

小員環の特性を活用した遷移金属による新規連続反応の開発とその展開

吉田 昌裕

Development of Novel Type of Transition Metal-Catalyzed Cascade Reactions
Utilizing Small Ring Systems and the Applications

Masahiro YOSHIDA

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

(Received March 24, 2004)

This review summarizes the novel type of palladium-catalyzed cascade ring expansion reactions of cyclobutanols with various unsaturated bonds. The intramolecular cascade ring expansion-cyclizations of isopropenylcyclobutanol proceeds smoothly in the presence of the palladium (II) complex. The diastereoselectivity of the obtained naphthohydrindans can be controlled by the choice of the reaction solvents. As an application utilizing this reaction, total synthesis of (+)-equilenin has been achieved. The reaction of allenylcyclobutanols with a iodoalkenyl side chain with a palladium (0) catalyst produces the cyclized products that have seven- and eight-membered rings. The reaction can be successfully applied to the stereospecific synthesis of α -substituted cyclopentanones with a quaternary carbon stereocenter. The cyclobutanols containing a propargylic component react with phenols in the presence of the palladium (0) catalyst to afford the phenoxy-substituted cyclopentanones *via* a nucleophilic addition-ring expansion process. The reaction also proceeds stereospecifically to afford the corresponding products with high efficiency.

Key words—cascade reaction; palladium; ring expansion; four-membered-ring allene; propargylic compound

1. はじめに

環状の脂肪族炭化水素の中で、四員環化合物は他の環状化合物には見られない特徴的な分子構造を持っていることが知られている。一般にシクロブタン環は折れ曲がったコンフォメーションをとっており、またその結合角は 88.5 度と大きく歪んでいることから、これまで本化合物の持つ高い反応性を活用した様々な化学反応の開発が試みられてきた。その 1 つの例として、パラジウム錯体を用いたビニルシクロブタノールの環拡大反応が挙げられる (Scheme 1)。¹⁻³⁾ 本反応は基質 **1** に対し二価のパラジウム錯体を作用させると、始めに二重結合がパラジウムに対し配位することで **2** のように四員環が活性し、水酸基からの電子の押し出しにより 1,2 転位が進行したあと、生じた中間体 **3** からパラジウムが

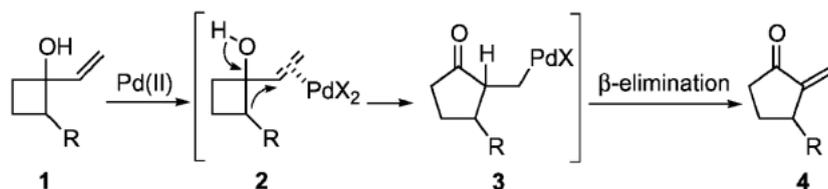
β 位の水素と脱離することでシクロペントノン **4** が生成する。本反応は様々な置換シクロペントノンの合成法としてこれまで様々な生理活性天然物の合成に応用されてきた。⁴⁻⁸⁾ 筆者はこの環拡大反応に着目し、本反応を連続反応へと展開することを計画した。

パラジウム錯体を用いた連続反応は、基質を巧みに設計することで連続的に複数の反応が進行し、高度な置換様式を持つ化合物を一挙に得ることが可能である。そこでシクロブタン環上に様々な不飽和結合が導入された基質に対し、他の反応基質存在下にてパラジウム錯体を作用させることで、環拡大を伴った連続的な反応が進行するものと考えた。またビニルシクロブタノールの環拡大反応では最後のパラジウムの β 脱離によりケトンの α 位の不斉中心が失われるが、この不斉中心をうまく生かすように基質の設計をすることでジアステレオ選択的反応へと展開させることも期待できる。以上のような計画の基、本研究に着手した。

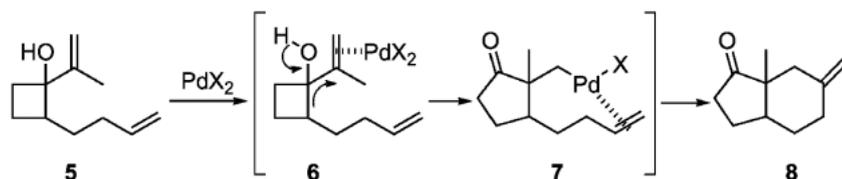
東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉)

e-mail: yoshida@mail.pharm.tohoku.ac.jp

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



Scheme 1



Scheme 2

2. イソプロペニルシクロブタノールの連続的環拡大反応

五員環と六員環の融合環であるヒドリندانは様々な生理活性天然物の基本骨格であり、その合成研究は古くから精力的に行われてきた。筆者はヒドリندان骨格の新規構築法として、パラジウム錯体を用いた四員環の連続的環拡大反応による合成法を考案した (Scheme 2)。⁹⁾ すなわち側鎖上にビニル基を持つイソプロペニルシクロブタノール **5** に対し二価のパラジウム錯体を作用させれば、環拡大が進行した後 β 脱離できないネオペンチルパラジウム中間体 **7** が生成し、その後さらに分子内のオレフィンと反応することで環化が進行し、二環性のヒドリندان **8** が一挙に生成してくるものと考えた。

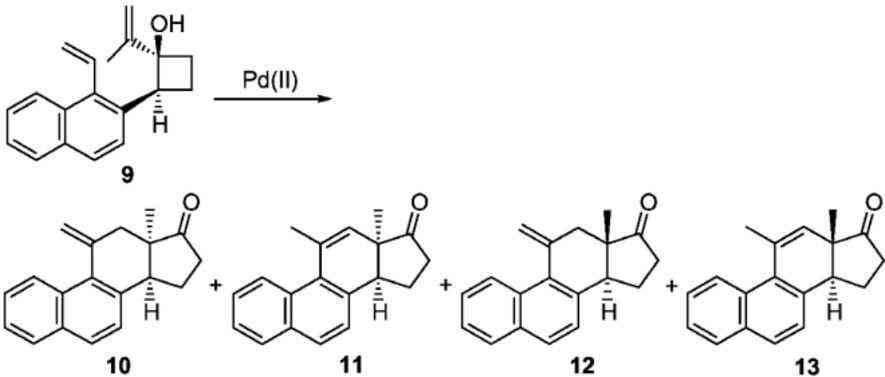
実際ナフタレン環を持つ基質 **9** を用いて検討を行った結果を Table 1 に示す。DMF 溶媒中化学量論量の $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ を作用させたところ、予期した反応が進行しシス及びトランス型の融合環を持つ閉環体 **10**, **12** 及びその異性体 **11**, **13** が混合物として 56% の収率で得られてきた (entry 1)。反応条件を変えて検討した結果、用いるパラジウム試薬を $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ に変えると二重結合の異性化を抑えられるということが明らかとなった (entry 2)。また溶媒として DMPU や NMP、及び HMPA のような強い配位力を有する極性溶媒を用いた場合において、トランス選択性が発現してくる結果が得られ (entries 3–5)、とりわけ HMPA 存在下にてその選択性は *cis* : *trans* = 25 : 75 となった (entry 5)。一方、これに対しジクロロエタンやトルエンのような

非配位性の溶媒を用いた場合には、逆にシス型の成績体が選択的に得られてくることが明らかとなった (entries 6 and 7)。

この溶媒の選択により成績体の立体選択性が反転する理由に関しては、現在のところ次のように考察している (Scheme 3)。立体選択性の発現は環拡大の段階におけるイソプロペニル基のコンフォメーションによって決定されるものと推測され、そのコンフォメーションとして **A** 及び **B** の 2 種が考えられる。ジクロロエタン溶媒中で基質にパラジウムが作用した場合は、パラジウムが基質のイソプロペニル基と水酸基に配位した中間体 **A'** を経て転位が進行し、シス型のヒドリندانが生成する。一方、HMPA のような極性溶媒中においては、溶媒自身がパラジウムに対し強く配位することが考えられ、¹⁰⁾ その結果パラジウムは水酸基の関与を受けなくなるが推定される。このためオレフィン部が逆側に配向した中間体 **B'** を経て転位が進行することで、トランス型のヒドリندانが選択的に生じてきたものと考えられる。

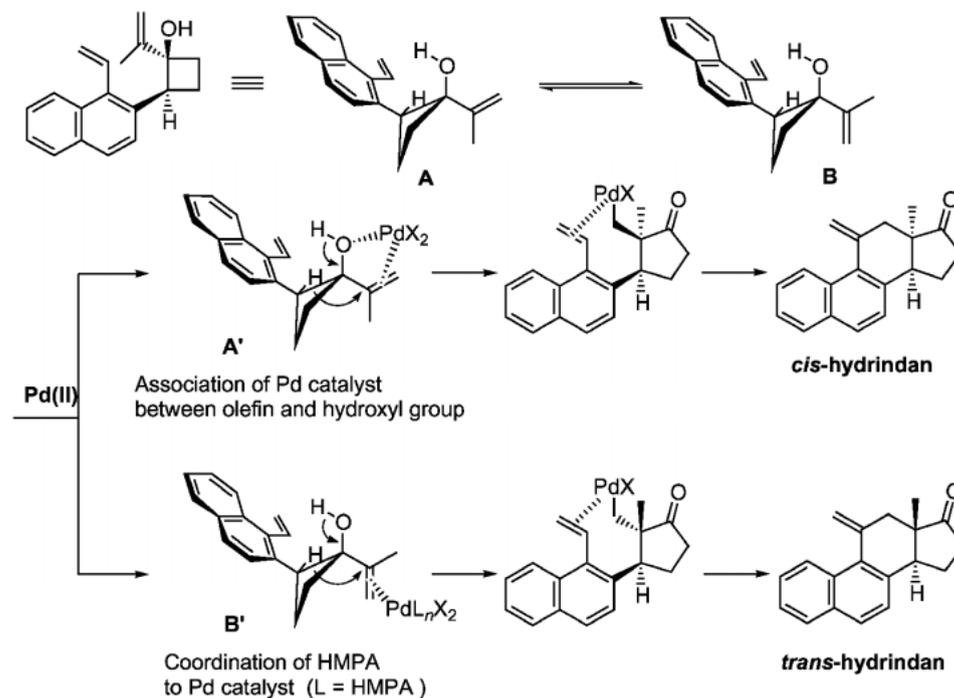
次に本反応の天然物合成への応用として、エキレニンの全合成を計画した (Scheme 4)。^{11,12)} その際不斉合成を視野に入れ、その合成中間体となり得る光学活性シクロブタノン **15** の合成法の開発も行うこととした。すなわち **15** は、シクロプロピリデン誘導体 **14** に対し不斉エポキシ化を行うことで、続く協奏的な三員環の環拡大反応が連続的に進行し得られるものと考えた。さらに本成績体から導かれるイソプロペニルシクロブタノール **16** に対し、パラ

Table 1. Diastereoselective Construction of Naphthohydrindans



Entry	Pd (II)	Solvent	Product		
			10 : 11 : 12 : 13 ^{a)}	<i>trans</i> : <i>cis</i>	Yield (%)
1	PdCl ₂ (MeCN) ₂	DMF	15 : 33 : 4 : 48	48 : 52	56
2	Pd(OAc) ₂	DMF	43 : 5 : 47 : 5	48 : 52	61
3	Pd(OAc) ₂	DMPU	36 : 0 : 46 : 18	36 : 64	81
4	Pd(OAc) ₂	NMP	36 : 4 : 50 : 8	40 : 58	52
5	Pd(OAc) ₂	HMPA + THF ^{b)}	24 : 1 : 61 : 14	25 : 75	61
6	Pd(OAc) ₂	ClCH ₂ CH ₂ Cl	83 : 17 : 0 : 0	100 : 0	69
7	Pd(OAc) ₂	toluene	88 : 9 : 3 : 0	97 : 3	61

a) The isomer ratio was determined by ¹H-NMR integration of angular methyl signals (δ 1.19 for **10**, δ 0.55 for **11**, δ 1.15 for **12**, δ 0.67 for **13**, respectively). b) HMPA : THF=1 : 4.

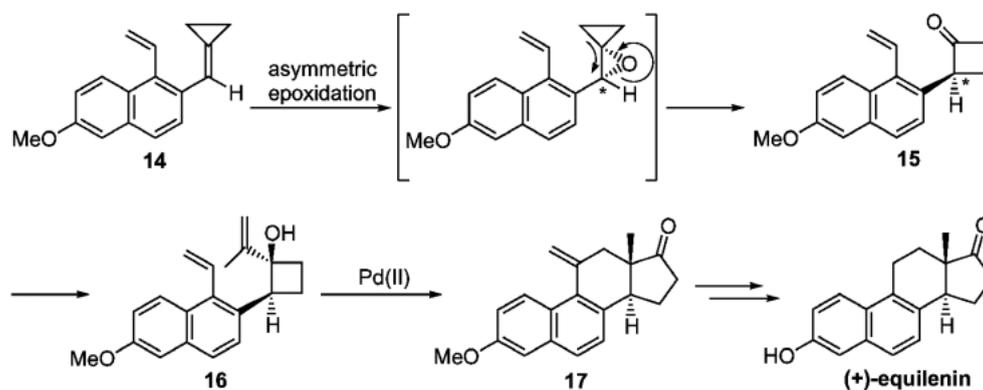


Scheme 3

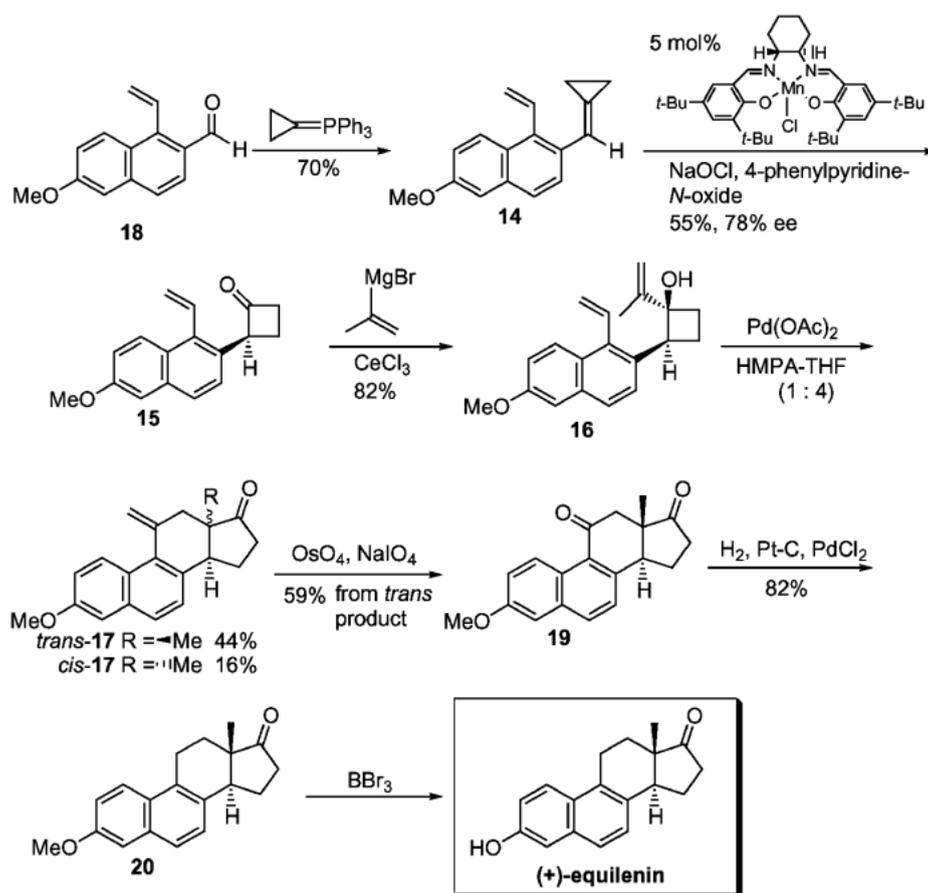
ジウムを用いた分子内連続的環拡大—挿入反応を行い、トランスナフトヒドリンダン **17** へと立体選択的に導いたあと、数工程を経ることで (+)-エキ

レニンの不斉合成を達成できるものと考えた。

実際の合成は次のように行った (Scheme 5)。ビニル基を持つナフトアルデヒド **18** に対し、Wittig



Scheme 4



Scheme 5

反応を行うことで三員環を導入しシクロプロピリデン誘導体 **14** を合成した。続いて本化合物に対し、不斉エポキシ化一環拡大反応を試みた。様々な検討の結果、^{12,13)} **14** に対し Jacobsen により開発されたキラルなサレンマンガン触媒を用いた不斉エポキシ化の条件に付すと予期した反応が進行し相当する光学活性シクロブタノン **15** が収率 55%、78% の不斉

収率で一挙に生成することを見出した。次に **15** に対し CeCl_3 存在下イソプロペニル基を立体選択的に導入して¹⁴⁾ 鍵反応の基質と成るシクロブタノール **16** を得た。続いて本成績体に対し、HMPA-THF (1 : 4) 混合溶媒中 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を作用させると、ナフトヒドリンダン *trans*-**17**、*cis*-**17** が 73 : 27 の選択性で計 60% の収率で得られてきた。次に本成績体

の混合物を Lemieux-Johnson 酸化に付したのち、異性体を分離することでトランスジケトン **19** を得た。続いて白金-パラジウム混合触媒を用いて接触還元を行うことでベンジル位のケトンを選択的に還元し¹⁵⁾ **20** へと導いた。最後に BBr_3 を用いメチルエーテルの脱保護を行い¹⁶⁾ (+)-エキレニンの不斉全合成を達成した。

3. アレニルシクロブタノールの連続的環拡大反応

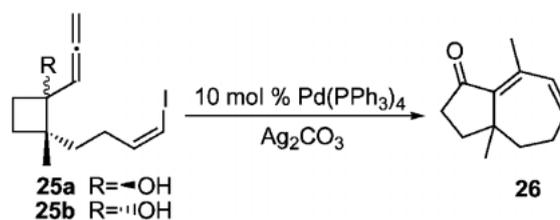
アレンはパラジウム触媒存在下、オレフィンやアセチレンなどの不飽和結合とは異なる反応性を示すことが知られている。例えばアレン化合物に対し 0 価のパラジウム触媒存在下アリールハライドを作用させると、始めに生じたアリールパラジウム種に対する位置選択的なアレンの挿入により π -アリールパラジウム錯体を形成することが知られており、^{17,18)} さらに様々な連続的な反応へと展開することが可能である。筆者はこのような知見を考慮し、パラジウム触媒を用いたアレニルシクロブタノールの連続的分子内挿入-環拡大反応を考案した (Scheme 6)。¹⁹⁾ すなわち分子内にアルケニルハライドを持つ基質 **21** に対しパラジウム触媒を作用させれば、アルケニルパラジウムに対するアレンの分子内挿入 (**22**) により π -アリールパラジウム中間体 **23** が形成後、四員環の環拡大反応が連続的に進行して、二環性化合物 **24** が生成するものと考えた。また本反応では側鎖部の長さを調節することにより、自然界に数多く存在する五員環と七及び八員環を含む成績体が生成するものと予想した。

始めに七員環の構築を試みるべく、アレニルシクロブタノール **25a** 及び **25b** を合成し、検討を行った (Table 2)。すなわち、**25a** に対し DMF 溶媒中 10 mol% の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を塩基として炭酸銀の存在下 80°C で作用させたところ、予期した反応は進行し閉環体 **26** が得られてきた (entry 1)。その収率

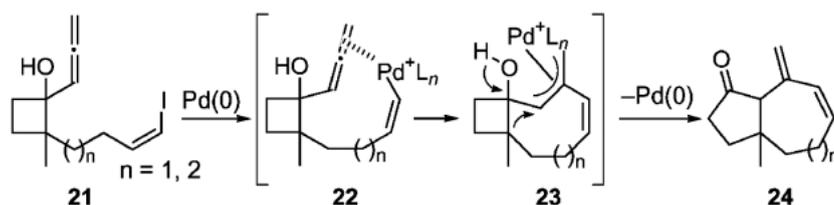
は 26% と低いものであったが、溶媒を変えて検討を行った結果、トルエン溶媒中でその収率は 63% まで向上することが明らかとなった (entry 3)。一方、ジアステレオマーである **25b** を用いて反応を試みた場合においても、同様に高い収率で **26** が得られてきた (entry 4)。続いて八員環化合物の合成を検討した (Table 3)。始めに基質 **27a** に対し、トルエン溶媒中 10 mol% の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を炭酸銀の存在下作用させたところ、26% と低収率ながらも閉環体 **28a**, **29** 及び **30** が混合物として生成した (entry 1)。条件検討の結果 (entries 2–4), *dppe*, 4 Å MS を用いた系にて 81% という高い収率で閉環体が生成することが明らかとなった (entry 4)。また基質にジアステレオマー **27b** を用いた場合においても、低収率ながら閉環体 **28b** 若しくは **29** が得られた (entries 5 and 6)。

次に本反応の展開として、第四級不斉中心を持つシクロペンタノン誘導体の立体選択的構築を試みることにした。^{20,21)} アレンの付け根に置換基が存在するアレニルシクロブタノールを基質として用いれば、第四級の不斉中心を持つシクロペンタノンが得

Table 2. Intramolecular Cascade Reactions to Construct Bicyclo[5.3.0]decane

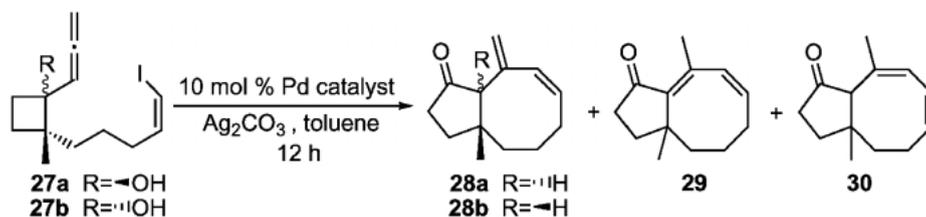


Entry	Substrate	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	25a	DMF	80	0.3	26
2	25a	THF	reflux	13	17
3	25a	toluene	80	16	63
4	25b	toluene	80	16	67

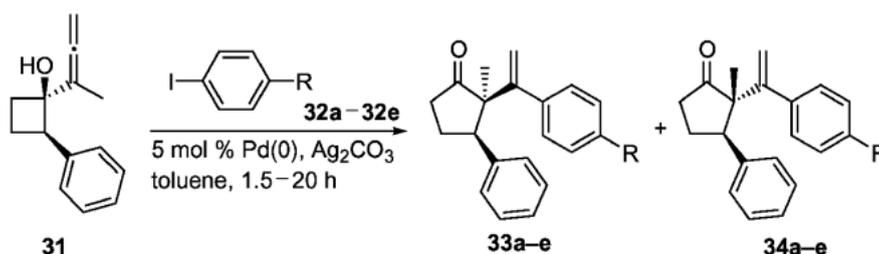


Scheme 6

Table 3. Intramolecular Cascade Reactions to Construct Bicyclo[6.3.0]undecanes



Entry	Substrate	Reagent	Temp (°C)	Yield (%)	Ratio		
					28 (a or b)	29	30
1	27a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	80	26	46 (a)	23	31
2	27a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	reflux	53	0	62	38
3	27a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 4 Å MS	80	60	63 (a)	8 (b)	25
4	27a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dppe, 4 Å MS	80	81	22 (a)	23 (b)	48
5	27b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	80	24	100 (b)	0	0
6	27b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	reflux	34	0	100	0

Table 4. Cascade Ring Expansion of Allenylcyclobutanol **31** with Aryliodides **32a–e**

Entry	Catalyst	ArI	Temp (°C)	Product	
				33 : 34	Yield (%)
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, dppe	32a : R=H	60	60 : 40 ^{a)}	80
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, dppe	32a	80	88 : 12 ^{a)}	70
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, dppe	32a	reflux	97 : 3 ^{a)}	57
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	32a	80	33a only	80
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	32b : R=OMe	80	33b only	72
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	32c : R=Me	80	94 : 6 ^{a)}	89
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	32d : R=NO ₂	80	33d only	66
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	32e : R=I-iodonaphthalene	80	84 : 16 ^{a)}	79

^{a)} The isomer ratio was determined by ¹H-NMR integration of olefinic methylene signals of the products (δ 4.87 and 5.01 for **33a**, δ 5.22 and 5.34 for **34a**, δ 4.82 and 5.00 for **33c**, δ 5.18 and 5.32 for **34c**, δ 5.11 and 5.27 for **33e**, δ 4.99 and 5.06 for **33e**).

られることが予想される。実際メチル基が導入されたアレニルシクロブタノール **31** を用いて検討した結果を Table 4 に示す。基質 **31** に対しパラジウム触媒存在下ヨードベンゼン **32a** を 60°C にてトルエン溶媒中作用させたところ、予期した反応が進行しシス及びトランスの立体配置を持つアリール置換シクロペンタノン **33a** 及び **34a** が 60 : 40 の比で得られた (entry 1)。興味深いことに、反応温度を変えて検討を行った結果、反応温度 80°C においては成

績体 **33a**, **34a** の比は 88 : 12、還流条件下ではその比は 97 : 3 と、反応温度の上昇とともに **33a** が選択的に得られることが明らかとなった (entries 2 and 3)。また $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を触媒として用いると、成績体の収率、選択性ともに向上することが分かった (entry 4)。本反応は様々なヨウ化アリール **32b–32e** を用いた場合においても良好な収率かつ高い立体選択性で相当する成績体を与え (entries 5–8)、取り分け *p*-メトキシヨードベンゼン **32b** を用いた

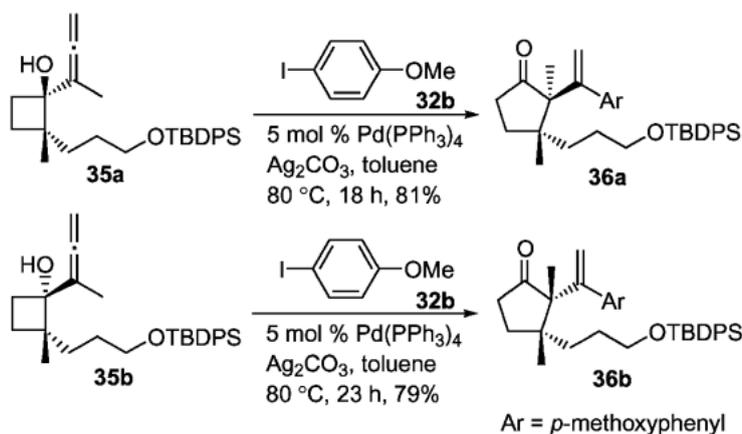
場合には短時間で反応は終了し、収率よく **33b** を得ることができた (entry 5). 次に、互いにジアステレオマーの関係にあるアレニルシクロブタノール **35a**, **35b** に対し *p*-メトキシオードベンゼン **32b** 存在下反応を試みた (Scheme 7). その結果, **35a** からは成績体 **36a** が, また **35b** からは **36a** のジアステレオマーである **36b** がそれぞれ単一の成績体として得られた. 以上の結果から, 本反応は立体特異的な環拡大反応であることが明らかとなった.

上記の立体選択的な環拡大反応における選択性発現の機構に関して, 現在のところ次のように考察している (Scheme 8). 反応系内における基質のコンフォメーションは **A**, **B** の2種が考えられ, アリールパラジウムに対する位置及び立体選択的な挿入, 続く π -アリル錯体の形成により中間体 **TS A**, **TS B** が生成する. その後, 両遷移状態から協奏的な転位が進行することで, それぞれ **39**, **49** が生成するも

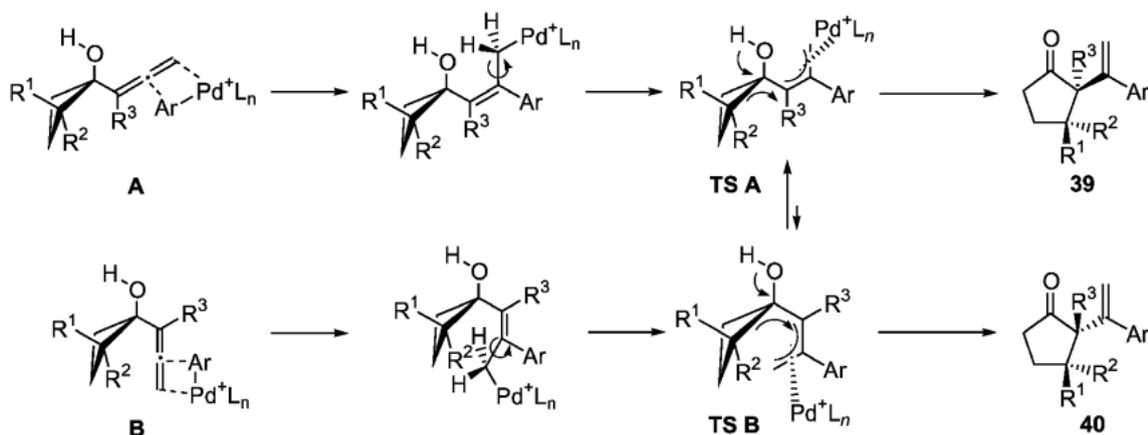
のと予想される. コンフォマー **A**, **B** は系内ではほぼ 1:1 の平衡状態で存在しているものと考えられ, その結果室温条件下の反応では成績体 **39**, **40** に選択性がほとんど見られなかったものと推察される. 一方, これに対し, 反応温度を上昇させた系では中間体 **TS A**, **TS B** の間に π - σ - π 異性化を伴った平衡が存在し,²²⁾ 熱力学的により安定であると予想される **TS A** に平衡が傾くことが考えられる. そのため加熱条件下では **TS A** を経て反応が進行し **39** が主成績体として得られてきたものと推定した.

4. プロパルギル置換シクロブタノールの連続的環拡大反応

炭酸プロパルギル化合物はパラジウム触媒存在下, 求核剤と反応して様々な成績体を与えることが辻らにより知られており,²³⁻²⁶⁾ また近年黒沢らによりその詳細な反応機構に関する研究が行われている.^{27,28)} 例えば, 炭酸プロパルギル **37** に対しパラ



Scheme 7



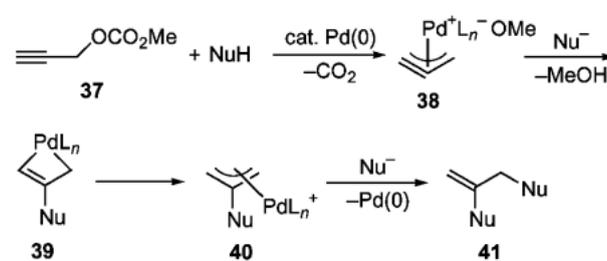
Scheme 8

ジウム触媒存在下ソフトな求核剤を作用させると、パラジウムが基質に対し求核攻撃することで π -プロパルギルパラジウム錯体 **38** が生成し、その後求核剤の付加によりパラダシクロブテン **39** を経て π -アリルパラジウム錯体 **40** へと変換され、最後にもう一分子の求核剤と反応することで成績体 **41** が生成する (Scheme 9).

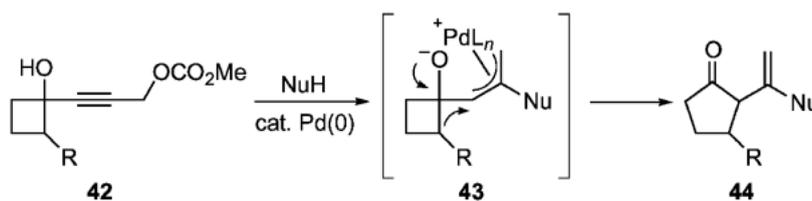
この炭酸プロパルギル化合物の持つ反応性に着目し、筆者は炭酸プロパルギルエステル部を有するシクロブタノールと求核剤を用いた連続的求核付加—環拡大反応を考案した (Scheme 10).²⁹⁾ すなわちパラジウム触媒存在下、基質 **42** と求核剤を作用させれば、 π -プロパルギルパラジウム錯体の生成、続く求核剤の付加を経て π -アリルパラジウム錯体 **43** が形成し、その後四員環の環拡大反応が進行して求核置換されたシクロペンタノン **44** が生成するもの

と考えた。

実際に様々な置換炭酸プロパルギルを合成し、パラジウム触媒存在下求核剤を用いて反応を試みた。その結果、フェノールを求核剤として用いた場合に望む環拡大反応が進行することが明らかとなった (Table 5). すなわち基質 **46** と *p*-クレゾール **45a** の混合物に対し、5 mol% の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ と



Scheme 9



Scheme 10

Table 5. Cascade Reactions of Cyclobutanols with *p*-Cresol **45a**^{a)}

Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1			81
2			80
3			83
4			99

^{a)}Reactions were carried out in the presence of 5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 20 mol% dppe and 1.2 equiv. of *p*-cresol **45a** in dioxane at 80°C for 1 h.

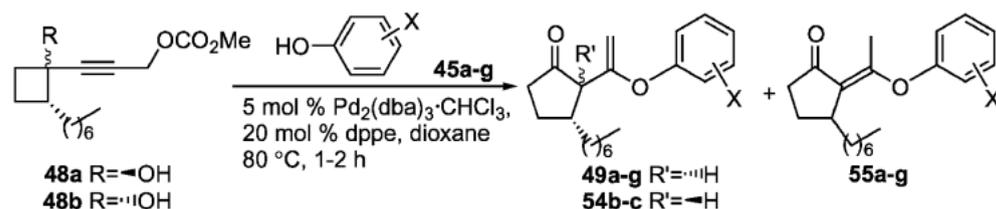
20 mol%の dppe をトルエン溶媒中 80°C で作用させたところ、予期した反応が進行し、さらに二重結合の異性化したフェノキシ置換シクロペンタノン **47** が 81% の収率で生成してきた (entry 1). 基質としてシクロブタン環上にアルキル基やフェニル基を持つトランスの立体配置の **48a**, **50** を用いた場合には、トランスのシクロペンタノン **49a**, **51** がそれぞれ単一の成績体として得られた (entries 2 and 3). また二置換の **52** を用いた場合には相当する成績体 **53** がほぼ定量的に生成することが分かった (entry 4). 以上の結果、本反応は位置及び立体選択的に転位が進行してシクロペンタノンを与えることが明らかとなった.

次に基質 **48a** とそのジアステレオマー **48b** に対し様々なフェノール **45a—g** を作用させて反応を行った (Table 6). その結果、**48a** に対し電子供与性の置換基を持つフェノール **45a—d** を用いた場合には高収率でトランス型の成績体 **49a—d** が選択的に生成した (entries 1—4). これに対し、フェノール上の置換基が電子吸引性になるにつれて異性体 **55** も同時に得られるようになり (entries 5 and 6), *p*-

ニトロフェノール **45g** を用いた場合には異性体 **55g** のみが生成した (entry 7). これはフェノール自身の酸性度が上昇することにより、フェノールを酸触媒とした成績体の異性化が進行したためと考えられる. 一方、基質にジアステレオマー **48b** を用いた場合には、逆に異性体 **55** が主成績体として得られ (entries 8—14), 電子供与性の 4-メトキシフェノール **45b** 及び 2,4,6-トリメチルフェノール **45c** を用いた場合においてのみ、シス型の立体配置を有する **54b** 及び **54c** が異性体との混合物として生成した (entries 9 and 10).

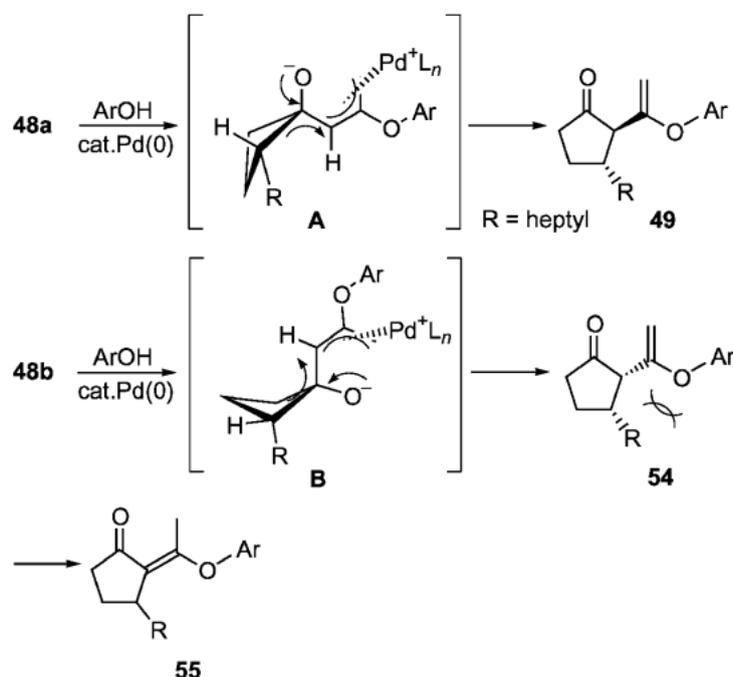
Scheme 11 に本反応における立体選択性の発現機構を示す. 立体選択性は環拡大の段階における π -アリルパラジウム中間体のコンフォメーションによって決定されるものと考えられる. 基質 **48a** の場合には最も熱力学的に安定と思われる遷移状態 **A** を経て転位が進行し、トランス型の成績体 **49** を選択的に与えたものと考えられる. 同様に基質 **48b** の場合も遷移状態 **B** を経てシス型の **54** が始めに生成するものと推定される. しかしながら **54** は立体的な反発により不安定であるためにさらに異性化が進

Table 6. Cascade Reactions with Various Substituted Phenols



Entry	Substrate	X	Product	Yield (%)
1	48a	45a : 4-Me	49a	80
2	48a	45b : 4-OMe	49b	98
3	48a	45c : 2,4,6-Trimethyl	49c	90
4	48a	45d : 2-OMe	49d	93
5	48a	45e : H	49e : 55e =65 : 35 ^{a)}	94
6	48a	45f : 4-Cl	49f : 55f =68 : 32 ^{a)}	67
7	48a	45g : 4-NO ₂	55g	23
8	48b	45a : 4-Me	55a	92
9	48b	45b : 4-OMe	54b : 55b =36 : 64 ^{a)}	98
10	48b	45c : 2,4,6-Trimethyl	54c : 55c =23 : 77 ^{a)}	98
11	48b	45d : 2-OMe	55d	93
12	48b	45e : H	55e	97
13	48b	45f : 4-Cl	55f	96
14	48b	45g : 4-NO ₂	55g	70

a) The product ratio was determined by ¹H-NMR.



Scheme 11

行し、結果異性体 **55** が主成績体として得られてきたものと考えられる。

5. おわりに

筆者はパラジウム触媒を用いた四員環の環拡大反応に着目し、本反応を様々な不飽和結合が導入されたシクロブタノールに適用することで、連続反応として展開することを検討した。その結果、イソプロペニル基を導入したシクロブタノールを用いることで、分子内連続的環拡大—挿入反応の開発に成功した。本反応は用いる溶媒により選択性が反転すると言う、興味深い知見を得ることができ、本反応を応用して (+)-エキレニンの不斉全合成を達成することができた。また、アレニル基を導入したシクロブタノールを用いることで、連続的挿入—環拡大反応を見出し、七及び八員環を含む二環性化合物の新規構築法を確立することができた。さらにアレニ上に置換基を導入することで、第四級の不斉中心を持つシクロペンタノンの立体特異的合成法の開発に成功した。また炭酸プロパルギル部を導入したシクロブタノールを用いることで、連続的求核付加—環拡大反応を開発した。これらの環拡大反応は高度に置換されたシクロペンタノンを合成する新しい手法として、今後生理活性天然物の効率的合成を含めた様々な有機合成への応用が期待される。また本反応で

得られた知見を基に、他の遷移金属錯体を用いた連続的環拡大反応の開発や、^{30,31)} 本研究過程において見出された二酸化炭素リサイクル反応に関する研究への展開も筆者により現在行われており、^{32–36)} 今後これらの研究分野の更なる発展が期待される。

謝辞 本研究に際し、終始ご支援を賜りました東北大学大学院薬学研究科 井原正隆教授、東北大学薬学部 福本圭一郎名誉教授に謹んで感謝致します。また本研究の実施に当たり細部に渡り御指導頂きました富山医科薬科大学薬学部 根本英雄教授に厚く御礼申し上げます。さらに実験にご協力いただいた Ain-Shams 大学薬学部 Mohamed Abdel-Hamid Ismail 教授、杉本健士修士、深谷孝幸修士に深く感謝致します。なお、本研究の一部は日本学術振興会特別研究員奨励費によるものであり、併せて感謝致します。

REFERENCES

- 1) Boontanonda P., Grigg R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 583–584 (1977).
- 2) Clark G. R., Thiensathit S., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2503–2506 (1985).
- 3) Kim S., Uh K. H., Lee S., Park J. H., *Tetra-*

- hedron Lett.*, **32**, 3395–3396 (1991).
- 4) Nemoto H., Nagamochi M., Fukumoto K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2329–2332 (1993).
 - 5) Nemoto H., Nagamochi M., Ishibashi H., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **59**, 74–79 (1994).
 - 6) Nemoto H., Miyata J., Fukumoto K., *Tetrahedron*, **52**, 10363–10374 (1996).
 - 7) Nemoto H., Miyata J., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1933–1936 (1999).
 - 8) Nemoto H., Takahashi E., Ihara M., *Org. Lett.*, **1**, 517–520 (1999).
 - 9) Nemoto H., Miyata J., Yoshida M., Raku N., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **62**, 7850–7857 (1997).
 - 10) Hegedus L. S., Williams R. E., McGuire M. A., Hayashi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4973–4979 (1990).
 - 11) Nemoto H., Yoshida M., Fukumoto K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 907–910 (1999).
 - 12) Yoshida M., Ismail M. A.–H., Nemoto H., Ihara M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2629–2635 (2000).
 - 13) Yoshida M., Ismail M. A.–H., Nemoto H., Ihara M., *Heterocycles*, **50**, 673–675 (1999).
 - 14) Imamoto T., Takiyama N., Nakamura K., Hatajima T., Kamiya Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4392–4398 (1989).
 - 15) Birch A. J., Subba Rao G. S. R., *Tetrahedron Lett.*, **8**, 2763–2765 (1967).
 - 16) Takano S., Inomata K., Ogasawara K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1544–1545 (1990).
 - 17) Larock R. C., Berrios-Pena N. G., Fried C. A., *J. Org. Chem.*, **56**, 2615–2617 (1991).
 - 18) Ma S., Negishi E., *J. Org. Chem.*, **59**, 4730–4732 (1994).
 - 19) Nemoto H., Yoshida M., Fukumoto K., *J. Org. Chem.*, **62**, 6450–6451 (1997).
 - 20) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5089–5092 (2000).
 - 21) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Tetrahedron*, **58**, 7839–7846 (2002).
 - 22) Trost B. M., Vranken D. L. V., *Chem. Rev.*, **96**, 395–422 (1996).
 - 23) Tsuji J., Minami I., *Acc. Chem. Res.*, **20**, 140–145 (1987).
 - 24) Minami I., Yuhara M., Watanabe H., Tsuji J., *J. Organomet. Chem.*, **334**, 225–242 (1987).
 - 25) Tsuji J., Mandai T., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2589–2612 (1995).
 - 26) Tsuji J., Watanabe H., Minami I., Shimizu I., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2196–2198 (1985).
 - 27) Tsutsumi K., Kawase T., Kakiuchi K., Ogoshi S., Okada Y., Kurosawa H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 2687–2692 (1999).
 - 28) Ogoshi S., Kurosawa H., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **61**, 14–23 (2003).
 - 29) Yoshida M., Nemoto H., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8583–8586 (1999).
 - 30) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3877–3880 (2001).
 - 31) Yoshida M., Sugimoto K., Ihara M., *AR-KIVOC*, **xiii**, 35–44 (2003).
 - 32) Yoshida M., Ihara M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **40**, 616–619 (2001).
 - 33) Yoshida M., Fujita M., Ishii T., Ihara M., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4874–4881 (2003).
 - 34) Yoshida M., Fujita M., Ihara M., *Org. Lett.*, **5**, 3325–3327 (2003).
 - 35) Yoshida M., Ohsawa Y., Ihara M., *J. Org. Chem.*, **69**, 1590–1597 (2004).
 - 36) Yoshida M., Ihara M., *Chem. Eur. J.*, **10**, (2004) (in press).