°C/30 min	78	0
g) -CF ₃	refl./1.5 h	25	0

* 酸触媒として PPA を使用

従来化学的常識から未置換側に閉環し 7-置換インドールが生成すると考えられてきた。しかし 3 の Fischer インドール合成では予想した 7-メトキシインドール (4) (正常閉環体) よりも異常成績体である 6-クロロインドール (5) が主生成物となった。この反応機構として、閉環がメトキシ基側に起こり、中間体 6 を経て、Cl の置換とメトキシ基の脱離が起こって 5 を与えたと説明した。^{1,2)} またこの反応は溶液中の求核試薬を一般的に取り入れることが分かった。³⁾

次に、メトキシ基以外の *o*-置換基が Fischer indole 合成においてどのような挙動をするかについて検討した。⁴⁾ いずれの場合も反応が完結する ZnCl₂/AcOH 触媒の結果を示す (Table 1)。

その結果、電子供与性基ほど異常反応の起こる率が多く、一方強い電子吸引基では異常成績体を全く与えないことが分かった。異常成績体はメトキシ基

以外ではすべて転位成績体であった。その結果から改めて 7 位酸素置換インドールの合成を考える。

Table 1 の結果からメトキシ基や OH 基に容易に変換可能で、電子吸引基である置換基であれば可能性があると考えた。そこで *o*-スルホニルオキシフェニルヒドラゾン (10,13) で反応を行った (Chart 3)。

その結果予想通り 7-位酸素置換インドールをかなりの好収率で得た。これを利用して 7 位に酸素官能基のある Eudistomidin-A⁵⁾ (19) や Murrayaoline-A (20), Murrayaquinone-A⁶⁾ (21) の合成に成功した (Chart 4)。

これまで広く受け入れられていた Robinson の Fischer インドール合成法の反応機構は Chart 5 に示す通りである。⁷⁾ つまり酸によりフェニルヒドラゾン (22) が互変異性化しエンヒドラジン (23) となる。これが Claisen 転位タイプの熱による [3, 3] シグマトロピー転位により 24 となり次

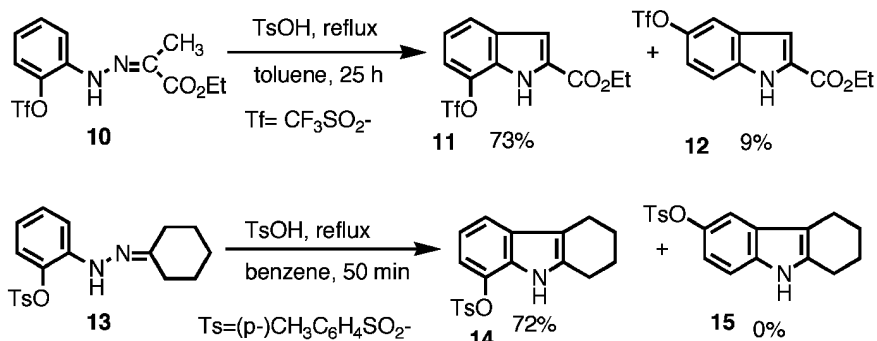


Chart 3

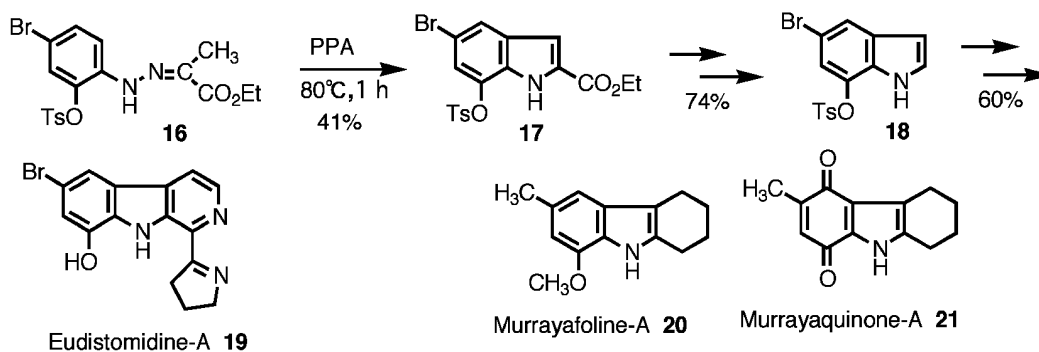


Chart 4

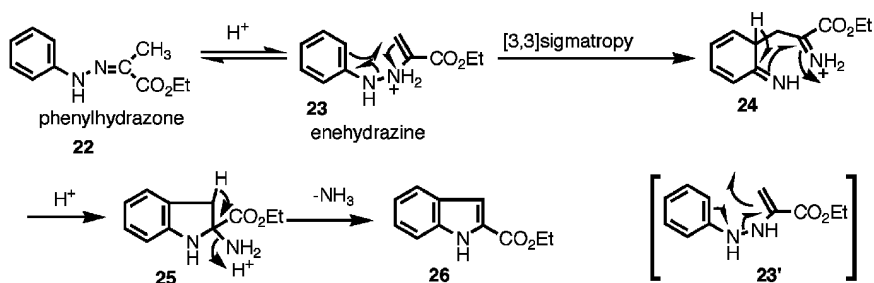


Chart 5

に閉環し **25** を経て脱アンモニアによりインドール (**26**) となる。

最も重要な **23** における転位は二重結合が電子に富んでいるとして電子の動きを **23'** の方向で書く研究者もいた。反応機構の大筋は疑問のないものの、反応が熱のみによって起こるといふ報告もありより詳細に検討する余地があった。そこで以下の実験を行い^{8,9)} (Chart 6) 考察した。

まず Fischer インドール合成における置換基効果を調べるため、一方のフェニル基に電子供与基を有

するジフェニルヒドラゾン (**27**) を酸条件化で処理したところ⁸⁾ (式 1), 電子豊富な核の方に閉環が起こった。式 2 は後述する β -カルボリン骨格合成のための実験の一部である。⁹⁾ フェニルヒドラジン (**30**) とジケトン (**31**) から合成した (**32**) は未反応のカルボニルのためエンヒドラジン構造であった。この **32** は加熱のみでも閉環したが酸を使用すると条件緩和と収量増加が観測された。式 3 は内藤らの実験である。^{10,11)} **34** から合成したエナミド (**35**) は熱のみによってシグマトロピー反応が進行してい

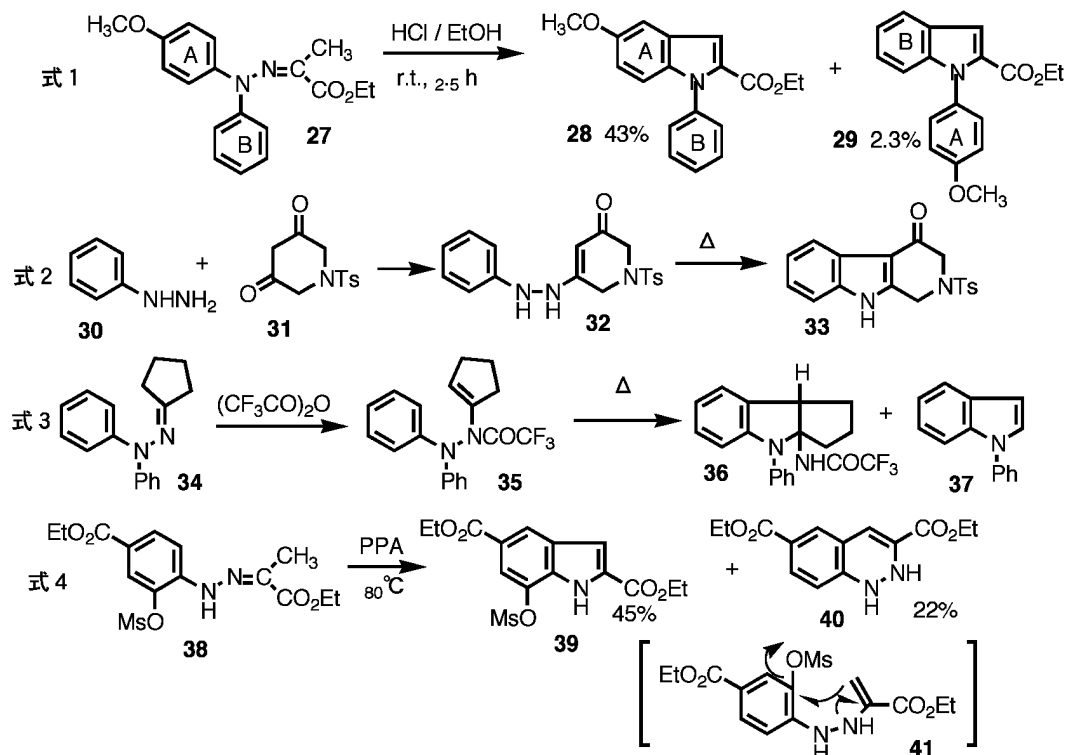


Chart 6

る。Claisen 転位などの [3,3] シグマトロピー反応は 2 つの二重結合が HOMO, LUMO の関係で進行する。そこで内藤らは **35** のオレフィンがトリフロロアセチル基の強い電子吸引性により LUMO 性が高まっているため反応が促進されたと説明している。式 2 の **32** でもカルボニルに反応した酸が電子吸引性を高めオレフィンの LUMO 性を高めるので酸により反応が促進されたと考えられる。そうであるならベンゼン部分は HOMO であるから電子供与基で反応が促進され、電子吸引基で減速されるものなずける。以上の諸事実から考えると一般のフェニルヒドラゾンが酸で反応が促進されるのは、エンヒドラジンの二重結合に近い N がプロトン化し、エンヒドラジン部分を電子不足にするからと考えれば辻つまが合う。式 4 はベンゼン核に電子吸引基が多く置換している場合 (**38**) であるが、¹²⁾ インドール (**39**) のほかにジヒドロシノリン (**40**) が生成している。**40** の生成は **41** のような電子の動きがあったためと考えざるを得ず、このような電子の動きだとインドールが生成しにくいと考えた方がよい。結論として、Fischer インドール合成は酸触媒で行う方がよい反応である。酸触媒は、最初の転位だけ

でなく **24**→**25**→**26** の行程も加速すると考えられるので、酸が必要なのは明らかとなった。

1-2. Reissert インドール合成反応についての知見 Reissert 反応は *o*-ニトロトルエン類からインドール類を合成する確実な方法として古くから定評がある。¹³⁾ この方法により Fischer インドール合成では合成しにくい 7-置換インドールの合成を目的として、**42** を文献¹³⁾ にしたがって AcOH 中 PtO₂ で還元したところインドールの収率が悪かった。検討の結果極性の高い部分からキノロン **44** の生成を確認した¹⁴⁾ (Chart 7, Table 2)。Reissert 反応においてこのような異常反応は報告されておらず、原因不明により低収率でインドールを得ていた研究者があるはずだと考えられる。この反応においてキノリン生成は Pd-C による還元では起こりにくく、また置換基 R がニトロ基のオルト位以外、例えばパラ位にあるときは全く起こらない。

この原因は PtO₂ 還元において **42** のケトン部分又はそのエノール化体の C=C 結合が *o*-位に置換基のあるニトロ基より優先して還元されるためと思われる。

1-3. ピロールからインドールの合成 イン

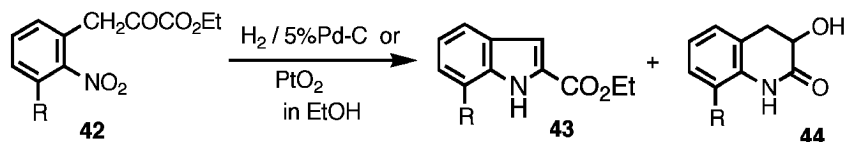


Chart 7

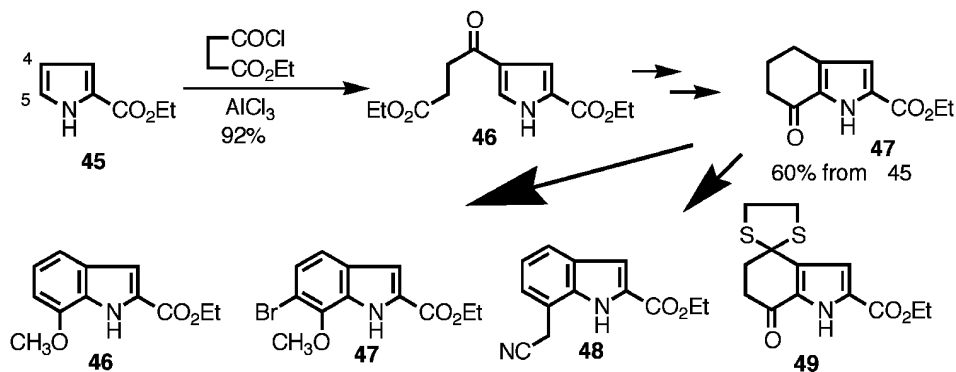


Chart 8

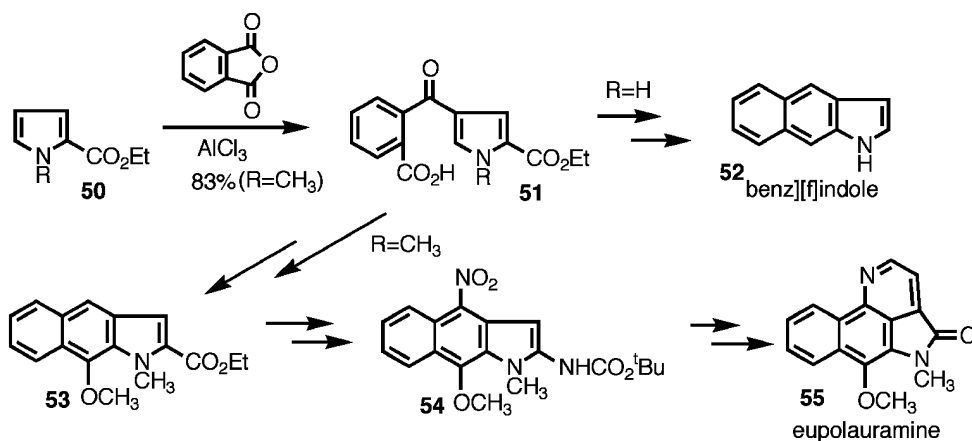


Chart 9

Table 2. Reissert Reaction of 3-Substituted Phenylpyruvates

Catalyst	R	Yield [ratio (43 : 44)]
5% Pd-C	-CO ₂ Et	87% (93 : 7)
	-OCH ₃	85% (94 : 6)
PtO ₂	-CO ₂ Et	83% (39 : 61)
	-OCH ₃	86% (16 : 84)

ドール核の形成は多くはベンゼン誘導体を基点として合成する方法がほとんどである。我々はピロール核を基点とするルートを開拓するため ethyl pyr-

role-2-carboxylate (**45**) の Friedel-Crafts 反応を詳しく検討し¹⁵⁾ 4-アシル体のみを得る条件を確立しこれを応用して **46** を経て環状ケトン (**47**) を合成した (Chart 8)。

これを鍵化合物とし、特にベンゼン環に置換基のあるインドール **46**—**49** などを合成した。さらに応用として、インドールのベンズ体の中で最も合成しにくい benz[f]indole 類の合成を行った (Chart 9)。無置換の benz[f]indole (**52**) も容易に合成できる。^{16,17)} この方法を応用して 4 環性のアルカロイド eupolauramine (**55**) を合成した。¹⁸⁾

1-4. インドールの反応性 インドールは3位(ピロール核上)で求電子反応を受けることが知られている。我々はその範疇に属するが特徴ある様々な知見を得ているので代表的なものについて説明する。

1-4-1. アシル化——インドールの3位アシル化は古くから知られているが、実用的なものは限られている。我々はインドール(2)のアシル化がホルミル化以外全く行われていなかったことからその検討を行った。まず簡便な方法としてカルボン酸をアシル化剤とし、 $(CF_3CO)_2O$ を試薬として用いることにより3-アシル化に成功した¹⁹⁾(Table 3)。これは混合酸無水物経由の反応である。

この反応の特徴は通常のカルボン酸は収率良く反応するが、酸性の強いカルボン酸ほど収率が低いことである。そこで次に酸に強い2の特性を生かし、Friedel-Crafts反応を行った。検討した結果、本質的にモノアシル化が進行するが触媒のルイス酸及び溶媒により3-アシル体の収率はかなり変動し、3-

アシル体の収率が低い場合はベンゼン核上へのアシル化(主に5-アシル化)が進行した^{20,21)}(Table 4)。ここでは1,2-ジクロロエタン中の $AlCl_3$ 触媒の例を挙げる。どのカルボン酸でも全収率にそれほど変動はないが、強酸のカルボン酸のクロリドほどベンゼン核に反応した。5位と電子的に等価な7位にもある程度の比率で置換した。この反応はインドール3位を未置換のままベンゼン部位へ置換基を導入する方法になり得る。しかし触媒(例えば $TiCl_4$)や溶媒などの条件を選べば3-アシル体を主生成物とすることができる。N-tosylインドールのFriedel-Crafts反応は3-アシル体のみを得るよい方法とされているが、我々はこの場合も強酸のクロリドではベンゼン部位置換(この場合は6位)がかなり生成することを見いだしている。²²⁾

次にLi化を経由する3-アシル化を開発した²³⁾(Chart 10)。インドール窒素を保護したカルボン酸59をLi化後求電子試薬と反応させると中程度の収率ながら3-アシル体61が単一で得られた。

1-4-2. アシルインドールと $Ti(ONO_2)_3$ (TTN)の反応——アシル化で得られたインドールのアシル体を他の官能基に変換するため、含窒素化合物にはあまり用いられていない $Ti(ONO_2)_3$ (TTN)との反応を検討した²⁴⁾(Chart 11)。

まずMeOH系の溶媒ではケトンカルボニル上で転位反応が起こり酢酸エステル体に変換された。一方AcOH中ではアシル基は反応せずピロール核に反応が起こりエステル基の転位を伴いオキシインドールを与えた。これらの反応は環状でも反応が起こる(66→67)ことから麦角アルカロイドなどの合

Table 3. Acylation of 2 with Carboxylic Acid

2 (R=)	Temp./Time	Yield of 56
tBu	r.t./1 h	93%
C ₆ H ₅ -	r.t./5 h	62%
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	50°C/5.5 h	21%
ClCH ₂ -	60°C/9.5 h	3%

Table 4. Friedel-Crafts Acylation of 2

R	Temp./Time	Products (%)		
		56	57	58
CH ₃	r.t./1 h	40	23	10
C ₆ H ₅ -	refl./1 h	40	24	14
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	refl./1 h	6	49	13
ClCH ₂ -	r.t./1 h	1	54	8
CH ₃ - ($TiCl_4$)	r.t./1 h	78	8	0

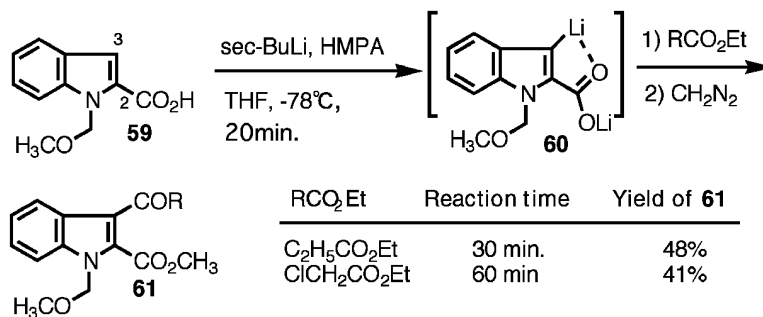


Chart 10

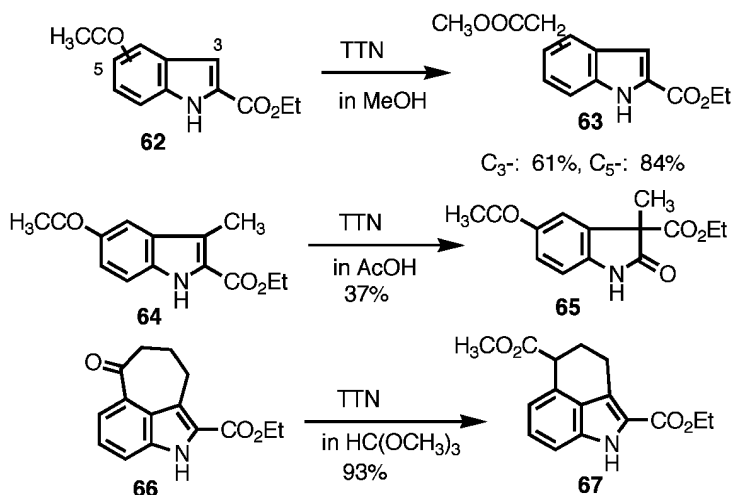


Chart 11

成にも応用できると考えている。

1-4-3. インドールのブロム化と脱ブロム化——インドールのブロム化も通常3位に起こるが、ベンゼン核にメトキシ基のような電子供与基があると必ずしもそうではない。Kruseら²⁵⁾は5-メトキシインドール (**68b**) のブロム化は4-ブロム体 (**70**) を与えるが、最初に3-ブロム体が生成し4-ブロム体に移行していると推論している。我々は **68b** を含むメトキシインドールの3-ブロム体を得る方法を求めて研究を行った。²⁶⁾ **69b** から **70** への移行はブロム原子の転位により起こり、それは反応系中に H⁺ と Br⁻ が存在することが原因と考えられた (Chart 13)。反応は平衡反応であり3-ブロム体 **69b** は速度論的生成物、4-ブロム体 (**70**) は熱力学的生成物である。そこで平衡を防ぐために酸性でない条件、又は Br⁻ の生成しない条件で反応を行った。試薬として 1) pyridinium bromide perbromide

(Pyr. HBr · Br₂), 2) N-bromosuccinimide (NBS) を用いて行った。その結果予想通り3-ブロム体 (**69**) のみを収率良く得ることができた (Chart 12, Table 5)。

3-ブロム体が H⁺, Br⁻ の存在する条件では平衡下に置かれるという知見 (**71b** が中間体) から合成手法としての非還元的3位脱ブロム化を検討した。ポイントは発生する Br₂ が再びインドール核に反応しないように捕捉することだと考え、トラップ剤 (例えば *m*-dimethoxybenzene) を使用した。その結果 Chart 13 に示すような条件で目的を達した。²⁷⁾

1-4-4. インドール窒素の脱ベンジル化 (脱保護)——N-ベンジルインドールの脱保護は Birch 還元で行われるのがほとんど唯一の方法であった。われわれは Friedel-Crafts 反応など、インドール核の反応性の研究途上に見いだした異常反応を検討し以下のように脱ベンジル化反応として開発することがで



Chart 12

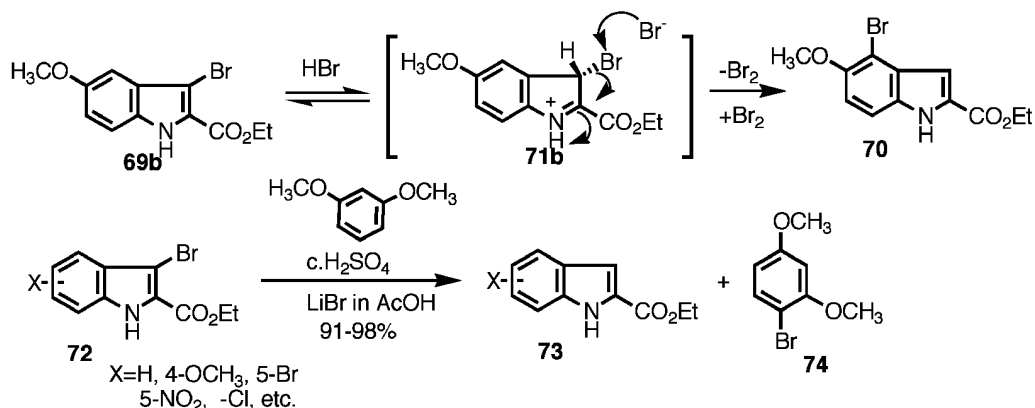


Chart 13

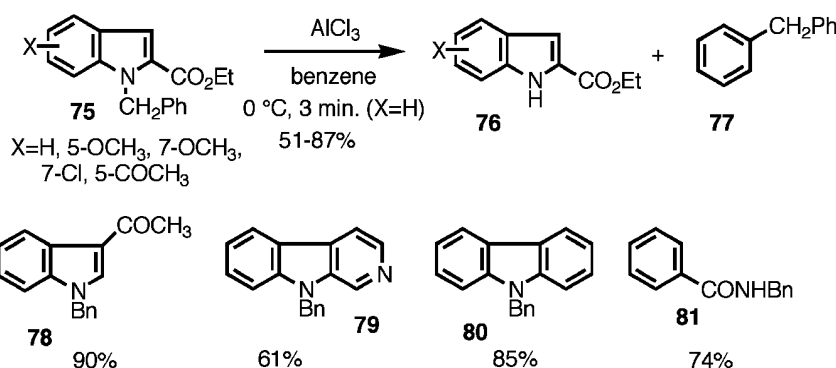


Chart 14

Table 5. Bromination of Methoxyindoles

68	Yield (%) of 69	
	Pyr.HBr·Br ₂	NBS
4-OCH ₃ (a)	76	70
5-OCH ₃ (b)	88	94
6-OCH ₃ (c)	83	93
7-OCH ₃ (d)	88	87
4,7-diOCH ₃ (e)	97	—

きた。

a) 塩化アルミニウムを用いる方法

反応の特徴は、試薬に AlCl₃ を用いるほか、ベン

ジルカチオンのトラップ剤として溶媒兼用のベンゼンを用いたことである (Chart 14)。Ethyl indole-2-carboxylate 誘導体 (75) のほか、一般に酸に強いインドール又は関連化合物 (78-81) であれば可能性がある。^{28,29)}

b) リチウム塩基法

後述の β-カルボリンアルカロイドの合成研究の途上発見した。N-ベンジル体に低温で CH₃Li を反応させカルバニオンを発生させた後、室温まで温度を上げることで反応が終了する (Chart 15)。反応機構は、ベンジルアニオンが α 脱離しカルベンとなるためと考えている。³⁰⁾ AlCl₃ 法では進行しない

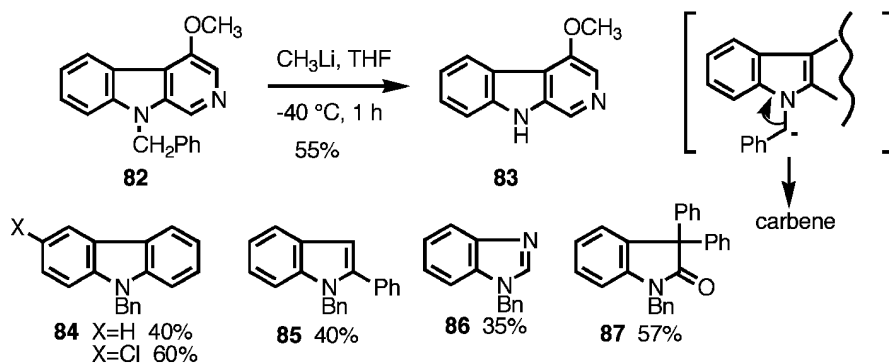


Chart 15

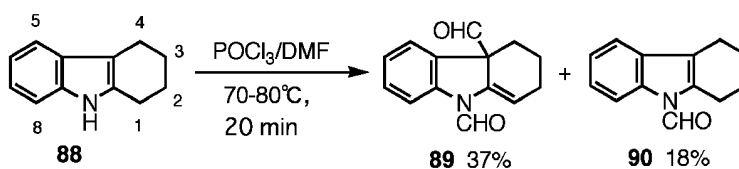


Chart 16

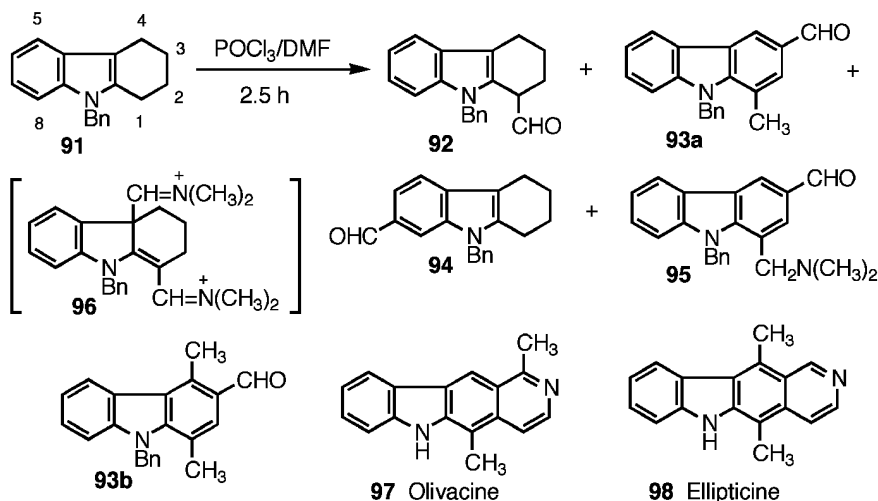


Chart 17

インドールでも成功しているので、相互に補完的である。またカルバニオンを形成する強塩基ではリチウム塩基でなくても一般的に起こると考えられるので予期しない脱ベンジルへの警鐘とも考えている。

1-4-5. Vilsmeier-Haack 反応 [V-H 反応]—V-H 反応はインドールの 3 位をホルミル化する反応として知られているが、インドール核 2 及び 3 位がアルキル置換された場合の反応性について興味を持ち 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (THC) (**88**) につい

て同反応を行ったところ 4a,9-ジホルミル体 (**89**) 及び N-ホルミル体 (**90**) を得た³¹⁾ (Chart 16)。反応が 4a 位に起こったことに興味を持ちさらに N がアルキル化された **91** について反応を行ったところ生成物 **92-95** を得た (Chart 17)。POCl₃ のモル数と温度を変えてこの反応を詳細に調べて (Table 6) **94** 以外は **96** が共通の中間体であることがわかった。ここで得られた **93a** 及び 4-メチル同族体の **93b** を用いて抗腫瘍性アルカロイド olivacine (**97**)、

ellipticine (**98**) を合成した。³²⁾

次に **91** の 4a 位に対する反応性を詳細に検討するため、試薬のホルムアミドの R, R' 部分を変化させて反応性の比較をした³³⁾ (Table 7). 低温ではアルキル部分が大きくなるに従い反応性は低下した. R, R' 部分が大きい場合、低温ではほとんど反応は起こらず、高温では **99** [5-,6-,7-CHO の混合物で 7-CHO 体が主] のみが生成した. **92** 及び **93a** が生成していないことから Chart 17 の中間体 **96** が生成していないと考えられる. それを基に **99** の生成を考えると、まず高温では **91** の反応性が上がり本来 V-H 試薬とは反応しないベンゼン核に反応したためと考えられる. もう 1 つの考え方は、通常は V-H 試薬と反応しないベンゼン核に反応が起こったのは、V-H 試薬がまず立体障害はあるが電子密度

Table 6. Vilsmeier-Haack Reaction of N-Benzyltetrahydrocarbazole (**91**)

Run	POCl ₃ (mol.eq.)	Temp.	Products (%)			
			92	93a	94	95
1	1.0	0°C	46	0	0	0
2	2.0	0°C	90	0	0	0
3	1.0	120°C	3	18	5	8
4	2.0	120°C	0	45	trace	18

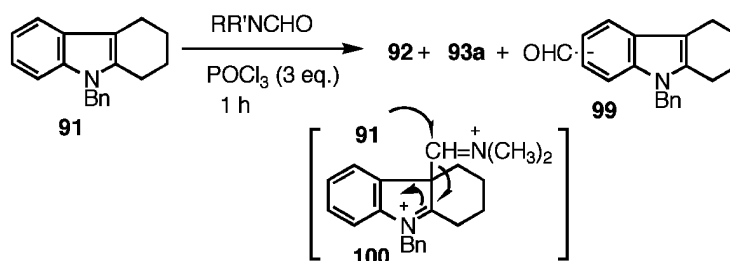
の高い 4a 位に反応して生成した中間体 **100** で 1 位に反応が起こらず(立体的要因で)そこで停止する. その **100** が元の V-H 試薬より活性なために THC と反応して **99** を与えた可能性もあると考えられる.

1-5. Ethyl Indole-2-Carboxylate 類の合成シントンの応用: 4-Methoxy-β-Carbolin アルカロイドの合成 近年ニガキ科植物などから 4-methoxy-β-carbolin アルカロイド (**101**, **102**) が多数単離され天然の β-カルボリン群の中で特異な存在となっている. その一部を Table 8 に挙げる. それらの構造のほかにもピリジン環が高度に酸化されたもの

Table 8. 4-Methoxy-β-Carboline Alkaloids

101		102 Canthine-6-one Alkaloids	
R ¹	R ²	R ¹	R ²
a	H	CH ₂ CH ₃	H
b	H	COMe	H
c	H	CO ₂ Me	H
d	H	CH=CH ₂	H
e	H	CH(OH)CH ₂ OH	H
f	OMe	CO ₂ Me	OMe

Table 7. Vilsmeier-Haack Reaction of **91** with Various Formamides



RR'NCHO	Temp. °C	Products		
		92	93a	99
R=R'=CH ₃ (a)	0	97	0	0
R=R'=C ₂ H ₅ (b)	0	57	0	0
R=R'=i-C ₃ H ₇ (c)	0	0	0	0
R=CH ₃ , R'=Ph (d)	r.t.	4	0	0
a	120	0	38	0
b	120	25	26	15
c	120	0	0	77
d	120	0	0	8

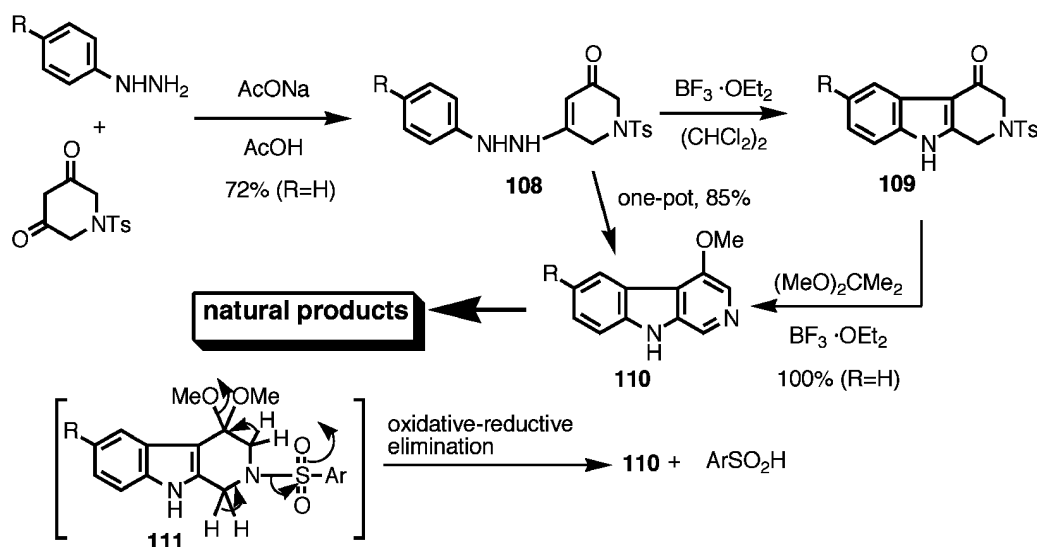
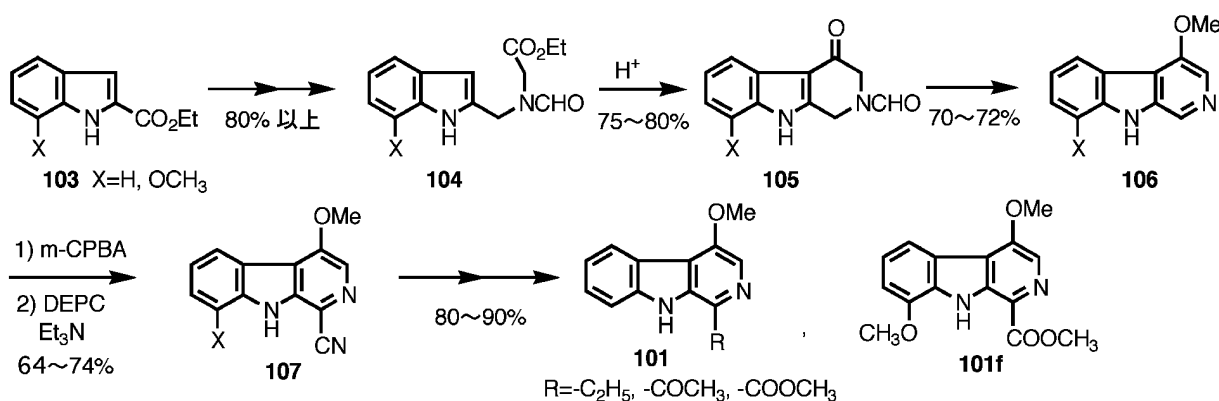
やダイマーなどがある。これらは細胞毒性や PDE 阻害活性などを有するものがあり医薬品のシーズになりうる要素を有しているが単離量が少ない上 Cook ら³⁴⁾以外ほとんど合成例がないのでその合成法について検討した。

最初 β -カルボリン骨格合成でよく用いられる Bischler-Napieralski 反応や Pictet-Spengler 反応を試みたが成功しなかった。そこで、ethyl indole-2-carboxylate を合成シントンとする合成法を検討した。その結果一般合成法として Chart 18 のルートを確立した。

Ethyl indole-2-carboxylate (**103**) の 2 位エステルを延長し 3 位へ閉環することで **105** とする。**105** のケトンを経由して芳香化して **106** とする。ピリジン窒素の N-オキシドを経て Reissert 反応により

1 位にシアノ基を導入し **107** とする。このシアノ基を変換し種々の天然物 (**101**) を合成した。³⁵⁻³⁹⁾ 続いてさらに短行程ルートを考案した (Chart 19)。フェニルヒドラジンとジケトンから合成したエンヒドラジン (**108**) を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で閉環し **109** とした。**109** を dimethoxypropane 存在下再び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と加熱すると定量的にメトキシ化、脱トシル化、芳香化が引き続いて起こり **110** が生成した。**110** は **108** から one-pot の反応でも 85% の収率で生成し、Chart 18 のルートより短行程である。この **109** から **110** への反応は **111** に示すように酸化-還元が同時に起こり Ts 基が容易にスルフィン酸として脱離する興味ある反応である。^{9,40)}

ピリジン環が高度に酸化された Picrasidine V (**112**) を合成するために Chart 20 に示すように



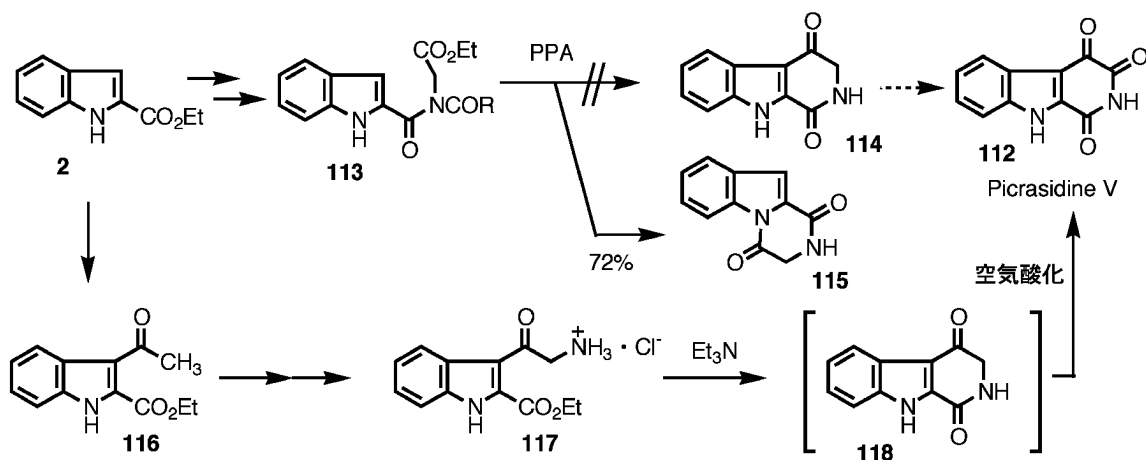


Chart 20

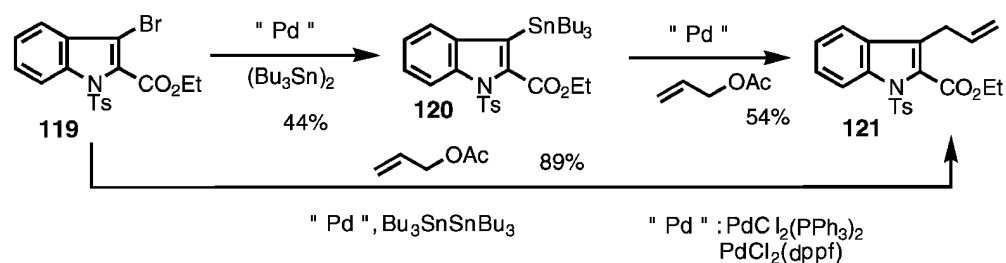


Chart 21

Röder⁴¹⁾らの方法により **114** の合成を試みた。しかし彼らの構造は間違いで N (1 位) に閉環した化合物 (**115**) であった。そこで別ルートで合成するためにまず 3 位をアセチル化して官能基変換し、2, 3 位の置換基同志を結合させて **118** を経由し Picrasidine V (**112**) とした。⁴²⁾

2. Pd を用いたインドール誘導体の合成

Pd は Heck 反応を中心として C-C 結合を形成する有力な手段の触媒として広く使われている。われわれは Lysergic acid の合成を念頭に置いてインドールの側鎖導入にまだ Pd があまり用いられていない時期からインドール核への適用を検討し、Lysergic acid につながる麦角アルカロイド類の合成を行った。

2-1. 3 位のアリル化 3-ブロムインドール (**119**) から Pd 触媒によってスズ化合物 (**120**) を経て 3-アリルインドール (**121**) を合成するルートを見いだした (Chart 21)。また、この 2 行程を一挙に行う条件も見いだした。^{43,44)} この反応ではアリルアルコールの各種アルキル置換体で反応が進行す

る。

2-2. ビニル化 まず **122** に対し無置換の 3 位に対する量論反応を検討した⁴⁵⁾ (Chart 22)。

インドール (**122**) に対し Pd (II) 触媒を用いてアクリル酸メチルを反応させると N をベンジルで保護するしないに関わらず 3-ビニル体 (**123**) を生成した。2 位エステルのないインドールの場合、N-ベンジル体では 50% の収率で 3-ビニル体を与えたが、NH 体では反応が進行しなかった。

以上の反応の応用としてトリプトファン誘導体合成を視野においたデヒドロトリプトファン (**125**) の合成を試みた。2-エステル (**122**) 及び N-トシルインドール (**124**) のいずれでも成功しているが、⁴⁶⁾ Chart 22 には **124** の結果を示す。4-ブロム体の場合 (17%) には収率は悪かったが、後に 85% で得られる条件を見いだした。⁴⁸⁾ この方法は水銀を用いない点において Hegedus ら⁴⁹⁾の方法よりも優れている。この反応で 4-又は 5-ブロム体がいずれも Heck 反応を起こすことなく 3-ビニル化が進行したことに興味を持ち ethyl acrylate を用いて反応

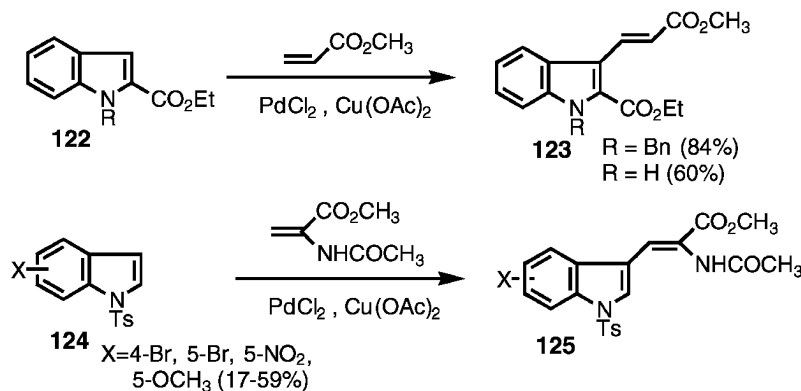


Chart 22

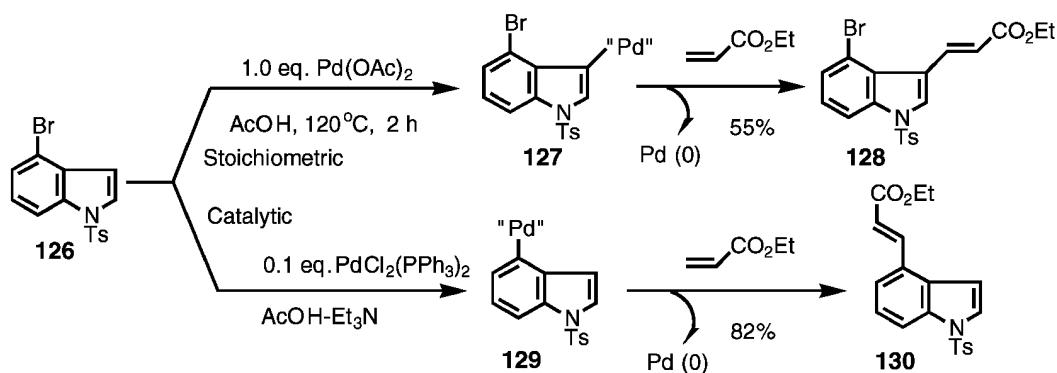


Chart 23

の検討を行った (Chart 23). その結果, 1.0 当量の $\text{Pd(OAc)}_2/\text{AcOH}$ で量論反応を行うと 4-ブロム基は全く反応せず, 3-ビニル体 (**128**) のみが得られ, 一方 0.1 当量の $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{AcOH-Et}_3\text{N}$ で反応すると 4-ビニル体 (**130**) のみが得られた.⁵⁰⁾ このようにわずかな反応条件の違いにより反応位置がコントロールされるのは興味深い.

なお量論反応において $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を用いたのでは 3-ビニル体 (**128**) は全く得られないこと, 一方芳香族ブロミドの Heck 反応は PPh_3 が存在しないと起こらないことが知られている⁵¹⁾が, 1つの系でこのような選択性が見いだされた例は初めてである.

2-3. 麦角アルカロイド類の合成 デヒドロトリプトファン (**131**) を光学活性ロジウム錯体を用いて不斉還元し光学活性 4-ブロモトリプトファン誘導体 (**132**) を得た (Chart 24). それを用いて種々の光学活性麦角アルカロイドの合成を行った. 麦角アルカロイドの構造上の特徴は 3, 4 位にアルキ

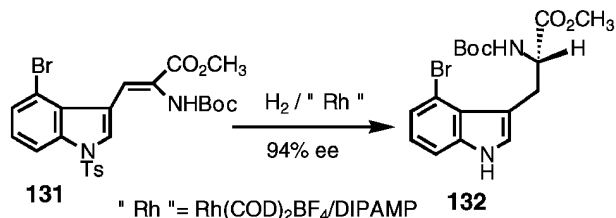


Chart 24

ル置換基があり, 多くの場合それが閉環している. 麦角アルカロイドはトリプトファンから生合成されているので⁵²⁾我々の方法はバイオミメティックな合成ルートともいえる. 合成戦略は大別して 2 つになる; 1) 4-Br 位へ Heck 反応でアルキル側鎖を導入し, 3, 4 位置換基を閉環して環状化合物とする, 2) アミノ酸部のカルボキシル基を延長し分子内 Heck 反応により 4-Br 位へ閉環する, というものである.

2-3-1. 3, 4 位側鎖の形成ルート

a) 光学活性 Clavicipitic acid の合成⁵³⁾

Clavicipitic acid は Claviceps 属の菌から単離され

たアルカロイドでC環が7員環でありC-10の異性体である *cis* と *trans* 体が存在する。それまで光学活性体の合成は報告されていなかった。われわれはN-Bocの (*S*)-4-bromotryptophan (**132**) から合成した (Chart 25)。

S-132 に対し Heck 反応を行い、ジメチルアリルアルコールを4位に導入した。**133** を HCl/AcOEt で処理したところまず脱 Boc が起こり続いて脱水を伴い閉環が起こり *cis*, *trans* の **135** の混合物が生成した。これを混合物のまま Mg/MeOH 還元、次いでエステルの加水分解により天然型の Clavicipitic acid (**136**) の *cis* 及び *trans* 体を得た。天然からの単離が少量のため記載のなかった旋光度のデータがこの合成によって初めて得られた。

b) Dimethylallyltryptophan (DMAT) の合成

麦角アルカロイドの生合成中間体と考えられている DMAT (**138**) の光学活性体は合成されていなか

った。そこで生合成研究にも役立つ光学活性 DMAT の合成を行った⁵⁴⁾ (Chart 26)。

Clavicipitic acid の合成で用いた **133** を用いて、4位側鎖の官能基変換を行い光学活性の DMAT (**138**) を得た。

2-3-2. アミノ酸部のカルボキシル基の延長による方法

a) 光学活性 Chanoclavine-I の合成

まだ光学活性体の全合成の報告のない Chanoclavine-I (**141**) の合成を行った⁵⁵⁾ (Chart 27)。

まず、デヒドロトリプトファン (**131**) を N-メチル化後、不斉還元し、さらにカルボキシル基部分を延長し **139** とした。これを Heck 反応により閉環し **140** とした。**140** は9行程で光学活性 Chanoclavine-I (**141**) とした。このルートのように閉環により一挙に光学活性 secoergoline 骨格を得たのは初めての例である。

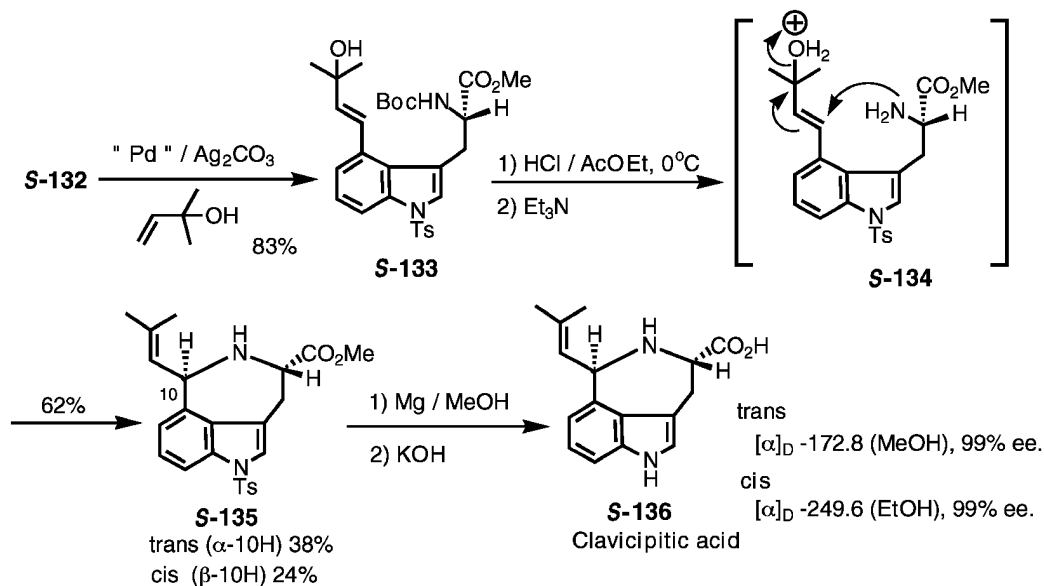


Chart 25

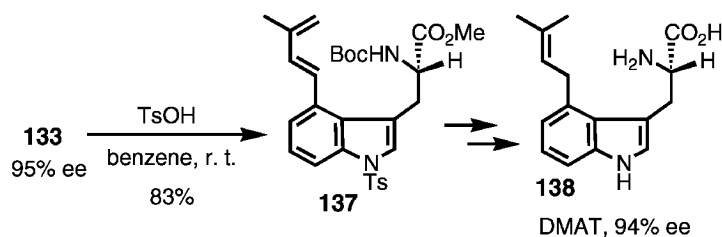


Chart 26

b) 光学活性 Costaclavine の合成

Agropyrum 属の fungi から得られる 4 環性の麦角アルカロイドである光学活性 Costaclavine (**143**) の初めての合成を行った⁵⁶⁾ (Chart 28).

合成ルートは Chart 27 で用いた **140** を官能基変換により **142** とし閉環した. 同時に得られる異性体, epicostaclavine (**144**) は *Penicillium gorlenkoanum* 菌から得られた天然物である. 現在光学活性 Lysergic acid の合成を検討している.

3. オルト置換ジアシルアニリンの化学

先に述べた Fischer インドール合成に関する研究の一環として種々のジフェニルヒドラゾンの合成を試みた.⁵⁷⁾ その際 *o*-trifluoromethylaniline (**146**) のアセトアニリドを得る目的で文献に従い反応を行ったところ文献記載の融点のものを得たが構造はジアシル体 (**147**) であった. すでに *o*-置換アニリンはジアシル体を与え易いという古い文献⁵⁸⁾があったが, 我々はこのことがきっかけで一般式 (**145**) で

示すような *o*-置換ジアシルアニリンの化学的性質に興味を持った. そこで研究を開始したところ当初予想した以上の知見を得ることができたので順次解説する.

3-1. *o*-置換アニリンの反応性 いくつかの *o*-置換アニリンのアセチル化を検討したが, 代表例として **146** について Chart 29 に示す.

o-置換アニリン (**146**) は容易にジアセチル体 (**147**) を与えるが, 電子的に等価であるパラ体 (**148**) は同じ条件ではモノアセチル体 (**149**) のみを与える.

次にアセチル化以外のアシル化では同じ条件でジアシル化は起こらない. 以上の知見と, 反応後水で処理する前の化合物の NMR による観察などを総合して次のように考えた.⁵⁹⁾

p-置換アニリン (**148**) のジアセチル化は早い, 水による分解も早く, 後処理で水を使用すると結局モノアセチル体 (**149**) が主生成物となる. *o*-置換

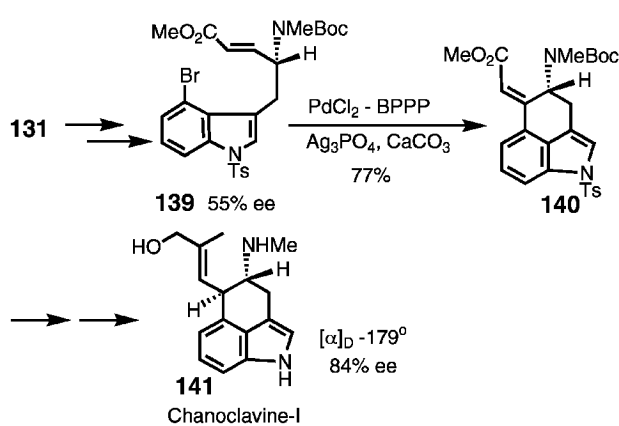


Chart 27

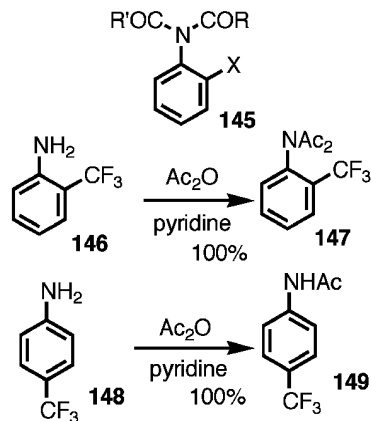


Chart 29

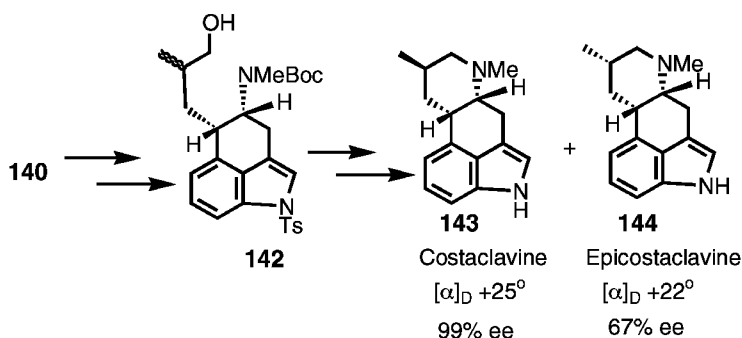


Chart 28

の場合はジアセチル化の速度は *p*-体より遅いがある程度の時間内には進行する。そして水処理の際の加水分解は遅いので主生成物はジアシル体 (147) として残る。

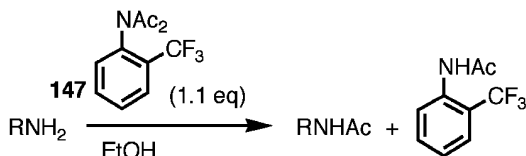
3-2. ジアシルアニリンの反応性

3-2-1. アセチル化剤として——ジアセチルアニリン (147) は水に安定であるが、イミド構造は一般的には反応性が高く、アセチル化剤として用いられている化合物がある。⁶⁰⁻⁶² そこで 147 についてその可能性を検討した。各種溶媒中でベンジルアミンとの反応を検討した結果、ほとんどの溶媒で、混合するだけでアセチル化が好収率で起こった。その中で取り扱い易さでエタノールが最も良かった。エタノール中での各種アミンに対するアセチル化の結果を Table 9 に示す。⁶³ なお *o*-トリフルオロメチル体以外の *o*-置換ジアセチルアニリンについてもアセチル化剤の可能性を調べたがトリフルオロメチル基が最も優れていた。

Table 9 からわかるように収率は全般的に良好であるが、反応はアミンの立体と塩基性に敏感であった。そこで選択性を検討するために分子内に 2 種のアミノ基を有する化合物のアセチル化を行った (Chart 30)。その結果、どのジアミンに対しても優れた化学選択性を示すことがわかった。先に述べたアセチル化剤⁶⁰⁻⁶²と比較して、反応性は必ずしも高くはないが、選択性は優れている。

3-2-2. 一般的アシル化剤の開発——一般的アシ

Table 9. Acetylation of Amines with *o*-Trifluoromethyl Dia-cetylaniline (147)



No.	RNH ₂	Temp./Time	Yield (%)
1	PhCH ₂ NH ₂	r.t./3 h	99
2	PhCH ₂ NHCH ₃	r.t./4 h	99
3	PhCH(NH ₂)CH ₃	r.t./6 h	98
4	PhCH(NH ₂)CH ₃	refl./24 h	88
5	PhNH ₂	refl./24 h	98

ル化剤開発の目的で RCOCl/Pyridine で *o*-置換アニリンのジアシル化を検討したがジアセチル化以外には成功しなかった。しかし強塩基を用いると例えば 150 からジベンゾイル体 (151) が生成した。これも 152→153 で示すように選択的ベンゾイル化剤として有効であった⁶⁴ (Chart 31)。

次にカルバメート化剤を含む一般的アシル化剤の開発について検討した。これまで述べたように N に同一種類のアシル基を導入することは不首尾に終わったので、種々検討の結果、アシル基の 1 つをまずスルホンアミド基にすることにより残りの NH の酸性度を上げて 2 番目のアシル化剤の攻撃を容易にした。その結果緩和な条件で Chart 32 に示すようにアシル化剤の合成に成功した。⁶⁵ アシル化剤の中にカルバメート化剤もあるのが特徴である。

アシル化剤 155 を用いてのアシル化の結果を Table 10 に示す。試薬の *o*-置換基が F 以外でも試薬の合成はできるが、アシル化能は低く、一方電子吸引基が置換するとアシル化剤として反応性が強い。このような観点からアシル化剤の基材として最も良いものとして pentafluoroaniline を用いた試薬⁶⁶ (156) を得た (Chart 33)。

3-2-3. エナンチオ選択的 N-アセチル化——*o*-

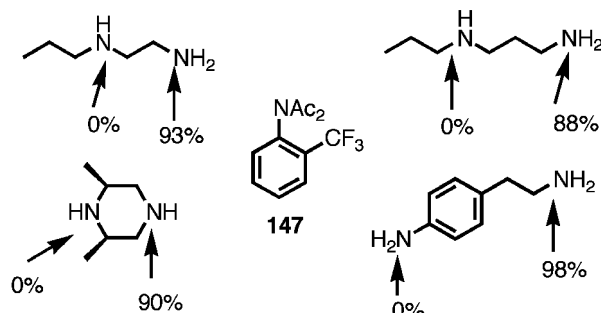


Chart 30

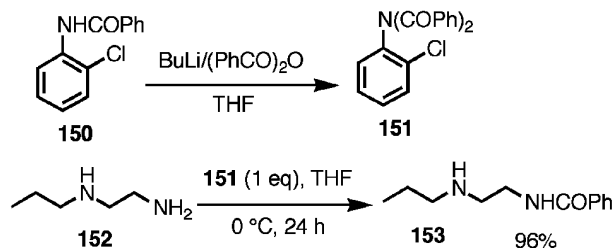
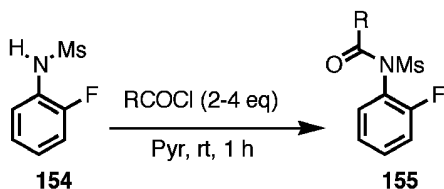


Chart 31



Yield of 155	
R= OBn	90%
= OEt	87%
= ^t Bu	84%
= cyclohex.	91%
= Ph	92%

Chart 32

Table 10. Acylation of Amines with N-Mesyloxy Acylating Reagents (**155**)

Amine	155 (1.2 eq.)	N-Acylamine	THF
Amine	155 (R=)	Temp./Time	Yield
PhCH ₂ NH ₂	OBn	r.t./18 h	91%
PhCH(CH ₃)NH ₂	OBn	50°C/24 h	90%
PhCH ₂ NH ₂	OEt	r.t./18 h	90%
PhCH ₂ NH ₂	^t Bu	50°C/18 h	80%
PhCH ₂ NH ₂	Cyclohex.	40°C/18 h	89%
PhCH(CH ₃)NH ₂	Ph	r.t./6 h	94%

置換アニリンで光学活性を有する **157** を用いて不斉 N-アセチル化剤 **158** を合成し不斉 N-アセチル化を試みた。不斉収率は高くはないが初めてのエナンチオ選択的 N-アシル化反応である⁶⁷⁾ (Chart 34)。なお、収率, ee, 絶対配置は生成物である N-アセチル体のものである。

3-3. N-Ar 軸不斉 Chart 35 に示す *o*-置換非対称ジアシルアニリン (イミド) (**159**) が N-Ar 軸不斉を有するかどうかについて検討した。⁶⁸⁾ なお環状イミドについては我々の研究にやや先行して研究されている^{69,70)}が、鎖状イミドでは全く研究されていない。

o-*t*-ブチルアセトアニリド (**160**) から種々の非対称ジアシル体 (**161**) を合成し、光学活性カラムで光学分割した。Chart 36 に示すようにそれぞれラセミ化速度を測定したところ、予想に反し、アシル基が大きいほどラセミ化しやすいことが分かり、最も小さい R=Et のとき安定なエナンチオマーの対 (**162**) を得た。^{71,72)} 活性化自由エネルギーの計算を基に、アシル基が大きいとイミド面 (2つのカ

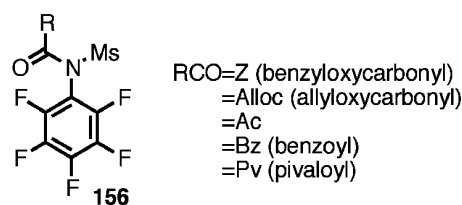
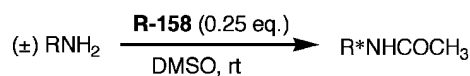
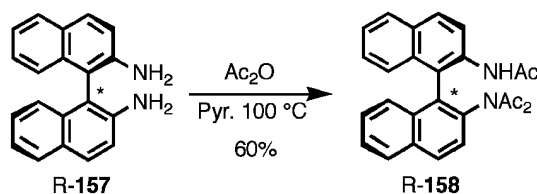


Chart 33



RNH ₂ :	PhCHCH ₃ NH ₂	iPrCHCOOBn NH ₂	PhCH ₂ CHCOOBn NH ₂
Yield (ee):	24% (30% ee, S)	21% (11% ee, R)	24% (48% ee, R)

Chart 34

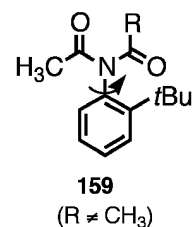


Chart 35

ルボニル面) がねじれているため (**163** の構造)、基底状態において既に高いエネルギーを持ち不安定化されているためと推定した。

次にアシル基の電子効果を見るために *p*-置換ベンゾイルを有するジアシル体 (**164**) を合成した。これについてラセミ化速度を測ったところ置換基の電子吸引性が増すほどラセミ化し難い結果となった (Chart 37)。なお2つのカルボニルのコンフォメーションは X 線解析の結果 **164** などに示すように *anti* 配座であり、環状イミドの *syn* 配座とは異なることがわかった。これら化合物のラセミ化の ΔG^\ddagger と Hammett の σ_p とは非常に良く相関した。

Ar-N 軸不斉に関する研究は、絶対配置の問題や、不斉触媒への応用など今後も発展する分野であ

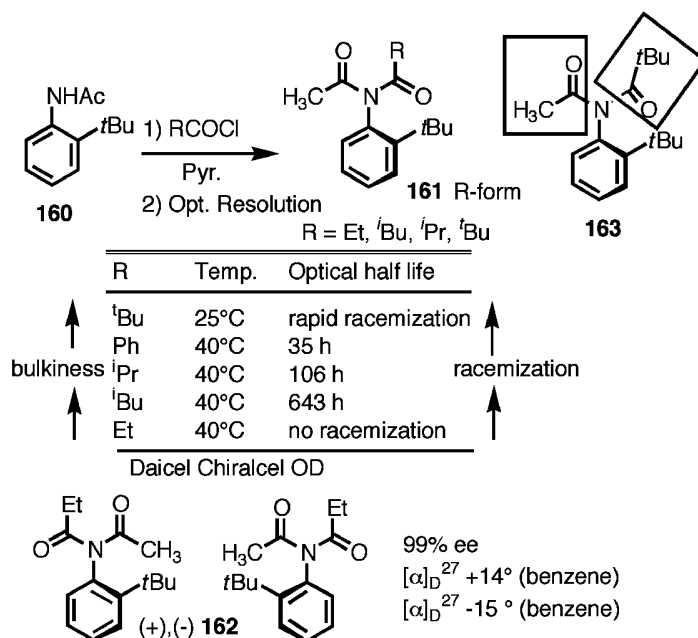


Chart 36

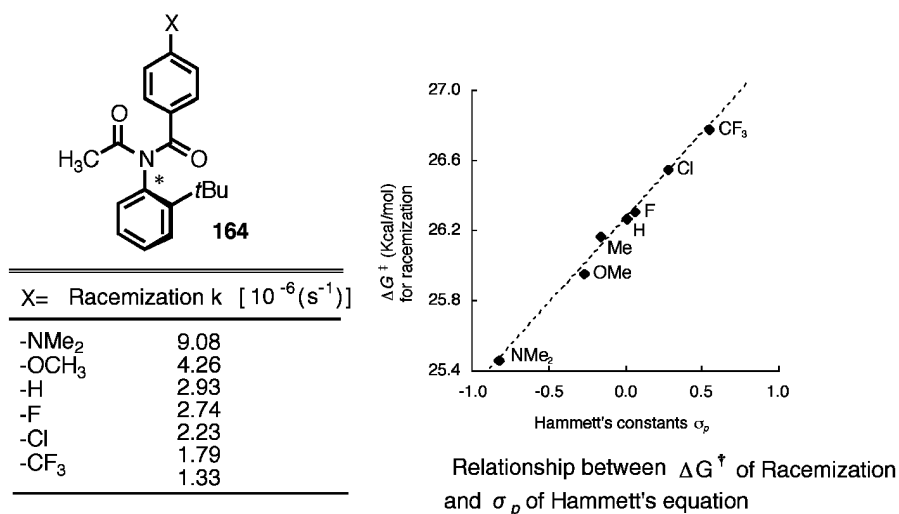


Chart 37

ると考えている。

以上、インドール核を中心としたものであるが、含窒素芳香族化合物に関する多くの知見を得たので紹介した。

謝辞 本研究は東邦大学薬学部薬品製造学教室の教員・学生諸君との共同研究によって行われたものであり、心から謝意を表します。またご指導いただいた千葉大学薬学部の故池田仁三郎、故石井永両教授、及び終始暖かく激励して下さった故山田俊

一東京大学名誉教授に感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Ishii H., Murakami Y., Suzuki Y., Ikeda N., *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1181-1184.
- 2) Ishii H., Murakami Y., Hosoya K., Takeda H., Suzuki Y., Ikeda N., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1481-1494 (1973).
- 3) Ishii H., Murakami Y., Hosoya K., Takeda H., Suzuki Y., Ikeda N., *Tetrahedron*, **29**, 1991-2003 (1973).

- 4) Murakami Y., Watanabe T., Yokoyama Y., Naomachi J., Iwase H., Watanabe N., Morihata M., Okuyama N., Kamakura H., Takahashi T., Atoda H., Tojo T., Morita K., Ishii H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1910–1919 (1993).
- 5) Murakami Y., Watanabe T., Takahashi H., Yokoo H., Nakazawa Y., Koshimizu M., Adachi N., Kurita M., Yoshino T., Inagaki T., Ohishi M., *Tetrahedron*, **54**, 45–64 (1998).
- 6) Murakami Y., Yokoo H., Watanabe T., *Heterocycles*, **49**, 127–132 (1998).
- 7) Robinson B., “The Fischer Indole Synthesis,” John Wiley & Sons (1982).
- 8) Ishii H., Takeda H., Hagiwara T., Sakamoto M., Kogusuri K., Murakami Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 2407–2414.
- 9) Suzuki H., Tukakosi Y., Tatikawa T., Murakami Y., 反応と合成の進歩シンポジウム, p 42, 2001, 仙台.
- 10) Miyata O., Muroya K., Hiramatsu H., Naito T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3601–3604 (1999).
- 11) Miyata O., Kimura Y., Naito T., *Chem. Commun.*, **1999**, 2429–2430.
- 12) Murakami Y., Yokoo H., Yokoyama Y., Watanabe T., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 791–797 (1999).
- 13) Noland W. E., Baude F. J., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, 567–571 (1973).
- 14) Suzuki H., Gyoutoku H., Yokoo H., Shinba M., Sato Y., *Synlett*, **2000**, 1196–1198.
- 15) Tani M., Ariyasu T., Nishiyama C., Hagiwara H., Watanabe T., Yokoyama Y., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 48–54 (1996).
- 16) Murakami Y., Watanabe T., Ishii H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 3005–3012.
- 17) Watanabe T., Miyagi C., Murakami Y., *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 217–224 (1993).
- 18) Murakami Y., Watanabe T., Sakai M., Yokoyama Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3732–3735 (1988).
- 19) Murakami Y., Tani M., Zuzuki M., Sudoh K., Uesato M., Tanaka K., Yokoyama Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4707–4716 (1985).
- 20) Murakami Y., Tani M., Tanaka K., Yokoyama Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2023–2035 (1988).
- 21) Tani M., Aoki T., Ito S., Matsumoto S., Hidesima M., Fukushima K., Nozawa R., Maeda T., Mashiro M., Yokoyama Y., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3261–3267 (1990).
- 22) Suzuki H., Furukawa T., Yamada C., Shibuya I., Kurumi M., Yokoyama T., Murakami Y., *Heterocycles*, **56**, 519–524 (2002).
- 23) Yokoyama Y., Uchida M., Murakami Y., *Heterocycles*, **29**, 1661–1662 (1989).
- 24) Tani M., Matsumoto S., Aida Y., Arisawa S., Nakane A., Yokoyama Y., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 443–453 (1994).
- 25) Kruse L. I., Meyer M. D., *J. Org. Chem.*, **49**, 4761–4768 (1984).
- 26) Tani M., Ikegami H., Tashiro M., Hiura T., Tsukioka H., Kaneko C., Notoya T., Shimizu M., Uchida M., Aida Y., Yokoyama Y., Murakami Y., *Heterocycles*, **34**, 2349–2362 (1992).
- 27) Tani M., Goto M., Shimizu M., Mochizuki Y., Amemiya J., Mizuno N., Sato R., Murakami Y., *Synlett*, **1996**, 931–932.
- 28) Murakami Y., Watanabe T., Kobayashi A., Yokoyama Y., *Synthesis*, **1984**, 738–740.
- 29) Watanabe T., Kobayashi A., Nishiura M., Takahashi H., Usui T., Kamiyama I., Mochizuki N., Noritake K., Yokoyama Y., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1152–1156 (1991).
- 30) Suzuki H., Tsukuda A., Kondo M., Aizawa M., Senoo Y., Nakajima M., Watanabe T., Yokoyama Y., Murakami Y., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1671–1672 (1995).
- 31) Murakami Y., Ishii H., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 699–710 (1981).
- 32) Yokoyama Y., Okuyama N., Iwadate S., Momoi T., Murakami Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1319–1329.
- 33) Murakami Y., Yokoyama Y., Miura T., Nozawa S., Takeda E., Suzuki H., *Heterocycles*, **27**, 2341–2344 (1988).
- 34) Cain M., Mantei R., Cook J. M., *J. Org. Chem.*, **47**, 4933–4936 (1982).
- 35) Murakami Y., Yokoyama Y., Aoki C., Suzuki H., Sakurai K., Shinohara T., Miyagi C., Kimura Y., Takahashi T., Watanabe T., Ohnoto T., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2189–2195 (1991).
- 36) Suzuki H., Iwata C., Sakurai K., Tokumoto

- K., Takahashi H., Hanada M., Yokoyama Y., Murakami Y., *Tetrahedron*, **53**, 1593–1606 (1997).
- 37) Suzuki H., Miyagi C., Yokoyama Y., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2170–2172 (1991).
- 38) Suzuki H., Ebihara Y., Yokoyama Y., Murakami Y., *Heterocycles*, **46**, 57–60 (1997).
- 39) Suzuki H., Unemoto M., Hagiwara M., Ohyama T., Yokoyama Y., Murakami Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1717–1723.
- 40) Suzuki, Murakami: unpublished data.
- 41) Pigulla J., Röder E., *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 1390–1398.
- 42) Suzuki H., Shinpo K., Yamazaki T., Niwa S., Yokoyama Y., Murakami Y., *Heterocycles*, **42**, 83–86 (1996).
- 43) Yokoyama Y., Ito S., Takahashi Y., Murakami Y., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6457–6460 (1990).
- 44) Yokoyama Y., Ikeda M., Sato M., Yoda T., Suzuki H., Murakami Y., *Heterocycles*, **31**, 1505–1511 (1990).
- 45) Murakami Y., Yokoyama Y., Aoki T., *Heterocycles*, **22**, 1493–1496 (1984).
- 46) Yokoyama Y., Takahashi M., Matsushima H., Kohno Y., Takashima M., Shidori K., Murakami., *Advances in Tryptophan Research*, **1992**, 235–238.
- 47) Yokoyama Y., Takahashi M., Matsushima M., Kohno Y., Kobayashi H., Kataoka K., Shidori K., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 832–838 (1994).
- 48) Yokoyama Y., Takahashi M., Kohno Y., Kataoka K., Fujikawa Y., Murakami Y., *Heterocycles*, **31**, 803–804 (1990).
- 49) Harrington P. J., Hegedus L. S., McDaniel K. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4335–4338 (1987).
- 50) Yokoyama Y., Takahashi M., Higaki C., Shidori K., Moriguchi S., Ando C., Murakami Y., *Heterocycles*, **35**, 1739–1742 (1993).
- 51) Heck R. F., “Organic Reaction,” Vol. 27, ed. by Dauben W. G., John Wiley and Sons. Inc., New York, 1982, pp. 345–390.
- 52) Floss H. G., *Tetrahedron*, **32**, 873–912 (1976).
- 53) Yokoyama Y., Matsumoto T., Murakami Y., *J. Org. Chem.*, **60**, 1486–1487 (1995).
- 54) Hikawa H., Yokoyama Y., Murakami Y., *Synthesis*, **2000**, 214–216.
- 55) Yokoyama Y., Kondo K., Mitsunashi M., Murakami Y., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9309–9312 (1996).
- 56) Osanai K., Yokoyama Y., Kondo K., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1587–1590 (1999).
- 57) Murakami Y., Watanabe T., Hagiwara T., Akiyama Y., Ishii H., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1281–1286 (1995).
- 58) Sudborough J. J., *J. Chem. Soc.*, **1901**, 533–541.
- 59) Kondo K., Murakami Y., unpublished data.
- 60) Kunieda T., Higuchi T., Abe Y., Hirobe M., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1159–1160 (1982).
- 61) Kikugawa Y., Mitsui K., Sakamoto T., Kawase M., Tamiya H., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 243–246 (1990).
- 62) Atkinson R. S., Barker E., Sutcliffe M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1051–1052.
- 63) Murakami Y., Kondo K., Miki K., Akiyama Y., Watanabe T., Yokoyama Y., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3751–3754 (1997).
- 64) Kondo K., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1217–1219 (1998).
- 65) Kondo K., Sekimoto E., Miki K., Murakami Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2973–2974.
- 66) Kondo K., Sekimoto E., Nakao J., Murakami Y., *Tetrahedron*, **56**, 5843–5856 (2000).
- 67) Kondo K., Kurosaki T., Murakami Y., *Synlett.*, **1998**, 725–726.
- 68) Kondo K., Fujita H., Suzuki T., Murakami Y., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5577–5580 (1999).
- 69) Kurran D. P., Qi H., Guib S. J., DeMello N. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3131–3132 (1994).
- 70) Kitagawa O., Izawa H., Sato K., Dobashi A., Taguchi T., *J. Org. Chem.*, **63**, 2634–2640 (1998).
- 71) Kondo K., Fujita H., Suzuki T., Murakami Y., *Enantiomer*, **5**, 115–118 (2000).
- 72) Kondo K., Iida T., Fujita H., Suzuki T., Yamaguchi K., Murakami Y., *Tetrahedron*, **56**, 8883–8891 (2000).