

金属カルボニルを用いる高選択的反応の開発と生物活性物質合成への応用

向 智 里

Development of Highly Selective Reactions Based on Metal Carbonyls and Its Application to Synthesis of Bioactive Compounds

Chisato MUKAI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-0934, Japan

(Received July 22, 2002)

Alkynes react with commercially available $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ to give the corresponding alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ complexes. Similarly, treatment of arenes with $\text{Cr}(\text{CO})_6$ produces arene- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complexes. By taking advantage of the intriguing properties of these metal carbonyl complexes, we developed some selective reactions. In this review, the following topics are discussed: (i) development of selective reactions based on alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ complexes; (ii) development of selective reactions based on arene- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complexes; and (iii) their application to syntheses of bioactive compounds.

Key words—alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ complex; arene- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complex; bioactive compound; metal carbonyl; selective reaction

1. はじめに

アルキン類は市販の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と反応して取り扱いが容易な alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体 **1** を与える。一方、アレーン類を市販の $\text{Cr}(\text{CO})_6$ と加熱すると、対応する arene- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ 錯体 **2** を容易に合成することができる。これら金属カルボニル錯体 **1**, **2** は元のアルキンやアレーン類とは全く異なった興味ある性質を示す。なお、錯体 **1**, **2** は反応に用いた後、必要に応じて弱い酸化剤と処理することにより、それぞれ母核のアルキン及びアレーン骨格を再生することもできる。著者らはここ 10 年来、錯体 **1**, **2** の性質を巧みに活用した新規高立体選択的並びに高位置選択的反応の開発に意を注ぐと共に、新しく開発した反応を基盤として生物活性物質の選択的合成を行ってきた。¹⁻⁴⁾ 本稿では、alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ を基盤とする選択的反応の開発研究と、arene- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ 錯体を基盤とする選択的反応の開発研究を中心に著者らの研究成果を概説すると共に、新しく開発した高選択的反応を基盤として合成した、各種生物活性物質を紹介する。

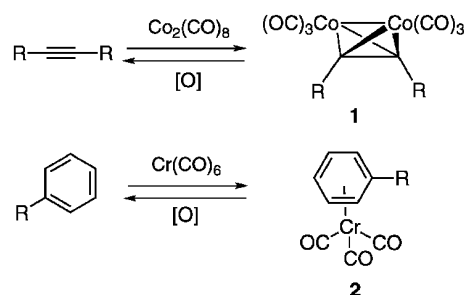


Fig. 1.

2. Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体を基盤とする選択的反応

著者らが本研究をスタートさせる以前に、alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体 **1** を基盤とした 2 つの有用反応⁵⁻¹³⁾ が知られていた。Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体がプロパルギルアルコール誘導体由来の錯体 **3** の場合には、酸処理することによりコバルト錯体部により安定化されたプロパルギルカチオン **4** が発生し、それを各種求核体で捕獲することにより、酸化的処理後、アレーン類の副生を完全に抑えてプロパルギル位に各種の置換基を導入することができる (化合物 **5**)。この反応は Nicholas 反応⁵⁻⁷⁾ として知られた反応である。一方、alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体 **1** はアル

金沢大学薬学部 (〒920-0934 金沢市宝町 13-1)

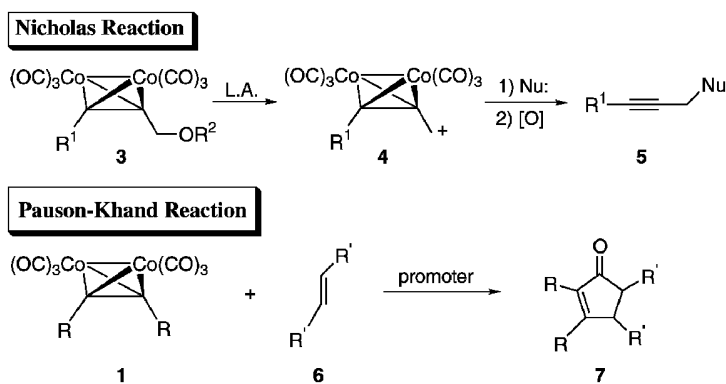
*本総説は、平成 14 年度日本薬学会学術振興賞の受賞を記念して記述したものである。

ケン類 **6** と形式的な [2+2+1] 型環化反応を起こし、シクロペンテノン誘導体 **7** を 1 工程で与えるが、この反応は Pauson-Khand 反応⁸⁻¹³⁾ として知られている。以下に、alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体の上記 2 つの特性（プロパルギル位カチオンの安定化と [2+2+1] 環化反応）と立体的嵩高さを利用した新規選択的反応について述べる。

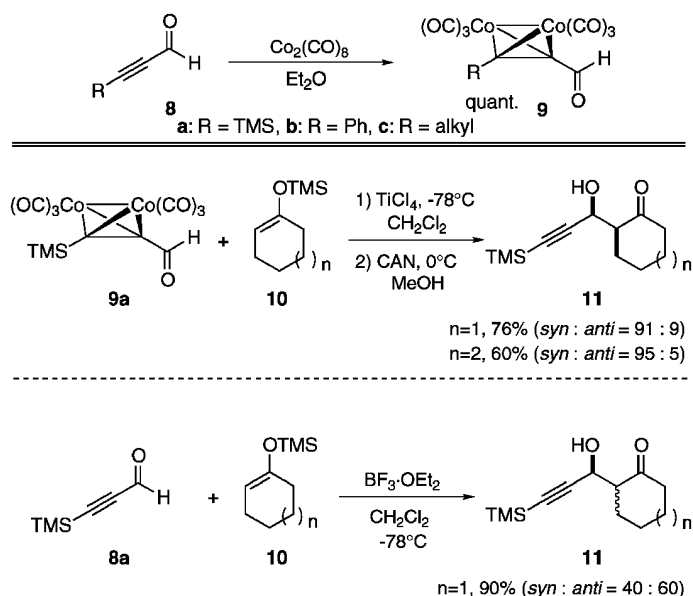
2-1. 高立体選択的アルドール反応

2-1-1. ルイス酸存在下でのアルドール反応
Propynal **8** は立体的に小さなアルデヒドであるが、対応する propynal-Co₂(CO)₆ 錯体 **9** に変換することにより一時的に嵩高いアルデヒドとすると同時に、コバルト錯体部のプロパルギルカチオン安定化能力を活用すれば、新規な高立体選択的アルドール

ル反応が開発できるものと考えた。その当時、propynal-Co₂(CO)₆ 錯体 **9** 自体が未知化合物であったため、その合成から取りかかった。先ず、propynal **8** をエーテル中室温で Co₂(CO)₈ と処理したところ、対応する錯体 **9** が収率良く得られた。¹⁴⁾ そこで、合成した **9a** と環状シリルエノールエーテル **10** (n=1) とのアルドール反応を、TiCl₄ の存在下 -78°C で行った後、脱コバルト化してアルドール成績体 **11** (n=1) を *syn* 選択的に得た。同様に、**9a** と **10** (n=2) との反応でも *syn* 成績体 **11** (n=2) が高立体選択的に得られることが判明した。なお、本反応ではルイス酸として TiCl₄ の他に BF₃·OEt₂ や EtAlCl₂ なども使用可能であることを確認している。また、対照実験として錯体を形成していない



Scheme 1



Scheme 2

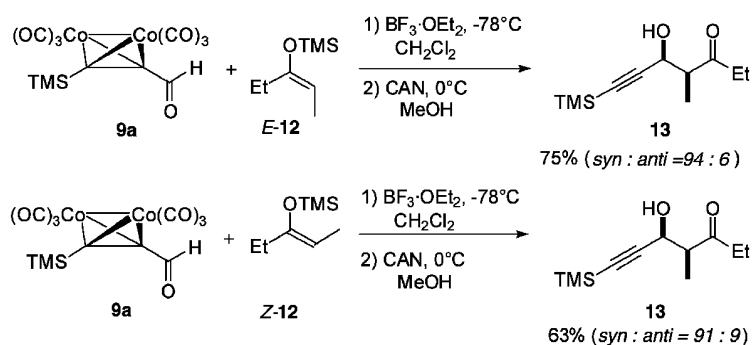
8a と **10** ($n=1$) とのアルドール反応を検討したが、*syn* 選択性は認められず、**11** ($n=1$) が非選択的に生成するのみであった。したがって高 *syn* 選択性発現のためには、コバルト錯体形成が必須であることが明らかとなった。

環状シリルエノールエーテル体 **10** の代わりに鎖状シリルエノールエーテル体 **12** を用いて同様のアルドール反応¹⁴⁾ を検討した。すなわち、pentan-3-one から導いた *E*-**12** と **9a** との反応を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の存在下を行い、*syn*-**13** を高立体選択的に得た。また、*Z*-**12** との反応においても、ほぼ同様の選択性で *syn*-**13** を与えたことから、本アルドール反応は、出発原料のシリルエノールエーテル体の立体化学に左右されることなく、*E*, *Z* いずれからも高 *syn* 選択的に進行することが判明した。

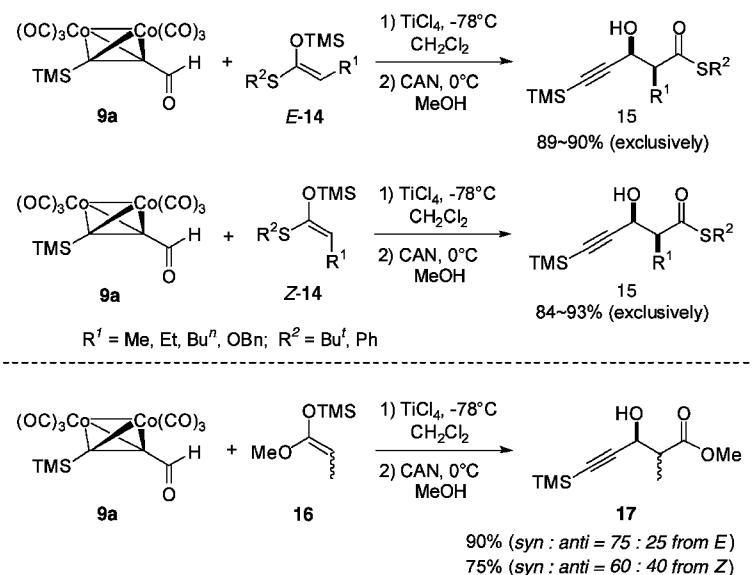
Propynal- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体 **9a** とケテンシリル *O,S*-アセタール **14** との反応^{15,16)} では、シリルエノールエーテル体 **12** との反応に比べて、さらに選択性が高まり、*E* 体、*Z* 体いずれからも一方的に対応する *syn* アルドール生成体 **15** を高収率で与えたことから、本反応が利用価値の高い反応に成り得るものと考えている。

興味あることに、ケテンシリル *O,S*-アセタール **14** の代わりにケテンシリル *O,O*-アセタール **16** を用いて同様の反応^{15,16)} を行った場合には、高 *syn* 選択性は認められなかった。なお、紙面の関係で省略するが、環状ケテンシリル *O,O*-アセタールと **9a** との反応^{17,18)} でも高 *syn* 選択的に反応が進行することを確認している。

Propynal- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体とシリルエノール誘導



Scheme 3



Scheme 4

体との高 *syn* 選択的アルドール反応の機構^{15,16}については、以下のように解釈している (Fig. 2). 例えば, **9a** とケテンシリル *O,S*-アセタール **14** との反応を例に説明すると, まず, **9a** のアルデヒド部位がルイス酸により活性化され, コバルト錯体部により安定化された **A, B** 2種のプロパルギルカチオンが発生するものと考えられる. 続いてそのカチオン種にケテンシリル *O,S*-アセタール **14** が接近する際, コバルト錯体部とルイス酸の配位したアルデヒド基との間に挟まれた, 最も立体的に混み込んだ部分に, **14** のオレフィン上の最も立体的に小さな置換基, すなわち, 水素原子が位置する *synclinal* な遷移状態 **A, B**^{19,20} を経由して反応が進行したため, *syn* 成績体が高選択的に得られたものと考えられる.

錯体を形成していない propynal **8a** と **14** とのアルドール反応^{15,16}では, *E* 体, *Z* 体いづれから, コバルト錯体 **9a** の場合とは対照的に, *anti* アルドール体 **18** がほぼ一方的に生成することが明らかとなった. 高 *anti* 選択的性発現の機構については, Genari²¹) や Heathcock²²) らにより提出されている非環状の *antiperiplanar* な遷移状態 **C, D** を想定す

ることにより説明することが可能である.

以上を要約すると, propynal **8a** を出発原料として, 直接ケテンシリル *O,S*-アセタール **14** とのアルドール反応を行えば, *anti* アルドール成績体 **18** を一方的に, また, **8a** を一旦コバルト錯体 **9a** とした後に, 同様のアルドール反応と脱コバルト化を連続的に行うことにより, *syn* アルドール体 **15** を一方的に合成することが可能となった. 言い換えれば, **8a** からの立体相補的アルドール反応を完成させたことになる.

2-1-2. リチウムエノラートとのアルドール反応
Propynal-Co₂(CO)₆ 錯体 **9a** とリチウムエノラート **19** (*E*-体) とのアルドール反応²³) を行い, 続いて脱コバルト化したところ, *anti* アルドール体 **20** が単一成績体として得られた. また, リチウムエノラート **21** (*Z*-体) との反応では *syn* アルドール体 **22** を一方的に与えることが明らかとなった. 収率は中程度であるが, 立体化学を完全に制御して反応が進行した. しかも得られたアルドール成績体の立体化学が, 出発原料のリチウムエノラートの立体化学に完全に依存していることから, 6員環遷移状態

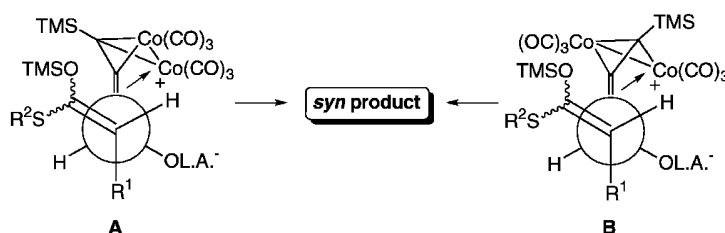
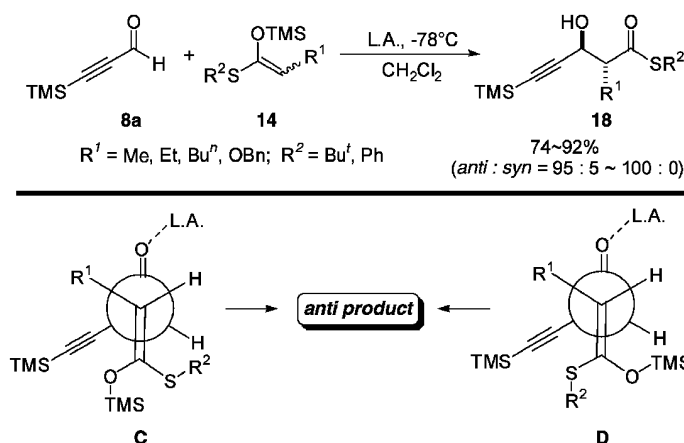


Fig. 2.



Scheme 5

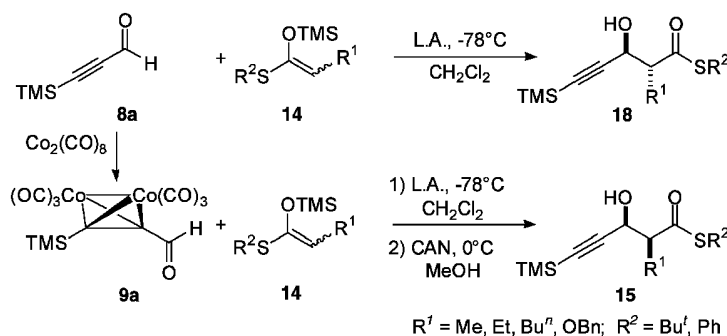
を經由して反応が進行しているものと理解することができる。すなわち、6員環遷移状態において、立体的に非常に嵩高い alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体部が、常に equatorial 位に位置し、アンカーの役目を果たしているために、高選択性が発現したものと解釈できる。事実、立体的に小さなアルキンを含む propynal **8a** とリチウムエノラートとの反応では、そのような選択性はまったく観察されず、アルドール成績体 **20** が非選択的に得られるのみであった。

2-2. グリコシル化反応 Alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体がプロパルギルカチオンを安定化する性質を活用した、新規グリコシル化反応²⁴⁾の開発を試みた。アノマー位にプロパルギルエーテル部位含有 C-6 炭素側鎖を有するグルコース誘導体 **23** を、Co₂(CO)₈ と処理してコバルト錯体とした後、-65°C でルイス酸と処理したところ、期待した分子内のグリコシル化が進行し **24** を与えた。本反応の機構に

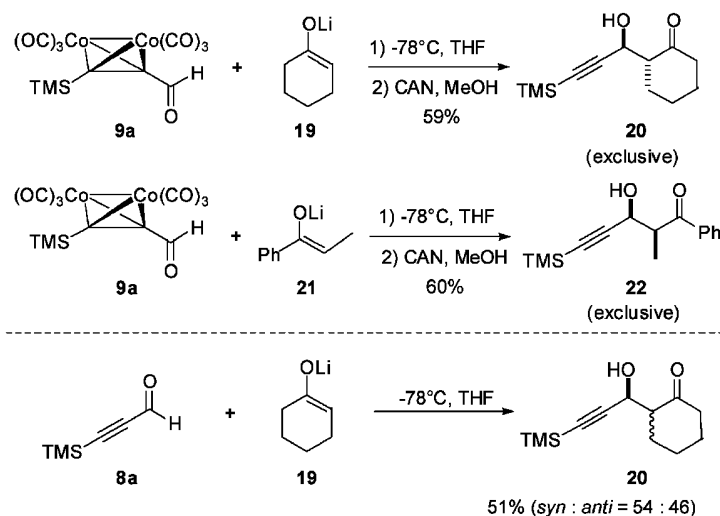
ついては以下のように考えている。まず **23** から導かれたコバルト錯体がルイス酸との反応で、プロパルギル位のグルコース誘導体の放出を伴ってプロパルギルカチオン **25** を生成する。続いて矢印で示した電子の流れに沿って、γ-ラクトン **26** の脱離と同時にオキソカルベニウムイオン **27** が生成し、最後に分子内に対イオンとの結合反応が起こり、**24** が得られたものと思われる。なお、本反応が分子内反応であることを交叉実験を行うことにより確認している。以上のようにして、alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体を用いる新規グリコシル化反応の開発に成功し、alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体の新しい用途を開拓することができた。

2-3. 含酸素複素環構築法の開発

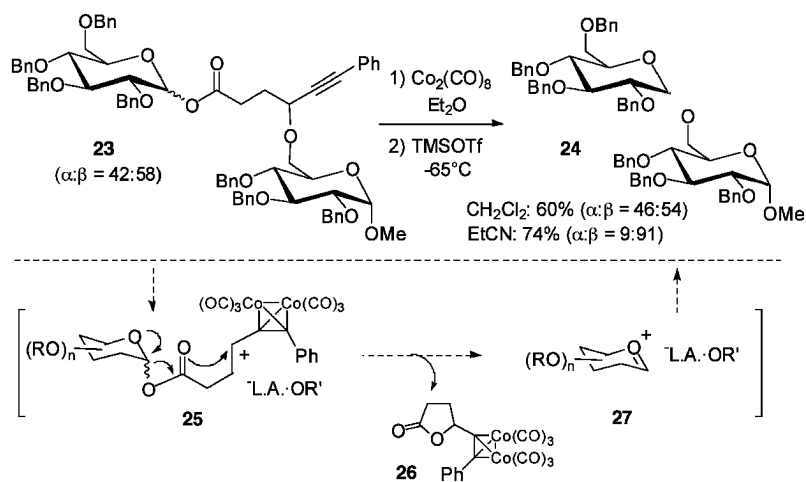
2-3-1. エンド型環化反応 自然界から多くの含酸素複素環化合物が単離されている。特に海洋産天然物の中には、強力な生理活性を示すと共に、複



Scheme 6



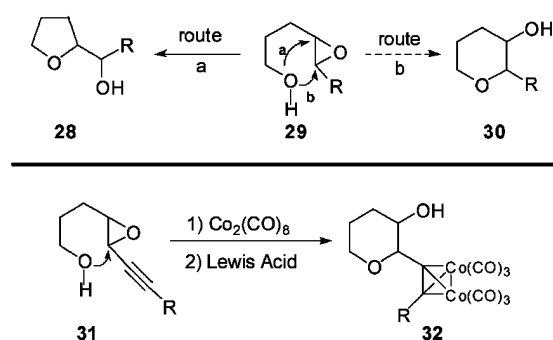
Scheme 7



Scheme 8

雑なポリ環状エーテル構造を有する化合物が知られており、有機合成化学者の格好の標的化合物群となっている。それら化合物群の基本ユニットである2-置換-3-ヒドロキシテトラヒドロピラン誘導体 **30** の合成を計画した場合、エポキシアルコール体 **29** の直接的閉環反応が最も効率のよい方法の1つと考えられる。しかしながら、Baldwin 則²⁵⁾に従えば、**29** のようなエポキシアルコール体の閉環に際しては、エキソ型閉環 (route a) を経由したテトラヒドロフラン体 **28** の生成が圧倒的に有利であり、エンド型閉環 (route b) は進行し難い経路とされている。我々はエポキシ基の隣に三重結合を有する **31** を出発原料として用い、一旦コバルト錯体とした後酸処理を行えば、alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体部により安定化されたプロパルギルカチオンが生成するものと考えた。このようにして生成したプロパルギルカチオンを末端水酸基で直ちに捕獲することにより、エンド型成環体 **32** が一方的に得られるものと想定し、以下の検討を加えた。

最も単純な *trans*-**31** (R=H) を用いて最適条件の検討を行った (Table 1)。 *Trans*-**31** (R=H) を Co₂(CO)₈ と処理して対応する alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体とした後、各種のルイス酸を触媒量用いて -78°C で閉環反応を試みたところ、BF₃·OEt₂ を 0.1 当量用いた時に最良の結果が得られ、テトラヒドロピラン体 **32** (R=H) が高 *cis* 選択的に生成することが判明した。²⁶⁻²⁸⁾ エポキシ体 **31** の三重結合末端置換基を変え同様の閉環反応を行ったところ、いずれの場合にも例外なく高収率で、高 *cis* 選択的に対応す



Scheme 9

る **32** を与えることが明らかとなった (Table 1)。²⁶⁻²⁸⁾ 次に出発原料のエポキシ体を *trans*-**31** から *cis*-**31** に変えて、同様の閉環反応を試みたところ、今度は対応する *trans*-**32** が三重結合末端置換基に左右されることなく高立体選択的に生成した。得られた結果を Table 1 と ²⁶⁻²⁸⁾ にまとめた。

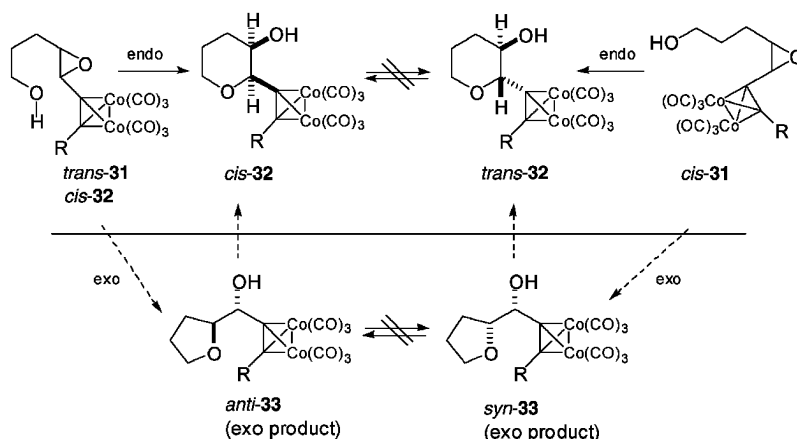
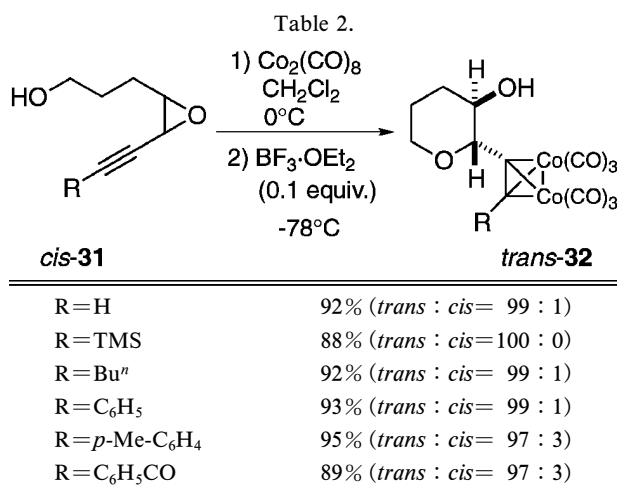
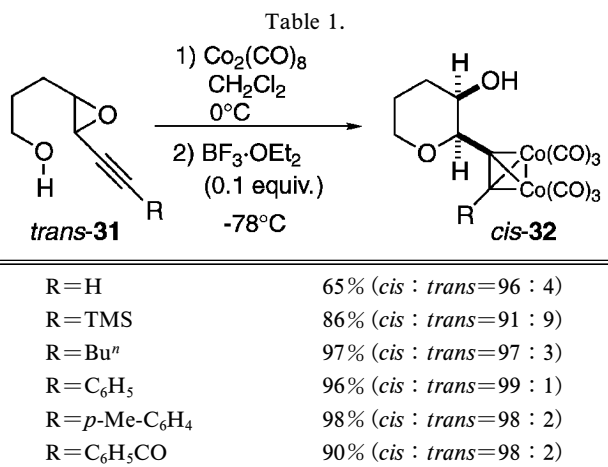
Table 1 と 2 の結果を基に本閉環反応を要約すると、(i) 出発物質であるエポキシ体 **31** の立体化学に関わらずエンド型閉環が進行し、テトラヒドロピラン体 **32** が一方的に得られ、対応するエキソ型閉環体 (テトラヒドロフラン誘導体) は全く確認できなかった。(ii) 閉環様式は三重結合末端置換基の電子的性質に左右されず、いずれの場合にもエンド型閉環体 **32** のみが生成した。(iii) 本反応は高立体選択的かつ立体特異的であり、閉環位置のプロパルギル位の立体化学を保持したまま進行した。すなわち、*trans*-**31** からは *cis*-**32** が、また *cis*-**31** からは *trans*-**32** がほぼ一方的に得られた。以上のように、

alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体を活用した新規なエンド型閉環反応を開発し、2-置換-3-ヒドロキシテトラヒドロピラン骨格の新しい合成法を確立した。なお、

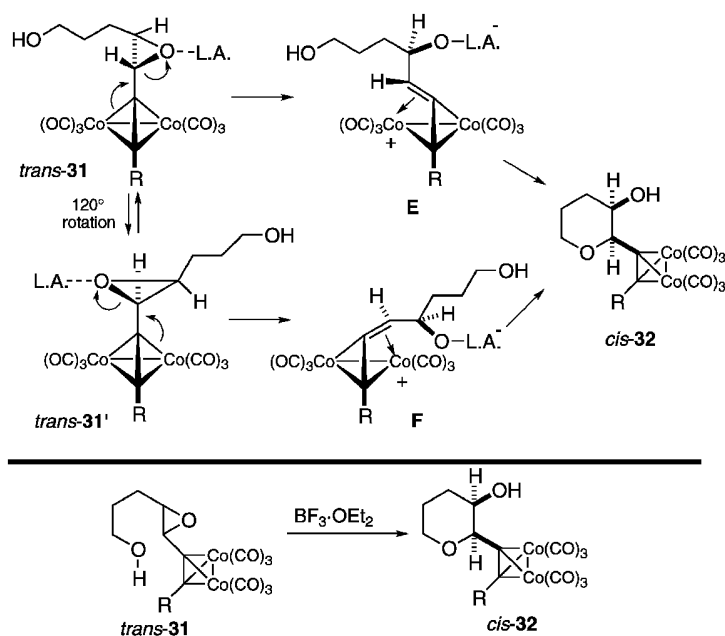
詳細は省略するが、対照実験²⁹⁾として **31** を直接閉環反応に用いた時には、閉環様式は三重結合末端置換基に大きく依存し、カチオン安定化能を有する置換基ではエンド型で、また電子吸引性置換基の場合にはエキソ型で、それぞれプロパルギル位での立体化学的反転を伴って、閉環反応が進行することを確認している。

得られたエンド型成績体 **32** が速度論的に支配された化合物か、あるいは熱力学的支配を受けた生成物かを確認する目的で、以下の検討を加えた。²⁷⁾ 単離した *cis*-**32** 及び *trans*-**32** を各々 -78°C で閉環条件に付したところ、全く異性化は観察されず、原料を完全に回収するのみであった。一方、本閉環反応の結果を次のように解釈することもできる。すなわち、エポキシ体 **31** からまずエキソ型閉環反応が進行して **33** が生成し、続いて **33** が環変換を伴う異性化を受けた結果、エンド型閉環体 **32** が一方的に生成したとする考えである。そこで、エキソ型成績体の *anti*-**33** と *syn*-**33** を別途合成し、各々を閉環条件に付したところ、*anti*-**33** と *syn*-**33** 間の異性化並びに環変換を伴う **32** への異性化は、双方とも全く認められず、*anti*-**33** と *syn*-**33** をそれぞれ完全に回収した。したがって、本閉環反応で得られたエンド型成績体 *cis*-**32** 及び *trans*-**32** は、速度論的生成物であると結論²⁷⁾した。

本閉環反応の機構について考察を加えた。Schreiber ら^{19,20)} により提出されている alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体により安定化されたプロパルギルカチオンモデルを参考に、*trans*-**31** から *cis*-**32** への変換過程を Scheme 11 に示した。まず、*trans*-**31** の



Scheme 10



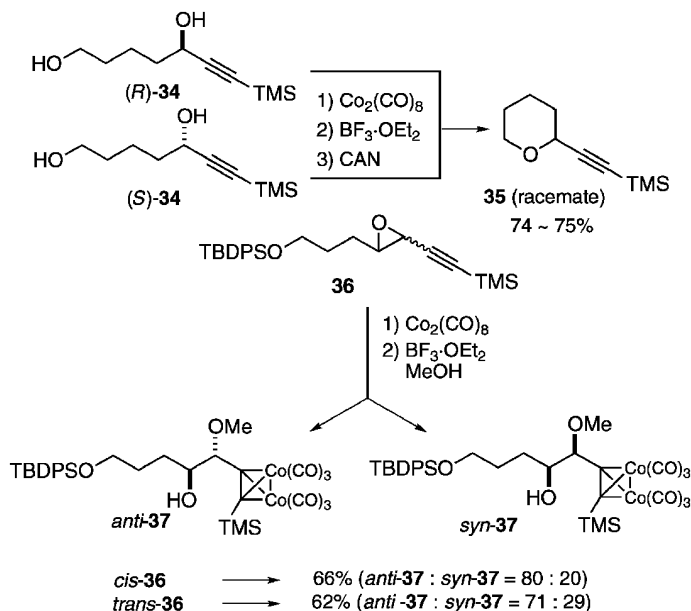
Scheme 11

エポキシ酸素原子が、ルイス酸により活性化される。続いて、活性化されたエポキシ基の酸素—炭素結合が、*antiperiplanar*に位置するコバルト原子の隣接基関与により、プロパルギル位で立体化学の反転を伴って開裂し、コバルト錯体部により安定化されたプロパルギルカチオン *E* が生成する。一方、*trans-31* の炭素—炭素結合が 120° 回転した *trans-31'* においても、同様の反転を伴う開裂が起こり、プロパルギルカチオン *F* が生成する。このようにして生成したプロパルギルカチオン *E*, *F* の末端水酸基がプロパルギルカチオンを、開裂したエポキシの酸素—炭素結合と同方向から、立体の反転を伴って捕獲した結果、*cis-32* が立体保持を伴って立体選択的に、しかも立体特異的に生成したものと思われる。言い換えれば、*double inversion* 過程を経て、プロパルギル位の立体化学が高度に保持されたものと考えられる。

Scheme 11 で示した機構で閉環反応が進行すると仮定すると、高立体選択性並びに立体特異性発現のためには、必ずしも脱離基としてエポキシ基が不可欠とは考えられない。そこで、プロパルギル位に脱離基として水酸基を有する、光学活性体 (*R*)-**34**²⁷⁾ を合成し、閉環条件に付したところ、閉環反応は進行するものの、期待した光学活性な **35** は全く得られず、完全にラセミ化した **35** が生成するのみであ

った。また、(*S*)-**34** を用いた時にも同様の結果を得た。したがって、高立体選択性並びに立体特異性発現のためには、エポキシ基が脱離基として不可欠のように思われる。一方、メタノールを外部求核体として、末端水酸基をシリル基で保護した **36** との反応²⁷⁾ を行ったところ、*cis-36* からは *anti-37* と *syn-37* が 80 : 20 の混合物が、また *trans-36* からも *anti-37* と *syn-37* がほぼ同じ比率 (71 : 29) の混合物が得られた。よって分子間反応では、プロパルギル位で選択的にエポキシ基の開裂は進行するものの、立体選択性は中程度であり、もはや立体特異性は認められないことが判明した。以上の結果より、観察された高立体選択性並びに立体特異性発現のためには、脱離基としてエポキシ基が必須であり、また分子内反応であることが不可欠と思われる。おそらく、開裂したエポキシ基由来のアルコキシドアニオンが母核から離れることなくカチオン近傍にイオン対として存在し、末端水酸基の接近を制御しているため、高立体選択性並びに立体特異性が発現可能となったのであろう。詳細について、更に検討を加えているところである。

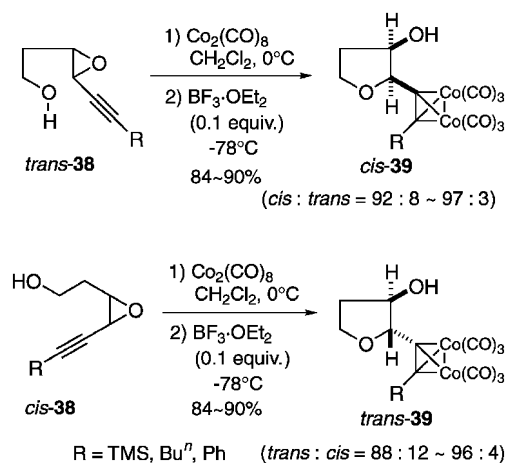
Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体を活用したテトラヒドロピラン骨格の高選択的合成法の開発に成功したので、次に本手法を用いて他の含酸素複素環骨格の構築を検討した。まず、エポキシ体 **31** より 1 つ炭素



Scheme 12

側鎖の短い **38** を用いて、テトラヒドロフラン骨格の合成³⁰⁾を行った。 *Trans*-**38** を **31** の時と同様にコバルト錯体とした後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と処理したところ速やかに閉環が進行し、対応するテトラヒドロフラン体 **39** を高 *cis* 選択的に与えた。また、*cis*-**38** を出発原料とした場合には、*trans*-**39** が高立体選択的に得られた。テトラヒドロピラン構築と比べて、若干立体選択性が減少するものの、ほぼ同程度の立体選択性で、立体特異的にエンド型閉環反応が進行し、対応するテトラヒドロフラン誘導体が見られることが明らかとなった。

次に **31** の炭素側鎖を 1 つ伸ばした **40** を用いて、オキセパン骨格構築³¹⁾を検討した。 *Trans*-**40** を先の閉環条件に付したところ、期待したように対応するオキセパン体 **41** を選択性はやや低下したものの *cis* 選択的に与えた。ところが意に反し、*cis*-**40** の閉環反応においても *cis*-**41** が優先して得られた。また、*cis*-**41** と *trans*-**41** の生成比も *trans*-**40** を出発原料とした場合とほぼ同じであった。よって、本反応では一方的にエンド型閉環が進行して、対応するオキセパン体 **41** のみを生成するものの、その立体選択性は 5 員環及び 6 員環構築時に比べて低下し、しかも立体特異性は認められないことが判明した。なお、**40** の末端水酸基をシリル基で保護していない場合、理由は明らかでないが、閉環時の収率



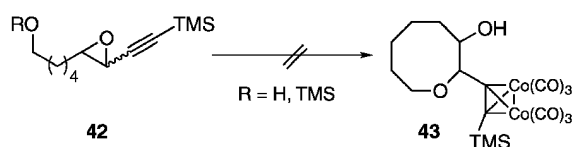
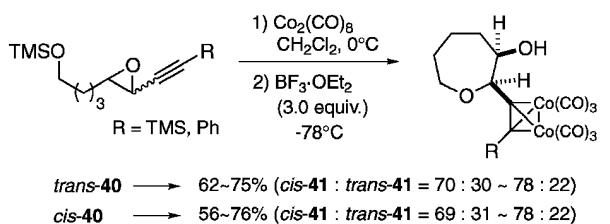
Scheme 13

は末端水酸基をシリル基で保護した時よりかなり低下した。さらに、オキソカン体 **43** の合成を目指し、**42** の閉環を種々の条件下検討したが目的の 8 員環化合物を得るには至らなかった。

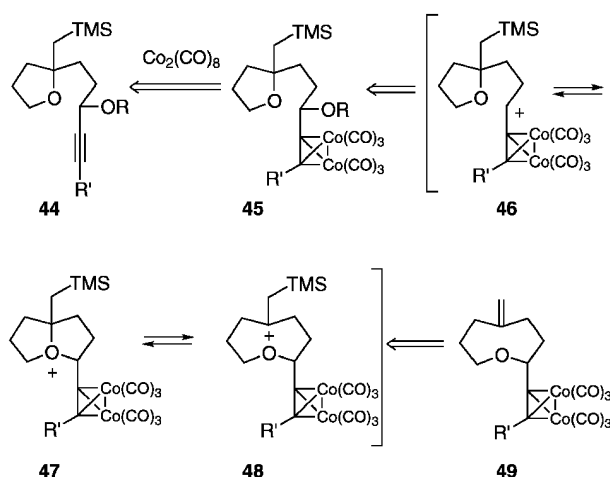
以上まとめると、alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体を活用した新規エンド型閉環反応を開発し、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン及びオキセパン骨格の構築に成功した。その際、含酸素 5, 6 員環構築においては高立体選択的にしかも立体特異的に閉環が進行すること、また、含酸素 7 員環構築では、立体選択性は認められるものの、もはや立体特異性が発

現しないことを明らかとした。加えて 8 員環構築が全く進行しないことも明白となり、alkyne-Co₂(CO)₆ 体を活用した中員環構築を実現するためには、何らかの工夫が必要となった。

2-3-2. シリル基のβ効果を活用する環化反応
Alkyne-Co₂(CO)₆ 体を活用した新たな中員環構築法を、以下のように考案した (Scheme 15).³²⁾ 出発原料として 2 位にトリメチルシリルメチル基とプロパルギルエーテル部含有アルキル側鎖を有するテトラヒドロフラン誘導体 **44** を、コバルト錯体 **45** とした後、酸処理することでプロパルギルカチオン **46** を発生させることが可能と考えられる。生成したプロパルギルカチオン **46** をテトラヒドロフラン環上の酸素原子で即座に捕獲できれば、環状オキソニウムイオン **47** が形成され、続いてシリル基のβ効果が、oxabicyclo[3.3.0]octane 骨格の酸素-炭素結合



Scheme 14



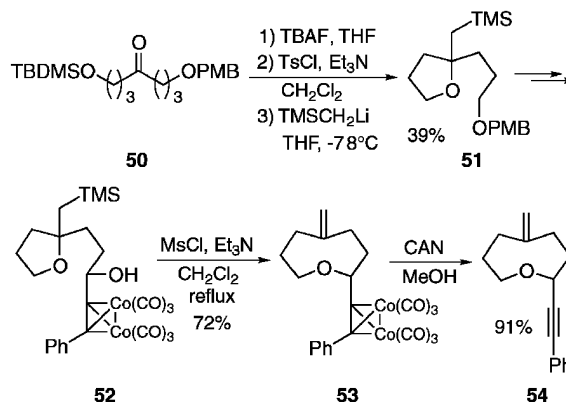
Scheme 15

開裂を促し、カルベニウムイオン **48** が生成するものと期待される。最後にシリル基の脱離を伴って、目的とした含酸素 8 員環化合物 **49** (オキソカン) が得られるのではないかと考えた。以上の考えに基づき、8 員環構築を検討することにした。

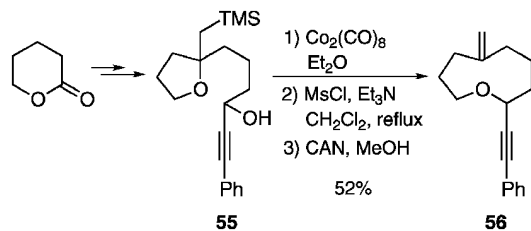
既知のケトン体 **50** のシリル基の除去、水酸基の活性化及びトルメチルシリルメチルリチウムの付加を連続的に行って、テトラヒドロフラン誘導体 **51** とした後、数工程を経て Scheme 15 の化合物 **45** に相当するコバルト錯体 **52** を得た。合成した **52** を還流塩化メチレン中、メシルクロリドと処理したところ、期待した反応³²⁾が進行して、目的の 8 員環成績体 **53** を 72% の収率で合成することに成功した。最後に脱コバルト化により、**54** を 91% の収率で得た。以上のように、目的とした 8 員環成績体を効率よく合成できたので、次に炭素を 1 つ伸長した含酸素 9 員環化合物の合成を試みた。

δ-バレロラクトンから数工程で誘導した **55** をコバルト錯体とし、続いて Scheme 16 で示した閉環条件に付して、9 員環構築を完成させた。³²⁾ 最後に脱コバルト化して、通算収率 52% で含酸素 9 員環化合物 **57** (オキソナン) の合成に成功した。以上のように、オキソカン及びオキソナン誘導体を合成することで、新たに開発した本手法が含酸素中員環構築に有効であることを示すことができた。なお、化合物 **52** から **54** 及び **55** から **56** への変換途上、副生物として確認した微量鎖状オレフィン誘導体を活用して、新たな oxaspiro[m.n] 骨格の構築法³³⁾も開発した。

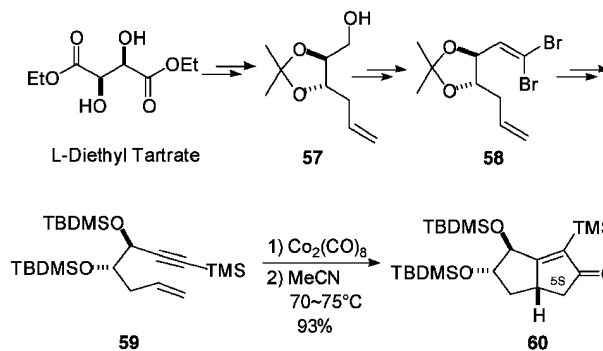
Alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体を活用した新規含酸素複



Scheme 16



Scheme 17



Scheme 18

素環構築法についてまとめると、三重結合の α 位にエポキシ基を有するアルコール体のエンド型閉環反応を開発し、含酸素 5, 6, 7 員環誘導体の立体選択的合成に成功した。特に 5, 6 員環合成においては高立体選択的に、しかも閉環部位のプロパルギル位で立体を高度に保持したまま、立体特異的に閉環が進行することを明らかとした。また、シリル基の β 効果と、コバルト錯体部のプロパルギルカチオン安定化能力を組み合わせることにより、新規な含酸素中員環構築法の開発にも成功した。したがって、alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体を活用して、通常環から中員環 (5 から 9 員環) までの含酸素複素環の合成法を開発したことになる。

2-4. 光学活性 Bicyclo[m.3.0]骨格の高立体選択的合成法の開発

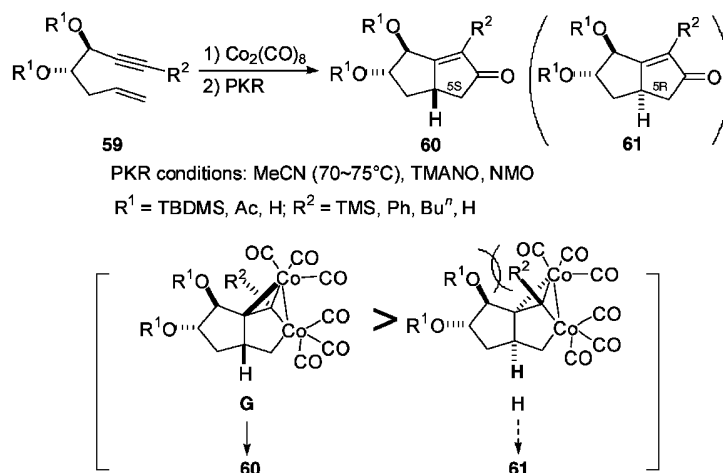
2-4-1. 光学活性 Bicyclo[3.3.0]octenone 骨格の立体選択的構築

Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体がアルケン類と環化反応を起こし、シクロペンテンオン誘導体を与える反応は、Pauson-Khand 反応⁸⁻¹³⁾としてよく知られている。著者らは容易に入手可能な原料から、光学活性エンイン体を合成し、その立体選択的 Pauson-Khand 反応を開発できれば、各種天然物合成に適用可能な有用反応になるものとの考えに基づき、その出発原料として酒石酸エステルに着目し、以下の検討を加えた。酒石酸ジエチルから数工程でアルコール体 **57** とし、酸化とジプロモオレフィン化により **58** とした。さらに **58** を塩基処理等により **59** へ誘導した。このようにして、L-酒石酸ジエチルから光学活性エンイン体 **59** へ容易に導くことができたので、次に **59** の Pauson-Khand 反応を検討した。エンイン体 **59** を対応するコバルト錯体とした後、アセトニトリル中で加熱したところ、閉環反応が速やかに進行して、bicyclo[3.3.0]octenone 誘導体 **60**^{34,35)} を単一成績体として、93%の収

率で与えた。エンイン体 **59** の三重結合末端置換基、2つの水酸基上の保護基並びに反応条件等（プロモターとしてアミノオキドの使用等）を変えて閉環反応を検討した結果、条件により収率、立体選択性にばらつきはあるものの、いずれの場合にも **60** と同じ (5*S*) の立体化学を有する化合物が優先して生成することが明らかとなった。特に、三重結合末端置換基と2つの水酸基上の保護基が、双方とも立体的に嵩高い時に高立体選択性の発現が認められた。

以上のように、適宜条件を選択することにより、高収率、高立体選択的に光学活性 bicyclo[3.3.0]octenone 誘導体 **60** を合成することが可能となった。加えて、L-酒石酸ジエチルの代わりにD-酒石酸ジエチルを用いれば、**60** の対掌体も高選択的に合成することができる。本化合物 **60** は、識別可能な2つの水酸基と α, β -不飽和カルボニルを有していることから、各種官能基への変換と炭素鎖の導入が可能と思われる、天然物合成の有用中間体に成り得るものと考えている。

高立体選択的に **60** が得られた機構については、Magnus ら^{36,37)}により提唱されている Pauson-Khand 反応の機構を基盤にして説明することができる。すなわち、閉環体 **60**, **61** の反応中間体として、各々 cobaltabicyclo 体 **G**, **H** を想定した時、**H** では三重結合末端置換基 R^2 とアリル位水酸基上の保護基 R^1 とが、共に concave 面に位置することになる。その結果、双方の置換基が pseudo1,3-diaxial の関係となることから、大きな非結合性相互作用を受けるものと思われる。一方、**G** においては、**H** で予測した不利な相互作用は軽減されており、結果的に反応は cobaltabicyclo 体 **G** を経由して進行し、**60** が高選択的に得られたものと解釈するこ

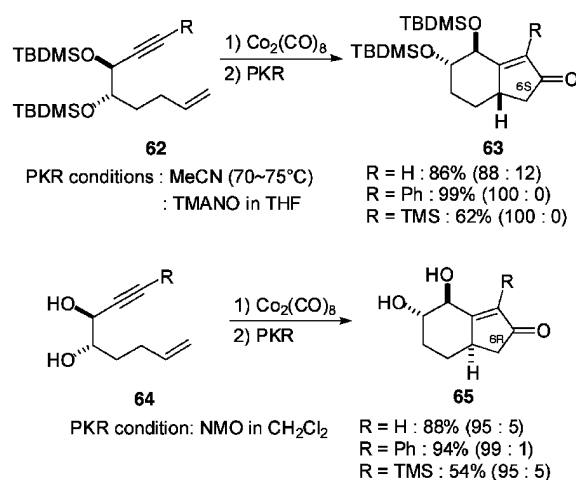


Scheme 19

とができる。

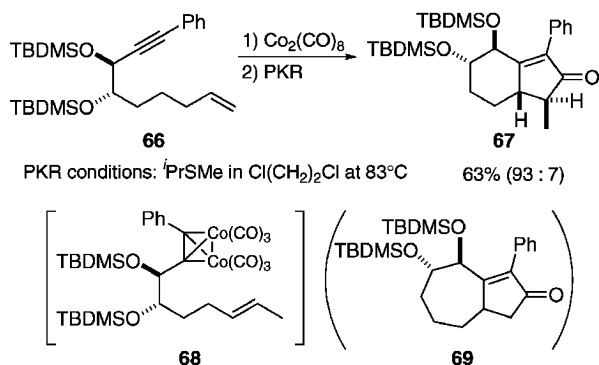
2-4-2. 光学活性 Bicyclo[4.3.0]nonenone 骨格の立体選択的構築 L-酒石酸ジエチルから、炭素鎖の1つ長い光学活性エンイン体 **62** を合成し、**59** の時に用いた Pauson-Khand 反応条件を適用して閉環反応を検討した。エンイン体 **62** ($R=H$) の場合には選択性は若干低下したが、 $R=Ph, TMS$ では (6*S*) の立体化学を有する **63** が一方的^{38,39)}に生成した。一方、興味あることに2つの水酸基を保護することなく、**64** を直接 Pauson-Khand 反応に付した時には、(6*R*) 体の立体化学を有する **65** が高立体選択的に得られることが判明した。^{38,39)} よって、水酸基上の保護基の有無により橋頭位の立体化学制御が可能となり、ここに立体相補的 Pauson-Khand 反応を完成させることができた。なお、**64** から **65** の高立体選択的生成機構を考察するため、水酸基をアセトニド等で固定して Pauson-Khand 反応を行ったところ、**65** に相当する (6*R*) 体が単一成績として得られた。おそらくビシナル水酸基の水素結合により、**64** の立体配座が **62** のそれとは異なった形に固定されたため、**65** が主成績体として得られたものと推察している。

さらに炭素鎖を1つ伸ばした **66** を用いて、bicyclo[5.3.0]decenone 体 **69** の合成⁴⁰⁾を試みた。分子内 Pauson-Khand 反応を基盤とした bicyclo[3.3.0]octenone 及び bicyclo[4.3.0]nonenone 誘導体の合成は、数多く報告されているが、bicyclo[5.3.0]decenone 骨格構築については未だ皆無であり、**66** から **69** への変換は興味の持たれるところである。そ



Scheme 20

こで、**66** を通常の熱的条件やアミノオキドを用いる Pauson-Khand 条件等に付したが、好ましい結果を得ることはできなかった。次に、杉原らにより開発されたチオエーテルを用いる条件を検討したところ、Pauson-Khand 反応は比較的きれいに進行するものの、目的の **69** は得られず、その代わり **67** が収率 63% の収率で得られた。エンイン体 **66** から誘導したコバルト錯体の末端二重結合が内部に異性化して **68** となった後、Pauson-Khand 反応が進行して **67** が生成したものと理解することができる。チオエーテルの代わりにアミンを用いた時も同様の結果を得るに留まり、当初目的とした **69** を得るには至っていない。現在著者らは bicyclo[5.3.0]decenone 誘導体を、Pauson-Khand 型反応を基盤として合成するため、Rh(I) 触媒とアレンとの閉環反



Scheme 21

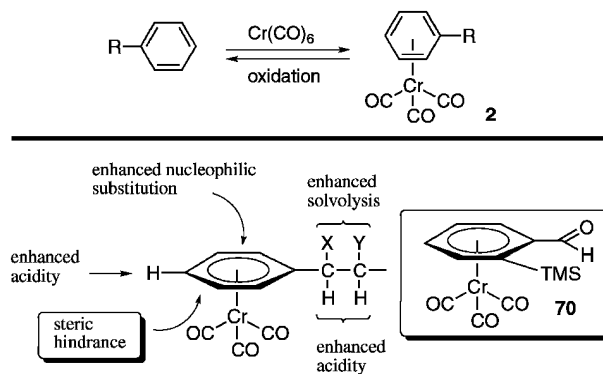


Fig. 3.

応⁴¹⁾を検討中である。

3. Arene-Cr(CO)₃ 錯体を基盤とする選択的反応

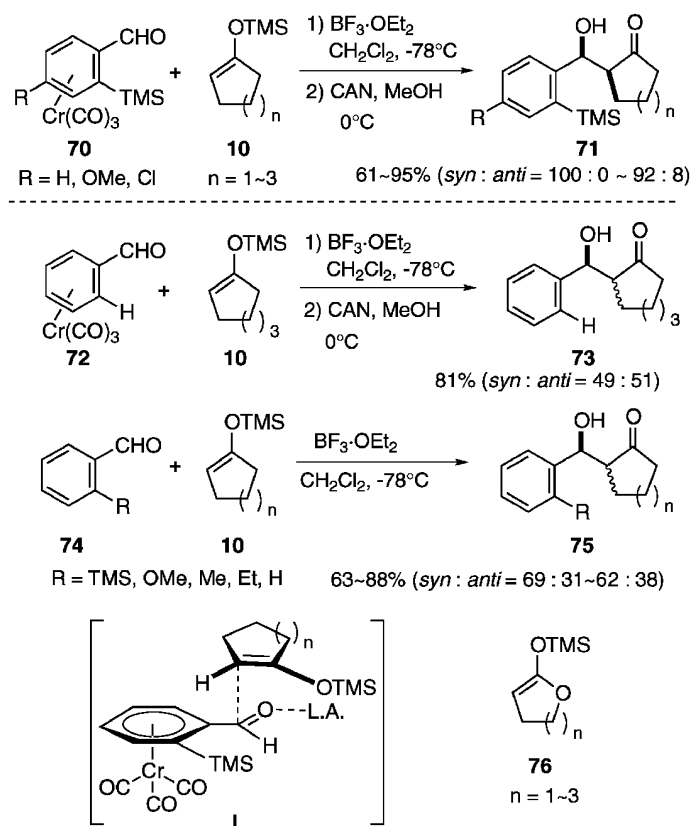
先に述べたように (Fig. 1), アレーン類を市販の Cr(CO)₆ と加熱すると, 容易に対応する arene-Cr(CO)₃ 錯体 **2** を与える. この錯体は母核のアレーン類とは異なった化学的性質を示すことが知られている. その特徴的性質について Fig. 3 にまとめた.⁴²⁻⁴⁵⁾ 例えば, 錯体形成によりベンゼン環が電子不足状態となり, その結果, ベンゼン環上での求核置換反応が進行しやすくなる. また反対に, 求電子反応に対しては不活性となる. 加えて, 高高いクロム錯体部が大きな立体障害として働き, 各種試薬の接近方向を高度に制御し, 面選択性の発現を可能とする. さらに, ベンジル位や環上プロトンの酸性度を高める.

我々は arene-Cr(CO)₃ 錯体 **2** の特徴的性質の中から, 錯体形成により本来不斉面であり得ないベンゼン環上に一時的に不斉面を創製可能なこと, 並びにクロム錯体部の高高さにより試薬の攻撃方向を高度に規制できることに着目し, benzaldehyde-Cr(CO)₃ 錯体を活用する, 新規高選択的反応の開発を計画した. 用いるベンズアルデヒドのアルデヒド基が自由回転できれば, 面選択性が損なわれ, 無置換では分子が対称となるため, 錯体形成により不斉を生じさせることはできない. そこで鍵化合物として, ベンズアルデヒドのオルト位にアルデヒド基の幾何異性を高度に制御し得る高高さを持ち, しかも反応後, 必要に応じて除去可能な置換基として, トリメチルシリル基を導入した **70**^{46,47)} を創製した.

3-1. 高立体選択的アルドール反応

3-1-1. 環状シリルエノールエーテルとのアルドール反応 用いる錯体は, ベンズアルデヒド誘導体からアルデヒド基の保護, 錯体形成, 脱保護等の反応により, 容易に合成することができた. 合成したラセミ錯体 **70** を 5 員環シリルエノールエーテル **10** ($n=1$) と, ルイス酸の存在下 -78°C で反応させ, 続いて脱クロム化を行ったところ, アルドール成績体 **71** ($n=1$) が収率 61%, *syn* : *anti* = 96 : 4 で得られた.^{46,47)} また, 他の環状シリルエノールエーテル **10** ($n=2, 3$) を用いた時にも, 同様の高 *syn* 選択性^{46,47)} が観察された. **70** のオルト位にトリメチルシリル基の代わりに, エチル基を導入した時にも高 *syn* 選択的に反応は進行したが, メチル基の場合には選択性はやや低下し, メトキシ基では, 顕著な選択性は認められなかった.^{46,47)} さらに, オルト位に置換基のない **72** を用いて, アルドール反応を行った場合には, 非選択的にアルドール成績体 **73** を与えるのみであった. また, 錯体を形成していない **74** の場合には, オルト位の置換基にかかわらず, 若干の *syn* 選択性が認められるものの, **70** に比べて選択性はかなり低下した. 合成については省略するが, 光学活性錯体 **70** も, 光学分割や不斉合成により容易に入手できる. 合成した光学活性 **70** を用いたアルドール反応では, 高光学収率で対応する光学活性 **71** が得られることが明らかとなり, ベンゼン環上に発生させた不斉面を効率よく側鎖の 2 つの炭素上に転写することができる.

本 *syn* 選択的アルドール反応の機構については, 以下のように考えている. すなわち, 遷移状態 **I** で示したように **70** のアルデヒド基酸素原子は, オル



Scheme 22

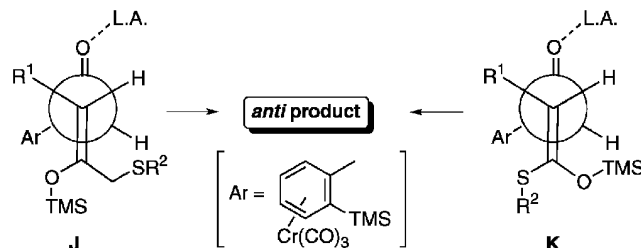
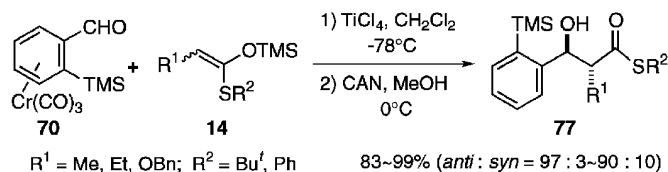
ト位のトリメチルシリル基との非結合性相互作用を避けて、シリル基とは反対方向を向く配座が優位コンホマーと考えられる。また、**10** がルイス酸で活性化されたアルデヒド基に接近する時、クロム錯体部の嵩高さを避けてその逆方向から近づくものと思われる。その際、ベンゼン環上のトリメチルシリル基との非結合性相互作用が、最も軽減される *syn*-clinal な遷移状態 **I** を経由して主に反応が進行した結果、**71** が高立体選択的に高光学純度で生成したと思われる。環状ケテンシリルアセタール **10** の代わりに、環状ケテンシリルアセタール **76** を求核剤として用いた時も、*syn* 選択的にアルドール成績体⁴⁸⁾ が得られたが、**10** の時に比較して選択性が低下した。

3-1-2. 鎖状ケテンシリル *O,S*-アセタールとのアルドール反応 光学活性 **70** とケテンシリル *O,S*-アセタール **14** とのアルドール反応では、**10** の時とは対照的に高 *anti* 選択的⁴⁹⁾ に反応が進行し、対応するアルドール成績体 **77** を高収率並びに高化学収率で与えた。本反応では **14** の *E, Z* にかかわ

らず、いずれからも **77** を一方的に得ることができ。なお、本立体選択的アルドール反応の *anti* 選択性発現には、クロム錯体形成やオルト位置置換基が必ずしも必要でないことを対照実験を行うことによって明白にしているが、光学活性アルドール成績体を光学純度よく合成するためには、オルト位トリメチルシリル基と錯体形成が不可欠である。高 *anti* 選択的性発現の機構については、Genari²¹⁾ や Heathcock²²⁾ らにより提出されている、非環状の *antiperiplanar* な遷移状態 **J, K** を想定すると共に、ケテンシリル *O,S*-アセタール **14** が、クロム錯体部と反対の方向から **70** のアルデヒド部に接近することを併せ考えることにより説明可能と考えられる。

3-2. 高立体選択的 1,3-双極子環化付加反応

1,3-双極子環化付加反応は、簡便な含窒素複素環構築法として広範に用いられている。著者らは、錯体 **70** から容易に誘導可能と考えられるニトロロン体 **78** を、電子供与性基含有オレフィンとの環化付加反応に付せば、クロム錯体部の嵩高さ、及び電子不足状態のベンゼン環と電子供与性基との相互作用の2つ

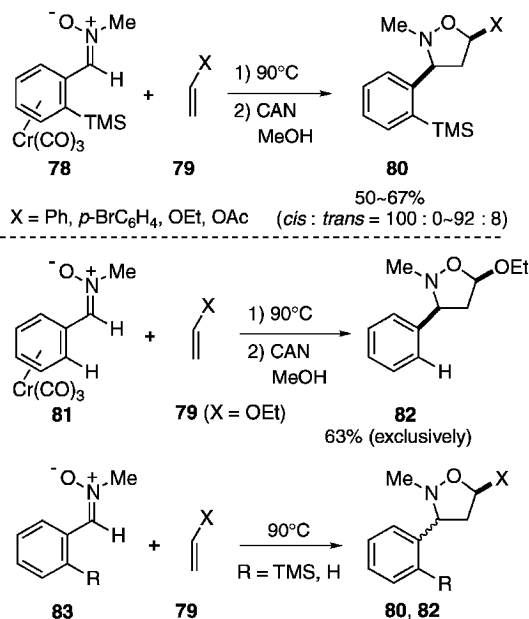


Scheme 23

の相乗効果により、高立体選択的 1,3-双極子環化付加反応を開発できるのではないかと考え、以下の検討を加えた。まず、錯体 **70** を常法によりニトロロン体 **78** へ容易に導いた。次に、得られたニトロロン体 **78** とオレフィン体 **79** ($X = \text{Ph, OEt}$) を 90°C に加熱して付加反応を進行させ、その後、脱クロム化を行ったところ、対応する 3,5-*cis*-イソオキサゾリジン体 **80** が一方的に得られた。^{50,51)} また **79** の置換基 X が $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ の時には *cis* : *trans* = 92 : 8 の生成比^{50,51)} で **80** が優先して生成したが、 $X = \text{OAc}$ の場合には選択性が *cis* : *trans* = 74 : 26 にまで低下した。また、オルト位にトリメチルシリル基を持たない **81** と、エチルビニルエーテル **79** ($X = \text{OEt}$) との環化反応も高選択的^{50,51)} に進み、**82** を単一成績体として与えた。対照実験として、錯体を形成していないニトロロン体 **83** ($R = \text{TMS, H}$) の環化付加反応も検討したが、立体選択性は認められなかった。以上の結果より、高 *cis* 選択性発現にはクロム錯体形成が必須であるが、オルト位置換基の存在は立体選択性発現に寄与していないことが明らかとなった。

なお、ニトロロン体 **78, 81** と電子求引性基を持つオレフィンとの付加反応で、*cis* 選択性は観察されず、むしろ中程度の *trans* 選択性^{50,51)} で反応が進むことを確認している。また、光学活性錯体 **70** から誘導した光学活性ニトロロン **78** と **79** との反応では、高光学純度で対応する **80** が生成することも確認している。

得られた結果を基に、高立体選択性発現の機構について考察を加えた。^{50,51)} 求双極子オレフィン体 **79**



Scheme 24

がニトロロン体 **78** に接近する時、クロム錯体部との非結合性相互作用をさせて、錯体部と反対の面から近づくものと考えられる。その際、Fig. 4 に示したように、2つの遷移状態を想定することができる、1つはエンド型遷移状態 **L** であり、もう1つはエキソ型遷移状態 **M** である。エンド型遷移状態 **L** では、オレフィン上の電子供与性置換基 X が、電子不足状態のニトロンのベンゼン環上に anchimerically に電子を供給することで、遷移状態の安定化を促しているものと考えられる。一方、そのような効果の期待できないエキソ型遷移状態 **M** では、エ

ンド型遷移状態 **L** に比べて高エネルギー状態と思われる、その結果、反応は遷移状態 **L** を経由して進行し、3,5-*cis*-イソオキサゾリジン体が、高立体選択的に生成したものと解釈される。電子吸引性置換基含有オレフィンとニトロン体 **78**, **81** との反応や、錯体形成をしていない **83** の環化付加反応では、3,5-*cis*-イソオキサゾリジン体が優先して得られなかった事実を、上記の反応機構を基盤にすれば、うまく説明することができる。光学活性ニトロン体を用いた時の高光学収率は、嵩高いクロム錯体部による面選択性が十分に発揮された現われである。以上のように、*arene*-Cr(CO)₃ 錯体を立体制御因子として活用した、新規高立体選択的 1,3-双極子環状

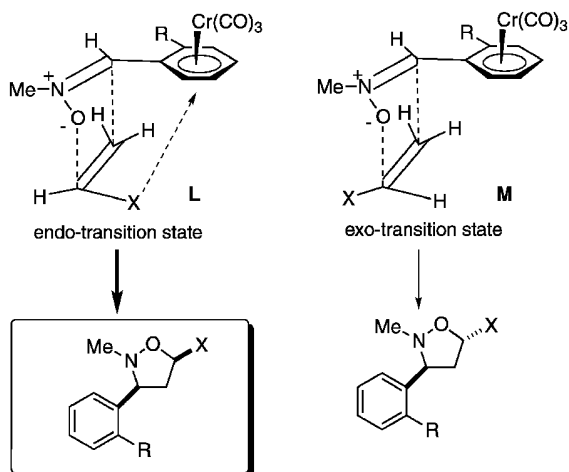


Fig. 4.

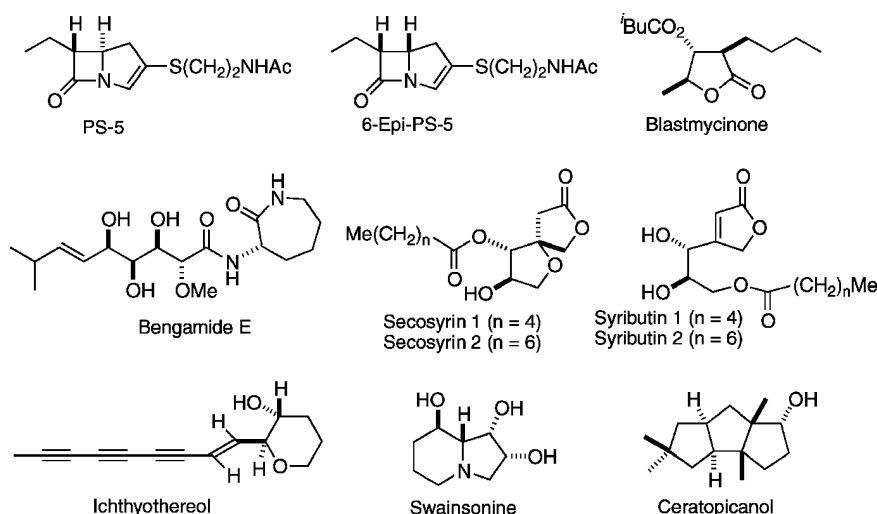


Fig. 5.

化加反応の開発に成功した。

4. 生物活性物質合成への応用

4-1. Alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体を基盤とする選択的反応を活用した合成 Alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体の高立体選択的アルドール反応を用いて、 β -ラクタム抗生物質の(±)-PS-5 及びそのエピマーの(±)-6-*epi*-PS-5 を合成し、^{15,16)} さらに antimycin A₃ の分解産物である(±)-blastmycinone 及びその3つの立体異性体を、各々高立体選択的に合成した。⁵²⁾ また、海洋産天然物の(+)-bengamide E を2つの方法⁵³⁻⁵⁵⁾ で合成した。Alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体の嵩高さを利用して、非プロテイン性 C-グリコシドエリサイター関連物質の(+)-secosyrin 1 及び(+)-secosyrin 2 の最初の合成^{56,57)} を完成させると共に、(+)-syributin 1 と(+)-syributin 2 の合成も行った。⁵⁷⁾ また、alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体のエンド型閉環反応を基盤として、痙攣作用を有する(-)-ichthyothereol と(+)-ichthyothereol acetate の最初の合成⁵⁸⁾ に成功し、さらにインドリチジナルカロイドの(±)-swainsonine の合成も完成させた。⁵⁹⁾ 最後に、ごく最近 alkyne-Co₂(CO)₆ 錯体を用いる Pauson-Khand 反応を鍵反応として、(±)-ceratopicanol の合成³⁴⁾ を完成させた (Fig. 5)。

4-2. Arene-Cr(CO)₃ 錯体を基盤とする選択的反応を活用した合成 Arene-Cr(CO)₃ 錯体の高立体選択的アルドール反応を用いて、抗菌及び抗カビ活性を示す nikkomycin B と Bx に共通する、N-末端アミノ酸部の高立体選択的合成⁶¹⁾ を行った。ま

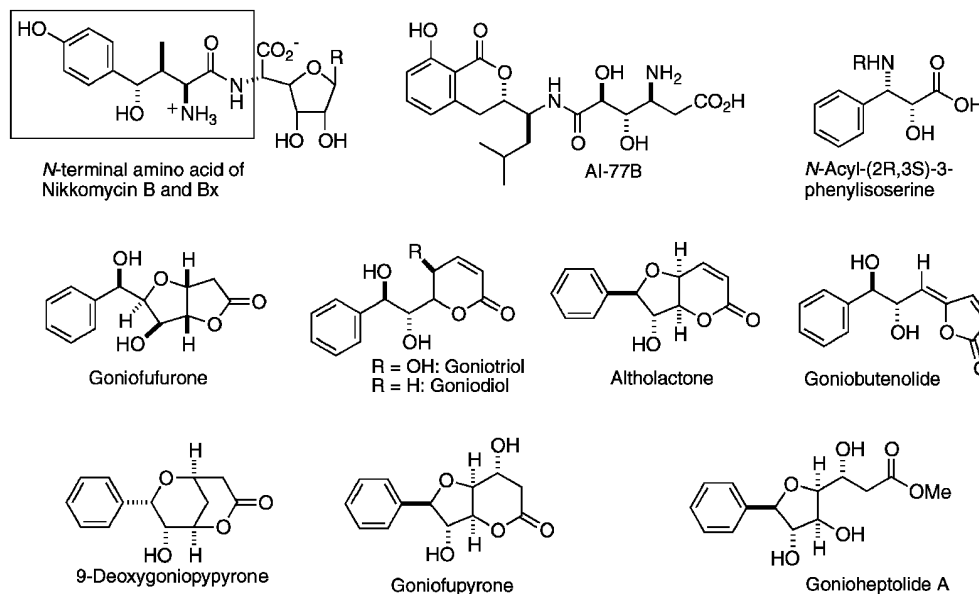


Fig. 6.

た、抗潰瘍活性を有する AI-77B の類似体の合成も完成させた。⁶²⁾ さらに taxol や taxotère の C-13 位側鎖に相当する、(-)-N-acylphenylisoserine 体の合成^{63,64)}を行った。加えて、一連の抗腫瘍活性スチリルラクトン化合物群、⁶⁵⁻⁶⁷⁾ (+)-goniofufurone, (+)-goniotriol, (+)-goniodiol, (+)-altholactone, (+)-goniobutenolide A, (-)-goniobutenolide B 及び (+)-9-deoxygoniopyprone の高立体選択的合成を完成させると共に、(-)-goniofupyrone⁶⁸⁾ 及び (±)-gonioheptolide A⁶⁹⁾ の提出構造が誤りであることを、それらの合成を完成させることにより明らかとし、それらの構造訂正を行った (Fig. 6)。

5. おわりに

金属カルボニル錯体、特に alkyne-CO₂(CO)₆ 錯体と arene-Cr(CO)₃ 錯体を選択性発現の源として活用する新規高選択的反応の開発研究を行った。その結果、alkyne-CO₂(CO)₆ 錯体を基盤として、高立体選択的アルドール反応、グリコシル化反応、エンド型閉環反応並びに含酸素複素環構築法の開発に成功した。一方、arene-Cr(CO)₃ 錯体を基盤として、高立体選択的アルドール反応と高立体選択的 1,3-双極子環化付加反応を開発することができた。さらに、新たに開発したそれらの反応を鍵反応として、多くの生物活性化合物の合成を完成させた。現在、ここ 10 年間蓄積してきたデータを基盤として、本プロジェクトの更なる展開を目指し、精力的

に研究を押し進めているところである。

謝辞 本研究は金沢大学薬学部薬品製造化学教室 (現精密分子構築学研究室) で遂行されたものである。常に自由な研究環境を与えて頂いた花岡美代次教授 (現名誉教授) に深謝いたします。また、本総説は参考文献に記載した学生諸君との共同研究の成果であることをここに明記し、共に研究を行った学生諸君の努力に、改めて敬意を表します。

REFERENCES

- 1) Mukai C., Hanaoka M., *J. Synth. Org. Chem.*, **52**, 608-615 (1994).
- 2) Mukai C., Hanaoka M., *Yakugaku Zasshi*, **114**, 478-491 (1994).
- 3) Mukai C., Hanaoka M., *Synlett*, **1996**, 11-17.
- 4) Mukai C., *Advances in Pharmaceutical Sciences*, **13**, 93-103 (1997).
- 5) Nicholas K. M., *Acc. Chem. Res.*, **20**, 207-214 (1987).
- 6) Green J. R., *Curr. Org. Chem.*, **5**, 809-826 (2001).
- 7) Teobald B. J., *Tetrahedron*, **58**, 4133-4170 (2002).
- 8) Schore N. E., *Org. Reactions*, **40**, 1-90 (1991).
- 9) Schore N. E., "Comprehensive Organic Synthesis," ed. by Trost B. M., Pergamon, Ox-

- ford, 1991, Vol. 5, pp. 1037–1064.
- 10) Frühauf H.-W., *Chem. Rev.*, **97**, 523–596 (1997).
 - 11) Jeong N., *Transit. Met. Org. Synth.*, **1**, 560–577 (1998).
 - 12) Geis O., Schmalz H.-G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37**, 911–914 (1998).
 - 13) Brummond K. M., Kent J. L., *Tetrahedron*, **56**, 3263–3283 (2000).
 - 14) Mukai C., Nagami K., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5623–5626 (1989).
 - 15) Mukai C., Kataoka O., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7553–7556 (1991).
 - 16) Mukai C., Kataoka O., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 563–571.
 - 17) Mukai C., Suzuki K., Hanaoka M., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 567–569 (1990).
 - 18) Mukai C., Suzuki K., Nagami K., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 141–145.
 - 19) Schreiber S. L., Sammakia T., Crowe W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3128–3130 (1986).
 - 20) Schreiber S. L., Klimas M. T., Sammakia T., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5749–5759 (1987).
 - 21) Gennari C., “Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions,” ed. by Schinzer D., Klumer Academic Publishers, London, 1989, pp. 53–71.
 - 22) Heathcock C. H., “Asymmetric Synthesis,” ed. by Morrison J. D., Academic Press, New York, 1984, Vol. 3, pp 111–212.
 - 23) Mukai C., Nagami K., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5627–5630 (1989).
 - 24) Mukai C., Itoh T., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4595–4598 (1997).
 - 25) Baldwin J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734–736.
 - 26) Mukai C., Ikeda Y., Sugimoto Y., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2179–2182 (1994).
 - 27) Mukai C., Sugimoto Y., Ikeda Y., Hanaoka M., *Tetrahedron*, **54**, 823–850 (1998).
 - 28) Mukai C., Yamaguchi S., Kim I. J., Hanaoka M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 613–618 (2001).
 - 29) Mukai C., Sugimoto Y., Ikeda Y., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2183–2186 (1994).
 - 30) Mukai C., Sugimoto Y., Ikeda Y., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1161–1162.
 - 31) Mukai C., Yamaguchi S., Sugimoto Y., Miyakoshi N., Kasamatsu E., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **65**, 6761–6765 (2000).
 - 32) Mukai C., Yamashita H., Ichiryu T., Hanaoka M., *Tetrahedron*, **56**, 2203–2209 (2000).
 - 33) Mukai C., Yamashita H., Sassa M., Hanaoka M., *Tetrahedron*, **58**, 2755–2762 (2002).
 - 34) Mukai C., Uchiyama M., Sakamoto S., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5761–5764 (1995).
 - 35) Mukai C., Kim J. S., Uchiyama M., Sakamoto S., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2903–2915.
 - 36) Magnus P., Principe L. M., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4851–4854 (1985).
 - 37) Magnus P., Exon C., Albaugh-Robertson P., *Tetrahedron*, **41**, 5861–5869 (1985).
 - 38) Mukai C., Kim J. S., Uchiyama M., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7909–7912 (1998).
 - 39) Mukai C., Kim J. S., Sonobe H., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **64**, 6822–6832 (1999).
 - 40) Mukai C., Sonobe H., Kim J. S., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **65**, 6654–6659 (2000).
 - 41) Mukai C., Nomura I., Yamanishi K., Hanaoka M., *Org. Lett.*, **4**, 1755–1758 (2002).
 - 42) Semmelhack M. F., *Pure Appl. Chem.*, **53**, 2379–2388 (1981).
 - 43) Kündig E. P., *Pure Appl. Chem.*, **57**, 1855–1864 (1985).
 - 44) Collman J. P., Hegedus L. S., Norton J. R., Finke R. G., “Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry,” University Sciences Books, Mill Valley, CA, 1987, pp. 921–940.
 - 45) Uemura M., *J. Synth. Org. Chem.*, **51**, 754–764 (1993).
 - 46) Mukai C., Cho W.-J., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7435–7438 (1989).
 - 47) Mukai C., Cho W.-J., Kim I. J., Hanaoka M., *Tetrahedron*, **47**, 3007–3036 (1991).
 - 48) Mukai C., Mihira A., Hanaoka M., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2863–2866 (1991).
 - 49) Mukai C., Miyakawa M., Mihira A., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **57**, 2034–2040 (1992).
 - 50) Mukai C., Cho W.-J., Kim I. J., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6893–6896 (1990).
 - 51) Mukai C., Kim I. J., Cho W.-J., Kido M., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2495–2503.
 - 52) Mukai C., Kataoka O., Hanaoka M., *J. Org.*

- Chem.*, **58**, 2946–2952 (1993).
- 53) Mukai C., Kataoka O., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6899–6902 (1994).
- 54) Mukai C., Kataoka O., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **60**, 5910–5918 (1995).
- 55) Mukai C., Moharram S. M., Kataoka O., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2849–2854.
- 56) Mukai C., Moharram S. M., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2511–2512 (1997).
- 57) Mukai C., Moharram S. M., Azukizawa S., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **62**, 8095–8103 (1997).
- 58) Mukai C., Miyakoshi N., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **66**, 5875–5880 (2001).
- 59) Mukai C., Sugimoto Y., Miyazawa K., Yamaguchi S., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **63**, 6281–6287 (1998).
- 60) Mukai C., Kobayashi M., Kim I. J., Hanaoka M., *Tetrahedron* **58**, 5225–5230 (2002).
- 61) Mukai C., Miyakawa M., Hanaoka M., *Synlett*, **1994**, 165–166.
- 62) Mukai C., Miyakawa M., Hanaoka M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 913–917.
- 63) Mukai C., Kim I. J., Hanaoka M., *Tetrahedron Asymmetry*, **3**, 1007–1010 (1992).
- 64) Mukai C., Kim I. J., Furu E., Hanaoka M., *Tetrahedron*, **49**, 8323–8336 (1993).
- 65) Mukai C., Kim I. J., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6081–6082 (1993).
- 66) Mukai C., Hirai S., Kim I. J., Kido M., Hanaoka M., *Tetrahedron*, **52**, 6547–6560 (1996).
- 67) Mukai C., Hirai S., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **62**, 6619–6626 (1997).
- 68) Mukai C., Hirai S., Kim I. J., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5389–5392 (1996).
- 69) Mukai C., Yamashita H., Hirai S., Hanaoka M., McLaughlin J. L., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 131–132 (1999).