

ペリ環状反応の化学とその複素環化合物合成への応用

坂本正徳,^{*,a} 川崎知己,^a 石井啓太郎,^a 田村 修^b**The Chemistry of Pericyclic Reactions and Their Application
to Syntheses of Heterocyclic Compounds**Masanori SAKAMOTO,^{*,a} Tomomi KAWASAKI,^a Keitaro ISHII,^a and Osamu TAMURA^b*Meiji Pharmaceutical University,^a 2-522-1 Noshio, Kiyose 204-8588, Japan and**Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,^b**13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-0934, Japan*

(Received May 9, 2003)

Diels–Alder reactions of benzyldenecyanomethyl-1,3-benzothiazoles **17** and -1,3-benzoxazoles **18** as 1-aza-1,3-butadienes are described. The dienes **17** and **18** featuring stabilized imine moieties in the form of heteroaromatic rings react with both electron-deficient and electron-rich dienophiles to give corresponding cycloadducts regioselectively. The cycloadditions of the intramolecular systems **34c,d** and **35c,d** proceeded smoothly via the *exo*-transition state, stereoselectively affording polycyclic compounds **36c,d** and **37c,d** in good to excellent yields. The diene systems of **17** and **18** were extended to dienes **19a-c** with ester groups at diene-4-positions. Dienes **19a-c** exhibited high Diels–Alder reactivities with electron-rich alkenes. Dienes **19a-c** also reacted with allyl alcohols **55–58** in the presence of stanoxane catalyst **53** to give cycloadducts **59–62** via transesterification and intramolecular cycloaddition. Although α -alkoxycarbonylnitrones **64** have been very attractive nitrones for the syntheses of amino acids, the nitrones **64** exist as equilibrating mixtures of (*E*)-**64** and (*Z*)-**64**. To solve this problem, three methods were explored: 1) sequential transesterification and intermolecular cycloaddition of nitrones **64** with allyl alcohols; 2) use of chiral and geometry-fixed nitronone **84**; and 3) selective activation of (*Z*)-**64** by Eu(*fod*)₃. These methods were applied to syntheses of nikkomycins, clavulanine, and β -substituted α -amino acids. The reactions of photoinduced carbonyl ylides from α,β -unsaturated γ,δ -epoxy nitriles were studied. Direct irradiation ($\lambda=254$ nm) of (*E*)-**129** led selectively to products arising from the carbonyl ylide **XXV** or the carbene intermediate **XXVI**. The carbonyl ylides generated from (*E*)-**129**, (*E*)-**139**, and (*Z*)-**143** were trapped with MeOH in the presence of amine, affording the corresponding acetals in moderate yields (Schemes 42 and 43). Photocyclization reactions of δ -hydroxyalkyl epoxy nitriles **148a-e** led to spiro acetals arising from the carbonyl ylides (Scheme 45). The photoinduced carbonyl ylides from the epoxy dinitriles **158** and **160–163** underwent 1,3-dipolar cycloaddition with enol ethers, leading to a tetrahydrofuran system (Schemes 49 and 50, Table 14). Electrocyclization of 3-butadienyndoles **184** to intermediary dihydrocarbazoles **XXXII** followed by elimination of MeOH gave 3-oxygenated carbazoles **185**, which were transformed to carbazole alkaloids hyellazole **168**, 4-demethoxycarbazomycin B **170** and carazostatin **171**, respectively. Claisen rearrangement of 3-(1-amino-1-vinyloxy)indolines derived from 3-hydroxyindolines **192** and amide acetal **193** gave indol-4-ylacetamides **194**, which was reduced to afford 4-(2-aminoethyl)indoles **198**, which has a framework of biologically active 4-substituted indole compounds. Claisen rearrangement of 3-allyloxyindoles produced *in situ* by condensation of indolin-3-ones **202** with allyl alcohols **203** and **206–211** gave 2-allylindolin-3-ones **204**, **205** and **212–220**. The domino reactions, Horner–Wadsworth–Emmons olefination of 2-allyloxyindole **233**, isomerization, and Claisen rearrangement produced 3-allylindolin-2-one **234**, which was derivatized to 3a-allylpyrrolo [2,3-*b*]indole alkaloid, flustramine C **221**. Reverse aromatic Cope rearrangement of 2-allyl-3-indolidene acetonitriles **241–243**, formed by Horner–Wadsworth–Emmons reaction of 2-allylindolin-3-ones **238–240**, afforded indoles **244–246**.

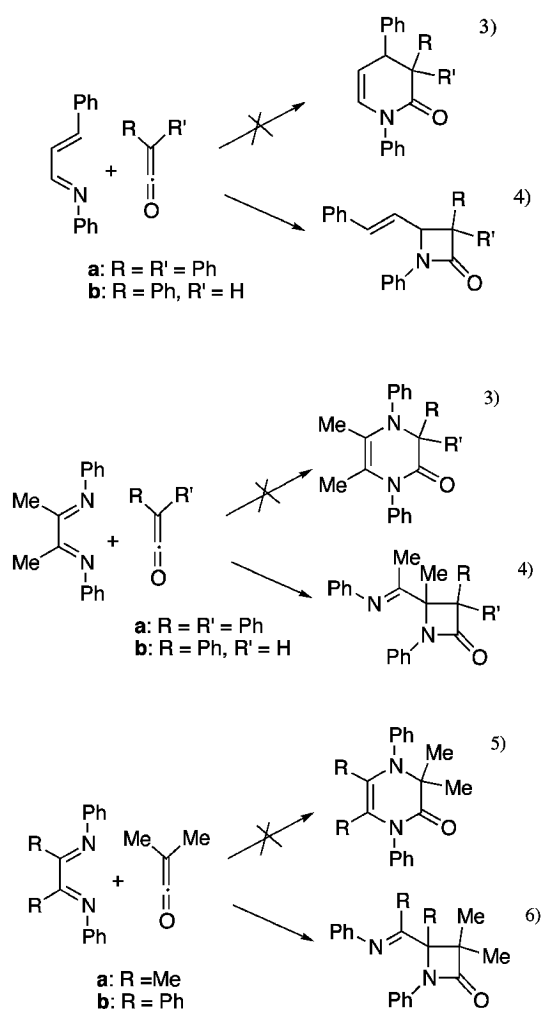
Key words—hetero Diels–Alder reaction; 1,3-dipolar cycloaddition; electrocyclization; Claisen rearrangement; Cope rearrangement

はじめに

ペリ環状反応は、反応中間体を經由せず、環状遷移状態を經由し1段階で起こる協奏反応である。環化付加反応、電子環状反応、シグマトロピー転位反応などがペリ環状反応の代表的例である。現在、これらの反応が有機合成化学上重要な合成ツールであることは周知のことである。筆者（坂本）は1967年より明治薬科大学において35年間、ペリ環状反応の化学の一端を担い、これを応用し生物活性天然物の合成を推進してきた。本総説では、その研究の経緯を1) アザジエンの Hetero Diels–Alder 反応、2) ニトロソ及びカルボニリドの 1,3- 双極子環化付加反応、3) 電子環状反応、4) シグマトロピー転位反応の順に概説する。

1. アザジエンの Hetero Diels–Alder 反応

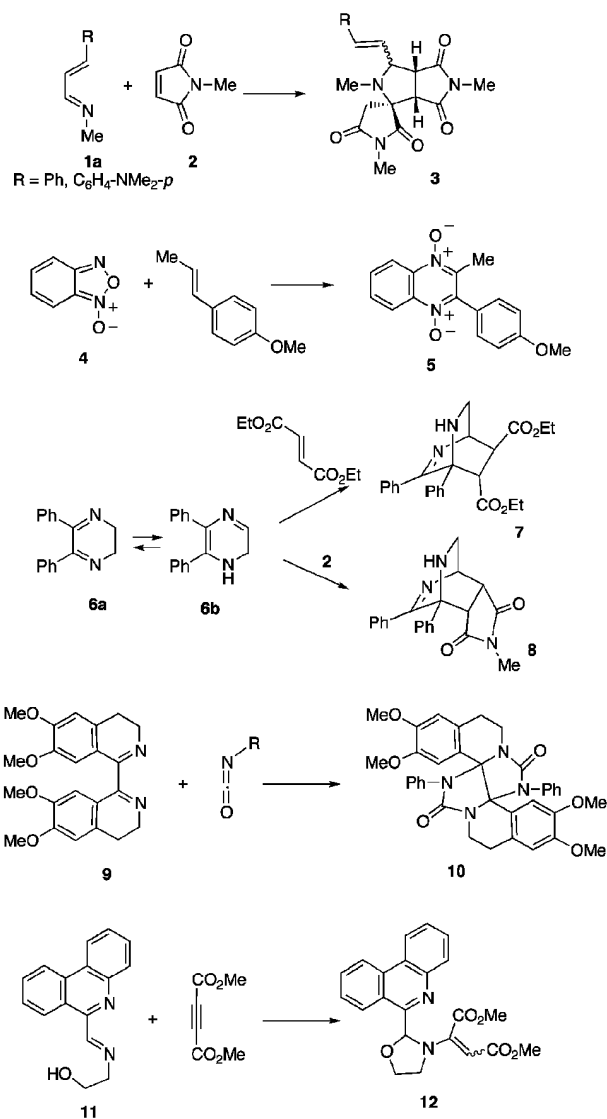
1-1. Hetero Diels–Alder 反応の草創期 アザ



Scheme 1

ジエンに対する Hetero Diels–Alder 反応は、ヘテロ環合成において大変興味を持たれ、1950 年代に入りその成功例がいくつか報告^{1,2)}されるようになった。しかし、1:1 付加体であってもその構造に疑問を持たれ、^{3,5,7)} 筆者らはこれらを追試したところ、1-アザ及び 1,4-ジアザジエンに対するジエノフィルとの反応の環化構造はほとんどに誤りがあることが判明した (Scheme 1)。^{4,6,8)}

次に 1-アザジエン **1a** とマレイミド **2** との反応ではスピロ 1:2-付加体 **3**⁹⁾ を得たが benzofrazan **4** とアネトールから 1,4-環化 dioxide **5**,¹⁰⁾ dihydropyrazine **6a** とジエノフィルとの反応では共役二重結合が移動した **6b** 型で付加した成績体 **7**, **8**^{11,12)} を得た。また、1,4-ジアザジエン **9** に対する



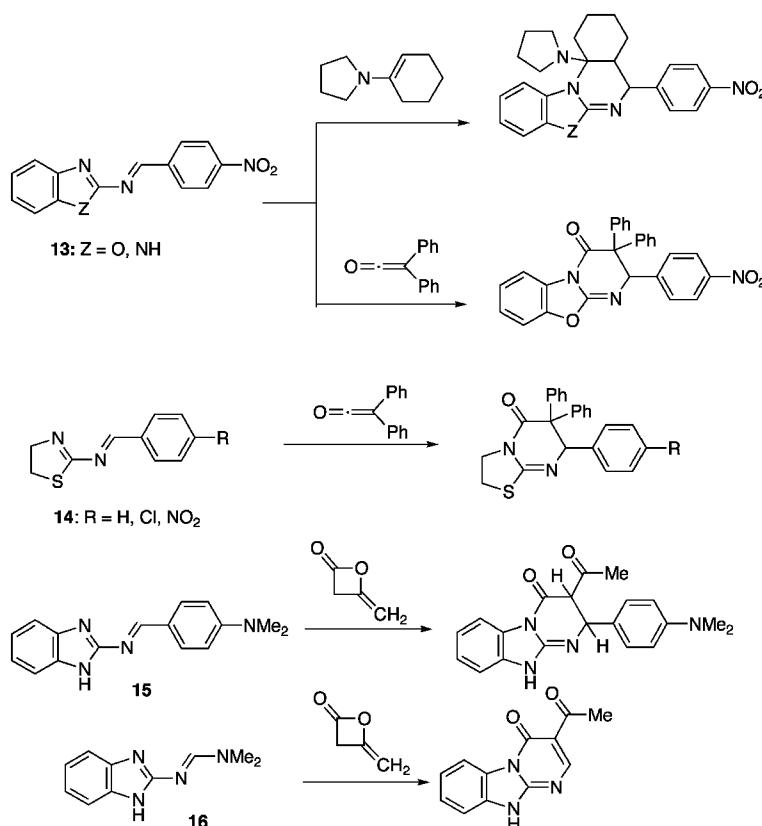
Scheme 2

イソシアナートの反応では criss-cross 付加体 **10**¹³⁾ が生成し, **11** と dimethyl acetylenedicarboxylate との反応では Michael 付加体 **12** を得たに留まった (Scheme 2).¹⁴⁾

次に, アザジエン **13—16** とエナミン,¹⁵⁾ ジフェニルケテン,^{16—18)} ジケテン^{19,20)} との 1,4-環化付加に成功した. その代表例を記す (Scheme 3).

1-2. Hetero Diels-Alder 反応の展開期 含窒素六員環構造は多くの生理活性物質に含まれる共通構造である. このような環構造の合成に最も直接的なアプローチの1つは 1-アザ-1,3-ブタジエン **1** (1-アザジエン) とオレフィン類との Diels-Alder 反応であると考えられるため **1** の Hetero Diels-Alder 反応の重要性が認識されてきた.^{21—24)} ところが, 上記でも述べたように従来, 1-アザジエンそのもの **1a, b** とジエノフィルとの Diels-Alder 反応は一般に困難であった. その理由としては, 1) 1-アザジエン自身のイミン部分がエナミンとの互変異性や加水分解などにより比較的不安定であること, 2) 1-アザジエンのジエンとしての活性が弱いこと, 3) 生成物がエナミン構造を持つため不安定である

ことなどが考えられる.²⁵⁾ これらの問題を解決するために 1980 年代の初頭から種々の 1-アザジエンが工夫された. それらの中でも 1-アシル誘導体 **1c**,^{26—32)} 1-スルホニル誘導体 **1d**,^{33—38)} 1-ジメチルアミノ誘導体 **1e**,^{39—45)} 1-フェニル誘導体 **1f**^{46—48)} は特に重要なものである. 1-アシル誘導体 **1c** や 1-スルホニル誘導体 **1d** は電子豊富なジエノフィルとよく反応する傾向があり (inverse-type Diels-Alder 反応), 1-ジメチルアミノ誘導体 **1e** は電子欠乏性のジエノフィルとよく反応する傾向がある (normal-type Diels-Alder 反応). また, 1-フェニル誘導体 **1f** は両方の型のジエノフィルと反応する. これまでに 1-アザジエンの 2 位に電子求引基を導入するとその反応活性が著しく高まることが報告されていたが,^{29,30,34,36,38)} ジエン 3 位への電子求引基の導入はほとんど検討されていなかった.³⁶⁾ さらに, 1-アザジエンのイミン部分の安定性を高めることを意識的に行っている報告もなかった. 筆者らはこれらの点を考慮し, **17—19a,b** のような 1-アザジエン系を用いることにした. すなわち, これらのジエンのイミン部分は含窒素芳香環に組み込まれることによ



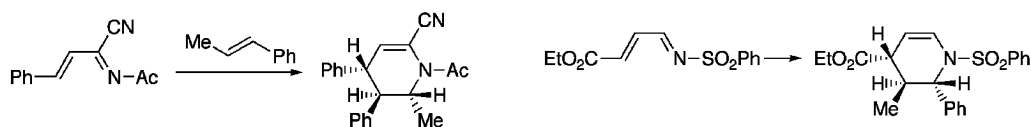
Scheme 3

endo-選択性は軌道の二次的な相互作用の結果と思われる。Table 1の結果からベンズチアゾール誘導体 **17**の反応活性はベンズオキサゾール誘導体 **18**よりも高いことが明らかとなった。また予想外に、より電子求引性の高い置換基をベンゼン環の *p*-位に持つジエンの方が反応活性が高いことも明らかとなった。

次に、ジエンと anethole (**24**)との Diels-Alder 反応について検討した。反応は 120°C で円滑に進行し、対応する Diels-Alder 付加体 **28a-e**, **29a-e** を与えた。結果を Table 2 にまとめた。得られた付加体

の regio 選択性は 1-acetyl-2-cyano-4-phenyl-1-azabuta-1,3-diene と β -methylstyrene との反応で得られる付加体と逆であり、³⁰⁻³² 4-ethoxycarbonyl-1-phenylsulfonyl-1-azabuta-1,3-diene の反応で得られる生成物と同様であった (Scheme 5)。³⁶ また、得られた付加体 **28** 及び **29** の立体構造に関しては、**24** の芳香環に対して *endo* の立体化学を有している。

最後に、1-アザジエン **17** 及び **18** と 2,3-dihydropyran (**25**) との反応を検討したが、この反応は上記のジエノフィル **23** 及び **24** を用いる場合よりも高温を必要とした (Table 3)。すなわち、ジエン



Scheme 5

Table 2. Diels-Alder Reaction of the Dienes **17**, **18** with Anethole (**24**)^{a)}

The reaction scheme for Table 2 shows a diene with a cyano group and a substituent X (S or O) reacting with anethole (**24**) to form a bicyclic product with a cyano group, a substituent X, and a phenyl group. The products are labeled **28** (X = S) and **29** (X = O). The stereochemistry is shown with wedges and dashes.

Entry	Diene	Product (Y)	Yield (%)	Entry	Diene	Product (Y)	Yield (%)
1	17a	28a (OMe)	42	6	18a	29a (OMe)	45
2	17b	28b (Me)	57	7	18b	29b (Me)	63
3	17c	28c (H)	77	8	18c	29c (H)	69
4	17d	28b (Cl)	76	9	18d	29d (Cl)	79
5	17e	28e (NO ₂)	75	10	18e	29e (NO ₂)	63

^{a)} All the reactions were carried out using 2 eq. of **24** at 120°C.

Table 3. Diels-Alder Reaction of the Dienes **17**, **18** with 3,4-Dihydro-2H-Pyran (**25**)^{a)}

The reaction scheme for Table 3 shows a diene with a cyano group and a substituent X (S or O) reacting with 3,4-dihydro-2H-pyran (**25**) to form two bicyclic products: an *endo* product (**30**, X = S; **31**, X = O) and an *exo* product. The stereochemistry is shown with wedges and dashes.

Entry	Diene	Product (Y)	Yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>	Entry	Diene	Product (Y)	Yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>
1	17a	30a (OMe)	34	1 : 1	6	18a	31a (OMe)	30	2 : 1
2	17b	30b (Me)	49	1 : 1.5	7	18b	30b (Me)	49	6 : 1
3	17c	30c (H)	39	1.3 : 1	8	18c	31c (H)	56	1.3 : 1
4	17d	30d (Cl)	41	1 : 1.2	9	18d	31d (Cl)	31	4.2 : 1
5	17e	30e (NO ₂)	46	1 : 1.6	10	18e	31e (NO ₂)	30	1 : 2

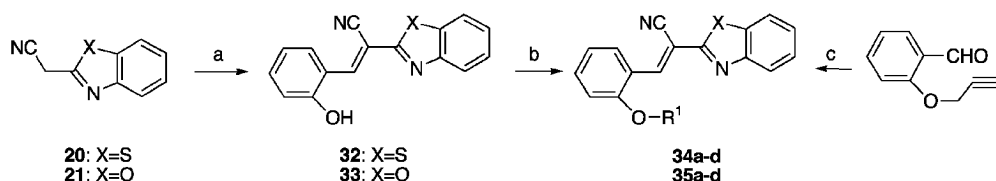
^{a)} All the reactions were carried out at 190°C using **25** as a solvent in a sealed tube.

と過剰の **25** とを封管中 190°C で加熱すると, *endo*-**30** 及び *exo*-**30** と *endo*-**31** 及び *exo*-**31** がジアステレオマーの混合物としてそれぞれ得られた。

1-2-1-b. 2-(2-Allyloxybenzylidene) (Cyano)Methyl-1,3-Benzazole の分子内 Diels-Alder 反応 上記の分子間 Diels-Alder 反応の結果を基に, この反応の分子内反応への展開を試みた。分子内反応の基質 **34a-d** 及び **35a-d** は Scheme 6 に示す方法により合成した。

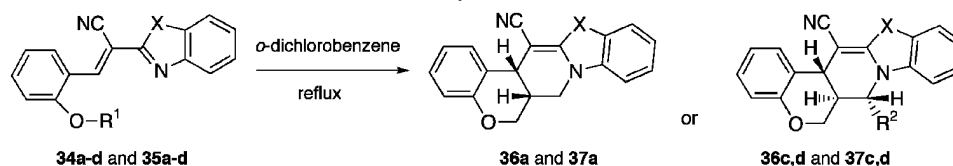
得られた 8 種類の基質 **34a-d** 及び **35a-d** の分子内 Diels-Alder 反応について *o*-dichlorobenzene 中加熱還流条件で検討した (Table 4)。基質 **34a** 及び **35a**

を加熱すると **36a** 及び **37a** を与えた (entries 1 and 5)。この際 Claisen 転位を経たクマリン誘導体 **38** 及び **39** も副生した (Scheme 7)。アセチレン誘導体 **34b** 及び **35b** の反応活性は極めて低く, 環化付加体を全く与えなかった (entries 2 and 6)。一方, 電子供与基をオレフィン部分に持つ基質の場合は円滑に分子内 Diels-Alder 反応が進行して対応する付加体が収率よく得られることがわかった。すなわち, 基質 **34c,d** 及び **35c,d** の分子内 Diels-Alder 反応は短時間で完結し対応する *trans* で縮環した付加体 **36c,d** 及び **37c,d** を与えた。これらの付加体 **36a** 及び **37a** は遷移状態 **I** を経由した生成物であり,

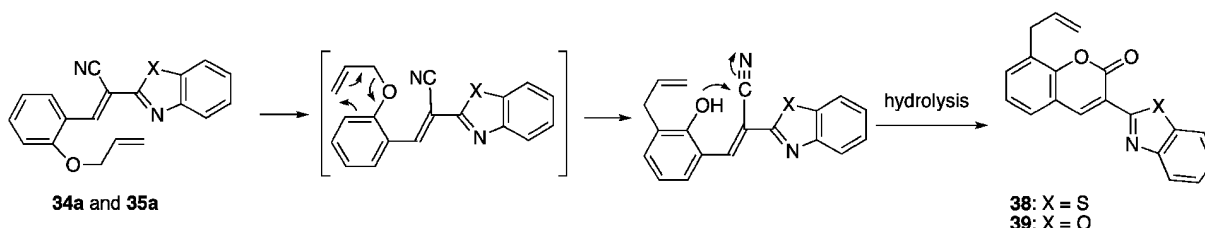


Reagents and conditions: (a) salicylaldehyde, Et₃N, EtOH, **32** (97%), **33** (94%); (b) allyl bromide for **34a** and **35a**, crotyl bromide for **34c** and **35c** or cinnamyl bromide for **34d** and **35d**, K₂CO₃, acetone, reflux, **34a** (62%), **34c** (59%), **34b** (46%), **35a** (60%), **35c** (46%), **35d** (35%); (c) **20** or **21**, Et₃N, EtOH, **34b** (66%), **35b** (68%)

Scheme 6

Table 4. Intramolecular Cycloaddition of **34a-d** and **35a-d**

Entry	Starting substrate	Reaction time	Cycloadduct	Yield (%)
1	34a : X=S, R ¹ =CH ₂ -CH=CH ₂	3 h	36a	19
2	34b : X=S, R ¹ =CH ₂ -C≡CH	50 h	—	—
3	34c : X=S, R ¹ =(<i>E</i>)CH ₂ -CH=CHMe	40 min	36c R ² =Me	62
4	34d : X=S, R ¹ =(<i>E</i>)CH ₂ -CH=CHPh	20 min	36d R ² =Ph	90
5	35a : X=O, R ¹ =CH ₂ -CH=CH ₂	3 h	37a	21
6	35b : X=O, R ¹ =CH ₂ -C≡CH	50 h	—	—
7	35c : X=O, R ¹ =(<i>E</i>)CH ₂ -CH=CHMe	30 min	37c R ² =Me	72
8	35d : X=O, R ¹ =(<i>E</i>)CH ₂ -CH=CHPh	30 min	37d R ² =Ph	94



Scheme 7

36c,d 及び **36c,d** は遷移状態 **II** を経由した生成物である (Fig. 3).

得られた結果から以下のことが考察できる. すなわち, アセチレンをジエノフィルとして持つ基質 **34b** 及び **35b** はエチレンをジエノフィルとして持つ基質 **34a** 及び **35a** よりも反応性が低い. これは一般に, アセチレンの HOMO の方がエチレンの HOMO よりもエネルギー順位が低いと思われる. 筆者らの反応とは対照的に **34b** や **35b** の *N*-ジメチルアミノ類縁体 **40** は速やかに Diels-Alder 反応を起こし (normal Type Diels-Alder 反応), **41** を与える (Scheme 8).⁴³⁾ また, 電子求引性のシアノ基を持たない **34a** の類縁体は Diels-Alder 反応を全く起こさなかった. これらの事実は筆者らの Diels-Alder 反応は逆電子要請型であることを示唆している. 実際に分子内のジエノフィル末端に電子供与基であるメチル基やフェニル基を導入した基質 **34c,d** 及び **35c,d** では短時間で反応が終了し, 高収

率で分子内環化付加体を与えた. 化合物 **36d** と **37d** の高い *exo* 選択性は軌道の 2 次的な相互作用によると思われるが, **36c** と **37c** の *exo* 選択性の理由についてはよくわかっていない.

以上, 述べたように安定な 1-アザジエンとしての benzylidene (cyano) methylazole の新規な Diels-Alder 反応を開発した.

1-2-2. 4-エトキシカルボニルジエン 19 の分子間及び分子内 Diels-Alder 反応⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 上記のように benzylidene (cyano) methylazole の新規な Diels-Alder 反応を開発したが, この研究過程でジエン 4 位のフェニル基の *p*-位に電子求引基を持つ **17** の反応性が高いことを見出した. この結果に基づき, **17c** のジエン 4 位のフェニル基を電子求引基であるエステル基に置換したジエン, すなわち ethyl (*E*)-3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-3-cyanopropenoate (**19a**) の LUMO を半経験的な分子軌道法により計算した (Table 5). その結果, **19a** の方が低い LUMO を持

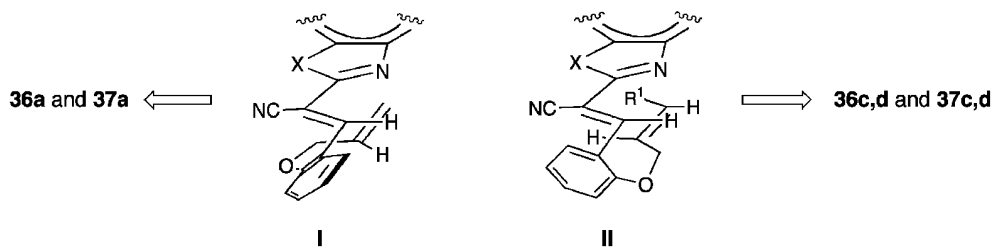
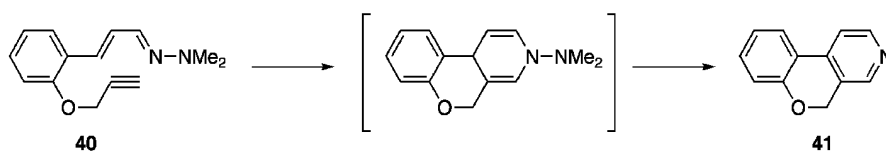


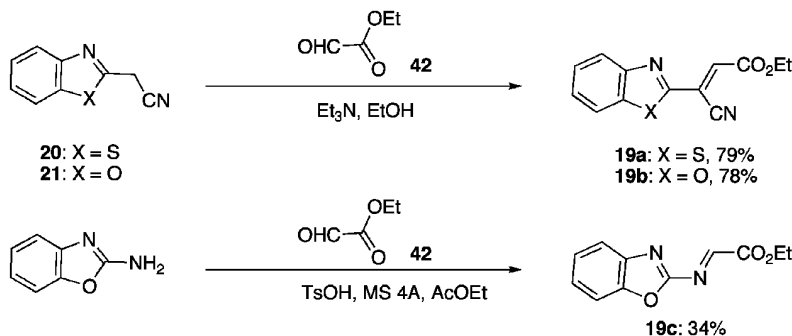
Fig. 3



Scheme 8

Table 5. Lowest Unoccupied Molecular π Orbital (LUMO) of **17c** and **419a**: PM3 Results

Diene	E (eV)	Coefficients			
		N1	C2	C3	C4
17c	-1.4	0.32	-0.35	-0.23	0.41
19a	-1.8	0.36	-0.36	-0.34	0.45



Scheme 9

ち、C4位の係数も大きいことが明らかとなり、**19a**は逆電子要請型のジエンとしての反応活性が高いことが期待された。実際に**19a**及びその類縁体**19b**、さらに**19b**のジエンC3を窒素に置換したジアザジエン**19c**を合成し、そのDiels-Alder反応を検討したところ、**19a-c**は高い反応活性を示すことが明らかとなった。以下にその概要を述べる。

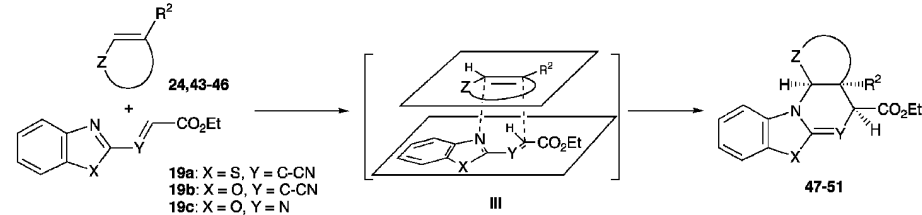
1-2-2-a. Ethyl (*E*)-3-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-3-cyanopropenoateの分子間Diels-Alder反応 出発物質となるジエン**19a**及び**19b**はトリエチルアミン存在下アセトニトリル誘導体**20**とethyl glyoxylate (**42**)との縮合反応で容易に合成できた。また、ジアザジエン**19c**は2-aminobenzoxazoleと**42**から合成した (Scheme 9)。これらのジエン**19a-c**は安定な結晶であり、空气中、室温で数ヶ月間保存可能である。


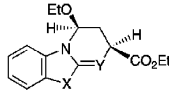
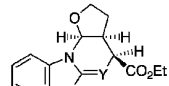
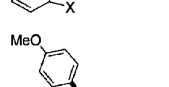

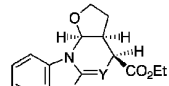
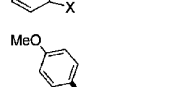
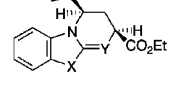
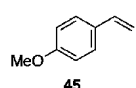
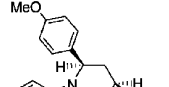
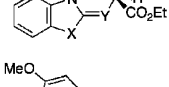
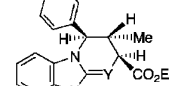
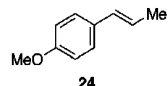
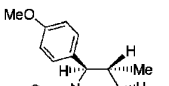
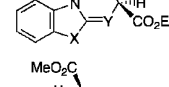
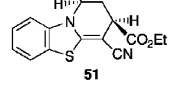

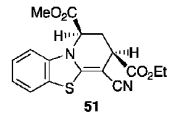
次に、**19a-c**と電子供与性ジエノフィル**43—45**、**24**及び電子求引性ジエノフィル**46**との反応を検討した (Table 6)。ジエン**19a**の反応活性は著しく高く、各種ジエノフィルとDiels-Alder反応を起こし、regio及びendo選択的に反応し、遷移状態(III)を経て対応する付加体を高収率で与えた。すなわち、**19a**を10当量の**43**とジクロロメタン中で攪拌すると反応は円滑に進行し、endo環化付加体**47a**を高い選択性で与えた (entry 1)。環状ビニルエーテル**44**との反応はやや高い温度を必要としたが、反応は同様に進行してendo環化付加体**48**を高収率で与えた (entry 4)。同様に、電子供与性の芳香環を持つオレフィン**45**及び**24**も同様に反応し、endo環化付加体**49**及び**50**のみを与えた (entries 7 and 10)。これらの反応に対してジエン**19a**と10当量の**46**との反応は100°Cで56時間反応させても付加体

(**51**)は31%得られるのみで、そのendo選択性も1.9:1と低いものであった。これはこのジエン**19**が逆電子要請型であることを示している。ジエン**19b**及び**19c**もジエノフィル**43—45**及び**24**と反応して対応する付加体**47—50b**及び**47—50c**を与えた。反応を検討したジエン**19a-c**の中で、**19a**と**19b**の反応活性はほぼ同程度であり、**19c**の反応活性はやや低いことが明らかとなった。

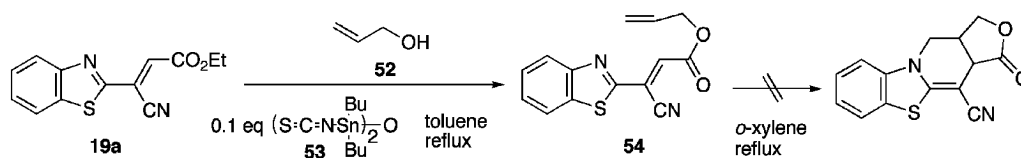
1-2-2-b. ジエン19とアリルアルコール類の連続的なエステル交換、分子内環化付加反応 分子内Diels-Alder反応は1工程で位置及び立体選択的に多環式化合物を合成できるため、種々の炭素骨格の強力な構築法である。ジエン**19a-c**とオレフィン類の分子間反応の結果を基に、この反応をエステル部分をリンカーとした分子内反応に応用することとした。その手法としては、ニトロンの分子内反応で見出した連続的なエステル交換、分子内環化付加反応(2-1-1)を採用した。まず、この反応を単純なアリルアルコール**52**に適用した (Scheme 10)。しかし、**19a**と**52**とをトルエン中、触媒量のジスタノキサン触媒**53**存在下、加熱還流してもエステル交換した生成物**54**が得られるのみであった。化合物**54**の反応性は著しく低くo-キシレン中還流しても分子内Diels-Alder付加体は全く得られなかった。

このジエン系の求電子的な性質を考慮して、より電子供与性のアリルアルコール**55—58**を用いて反応を試みた (Table 7)。これらの反応のいずれもcisに縮環したラクトン**59—62**を与えた。ジエン**19a-c**と**55**や**56**の反応は環化付加体**59a-c**や環化付加体**60a-c**をそれぞれ与えた。オレフィンの幾何構造が生成物に反映されていることから、これらの分子内反応は協奏的に進行していることを示してい

Table 6. Intermolecular Diels–Alder Reactions of **19** with Dienophiles (**24**, **43**–**46**)


Entry	Dienophile	Dieno- phile	Conditions	Yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>	Product ^{a)}
1		19a	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 5 h	98	10 : 1	 47a : X=S, Y=C-CN
2		19b	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 27 h	82	3 : 1	 47b : X=O, Y=C-CN
3		19c	CH ₃ CN, 80°C, 2 h	66	1 : 1.5	 47c : X=O, Y=N
4		19a	(ClCH ₂) ₂ , 50°C, 5 h	87	single isomer	 48a : X=S, Y=C-CN
5		19b	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 19.5 h	79	single isomer	 48b : X=O, Y=C-CN
6		19c	toluene, 110°C, 2 h	25	3 : 1	 48c : X=O, Y=N
7		19a	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 24 h	98	single isomer	 48a : X=S, Y=C-CN
8		19b	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 4 h	98	single isomer	 49b : X=O, Y=C-CN
9		19c	toluene, 110°C, 4 h	70	single isomer	 49c : X=O, Y=N
10		19a	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 14 h	76	single isomer	 50a : X=S, Y=C-CN
11		19b	CH ₂ Cl ₂ , r.t., 21 h	93	single isomer	 50b : X=O, Y=C-CN
12		19c	neat, 110°C, 4 h	55	7.6 : 1	 50c : X=O, Y=N
13		19a	toluene, 100°C, 56 h	31	1.9 : 1	 51

^{a)} The structures of only the *endo*-products are represented.



Scheme 10

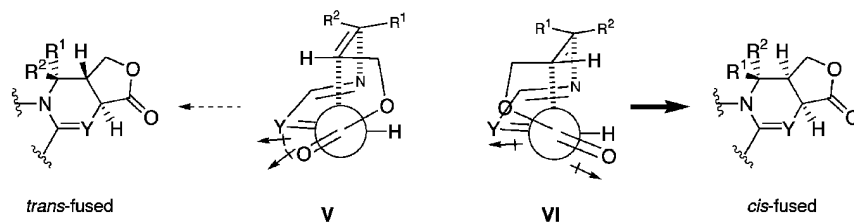
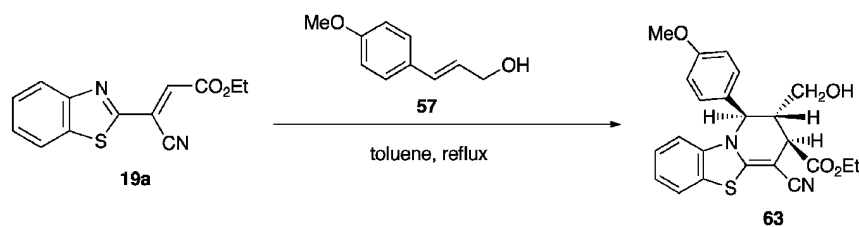
る。また、予想通り電子供与性のアリルアルコール **57** 及び **58** は **19a-c** とよりスムーズに反応し、**61a-c** 及び **62a-c** を与えることからこの分子内反応も逆電子要請型の反応であることがわかった。**57** と **19a** のスズ触媒 **53** 存在下での反応とは対照的に、**57** と **19a** とを無触媒で反応させると **61** とは逆の立体化学を持つ **63** が得られた (Scheme 11)。したがって、環化付加体 **59**–**62** の生成は分子間 Diels–Alder 反応に続くラクトン化ではなく、エステル交換で生じた中間体 **IV** が分子内 Diels–Alder 反応したものである。

上記のように、本連続的な反応はオレフィンの幾何構造に無関係に *cis* に縮環したラクトンを与える。これらの立体化学は2つの遷移状態モデル **V** 及び **VI** を考慮することにより説明できる (Fig. 4)。すなわち、側鎖が *exo* の遷移状態モデル **V** では環形成の際にひずみが掛かり、しかもシアノ基や窒素原子とカルボニル基との間に静電反発を生じる。したがって、中間体 **IV** は **VI** を経て分子内 Diels–Alder 反応を起こし、*cis* に縮環したラクトンを与えるものと考えられる。一般に、分子内環化付加反応は分子間環化付加反応よりも緩和な条件で進

Table 7. Tandem Transesterification and Intramolecular Cycloaddition of **19** with Allyl Alcohols

19a: X = S, Y = C-CN
19b: X = O, Y = C-CN
19c: X = O, Y = N

Entry	Allyl alcohol	Diene	Reaction time	Yield (%)	Product
1		19a	26 h	49	
2		19b	10 h	28	
3		19c	10 h	44	
4		19a	28 h	35	
5		19b	11 h	80	
6		19c	4.5 h	69	
7		19a	10 h	49	
8		19b	5 h	67	
9		19c	2 h	37	
10		19a	4 h	84	
11		19b	10.5 h	77	
12		19c	7.5 h	70	

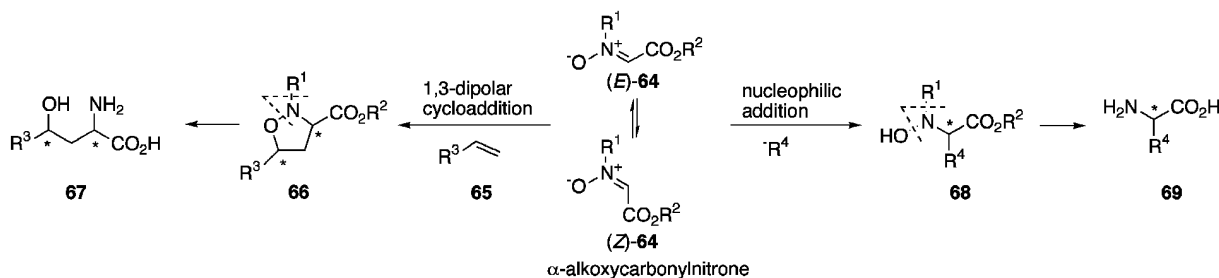


行する。ところが、本分子内反応は **19** の分子間反応よりも高温を必要とする。このことは遷移状態モデル **VI** のコンフォメーションを考慮することにより説明できる。すなわち、**VI** のジエンの π 系はエステル基のカルボニル基の π 系に対してねじれている。

る。そのために 1-アザジエン系とエステル基との共役が阻害され、その求電子活性が低下したためと考えられる。

2. 1,3-双極子環化付加反応

2-1. α -アルコキシカルボニルニトロンの 1,3-



Scheme 12

双極子環化付加反応 ニトロンのα位にエステル基を有するα-アルコキシカルボニルニトロン **64** はその構造から、光学活性なα-アミノ酸合成法の有用なシントンへとなる可能性を持っている (Scheme 12)。すなわち、ニトロン **64** とオレフィン類 **65** との 1,3- 双極子環化付加反応^{57,58)} で得られるイソキサゾリジン **66** の窒素-酸素結合を開裂させればγ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体 **67** が得られ、ニトロン **64** に求核体を付加⁵⁹⁾ させるとα-アミノ酸誘導体 **68** 及び **69** が得られる。しかしながら、ニトロン **64** は通常溶液中で (E)-**64** と (Z)-**64** の平衡混合物として存在することが知られており、⁶⁰⁻⁶³⁾ 幾何構造に起因する異性体の混合物を生成物として与えてしまうため、⁶⁴⁾ これまで立体選択的なα-アミノ酸合成に用いることは難しかった。しかし、このことは逆にこのニトロンの幾何異性体に由来する問題を解決すれば、新しいα-アミノ酸の不斉合成法を開発できることを意味する。そこで、1) 分子内環化付加反応を用いることにより (Z)-型から反応させる方法、2) ニトロン **64** の幾何構造を (E)-型に環で固定する方法、3) キレートにより、(Z)-型を活性化する方法を考案した。以下これらの方法を概説する。なお、金政らは MgBr₂ とアリルアルコールのキレーションを用いて、⁶⁵⁾ 片桐らは五員環のニトロンを用いて、⁶⁶⁾ 福本らは水素結合を用いて、⁶⁷⁾ 宇梶らはエステルをアミドとすることにより、⁶⁸⁾ それぞれこの問題の解決を図っている。

2-1-1. 分子内環化付加反応を用いる方法⁶⁹⁻⁷³⁾

2-1-1-A. α-アルコキシカルボニルニトロンとアリルアルコールとの連続的なエステル交換分子内環化付加反応⁶⁹⁻⁷¹⁾ ニトロン **64** とアリルアルコール **70** とから、エステル交換用の触媒⁷⁴⁻⁷⁷⁾ を用いることにより、連続的にエステル交換、ニトロンの

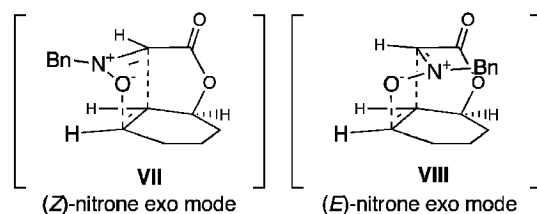


Fig. 5

E,Z-異性化、分子内環化付加を起こし、一挙に分子内環化付加体 **71** を与えることを見出した。^{69,70)} 反応を速やかに進行させるためには、アリルアルコール **70** を過剰量用いるか (Method A)、1.5 当量程度にして、エステル交換反応により生じるメタノールをトラップするためにモレキュラーシーブを共存させるとよい (Method B)。モレキュラーシーブを加えれば、触媒として TiCl₄, Ti(OⁱPr)₄, (SCNⁿBu₂Sn)₂O のいずれを用いても反応は円滑に進行する。Scheme 13 にはニトロン **64b** を用いた結果を示した。

この連続的な反応は通常の環化付加反応と同様にオレフィンの幾何構造が生成物に反映される。すなわち、(E)-アルコール **70b** からは **71b** のみが (Z)-アルコール **70c** から **71** のみが得られる。(Z)-ニトロンから環化付加していることは計算化学からも支持された。ニトロン **64a** とアルコール **70e** との反応における環化付加段階の遷移状態を 3-21G*レベルで計算した結果、(Z)-ニトロンから環化付加する遷移状態 **VII** は (E)-ニトロンから環化付加する遷移状態 **VIII** よりも約 9.6 kcal/mol 安定であることが示された (Fig. 5)。²²⁾

(Z)-ニトロンから環化付加することと、エステル交換が平衡反応であることを利用するとアリルアルコールの (Z)-体と (E)-体の混合物から (Z)-

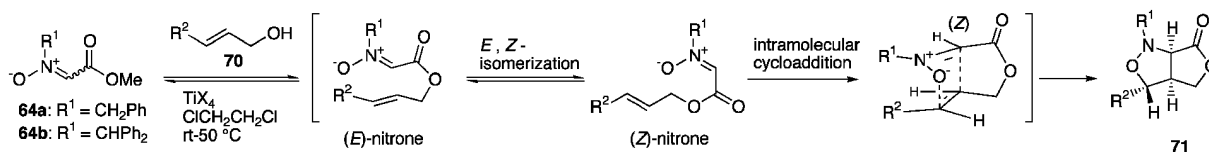
体を優先的に反応させることができる。クロチラルアルコールの例を示した (Scheme 14)。ニトロン **64b** とアルコール **70f** ($E:Z=86:14$) を反応させると少ない方の (Z)-**70f** から環化付加した成積体 cis -**71f** が優先的 (93:7) に得られた。

このことは、ニトロン **IX** と **X** とがエステル交換を介して平衡にあり、**XI** からの環化付加反応はジフェニルメチル基とメチル基との立体障害のため進行し難くなり、反応は遷移状態 **XII** を介して主に

進行し、 cis -**71f** を優先的に与えたためと考えられる (Scheme 15)。

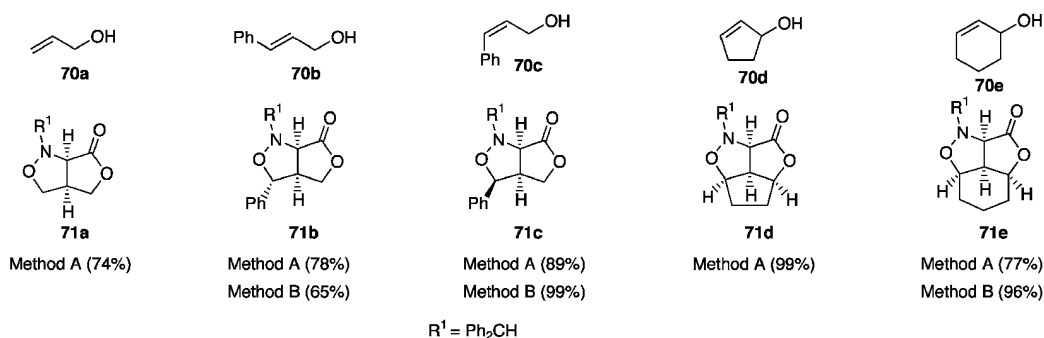
連続するエステル交換、分子内環化付加反応はエステルを2つ有するニトロン **72** に対しても同様に進行する。⁷¹⁾ 反応例を Scheme 16 に示した。環化付加体 **73** は α -置換- α -アミノ酸の合成に利用できるものと思われる。

2-1-1-B. α -アリルオキシカルボニルニトロンのジアステレオ面の選択性^{72,73)} 先の連続的なエス

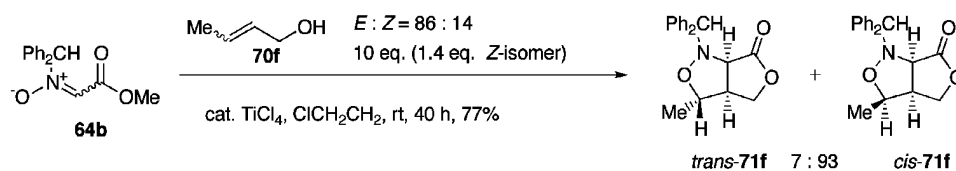


Method A: allyl alcohol (5 eq.), $Ti(O^iPr)_4$ (1 eq.)

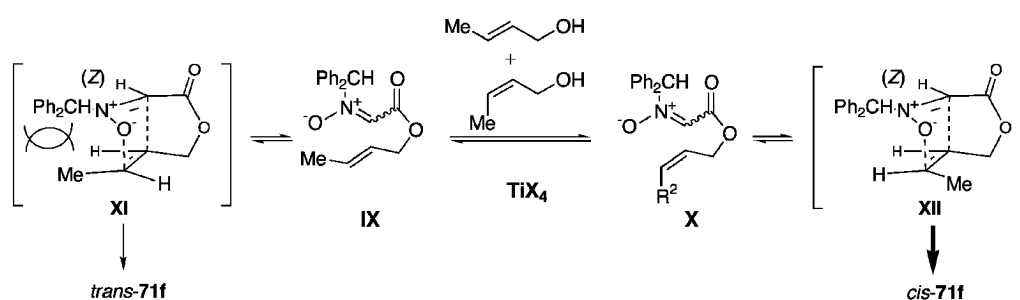
Method B: allyl alcohol (1.5 eq.), $TiCl_4$ (0.1 eq.), MS 4A



Scheme 13



Scheme 14



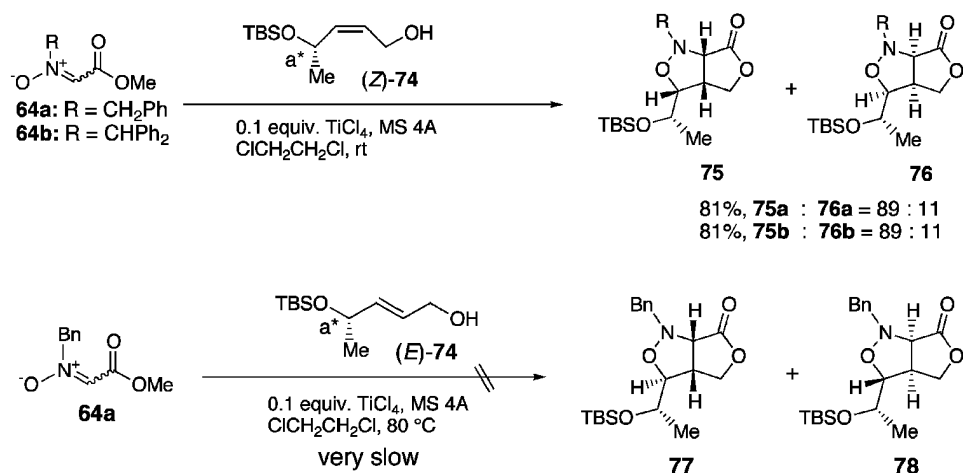
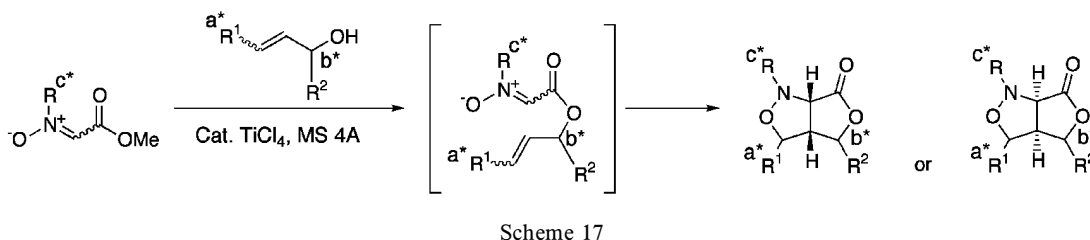
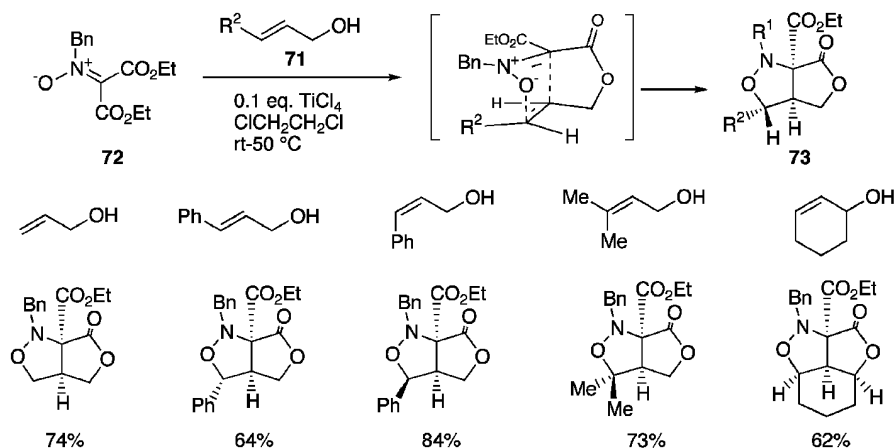
Scheme 15

テル交換分子内環化付加反応を用いてジアステレオ面選択性よく光学活性な環化付加体を得ようとする場合、不斉点を導入する箇所は a^* - c^* の 3 ヲ所ある。そこで、これらが環化付加に及ぼす影響を調べることとした (Scheme 17)。

まず、オレフィン側鎖の外側にある不斉要素 a^* の影響を調べた。ニトロソ **64a** や **64b** と (*Z*)-**74** との反応を調べた結果、いずれの反応も **75** を優先的に与えた。また、ニトロソ **64a** と (*E*)-**74** との反応

は大変に遅く 80°C に加熱しても完結しなかった (Scheme 18)。

これらの選択性や反応活性の違いは遷移状態を考慮することで説明できる。すなわち、(*Z*)-**74** を用いた場合において、A-strain^{78,79} を最小にした遷移状態は **XIII** と **XIV** が考えられる。遷移状態 **XIV** には TBS 基に起因する立体障害や酸素原子同士の静電反発⁸⁰ がある。したがって、反応は主に遷移状態 **XIII** を経由して進行し、**75** を主生成体として与



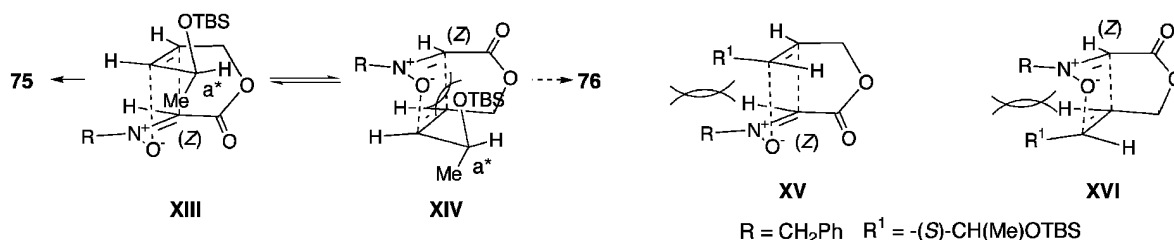
えたものと考えられる。一方、(E)-74を用いた場合には、いずれの遷移状態 **XV** 及び **XVI** もニトロンの窒素原子上の置換基 **R** とオレフィン置換基 **R¹** との間に立体障害を生じるために反応が遅くなったものと考えられる (Scheme 19)。

先のアリルアルコールの幾何構造を区別する手法をニトロン **64b** と光学活性な 1 級アリルアルコール **74** (E : Z = 1 : 1) に用いると、反応は完璧にアルコールの幾何構造を区別し、(Z)-74 から反応した生成物 **75b** 及び **76b** のみを与えた (Scheme 20)。

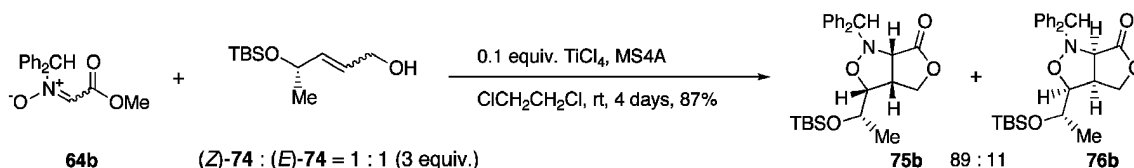
次に、第 2 級アリルアルコールを用いて反応を行った。この場合、(Z)-79 を用いるとニトロンの窒素原子上の置換基とは無関係に、反応は **80** を優先的に与えた (Table 8)。この結果は遷移状態 **XVII**

と **XVIII** を考慮することで説明できる。遷移状態 **XVIII** には A-strain に起因する立体障害がある。したがって、反応は **XVII** を経由して進行し、**80** を優先的に与えたものと考えられる (Scheme 21)。

一方、(E)-79 を用いた場合にはニトロン **64** の窒素原子上の置換基 **R¹** に大きく影響を受ける。不斉を持たないニトロン **64a** の反応は **83a** をわずかに優先して与える。(R)-1-フェニルエチル基を有するニトロン **64c** を用いた場合には立体選択性が逆転し、**82c** を主成績体として与える。(S)-1-フェニルエチル基を有するニトロン **64d** を用いると高い立体選択性で **83d** を与えた。これらの現象も遷移状態 **XIX** 及び **XX** を考慮することで説明できる。ニトロン **64a** を用いた場合に **83a** がわずかに優先したこ



Scheme 19



Scheme 20

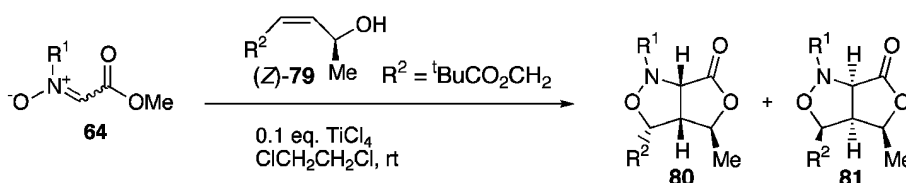
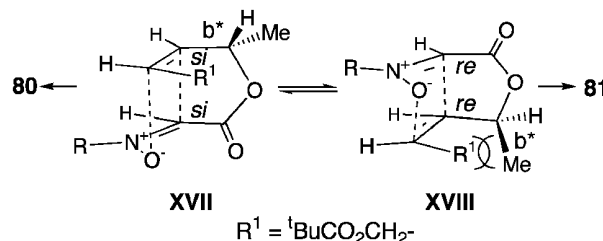


Table 8.

Run	Nitron 64 (R¹)	Yield (%)	Ratio 80 : 81
1	a : CH ₂ Ph	quant.	95 : 5
2	b : CHPh ₂	quant.	95 : 5
3	c : (R)-CH(Me)Ph	quant.	93 : 7
4	d : (S)-CH(Me)Ph	quant.	92 : 8



Scheme 21

ニトロン (5*R*)-**84** と種々のオレフィン類との環化付加反応を検討した。Table 10 に主な結果を示した。ニトロン (5*R*)-**84** の反応活性は高く、いずれの反応も室温から 60°C 程度で進行する。立体選択性に関しては、1-置換オレフィンの反応は立体異性体の混合物を与えるが (entry 1)、1,1-ジ置換オレフィン (entry 2) や環状オレフィン (entry 3、

4) は単一の環化付加体を与えた。これらの反応における主成績体は立体障害の少ない面からの *exo*-付加で進行したものである。

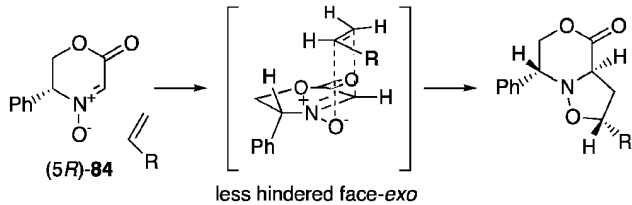
付加体 (9*R*)-**85** を用いて変換反応を行った。付加体 (9*R*)-**85** を加水素分解すると N-O 結合の還元的開裂とベンジル位での開裂が進行し、生じた水酸基がエステルに攻撃してラクトン (4*R*)-**86** を与えた。ラクトン (4*R*)-**86** をさらに (4*R*)-**87** に変換した。エナンチオマー (5*S*)-**84** を用いた付加体 (9*S*)-**85** からも同様な変換反応を行い、(4*S*)-**87** を得、両者を用いて光学純度を測定した結果、いずれも 99% ee 以上であった。このことから、ニトロン (5*R*)-**84** 及び (5*S*)-**84** の合成段階、環化付加反応においてラセミ化は全く起きていないことが明らかとなった (Scheme 25)。


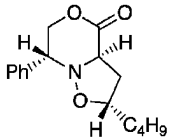

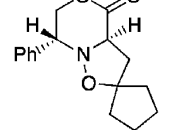

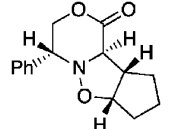

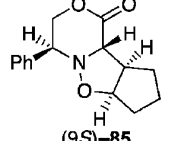
2-1-3. (*Z*)-型のニトロンを選択的に活性化する方法⁸⁴⁾ α -アルコキシカルボニルニトロン **64** の電子構造を考慮すると 5 中心に 6 個の π 電子が収容されている。したがって、ニトロン **64** は β -ジケトンのアニオンと等電子構造であるとみなすことができる。そこで、 β -ジケトンのアニオンをリガンドに持つ Lewis 酸である Eu(fod)₃ を用いて (*Z*)-型のニトロンを選択的に活性化する反応を試みた (Scheme 26)。

ニトロン **64** を Lewis 酸で活性化して反応を行うため、ジポラロフィルとしては電子豊富なビニルエーテル類 **88a-d** を選んだ。Eu(fod)₃ 存在下において反応は加速され、特にニトロン **64b** を用いた場合は、いずれの反応も *trans*-**89** を一方的に与えた (Table 11)。触媒の量は 0.3 当量程度までは減じることができた。

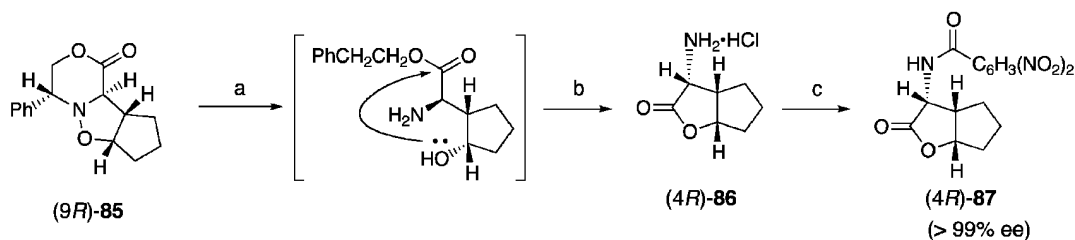
無触媒の反応で得られる付加体の混合物 (*trans*-**89b** : *cis*-**89b** = 78 : 22) を Eu(fod)₃ で処理しても

Table 10. Cycloaddition of (5*R*)-**84** with Alkenes



Entry	Alkene	Conditions	Yield (%) (ratio)	Main product
1		60°C, 8 h	86 (85 : 7 : 8)	
2		r.t. to 50°C 32 h	87 (single isomer)	
3		r.t., 30 h	90 (single isomer)	 (9 <i>R</i>)- 85
4 ^{a)}		r.t., 30 h	88 (single isomer)	 (9 <i>S</i>)- 85

^{a)} The antipode (5*S*)-**84** was used.



^{a)}Key: (a) 20% Pd(OH)₂-C, H₂ (6 atm), AcOH, rt (b) HCl-EtOH, 90% from (9*R*)-**85** (c) 3,5-dinitrobenzoyl chloride, Et₃N, THF, 90%

全く同じ比率の混合物を回収するのみであった。したがって、Eu(fod)₃存在下の反応で得られる *trans*-**89** は Eu(fod)₃によりアセタール部分が異性化したものではなく、環化付加段階で生成したものである (Scheme 27)。

Eu(fod)₃の役割を調べるために Eu(fod)₃ (0.15当量)存在下でニトロン**64b**とビニルエーテル**88a**の¹H NMRを測定し、シフト試薬を加えない場合

の化学シフトとの差をとった (Table 12)。その結果、(*Z*)-**64b**のメチルエステル及びメチンに由来するシグナル (**Ha**及び**Hb**)がかなり低磁場シフトした。一方、ビニルエーテル**88a**には、際だった低磁場シフトは見られなかった。

以上のことを考慮すると、ニトロン**64**とビニルエーテル**88a-d**とのEu(fod)₃存在下における反応は、Eu(fod)₃が(*Z*)-**64**にキレートして活性化し、

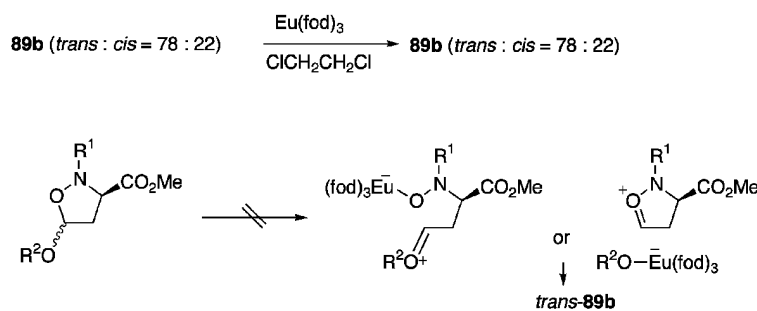
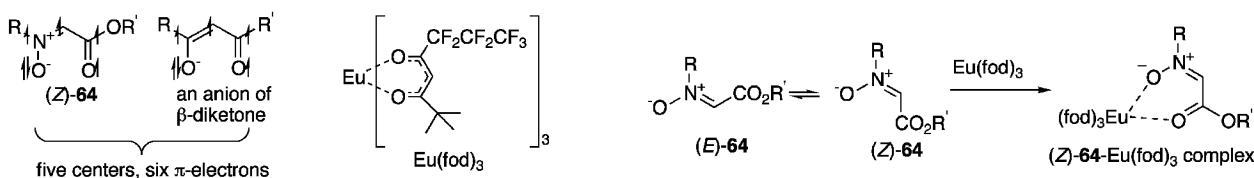
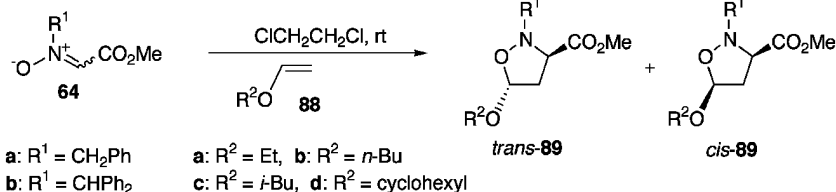


Table 11. Reaction of Nitrones (**64a,b**) with Vinyl Ethers (**88a-b**)



Entry	Nitron	Eu (fod) ₃	Conditions	Product	Yield (%)	Ratio <i>trans</i> - 89 : <i>cis</i> - 89
1	64a	none	88a (20 eq.), 36 h	89a	86	78 : 22
2	64a	1 eq.	88a (20 eq.), 7 h	89a	87	85 : 15
3	64b	none	88a (20 eq.), 36 h	89b	89	72 : 28
4	64b	1 eq.	88a (20 eq.), 5 h	89b	quant	>98 : 2
5	64b	none	88b (20 eq.), 36 h	89c	73	75 : 25
6	64b	1 eq.	88b (20 eq.), 6 h	89c	quant	>98 : 2
7	64b	0.3 eq.	88b (3 eq.), 48 h	89c	85	>98 : 2
8	64b	none	88c (20 eq.), 36 h	89d	76	74 : 26
9	64b	1 eq.	88c (20 eq.), 7 h	89d	89	95 : 5
10	64b	none	88d (20 eq.), 36 h	89e	82	71 : 29
11	64b	1 eq.	88d (20 eq.), 7 h	89e	92	>98 : 2

これに **88** が反応する際に, **88** のアルコキシ基が嵩高い fod 基との立体障害を避けるように *endo* で反応して *trans*-**89** を与えるものと考えられる (Scheme 28).

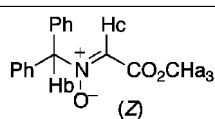
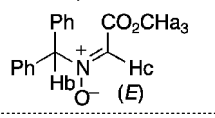
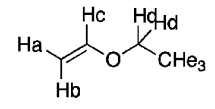
2-1-4. α -アミノ酸誘導体合成への応用

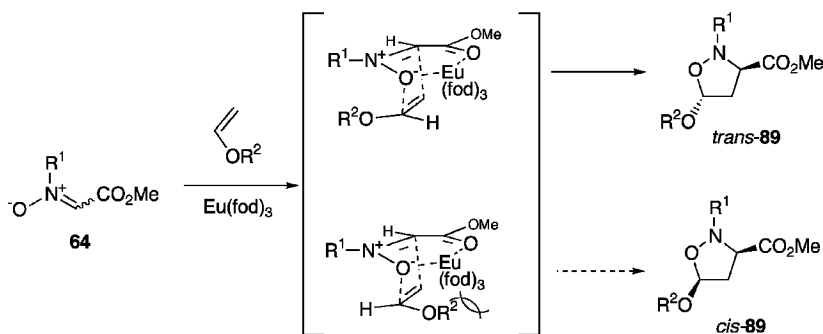
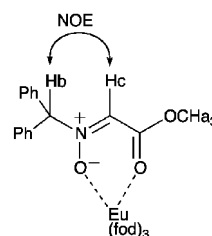
2-1-4-A. Nikkomycin 類の構成アミノ酸の合成研究 Nikkomycin Bz (**90**) は, キチン合成酵素を阻害する抗真菌性抗生物質であり, 構造的には N-末端アミノ酸 (**92**) 及び C-末端アミノ酸 (**93**) からなるジペプチドである. 化合物 **90** の炭素環ア

ナローグである carbocyclic nikkomycin (**91**) はその生理活性に大変興味を持たれている. 筆者らは nikkomycin 類を構成するアミノ酸 **92**—**94** の合成研究を行った (Fig. 7).

2-1-4-A-a. Nikkomycin Bz の N-末端アミノ酸の合成研究⁸⁵⁾ N-末端アミノ酸の逆合成解析を示した. N-末端アミノ酸 **92** の水酸基とアミノ基, 及びメチル基とカルボキシル酸素をつなげるとニトロンの分子内環化付加体 **95** となる. この環化付加体を得るには (*E*)-シナミルアルコール誘導体

Table 12.

Compound	Eu (fod) ₃	$\Delta\delta$ (ppm)
 (Z)	(0.15 eq.)	Ha: 1.23 (Z)-Hb: 0.46 Hc: —
 (E)	(0.15 eq.)	Ha: 0.09 (E)-Hb: — Hc: 0.04
	(0.15 eq.)	Ha: 0.04 Hb: 0.05 Hc: 0.07 Hd: 0.06 He: 0.05



Scheme 28

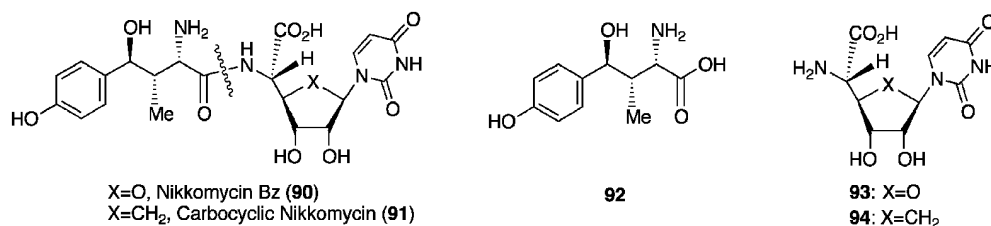


Fig. 7

96 とメトキシカルボニルニトロンを用いればよいことになる。用いるアリルアルコールが (*E*)-型であるため、ニトロンの窒素原子上に不斉素子を導入すればよい (Fig. 6)。目的物 **92** の水酸基はベンジル位にあるため、1-フェニルエチル基のようなベンジル型の不斉素子は使いにくい。そこで、Vasella⁸⁶⁾により導入され、樹林⁸⁷⁾により発展された糖誘導体を選択することとした (Scheme 29)。

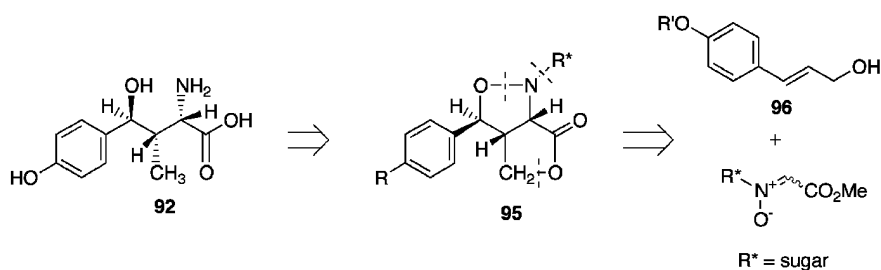
L-gulose 由来のオキシム⁸⁷⁾をメチルグリオキシレートへのヘミアセタールと加熱して系内でニトロン **98** を発生させ、これに触媒量の四塩化チタンとモレキュラーシーブ及びシンナミルアルコール (**70a**) を加えるとエステル交換、ニトロンの *E,Z*-異性化、分子内環化付加が一挙に進行し、環化付加体 **95a** のみがワンポットで得られた (Scheme 30)。同様に、アルコール **96a** の反応も付加体 **95b** のみを与えた。高い選択性を得るためにはアルコールのヒドロキシメチル基に対して *trans* に置換基が存在することが重要である。実際に、(*Z*)-アルコール **70c** を用いた場合には付加体 **99a** と **99b** の 3 : 2 の

混合物が得られるのみである。

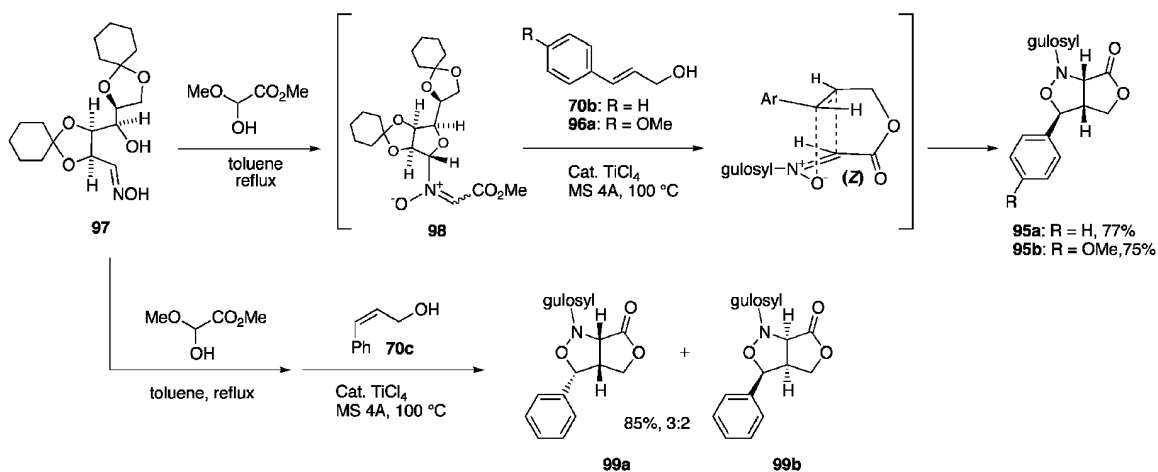
付加体 **95b** から変換反応を行った (Scheme 31)。付加体 **95b** の N-O 結合を還元的に開裂し、ついで薄い塩酸で処理することにより gulosyl 基を除去すると第 2 級水酸基からトランスラクトン化が進行する。アミノ基を Boc で保護することにより **100** を得た。ラクトン **100** の 1 級水酸基を還元的に除去して nikkomycin の N-末端アミノ酸部分として知られている **101** を得た。現在では、アルコール **96b** より合成した中間体 **102** を得ている。⁸⁸⁾

2-1-4-A-b. C-末端アミノ酸の合成研究⁸⁹⁾ 次に、C-末端アミノ酸 (uracil polyoxin C) の合成を行うために必要なリボシルアミノ酸部分に相当するラクトン **103** の 2 つの不斉炭素は gulosyl 基を有するニトロンとシロキシフラン **105** との付加反応で構築できるものと考えた (Scheme 32)。

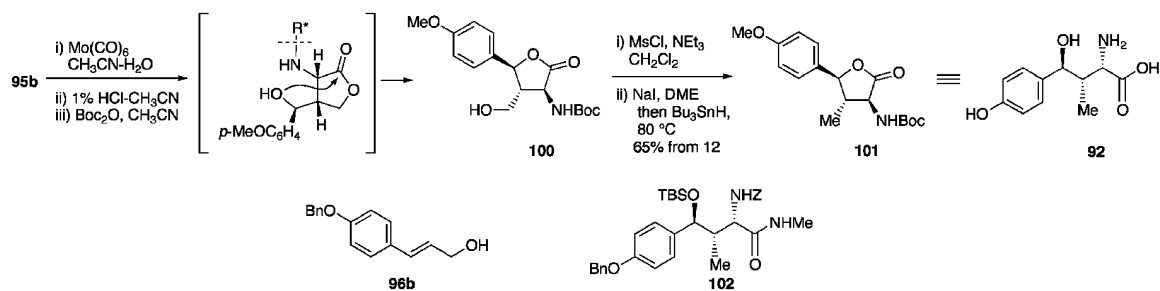
実際に、触媒量のトリメチルシリルトリフラート存在下、ニトロン **106** と **105** とを反応させたところ、付加体 **107** が主生成体として得られた。付加体 **107** から数工程でラクトン **108** に変換し、水酸基を



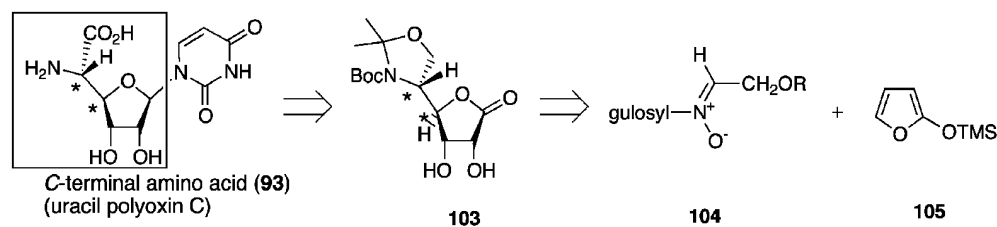
Scheme 29



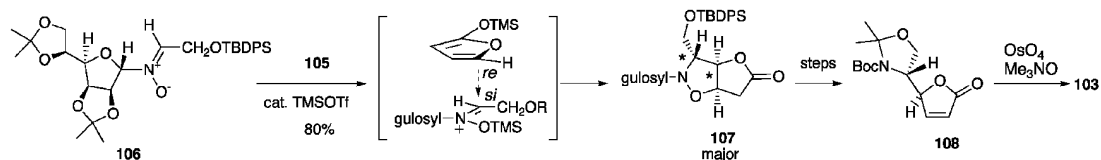
Scheme 30



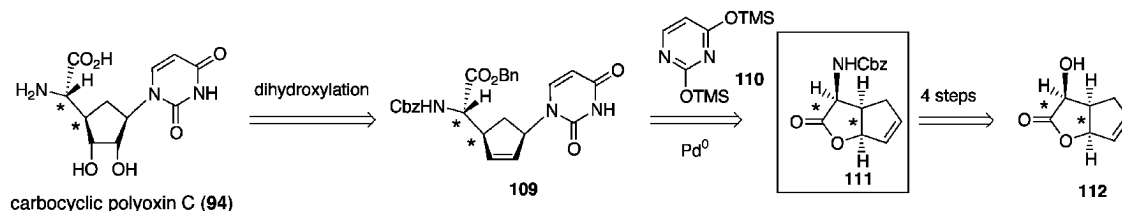
Scheme 31



Scheme 32



Scheme 33



Scheme 34

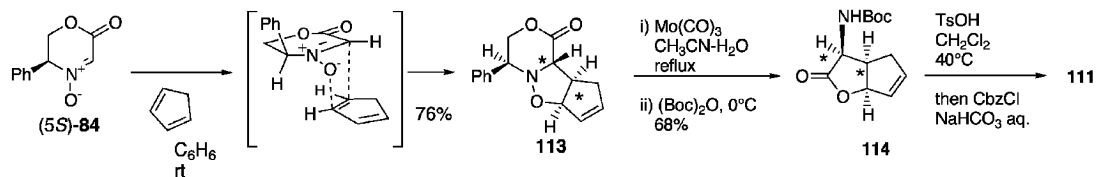
導入して **103** を得た (Scheme 33).

2-1-4-A-c. C-末端アミノ酸炭素環誘導体の合成研究⁸³⁾ C-末端アミノ酸炭素環誘導体 **94** は構造活性相関上重要であるためいくつかの合成法が知られている。その中で最も直接的な合成法は、 Pd^0 と **110** を用いたラクトン **111** へのウラシル基の導入により **109** を得る方法である。ところが、ラクトン **111** の合成には **112** を経由する多段階を必要としていた (Scheme 34).

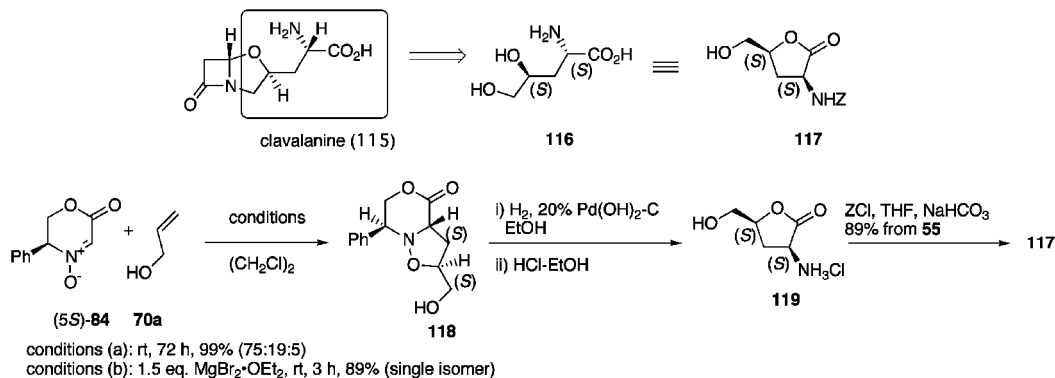
筆者らはニトロン (5*S*)-**84** とシクロペンタジエンとの環化付加を用いてラクトン **111** を合成した

(Scheme 35)。すなわち、ニトロン (5*S*)-**84** とシクロペンタジエンを室温で放置すると付加体 **113** が得られた。付加体 **113** を $\text{Mo}(\text{CO})_3$ 、ついで Boc_2O で処理したところラクトン **114** が得られた。保護基を変換し、所望のラクトン **111** を短工程で得ることに成功した。

2-1-4-B. Clavalanine の合成研究⁹⁰⁾ Clavalanine は γ -ヒドロキシ- α -アミノ酸構造 **116** を有する β -ラクタム系抗生物質である。環状ニトロン (5*S*)-**84** を用いてアミノ酸部分に相当する合成中間体 **117** の合成を行った。ニトロン (5*S*)-**84** とアリル



Scheme 35



Scheme 36

アルコール **70a** を無触媒で反応させると立体異性体の混合物を与えるが、 MgBr_2 存在下で行うと単一の付加体 **118** が得られた。付加体 **118** を加水素分解、ついで塩化水素で処理するとラクトン **119** が得られた。ラクトン **119** のアミノ基を保護して **117** を極めて短工程で合成することに成功した (Scheme 36)。

2-1-4-C. β -置換- α -アミノ酸の合成研究⁹¹⁾

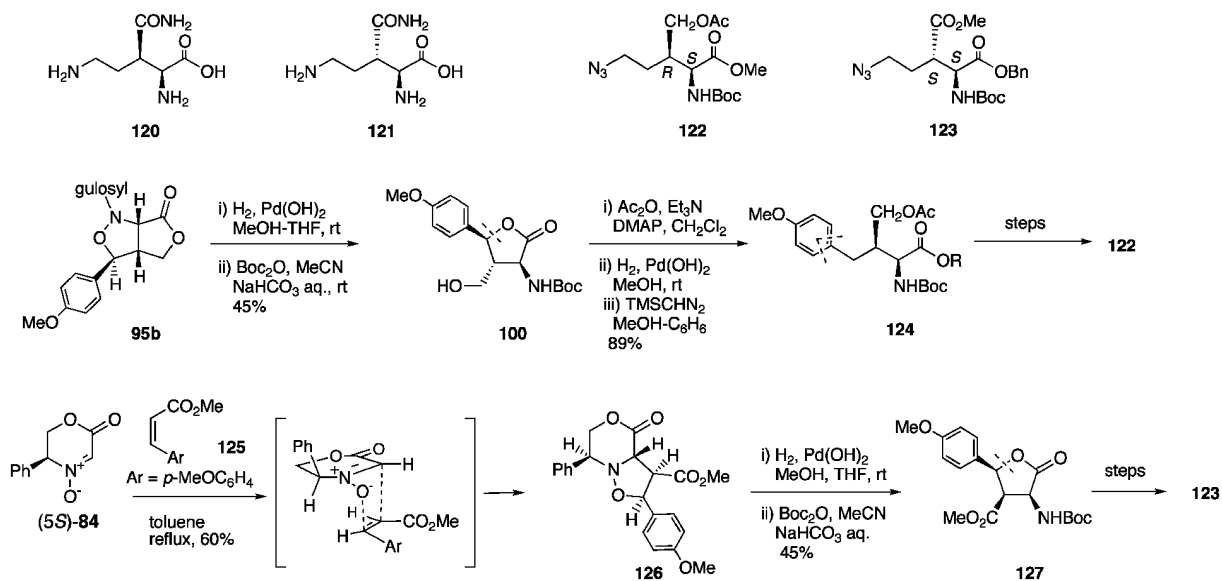
β -置換- α -アミノ酸は天然物のビルディングブロックやペプチドのコンフォメーション制御に重要である。筆者らは、高度に官能基化されたアミノ酸の *syn*-体 **120** 及び *anti*-体 **121** の合成研究を行い、それぞれの保護体に相当する **122** 及び **123** を得た。*syn*-体の合成には分子内環化付加反応で得られる環化付加体 **95b** をラクトン **100** に変換し、ベンジル位の酸素官能基を還元し **124** とした。化合物 **124** の芳香環の酸化開裂などを経て目的の化合物 **122** に導いた。一方、*anti*-体は、ニトロン(5*S*)-**84** とオレフィン **125** との *exo*-付加で必要な立体化学を有する付加体 **126** を得た。付加体 **126** を、*syn*-体 **122** の合成とほぼ同様な手法により変換して *anti*-体 **123** に導いた (Scheme 37)。

以上述べてきたように、筆者らは、 α -アルコキカルボニルニトロンを、その幾何構造を制御する

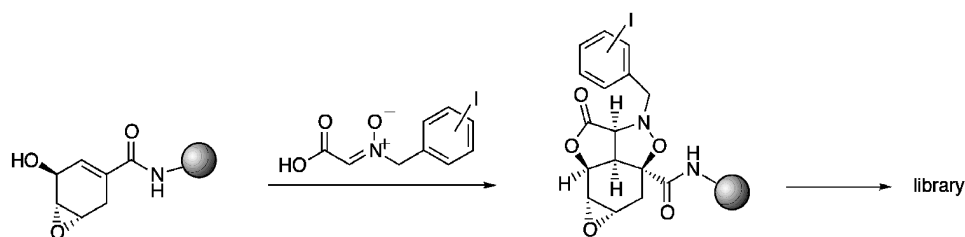
ことにより、立体化学を予測して有用な化合物の合成に適用できることを示した。筆者らが手がけてきた3つの方法が、応用されたり発展された例をそれぞれ1つずつ示す。Schreiberらはアリルアルコールをポリマー上に担持し、これをカルボン酸を有するニトロンと縮合することで連続的なアシル化、分子内環化付加反応を行った。この反応を用いて巨大なライブラリの構築を行っている (Scheme 38)。⁹²⁾ Williamsらは環で幾何構造を固定したニトロンの分子内環化付加反応を行い、これを用いて *cylindrospermopsin* の多置換ピペリジン部分の合成を行った (Scheme 39)。⁹³⁾ Jørgensenらはニトロンの酸素同士をキレートにより活性化することで高い不斉収率を達成した (Scheme 40)。⁹⁴⁾

2-2. 光反応によるカルボニルイリドの生成と反応

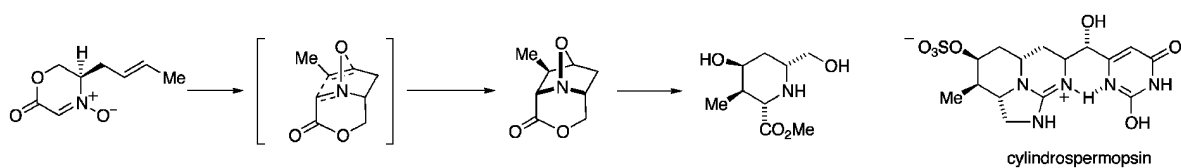
2-2-A. α,β -不飽和 γ,δ -エポキシニトリル類の光反応 α,β -不飽和 γ,δ -エポキシカルボニル類の光反応は Jeger らにより研究されてきた。^{95,96)} エポキシエノン (*E*)-**128** の光反応で n,π^* -励起 ($\lambda > 347 \text{ nm}$) は中間体 **XXI** 及び *E/Z*-異性化を経由した生成物を、一方、 π,π^* -励起 ($\lambda = 254 \text{ nm}$) は、中間体 **XXI** 以外にカルボニルイリド **XXII** 及びカルベン中間体 **XXIII** を経由する生成物が得られ



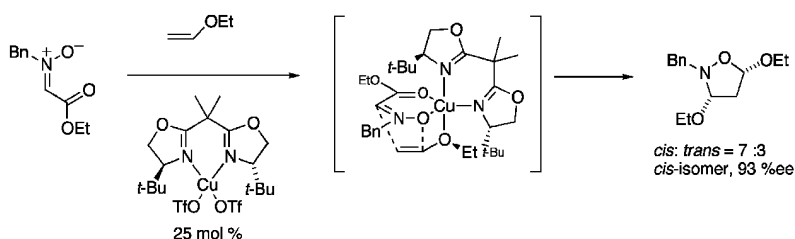
Scheme 37



Scheme 38



Scheme 39



Scheme 40

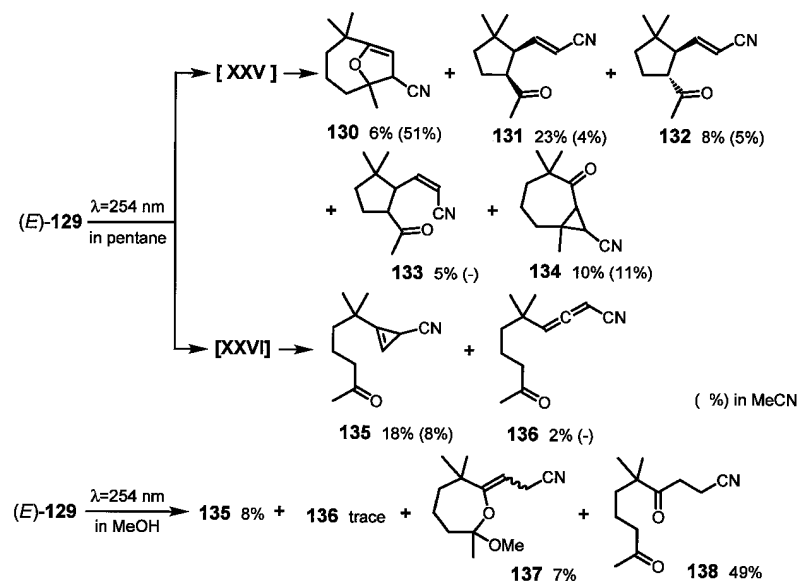
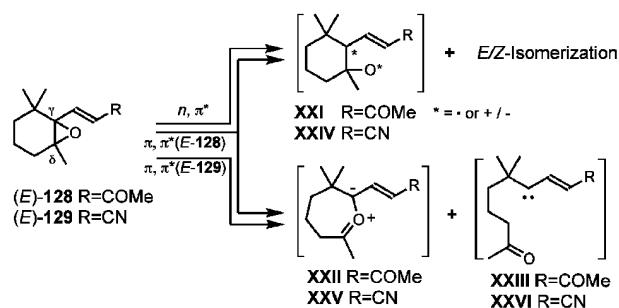
る。このように、 γ,δ -エポキシエノン (*E*)-**128** の 254 nm (π,π^* -励起) 光照射は生成物がかなり複雑になる (Scheme 41)。ニトリルの n,π^* -励起状態が

ケトンの場合と異なり、 π,π^* -励起状態よりもエネルギーが高いことより、⁹⁷⁾ 筆者はカルボニル基をシアノ基に変換した α,β -不飽和 γ,δ -エポキシニトリ

ル (*E*)-**129** を用いれば π, π^* -励起によるカルボニルイリド **XXV** の選択的発現が期待できると考え、この光化学的挙動について研究を行ってきた。

まず、ペンタン中、(*E*)-**129** の光 (254 nm) 照射はカルボニルイリド **XXV** を経由した生成物 **130**—**134** 及びカルベン中間体 **XXVI** を経由した **135**, **136** を与えた。極性溶媒 MeCN 中での反応は、カルボニルイリド **XXV** が安定化され、**XXV** からの生成物の収率を向上することができた (ペンタン中: 52%, MeCN 中: 71%)。また、溶媒を MeOH にすると、**XXV** は完全にトラップされ、アセタール **137** とその加水分解物 **138** を与えた (Scheme 42).^{98,99)}

ニトリル (*E*)-**129** をメタノール中、1 当量のトリエチルアミン存在下光照射すると **137** が 92% の収率で生成した。この反応は、アミンの種類を変えて

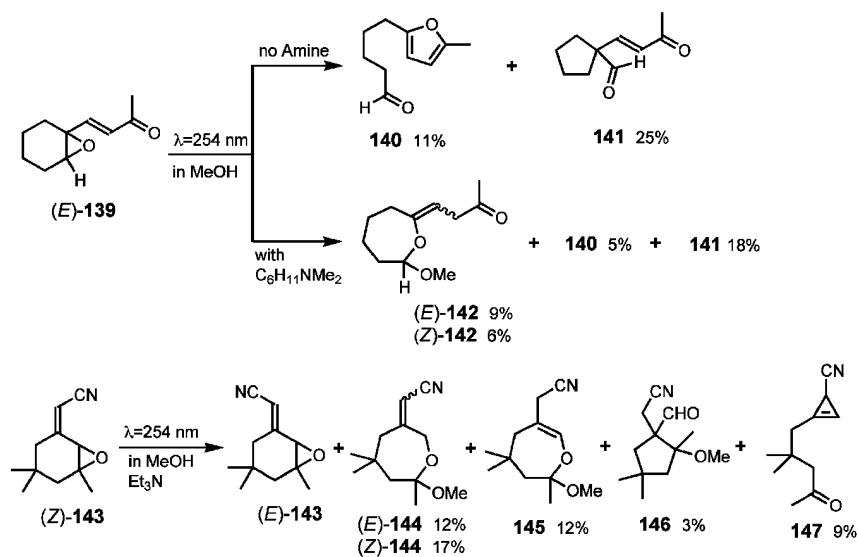


も **137** の収率には変化が認められず、アミンは **137** → **138** への酸加水分解を抑える働きをしていると考えられる。化合物 (*E*)-**139**, (*Z*)-**143** の光照射でも、アミンの添加はアセタールの生成に有効であった (Scheme 43).¹⁰⁰⁾

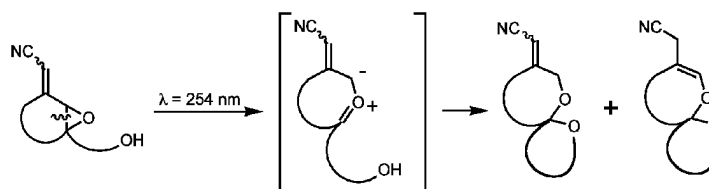
2-2-B. δ -ヒドロキシアルキル α, β -不飽和 γ, δ -エポキシニトリルの分子内環化反応: スピロアセタールの生成 前述したように、 α, β -不飽和 γ, δ -エポキシニトリルから生成したカルボニルイリドは、アルコールによりトラップされ、効率よくアセタールを与えることがわかった。そこで分子内の δ 位に水酸基の側鎖を持つ化合物に光照射すれば、分子内求核環化付加により生物活性物質にも存在するスピロアセタール骨格が構築できると考えた (Scheme 44)。この構築法は、オキシランの環拡大を伴う新しいタイプのものとなる。

光反応の基質となるエポキシアルコールとして **148a-f** を選び反応の検討を行った。化合物 **148a, b** の光反応は、溶媒、添加物などを加え条件を検討したところ、ジクロロメタン中、当量のトリエチルアミン存在下で最もスピロアセタールの収率がよかった。そこで他のエポキシアルコールも同条件で反応を行った (Scheme 45)。結果を Table 13 に示す。¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

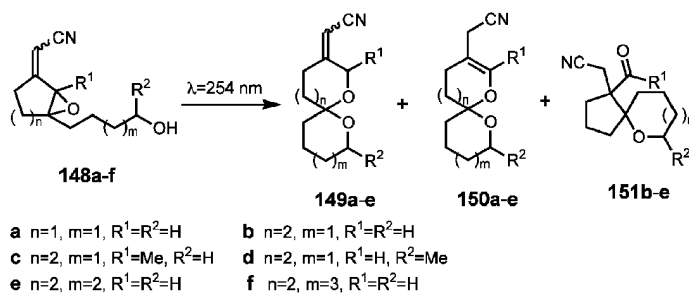
スピロエーテル **151b-e** は、反応直後の粗生成物には認められず、シリカゲルクロマトグラフィー精



Scheme 43



Scheme 44



Scheme 45

Table 13. Photoreactions of **148a-f**^{a)}

Substrate	Conversion (%)	Products (%)				
		(E)-149	(Z)-149	150	trans-151	cis-151
148a	82	4	3	39 ^{b)}		
148b	97	6	5		14	— ^{c)}
148c	95	9	—	—	40	— ^{c)}
148d	35	9	8	—	16	— ^{c)}
148e	100	—	1	—	3	1 ^{c)}
148f	54	—	—	—	—	—

^{a)} A 26 mM solution of **148** in dry CH_2Cl_2 in the presence of 1 eq. of Et_3N was irradiated with a low-pressure mercury lamp in a quartz tube at room temperature. ^{b)} Yields were determined by GLC analysis after column chromatography (SiO_2) of the reaction mixture. ^{c)} Isolated yields.

製中に **150b-e** から転位して生成したと考えられる。化合物 **148c** 及び **148d** (ジアステレオマー **A**, **B** の混合物) の反応から得られる **149c** 及び **149d**, **151d** は単一の立体異性体であった (Fig. 8)。Scheme 46 に推定される **149d**, **151d** の生成機構を示した。**148dA, B** から同一のカルボニルイリド

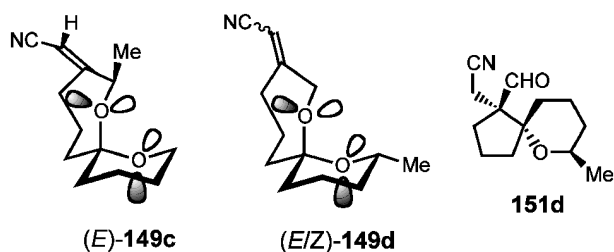
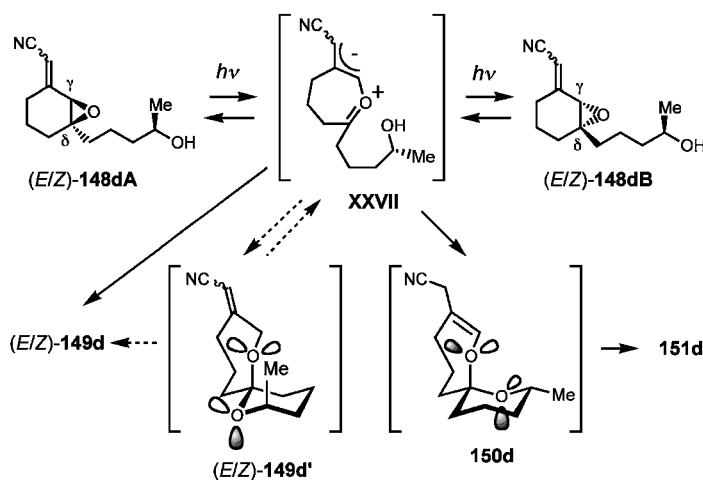


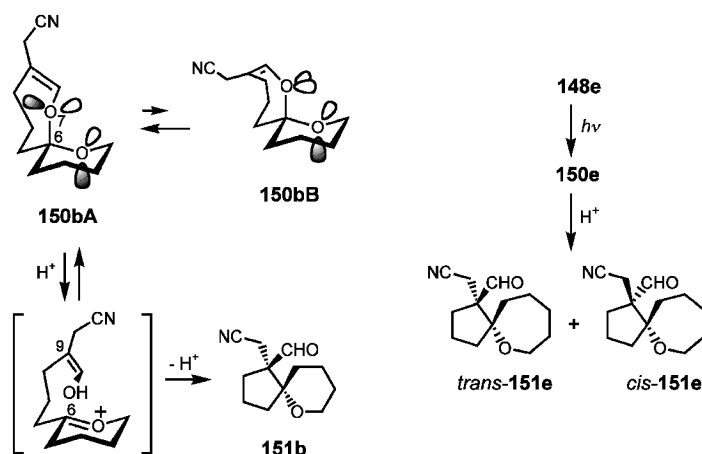
Fig. 8

XXVII が生成し, **XXVII** の上面と下面から攻撃すると, それぞれ **149d** と **149d'** が生成するが, **149d** は2つのアノマー効果により **149d'** より安定であると考えられる。これらの生成熱の計算結果 [(E)-**149d**: -74.4 kcal/mol, (E)-**149d'**: -69.6 kcal/mol] もこのことを支持している。同様に **150d** は2つのアノマー効果を持つ異性体が優先して生成し, 酸により転位し **151d** のみが得られたと考えられる。**148c** の光環化による生成物が単一の異性体のみを与えたことも同様に理解できる。

スピロエーテル **151b-d** は, 単一の立体異性体 (*trans*) のみを与えた。これらの生成機構は, **151b** を例に Scheme 47 に示した。前駆体であるスピロアセタール **150b** は2つのアノマー効果を持つコンフォマー **150bA** の方が **150bB** より優先して存在し



Scheme 46



Scheme 47

ていると考えられ、これらの生成熱の計算結果 (**150bA** : -67.6 kcal/mol, **150bB** : -65.9 kcal/mol) もこのことを支持している. **150bA** は酸により C(6)-O(7)結合が開裂し、C(6)-C(9)の結合が形成され、*trans*体 **151b**のみが生成したと思われる. 一方、**150e**からは *trans*と *cis*の両方の異性体 **151e**が得られた. これは **150e**が7員環同士のスピロ化合物なので、その立体配座が **150b**ほど固定されていないためと考えられる. また **148f**の反応はスピロアセタールを与えなかった.¹⁰³⁾

次に、光反応によって生成したスピロアセタールを用いて、Scheme 48に示すように昆虫フェロモン **153**, **154**^{104,105)}とその類縁体 **156**への誘導を行った. **156**は環の巻き直しが起こり、**155**を与えた.¹⁰²⁾

2-2-C. α,β -不飽和 γ,δ -エポキシニトリルから光誘導されるカルボニルイリドの1,3-双極子環化付加反応 次に α,β -不飽和 γ,δ -エポキシニトリルから光により誘導されるカルボニルイリドの1,3-双極子環化付加反応を検討した (Fig. 9). 今までに報告されているカルボニルイリドの1,3-双極子環化付加反応に用いるイリドの生成は次の方法で行われている. 1) 複数の電子吸引基が直接結合したオ

キシランを加熱,¹⁰⁷⁾ 2) α -カルボニル化合物を $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ で処理,¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾ 3) エポキシケトンの光反応.¹¹²⁻¹¹⁴⁾ 中でも3)の反応例は少なく、フェニル基又はシアノ基が直接結合したオキシランから生成されるカルボニルイリドに限られていた. そこで前述したようなシンプルなオキシランを持つニトリル類から光誘導されるカルボニルイリドの1,3-双極子環化付加反応を検討した.

はじめにエポキシニトリル **157**と10当量のエチルビニルエーテル (EVE) を MeCN 中光照射したが、付加体は得られなかった. そこで反応性がより高いと思われるエポキシジニトリル **158**を同条件下反応させると、付加体 **159a**, **159b**が生成した (Scheme 49). この2つのカルボニルイリド **XXVIII**と **XXIX**の反応性の違いはフロンティア軌

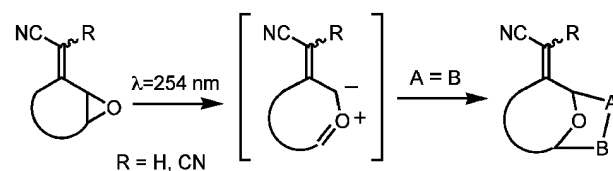
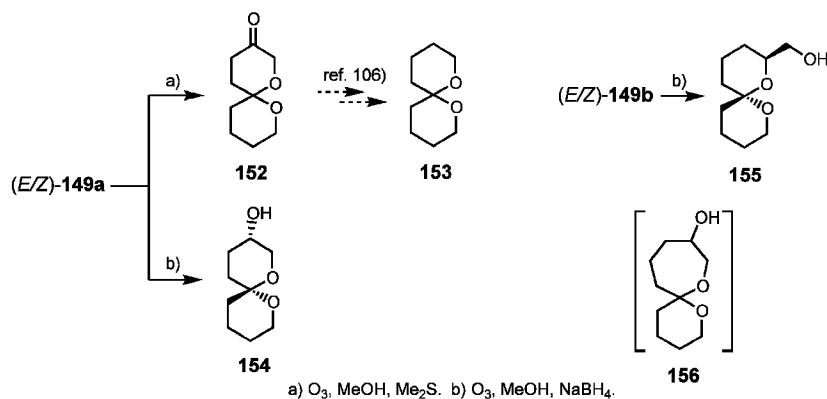
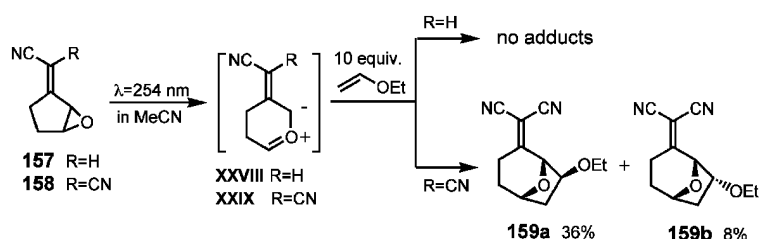


Fig. 9



Scheme 48



Scheme 49

道理論によりうまく説明できる。すなわち **XXIX** の LUMO のエネルギーが **XXVIII** よりも低く存在し、EVE の HOMO とのエネルギー差が小さいため、**XXIX** とよく反応することを示している。また **XXIX** の LUMO と EVE の HOMO の係数の比較から head-to-head 型の付加体 **159** を位置選択的に与え、二次的な軌道の相互作用が存在しないため、*exo*-付加体 **159a** が優先して得られることも明らかになった (Fig. 10)。

次に **158** と種々のエノールエーテル及びジポラロフィルとの反応を行い、その結果を Table 14 に示

す。エノールエーテル類とはよく反応し、付加体を与えたが、電子欠乏性オレフィンではメチルアクリレート以外とは反応しなかった。¹¹⁵⁾ 特に C=N 結合のカルボニリドへの 1,3-双極子環化付加反応は、今までに数例しか報告がなく、^{116,117)} 興味を持たれる。

次に種々のエポキシジニトリル **160**—**163** と EVE との反応を行い、その結果を Scheme 50 に示す。特に、**161** から生成する 7 員環のカルボニリド **XXX** との反応では収率が悪かった。その理由として、**XXX** の LUMO のエネルギー (-1.68 eV) が

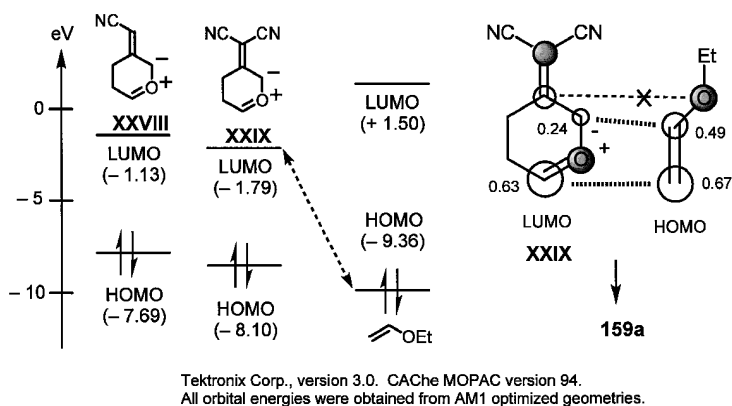
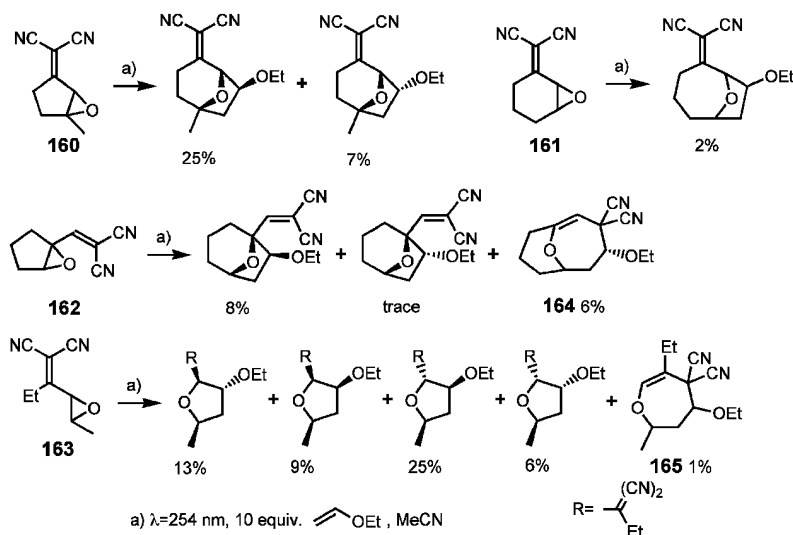


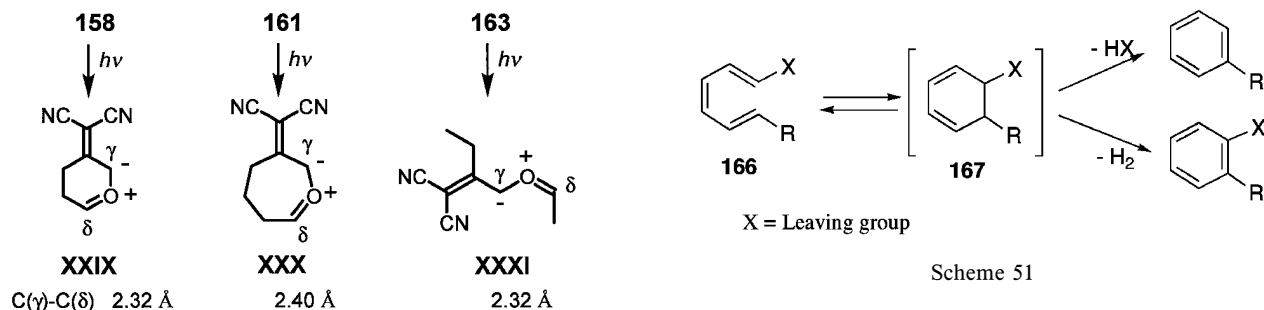
Fig. 10

Table 14. Results of 1,3-Dipolar Cycloaddition of **158** with Dipolarophiles

Dipolarophile	Conversion (%)	Adducts
	94	
	97	
	98	
	68	
	100	



Scheme 50



Scheme 51

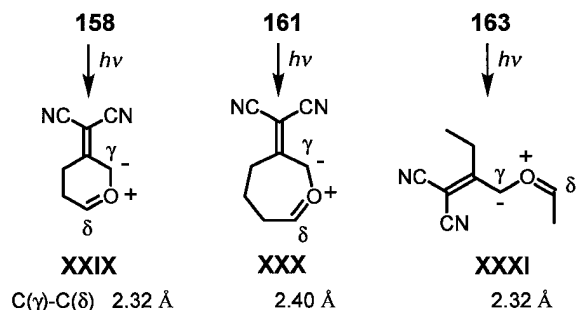


Fig. 11

XXIX (-1.79 eV) よりわずかに高く、またイリド **XXX** の $\text{C}(\gamma)\text{-C}(\delta)$ 間の距離が **XXIX**, **XXXI** より長いこと、EVE の HOMO と相互作用し難くなっていることが考えられる (Fig. 11)。また、エポキシジニトリル **162**, **163** は $\text{C}(\alpha)\text{-C}(\delta)$ 間が接近できるため、 $[6\pi+2\pi]$ の付加体 **164**, **165** もそれぞれ生成したと思われる。^{118,119)}

このほか、 α,β -不飽和 γ,δ -エポキシニトリル類は、3級アミン存在下照射するとアミンとニトリルとの間で光励起電子移動反応を起こし、ニトリルの α 位へ3級アミンが付加する新規の反応を見出すことができた。^{120,121)}

3. 電子環状反応

電子環状反応はヘキサトリエン **166** から 1,3-シクロヘキサジエン **167** を構築する有用な反応であるが、一般に、トリエン **166** とシクロヘキサジエン **167** との間に平衡存在するという問題点がある。¹²²⁾

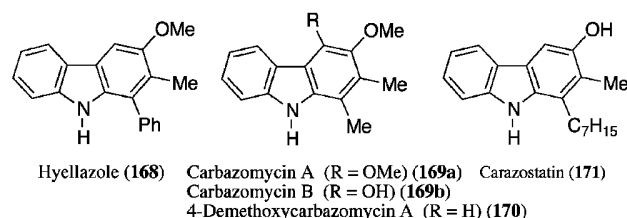
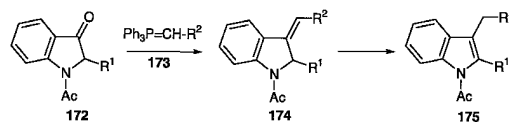


Fig. 12

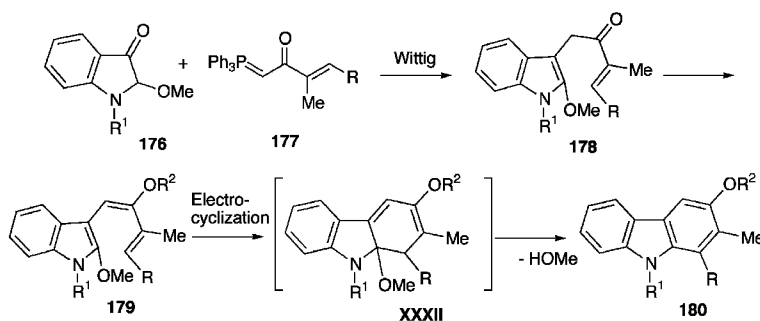
この反応を円滑に進めるため、トリエンの末端に脱離基を組み込むか、脱水素条件下での反応により芳香環へ変換する方法が用いられていた (Scheme 51)。

一方、抗バクテリア、抗酸化活性などを持つ多置換カルバゾールアルカロイド類、hyllazole (**168**)、¹²³⁾ carbazomycin 類 (**169**, **170**)、¹²⁴⁻¹³⁰⁾ carazostatin (**171**)¹³¹⁾ など (Fig. 12) の合成には、位置選択的な置換基導入法として、インドール環を含有するトリエンの電子環状反応が有効である。2,3-ジビニルインドール類¹³²⁻¹³⁴⁾ などの電子環状反応を用いるカル

Table 15. Wittig Reaction of Indolin-3-ones **172** with Phosphonium Ylides **173**


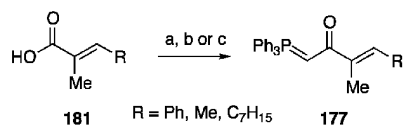
R ¹	R ²	Conditions	Product (Yield)
H	CO ₂ Me	A, 4 h	175 (86%)
H	CN	A, 5 h	175 (81%)
H	COMe	A, 18 h	175 (59%)
H	COPh	A, 39 h	175 (65%)
CH ₂ Ph	CO ₂ Me	A, 80 h	175 (86%)
OMe	CO ₂ Me	B, 3.5 h	(<i>Z</i>)- 174 (91%) + (<i>E</i>)- 174 (8%)
OMe	CO ₂ Bu ^t	B, 3.5 h	(<i>Z</i>)- 174 (78%) + (<i>E</i>)- 174 (17%)
OMe	COMe	B, 5 h	(<i>Z</i>)- 174 (50%) + (<i>E</i>)- 174 (18%) + 175 (15%)
OMe	COMe	A, 4 h	(<i>Z</i>)- 174 (4%) + (<i>E</i>)- 174 (4%) + 175 (89%)
OMe	COPh	B, 18 h	174 (trace) + 175 (80%)
OMe	COPh	A, 14 h	175 (95%)
OMe	Ph	C, 39 h	174 (55%, <i>E</i> : <i>Z</i> = 1 : 10)
OH	COMe	D, 1 h	174 (78%)

A: toluene, reflux, B: benzene, reflux, C: benzene, r.t., D: CHCl₃, r.t.



Scheme 52

バゾール合成は比較的良好に研究されていたが、トリエン構築がやや困難な 3-ブタジエニルインドール類の電子環状反応はほとんど未開拓であった。^{135,136} 筆者らはインドールアルカロイド合成のためのインドリン-3-オン類の化学を展開してきた。^{137–147} その中で、インドリン-3-オン類 **172** の Wittig 反応による 3 位置換インドールの簡便な合成法を確立した (Table 15).^{148–150} これに基づき、3-ブタジエニルインドール類 **179** の電子環状反応はカルバゾールアルカロイドの鍵反応になると考えた (Scheme 52). すなわち、インドリン-3-オン **176** とイリド **177** との Wittig 反応により得られるインドリルブタノン **178** にはカルバゾール **169–171** の 3 つの置換基が導入されている。**178** のエノラート **179** の電子環状反応を行えば、生成する中間体 **XXXII** のアミナール構造からメタノールの脱離により芳香安定化し、



Reagents: (a) R = Ph, 1) SOCl₂; 2) CH₂N₂; 3) HCl; 4) Ph₃P; 5) Na₂CO₃; (b) R = Me, 1) MeLi; 2) 5,5-dibromo-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxane, HBr; 3) Ph₃P, 4) NaOH; (c) R = C₇H₁₅, 1) MeLi; 2) SOCl₂; 3) Ph₃P=CH₂

Scheme 53

カルバゾール **180** を得るという方法である。この合成方略に従って、hyellazole (**168**), 4-demethoxycarbazomycin B (**170**) 及び carazostatin (**171**) の合成を検討した。

まず、イリド **177** はそれぞれカルバゾールアルカロイド **169–171** に対応する置換基 R を持つカルボン酸 **181** から合成した (Scheme 53)。次に、イリド **177** とインドリン-3-オン **182** とを反応させると

Wittig 反応, 異性化が進行し対応するインドリルブタンオン **183** を収率よく与えた (Scheme 54). このブタンオン **183** にヘキサメチルジシラザン (HMDS) 存在下, ヨードトリメチルシラン (TMS-I) を反応させると, (Z)-エノラート **184** が立体選択的に生成した.

次に, エノラート **184a** の電子環状反応を検討した. **184a** をキシレンや *o*-クロロベンゼン中加熱したが, **184a** の分解が観察されるだけであった. しかし, さらに高温のデカリン中で **184a** を加熱したところ, 異性化, 環化, **XXXII** からメタノールの脱離が進行し, 目的のカルバゾール **185a** (13%) とその *O*-シリル体 (53%) を与えた. この *O*-シリル体をテトラブチルアンモニウムフッ化物 (TBAF) で処理すると, カルバゾール **185a** が収率よく得られた. 同様に, エノラート **184b**, **184c** の電子環状反応により対応するカルバゾール **185b**, **185c** がそれぞれ生成した. 一般に, トリエンに電子供与基が置換する場合, その電子環状反応は生成系への進行が遅くなる傾向がある.¹⁵¹⁻¹⁵³ 筆者らの

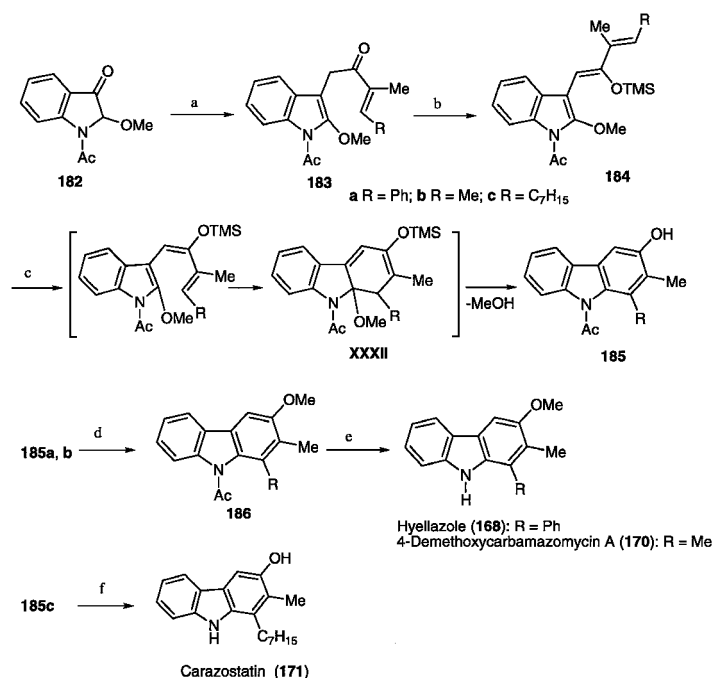
環化反応が電子的に不利であるにもかかわらず目的の反応を起こし得たのは, 生成する中間体 **XXXII** からメタノールが脱離し, 電子環状反応の平衡が生成系に傾いたためと説明できる.

185a 及び **185b** の *O*-メチル化, *N*-脱アセチル化により hyellazole (**168**) 及び 4-demethoxycarbazomycin B (**170**) の合成を達成した.^{154,155} また, **185c** の *N*-脱アセチル化は通常の加水分解ではうまくいかなかったが, 還元的脱アセチル化により carazostatin (**171**) を得ることができた.¹⁵⁶

以上のように, インドリン-3-オン **182** の Wittig 反応や 3-ブタジエニルインドール **184** の電子環状反応を鍵反応とするカルバゾールアルカロイド **168**, **170**, **171** など 3-ヒドロキシカルバゾール類の一般合成法を確立した.

4. シグマトロピー転位反応

4-1. Claisen 転位 Claisen 転位は有機合成化学上重要な反応ツールである.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ この反応はインドール環上の様々な位置に置換基導入が可能で有用な方法と考えられるが, その適用例は思いのほか



Reagents and conditions: (a) ylide **177**, dioxane or toluene, **183a** (85%), **183b** (96%), **183c** (72%); (b) TMS-I, HMDS, r.t., CH_2Cl_2 , **184a** (80%), **184b** (98%), **184c** (75%); (c) 1) heat in decalin; 2) TBAF, THF, 0 °C, **185a** (43%), **185b** (40%), **185c** (13%); (d) Me_2SO_4 , NaOH, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, CHCl_3 , or MeI, Na_2CO_3 , acetone, **186a** (43%), **186b** (40%); (e) NaOH, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, C_6H_6 , **169** (72%), **170** (84%); (f) LiAlH_4 , THF, 0 °C, **171** (57%).

Scheme 54

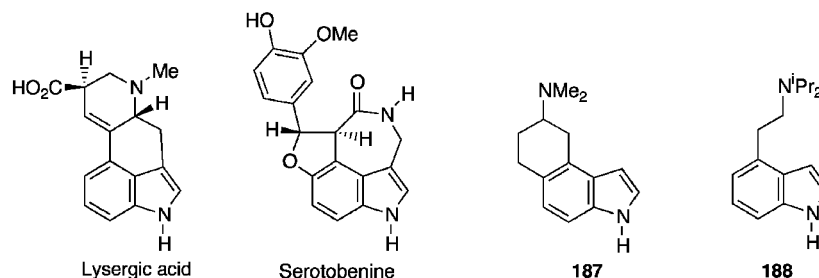
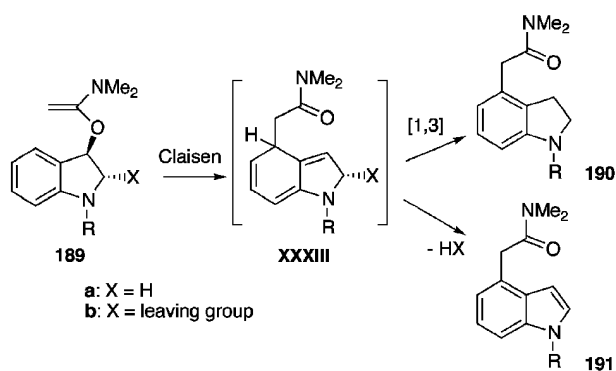


Fig. 13

少ない。¹⁶⁰ 筆者らは Claisen 転位を利用して、1) インドール環の3位ビニル基を4位へ、2) 3位のアシル基を2位へ、3) 2位のアシル基を3位へ移動する反応を検討し、インドールアルカロイドやその鍵合成中間体の合成を行った。

4-1-1. Claisen 転位を用いるインドール環の3位から4位へ置換基の移動 4位置換インドール、特に C-C-N ユニットを持つ構造は多くの生物活性天然物の基本骨格である。例えば、麦角アルカロイドの lysergic acid¹⁶¹ や serotobenine¹⁶² のほか、合成ドパミンアゴニスト **187**,¹⁶³ **188**¹⁶⁴⁻¹⁶⁵ などが知られている (Fig. 13)。筆者らは4位に C-C-N ユニットを導入する試みとして、ベンジル・ビニルエーテル系で、**189** のようなオルトアミド Claisen 転位を用いることとした (Scheme 55)。**189** の2位が無置換 (X=H) であれば、転位する前に3位のビニルオキシ基の脱離を引き起こす可能性があり、また転位した後、中間体 **XXXIII** から **190** への水素 [1,3] 移動は困難であるとも予想される。そこで、筆者らは2位に置換基 X を導入すれば、**189** でのビニルオキシ基の脱離を防ぐことができ、またその置換基 X が脱離基なら、転位中間体 **XXXIII** から困難な水素の [1,3]-移動ではなく **191** への 1,4-脱離によるインドール環への芳香安定化ができるものと考えた。

まず、*trans*-インドリン-2,3-ジオール誘導体 **192** のオルトアミド Claisen 転位を検討した (Scheme 56)。**192a** とオルトアミド **193** とを封管中 200°C で 14 時間加熱すると、転位生成物 **194a** (33%) とアミナル体 **195a** (11%) が得られた。アミナル体 **195a** を塩化水素、ついで水酸化ナトリウムと処理することにより **194a** へ容易に変換できた。オルトアミド **193** の代わりケテンアミナル

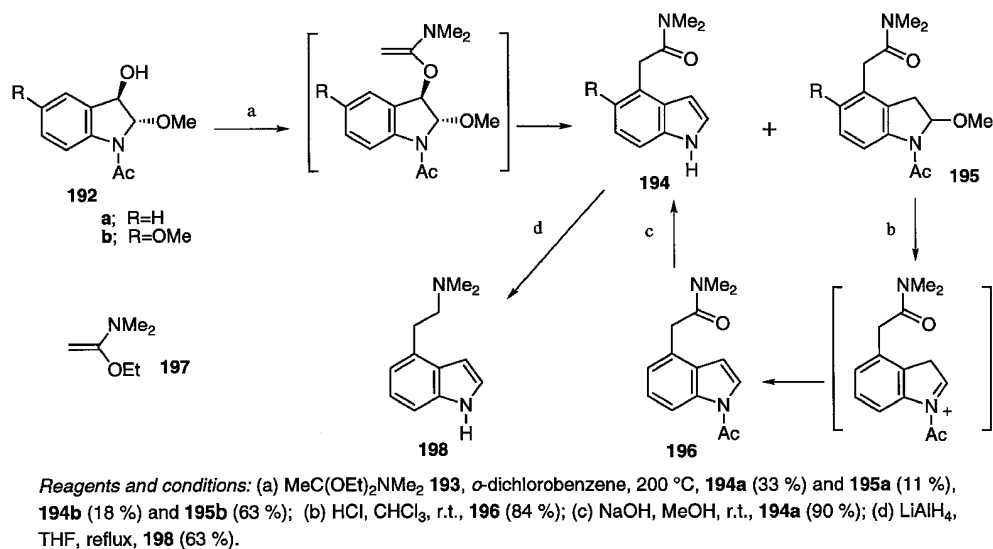


Scheme 55

197 を用いた **192a** の転位反応も同様の条件 (200°C, 14 時間) 下 **194a** (33%) と **195a** (11%) を与えた。Serotobenine のように 4, 5 位に置換基を持つインドールの合成として、5-メトキシ体 **192b** と **193** との反応を行った。この転位反応から対応する 4,5-ジ置換インドール **194b** (18%) とアミナル体 **195b** (27%) が得られた。アミド **194a** のリチウムアルミニウムヒドリド還元は 4-(2-アミノエチル)インドール **198** を与えた。

なお、ベンジル・ビニルエーテル系の Claisen 転位は、一般に高温を必要とし、[1,3]-転位が伴うなど問題点が多いため、アシル・ビニルエーテル系の Claisen 転位より合成反応への適用が困難であった。しかし、筆者らはオルト・アミド Claisen 転位と脱メタノール反応を組み合わせることによりインドール環4位への C-C-N ユニット導入の初めての例を示した。^{166,167}

4-1-2. Claisen 転位を用いるインドール環の3位から2位へ置換基の移動 2-(1,1-ジメチルアリル)インドリン-3-オン **199** はインドールアルカロイド austamide,¹⁶⁸ brevianamide 類¹⁶⁹ や neoechinu-



Scheme 56

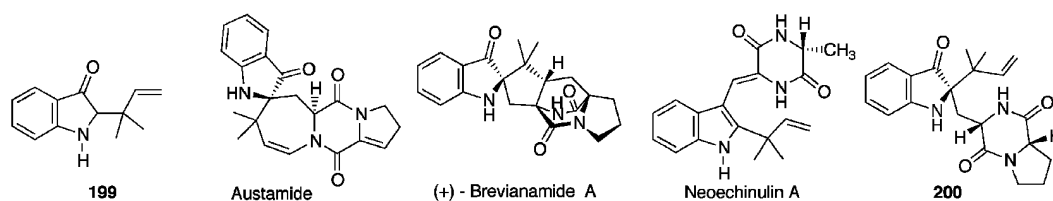
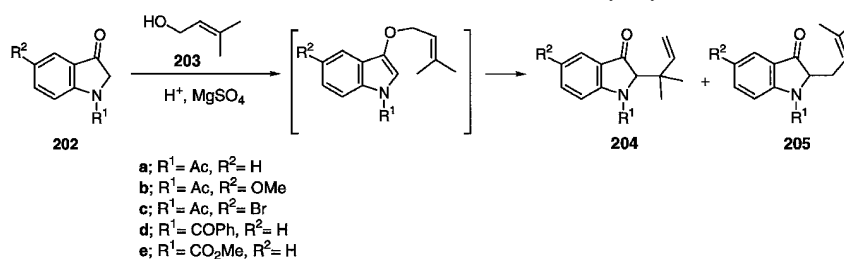


Fig. 14

Table 16. Reaction of Indolin-3-ones **202** with Dimethylallyl Alcohols **203**

Entry	Indolin-3-one	Acid	React. Time (h)	Products (Yield, %) ^{a)}
1	202a	TsOH	6	204a (37) 205a (18)
2	202a	CSA	3	204a (62) 205a (11)
3	202b	CSA	7	204b (66) 205b (11)
4	202c	CSA	6.5	204c (37) 205c (19)
5	202d	CSA	4	204d (59) 205d (13)
6	202e	CSA	10	204e (66) —

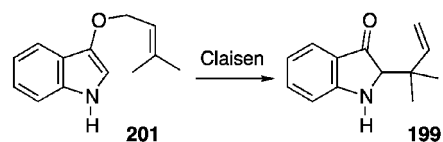
^{a)} Isolated yield.

lin 類¹⁷⁰⁾などの部分構造であり、その合成中間体として興味を持たれている (Fig. 14). 例えば、インドリン-3-オン **200** は brevianamide 類の生合成中間体と想定されている.¹⁷¹⁾ 2-置換インドリン-3-オ

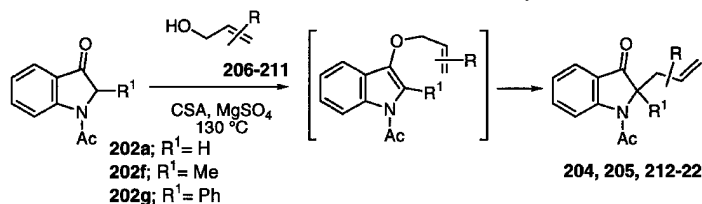
ン類の合成はいくつか報告されているが、^{172–175)} 2-アリルインドリン-3-オン類を得るためのよい方法がなかった. 筆者らは 3-アリルオキシインドール **201** の Claisen 転位が目的の 1,1-ジメチルアリル体

199 を与えるものと考えた (Scheme 57).

インドリン-3-オン **202a** とアリルアルコール **203** とを *p*-トルエンスルホン酸 (触媒量) 及び硫酸マグネシウム存在下, 封管中 130°C で加熱したところ, [1,3]-転位生成物 **205a** の副生とともに, 目的の生成物 **204a** が得られた (Table 16, entry 1). *p*-



Scheme 57

Table 17. Reaction of Indolin-3-ones **202** with Allyl Alcohols **206–211**

Indolin-3-one	Allyl Alcohols	Reaction Time (h)	Products (Yield; Ratio of Diastereomers)
202a	206	13	212 (50%, 3 : 1)
202a 202f 202g	207a ; R = H	2 20 42	213a ; R ¹ = H (73%) 213b ; R ¹ = Me (63%) ^{a)} 213c ; R ¹ = Ph (61%) ^{b)}
202a	207b ; R = Me	3	214a (73%, 1.7 : 1) + 214b
202a	207c ; R = Ph	5.5	215 (55%, 1.2 : 1)
202f	207b ; R = Me	18	216 (53%, 2.2 : 1)
202a	208	10	217 (25%) ^{c)}
202a	209	9	218 (56%) + 219 (9%; 1.4 : 1)
202a	210a ; R = H 210b ; R = Me	8 15.5	220a ; R = H (67%, 1 : 1) 220b ; R = Me (97%, 1.6 : 1)
202a	211	8	204a (27%) + 205a (23%)

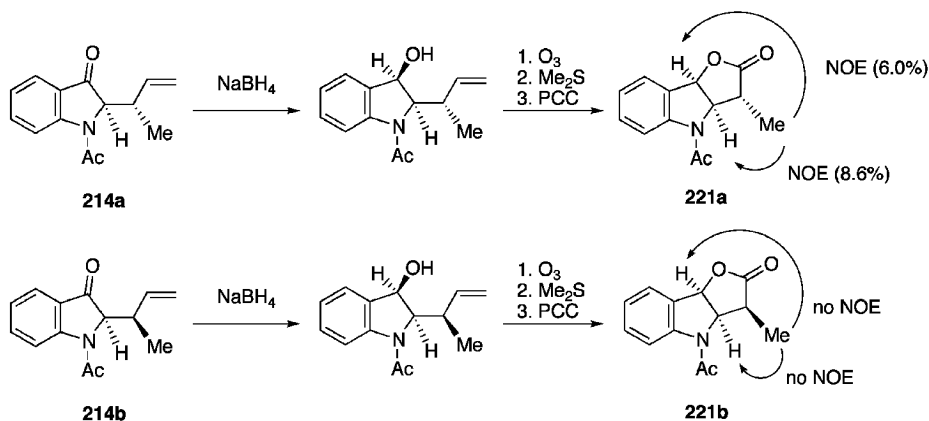
a) Starting **202f** was recovered in 9% yield. b) Starting **202g** was recovered in 27% yield. c) Starting **202a** was recovered in 28% yield.

トルエンスルホン酸の代わりにカンファースルホン酸 (CSA) を用いた反応は目的の Claisen 転位が効率よく進行し, 1,1-ジメチルアリル体 **204a** を収率よく与えた (entry 2). 同様の条件にて種々のインドリン-3-オン **202b-e** の反応を行ったところ, 対応する転位生成物 **204b-e** が得られた (entry 3–6). なお, *N*-メトキシカルボニル誘導体 **202e** の反応は長時間を要したが, 位置異性体 **205e** の生成を伴わず, 目的の 1,1-ジメチルアリル体 **204e** のみが収率よく得られた (entry 6).

インドリン-3-オン **202a**, **202f**, **202g** と種々のアリルアルコール **206–211** との反応により対応する転位生成物 **212–220**, **204**, **205** が得られた (Table 17). クロチルアルコール **207b** (*E*:*Z*=5.7:1) との反応では転位生成物 **214a** と **214b** が 1.7:1 の割合で生成した. そのジアステレオマーの立体化学は, **214a** と **214b** を **221a** と **221b** にそれぞれ変換しその NOE 実験により決定した (Scheme 58). (*E*)-**207b** から生成するアリルオキシインドールの Claisen 転

位はボート型遷移状態 **XXXV** よりイス型遷移状態 **XXXIV** (*R*=H) を経由して **214a** の生成が優先するはずであったが (Fig. 15), この反応の立体選択性は予想したより低かった. これは生成物 **214a** と **214b** のエピメリ化によるものと考えられたので, **214a** を反応と同じ条件下で加熱したところ, エピメリ化を起こし, **214a** と **214b** の混合物 (8.8:1) が生成した.

202a と第 2 級アルコール **209** との反応は立体選択的に進行し, (*E*)-**218** を 56% の収率で与えた. なお, この反応の際, [1,3]-転位生成物 **219** も副生した. この立体選択性は **209** から生成するアリルオキシインドールの Claisen 転位は遷移状態 **XXXVII** より遷移状態 **XXXVI** が優先するためと説明できる (Fig. 15). 環状アリルアルコール **210** との反応生成物は Claisen 転位ではなく [1,3]-転位に起因するものであった. 環状アルコール **210** の場合, 対応するアリルオキシインドールの遷移状態はインドール環とシクロヘキセン環の立体反発により不安定なイ



Scheme 58

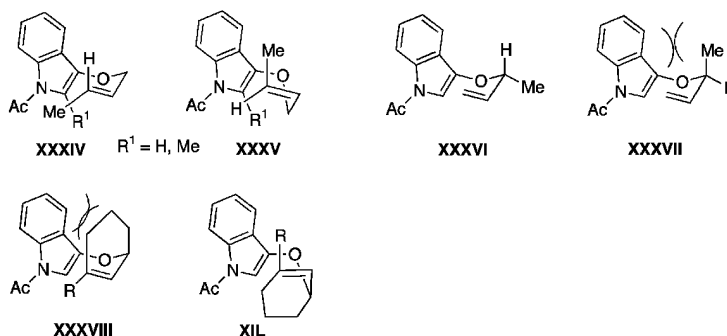


Fig. 15

ス型 **XXXVIII** やポート型 **XII** を経由しなければならず、Claisen 転位が困難となり、[1,3]-転位が優先したものと言える (Fig. 15).

インドリン-3-オン **202** と種々のアリルアルコール **203**, **206**—**211** とを無溶媒で触媒量の CSA 存在下に $MgSO_4$ と懸濁下加熱するだけで転位生成物 2-アリルインドリン-3-オン誘導体を与える簡便な一般合成法を確立した.^{176,177)}

4-1-3. Claisen 転位を用いるインドール環の 2 位から 3 位へ置換基の移動 ピロロ[2,3-*b*]インドール環の **3a** 位に 1,1-ジメチルアリル基を持つ生物活性インドールアルカロイドの代表的なものに ardeemin,¹⁷⁸⁾ amauromine,¹⁷⁹⁾ aszonalenin,¹⁸⁰⁾ flustramine 類¹⁸¹⁾ などがある (Fig. 16). これらアルカロイド合成において、いかに 1,1-ジメチルアリル基を導入し、第四級炭素を構築するかが重要な課題であった。筆者らはピロロ環の構成ユニット C-C-N を 3 位に持つ 2-アリルオキシインドール **223** の Claisen 転位を行えば、1,1-ジメチルアリル基の導入と第四級炭素構築ができ、オキシインドール **224** の還元的環化反応により目的のピロロ[2,3-*b*]インドール **225** を合成できるものと考えた (Scheme 59). なおインドール **223** は、筆者らの開発している方法^{148–150)} を用い、2-アリルオキシインドリン-3-オン **222** のオレフィン化、ついで異性化により合成できる。

まず、2-アリルオキシ体 **222** はインドリン-3-オン **226** の臭素化、ついで 3,3-ジメチルアリルアルコール **203** との置換反応により合成した。 **222** をシ

アノメリデンフォスホラン **227a** とトルエン中加熱したところ、シアノメチリデンインドリン **228** (70%, *E*:*Z*=1:3) が得られた。 **228** と DBU との反応は室温で円滑に進行し、異性化、Claisen 転位が連続して起こり、オキシインドール **224** とその脱アセチル体 **229** を 13%, 47% の収率で与えた。この反応をワンポットで行ったところ、 **224** (14%) と **229** (72%) の収率は向上した。イリドの代わりシアノメチルフォスホナート **230** を *t*-BuOK 存在下、低温で反応させたところ、オレフィン化、異性化、Claisen 転位、脱アセチル化が一挙に進行し、オキシインドール **229** が定量的収率で生成した (Scheme 60).

オキシインドール **229** の Red-Al®還元によりピロロ[2,3-*b*]インドール **231** が 73% の収率で得られた。次に、この合成手法を用いて flustramine C (**221**) の全合成を検討した。

6-ブromoインドリン-3-オン **232** から合成した **233** をシアノメチルフォスホナート **230** とを *t*-BuOK 存在下、低温で反応させたところ、オレフィン化、異性化、Claisen 転位、脱アセチル化の連続反応が一挙に進行し、オキシインドール **234** が収率よく得られた。 **234** の Red-Al®還元は臭素原子が脱離することなくピロロ[2,3-*b*]インドール **235** を高収率で与えた。最後に、 **235** のメチル化により flustramine C (**221**) が得られた。筆者らはオレフィン化、Claisen 転位を含む連続反応を鍵反応とする flustramine C の最初の全合成を達成した (Scheme 61).¹⁸²⁾

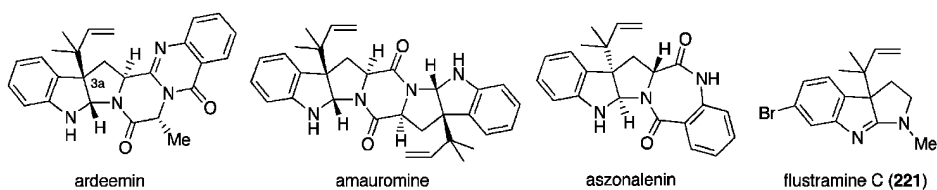
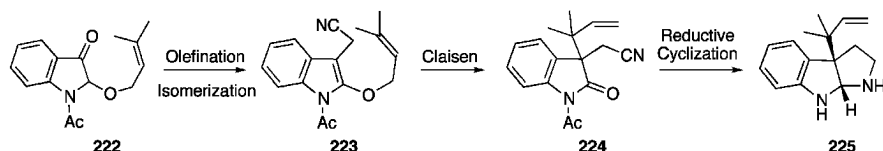
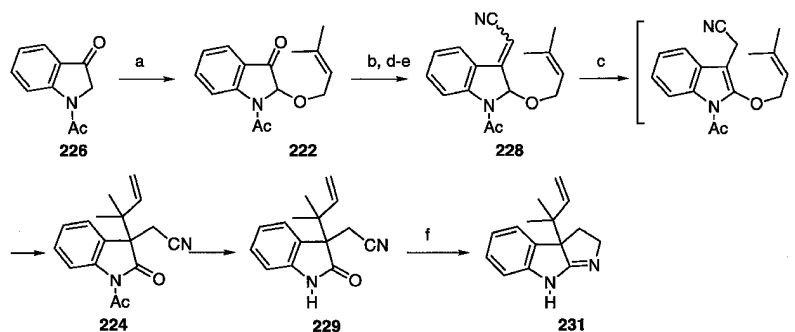


Fig. 16

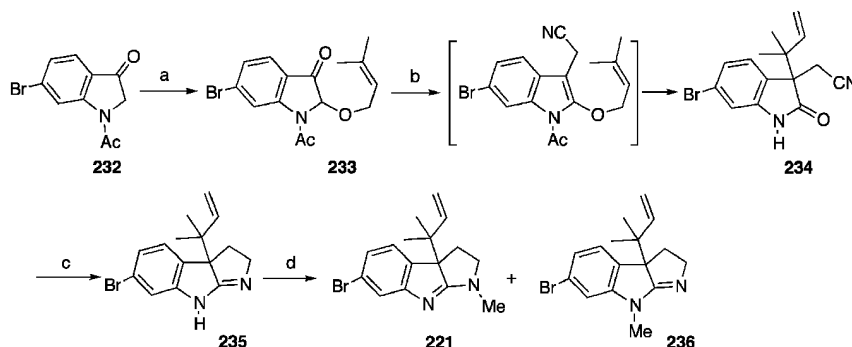


Scheme 59



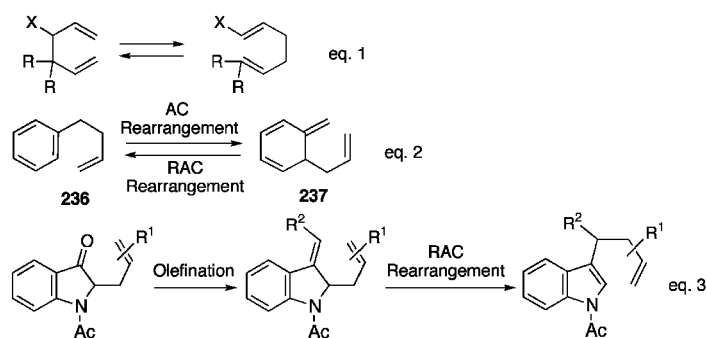
Reagents and Conditions : (a) 1) Br_2 ; 2) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ **203**, MS 4A, **222** (73 %); (b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$ **227a**, toluene, reflux, **228** (70 %); (c) DBU, rt, **224** (13 %) and **229** (47 %); (d) 1) **227a**, toluene, reflux; 2) DBU, rt, **224** (14 %) and **230** (72 %); (e) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ **230**, $t\text{-BuOK}$, **229** (quant. yield); (f) Red-Al, **231** (73 %)

Scheme 60



Reagents and Conditions : (a) 1) Br_2 ; 2) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ **203**, MS 4A, **233** (89 %); (b) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ **230**, $t\text{-BuOK}$, **234** (73 %); (c) Red-Al, **235** (89 %); (d) MeI, NaHCO_3 , flustramine C (**221**) (38 %) and **236** (29 %)

Scheme 61



Scheme 62

4-2. Cope 転位を用いるインドール酢酸誘導体の合成 Cope 転位は 1,5-ブタジエンの [3,3]-シグマトロピー反応で、Claisen 転位と同様、有機合成化学上重要な合成ツールである。¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾しかし、原料と生成物の 1,5-ブタジエンの安定性に大きな差がない場合、Cope 転位は平衡反応となり、反応

が完結しないことや多置換オレフィンが生成する方向に片寄るといった傾向がある (Scheme 62, eq. 1)。この平衡を目的の方向に片寄せさせるため、次のような反応推進力を利用した方法が用いられている。1) 生成物において共役系の増大、2) 原系における環のひずみの緩和、3) 生成系から安定な化合物 (カ

Table 18. Olefination and RAC Rearrangement

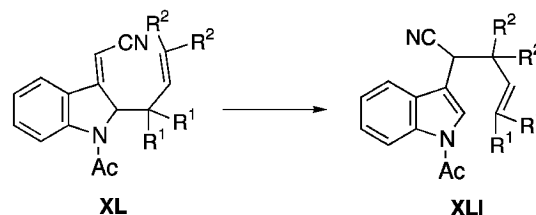
Indolin-3-one	R ¹	R ²	Olefination		RAC rearrangement		
			Product	Yield (%)	Reaction Time	Product	Yield (%)
238	H	H	241a	55 ^{a)}	7.5 h	244a	75
239	Me	H	242a	92	20 min.	245a	71
240	H	Me	243a	52	20 h	246a	44 ^{b)}

a) **247a** was also obtained in 27% yield, b) **243a** was recovered in 36% yield.

ルポニルや芳香族化合物など)への異性化, 4) 生成系から連続する不可逆の変換などである. 1つのオレフィンが芳香環に組み込まれた 1,5-ブタジエン **236** の芳香族 Cope 転位 (AC) はその芳香族性を崩すことから不利である (eq. 2). 逆に, 熱力学的に不安定な 1,5-ブタジエン **237** の逆芳香族 Cope 転位 (RAC) は容易に起こると考えられる. しかし, このような不安定な 1,5-ブタジエン **237** の合成が困難であったため, 芳香族安定化を反応推進力とする逆芳香族 Cope 転位はほとんど知られていなかった. Cope 転位の反応推進力として芳香族安定化が可能かを明らかにするため, 筆者らは 2-アリルインドリン-3-オンのオレフィン化で生成する 2-アリル-3-アルキリデンインドリンの逆芳香族 Cope 転位について検討した (eq. 3).

2-アリルインドリン-3-オン **238** とシアノエチルフォスフォナート **230** を水素化ナトリウム存在下, 0°C で反応させると, 対応する 2-アリル-3-アルキリデンインドリン **241a** (55%, *E*:*Z*=1:1.3) とインドール **247a** (27%) が得られた (Table 18). **247a** の生成は塩基により **241a** が異性化したものである. 実際, **241a** を DBU で反応させたところ, 室温, 1 時間で **247a** (67%) が容易に生成した. 同様, 2-アリルインドリン-3-オン **239** と **240** の Horner-Wadsworth-Emmons 反応は異性化を伴うことなく対応する **242a** (92%) 及び **243a** (52%) をそれぞれ与えた.

次に, **241a**, **242a** と **243a** の逆芳香族 Cope 転位 (RAC) について検討した. **241a** をトルエン中 7.5 時間加熱すると, 完全に原料 **241a** が消失し, また **247a** への異性化を伴うことなく, 転位生成物 **244a**

Table 19. Calculation of Model Compounds **XL** and **XLI**

XL	XLI	R ¹	R ²	ΔH_0 (<i>ab initio</i>) ^{a)}	ΔG^\ddagger ^{b)}
241a → 244a		H	H	-5.48	37.93
242a → 245a		Me	H	-20.00	39.07
243a → 246a		H	Me	1.76	50.04

$\Delta H_0 = H_A - H_B$, a) 6-31G*, b) PM3.

が収率よく得られた (Table 18). **244a** を同条件で長時間加熱しても **241a** への芳香族 Cope 転位は全く起こらなかった. **242a** の Cope 転位は円滑に進行しインドール **245a** が生成した. 一方, **243a** の反応の進行は遅く, **246a** が得られたが, 原料 **243a** も回収された. **238a**, **239a** や **240a** の反応性の差違は反応点の嵩高さや平衡において多置換オレフィンの生成の優先性にも影響している. 実際, モノ置換オレフィン **246a** より 3 置換オレフィン **245a** が安定であるため, その転位反応は起こりやすい. **241a**—**253a** におけるオレフィンとシアノ基との共役安定化より **244a**—**246a** の芳香族安定化の方がこの Cope 転位で優位に働いている.

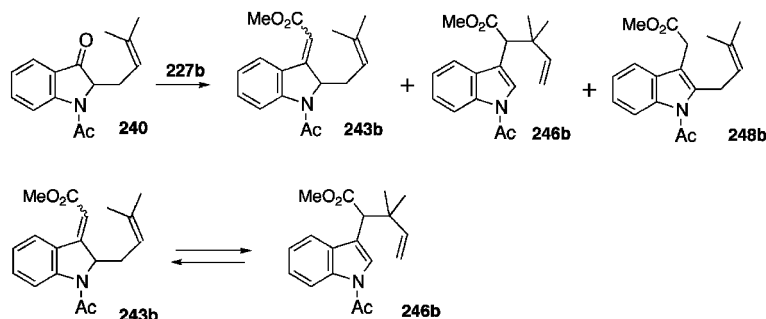
この逆芳香族 Cope 転位の挙動について, **241a**—**243a** の *Z*-体 **XL** をモデルにして分子軌道計算を試みた (Table 19). 生成熱 (ΔH_0) を比べるとオレフィン **241a**, **242a** よりインドール **244a**, **245a** の方が熱力学的に安定で, 逆にインドール **246a** よりオ

レフィン **243a** の方が安定である。 **243a** の活性化エネルギー (ΔG^\ddagger) は **241a**, **242a** より大きい。 この計算結果は、 **242a** の転位反応が最も円滑に進行するのに対し、 **243a** の反応は長時間を要しても完結しないという上記実験結果とよく一致している。

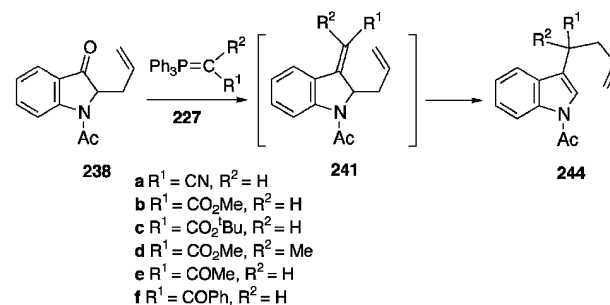
次に、オレフィン化としてイリドを用いる Wittig 反応を検討した。 まず、 2-アリルインドリン-3-オン **238** をイリド **227a** とトルエン中 15 時間加熱したところ、 Wittig 反応に続き **241a** の Cope 転位が起こり一挙にインドール **244a** を 61% の収率で生成した。 **238** とイリド **227b-d** との反応は同様に反応するインドール **244b-d** を収率よく与えた (Table 20)。 イリド **227e** を用いた場合、 中間体 **241e** の Cope 転位は起こらず、 異性化による生成物 **247e** が得られた (Scheme 63)。 このように **227e** で反応挙動が異なったのは、 中間体 **241e** の C-2 位の水素の酸性度が **241a-d** の場合より高いためと考えられる。

2-(1,1-ジメチルアリル)インドリン-3-オン **239** とイリド **227b**, **227e**, **227f** との反応では対応する Cope 転位生成物 **245b**, **e**, **f** を与えた (Table 21)。 これらの反応において **242** の 2 位が嵩高いため最初の Wittig 反応に長時間 (14—72 時間) を要したが、 次の **242** の Cope 転位は起こりやすく上記の **247e** のような異性化が伴わなかった。

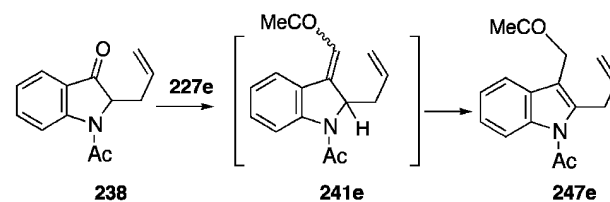
2-(3,3-ジメチルアリル)インドリン-3-オン **240** とイリド **227b** との反応は Wittig 生成物 **243b** の *E*, *Z*-異性体混合物 (50%, 1:3), Cope 転位生成物 **246b** とインドール **248b** との混合物 (49%, 2:1) を与えた (Scheme 64)。 この反応において、 最初の Wittig 反応は円滑に進行するが、 次の Cope 転位は反応点が嵩高くなるため遅い。 これは生成物 **243b** と **246b** との間に平衡が存在するためである。



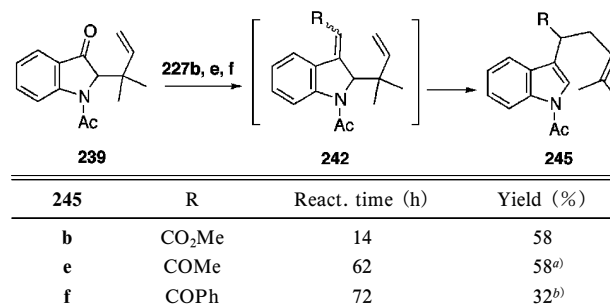
Scheme 64

Table 20. Domino Wittig Reaction and Cope Rearrangement of 2-Allylindolin-3-one **238**

244	R ¹	R ²	React. time (h)	Yield (%)
a	CN	H	15	61
b	CO ₂ Me	H	5	87
c	CO ₂ Bu	H	6	78
d	CO ₂ Me	Me	10	81

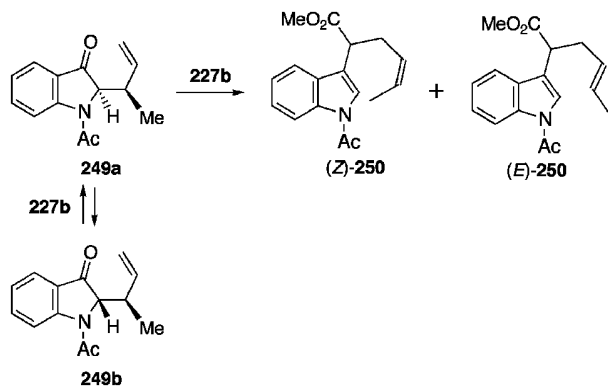


Scheme 63

Table 21. Tandem Wittig Reaction and Cope Rearrangement of 2-(1,1-Dimethylallyl)indolin-3-one **239**

Recovered **239**: *a*) (17%), *b*) (61%).

245	R	React. time (h)	Yield (%)
b	CO ₂ Me	14	58
e	COMe	62	58 ^{a)}
f	CPh	72	32 ^{b)}



Scheme 65

実際、**243b** をトルエン中加熱すると、**243b** (44%) を回収するとともに **246b** (29%) が得られた。一方、**246b** を同条件で加熱すると、**243b** と **246b** との混合物 (3 : 1) が生成した。

この反応の立体化学について検討した。インドリン-3-オン **249a** とイリド **227b** との反応は転位生成物 **250** の幾何異性体混合物 (84%, 1 : 1) を与えた (Scheme 65)。 **249a** のジアステレオマー **249b** との反応も同様の結果となり、**250** の混合物 (81%, 1 : 1) が生成した。 **249a** の反応を短時間で止めその生成物を検討したところ、ジアステレオマー **249b** の生成が確認できた。この反応の立体選択性が低いのは **249a** と **249b** との間でエピメリ化が起きているためである。

Cope 転位における芳香族安定化は新しい反応推進力であることを見い出すとともに、この芳香化がカルボニルやシアノ基との共役及びアルキル基置換による安定化より優位であることを明らかにした。このインドリン-3-オンのオレフィン化、Cope 転位の連続反応を用いる α -アシルインドール酢酸誘導体合成の有用な方法を開発した。^{186,187)}

おわりに

以上に述べてきた筆者らの研究は膨大なペリ環状反応の化学において少なからずも貢献できたのではないかと考えている。これらペリ環状反応を利用し、天然物を含め様々な複素環化合物及び非蛋白性アミノ酸の高効率的合成法を開発することができた。この他、筆者らは複素環化合物の合成として、アシルシアニド及びケテンの化学も行ってきた。¹⁸⁸⁻¹⁹⁵⁾

謝辞 本研究を遂行する際に、終始温かい御激励を賜りました恩師故堀井善一先生 (大阪大学名誉教授)、故田村恭光先生 (大阪大学名誉教授)、並びに富松祥郎先生 (明治薬科大学名誉教授) に深甚の謝意を表します。また本研究を進めるにあたり、有益な御助言を頂きました百瀬雄章先生 (富山医科薬科大学名誉教授)、岩田宙造先生 (大阪大学名誉教授)、花岡美代次先生 (金沢大学名誉教授)、並びに北 泰行先生 (大阪大学教授) に心より感謝申し上げます。本研究は明治薬科大学薬品製造化学教室において行われたものであり、本稿は福富 (宮澤) 恭子博士、秋山泰伸博士、簡 俊生博士、野中義功博士、小寺雅士博士、三田奈加博士をはじめ文献中に記載した共同研究者諸氏の新しい分野を開拓しようという情熱と努力の結晶であり、ここに深く感謝申し上げます。

本研究の一部は文部省 (現 文部科学省) 科学研究費及び科学技術庁科学技術振興調整費 (平成5年—10年度) の援助を受けて行ったものであり、ここに付記して厚くお礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Needleman S. B., Changkuo M. C., *Chem. Rev.*, **62**, 405-431 (1962).
- 2) Tamayo L. L., Manuel S., Jose L., "1,4-Cycloaddition Reactions," ed. by Hamer J., Academic Press, New York, London, 1967, pp. 179-204.
- 3) Pfeleger R., Jäger A., *Chem. Ber.*, **90**, 2460-2470 (1957).
- 4) Sakamoto M., Tomimatsu Y., *Yakugaku Zasshi*, **90**, 1386-1390 (1970).
- 5) Burpitt R. D., Brannock K. C., Nations R. G., Martin J. C., *J. Org. Chem.*, **36**, 2222-2225 (1971).
- 6) Sakamoto M., Miyazawa K., Ishihara Y., Tomimatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1419-1421 (1974).
- 7) Tamayo L. L., Farinã F., *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quim.*, **48B**, 89-98 (1952) [*Chem. Abstr.*, **47**, 2169h (1953)].
- 8) Sakamoto M., Tomimatsu Y., Momose T., Iwata C., Hanaoka M., *Yakugaku Zasshi*, **93**, 893-895 (1973).
- 9) Sakamoto M., Tomimatsu Y., Momose T., Iwata T., Hanaoka M., *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1431-1434 (1972).
- 10) Sakamoto M., Shibano M., Tomimatsu Y., *Yakugaku Zasshi*, **93**, 1643-1646 (1973).
- 11) Sakamoto M., Tomimatsu Y., *Yakugaku Zasshi*, **90**, 544-547 (1970).
- 12) Sakamoto M., Shibano M., Tomimatsu Y., Momose T., Iwata T., Hanaoka M., *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1170-1173 (1972).
- 13) Sakamoto M., Tomimatsu Y., Miyazawa K., Tokoro K., *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1462-1467 (1972).

- 14) Sakamoto M., Tomimatsu Y., *Yakugaku Zasshi*, **90**, 1339–1346 (1970).
- 15) Sakamoto M., Shibano M., Miyazawa K., Suzuki M., Tomimatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2889–2890 (1976).
- 16) Sakamoto M., Miyazawa K., Yamamoto K., Tomimatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2201–2202 (1974).
- 17) Sakamoto M., Miyazawa K., Tomimatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2532–2540 (1976).
- 18) Sakamoto M., Miyazawa K., Kuwabara K., Tomimatsu Y., *Heterocycles*, **12**, 231–237 (1979).
- 19) Sakamoto M., Miyazawa K., Tomimatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3360–3365 (1977).
- 20) Sakamoto M., Miyazawa K., Kuwabara K., Tomimatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2116–2121 (1979).
- 21) Boger D. L., *Tetrahedron*, **39**, 2869–2939 (1983).
- 22) Boger D. L., Weinreb S. M., “Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis,” Academic Press, San-Diego, 1987.
- 23) Weinreb S. M., “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol. 5, ed. by Trost B. M., Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 401–449.
- 24) Boger D. L., “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol. 5, ed. by Trost B. M., Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 451–512.
- 25) Buonora P., Olsen J. C., Oh T., *Tetrahedron*, **57**, 6099–6137 (2001).
- 26) Cheng Y.-S., Fowler F. W., Lupo Jr. A. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2090–2091 (1981).
- 27) Cheng Y.-S., Lupo Jr. A. T., Fowler F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7696–7703 (1983).
- 28) Hwang Y. C., Fowler F. W., *J. Org. Chem.*, **50**, 2719–2726 (1985).
- 29) Teng M., Fowler F. W., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2481–2484 (1989).
- 30) Teng M., Fowler F. W., *J. Org. Chem.*, **55**, 5646–5653 (1990).
- 31) Uyehara T., Suzuki I., Yamamoto Y., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3753–3756 (1990).
- 32) Jung M. E., Choi Y. M., *J. Org. Chem.*, **56**, 6729–6730 (1991).
- 33) Boger D. L., Kasper A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1517–1519 (1989).
- 34) Boger D. L., Corbett W. L., Wiggins J. M., *J. Org. Chem.*, **55**, 2999–3000 (1990).
- 35) Boger D. L., Curran T. T., *J. Org. Chem.*, **55**, 5439–5442 (1990).
- 36) Boger D. L., Corbett W. L., Curran T. T., Kasper A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1713–1729 (1991).
- 37) Boger D. L., Nakahara S., *J. Org. Chem.*, **56**, 880–884 (1991).
- 38) Boger D. L., Cassidy K. C., Nakahara S., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10733–10741 (1993).
- 39) Serckx-Poncin B., Hesbain-Frisque A.-M., Ghosez L., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3261–3264 (1982).
- 40) Tamura Y., Tsugoshi T., Nakajima Y., Kita Y., *Synthesis*, **1984**, 930–933.
- 41) Potts K. T., Walsh E. B., Bhattacharjee D., *J. Org. Chem.*, **52**, 2285–2292 (1987).
- 42) Potts K. T., Bhattacharjee D., Walsh E. B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 114–116.
- 43) Ota T., Masuda S., Tanaka H., *Chem. Lett.*, **1981**, 411–414.
- 44) Chigr M., Fillion H., Rougny A., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5913–5916 (1988).
- 45) Dolle R. E., Armstrong W. P., Shaw A. N., Novelli R., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6349–6352 (1988).
- 46) Sisti N. J., Fowler F. W., Grierson D. S., *Synlett*, **1991**, 816–818.
- 47) Trãn Huu Dau M. E., Flament J.-P., Lefour J.-M., Riche C., Grierson D. S., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2343–2346 (1992).
- 48) Trione C., Toledo L. M., Kuduk S. D., Fowler F. W., Grierson D. S., *J. Org. Chem.*, **58**, 2075–2080 (1993).
- 49) Sakamoto M., Nozaka A., Shimamoto M., Ozaki H., Suzuki Y., Yoshioka S., Nagano M., Okamura K., Date T., Tamura O., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1367–1369 (1994).
- 50) Sakamoto M., Nozaka A., Shimamoto M., Ozaki H., Suzuki Y., Yoshioka S., Nagano M., Okamura K., Date T., Tamura O., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1759–1770.
- 51) Saito K., Kambe S., Nakano Y., *Synthesis*, **1983**, 210–212.
- 52) Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4092–4094 (1973).
- 53) Fleming I., “Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions,” John Wiley & Sons, London, 1976, pp. 47–48.
- 54) Sakamoto M., Nagano M., Suzuki Y., Tamura O., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1824–1826 (1995).
- 55) Sakamoto M., Nagano M., Suzuki Y., Satoh K., Tamura O., *Tetrahedron*, **52**, 733–742 (1996).
- 56) Sakamoto M., Satoh K., Nagano Ma., Nagano Mi., Tamura O., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3389–3397.
- 57) Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.*, **98**, 863–909 (1998) and references cited therein.
- 58) Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Commun.*, **2000**, 1449–1458.
- 59) Lombardo M., Trombini C., *Synthesis*, **2000**, 759–774.
- 60) Inouye Y., Hara J., Kakisawa H., *Chem. Lett.*, **1980**, 1407–1410.
- 61) Inouye Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 244–247 (1983).
- 62) Inouye Y., Takaya K., Kakisawa H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 3541–3542 (1983).
- 63) Aurich H. G., Franzke M., Kesselheim H. P., *Tetrahedron*, **48**, 663–668 (1992).
- 64) Chiacchio U., Rescifina A., Iannazzo D., Romeo G., *J. Org. Chem.*, **64**, 28–36 (1999) and references cited therein.
- 65) Kanemasa S., Tsuruoka T., *Chem. Lett.*, **1995**, 49–50.
- 66) Katagiri N., Okada M., Morishita Y., Kaneko C., *Tetrahedron*, **53**, 5725–5746 (1997) and references cited therein.
- 67) Tokunaga Y., Ihara M., Fukumoto K., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6157–6160 (1996).
- 68) Ding X., Taniguchi K., Ukaji Y., Inomata K., *Chem. Lett.*, **2001**, 468–469.
- 69) Tamura O., Yamaguchi T., Noe K., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4009–4010 (1993).

- 70) Tamura O., Okabe T., Yamaguchi T., Gotanda K., Noe K., Sakamoto M., *Tetrahedron*, **51**, 107–118 (1995).
- 71) Tamura O., Okabe T., Yamaguchi T., Gotanda K., Kotani J., Sakamoto M., *Tetrahedron*, **51**, 119–128 (1995).
- 72) Tamura O., Yamaguchi T., Okabe T., Sakamoto M., *Synlett*, **1994**, 620–622.
- 73) Tamura O., Mita N., Okabe T., Yamaguchi T., Fukushima C., Yamashita M., Morita Y., Morita N., Ishibashi H., Sakamoto M., *J. Org. Chem.*, **66**, 2602–2610 (2001).
- 74) Otera J., *Chem. Rev.*, **93**, 1449–1470 (1993).
- 75) Seebach D., Hungerbühler E., Naef R., Schnurrenberger P., Weidmann B., Zuger M., *Synthesis*, **1982**, 138–141.
- 76) Schnurrenberger P., Zuger M. F., Seebach D., *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1197–1210 (1982).
- 77) Otera J., Dan-oh N., Nozaki H., *J. Org. Chem.*, **56**, 5307–5311 (1991).
- 78) Hoffmann R. W., *Chem. Rev.*, **89**, 1841–1860 (1989).
- 79) Hoveyda A. H., Evans D. A., Fu G. C., *Chem. Rev.*, **93**, 1307–1370 (1993).
- 80) Annunziata R., Benaglia M., Clinquini M., Cozzi F., Raimondi L., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1823–1832.
- 81) Masamune S., Choy W., Petersen J. S., Sita L. R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 1–76 (1985).
- 82) Tamura O., Gotanda K., Terashima R., Kikuchi M., Miyawaki T., Sakamoto M., *Chem. Commun.*, **1996**, 1861–1862.
- 83) Tamura O., Gotanda K., Yoshino I., Morita Y., Terashima R., Kikuchi M., Miyawaki T., Mita N., Yamashita M., Ishibashi H., Sakamoto M., *J. Org. Chem.*, **65**, 8544–8551 (2000).
- 84) Tamura O., Mita N., Gotanda K., Yamada K., Nakano T., Katagiri R., Sakamoto M., *Heterocycles*, **46**, 95–99 (1997).
- 85) Tamura O., Mita N., Kusaka N., Suzuki H., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 429–432 (1997).
- 86) Bernet B., Krawczyk E., Vasella A., *Helv. Chim. Acta*, **68**, 2299–2311 (1985) and references cited therein.
- 87) Iida H., Kasahara K., Kibayashi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4647–4648 (1986).
- 88) Unpublished results.
- 89) Mita N., Tamura O., Ishibashi H., Sakamoto M., *Org. Lett.*, **4**, 1111–1114 (2002).
- 90) Tamura O., Kuroki T., Sakai Y., Takizawa J., Yoshino J., Morita Y., Mita N., Gotanda K., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 895–898 (1999).
- 91) Tamura O., Yoshida S., Sugita H., Mita N., Uyama Y., Morita N., Ishiguro M., Kawasaki T., Ishibashi H., Sakamoto M., *Synlett*, **2000**, 1553–1556.
- 92) Tan D. S., Foley M. A., Stockwell B. R., Shair M. D., Schreiber S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 9073–9087 (1999).
- 93) Looper R. E., Williams R. M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 769–771 (2001).
- 94) Jensen K. B., Hazell R. G., Jørgensen K. A., *J. Org. Chem.*, **64**, 2353–2360 (1999).
- 95) Frei B., Eichenberger H., von Wartburg B., Wolf H.R., Jeger O., *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2968–3006 (1977).
- 96) Frei B., Iizuka T., Ishii K., Jeger O., *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **43**, 55–66 (1985).
- 97) Ashfold M. N. R., Macpherson M. T., Simons J. P., *Top. Curr. Chem.*, **86**, 76–79 (1979).
- 98) Ishii K., Sakamoto M., *Chem. Lett.*, **1985**, 1107–1110.
- 99) Ishii K., Abe M., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1937–1944.
- 100) Ishii K., Gong D., Asai R., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 855–861.
- 101) Ishii K., Nakano T., Zenko T., Kotera M., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2057–2058.
- 102) Ishii K., Kotera M., Nakano T., Zenko T., Sakamoto M., Iida I., Nishio T., *Liebigs Ann.*, **1995**, 19–27.
- 103) Kotera M., Ishii K., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1621–1628 (1995).
- 104) Baker R., Herbert R., Howse P. E., Jones O. T., Francke W., Reith W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 52–53.
- 105) Baker R., Herbert R. H., Parton A. H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 601–603.
- 106) DeShong P., Waltermire R. E., Ammon H. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1901–1910 (1988).
- 107) Huisgen R., *Angew. Chem.*, **89**, 589–602 (1977).
- 108) Padwa A., Fryxell G. E., Zhi L., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3100–3109 (1990).
- 109) Padwa A., *Acc. Chem. Res.*, **24**, 22–28 (1991).
- 110) Padwa A., Hertzog D. L., *Tetrahedron*, **49**, 2589–2600 (1993).
- 111) Dauben W. G., Dinges J., Smith T. C., *J. Org. Chem.*, **58**, 7635–7637 (1993).
- 112) Ullman E. F., Milks J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3814–3819 (1964).
- 113) Arnold D. R., Karnischky L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1404–1406 (1970).
- 114) Schultz A. G., Lucci R. D., *J. Org. Chem.*, **40**, 1371–1372 (1975).
- 115) Ishii K., Kotera M., Tamura O., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2353–2354.
- 116) Linn W. J., Ciganek E., *J. Org. Chem.*, **34**, 2146–2152 (1969).
- 117) Robert A., Pommeret J. J., Marchand E., Foucauld A., *Tetrahedron*, **29**, 463–468 (1973).
- 118) Kotera M., Ishii K., Tamura O., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 313–318.
- 119) Kotera M., Ishii K., Hiraga M., Sakamoto M., *Heterocycles*, **51**, 2147–2157 (1999).
- 120) Ishii K., Kotera M., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2465–2466.
- 121) Ishii K., Hakamada M., Nagano M., Noji M., Sugiyama S., Kotera M., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1592–1598.
- 122) Okamura H. W., Delera A. R., “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol. 6, eds. by Trost B. M., Fleming I., Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 699–750.
- 123) Cardellina II J. H., Kirkup M. P., Moore R. E., Mynderse J. S., Seff K., Simmons C. J., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4915–4916.
- 124) Sakano K., Ishimaru K., Nakamura S., *J. Antibiot.*, **33**, 683–689 (1980).

- 125) Sakano K., Nakamura S., *J. Antibiot.*, **33**, 961–966 (1980).
- 126) Kaneda M., Sakano K., Nakamura S., Kushi Y., Iitaka Y., *Heterocycles*, **15**, 993–998 (1981).
- 127) Kondo S., Katayama M., Marumo S., *J. Antibiot.*, **39**, 727–730 (1986).
- 128) Naid T., Kitahara T., Kaneda M., Nakamura S., *J. Antibiot.*, **40**, 157–164 (1987).
- 129) Kaneda M., Naid T., Kitahara T., Nakamura S., Hirata, T., Suga T., *J. Antibiot.*, **41**, 602–608 (1988).
- 130) Nakamura S., *Trans. Bose Res. Inst.*, **47**, 69–79 (1984).
- 131) Kato S., Kawai H., Kawasaki T., Toda Y., Urata T., Hayakawa Y., *J. Antibiot.*, **42**, 1879–1881 (1989).
- 132) Kano S., Sugino E., Hibino S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1241–1242.
- 133) Kano S., Sugino E., Shibuya S., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **46**, 3856–3859 (1981).
- 134) Hibino S., Tonari T., Choshi T., Sugino E., *Heterocycles*, **35**, 441–444 (1993).
- 135) Kawasaki T., Sakamoto M., *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 443–457 (1994).
- 136) Hibino S., Sugino E., “Advances in Nitrogen Heterocycles,” Vol. 1, ed. by Moody C. J., JAI Press, Greenwich (CT), 1995, pp. 205–227.
- 137) Kawasaki T., Chien C.-S., Sakamoto M., *Chem. Lett.*, **1983**, 855–858.
- 138) Chien C.-S., Suzuki T., Kawasaki T., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3945–3951 (1984).
- 139) Chien C.-S., Takanami T., Kawasaki T., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1843–1848 (1985).
- 140) Chien C.-S., Hasegawa A., Kawasaki T., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1493–1496 (1986).
- 141) Kawasaki T., Nonaka Y., Kobayashi M., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2445–2448.
- 142) Kawasaki T., Suzuki H., Sakata I., Nakanishi H., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3251–3252 (1997).
- 143) Kawasaki T., Tang C.-Y., Koizumi E., Nakanishi H., Sakamoto M., *Heterocycles*, **48**, 975–980 (1998).
- 144) Kawasaki T., Tang C.-Y., Nakanishi H., Hirai S., Ohshita T., Tanizawa M., Himori M., Satoh H., Sakamoto M., Miura K., Nakano F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 327–333.
- 145) Kawasaki T., Nonaka Y., Matsumura K., Monai M., Sakamoto M., *Synth. Commun.*, **29**, 3251–3261 (1999).
- 146) Kawasaki T., Enoki H., Matsumura K., Ohyama M., Inagawa M., Sakamoto M., *Org. Lett.*, **2**, 3027–3029 (2000).
- 147) Kawasaki T., Ohno K., Enoki H., Umemoto Y., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4245–4248 (2002).
- 148) Kawasaki T., Ohtsuka H., Chien C.-S., Omata M., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1339–1346 (1987).
- 149) Kawasaki T., Nonaka Y., Ohtsuka H., Sato H., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1101–1106.
- 150) Kawasaki T., Nonaka Y., Uemura M., Sakamoto M., *Synthesis*, **1991**, 701–702.
- 151) Marvell E. N., “Thermal Electrocyclic Reactions,” Academic Press, New York, 1980, pp 260–375.
- 152) Hettrick C. M., Scott W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4903–4910 (1991).
- 153) Carpenter B. K., *Tetrahedron*, **34**, 1877–1884 (1978).
- 154) Kawasaki T., Nonaka Y., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 43–44.
- 155) Kawasaki T., Nonaka Y., Akahane M., Maeda N., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1777–1778.
- 156) Nonaka Y., Kawasaki T., Sakamoto M., *Heterocycles*, **53**, 1681–1684 (2000).
- 157) Wipf P., “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol. 5, eds. by Trost B. M., Fleming I., Pergamon, Oxford, 1991, pp. 827–873).
- 158) Ito H., Taguchi T., *Chem. Soc. Rev.*, **28**, 43–50 (1999).
- 159) Grattan T. J., Whitehurst J. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 11–18.
- 160) Moody C. J., “Advances in Heterocyclic Chemistry,” Vol. 42, ed. by Katritzky, A. R., Academic Press, 1987, pp. 203–244.
- 161) Stadler P. A., Stutz P., “The Alkaloids,” Vol. 15, ed. by Manske R. H. F., Academic Press, 1975, pp. 1–40.
- 162) Sato H., Kawagishi H., Nishimura T., Yoneyama S., Yoshimoto Y., Sakamura S., Furusaki A., Katsuragi S., Matsumoto T., *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 2969–2974 (1985).
- 163) Wikstrom H., Andersson B., Svensson A., Humber L. G., Asselin A. A., Svensson K., Ekman A., Carlsson A., Nilsson I., Chidester C., *J. Med. Chem.*, **32**, 2273–2276 (1989).
- 164) Cannon J. G., Demopoulos B. J., Long J. P., Flynn J. R., Sharabi F. M., *J. Med. Chem.*, **24**, 238–240 (1981).
- 165) Cannon J. G., Lee T., Ilhan M., Koons J., Long J. P., *J. Med. Chem.*, **27**, 386–389 (1984).
- 166) Kawasaki T., Ohtsuka H., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 781–782.
- 167) Kawasaki T., Ohtsuka H., Mihira A., Sakamoto M., *Heterocycles*, **47**, 367–373 (1998).
- 168) Steyn P. S., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3331–3334.
- 169) Birch A. J., Russell R. A., *Tetrahedron*, **28**, 2999–3008 (1972).
- 170) Barbeta M., Casnati G., Pochini A., Silva A., *Tetrahedron Lett.*, **10**, 4457–4460 (1969).
- 171) Sanz-Cervera J. F., Glinka T., Williams R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 347–348 (1993).
- 172) Mérour J.-Y., Chichereau L., Finet J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3867–3870 (1992).
- 173) Buzas A., Mérour J.-Y., *Synthesis*, **1989**, 458.
- 174) Plieninger H., Sirowej H., Rau D., *Chem. Ber.*, **104**, 1863–1868 (1971).
- 175) Houghton E., Saxton J. E., *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 595–599. (f) reference 123e cited therein.
- 176) Kawasaki T., Masuda K., Baba Y., Takada K., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1974–1976 (1994).
- 177) Kawasaki T., Masuda K., Baba Y., Terashima R., Takada K., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 729–733.
- 178) Karwowski J. P., Jackson M., Rasmussen R. R., Humphrey P. E., Poddig J. B., Kohl W. L., Scherr M. H., Kadam S., McAlpine J. B., *J. Antibiot.*, **46**, 374–379 (1993).
- 179) Takase S., Iwami M., Ando T., Okamoto M., Yoshida K.,

- Horiai H., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H., *J. Antibiot.*, **37**, 1320–1323 (1984).
- 180) Kimura Y., Hamasaka T., Nakajima H., Isogai A., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 225–228 (1982).
- 181) Carlé J. S., Christophersen C., *J. Org. Chem.*, **46**, 3440–3443 (1981).
- 182) Kawasaki T., Terashima R., Sakaguchi K., Sekiguchi H., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7525–7528 (1996).
- 183) Hill R. K., “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol. 5, ed. by Paquette L. A., Pergamon, Oxford, 1991, pp. 785–826.
- 184) Lutz R. P., *Chem. Rev.*, **84**, 205 (1984).
- 185) Rhoads S. J., Raulins N. R., *Org. React.*, **22**, 1–252 (1975).
- 186) Kawasaki T., Watanabe K., Masuda K., Sakamoto M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 381–382.
- 187) Kawasaki T., Nonaka Y., Watanabe K., Ogawa A., Higuchi K., Terashima R., Masuda K., Sakamoto M., *J. Org. Chem.*, **66**, 1200–1204 (2001).
- 188) Sakamoto M., Akiyama Y., Furumi N., Ishii K., Tomimatsu Y., Date T., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2623–2631 (1983).
- 189) Akiyama Y., Kawasaki T., Sakamoto M., *Chem. Lett.*, **1983**, 1231–1232.
- 190) Sakamoto M., Akimoto T., Akiyama Y., Fukutomi K., Ishii K., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1170–1173 (1984).
- 191) Akiyama Y., Takebayashi S., Kawasaki T., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1800–1807 (1984).
- 192) Akiyama Y., Abe J., Takano T., Kawasaki T., Sakamoto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2821–2824 (1984).
- 193) Sakamoto M., Abe M., Ishii K., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 277–281 (1991).
- 194) Sakamoto M., Fukuda Y., Kamiyama T., Kawasaki T., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1919–1921 (1994).
- 195) Sakamoto M., Akimoto T., Fukutomi K., Ishii K., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2516–2521 (1984).