

## ジルコノセン錯体を用いた新規炭素-炭素結合形成反応の開発

伊藤久央

Development of Novel Carbon–Carbon Bond Forming Reactions  
Using Zirconocene Complex

Hisanaka ITO

*School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science,  
1432-1 Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan*

(Received July 9, 2003)

Novel zirconium-mediated carbon–carbon bond-forming reactions were developed. The allylic,  $\gamma$ -alkoxyallylic, allenyl, and  $\gamma,\gamma$ -dialkoxyallylic zirconium species can be prepared from corresponding ethers under mild conditions through the addition of a zirconocene-butene complex to the carbon–carbon multiple bond of the ethers and subsequent  $\beta$ -elimination of the alkoxy group. The  $\gamma,\gamma$ -dialkoxyallylic zirconium species reacts with carbonyl compounds at the  $\beta$ -position of the zirconium atom like a ketene dialkyl acetal in the presence of stoichiometric amounts of Lewis acid and gave cyclopropane and/or cyclobutane derivatives. Intramolecular reaction of allylic zirconium species with acetal also develops as a ring contraction reaction of carbohydrates and morpholine derivatives. This method is useful for the construction of chiral highly functionalized carbocycles and pyrrolidines. The intramolecular ester transfer reaction through the zirconium-mediated coupling reaction of alkenyl carbamates gave  $\gamma$ -aminobutyric acid derivatives and pyrrolidine-3-carboxylic acids.

**Key words**—zirconocene complex; allylic zirconium; ring contraction; carbohydrate; pyrrolidine;  $\gamma$ -aminobutyric acid

## 1. はじめに

炭素-炭素結合形成反応は、有機合成化学の中で古くから中心的な役割を担っており、従来よりそのための反応、活性種の開発は重要な命題と位置づけられている。とりわけ近年、医薬品などを指向した有機化合物の効率的な合成を行うために、多段階反応を短縮するような、さらに種々の選択性の向上を目的とした新規反応、活性種の開発が盛んに行われている。これらを遂行するために、様々な有機金属化合物がそれぞれの金属の特性に基づき調製され、有用な新規反応の開発に大きく貢献している。そのような背景のもとに、筆者はジルコニウムに着目し、高い酸素親和性を利用した新規反応の開発について何度かの中断を経ながら約12年間に亘り研究してきた。この成果について今回、平成15年度日

本薬学会奨励賞をいただいた。本稿では、筆者が今まで行ってきたジルコノセン錯体を用いた新規炭素-炭素結合形成反応の開発の概略について紹介させていただきたい。

## 2. アリルエーテル類からのアリルジルコニウム種の発生法の開発とその応用

アリル金属種は主として求核的なものと求電子的なものに大別できるが、有機合成化学的有用性から双方ともに活発に検討されている。求核的アリル金属種としてはアリルマグネシウムハライドのように市販されているものもあるが、他の金属種についても盛んに合成され、その反応性が詳細に検討されている。<sup>1)</sup> これら求核的アリル金属種は一般にハロゲン化アリルの炭素-ハロゲン結合に対する低原子価金属の酸化的付加によって調製される。また、ここで得たアリル金属種から、他の金属へのトランスメタル化によってさらなるアリル金属種が合成されてきた (Scheme 1)。

本方法では、アリル金属種を得るためにアリルアルコール誘導体などをいったん不安定なアリルハロ

東京薬科大学生命科学部(〒192-0392 八王子市堀之内1432-1)

e-mail: itohisa@ls.toyaku.ac.jp

\*本総説は、平成15年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

ゲン化合物に誘導しなくてはならないという欠点を有している。筆者は、ジルコノセン錯体を用いた新規反応の開発について検討中、根岸らの方法によって調製したジルコノセン等価体 “Cp<sub>2</sub>Zr”<sup>2)</sup> と、比較的安定なアリルエーテル誘導体 **3** からアリルジルコニウム種 **4** が発生することを見出した (Scheme 2).<sup>3-7)</sup>

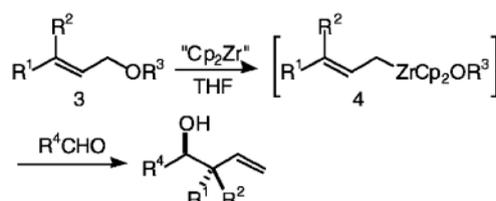
本反応は、根岸らによって 1,6- 及び 1,7- ジエン類のビスクロ化反応の際にジアリルエーテルを基質として用いるとビスクロ化は進行せず、アリルジルコニウムが発生すると報告されていた (Scheme 3).<sup>8)</sup> しかしながら、このものが新規なアリル金属種の発生法であるという観点からの有機合成化学的な応用はなされていなかった。そこで本反応を新規なアリル金属種の発生法として検討した (Table 1).

この発生法は、従来のアリル金属種の発生法と機構が大きく異なる。まず、ジルコノセン等価体 **2** がアリルエーテルの炭素-炭素二重結合に付加しジルコナシクロプロパンを形成する。引き続き、ジルコニウムの β 位に存在するアルコキシル基が脱離しアリルジルコニウム種が発生する。この際、ジルコニウムが結合している炭素上にアリル基以外の置換基が存在する場合、ジルコニウムが立体的にすいている位置に移動することによりアリルジルコニウム種 **4** が生成するというものである (Scheme 2)。実際、檜山らによって報告されている低原子価クロムを用いたアリルハロゲン化物への反応では、生成物

の収率は炭素-炭素二重結合上の置換基に影響をあまり受けないが、ジルコノセン等価体の反応では大きく影響を受けることも、上述の機構を支持している (entry 5).<sup>9)</sup> ここで生成したアリルジルコニウム種 **4** は、アルデヒドと反応し対応する付加体を良好な収率で与えた (Table 1).<sup>3,4)</sup> また、脱離するアルコキシル基の立体的なかさ高さがジアステレオ選択性に大きく影響することも明らかとした (entries 1-3).

さらに、アリルジルコニウム前駆体としてアクロ

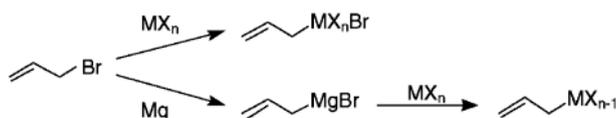
Table 1. Preparation and Reactions of Allylic Zirconium Species **4**



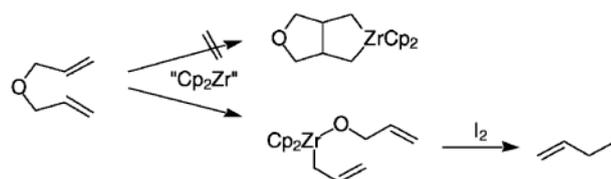
Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%) <sup>a)</sup>	anti:syn <sup>b)</sup>
1	Ph	H	Me	Ph	79	10:1
2	Ph	H	Bn	Ph	89	15:1
3	Ph	H	TBDMS	Ph	96	23:1
4	Ph	H	TBDMS	<i>i</i> Pr	96	49:1
5	Me	Me	TBDMS	Ph	41	—

a) Isolated yield. Yield was based on allylic ether.

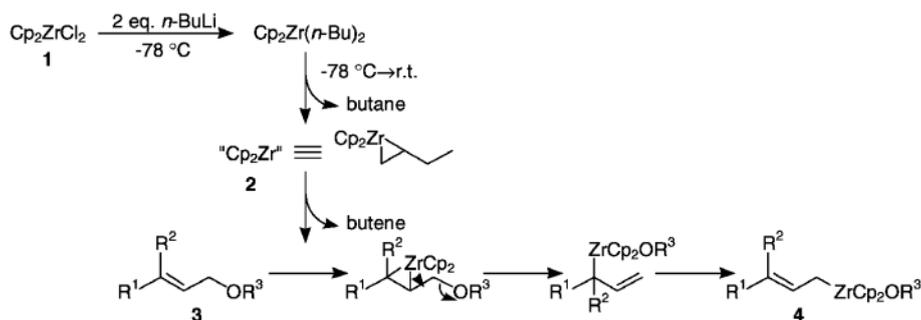
b) The ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR.



Scheme 1. Preparation of Allylic Organometallics



Scheme 3.



Scheme 2. Preparation of Allylic Zirconium Species from Allylic Ether

レインジアルキルアセタール **5**, プロパルギルエーテル誘導体 **7** を用い, 対応するアルコキシアリルジルコニウム種 **6**, さらにはアレニルジルコニウム種 **8** の発生に成功しそれぞれアルデヒドに対する反応性について検討を行った (Scheme 4).<sup>10,11)</sup>

一方, このアリルエーテルからのアリルジルコニウム種の発生法は, 脱離するアルコキシル基を光学活性体とすれば容易にアリル金属種にキラル中心を導入でき, このものを用いアルデヒドとの反応を行えば簡便なエナンチオ選択的アリル化反応に成り得ると考えた. しかしながら, 種々のキラル補助基 (光学活性アルコール) を導入したアリルエーテルを用い検討を行ったが良好なエナンチオ選択性を得ることはできなかった. この際, 常にキラル補助基が良好な収率で回収できたことから, 本反応は保護基としてのアリル基の除去に適用できると考えた. 以下に種々のアリルエーテルの脱保護について検討した結果について示す (Table 2).<sup>12)</sup> カルボニル基を分子内に持たない基質において良好な収率で脱保護が進行した. ベンゾイル基が分子内に存在している基質では収率の低下が見られた (entry 3). これはジルコノセン等価体がアリルエーテルの炭素-炭素二重結合に付加する前にエステルカルボニル基へ反応し, 基質が分解することによると思われる. 本反応における反応性は二重結合上の置換基に大きく影響を受けることから, 多置換二重結合存在下においてもアリルエーテルを選択的に除去可能である (entry 4). また, 本反応はアリルアミンに対しても適用可能である (entry 5).

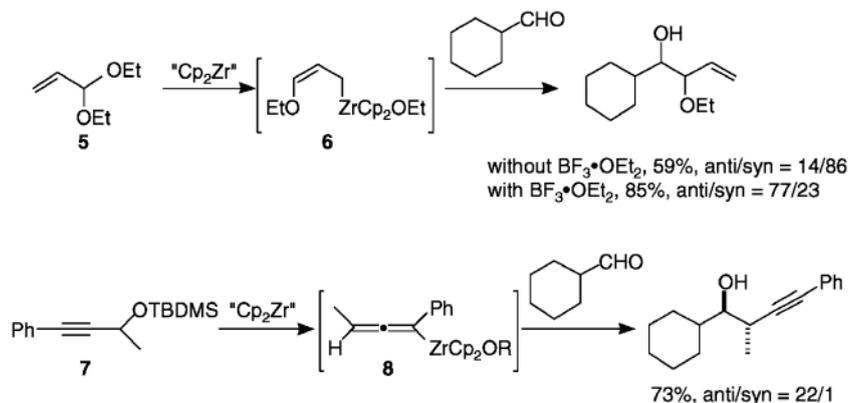
### 3. $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種の発生と反応

先に述べたが, 大学院博士課程在学中にアリルエーテル **3**, アクロレインジアルキルアセタール **5** を用いた対応するアリルジルコニウム種 **4**, **6** の発生に成功していた. その後勲相模中央化学研究所に2年間勤め, 田口教授の研究室に助手として戻ったのち, ジルコニウム化学を再開する機会に恵まれた. その時に, さらに酸素官能基が多いアクリル酸のオルトエステル **9** を前駆体とするアリル金属種の発生法について考えた. もし化合物 **9** からアリルジルコニウム種が発生すれば, それは  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** となる. あまり見かけない活性種だったことから論文を精査したところ, Seyferth らによってリチウム体がアクロレインジア

Table 2. Zirconium Mediated Deprotection of Allyl Ethers

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OR}^1 \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^+]{1) \text{Cp}_2\text{Zr}^*} \text{R}^1\text{OH}$		
Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a)</sup>
1		97
2		97
3		50
4		97
5		68

a) Isolated yield.

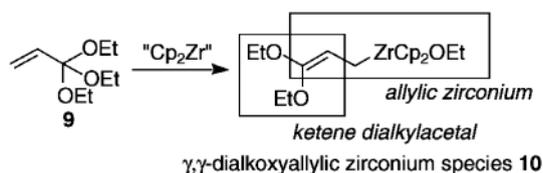


Scheme 4. Preparations and Reactions of  $\gamma$ -Alkoxyallylic Zirconium Species **6** and Allenyl Zirconium Species **8**

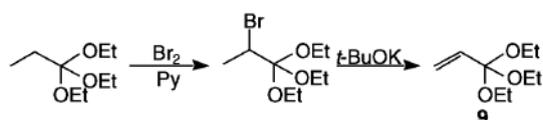
ルキルアセタールのリチオ化により合成されていた。<sup>13)</sup> しかしながらリチウム体は $-78^{\circ}\text{C}$ でも不安定であり有機合成化学的応用はほとんどなされていなかった。そこで、 $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリル金属種をジルコニウム体として、先に開発したアルコキシル基の $\beta$ 脱離を利用する方法にて調製することとした。活性種 **10** は分子内にアリルジルコニウム部位とケテンジアルキルアセタール部位の2種類、求核部位を有しており興味深い反応性を示すことが期待された (Scheme 5)。

基質であるアクリル酸のオルトエステル **9** は文献記載の方法を用い、市販のプロピオン酸オルトエステルより臭素化と臭化水素の脱離を経て合成した (Scheme 6)。<sup>14)</sup> このオルトエステルはフリーザー中で数ヶ月安定に保存することができる。

さて、合成したアクリル酸オルトエステル **9** に対しジルコノセン等価体を反応させ、引き続きベンズアルデヒドを添加したところ予想通り、ジルコニウムの $\gamma$ 位で、すなわちアリルジルコニウムとして反応が進行した生成物 **11** を良好な収率で得ることに成功した (Table 3, entries 1–4)。<sup>15)</sup> ここで得られた生成物 **11** はビニル基とケタール部位を有している。すなわち、活性種 **10** は $\alpha,\beta$ -不飽和アシルアニオン等価体としてアルデヒドと反応したことになる。 $\alpha,\beta$ -不飽和アシルアニオン等価体は有用な活性種でいくつか報告例があり有機合成化学に用いられている。<sup>16–18)</sup> しかしながらこれらはエノールエーテルないしはケトンとして生成物を与えることから、さらなる誘導を行う場合、これらの官能基を保護し



Scheme 5. Preparation of  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10**



Scheme 6. Preparation of Acrylic Acid Ortho Ester **9**

直さなくてはならない。一般に末端のビニルケトンのカルボニル基の保護は困難な場合が多い。本反応は生成物のケトン部位が保護されていることから、さらなる誘導を行う際に有利である。ところで、本反応は他の芳香族アルデヒドに対し適用可能であったが、脂肪族アルデヒドとの反応では付加体を与えなかった。一般性を高めるためにはこの問題の解決が必要であった。

$\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** はその $\gamma$ 位に2つのエトキシ基を有していることから $\gamma$ 位は立体的に非常にかさ高く、さらに酸素原子に電子を求引され、電子密度が低下しておりカルボニル基への反応性が低下しているものと思われた。その際、系内に存在している塩基性物質によりアルデヒドが重合して付加体を与えなかったものと考えられる。そこで、系内の塩基性物質を中和する目的で少量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を添加することとした。後述するが、多量のルイス酸の添加はジルコニウムの $\beta$ 位での反応を促進してしまうことから、添加量は0.3当量とし、さらに溶媒にTHFを添加し三フッ化ホウ素のルイス酸性を低下させた。実際、トリフルオロメタンスルホン酸トリ

Table 3. Reaction of  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10** with Aldehydes

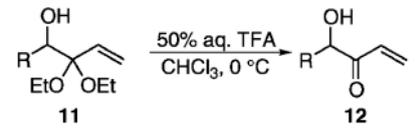
Entry	RCHO	Condition <sup>a)</sup>	Yield (%) <sup>b)</sup>
1		A	91
2		A	90
3		A	90
4		A	66
5		B	76
6		B	70
7		B	74
8		B	78

a) A: in toluene. B: with 0.3 eq. of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in toluene: THF, 2 : 1. b) Isolated yield.

メチルシリルを使用すると  $\beta$  位での反応生成物が副生してくる。通常の方法で  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種を発生後、三フッ化ホウ素エーテル錯体を 0.3 当量添加し、脂肪族アルデヒドとの反応を検討したところ、満足のいく収率で付加体 **11** を得ることに成功した (Table 3, entries 5–8).<sup>19)</sup> これらの生成物 **11** はクロロホルム中トリフルオロ酢酸と処理することにより、容易に脱保護が進行し  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **12** を与えた (Table 4).

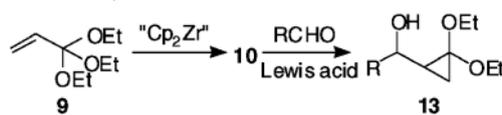
次に、活性種 **10** のケテンジアルキルアセタール部位を活用する反応について検討した。先にも述べたが、 $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** はアリルジルコニウム部位以外にもケテンジアルキルアセタール部位を求核部位として有している。この活性部位を用い親電子試薬との反応を行えば、その反応後に残存するアルキルジルコニウム部位を他の反応に利用できると考えられる。そこでまず、当量以上のルイス酸存在下における **10** とアルデヒドとの反応について検討した (Table 5).<sup>20)</sup> ルイス酸として三フッ化ホウ素エーテル錯体を用い、 $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** と 3-フェニルプロピオンアルデヒドとの反応を検討したところ、ジアルコキシシクロプロパン誘導体 **13** がジアステレオマー混合物として得られた。その際、シクロプロパン化が進行しなかった化合物 **14** が副生した。これは、ルイス酸としてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを用いることにより解決した。この当量以上のルイス酸存在下におけるシクロプロパン化反応において、先に述べた  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** の  $\gamma$  位での付加反応における生成物の副生は見られず、芳香族アルデヒド、脂肪族アルデヒド、さらにケトンに対しても付加反応が進行し、対応する生成物 **13** を良好な収率で与えた。

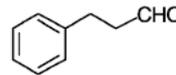
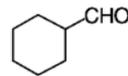
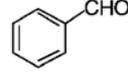
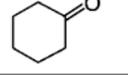
このシクロプロパン化反応は以下の機構で進行しているものと考えられる (Scheme 7)。すなわち、当量以上のルイス酸存在下、活性化されたアルデヒドに対し  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** の  $\gamma$  位ではなく  $\beta$  位で、すなわちケテンジアルキルアセタールとしてまず反応が進行することによりオキソニウムイオン中間体 **15** が生成する。このものに対し分子内でアルキルジルコニウム部位が反応しシクロプロパン化が進行したと考えられる。こ

Table 4. Deprotection of Diethyl Acetal **11**


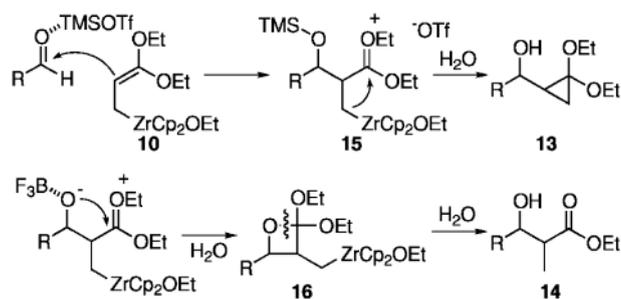
Entry	R	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	Ph	90
2	( <i>E</i> )-PhCH=CH-	89
3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	95

a) Isolated yield.

Table 5. Reaction of  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10** with Aldehyde

Entry	RCHO	Lewis acid <sup>a)</sup>	Yield (%) <sup>b,c)</sup>
1		BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	75
2		TiCl <sub>4</sub>	57
3		TMSOTf	88
4		TMSOTf	87
5		TMSOTf	81
6		TMSOTf	83

a) 1.1 eq. of Lewis acid was employed. b) Isolated yield. c) Diastereomeric ratio was 1 : 1 to 2 : 1. Relative stereochemistries were not determined.

Scheme 7. Possible Reaction Mechanism for the Formation of Cyclopanes **13** and Compound **14**

の際、三フッ化ホウ素エーテル錯体を用いると図に示したようにアルコキシル基がオキソニウムイオンに攻撃しオキセタン誘導体 **16** の形成後、加水分解

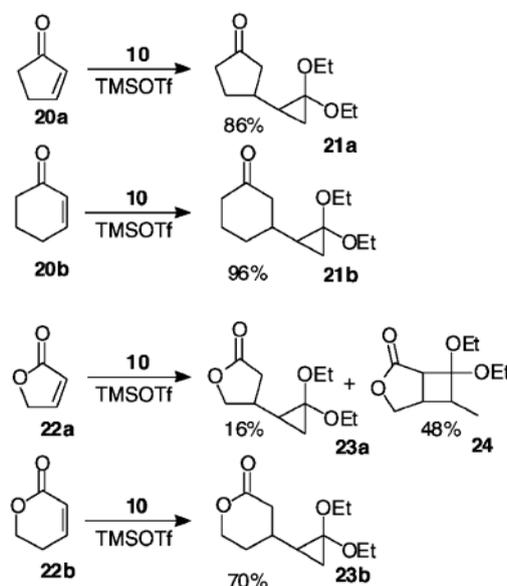
により化合物 **14** が副生し、シクロプロパン体の収率が低下したものと考えられる。一方、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを用いた場合、生成するシリルエーテルにはほとんどオキソニウムイオンに対する求核性がないことからシクロプロパン化が良好な収率で進行したものと考えられる。以上の結果より、ケテンジアルキルアセタールがアルデヒドに反応後発生するオキソニウムイオンに対し、分子内でアルキルジルコニウム以外の求核部位が存在すればその部位が反応し対応する生成物を与えると考えた。

ケテンアセタールは、ルイス酸存在下において  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に 1,4-付加することが知られている。活性種 **10** を用いてこの反応を行えば、中間体として生成する **17** のエノレート部位の反応性により path A を経由して 1,4-付加体 **18** を与えるか、path B を経由して [2+2] 付加環化反応の生成物 **19** を与えるかの 2 通りの経路がある (Scheme 8)。

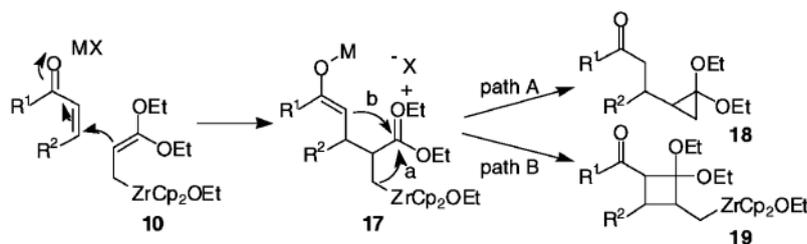
そこで、 $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** の  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への反応について検討を行った。まず、エノン誘導体 **20** に対する反応について検討を行ったところ Scheme 9 に示したような結果が得られた。すなわち、環状エノン **20** に対して  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** はまず、ケテンジアルキルアセタールとして 1,4-付加し引き続き生成したオキソカルベニウムイオンに対しアルキルジルコニウムが環化することにより、Scheme 8 に示した path A に従い、見掛け上シクロプロピルアニオンが 1,4-付加した化合物 **21** が高収率で得られた。一方、環状  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **22** を用いると 6 員環化合物 **22b** の場合、シクロプロパンの 1,4-付加体 **23b** が選択的に得られたが、5 員環の基質 **22a** ではシクロブタン体 **24** が主

生成物として得られた。このものは、まずケテンジアルキルアセタール部位が 1,4-付加したのち、生成するオキソニウムイオンに対しアルキルジルコニウムではなくシリルエノールエーテルが反応したものである。そこで、このシクロブタン化反応を優先的に行うための検討を行った。

先に述べたが、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** のケテンアセタール部位の 1,4-付加反応によって生成するオキソニウム中間体 **17** に対し、求核攻撃を行える部位が分子内に 2 ヶ所存在する (Scheme 8)。すなわち、アルキルジルコニウム部位とシリルエノールエーテル部位のうち、どちらがオキソニウムイオンに反応するかで、シクロプロパン体 **18**、シクロブタン体 **19** がそれぞれ得られてくる。これらを制御するには中間体 **17** のシリルエノール部位



Scheme 9. Reaction of  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10** with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds



Scheme 8. Possible Pathway of the Intramolecular Reaction of Oxonium Intermediate **17**

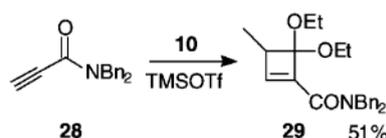
の電子密度を制御すれば可能と考え、基質として  $\alpha,\beta$ -不飽和アミドを用いることとした。すなわち、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドと  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** との反応で得られるオキソニウム中間体 **17** に対し、ケテンシリルアセタール部位の電子密度を上げれば path B を経由してシクロブタン体 **19** が、電子密度を下げれば path A を経由してシクロプロパン体 **18** が選択的に得られると考えた。これらの電子密度をアミド窒素上の置換基により制御することとした。そこでまず path B を優先させるため、アクリル酸のジアルキルアミド **25** を基質として用いシクロブタン体 **26** の合成について検討した。<sup>21)</sup> 結果を Table 6 に示す。

まず、ジメチルアクリルアミド (**25a**) を用いると作業仮説通りシクロブタン体 **26** が選択的に得られたが、ジアステレオ選択性は 82 : 18 であった。ジアステレオ選択性の向上を目的とし、アミド部位にかさ高い置換基を導入したところベンジル体 **25b** の場合、高い収率、ジアステレオ選択性の発現に成功した。一方、アミド部位の電子密度の低下を目的とし 2 つの置換基の一方をフェニル基とした化合物 **25d** を用いたところシクロブタン体 **26** が選択的に得られたが、ジフェニル体 **25e** とした場合、シクロプロパン体 **27** の生成が優先した。このことから、シクロブタン **26**、シクロプロパン **27** の選択性はケテンシリルアセタール部位の電子密度に大きく依存していることが分かる。本反応は、アクリル酸

の炭素-炭素二重結合に置換基を導入した基質では反応は進行しなかった。次に、プロピオール酸のアミド **28** に対し同様に反応を行ったところシクロブタン体 **29** の合成に成功した (Scheme 10)。

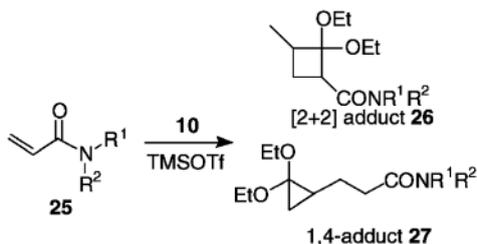
このシクロブタン体の合成は、アルキルジルコニウム中間体 **30** を経由することから、炭素-ジルコニウム結合の他の官能基への変換について検討した。中間体に酸素を吹き込むことによりアルコール体 **31** を、ヨウ素を添加することによりヨウ素体 **32** をそれぞれ得ることに成功した (Scheme 11)。また、シクロブタン体 **33** のジエチルケタール部位の脱保護を酸性条件下で行うとシクロブタン環が開裂することから、アミド部位をアミンへと還元しその後酸加水分解することによりシクロブタノン誘導体 **35** へと変換した (Scheme 11)。

次に、アミド誘導体 **37** を用いシクロプロパン体 **38** の選択的な合成について検討を行った。<sup>22)</sup> 先の知見より、シクロプロパン体 **38** を選択的に得るにはケテンシリルアセタール部位の電子密度を低下させれば可能と考えた。そこでアミド部位をオキサゾリジノンにした基質 **37** を用いて検討を行った (Table 7)。ルイス酸としては塩化ジエチルアルミニウムが



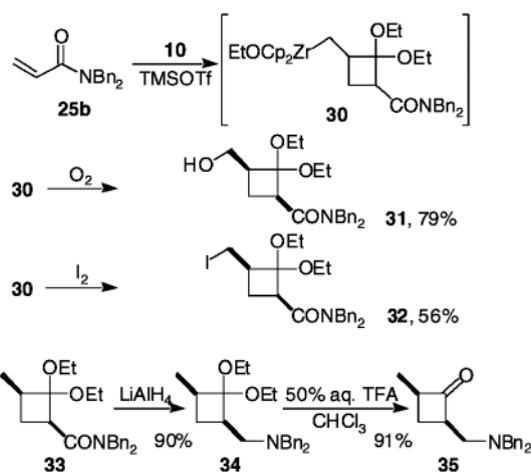
Scheme 10. Formation of Cyclobutene Derivative **29**

Table 6. Reaction of  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10** with Acryl Amide **25**



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	25	26:27	26, cis/trans	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	Me	Me	a	>95:5	82:18	54
2	Bn	Bn	b	>95:5	>95:5	83
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	c	>95:5	>95:5	56
4	Me	Ph	d	>95:5	83:17	85
5	Ph	Ph	e	25:75	85:15	61

a) Isolated yield.

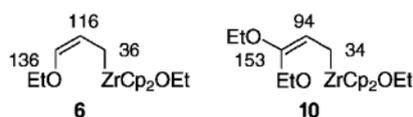


Scheme 11. Conversion of Zirconium Intermediate **30**

Table 7. Reaction of  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10** with Acryl Amide **37**

Entry	Substrate	Yield (%) <sup>a)</sup>
1		83
2		90
3		72
4		39

a) Isolated yield.

Fig. 1.  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts (ppm) for  $\gamma$ -Alkoxyallylic and  $\gamma,\gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species

最もよく、さらに  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** を発生後、溶媒をジクロロメタンに置き換えることにより良好な収率でシクロプロパン体 **38** を得ることに成功した。本反応はアクリル酸の炭素-炭素二重結合上に置換基を有している場合でも進行し、対応する生成物を与えた。ここで得たシクロプロパン体 **38** は、リチウムアルコキシドで処理することによりオキサゾリジノン部位の除去が可能である。

$\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** と  $\gamma$ -アルコキシアリルジルコニウム種 **6** の  $^{13}\text{C}$  NMR を測定し、両活性種における炭素-炭素二重結合部位の電子密度につき考察した (Fig. 1)。ルイス酸存在下において  $\gamma$ -付加が起こる  $\gamma$ -アルコキシアリルジルコニウム種 **6** と比較し、 $\beta$ -付加が起こる  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** は  $\beta$ -位のケミカルシフトが約 20 ppm 高磁場にシフトしていることから、この部位の電子密度が高くなっていることが示唆される。一方、 $\gamma$ -位ではアルコキシル基

が 2 つ結合することにより **10** の方が約 20 ppm 低磁場シフトしている。これらの差とアルコキシル基による立体障害が、両活性種のカルボニル化合物に対する反応性に大きく影響を及ぼしていると考えられる。

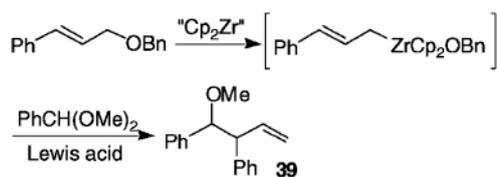
以上述べてきたように、従来その不安定性からほとんど報告がなかった  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリル金属種 **10** をジルコニウム錯体として安定に調製することに成功した。このものを用い、この活性種の持っている特性を活かすことによりアリル金属の  $\gamma$  位のみならず、 $\beta$  位での反応の開発に成功した。さらに我々は、銅塩存在下における  $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種 **10** の  $\alpha$  位での反応についても開発しているが、これについては現在さらに検討中であり他の論文を参考されたい。<sup>23)</sup>

#### 4. アリルジルコニウム種を経由する高立体選択的環縮小反応

これまで述べてきたアリルエーテルよりのアルコキシル基の  $\beta$  脱離を経るアリルジルコニウム種の発生と反応を分子内で行うことを考えた。ジルコノセン等価体自体はアルデヒドと反応することから、アルデヒド存在下ではアリルジルコニウム種を発生させることは不可能である。そこでアリルジルコニウム種のルイス酸存在下におけるアセタールとの反応について検討した (Table 8)。その結果、分子間の反応では、ジアステレオ選択性は低いものの、付加体 **39** を良好な収率で得ることに成功した。<sup>24)</sup>

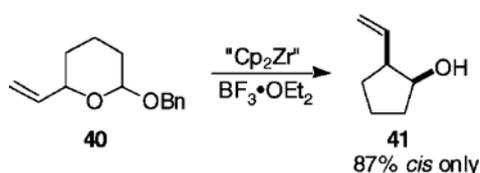
そこで、分子内にアセタールとアリルエーテル部位を有する基質として、アセタール部位とアリルジルコニウムの反応点がある程度制御できる環状アセタール **40** について検討を行った。すると反応は良好な収率で進行し、環のサイズが 1 つ小さくなった炭素環状化合物 **41** をシス体を単一の立体異性体として与えた (Scheme 12)。

一方、グルコースに代表される糖は入手容易な光学活性合成素子である。このもののメチルグリコシドに対し適当な位置にジルコノセン等価体と反応する炭素-炭素不飽和結合を導入することにより、先にモデル反応として行った環縮小反応が進行すると考えた。糖のメチルグリコシドを出発原料とし、5 工程を経て環縮小反応の基質 **42** を合成した。メチルグルコピラノシドより合成した基質 **42a** に対し、ジルコノセン等価体を作用させたところ予想通り環

Table 8. Reaction of  $\gamma, \gamma$ -Dialkoxyallylic Zirconium Species **10** with Acetal

Entry	Lewis acid	Yield (%) <sup>a)</sup>	Diastereomer ratio
1	TMSOTf	93	1:1
2	TiCl <sub>4</sub>	55	2:1

a) Isolated yield.

Scheme 12. Ring Contraction of Cyclic Acetal **40**

縮小反応が進行し、ほぼ単一の立体異性体として化合物 **43a** を与えた (Table 9).<sup>25)</sup> 一方、ガラクトース由来の化合物 **42b** では、化合物 **43b** を主生成物として与えた。本反応ではルイス酸非存在下においても環化が進行した。いずれもビニル基とビニル基に隣接するベンジルオキシ基がトランス、ビニル基と水酸基がシスの立体化学を有する生成物を主生成物として与えた。

反応機構は以下のように考えた (Scheme 13)。すなわち、基質 **42** のビニル基に対しジルコノセン等価体が反応しジルコナシクロプロパンを形成する。このものの  $\beta$  位に存在する環内のエーテル酸素が脱離することによりアリルジルコニウム中間体 **44** が生成する。基質によってはこのまま分子内でアリルジルコニウムがアセタール部位に反応することにより環化反応が進行し対応する生成物を与えるが、一般的にオキソニウムイオン **45** の発生を促すためにルイス酸の添加が有効である。この際、アリルジルコニウムの  $\delta$  位に存在するアルコキシ基の脱離反応が懸念されたが、ピラノシド誘導体を基質として用いた系においては副反応をある程度抑制することができ満足のいく収率で環化体 **43** を与えた。

また、立体選択性の発現機構は図に示したような

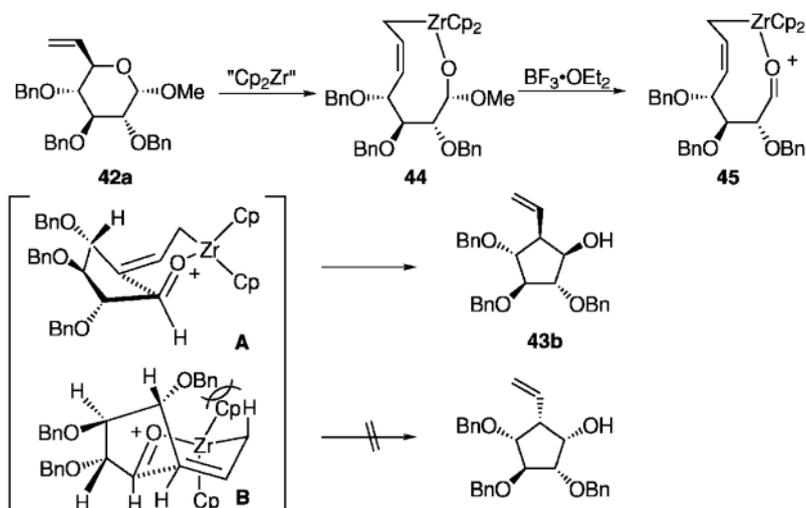
Table 9. Ring Contraction Reaction in the Presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 

Entry	Substrate	Product	Yield (%) <sup>a)</sup>
1			65 <sup>b)</sup>
2			75(47) <sup>b)</sup>
3			49 <sup>c)</sup>

a) Isolated yield. Number in parenthesis is yield in the absence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .  
b) Minor isomer could not be detected by <sup>1</sup>H NMR. c) Diastereomer ratio was 13 : 1.

ものと考察した。すなわち、分子内アリル化反応が6員環イス型遷移状態を経由して進行する際にAとBの2つのモデルが考えられる (Scheme 13)。Bのモデルではジルコニウムの  $\delta$  位に存在するアルコキシ基と、メチレン上のアキシャル水素ないしはジルコニウム上のシクロペンタジエニル基との間に立体的な障害が生じることから、より立体的に有利なAのモデルを経由して反応が進行したものと考えられる。

次に、反応基質としてフラノシド誘導体 **46** を用いるシクロブタノール誘導体 **47** の合成について検討した (Table 10).<sup>25)</sup> 通常、4員環の構築は困難を伴うことが多く、本環縮小反応によって高立体選択的に多官能基化された4員環化合物が光学的に純品として得られれば非常に有用であると考えた。グルコースより誘導したビニル基を有するフラノシド体 **46a** に対し先と同様の反応を行ったところ、シクロブタノール誘導体 **47a** が単一の立体異性体として得られてきたが、収率は低いものであった。低収率の原因としては5員環形成時にはあまり問題とならなかったジルコニウムの  $\delta$  位に存在するアルコキシ基の脱離が4員環形成時には進行したものと考えられる。次に、 $\delta$  位のアルコキシ基を除去した化合物 **46b** を合成し反応を行ったところ、ジアステレオ選択性の著しい低下が見られた。このことから、先に考察した立体選択性発現機構を経て反応が進行していると思われる (Scheme 13)。そこで、



Scheme 13. Possible Reaction Mechanism for the Ring Contraction of Carbohydrate Derivatives 42

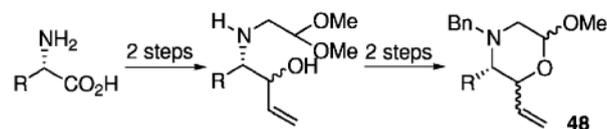
Table 10. Ring Contraction Reaction in the Presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 

Entry	Substrate	Product	Yield (%) <sup>a)</sup>
1			(36) <sup>b)</sup>
2			60 <sup>c)</sup>
3			77 <sup>b)</sup>

a) Isolated yield. Number in parenthesis is yield in the absence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .  
 b) Minor isomer could not be detected by  $^1\text{H NMR}$ . c) Diastereomer ratio was 3 : 1.

立体選択性発現に重要な役割を担っているアリルジルコニウムの  $\delta$  位に脱離しない置換基としてベンジルオキシメチル基を導入した化合物 **46c** を合成した。このものを用い、環縮小反応を行ったところ予想通り高いジアステレオ選択性を持って生成物 **47c** を良好な収率で与えた。以上述べたように、糖より容易に誘導できるビニル基を有する環状アセタールとジルコノセン等価体との反応により環縮小反応が進行し、光学活性な多酸素官能基化された炭素環状化合物を高立体選択的に合成することに成功した。

次に本反応をモルホリン誘導体 **48** の環縮小に適用できるか検討した。<sup>26)</sup> モルホリン誘導体 **48** の環縮小反応が進行すれば、光学活性ピロリジン誘導体

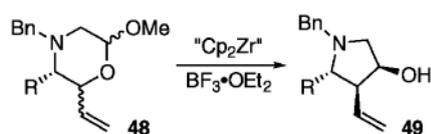


Scheme 14. Preparation of Chiral Morpholine Derivatives 48 from Amino Acids

**49** の効率的合成法になると考えた。基質であるビニル基を有するモルホリン誘導体 **48** はアミノ酸より光学活性体として容易に誘導可能である (Scheme 14)。合成した光学活性モルホリン誘導体 **48** に対し、先と同様に環縮小反応を行ったところ反応は良好な収率で進行した (Table 11)。やはり、生成物はビニル基とビニル基に隣接する置換基がトランス、ビニル基と水酸基がシスという立体化学を有していたことから、立体選択性発現機構は先の糖誘導体の環縮小反応と同様と考えられる。

2種類の環縮小反応による光学活性な多官能基化された炭素環状化合物、ピロリジン誘導体の合成法の開発に成功したことから、本反応を用い生理活性物質、天然有機化合物の合成について検討した。

まず、糖誘導体の環縮小反応を用い、抗 HIV 活性を有するオキセタノシン炭素環類縁体 COXT-A (**53**) の合成について検討した (Scheme 15)。<sup>27)</sup> グルコースを出発原料とし、化合物 **50** を環縮小反応の前駆体として合成した。このものに対しジルコノセン等価体を作用させたところ、予想通りの立体化学を有する化合物 **51** を高立体選択的に与えた。さ

Table 11. Ring Contraction Reaction of Vinylmorpholines **48**


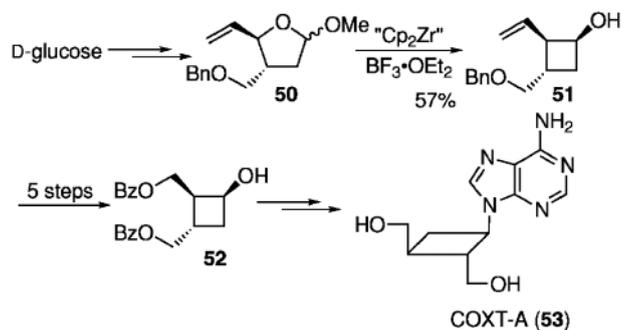
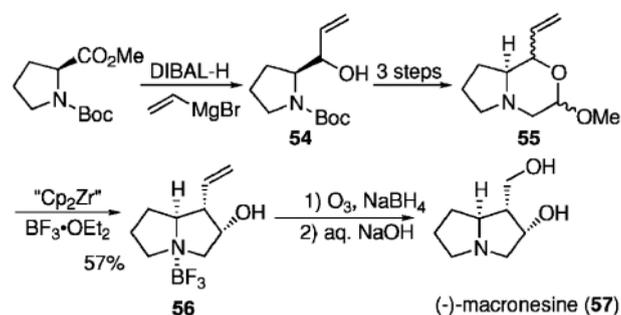
Entry	Substrate	Product	Diastereomer ratio	Yield (%) <sup>a)</sup>
1			>98 : 2	82
2			21 : 1	86
3			>98 : 2	82
4			>98 : 2	72

a) Isolated yield.

らに官能基変換を行いオキセタノシン炭素環類縁体 **53** の重要合成中間体である化合物 **52** に誘導し形式的全合成を達成した。

次に、モルホリン誘導体の環縮小反応を用いたネシナルカロイドであるマクロネシン (**57**) の不斉全合成について検討した (Scheme 16).<sup>26)</sup> 出発原料として L-プロリンを用い、ビニル基を有する双環性モルホリン誘導体 **55** を 4 種のジアステレオマー混合物として得た。立体異性体を分割することなく環縮小反応を行ったところ、望む立体化学を有する化合物 **56** を単一の立体異性体として得た。このものは三フッ化ホウ素の錯体であり、ちょうど窒素原子が保護された形となっている。次に **56** のビニル基をヒドロキシメチル基へと変換し、最後に三フッ化ホウ素を除去することにより天然型 (+)-マクロネシンの鏡像異性体 **57** の全合成を達成した。本環縮小反応の大きな特徴は、反応の立体選択性はもとのアミノ酸のキラル中心のみに依存しており、基質合成段階におけるジアステレオ選択性は無視してよいことがあげられる。

以上のように、糖やアミノ酸などの入手容易な光学活性合成素子より、多官能基化された炭素環状化

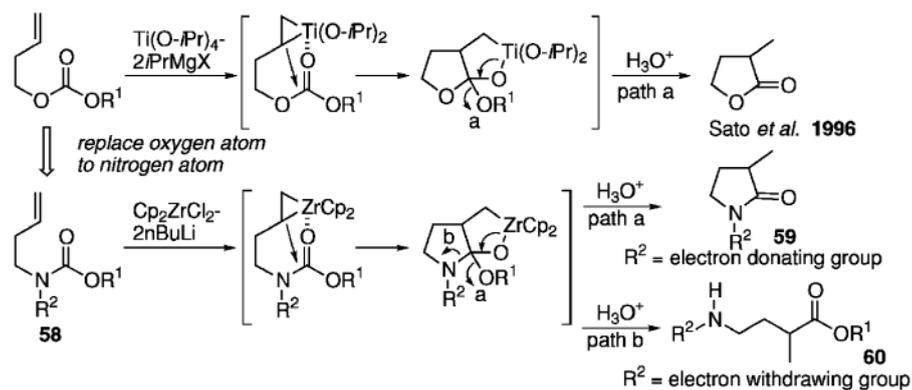
Scheme 15. Synthesis of the Intermediate of COXT-A (**53**)

Scheme 16. Total Synthesis of (-)-Macronesine

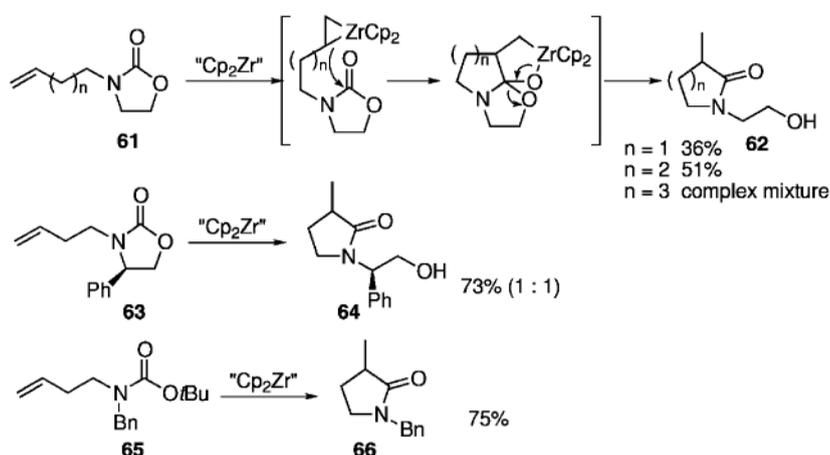
合物、ピロリジン誘導体の新規かつ簡便な合成法の開発に成功した。本反応はアリルジルコニウム種のアセタールに対する分子内反応により環が縮小する特徴を有していることから、容易に合成できる 5 員環化合物から通常構築が困難な 4 員環化合物が効率的に合成でき有用な反応である。

### 5. 分子内エステル転移反応による $\gamma$ -アミノ酸誘導体とピロリジン誘導体の合成

近年、チタン錯体を用いた炭素-炭素不飽和結合とカルボニル基との分子内カップリング反応が盛んに検討され、興味深い新規反応が開発されている。<sup>28,29)</sup> 一方、先にアリル基の脱保護のところ述べたが、ジルコノセン等価体は反応基質の分子内にエステル基などが存在するとそのものと反応し基質を分解してしまう可能性が高い。そこで筆者は、炭素-炭素不飽和結合とカルボニル基との分子内カップリング反応をジルコノセン等価体で行うためカルボニル基としてカルバメート基を考えた。また、カルバメート誘導体 **58** を用いカップリング反応が進行すると生成物はピロリジノン **59**、ないしは  $\gamma$ -アミノ酸誘導体 **60** となり、生理活性物質合成のため



Scheme 17. Intramolecular Coupling Reaction of Carbon-Carbon Double Bond and Carbonyl Group

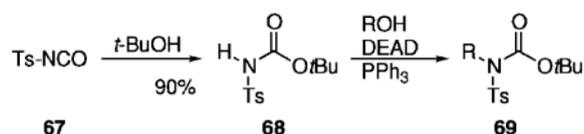


Scheme 18. Intramolecular Coupling Reaction by Using Zirconocene Equivalent

の有用な反応になると考えた (Scheme 17)。

まず、基質としてオキサゾリジノン誘導体 **61** を用い分子内カップリング反応を行ったところ、低収率ながらピロリジノン誘導体 **62** を与えた (Scheme 18)。そこで、生成物の  $\alpha$  位のキラル中心を制御すべく光学活性ピロリジノン誘導体 **63** を用い、反応を検討したところジアステレオ選択性は全く見られなかったが、収率の著しい向上が見られた。これは、カルボニル基近傍が立体的にかさ高くなり、ジルコセン等価体のカルボニル基への攻撃に基づく基質の分解が抑制されたことによると考えた。そこで、カルボニル基近傍に立体的な制約を持たせた Boc 誘導体 **65** を用い反応を行ったところ収率の向上が見られた。

本反応ではピロリジノン誘導体を生成物として与えるが、窒素上の置換基を電子供与基から電子求引基に置き換えれば、Scheme 17 に示した path B に

Scheme 19. Preparation of Substrate **69**

従い、 $\gamma$ -アミノ酸誘導体 **60** が得られると考えた。基質 **69** はトシルイソシアナート (**67**) と *t*-ブタノールから得られるカルバメート **68** を用いアルケニル基を光延反応により導入し合成した (Scheme 19).<sup>30)</sup>

3-ブテン-1-オールより誘導した化合物 **69a** に対しジルコセン等価体を作用させたところ、 $\alpha$ -メチル- $\gamma$ -アミノ酪酸誘導体 **70a** が良好な収率で得られた (Table 12).<sup>31)</sup> さらに 2 置換の炭素-炭素二重結合を有する基質 **69b-69d** に対して検討を行ったところ、それぞれ良好な収率で生成物 **70b-70d** を

与えた。本反応は、カルバメート上のアルコキシカルボニル基が炭素-炭素二重結合に移動することから、分子内のエステル転移反応と言える。

反応機構は以下のようなものと考えた (Scheme 20)。すなわち、ジルコノセン等価体が基質 **69** の炭素-炭素二重結合に付加しジルコナシクロプロパン **71** を形成する。このものが分子内のカルボニル基とカップリング反応し中間体 **72** を形成する。当初はこのものから生成物 **70c** が得られると考えたが、種々の検討よりさらにシクロプロパン化が進行し、ジルコニウム-炭素結合を持たない化合物 **73** が系内で存在していると考えられる。このものが加水分解

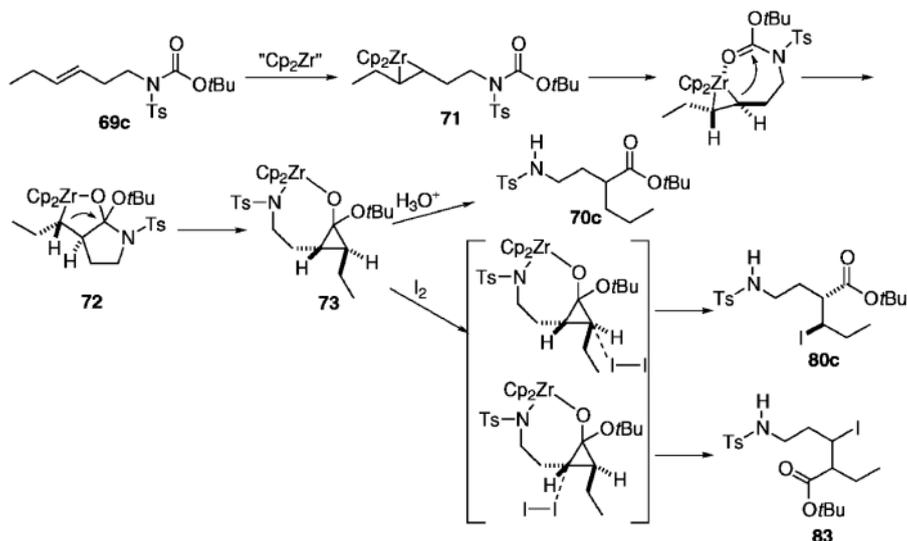
されることによりエステルが転移した生成物 **70c** を与えた機構が有力と思われる。後で述べるが、中間体のヨウ素化実験によっても 3 員環中間体の存在が支持される。

次に、4-ペンテン-1-オールより合成した Cbz 誘導体 **74** につき分子内エステル転移反応について検討したところ、6 員環中間体を經由して得られた生成物 **75** を良好な収率で与えた (Scheme 21)。一方、興味深いことに同様の化合物の Boc 体 **76** を用い反応を行ったところ 5 員環中間体を經由して得られた化合物 **77** を与えた。これは、Boc 基を有する基質 **76** の場合、ジルコニウムが内部に移動した後

Table 12. Intramolecular Ester Transfer Reaction for the Preparation of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Derivatives

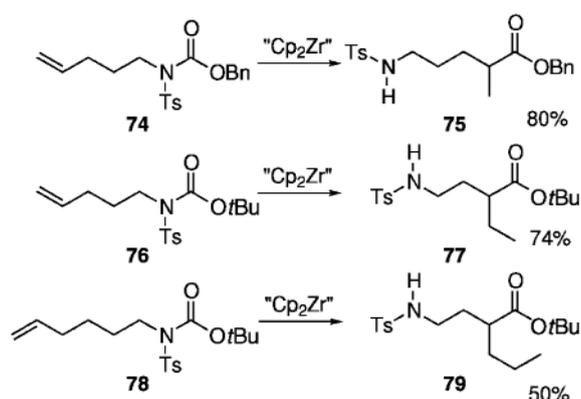
Entry	Substrate	Product	Yield (%) <sup>a)</sup>
1			95
2			71
3			56
4			82

a) Isolated yield.



Scheme 20. Possible Reaction Mechanism for Zr Mediated Intramolecular Ester Transfer Reaction

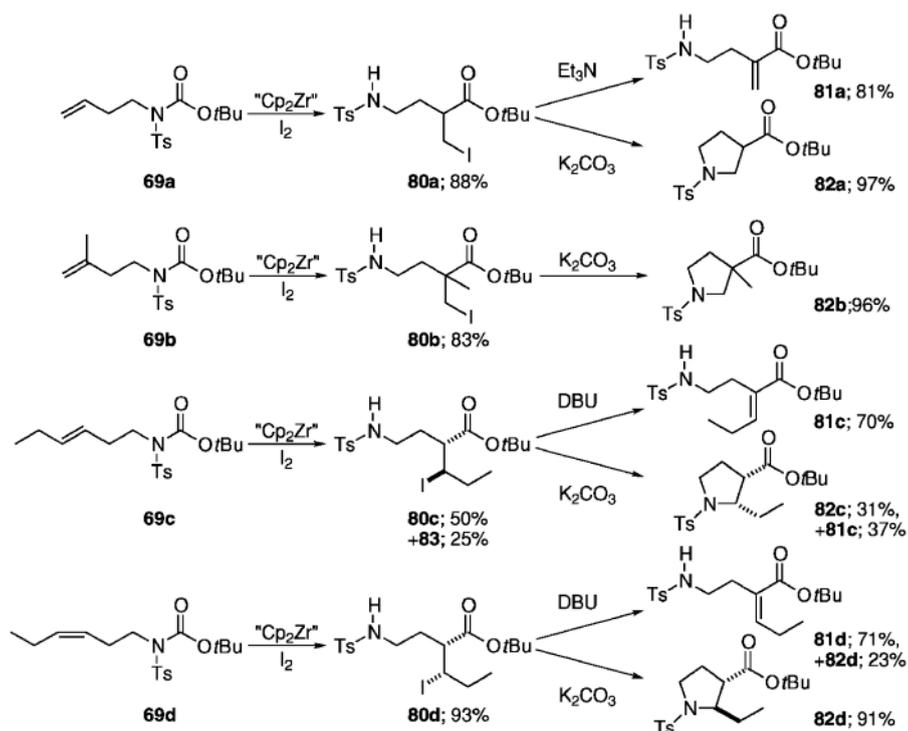
に分子内カップリング反応が進行したことによると思われる。同様に 5-ヘキセン-1-オールより合成した化合物 **78** を用い反応を行うとジルコニウムが 2 炭素分内部に移動したのち、5 員環中間体を經由して生成物 **79** を与えた。これは、先に述べた反応機構の分子内カップリング反応の際、Boc 基を用いた基質では 6 員環以上の環形成において立体障害が大きく、結果として 5 員環が形成できる位置までジルコニウムが内部に移動後、反応が進行したことによると思われる。



Scheme 21. Intramolecular Ester Transfer Reaction through Migration of Zirconium Atom

ところで、ジルコニウム-炭素結合は容易に酸素酸化、ヨウ素によるヨウ素化を受け、対応するアルコール、ヨウ素体をそれぞれ与えることが知られている。その際、ジルコニウム-炭素結合は立体特異的に他の結合に変換される。そこで、中間体の酸素酸化、ヨウ素の添加によるヨウ素化について検討した (Scheme 22)。まず、化合物とジルコニウム等価体との反応により得られた中間体に対し酸素を導入したところ、酸素酸化された生成物は全く得られなかった。次にこの中間体に対しヨウ素化について検討したところ、ヨウ素体 **80** が良好な収率で得られた。そこで、種々の基質から得られる中間体に対しヨウ素化を行ったところ、どれも良好な収率で、かつ立体特異的にヨウ素体 **80** を与えた。

次にここで得られたヨウ素体 **80** に対し、さらなる誘導を試みた。すなわち、ヨウ素体 **80** に対し、E2 脱離反応を行えば  $\alpha,\beta$ -不飽和アミノ酸誘導体 **81** が、分子内  $S_N2$  反応を行えばピロリジン-3-カルボン酸誘導体 **82** が得られる。まず、ヨウ素体 **80** をアミンで処理したところ立体特異的に脱離反応が進行し  $\alpha,\beta$ -不飽和アミノ酸誘導体 **81** を良好な収率で与えた。一方、ヨウ素体を炭酸カリウムで処理すると分子内  $S_N2$  反応が進行し、対応するピロリジン-3-



Scheme 22. Iodination of the Intermediate and Conversion of Iodide **80** to Unsaturated Ester **81** and Pyrrolidine-3-Carboxylate **82**

カルボン酸誘導体 **82** が立体特異的に得られた。そこでこれらの化合物の立体化学に基づきヨウ素体 **80** の立体化学を決定したところ、興味深い結果が明らかとなった。すなわち、**80** の立体化学は中間体 **72** のヨウ素化では説明できない。先に述べた酸素酸化が進行しないことと合わせて考察すると、中間体にはジルコニウム-炭素結合は存在せず、さらなる 3 員環形成を経て中間体 **73** が存在していると考えた (Scheme 20)。このものがヨウ素化を受ける際、炭素原子の立体反転が起こり対応するヨウ素体 **80** が Scheme 22 に示した立体化学を持って得られたと考えられる。またこの時、ヨウ素化の際の副生成物として得られた化合物 **83** はシクロプロパン環のもう一方の炭素原子がヨウ素と反応し得られたものと説明できる。以上の結果より、本反応では中間体として、シクロプロパン体 **73** の存在が有力であることが明らかとなった。また、ここで得られたピロリジン-3-カルボン酸誘導体 **82** は生理活性物質の合成素子として適用可能であると考えている。

## 6. おわりに

以上、筆者が行ってきた研究のうち今回の受賞の対象となったジルコノセン錯体を用いた新規な活性種の開発、並びに炭素-炭素結合形成反応について本論文で概観した。根岸らが開発したジルコノセン等価体 (ジルコノセン-ブテン錯体) のすぐれた発生活法を終始用い研究を行ってきたが、ジルコニウムと言う金属の持つ特性を活かした独自の種々の反応が開発できたと考えている。ここで述べた反応はすべてジルコニウムを当量用いる反応であり、今後これらの反応の中で可能なものについては、触媒的反応への発展が必要と思われる。また、 $\gamma,\gamma$ -ジアルコキシアリルジルコニウム種、並びに分子内エステル転移反応については現在、さらなる応用について検討中である。

**謝辞** 本研究は、東京薬科大学薬学部において行ったものであり、ご指導いただきました田口武夫教授、榛澤雄二助教授、さらに多くの共同研究者のご協力に厚く御礼申し上げます。また、本研究の一部は、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、ここに感謝の意を表します。

## REFERENCES

- 1) Yamamoto Y., Asao N., *Chem. Rev.*, **93**, 2207–2293 (1993).
- 2) Negishi E., Cederbaum F. E., Takahashi T., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2829–2832 (1986).
- 3) Ito H., Taguchi T., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1295–1298 (1992).
- 4) Ito H., Nakamura T., Taguchi T., Hanzawa Y., *Tetrahedron*, **51**, 4507–4518 (1995).
- 5) Ito H., Hanzawa Y., Taguchi T., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **52**, 217–225 (1994).
- 6) Ito H., *Kagaku To Kogyo*, **48**, 155–158 (1995).
- 7) Hanzawa Y., Ito H., Taguchi T., *Synlett*, 299–305 (1995).
- 8) Rousset C. J., Swanson D. R., Lamaty F., Negishi E., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5105–5108 (1989).
- 9) Hiyama T., Okude Y., Kimura K., Nozaki H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 561–568 (1982).
- 10) Ito H., Taguchi T., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7873–7876 (1992).
- 11) Ito H., Nakamura T., Taguchi T., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3769–3772 (1992).
- 12) Ito H., Taguchi T., Hanzawa Y., *J. Org. Chem.*, **58**, 774–775 (1993).
- 13) Seyferth D., Mammarella R. E., Klein H. A., *J. Organomet. Chem.*, **194**, 1–7 (1980).
- 14) Stetter H., Uerdingen W., *Synthesis*, 207–208 (1973).
- 15) Ito H., Taguchi T., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5829–5830 (1997).
- 16) Hoff S., Brandsma L., Arens J. F., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **87**, 1179–1184 (1968).
- 17) Zimmer R., *Synthesis*, 165–178 (1993).
- 18) Harada S., Taguchi T., Tabuchi N., Narita K., Hanzawa Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37**, 1696–1698 (1998).
- 19) Sato A., Ito H., Taguchi T., *J. Org. Chem.*, **65**, 918–921 (2000).
- 20) Ito H., Kuroi H., Ding H., Taguchi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6623–6624 (1998).
- 21) Ito H., Sato A., Taguchi T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3217–3220 (1999).
- 22) Ito H., Sato A., Kusanagi T., Taguchi T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3397–3398 (1999).
- 23) Sato A., Ito H., Yamaguchi Y., Taguchi T.,

- Tetrahedron Lett.*, **41**, 10239–10243 (2000).
- 24) Ito H., Hanzawa Y., Taguchi T. (unpublished result).
- 25) Ito H., Motoki Y., Taguchi T., Hanzawa Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8835–8836 (1993).
- 26) Ito H., Ikeuchi Y., Taguchi T., Hanzawa Y., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5469–5470 (1994).
- 27) Ito H., Taguchi T., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7639–7640 (1993).
- 28) Kulinkovich O. G., de Meijere A., *Chem. Rev.*, **100**, 2789–2834 (2000).
- 29) Sato F., Urabe H., Okamoto S., *Chem. Rev.*, **100**, 2835–2886 (2000).
- 30) Henry J. R., Marcin L. R., Scola P. M., Harris G. D. Jr, Weinreb S. M., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5709–5712 (1989).
- 31) Ito H., Omodera K., Takigawa Y., Taguchi T., *Org. Lett.*, **4**, 1499–1501 (2002).