

アレン系化合物の新しい反応性に基づく有用反応の開発と連続環化反応への展開

大野 浩章

Development of Useful Reactions Based on the Novel Reactivities of Allenic Compounds and Their Application to Tandem Cyclizations

Hiroaki OHNO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

(Received August 8, 2005)

This review highlights a recent study on allenic compounds by the author's group. In the first section, the organocopper-mediated ring-opening reaction of ethynylaziridines and palladium-catalyzed reductive synthesis of allenes are described. In the second section, palladium-catalyzed stereoselective cyclization of allenes, including the tandem reaction, leading to aziridines, pyrrolidines, benzoisindoles, and cyclopropanes is presented. The final section reviews aziridination and medium-ring formation due to the intramolecular reaction of bromoallenes. The latter reaction is based on the author's recent discovery that bromoallenes can act as allylic dication equivalents in the presence of a palladium catalyst and alcohol.

Key words—allene; palladium; heterocycles; aziridines; medium-sized ring; tandem reaction

1. はじめに

アレンは累積二重結合と軸不斉を有する炭化水素である。アレンは求核体又は求電子体としての反応性を有し、また環化付加反応の前駆体として有用であることが知られている。¹⁻⁶⁾ さらに、他の官能基を導入することで、アレンはより多くの反応点を有する C3 ユニットとして機能することができる。これらの多様な反応性と軸不斉の存在により、アレンは古くから有機化学者の注目を集めてきた。近年の遷移金属化学の発展により、さらに興味深い反応が次々と報告されている。⁷⁻⁹⁾ 本総説では、最近筆者らが行ってきたアレンの簡便合成法の開発、アレンとパラジウムの特性を活かした新規環化反応の開発、並びに連続反応への展開について概説する。

2. アレンの新規簡便合成法の開発

2-1. 有機銅試薬を用いたエチニルアジリジンの *anti*-S_N2' 型開環反応による軸不斉アミノアレンの立

体選択的合成^{10,11)} 分子内に求核部位を有するアレンは、様々な環骨格の前駆体として有用であることが知られている。中でもアミノアレンは、含窒素複素環の合成に広く用いられているが、アミノアレンの一般性の高い合成法、特にアレンの α 位にアミノ基を有する軸不斉アレンの効率的な合成法は確立されていなかった。¹²⁾ 筆者は、大学院時代に在籍していた京都大学薬学研究科の井深研究室で得意とする有機銅のケミストリーとアジリジンの特性を組み合わせれば、軸不斉アミノアレンが合成できるのではないかと考えた。

有機銅試薬を用いたプロパルギル化合物の S_N2' 型置換反応はこれまで多くの検討が行われ、多くの場合、脱離基の反対側から有機銅試薬が接近して *anti* 型の生成物を与えることが知られている。^{13,14)} エポキシドを用いた場合も同様で、位置及び立体選択的に *anti*-S_N2' 反応が進行し、対応するヒドロキシアレンが得られる。¹⁵⁾ 一方で Alexakis らは、プロパルギルエポキシドの開環反応において、用いる銅試薬と反応条件を変えることで生成物の立体化学をコントロールできることを報告している。^{16,17)} 有機銅試薬を用いたキラルなエチニルアジリジンの開環反応における立体選択性についても興味を持たれる。

大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

現住所: 京都大学大学院薬学研究科 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

e-mail: hohno@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

基質となるトランス-, 及びシスエチニルアジリジン (**1** 及び **3**) は, 筆者らの報告に従って,^{18,19} 天然のアミノ酸から数工程を経て高い光学純度 (> 98% ee) で合成することができた. まず最初に, Gilman 型試薬 ($R_2CuLi \cdot nLiX$) やジアルキル銅リチウム型試薬 ($R_2CuLi \cdot LiCN \cdot nLiX$) を用いて **1** の開環反応を検討した. その結果, *syn*- 又は *anti*- S_N2' 型生成物や還元体が得られ, 選択性は低かった. その一方で, シアン化銅由来の試薬 $[RCu(CN)M \cdot nLiX]$ を用いると, 高収率かつ立体特異的に目的とするアミノアレンが生成することを見出した (Chart 1). いずれの場合にも反応は *anti*- S_N2' 型で進行し, 2,3- シス -2- エチニルアジリジン **1** と $MeCu(CN)Li \cdot 2LiCl$, *i*-PrCu(CN)MgBr $\cdot 2LiCl$, *n*-BuCu(CN)Li $\cdot 2LiCl$, 又は *n*-Bu₃SnCu(CN)Li $\cdot 2LiCl$ との反応により, アミノアレン **2a—d** が高収率で得られた. 同様に, 2,3- トランス -2- エチニルアジリジン **3** を反応に用いた際には, *anti*- S_N2' 反応によりアミノアレン **4** が立体特異的に得られた. いずれの場合にも, 位置及び立体異性体は全く検出されなかった.

反応の立体選択性を Chart 2 に示す. 関連するプロパルギル化合物の反応と同様に, エチニルアジリジンを用いた置換反応においても, 反応が *anti* 選択的に進行することが明らかとなった.

2-2. ジエチル亜鉛とパラジウム (0) 触媒によるアリル化合物の還元を利用したアレンの合成^{20,21}

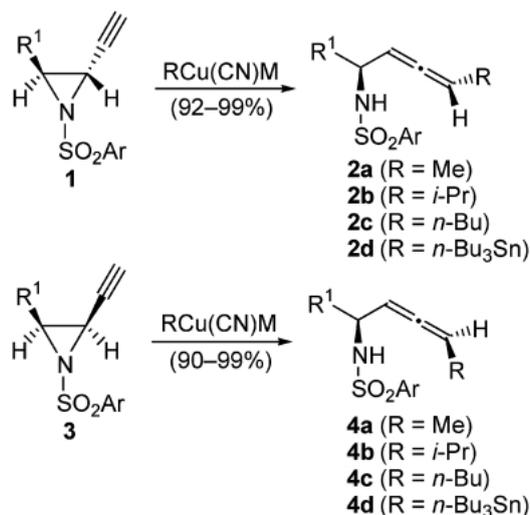


Chart 1. Synthesis of α -Amino Allenes by Ring-opening Reaction of 2-Ethynylaziridines

アリルメシラートを用いたエチニルアジリジンの合成を検討している過程において,^{18,19} 筆者らは中心炭素に臭素原子を有するアリルメシラートに対しパラジウム (0) 触媒存在下ジエチル亜鉛を作用させると, 効率よく末端アレンが生成することを見出した. アリル化合物を用いた関連するアレンの合成は数例報告されていたが,^{22–24} 系統的な研究はなされておらず, 量論反応が知られているのみであった. 2-1 項で述べたエチニルアジリジンの開環反応によるアレンの合成は,^{10,11} アレン末端に置換基を有する軸不斉アミノアレンの合成に極めて有用であるが, 末端アレンの合成には不向きである. 末端アレンの実用的合成法はいくつか知られているが, アミノ基のような官能基を有するアレンを一般性よく合成する方法は限られていた.^{25–27} そこで, パラジウム (0)/ジエチル亜鉛を用いたアレンの合成をより詳細に検討することとした.

まず最初に, パラジウム (0)/ジエチル亜鉛を用いたアミノアレンの合成を検討した. Figure 1 に示すように, (*Z*)-体又は (*E*)-体のメシラート **5**, **6** を THF 中で触媒量の $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%) とジエチル亜鉛で処理することで, 目的の α -アミノアレン **7—10** が高収率で生成した. 同様に, β -アミノアレン **11** や γ -アミノアレン **12** 及び **13** を対応するメシラートから高収率で得ることができた.

引き続き, 本アレン合成法の一般性の検討を行った. モノアルキルアレン **14** やビスアレン **15** についても, 容易に調製できるメシラートより良好な収率で得ることができた. また, 二級アルコール誘導体を反応に用いた場合には, **16** や **18** のような内部アレンが効率よく生成し, 本合成法の高い一般性が示された. 一方で, C-1 位や C-3 位にアリール基を有するメシラート **5** (R^1 or $R^2 = Ar$) の合成は困難であった. そこで, アセテートやトリクロロアセテートを用いて本反応を検討した結果, いずれの場合に



大野浩章

京都大学大学院薬学研究科助教授 (藤井研究室). 1973 年生まれ. 北海道釧路市出身. 京都大学薬学部卒業. 同大学院薬学研究科 (井深研究室) 修士課程修了. 博士課程中退. 大阪大学大学院薬学研究科助手 (田中徹明研究室) を経て, 2005 年より現職. 2001 年日本薬学会近畿支部奨励賞, 2005 年日本薬学会奨励賞受賞.

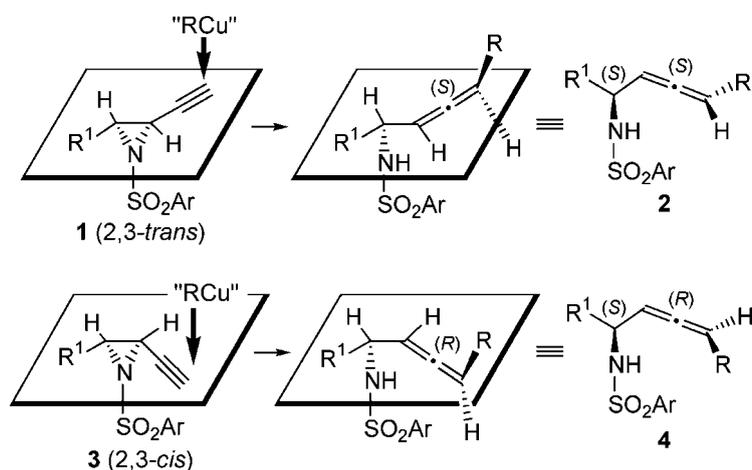
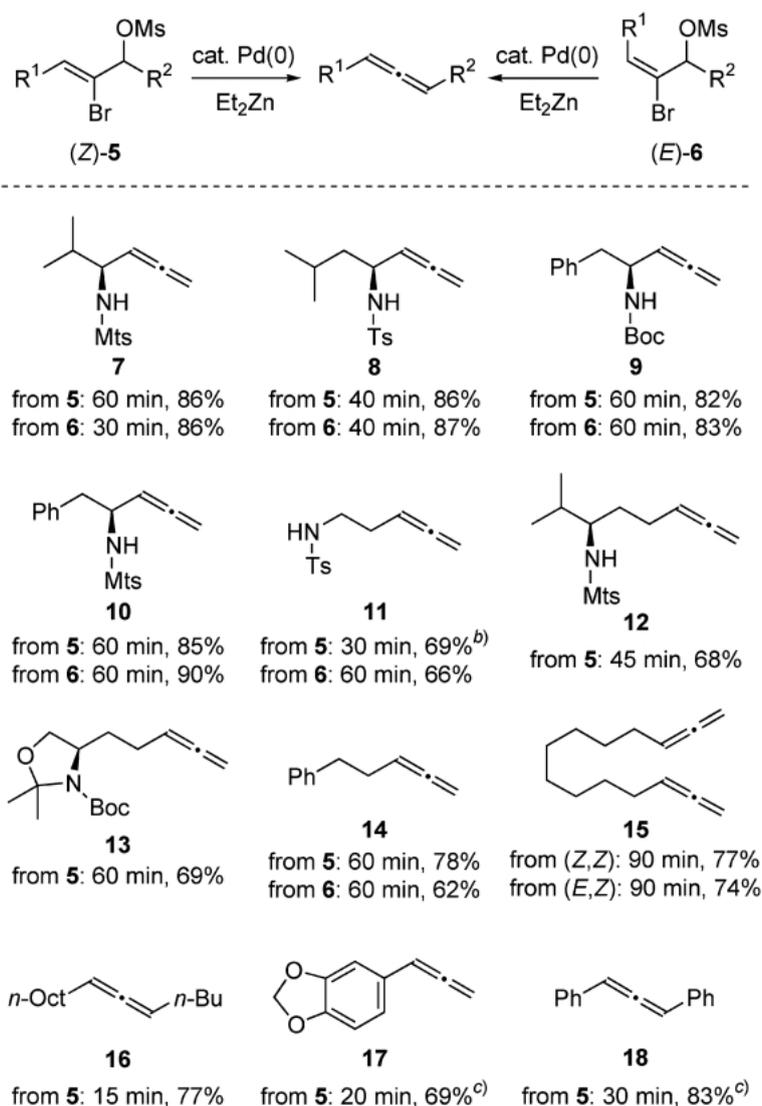


Chart 2. Stereochemical Course of the Ring-opening Reaction of 2-Ethynylaziridines

Fig. 1. Synthesis of Allenes Using a Palladium(0)/Diethylzinc System^{a)}

^{a)} Reactions were carried out in THF at room temperature under argon using Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) and Et₂Zn (2 equiv.), unless otherwise stated. ^{b)} 4 mol% of Pd(PPh₃)₄ was used. ^{c)} Since preparation of the mesylates was difficult, the corresponding trichloroacetates were used. Mts=2,4,6-trimethylphenylsulfonyl.

もアレンが 47—83% の収率で得られた。しかしながら、アセテートは反応性が比較的低く、室温で長時間の攪拌を必要とする場合が多かった。一方、トリクロロアセテートは適度な反応性を有し、室温で 30 分攪拌することにより 69% の収率でアリールアレン **17** が得られた。これらの結果より、本アレン合成法はアミノアルキル基、アルキル基、アリール基を有する末端アレン、内部アレン、及びビスアレンの合成に有用であることが示された。対応するアルキンが生成しない点においても、本合成法の高い実用性を理解することができる。

次に、メシロキシ基の立体化学がアレンの軸不斉に与える影響を検討した。Chart 3 に示すように、(S, S)- 体のメシラート **19** を Pd(PPh₃)₄ 触媒とジエチル亜鉛で処理すると、アミノアレン **21** 及び **22** のジアステレオ混合物が 78% の収率で生成した (**21** : **22** = 52 : 48)。同様に、(S, R)- 体のメシラート **20** を反応に用いた場合にも、**21** と **22** がほぼ同量生成した (86% yield, **21** : **22** = 53 : 47)。これらのことから、基質の不斉はアレンの軸不斉に反映されないことが明らかとなった。

以上の結果は次のように説明することができる (Chart 4)。メシラート **23** がパラジウム(0) に酸化的付加し、立体反転により η³- アリルパラジウム中間体 **24** が生成する。パラジウムと臭素原子が **26** の中間体からシン脱離すると (R)-**27** が生成するが、一方で **29** からシン脱離すると (S)-**27** が生成すると思われる。メシラート **19** や **20** から対応するアレンがほぼ 1 : 1 のジアステレオ混合物として得られたことから (Chart 3)、**26** と **29** からの β- 脱離が

競合しているものと推察される。また、副生する二価のパラジウムは系内に存在するジエチル亜鉛によってゼロ価に還元される。²⁸⁾ 当量の Pd(PPh₃)₄ を反応に用いた際にはジエチル亜鉛の添加を必要としなかったことは、本反応機構を支持している。しかしながら、亜鉛へのトランスメタル化によってアリル亜鉛中間体 **A** を生じる機構も、完全には否定できない。^{29,30)}

3. パラジウム触媒によるアレンの環化反応の開発

3-1. パラジウムを触媒としたアレンの分子内アミノ化反応による 2- アルケニルアジリジン及びアゼチジンの合成^{31—33)} 分子内に酸素、窒素、又は炭素求核部位を有するアレンの環化反応は、有用な環構築法として近年注目されている。^{34,35)} 中でも、パラジウム、^{36—44)} 銀、^{45—49)} ランタノイド⁵⁰⁾ を用いたアミノアレンの環化反応は、含窒素複素環を生成し得る有用なプロセスであり、いくつかの研究グループはピロリン環構築反応を天然物合成に応用している。^{51—53)}

パラジウム触媒によるアミノアレンの環化反応は次のように進行する (Chart 5)。アリールハライドとパラジウム(0) からアリールパラジウム(II) ハライドが発生し、この錯体とアレン **30** が反応して η³- アリルパラジウム中間体 **A** を与え、引き続き窒素原子の求核攻撃により閉環体 **31** 又は **32** が得られる。このとき、比較的短い炭素鎖を有するアミノアレンを用いた場合 (*n* = 1 又は 2)、閉環は窒素原子と遠い側の炭素上で起こり (path A)、五員環又は六員環を生成する。一方長い炭素鎖のアミノアレン

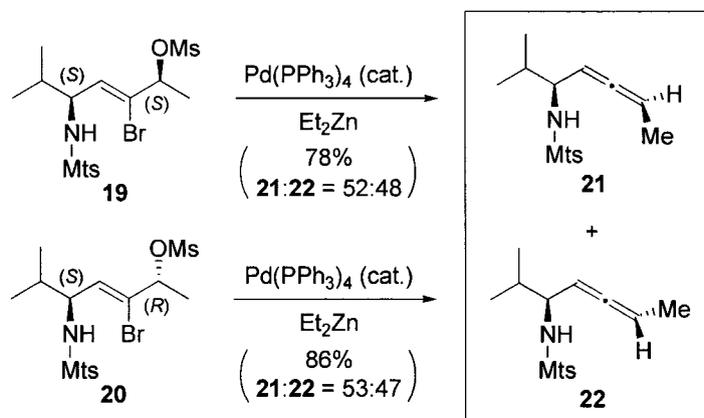


Chart 3. Formation of Allenes from the Mesylates **19** and **20**

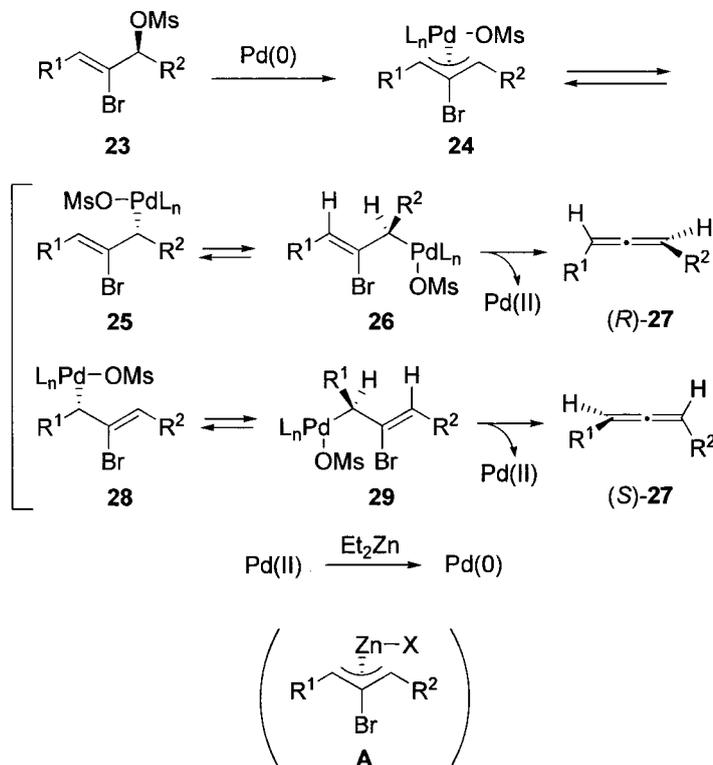


Chart 4. Stereochemical Course of the Reductive Allene Synthesis from Mesylates

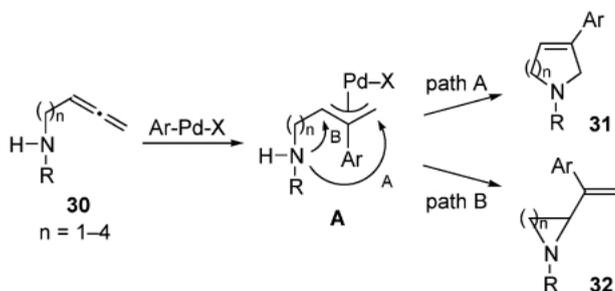


Chart 5. Cyclization of Amino Allenes

を用いると ($n=3$ 又は 4)、窒素原子に近い炭素上で反応が進行し (path B)、同じく五員環又は六員環を与えることが知られている。筆者らが研究を開始した当時、短い炭素鎖 ($n=1$ or 2) を有するアミノアレンから path B により三員環や四員環を形成する反応は皆無であった。⁵⁴⁻⁵⁸⁾

近年のアジリジン及びアゼチジンケミストリーの発展により、これらの化合物群は有機合成上極めて有用な合成中間体となっている。⁵⁹⁻⁶²⁾ そこで筆者らは、様々なアルケニル基を有するアジリジンやアゼチジンをアレンの環化反応により合成しようと考えた。アミノアレンから歪んだ小員環を形成し、反

応の位置及び立体選択性を明らかにすることを目的として、研究に着手した。

基質となるアミノアレンは、2-1 項に述べた有機銅試薬によるエチルアジリジンの開環反応により合成した。まず始めに既知の反応条件 [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , iodobenzene in DMF]³⁸⁾ を用いた α -アミノアレンの環化反応を検討した結果、五員環成績体 **35a** 又は **36a** が選択的に得られた (Chart 6)。本反応は完全に立体特異的に進行したが、目的のアジリジン体はほとんど得られなかった。

種々検討を行った結果、本反応を 1,4-ジオキササン中で行うと、良好な収率でアルケニルアジリジン体を得られた。その結果を Table 1 に示す。(*S*, *aS*)-体のアミノアレン **33** を用いると 2,3-*cis*-(*E*)-体のアルケニルアジリジン **37** が優先的に得られ (Entries 1-5)、一方 (*S*, *aR*)-体のアミノアレン **34** を用いると *trans*-(*E*)-体 **38** が主生成物として得られた (Entries 6-10)。後者の場合、少量ながらピロリジン **36** が副生した。関連する過去の研究と同様に、アリール基はすべての場合においてアレンの中心炭素に導入された。ヨードベンゼン、ヨードトルエン (Entries 5, 10) を始めとする種々のハライド

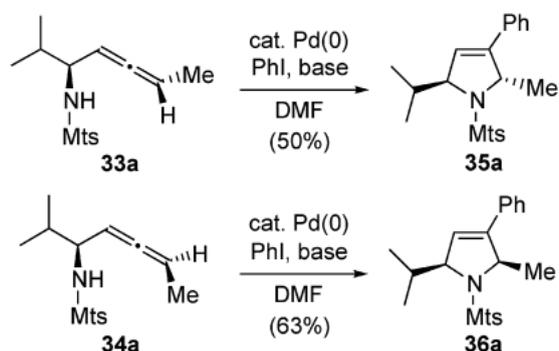
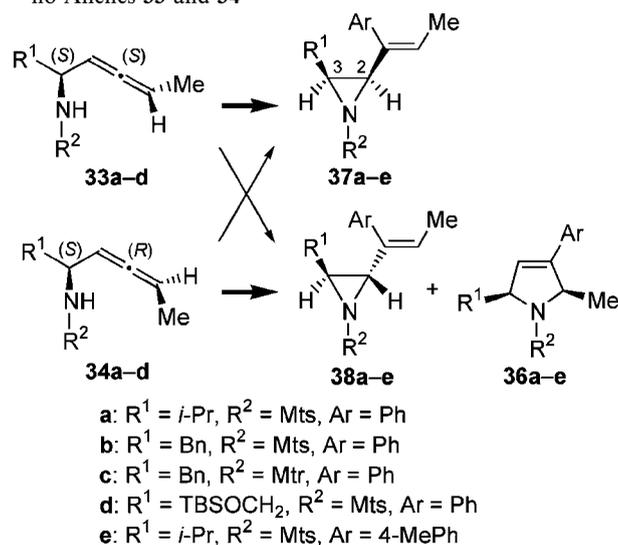


Chart 6. Formation of Five-membered Rings from α -Amino Allenes

Table 1. Palladium (0)-catalyzed Aziridination of the α -Amino Allenes **33** and **34**^{a)}



| Entry | Allene | ArI | Product ratio ^{b)} | Yield ^{c)} (%) |
|-------|------------|---------|---|-------------------------|
| 1 | 33a | PhI | 37a : 38a = 82 : 18 | 80 |
| 2 | 33b | PhI | 37b : 38b = 85 : 15 | 79 |
| 3 | 33c | PhI | 37c : 38c = 80 : 20 | 79 |
| 4 | 33d | PhI | 37d : 38d = 72 : 28 | 74 |
| 5 | 33a | 4-MePhI | 37e : 38e = 91 : 9 | 64 |
| 6 | 34a | PhI | 37a : 38a : 36a = 2 : 90 : 8 | 79 |
| 7 | 34b | PhI | 37b : 38b : 36b = 17 : 67 : 16 | 73 |
| 8 | 34c | PhI | 37c : 38c : 36c = 17 : 78 : 5 | 77 |
| 9 | 34d | PhI | 37d : 38d : 36d = 23 : 64 : 13 | 71 |
| 10 | 34a | 4-MePhI | 37e : 38e : 36e = 12 : 85 : 3 | 44 |

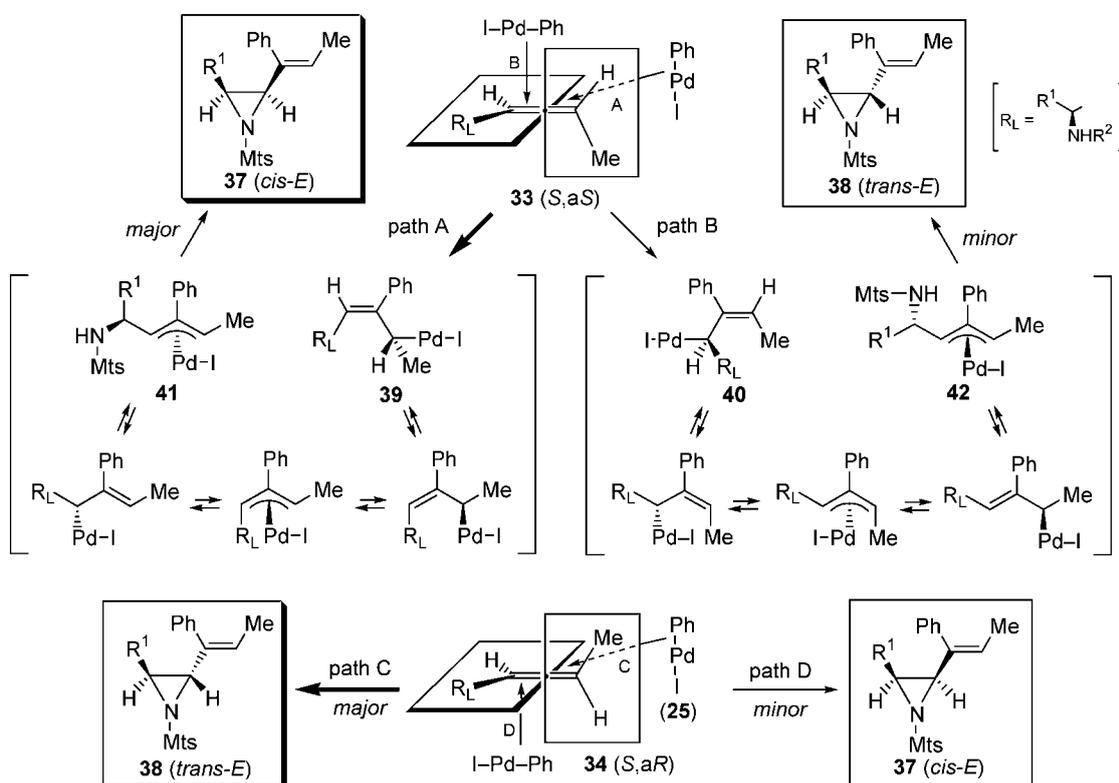
a) All reactions were carried out in dioxane under reflux using Pd(PPh₃)₄ (4–20 mol%), K₂CO₃ (4 equiv.), and ArI (4 equiv.). b) Ratios were determined by ¹H NMR (270 MHz) or isolation of the products. c) Isolated yields. Mtr = 4-methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonyl.

を用いることができるため、本反応によりオレフィン上に様々な置換基を導入したアルケニルアジリジンの合成が可能となった。反応の位置選択性（三員

環 vs 五員環生成)を左右するのは反応溶媒である。DMFがパラジウムに配位することで位置選択性が劇的に変化しているものと考えられるが、その詳細な理由は明らかではない。THFを用いてもアジリジン化反応が進行するが、反応を完結させるためには長時間の還流が必要であった。

本反応の選択性については、アルケニルアジリジンの平衡反応の影響を考慮する必要がある。アジリジン類はテトラヘドラルな窒素原子上に置換基を有するため、2,3-トランス体と2,3-シス体の相対的熱力学的安定性は容易には予測できない。筆者らは以前の研究で、窒素原子上に置換基を有するアルケニルアジリジンは、シス体の方がトランス体よりも熱力学的に安定であり、触媒量のパラジウム(0)により2,3-トランス体が η^3 -パラジウム中間体を経由してシス体に異性化することを見出している。^{63–66}このようなアジリジンの異性化の影響を調べるため、筆者らは閉環反応条件下におけるアルケニルアジリジンの挙動を検討した結果、オレフィン末端にメチル基を有するトランスアジリジン**38**を閉環反応条件下で2.5時間攪拌しても、シス体**37**へのわずかな異性化が認められたのみであった。これは、**37**や**38**は込み合ったオレフィンを有しているためパラジウム(0)との反応性が乏しく、パラジウム(0)はヨードベンゼンとのみ反応したものと考えられる。これらのことから、オレフィン末端にメチル基を有するアルケニルアジリジン**37**及び**38**の生成は、速度論支配により選択性が制御されているものと考えられる。

速度論支配のアジリジン化反応の立体選択性は以下のように考えられる(Chart 7)。パラジウム(0)とヨードベンゼンから系内で発生したフェニルパラジウム(II)ヨードがアレンに挿入する際に、パラジウム種はより立体障害の少ない方からアレンに接近すると考えられる。(S, aS)の立体化学を有するアミノアレン**33**について考えると、パラジウム種は置換基(メチル基又はR_L基)の反対側から接近するため、path A, Bの2通りが考えられる。これらの2つの経路のうち、より立体障害の小さいメチル基を有するオレフィン上への反応(path A)の方が有利であるため、syn-カルボパラジウム化により η^1 錯体**39**が**40**よりも優先的に生成するものと考えられる。 η^3 - η^1 - η^3 機構により、安定なsyn

Chart 7. One Plausible Rationale for the Stereoselective Aziridination of **33** and **34**

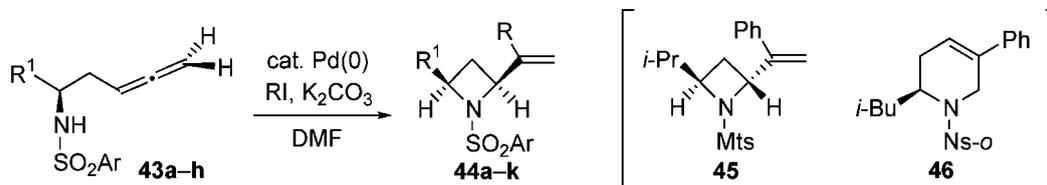
型 (W 型)⁶⁷の η^3 錯体 **41** に移行した後に閉環が進行し、2,3-*cis*-(*E*)-体の **37** が主成績体となったものと考えている。不利と考えられる path B からの閉環では 2,3-*trans*-(*E*)-体の **38** が生じる。*(S, aR)*-体のアミノアレン **34** から **38** が優先的に得られる選択性についても、同様に機構により説明できる。

引き続き β -アミノアレンのアゼチジン化反応を検討した。 α -アミノアレンの閉環反応の結果を考慮すると、ジオキサンが適当な溶媒と考えられたので、筆者らはまずジオキサン中での閉環反応を検討した。Table 2 に示すように、触媒量のパラジウム(0)存在下、アレン **43a**、ヨードベンゼン、炭酸カリウムをジオキサン中で加熱すると、2,4-シスアゼチジン **44a** とトランス体 **45** が高収率で得られた (**44a** : **45** = 82 : 18, Entry 1)。一方で反応を DMF 中に行うと、シスアゼチジン **44a** が単一の異性体として生成した (Entry 2)。同様に、様々なアルキル基 (R^1) 及び窒素保護基 (SO_2Ar) を有するアレンとヨードベンゼンを用いて DMF 中でアゼチジン化反応を行うと、Entry 5 を除いて、シスアゼチジン **44** のみが高収率で生成することが明らかとなった。窒素の保護基として電子吸引力の強い *o*-ニト

ロベンゼンスルホニル (*o*-Ns) 基を有するアミノアレン **43d** を用いたときには (Entry 5)、目的のアゼチジン **44d** に加え六員環成績体 **46** が得られた (**44d** : **46** = 62 : 38, Entry 5)。これは、筆者らと同時期にアゼチジン化の報告をした Hiemstra らの結果に類似している。⁵⁵ その他のアリール基やアルケニル基も同様に、アルケニルアゼチジンの二重結合上に導入することができた (Entries 10–12)。

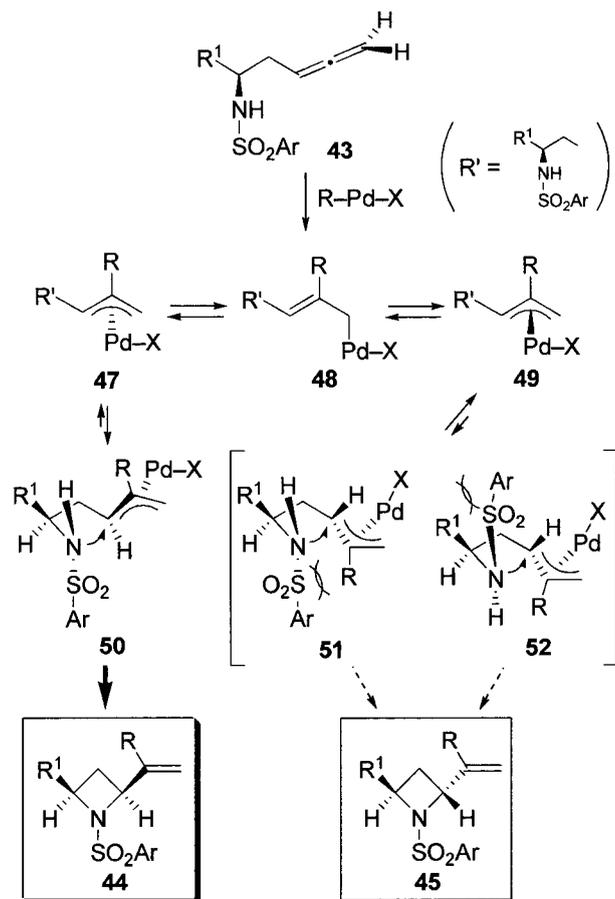
筆者らは本反応のシス選択性を以下のように考えた (Chart 8)。 β -アミノアレン **43** とアリールパラジウム(II)ハライドが反応すると、 η^3 -アリールパラジウム錯体 **47** 及び **49** が生成し、それらは η^3 - η^1 - η^3 機構により相互変換が可能である。**51,52** の配座からはトランスアゼチジン **45** が得られるが、これらにはアリールスルホニル基とアリール基、又はアリールスルホニル基とアルキル基 (R^1) との間に立体障害が存在するため、**50** を経由してシスアゼチジン **44** が得られたものと考えられる。本反応の高い立体選択性は、パラジウム(0)によるアゼチジンの異性化にも影響を受けている可能性があるが、速度論支配の影響が大きいものと考えている。⁶⁸

3-2. パラジウムを触媒としたエンアレンの環化

Table 2. Palladium (0)-catalyzed Azetidine Synthesis from β -Amino Allenes^{a)}

| Entry | Allene | R ¹ | R ² | RI | Reaction time (h) | Product ratio ^{b)} | Yield ^{c)} (%) |
|-----------------|--------|---|----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1 ^{d)} | 43a | <i>i</i> -Pr | Mts | PhI | 4 | 44a : 45 = 82 : 18 | 91 |
| 2 | 43a | <i>i</i> -Pr | Mts | PhI | 2 | 44a = 100 | 98 |
| 3 | 43b | <i>i</i> -Bu | Mts | PhI | 3.5 | 44b = 100 | 84 |
| 4 | 43c | <i>i</i> -Bu | Ts | PhI | 3 | 44c = 100 | 89 |
| 5 | 43d | <i>i</i> -Bu | <i>o</i> -Ns ^{e)} | PhI | 0.75 | 44d : 46 = 62 : 38 | 87 |
| 6 | 43e | Bn | Ts | PhI | 1 | 44e = 100 | 89 |
| 7 | 43f | TBSOCH ₂ | Mts | PhI | 1.5 | 44f = 100 | 53 |
| 8 | 43g | MeO ₂ C(CH ₂) ₂ | Mts | PhI | 1 | 44g = 100 | 67 |
| 9 | 43h | MeO ₂ C(CH ₂) ₂ | Mtr | PhI | 1.5 | 44h = 100 | 73 |
| 10 | 43b | <i>i</i> -Bu | Mts | 3-NO ₂ PhI | 1 | 44i = 100 | 22 |
| 11 | 43b | <i>i</i> -Bu | Mts | PhCH=CHBr | 0.75 | 44j = 100 | 68 |
| 12 | 43e | Bn | Ts | 4-MePhI | 1.5 | 44k = 100 | 81 |

a) All reactions were carried out in DMF at 70°C using Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), K₂CO₃ (4 equiv.), and RI (4 equiv.) unless otherwise stated. b) Ratios were determined by ¹H NMR (270 MHz) or isolation of the products. c) Combined isolated yields. d) Reaction was conducted in dioxane under reflux. e) *o*-Ns = 2-nitrophenylsulfonyl.

Chart 8. Palladium-catalyzed Stereoselective Formation of 2,4-*cis*-Azetidine 44

反応とタンデム型閉環反応への展開⁶⁹⁻⁷¹⁾ 3-1 項に述べたように、アミノアレンを始めとして分子内に求核部位を有する **53** のようなアレンは複素環の合成に極めて有用であるが (Chart 9),³⁶⁻⁴⁴⁾ このようなアレンを用いた場合、アリールパラジウム (II) ハライドがアレン **53** に挿入して η^3 -アリル中間体 **54** を与え、引き続く分子内求核置換反応により反応が終結するため、タンデム型の環化反応には展開できない。筆者らは、多重結合部位を有するアレン **57** をパラジウムにより閉環させることができれば、 η^3 -アリルパラジウム中間体 **58** からの carbocyclization により、炭素-炭素結合形成を伴う連続的な閉環が進行し、^{72,73)} 多環式化合物を一挙に構築できる可能性があるのではないかと考えた。このとき、アルキルパラジウム中間体 **59** からの β -水素脱離が優先すればエキソメチレンを有する環化体 **60** が生成し、芳香族 C-H 結合活性化を伴う環化が進行すれば、一挙に **61** が得られるものと期待できる。

アレンと多重結合間の環化反応はこれまでほとんど検討されてこなかったが、最近になって、シリルスタンタンを用いたビスアレンの環化反応が 2 つの研究グループによって報告された。^{74,75)} また、二価のパラジウムによりアレンとアルケン間で酸化的環

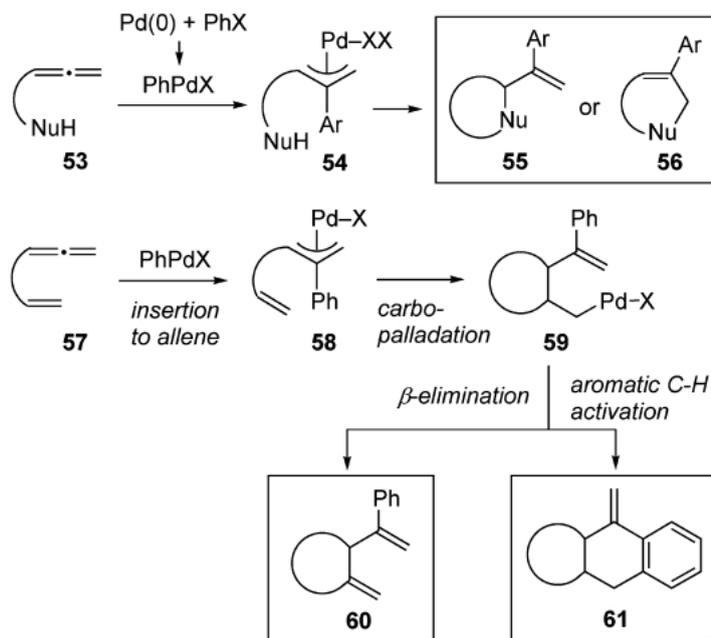


Chart 9. Palladium(0)-catalyzed Cyclization of Allenes

化反応が進行することを Bäckvall らは報告している.^{76,77)} さらに, Oh らによって, 酸を用いたアレンと三重結合間の環化反応が報告された.^{78,79)} しかしながら, パラジウムを用いたアレンと多重結合間のタンデム環化反応は, これまでほとんど検討されていない.^{80,81)}

パラジウム触媒を用いた芳香族 C-H 結合活性化反応は, 近年注目を集めている. 取り分け, このプロセスを利用したタンデム型炭素-炭素結合形成反応は, 一工程で複雑な炭素骨格を構築できる点で有用である. パラジウム触媒を用いて 2 つ,^{82,83)} 3 つ,⁸⁴⁻⁸⁶⁾ 又は 4 つ^{87,88)} の炭素-炭素結合を形成して 1 つの環を構築する反応は多くの例が報告されているが, 2 つの環を形成する反応はほとんど知られていない.⁸⁹⁻⁹²⁾ 特に, アレン系化合物を用いたこの種の反応は, これまで全く検討されてこなかった.

まず最初に, オレフィン末端無置換のエンアレン **62**—**67** に対する反応を検討した (Table 3). アレン **62** に, 触媒量のパラジウム(0), ヨードベンゼン, 及び炭酸カリウムをジオキサン中で作用させると, β -水素脱離が優先的に進行して, 2,3-シスピロリジン **68a** が立体選択的に得られることが明らかとなった (Table 3, Entry 1). 溶媒としてアセトニトリルを用いた際にはほぼ同様の結果を与えたが, DMSO や DMF 中での反応は低収率であった. ア

リールハライドとしてヨードアニソールやヨードトルエンを用いても, ヨードベンゼンとほぼ同様の結果を与えた (Entries 2, 3). アレンの α 位の置換基がやや小さい場合, 原料が消失するまでに長時間を要したことから (24—30 h, Entries 4, 5), α 位の置換基が本反応に大きな影響を与えていることが分かる. 窒素の保護基として Boc 基を有するアレン **65**, α 位にジメチル基を有するアレン **66**, 並びに内部アレン **67** を用いた場合, いずれも中程度の収率ながら 2,3-シスピロリジン体が立体選択的に得られた (Entries 7—9). ピロリジン **73** が生成する際, *Z*-体が優先的に得られたのは, *syn*- η^3 -アリルパラジウム錯体が対応する *anti* 体よりも安定であるためと考えられる.⁶⁷⁾

検討したいずれの場合においても, 2,3-トランスピロリジンは生成しなかった. 本反応の高い 2,3-シス選択性は, 以下のように説明することができる (Chart 10). フェニルパラジウム (II) ヨーゾドがアレン **74** に挿入し, η^3 -アリルパラジウム (II) 中間体 **75** を与える. もし引き続きカルボパラジウム化が **76** の中間体から進行すると, トランス体 **79** が生成することになるが, **76** においては擬アキシャル水素とフェニル基の間に不利な立体障害が存在すると予想される. このため, より安定な **77** 又は **78** の配座から環化反応が進行し, 引き続きアルキルパ

Table 3. Stereoselective Formation of Various 2,3-*cis*-Pyrrolidines^{a)}

| Entry | Allene | ArI | Time (h) | Product (Yield ^{b)}) |
|-----------------|-----------|----------|----------|---------------------------------|
| 1 | | PhI | 5 | 68a : Ar = Ph (60%) |
| 2 | 62 | 4-MeOPhI | 3 | 68b : Ar = 4-MeOPh (60%) |
| 3 | 62 | 4-MePhI | 8 | 68c : Ar = 4-MePh (56%) |
| 4 ^{c)} | | PhI | 24 | 69a : Ar = Ph (46%) |
| 5 | 63 | 4-MeOPhI | 30 | 69b : Ar = 4-MeOPh (50%) |
| 6 | | PhI | 5 | 70 (61%) |
| 7 | | PhI | 20 | 71 (41%) |
| 8 | | PhI | 20 | 72 (59%) |
| 9 | | PhI | 13 | 73 (58%) |

^{a)} All reactions were carried out in the presence of Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), PhI (2 equiv.), and K₂CO₃ (2 equiv.) in dioxane under reflux unless otherwise stated. ^{b)} Isolated yields. ^{c)} Increased amounts of ArI (4 equiv.) and K₂CO₃ (4 equiv.) were used.

ラジウム中間体の β -水素脱離によって、シスピロリジンが選択的に生成したものと考えることができる。

次に、タンデム環化反応を実現するために β -水素脱離を抑制しようと考えた。まず最初に、脱離する水素を持たない基質を用いることで、タンデム環化反応が進行しないかと期待した。2'位にメチル基

を導入した **81** を用いて検討を行った結果 (Chart 11), 反応は遅く (36 h), 32%の原料が回収されたが、目的のベンゾイソインドール体 **82** が5%の収率で得られることが明らかとなった。**81** は反応性に問題があるが、 β -水素脱離を阻害すれば、芳香族 C-H 活性化により第2の閉環反応が進行し得ることをこの結果は明確に示している。

通常パラジウムが β -脱離を引き起こす際には、パラジウムと脱離する水素がシンの配座を取ることが必要となる場合が多い。^{93–95)} そのため、必要となる配座が取りにくくなれば、 β -脱離を阻害することができるのではないかと考え、オレフィン末端に置換基を有するエンアレン **83–87** を用いて反応の検討を行った (Table 4). エンアレン **83** を通常の条件下で処理すると、期待通りの反応が進行し、ベンゾイソインドール誘導体 **88a** 及び **89a** が中程度の収率で得られることを見出した (それぞれ 41% 及び 10%, Entry 1). 本反応は、エンアレンを用いたタンデム環化反応に成功した初めての例である. Entries 2, 3 に示すように、ヨードベンゼンの 4 位にメチル基やメトキシ基のような電子供与基を導入すると反応性が向上し、三環性化合物 **89** の収率が

やや改善された. 一方で、2-ヨードアニソールを用いると (Entry 4), ベンゾイソインドール **88d** (36%) 及び **89d** (2%) の収率が低下したが、これは 2-アニシル基の立体障害によるものと考えられる. エンアレン **83** と同様に、他のシナミル基を有するアミノアレン誘導体 **84–86** も目的の三環性化合物を与えた (Entries 5–7). フェニル基だけでなく、オレフィン末端にジメチル基を有するエンアレン **87** を用いても目的の反応が進行した (Entries 8, 9).

より複雑な多環式骨格の構築を目指して、窒素上にシクロヘキセニル基を有するエンアレン **97** の反応を検討した (Chart 12). その結果、**98** のような四環性化合物が 49–61% の収率で生成した. 新たに生成する 3 つの不斉中心が完全に制御されている点でも、本反応は興味深い.

本反応の予想される機構を Chart 13 に示す. アレンとフェニルパラジウムヨードの反応により η^3 -アリルパラジウム錯体が生成したのち、炭素–炭素結合が形成されて **99** となる. C-H 結合活性化による第 2 の環化の機構は、path A–C の 3 通りが考えられる. (1) 二価のパラジウムに芳香環の C-H 結合が酸化的付加して四価の中間体 **100** を与え、^{96–98)} 脱ハロゲン化水素化と還元的脱離によって **103** が得られる機構 (path A), (2) ベンゼン環上への Heck 反応型のカルボパラデーションによって

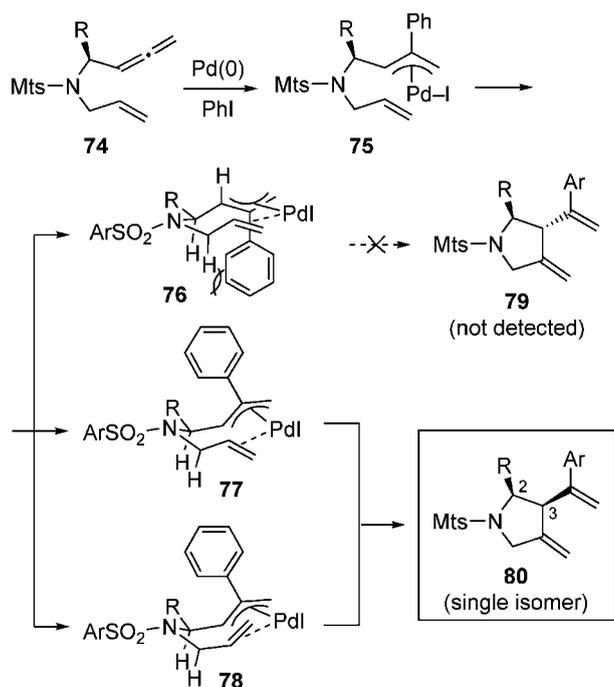


Chart 10. Stereoselective Formation of 2,3-*cis*-Pyrrolidines **80**

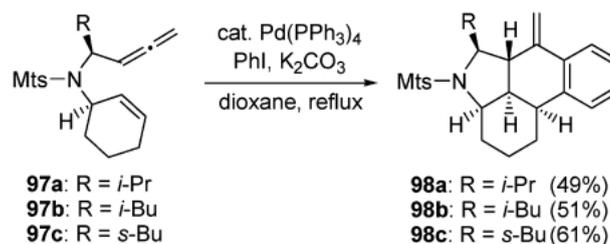


Chart 12. Palladium(0)-catalyzed Tandem Cyclization of **97**

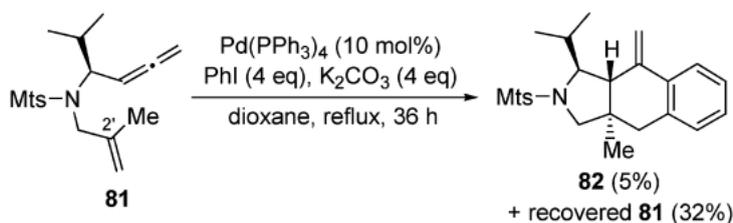
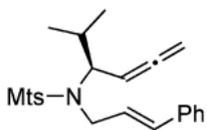
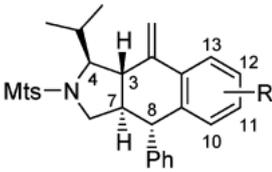
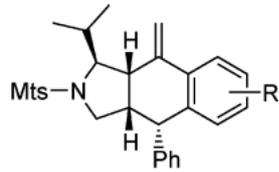
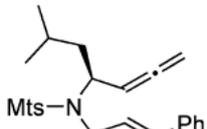
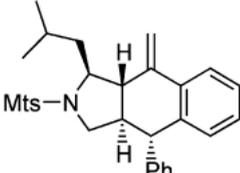
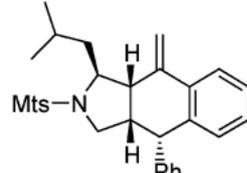
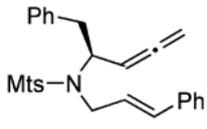
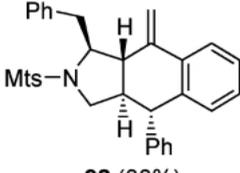
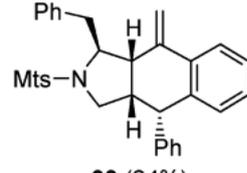
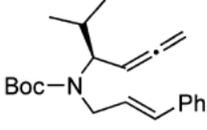
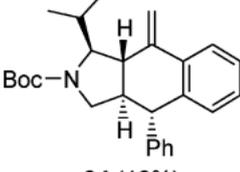
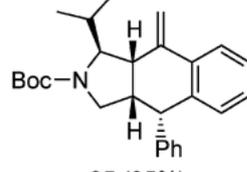
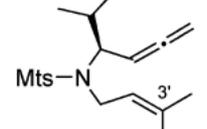
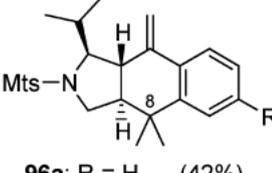


Chart 11. Palladium(0)-catalyzed Tandem Cyclization of 2'-Methylated Allenene **81**

Table 4. Palladium(0)-catalyzed Tandem Cyclization of Allenenes with Iodobenzene Derivatives^{a)}

| Entry | Substrate | ArI | Reaction time (h) | Product (Yield ^{b)}) | |
|-----------------|---|----------|-------------------|--|---|
| 1 |  | PhI | 7.5 |  |  |
| 2 | | 4-MePhI | 7 | 88a: R = H (41%) | 89a: R = H (10%) |
| 3 | | 4-MeOPhI | 3.5 | 88b: R = 11-Me (37%) | 89b: R = Me (18%) |
| 4 | | 2-MeOPhI | 10 | 88c: R = 11-OMe (43%) | 89c: R = OMe (20%) |
| | | | | 88d: R = 13-OMe (36%) | 89d: R = 13-OMe (2%) |
| 5 ^{c)} |  | PhI | 29 |  |  |
| | | | | 90 (21%) | 91 (14%) |
| 6 |  | PhI | 23 |  |  |
| | | | | 92 (30%) | 93 (24%) |
| 7 |  | PhI | 30 |  |  |
| | | | | 94 (16%) | 95 (35%) |
| 8 ^{c)} |  | PhI | 28 |  | |
| 9 | | 4-MeOPhI | 30 | 96a: R = H (42%) | |
| | | | | 96b: R = OMe (45%) | |

^{a)} Unless otherwise stated, reactions were carried out with Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), ArI (2 equiv.), and K₂CO₃ (2 equiv.) in dioxane under reflux. ^{b)} Isolated yields. ^{c)} Increased amounts of ArI (4 equiv.) and K₂CO₃ (4 equiv.) were used.

生成する **101** から β -水素脱離する機構 (path B), 及び(3)ベンゼン環がパラジウムを求核攻撃して **102** のカチオン性中間体を形成し, 脱プロトン化によって芳香化したのち還元脱離が進行する機構 (path C) である.^{99–101)} Path B の場合, パラジウムの立体化学が η^3 - η^1 - η^3 機構により反転してからシン脱離するか,^{102–104)} **101** からアンチ脱離する必要がある。^{105–107)} 現在のところ, 関連する他の C-H 活性

化反応と同様に,^{108–111)} いずれの経路が優先しているかを特定するには至っていない。

最後に, ヘテロ芳香族ハライドを用いた三環性及び四環性複素環の構築を検討した (Table 5). エンアレン **83** に対し 2-ブロモチオフェンを用いてタンデム環化反応を行うと, 目的の三環性化合物 **104** が 59% の収率で得られた (Entry 1). 3-ブロモフランを用いた際の三環性フラン誘導体 **105** の収率は比較

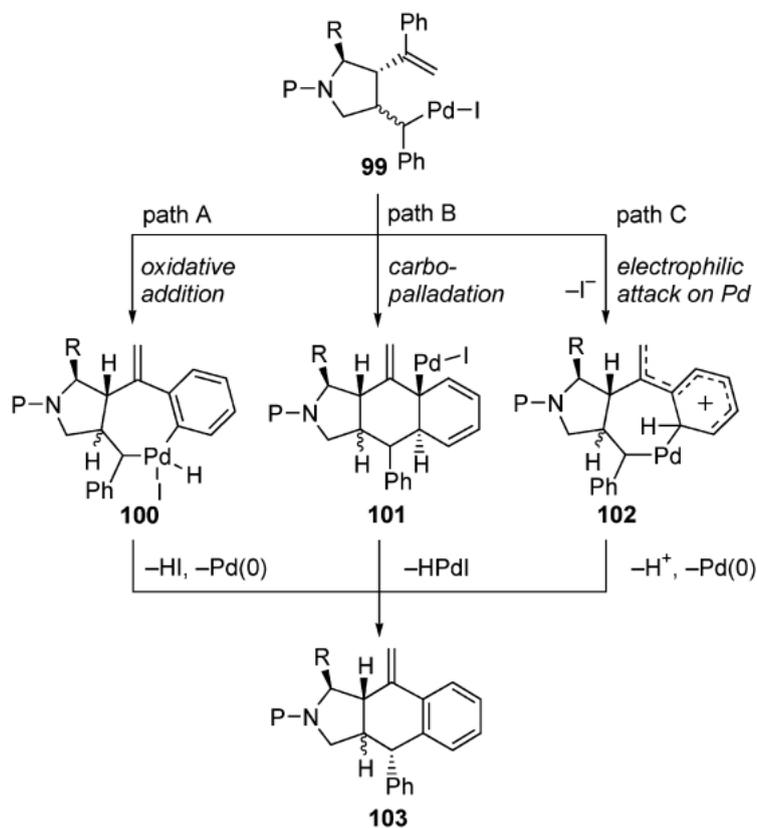


Chart 13. Possible Reaction Pathways for the C-H Functionalization

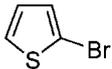
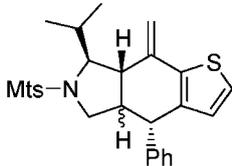
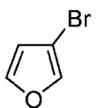
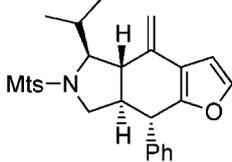
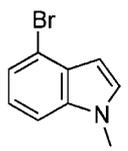
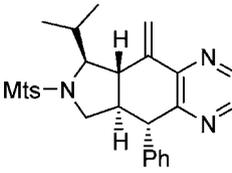
的低かったが (31%, Entry 2), これは **105** がやや不安定なためである。二環性ヘテロ芳香族ハライドも本タンデム環化反応において良好な結果を与えた (Entry 3)。ピラジン誘導体 **107** の合成において、クロロピラジンは低い反応性のため **107** を低収率で生成したのみであったが、ヨードピラジンをを用いた際には 62% の収率で目的の反応が進行した (Entry 4)。

3-3. パラジウムを触媒としたエンアレンの新規シクロプロパン化反応による 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane 骨格の構築^{70,112)} 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane 骨格は, CC-1065, duocarmycin 類, indolizomycin といった生物活性天然物や,¹¹³⁾ 3,4-methanoproline,^{114,115)} poly-L-proline type II 擬ペプチド,¹¹⁶⁾ [1,4'-bipiperidine]-4'-carboxamides の配座固定アナログのような生物活性化合物の基本骨格に存在する (Fig. 2).¹¹⁷⁾ さらに, 本骨格を有する化合物群は, シクロプロパンアミノ酸の合成鍵中間体として有用であることが知られている。^{118–120)} したがって, キラルな 3-azabicyclo[3.1.0]hexane 骨格の構築は合成化学上重要なターゲットであるが, 本

骨格の触媒的な構築に成功した例は比較的少ない。^{121–125)}

筆者らは, 3-2 項に述べたタンデム環化反応を検討している過程において, 反応条件を少し変えると, 興味深いシクロプロパン化反応が進行して 3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン誘導体が生成することを見出した (Table 6)。すなわち, エンアレン **62** に触媒量の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ の存在下, アセトニトリル中でアリルカルボナートを作用させると, 3-azabicyclo[3.1.0]hexane **111a** が 64% の収率で得られた (Entry 1)。アレンに対する分子内求核反応によりシクロプロパン^{57,58)} のような小員環を生成する反応はいくつかの報告例があるが,^{31–33,54–56)} 二環性シクロプロパンをアレンと多重結合の反応により構築した例は知られていない。同様に, エンアレン **108** 及び **109** を同様の反応条件に付すと, それぞれ **111b** 及び **112** が 57–59% の収率で得られた。この反応が進行するにはアレンの α 位に適度な大きさの置換基を有することが必要で, α 位の置換基が少し小さい場合には収率が低下した (Entries 4, 5)。さらに, 置換基が存在しないエンアレンを用い

Table 5. Palladium(0)-catalyzed Tandem Cyclization of Allenene **83** with Heteroaryl Halides^{a)}

| Entry | ArX | Time (h) | Product (Yield ^{b)}) |
|-------|---|----------|---|
| 1 |  | 8 |  104 (59%) <i>trans</i> : <i>cis</i> = 80:20 |
| 2 |  | 5 |  105 (31%) |
| 3 |  | 12 |  106 (49%) <i>trans</i> : <i>cis</i> = 89:11 |
| 4 |  | 8 |  107 (62%) |

a) All reactions were carried out using allenene **83** in the presence of Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), ArI (2 equiv.), and K₂CO₃ (2 equiv.) in dioxane under reflux. b) Isolated yields.

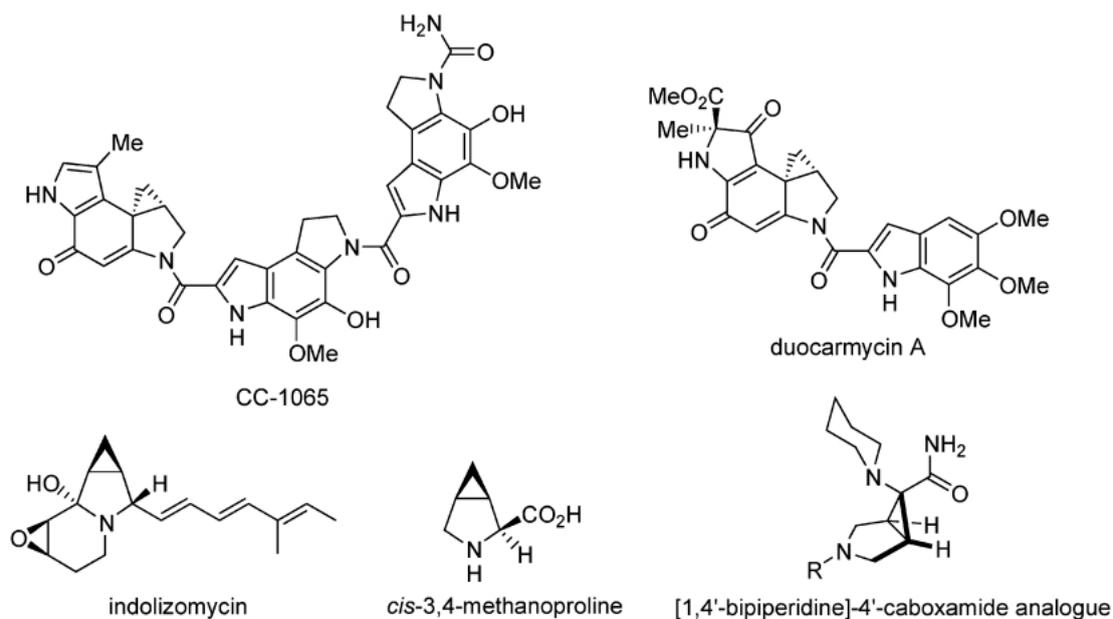


Fig. 2. Representative Pharmacologically Important Compounds Having a 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane Framework

Table 6. Synthesis of 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes from Allenenes^{a)}

| Entry | Allenene | Time (h) | Product | Yield ^{b)} (%) |
|-------|----------|----------|---------|-------------------------|
| 1 | | 5 h | | 64 |
| 2 | | 7 h | | 59 |
| 3 | | 7 h | | 57 |
| 4 | | 24 h | | 35 |
| 5 | | 24 h | | 36 |
| 6 | | 60 h | | 24 ^{c)} |

^{a)} All reactions were carried out with Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (10 mol%) and allyl carbonate (6 equiv.) in CH₃CN. ^{b)} Isolated yields. ^{c)} The starting allenene **66** was recovered (29%).

ると、目的の反応が全く進行しないことも明らかとなった。Table 6 に示したいずれの例においても、シクロプロパン体が単一のジアステレオマーとして得られた。このようにやや特殊な反応ではあるが、本反応はアレンの新しい反応性を示している。

ここでも反応機構については明らかになっていないが、アリルカルボナートとアレンから発生する η^3 -アリル錯体からメタノールが脱離してパラジウムカルベン錯体が発生していると考え、立体選択性を含めて得られた結果をうまく説明することができる。すなわち、Chart 14 に示すように、アリルカルボナートとパラジウム(0) から発生した η^3 -アリルパラジウム(II) メトキシドとエンアレン **115** が反応すると、アレンの中心炭素がアリル化された η^3 -アリルパラジウム(II) 中間体が形成されると考えられる。ここで、もし脱プロトン化により

116 がパラジウムカルベン中間体 **117** に変換されれば (path A), シクロプロパン体 **119** の立体選択的な生成が理解し易い。¹²⁶⁾ しかしながら筆者の知る限り、 η^3 -アリルパラジウム(II) メトキシドからのパラジウムカルベンの生成は報告例がない。一方で、**116** から **120** を経由したカルボパラジウム化が優先すれば (path B), アルキルパラジウム(II) 中間体 **121** が生じる。¹²⁷⁾ この場合、**121** の二重結合が異性化して **122** に変換される必要があるが、この経路によってもシクロプロパン体 **119** の生成を説明することができる。この反応条件において、Chart 10 に示した **80** への Oppolzer 型の環化反応よりもシクロプロパン化が優先する理由は明らかではない。

4. プロモアレンの新規環化反応の開発

4-1. 軸不斉プロモアレンの分子内アミノ化反応による 2-エチルアジリジンのシス選択的合

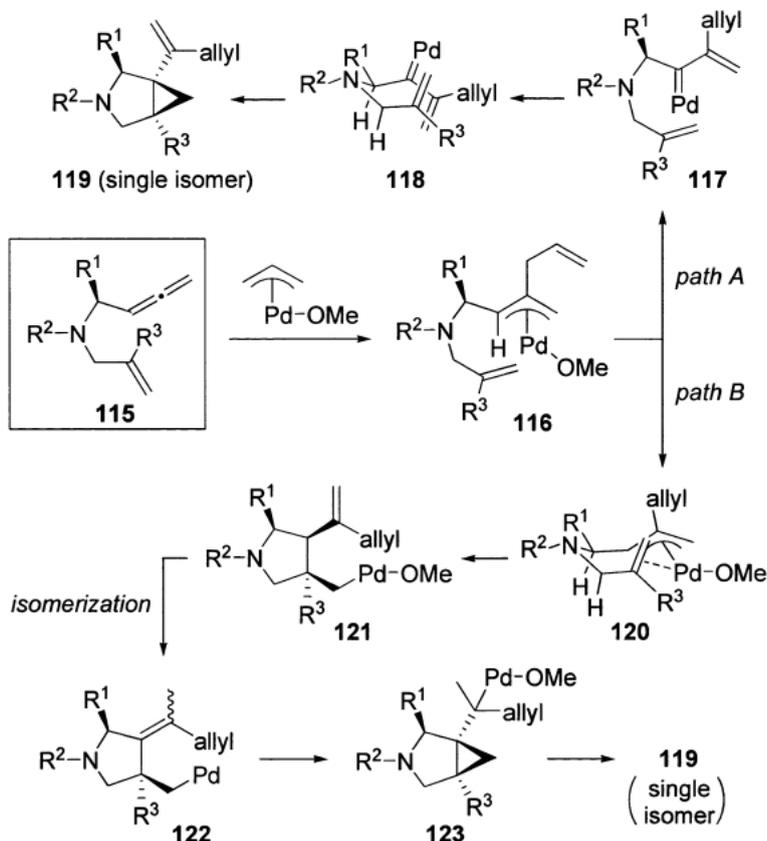


Chart 14. Explanations of the Cyclization of Allenenes Leading to the Bicyclic Cyclopropanes

成^{128,129)} 次に、アレンの新しい反応性を開拓するため、アレン末端に臭素原子を有するプロモアレンを用いた反応について検討することとした。プロモアレンはプロパルギルメシラートから容易に合成することができるが、^{130,131)} その有機合成における利用は比較的限られている。¹³²⁾ これまでに、有機銅試薬を用いた置換反応や、^{133–136)} パラジウムを触媒としたクロスカップリング反応、¹³⁷⁾ 及びアレニルメタル試薬の調製¹³⁸⁾ などが報告されているが、環化反応への応用例は皆無であった。

2-エチルアジリジン^{10,11)} を求電子体 (2-1 項参照) 又は求核体^{139,140)} として用いる筆者らの反応の研究において、2-エチルアジリジンの立体選択的な合成法の開発が必要となっていた。エチルアジリジンは、イミンに対するスルホニウムイリド、¹⁴¹⁾ リチウムアセチリド、¹⁴²⁾ アレニル亜鉛¹⁴³⁾ の反応により合成できることが知られているが、光学的に純粋なエチルアジリジンを立体選択性よく合成する手法は確立されていなかった。高い光学純度のエチルアジリジン **126** を合成する最も簡便な方法は、恐らくアミノ酸由来のアルデヒド **124** にアセ

チリドを付加させて得られるアミノアルコール **125** に対し、光延反応を行う方法であると考えられるが (Chart 15),¹⁹⁾ 筆者らが研究を開始した当時、エチルアジリジンの立体制御は困難であったため、**125** を立体選択的に得ることは難しかった。^{144–146)} 光延反応によるアジリジン化は立体反転で進行するため、ジアステレオ混合物の **125** を用いると、エチルアジリジン **126** が異性体混合物として得られる。そこで、アミノアルコールをプロモアレン **127** に誘導したのちに分子内アミノ化反応を行えば、立体選択的にエチルアジリジンが得られないかと考えた。プロモアレンの分子内アミノ化反応は数例の報告例が存在したが、^{147–149)} 軸不斉アレンを用いた反応や分子内反応の例は知られていなかったため、立体選択性の予測は困難であった。

プロモアレンの分子内アミノ化反応に用いる基質は次のように合成した (Chart 16)。syn-アミノアルコール **129**¹⁵⁰⁾ の水酸基をメシル化したのち、**130** に対して CuBr · SMe₂/LiBr^{130,131)} を作用させることによって、保護アミノ基を有する (S, aS)-体のプロモアレン **131** を容易に得た。同様に、(S, aR)-

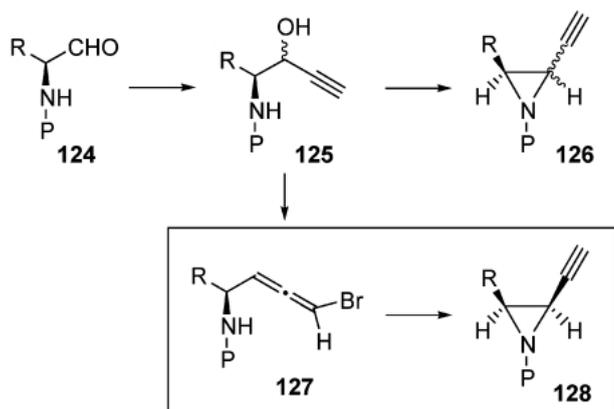
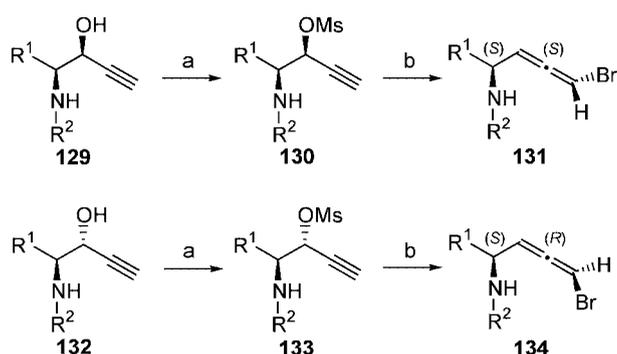


Chart 15. Aziridination of Bromoallenes

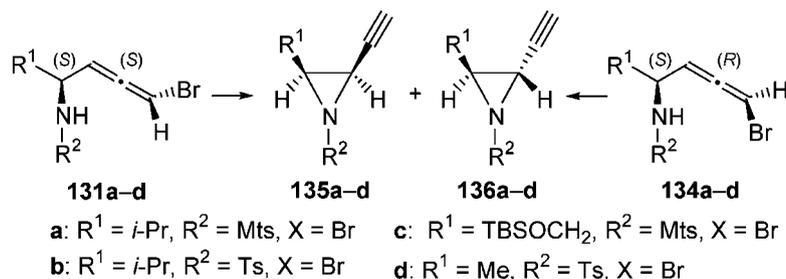


Reagents and Conditions: (a) MsCl, Et₃N, THF, -78 to -40°C; (b) CuBr·DMS, LiBr, THF, 25 or 50°C.

Chart 16. Preparation of Bromoallenes Bearing a Protected Amino Group

体 **134** を *anti*-アミノアルコール **132** より合成した。¹⁵⁰⁾

まず最初に、アミノ基を Boc で保護したアレンの閉環反応を検討した。プロモアレンに塩基を作用させると、分子内アミノ化反応が進行しアジリジンが得られることが明らかとなったが、その選択性についてはいずれの軸不斉アレンを用いても非常に低いものであった (*cis* : *trans* = 60 : 40—41 : 59)。しかしながら、窒素原子上にアールスルホニル基を有するプロモアレンを用いると、シスアジリジンが優先的に得られることを見出した (Table 7)。すなわち、プロモアレン **131a** に DMF 中 NaH を作用させると、2,3-シスアジリジン **135a** とトランス体 **136a** が 82 : 18 の比で得られた (93%, Entry 1)。同様に、(*S*, *aS*)-プロモアレン **131b—d** はシスアジリジン **135** を優先的に生成した (79 : 21—91 : 9, Entries 2—4)。興味深いことに、C-4 位に小さい置換基を有するプロモアレン **131d** ($R^1 = \text{Me}$) を用いた際に、最も高いシス選択性が観測された (91 : 9, Entry 4)。さらに、(*S*, *aR*)-体のプロモアレン **134a—d** を同様の反応条件に付すと (Entries 5—8)、2,3-シスアジリジン **135a—d** がより高い選択性で得られた (>92 : 8)。これらの結果より、NaH/DMF

Table 7. NaH-mediated Aziridination of Bromoallenes in DMF^{a)}

| Entry | Allene | Time (min) | Ratio ^{b)} <i>cis</i> : <i>trans</i> | Yield ^{c)} (%) |
|-------|---------------------------|------------------|--|-------------------------|
| 1 | 131a | 60 | 135a : 136a = 82 : 18 | 93 |
| 2 | 131b | 60 | 135b : 136b = 88 : 12 | 99 |
| 3 | 131c | 60 | 135c : 136c = 79 : 21 | 76 |
| 4 | 131d ^{d)} | 180 | 135d : 136d = 91 : 9 | 85 |
| 5 | 134a | 30 | 135a : 136a = >99 : 1 | 99 |
| 6 | 134b | 30 | 135b : 136b = >99 : 1 | 84 |
| 7 | 134c | 30 ^{e)} | 135c : 136c = 92 : 8 | 91 |
| 8 | 134d ^{d)} | 240 | 135d : 136d = 93 : 7 | 76 |

a) Reactions were carried out with NaH (1.2 or 1.3 equiv.) at 25°C in DMF unless otherwise stated. b) Ratios were determined by ¹H NMR or isolation of the products. c) Combined isolated yields. d) Diastereomixture of the bromoallenes was used (96 : 4 for **131d** and 97 : 3 for **134d**). e) Reaction was conducted at 50°C.

による (*S*, *aS*)-ブromoアレン **131** の分子内アミノ化反応は *syn*- $S_{N2'}$ 型が優先し、一方 (*S*, *aR*)-体 **134** を用いた際には *anti*- $S_{N2'}$ 型で進行し易いことが明らかとなった (Chart 17). これらの結果は、*syn*-及び *anti*-アミノアルコール **125** (Chart 15) の混合物から、2,3-シス-2-エチルアジリジン **128** が優先的に得られることを意味する。

これらの実験結果は、安藤香織博士 (琉球大学) が行った計算化学的検討によってうまく説明することができる。¹⁵¹⁾ DMF 中における (*S*, *aR*)-及び (*S*, *aS*)-ブromoアレンのシスアジリジン化の遷移状態は、トランス体への遷移状態と比較して、それぞれ 4.35 又は 1.41 kcal/mol 安定であった。さらに、気相中での遷移状態の詳細な検討により、(*S*, *aS*)-ブromoアレン **131** のアジリジン化反応をより極性の低い溶媒中に行えば、高いシス選択性を期待できることが示唆された。安藤博士の助言に基づいて、**131** の反応を低極性溶媒中に行った結果、期待通りにシス体 **135** が単一の異性体として得られることが

判明した (Table 8, Entries 1–4). シロキシメチル基を有するブromoアレン **131c** を用いた際には、シリル基が切断されたブromoアレンが 30% 副生したが、48% の収率で目的にシスアジリジン体 **135c** を得ることができた (Entry 3). 一方で、(*S*, *aR*)-体 **134a** を用いた際には、トランスアジリジン **136** が低い選択性ながら優先した。これらの実験結果は、安藤博士が行った計算科学的検討の結果に極めてよく一致した。¹²⁹⁾

4-2. ブromoアレンをアリルジカチオン等価体として用いたヘテロ中員環の合成^{152–154)} 中員環は様々な天然物中に存在する基本骨格である。¹⁵⁵⁾ 特に、七員環や八員環の複素環は、興味深い生物活性を有する化合物に広く存在する。^{156–160)} したがって、窒素原子や酸素原子を含むヘテロ中員環の構築は有機合成における重要なターゲットとなっているが、通常中員環の構築は、エントロピー的要因や環の歪みのため難しい場合が多い。今日では閉環メタセシス (RCM) による中員環の構築が一般的であ

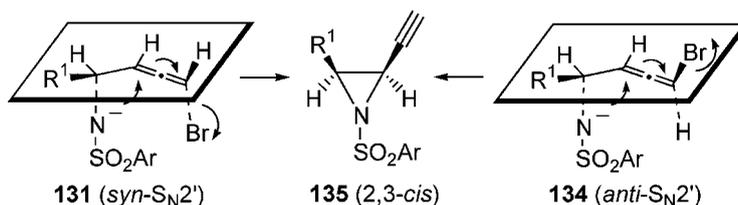
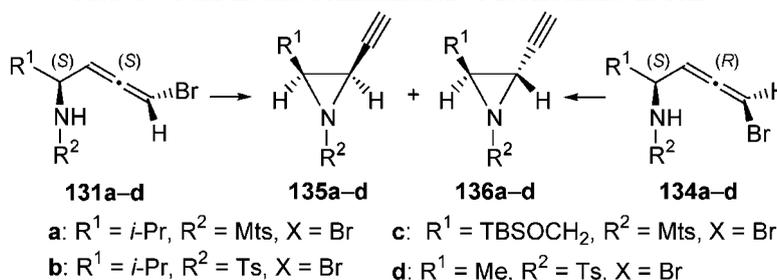


Chart 17. Stereochemical Course of the NaH-mediated Aziridination of **131** and **134** in DMF

Table 8. NaH-mediated Aziridination of Bromoallenes in THF^{a)}



| Entry | Allene | Time (h) | Ratio ^{b)} (<i>cis</i> : <i>trans</i>) | Yield ^{c)} (%) |
|-------|-------------|-----------------|---|-------------------------|
| 1 | 131a | 4 | 135a : 136a = >99 : 1 | 84 |
| 2 | 131b | 17 | 135b : 136b = >99 : 1 | 99 |
| 3 | 131c | 5 ^{d)} | 135c : 136c = >99 : 1 | 48 ^{e)} |
| 4 | 131d | 48 | 135d : 136d = >99 : 1 | 77 |
| 5 | 134a | 1 ^{d)} | 135a : 136a = 26 : 74 | 92 |

a) Reactions were carried out at 25°C using NaH (1.2 or 1.3 equiv.) in THF unless otherwise stated. b) Ratios were determined by ¹H NMR or isolation of the products. c) Combined isolated yields. d) The reaction was conducted at 50°C. e) Desilylated bromoallene (30%) was isolated.

るが、RCM以外による直接的な中員環形成反応はそれほど多くはない。¹⁶¹⁾

筆者らは4-1項に述べたアジリジン化反応を検討している過程において、^{128,129)} プロモアレンの興味深い反応性を見出した。すなわち、**131a** に対して触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下、メタノール中ナトリウムメトキシドを反応させると、オレフィン上にメトキシ基を有するシスビニルアジリジン **138** が高立体選択的に得られることを見出した (Chart 18)。筆者らは以前の研究で、ビニルアジリジン類が η^3 -アリルパラジウム中間体を経由して異性化し、より安定なシス体に移行することを明らかにしているが、今回の反応においてもシス体 **138** が高立体選択的に得られていることから、**137** のような中間体を経由して反応が進行していることが強く示唆される。このことは、プロモアレン **139** がアリルジカチオン等価体 **140** として機能し得ることにほかならない。これに関連した反応として、辻らによって見出されたプロパルギル化合物の反応が知られている。^{162–166)} 主に炭酸エステル体を用いて、アレニル

パラジウム中間体の中心と末端炭素に2つのソフトな求核種が導入されるものであるが、アレンを用いた反応、八員環の形成、及びメトキシドのようなハードな求核種を用いた置換反応は報告されていなかった。

そこで筆者らは、プロモアレンの新しい反応性を利用したヘテロ中員環の合成を中心に検討を行うこととした。分子内に求核部位を有するプロモアレン **141** は、Chart 19 に示すように2つの閉環様式が考えられる。アレンの中心炭素への求核反応が、分子間で先に進行すれば、path A のように **143** や **144** のような閉環体が生成すると考えられる。一方で分子内反応が優先すれば (path B)、**145** の中間体を経由して **146** や **147** が得られることになる。

このようなコンセプトに基づいて、実際にパラジウム触媒を用いたプロモアレンの中員環形成反応を検討した。軸不斉の影響を明らかにするために、反応には単一のジアステレオマー **148–157** を用いた (Table 9)。酸素求核部位を有するプロモアレン **148** に対し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) の存在下、メタ

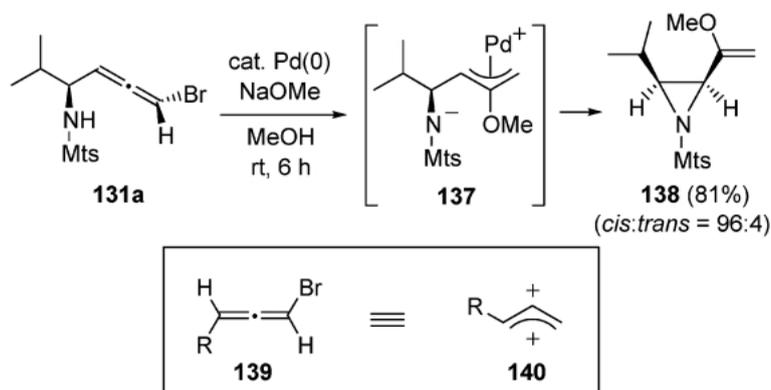


Chart 18. Bromoallenes as Allyl Dication Equivalents

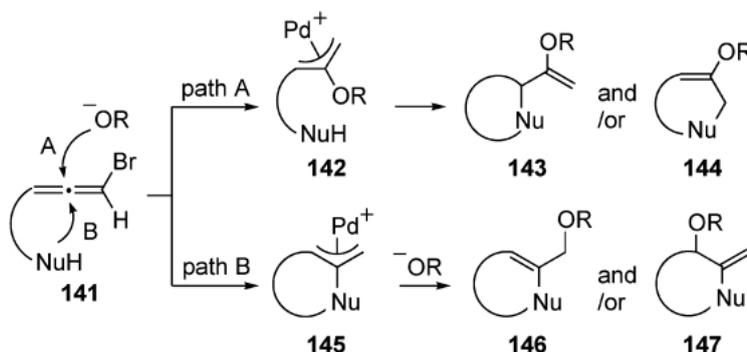


Chart 19. Regioselectivity of Palladium (0)-catalyzed Cyclization of Bromoallenes

Table 9. NaH-mediated Aziridination of Bromoallenes in THF^{a)}

| Entry | Substrate | Conditions | Product | Yield ^{b)} (%) | Entry | Substrate | Conditions | Product | Yield ^{b)} (%) |
|-------|-----------|------------------------------|---------|----------------------------|-------|-----------|----------------------------------|---------|----------------------------|
| 1 | | MeOH rt, 6 h | | 61 | 6 | | MeOH rt, 12 h | | 63 |
| | | | | 28 | 7 | | MeOH/THF (1:1) rt, 4 h | | 57 |
| 2 | | MeOH rt, 4.5 h | | 74 | 8 | | MeOH/THF (1:1) rt, 5 h | | 82 |
| 3 | | BnOH/THF (1:3) rt, 5 h | | 72 | 9 | | MeOH/THF (1:1) rt, 4 h | | 60 |
| 4 | | MeOH rt, 6 h | | 84 | | | | | 5 |
| 5 | | MeOH 50 °C, 3 h | | 73 | 10 | | MeOH 50 °C, 3 h ^{c)} | | 56 |

^{a)} Reactions were carried out at with diastereomerically pure bromoallenes, Pd(PPh₃)₄ (5–10 mol%), and NaOMe or NaH (1.5 equiv.) unless otherwise stated. ^{b)} Isolated yields. ^{c)} 20 mol% of Pd(PPh₃)₄ was used.

ノール中でナトリウムメトキシドを作用させると、七員環 **158** (61%) 及び位置異性体 **159** が得られた (28%, Entry 1). 一方で、C-4 位にシロキシメチル基を有するブロモアレン **149** を用いると、**160** が単一の異性体として生成した (Entry 2). これらの結果から、2つ目の求核反応における位置選択性は、ブロモアレン C-4 位の置換基の立体的な大きさによって制御されていることが分かる。また、アルコールとして、メタノール以外にもベンジルアルコールなどを用いることで様々なアルコキシ基を導入することができた (Entry 3; 72%). アレンと酸素原子の間に 5 原子を有するブロモアレン **151** 及び **152** を用いた八員環の合成においても、同様に良好な収率で目的の **162** や **163** が単一の異性体として得られた (Entries 4, 5). 窒素求核部位を有するアレン **153** を用いた際には、2つの窒素原子を有する八員環 **164** が 63% の収率で得られた (Entry 6).

ベンゼンに縮環した中員環は重要な薬理活性を有するものが多いことから、¹⁶⁷⁾ 筆者らは引き続き縮

環型の中員環の合成を検討した。ブロモアレン **154** をメタノールを溶媒とした通常の開環条件に付すと、benzo[b]-1,5-oxazocine 誘導体 **165** が低収率ながら得られた (15%). 反応条件を検討した結果、溶媒として MeOH/THF (1:1) の混合系を用いると収率が向上し、**165** が 57% の収率で得られた (Entry 7). 同様に **155** を用いた際には、benzo[c]-1,5-oxazocine 誘導体 **166** が 82% の収率で得られた (Entry 8). アミノアレン **156** の反応においては (Entry 9), メトキシ基が導入された **167** (60% yield) に加えて、中間体 **145** (Chart 19) からの β-水素脱離によって生成するジエン体 **168** が副生したが、これはベンジル位の β-水素が脱離し易いためと考えられる。興味深いことに、酸素や窒素求核部位を有するブロモアレンとは異なり、炭素求核部位を有する **157** はトランス体の八員環 **169** を一方的に与えた (56% yield, Entry 10).¹⁶⁸⁾ 以上の結果から、分子内求核反応はアレンの中心炭素に位置選択的に進行し (path B in Chart 19), 引き続き分子間求核反応も、

多くの場合において位置選択的に進行することを見出した。(S, aS)-及び(S, aR)-ブromoアレンのいずれを用いても同様の生成物を与えたことから、中員環の合成を目的とする際にはアレンのジアステレオ混合物を直接用いることができる。また、対応するプロパルギルカルボナートやブロミドを用いた際には、中員環形成反応はほとんど進行しなかった。

本反応の予想される機構を Chart 20 に示す。ブromoアレン **170** がパラジウムに酸化的付加したのち、 η^1 -アレンイルパラジウム錯体 **171** が η^3 -プロパルギル錯体 **172** に移行し、^{169,170} 中心炭素への分子内求核攻撃によってパラダシクロブテン中間体 **173** が生成する。¹⁷¹ メタノールによるプロトン化により η^3 -アレンイル錯体 **174** に変換されたのち、メトキシドの求核反応により **175** 又は **176** が生成したものと考えられる。この際、メトキシドは置換基 R との立体障害を避けて末端炭素に導入され易いが、R が小さい場合には **176** がかなり副生する。黒沢、生越らは、 η^1 -アレンイル及び η^3 -プロパルギルパラジウム錯体の平衡が、極性溶媒によりプロパルギル側にシフトすることを最近報告した。^{172,173} 筆者らの反応において、単座配位子を用いて中心炭素が攻撃される正確な理由は不明であるが、極性溶媒が η^3 -プロパルギル錯体 **172** への移行を促し、中心炭素への求核反応が進行し易くなっているものと考えている。パラダシクロブテン中間体 **173** をプロトン化するステップにおいても、アルコール性溶媒は重要であると推測される。

5. おわりに

以上述べてきたように、筆者はアレン系化合物の新しい反応性を見出し、アジリジン、ピロリジン、ベンゾイソインドール、3-azabicyclo[3.1.0]hexane、ヘテロ中員環等の構築に有用な数種の複素環構築反応を開発した。研究の過程において、アレン系化合物の新しい反応性を見出し、既知の反応性と新しい知見を組み合わせることで連続環化反応へ展開することにも成功した。紙面の都合上記述することができなかったが、その他にも 2-エチルアジリジンの極性転換による軸不斉アレンイルインジウム試薬の調製とアルデヒドへの付加反応、^{139,140} ヨウ化サマリウムを用いた芳香環上へのラジカル環化反応、¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ 並びにビニルアジリジンの異性化反応と (E)-アルケンジペプチドイソスター合成への応用^{63-66,179,180} 等においても興味深い研究成果を挙げている。¹⁸¹⁻¹⁸³ 以上の研究成果が、アレン化学の発展と創薬に貢献することを願ってやまない。

謝辞 本研究は、大阪大学大学院薬学研究科機能素子化学分野、田中徹明教授の御指導の下で行われたものであり、この場を借りて感謝申し上げます。本研究の遂行に多大な御協力を賜った濱口壽雄博士を始めとする共同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます。本研究を理論面から強力にサポートして下さった琉球大学教育学部、安藤香織助教授に心より感謝致します。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会、三菱財団、笹川科学研究助成金、医薬資源研究振興会の御援助により

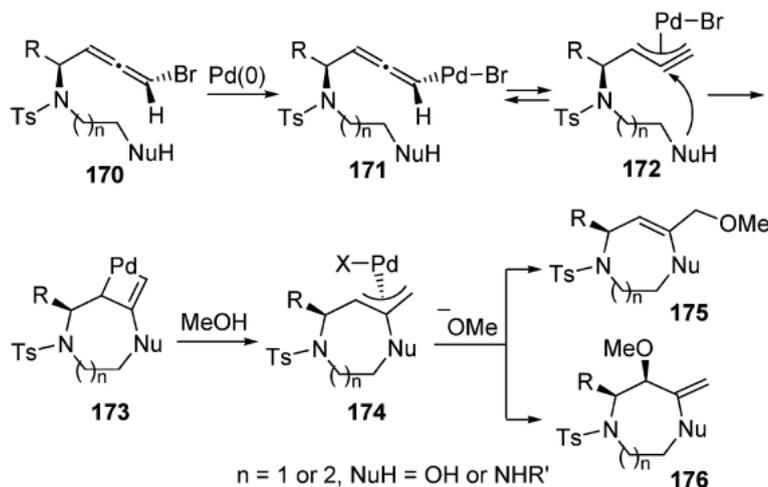


Chart 20. Possible Reaction Course

行われました。ここに御礼申し上げます。最後に、学生時代に温かく厳しい指導をして下さった京都大学大学院薬学研究科、故井深俊郎教授に心より感謝申し上げます。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Patai S. (eds.), "The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds," John Wiley and Sons, Inc., Chichester, 1980, Parts 1 and 2.
- 2) Brandsma L., Verkruijsse H. D., "Synthesis of Acetylenes, Allenes, and Cumulenes," Elsevier, Amsterdam, 1981.
- 3) Landor S. R. (eds.), "The Chemistry of the Allenes," Academic Press, London, 1982.
- 4) Schuster H., Coppola G., "Allenes in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1984.
- 5) Pasto D. J., *Tetrahedron*, **40**, 2805–2827 (1984).
- 6) Krause N., Hashmi A. S. K. (eds.), "Modern Allene Chemistry," Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- 7) Zimmer R., Dinesh C. U., Nandan E., Khan F. A., *Chem. Rev.*, **100**, 3067–3125 (2000).
- 8) Hashmi A. S. K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3590–3593 (2000).
- 9) Yamamoto Y., Radhakrishnan U., *Chem. Soc. Rev.*, **28**, 199–207 (1999).
- 10) Ohno H., Toda A., Miwa Y., Taga T., Fujii N., Ibuka T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 349–352 (1999).
- 11) Ohno H., Toda A., Fujii N., Takemoto Y., Tanaka T., Ibuka T., *Tetrahedron*, **56**, 2811–2820 (2000).
- 12) Ohno H., Nagaoka Y., Tomioka K., "Modern Allene Chemistry," Vol. 1, eds. by Krause N., Hashmi A. S. K., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 141–181.
- 13) Lipshutz B. H., Sengupta S., "Organic Reactions," Vol. 42, eds. by Paquette L. O., John Wiley & Sons, Inc., 1992, p. 135.
- 14) Ibuka T., Yamamoto Y., "Organocopper Reagents," ed. by Taylor R. J. K., Oxford University Press, London, 1994, pp. 143–158.
- 15) Oehlschlager A. C., Czyzewska E., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5587–5590 (1983).
- 16) Alexakis A., Marek I., Mangeney P., Normant J. F., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2387–2390 (1989).
- 17) Alexakis A., Marek I., Mangeney P., Normant J. F., *Tetrahedron*, **47**, 1677–1696 (1991).
- 18) Ohno H., Toda A., Fujii N., Ibuka T., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3929–3933 (1998).
- 19) Ohno H., Toda A., Takemoto Y., Fujii N., Ibuka T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2949–2962 (1999).
- 20) Ohno H., Toda A., Oishi S., Tanaka T., Takemoto Y., Fujii N., Ibuka T., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5131–5134 (2000).
- 21) Ohno H., Miyamura K., Tanaka T., Oishi S., Toda A., Takemoto Y., Fujii N., Ibuka T., *J. Org. Chem.*, **67**, 1359–1367 (2002).
- 22) Lukas J., Visser J. P., Kouwenhoven A. P., *J. Organomet. Chem.*, **50**, 349–351 (1973).
- 23) Lupin M. S., Powell J., Shaw B. L., *J. Chem. Soc. (A)*, 1687–1691 (1966).
- 24) Semmelhack M. F., Brickner S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3945–3947 (1981).
- 25) Searles S., Li Y., Nassim B., Lopes M.-T. R., Tran P. T., Crabbé P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 747–751 (1984).
- 26) Myers A. G., Zheng B., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4492–4493 (1996).
- 27) Dunn M. J., Jackson R. F. W., Pietruszka J., Turner D., *J. Org. Chem.*, **60**, 2210–2215 (1995).
- 28) Knochel P., Almene Perea J. J., Jones P., *Tetrahedron*, **54**, 8275–8319 (1998).
- 29) Tamaru Y., Tanaka A., Yasui K., Goto S., Tanaka S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **34**, 787–789 (1995).
- 30) Sakamoto T., Takahashi K., Yamazaki T., Kitazume T., *J. Org. Chem.*, **64**, 9467–9474 (1999).
- 31) Ohno H., Toda A., Miwa Y., Taga T., Fujii N., Ibuka T., *J. Org. Chem.*, **64**, 2992–2993 (1999).
- 32) Anzai M., Toda A., Ohno H., Takemoto Y., Fujii N., Ibuka T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7393–7397 (1999).
- 33) Ohno H., Anzai M., Toda A., Ohishi S., Fujii N., Tanaka T., Takemoto Y., Ibuka T., *J. Org. Chem.*, **66**, 4904–4914 (2001).
- 34) Bates R. W., Satcharoen V., *Chem. Soc. Rev.*,

- 31, 12–21 (2002).
- 35) Ohno H., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 733–741 (2001).
- 36) Lathbury D., Vernon P., Gallagher T., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6009–6012 (1986).
- 37) Larock R. C., Berrios-Peña N. G., Fried C. A., *J. Org. Chem.*, **56**, 2615–2617 (1991).
- 38) Davies I. W., Scopes D. I. C., Gallagher T., *Synlett*, 85–87 (1993).
- 39) Kimura M., Tanaka S., Tamaru Y., *J. Org. Chem.*, **60**, 3764–3772 (1995).
- 40) Larock R. C., Zenner J. M., *J. Org. Chem.*, **60**, 482–483 (1995).
- 41) Karstens W. F. J., Rutjes F. P. J. T., Hiemstra H., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6275–6278 (1997).
- 42) Meguro M., Yamamoto Y., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5421–5424 (1998).
- 43) Grigg R., MacLachlan W. S., MacPherson D. T., Sridharan V., Suganthan S., Thornton-Pett M., Zhang J., *Tetrahedron*, **56**, 6585–6594 (2000).
- 44) Kang S.-K., Kim K.-J., *Org. Lett.*, **3**, 511–514 (2001).
- 45) Claesson A., Sahlberg C., Luthman K., *Acta Chem. Scand.*, **B33**, 309–310 (1979).
- 46) Kinsman R., Lathbury D., Vernon P., Gallagher T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 243–244 (1987).
- 47) Prasad J. S., Liebeskind L. S., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4253–4256 (1988).
- 48) Fox D. N. A., Lathbury D., Mahon M. F., Molloy K. C., Gallagher T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1073–1075 (1989).
- 49) Kimura M., Tanaka S., Tamaru Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1689–1705 (1995).
- 50) Arredondo V. M., Tian S., McDonald F. E., Marks T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3633–3639 (1999).
- 51) Arseniyadis S., Sartoretti J., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 729–732 (1985).
- 52) Fox D. N. A., Lathbury D., Mahon M. F., Molloy K. C., Gallagher T., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2652–2656 (1991).
- 53) Ha J. D., Cha J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10012–10020 (1999).
- 54) Kang S.-K., Baik T.-G., Kulak A. N., *Synlett*, 324–326 (1999).
- 55) Rutjes F. P. J. T., Tjen K. C. M. F., Wolf L. B., Karstens W. F. J., Schoemaker H. E., Hiemstra H., *Org. Lett.*, **1**, 717–720 (1999).
- 56) Ma S., Zhao S., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7943–7944 (1999).
- 57) Ma S., Zhao S., *Org. Lett.*, **2**, 2495–2497 (2000).
- 58) Ma S., Jiao N., Zhao S., Hou J., *J. Org. Chem.*, **67**, 2837–2847 (2002).
- 59) Tanner D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 599–619 (1994).
- 60) Osborn H. M. I., Sweeney J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1693–1715 (1997).
- 61) Ibuka T., *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 145–154 (1998).
- 62) Ohno H., “Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis,” ed. by Yudin A., Wiley-VCH, Weinheim, 2005 (in press).
- 63) Ibuka T., Mimura N., Aoyama H., Akaji M., Ohno H., Miwa Y., Taga T., Nakai K., Tamamura H., Fujii N., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **62**, 999–1015 (1997).
- 64) Ibuka T., Mimura N., Ohno H., Nakai K., Akaji M., Habashita H., Tamamura H., Miwa Y., Taga T., Fujii N., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **62**, 2982–2991 (1997).
- 65) Ohno H., Toda A., Fujii N., Miwa Y., Taga T., Yamaoka Y., Osawa E., Ibuka T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1331–1334 (1999).
- 66) Ohno H., Takemoto Y., Fujii N., Tanaka T., Ibuka T., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 111–119 (2004).
- 67) It is known that *syn*- η^3 -allylpalladium complexes are relatively more stable than other isomers, even if the central carbon of the allyl group is substituted by an aryl group. For example, see ref 7).
- 68) Upon exposure of a diastereomixture of **44b** and **45b** (**44b** : **45b** = 10 : 90) to the cyclization conditions at 70 °C for 4 h, an isomerized mixture was obtained in 53% yield (**44b** : **45b** = 60 : 40). However, this palladium-catalyzed isomerization cannot explain the observed *cis* selectivity in DMF (**44** : **45** = 100 : 0).
- 69) Ohno H., Miyamura K., Takeoka Y., Tanaka T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 2647–2650 (2003).
- 70) Ohno H., Takeoka Y., Kadoh Y., Miyamura K., Tanaka T., *J. Org. Chem.*, **69**, 4541–4544 (2004).

- 71) Ohno H., Miyamura K., Mizutani T., Kadoh Y., Takeoka Y., Hamaguchi H., Tanaka T., *Chem. Eur. J.*, **11**, 3728–3741 (2005).
- 72) Oppolzer W., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **28**, 38–52 (1989).
- 73) Negishi E., Copéret C., Ma S., Liou S.-Y., Liu F., *Chem. Rev.*, **96**, 365–393 (1996).
- 74) Kang S.-K., Baik T.-G., Kulak A. N., Ha Y.-H., Lim Y., Park J., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11529–11530 (2000).
- 75) Shin S., RajanBabu T. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8416–8417 (2001).
- 76) Löfstedt J., Franzén J., Bäckvall J.-E., *J. Org. Chem.*, **66**, 8015–8025 (2001).
- 77) Franzén J., Löfstedt J., Dorange I., Bäckvall J.-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11246–11247 (2002).
- 78) Oh C. H., Jung S. H., Rhim C. Y., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8669–8671 (2001).
- 79) Oh C. H., Jung S. H., Park D. I., Choi J. H., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2499–2502 (2004).
- 80) A palladium (II)-catalyzed domino cyclization of allenynes in the presence of LiBr under oxygen at atmospheric pressure was recently reported: Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C., *Chem. Eur. J.*, **8**, 1719–1729 (2002).
- 81) Yamamoto and co-workers reported that palladium-catalyzed carbonylative tandem cyclization of an allenene that contains an allyl acetate moiety in the presence of carbon monoxide afforded tetracyclic product in 22% yield, although it is only an isolated example: Doi T., Yanagisawa A., Nakanishi S., Yamamoto K., Takahashi T., *J. Org. Chem.*, **61**, 2602–2603 (1996).
- 82) Larock R. C., Tian Q., *J. Org. Chem.*, **63**, 2002–2009 (1998).
- 83) Tian Q., Larock R. C., *Org. Lett.*, **2**, 3329–3332 (2000).
- 84) Catellani M., Chiusoli G. P., *J. Organomet. Chem.*, **286**, C13–16 (1985).
- 85) Dyker G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 1023–1025 (1992).
- 86) Catellani M., Frignani F., Rangoni A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 119–122 (1997).
- 87) Reiser O., Weber M., de Meijere A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 1037–1038 (1989).
- 88) Mauleón P., Núñez A. A., Alonso I., Carretero J. C., *Chem. Eur. J.*, **9**, 1511–1520 (2003).
- 89) Grigg R., Fretwell P., Meerholtz C., Sridharan V., *Tetrahedron*, **50**, 359–370 (1994).
- 90) Brown D., Grigg R., Sridharan V., Tambyrajah V., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8137–8140 (1995).
- 91) Grigg R., Loganathan V., Sridharan V., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3399–3402 (1996).
- 92) Teply F., Stará I. G., Sary I., Kollárovic A., Saman D., Fiedler P., *Tetrahedron*, **58**, 9007–9018 (2002).
- 93) Heck R. F., *Acc. Chem. Res.*, **12**, 146–151 (1979).
- 94) Although the *syn*- β -elimination generally predominates, a base-induced *anti* elimination by an E₂ mechanism can occur in limited cases. See, for examples: Takacs J. M., Lawson E. C., Clement F., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5956–5957 (1997).
- 95) Schwarz I., Braun M., *Chem. Eur. J.*, **5**, 2300–2305 (1999).
- 96) Catellani M., Chiusoli G. P., Castagnoli C., *J. Organomet. Chem.*, **407**, C30–33 (1991).
- 97) Burwood M., Davies B., Díaz I., Grigg R., Molina P., Sridharan V., Hughes M., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9053–9056 (1995).
- 98) Campo M. A., Larock R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14326–14327 (2002).
- 99) Ames D. E., Bull D., *Tetrahedron*, **38**, 383–387 (1982).
- 100) Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 467–473 (1998).
- 101) Park C.-H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **6**, 1159–1162 (2004).
- 102) Grigg R., Sridharan V., Stevenson P., Sukirthalingam S., Worakun T., *Tetrahedron*, **46**, 4003–4018 (1990).
- 103) McClure M. S., Glover B., McSorley E., Millar A., Osterhout M. H., Roschangar F., *Org. Lett.*, **3**, 1677–1680 (2001).
- 104) Nishimura T., Ohe K., Uemura S., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2645–2646 (1999).
- 105) Toyota M., Ilangovan A., Okamoto R., Masaki T., Arakawa M., Ihara M., *Org. Lett.*, **4**, 4293–4296 (2002).
- 106) Glover B., Harvey K. A., Liu B., Sharp M. J.,

- Tymoschenko M. F., *Org. Lett.*, **5**, 301–304 (2003).
- 107) Sezen B., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5274–5275 (2003).
- 108) Grigg R., Savic V., Tambyrajah V., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3003–3006 (2000).
- 109) Hughes C. C., Trauner D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1569–1572 (2002).
- 110) Hennessy E. J., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12084–12085 (2003).
- 111) Sezen B., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10580–10585 (2003).
- 112) Ohno H., Takeoka Y., Miyamura K., Kadoh Y., Tanaka T., *Org. Lett.*, **5**, 4763–4766 (2003).
- 113) Boger D. L., Boyce C. W., Garbaccio R. M., Goldberg J. A., *Chem. Rev.*, **97**, 787–828 (1997).
- 114) Fowden L., Smith A., *Phytochemistry*, **8**, 437–443 (1969).
- 115) Fujimoto Y., Irreverre F., Karle J. M., Karle I. L., Witkop B., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3471–3477 (1971).
- 116) Mamai A., Madalengoitia J. S., *Org. Lett.*, **3**, 561–564 (2001).
- 117) Schlag W.-R., Vilsmaier E., Maas G., *Tetrahedron*, **50**, 3123–3138 (1994).
- 118) Shimamoto K., Ishida M., Shinozaki H., Ohfune Y., *J. Org. Chem.*, **56**, 4167–4176 (1991).
- 119) Morikawa T., Sasaki H., Hanai R., Shibuya A., Taguchi T., *J. Org. Chem.*, **59**, 97–103 (1994).
- 120) Galeazzi R., Mobbili G., Orena M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 133–137 (1997).
- 121) Doyle M. P., Austin R. E., Bailey A. S., Dwyer M. P., Dyatkin A. B., Kalinin A. V., Kwan M. M. Y., Liras S., Oalman C. J., Pieters R. J., Protopopova M. N., Raab C. E., Roos G. H. P., Zhou Q.-L., Martin S. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5763–5775 (1995).
- 122) Grigg R., Rasul R., Redpath J., Wilson D., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4609–4612 (1996).
- 123) Oppolzer W., Pimm A., Stammen B., Hume W. E., *Helv. Chim. Acta*, **80**, 623–639 (1997).
- 124) Böhmer J., Grigg R., Marchbank J. D., *Chem. Commun.*, 768–769 (2002).
- 125) Negishi E., Copéret C., Ma S., Liou S.-Y., Liu F., *Chem. Rev.*, **96**, 365–393 (1996).
- 126) Reiser O., “Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis,” Vol. 1, ed. by Negishi E., John Wiley & Sons, New York, 2002, pp. 1561–1577.
- 127) As shown in Chart 10, the *cis* cyclization to give **121** (Chart 14) would be the predominant process over the *trans* cyclization.
- 128) Ohno H., Hamaguchi H., Tanaka T., *Org. Lett.*, **3**, 2269–2271 (2001).
- 129) Ohno H., Ando K., Hamaguchi H., Takeoka Y., Tanaka T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 15255–15266 (2002).
- 130) Montury M., Goré J., *Synth. Commun.*, **10**, 873–879 (1980).
- 131) Elsevier C. J., Meijer J., Tadema G., Stehouwer P. M., Bos H. J. T., Vermeer P., *J. Org. Chem.*, **47**, 2194–2196 (1982).
- 132) Ma S., “Modern Allene Chemistry,” Vol. 2, eds. by Krause N., Hashmi A. S. K., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 614–619.
- 133) Corey E. J., Boaz N. W., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3059–3062 (1984).
- 134) Caporusso A. M., Polizzi C., Lardicci L., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6073–6076 (1987).
- 135) Elsevier C. J., Vermeer P., Gedanken A., Runge W., *J. Org. Chem.*, **50**, 364–367 (1985).
- 136) D’Aniello F., Mann A., Taddei M., *J. Org. Chem.*, **61**, 4870–4871 (1996).
- 137) Märkl G., Attenberger P., Kellner J., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3651–3654 (1988).
- 138) Marshall J. A., Adams N. D., *J. Org. Chem.*, **62**, 8976–8977 (1997).
- 139) Ohno H., Hamaguchi H., Tanaka T., *Org. Lett.*, **2**, 2161–2163 (2000).
- 140) Ohno H., Hamaguchi H., Tanaka T., *J. Org. Chem.*, **66**, 1867–1875 (2001).
- 141) Li A.-H., Zhou Y.-G., Dai L.-X., Hou X.-L., Xia L.-J., Lin L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1317–1319 (1997).
- 142) Florio S., Troisi L., Capriati V., Suppa G., *Eur. J. Org. Chem.*, 3793–3797 (2000).
- 143) Chemla F., Hebbe V., Normant J. F., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8093–8096 (1999).
- 144) Garner P., Park J. M., *J. Org. Chem.*, **55**, 3772–3787 (1990).
- 145) D’Aniello F., Schoenfelder A., Mann A., Taddei M., *J. Org. Chem.*, **61**, 9631–9636 (1996).
- 146) Frantz D. E., Fässler R., Carreira E. M., *J.*

- Am. Chem. Soc.*, **122**, 1806–1807 (2000).
- 147) Mavrov M. V., Voskanyan E. S., Kucherov V. F., *Tetrahedron*, **25**, 3277–3285 (1969).
- 148) Caporusso A. M., Geri R., Polizzi C., Lardicci L., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7471–7472 (1991).
- 149) Joshi R. V., Zemlicka J., *Tetrahedron*, **49**, 2353–2360 (1993).
- 150) The starting amino alcohols **129** and **132** were readily prepared from natural amino acids through alkynylation of the corresponding aldehydes, *see*: ref 19).
- 151) The computational investigations were conducted by the B3LYP density functional calculations together with the 6–31+G(d) basis set and the Onsager solvation model.
- 152) Ohno H., Hamaguchi H., Ohata M., Tanaka T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 1749–1753 (2003).
- 153) Ohno H., Hamaguchi H., Ohata M., Kosaka S., Tanaka T., *Heterocycles*, **61**, 65–68 (2003).
- 154) Ohno H., Hamaguchi H., Ohata M., Kosaka S., Tanaka T., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8744–8754 (2004).
- 155) Evans P. A., Holmes A. B., *Tetrahedron*, **47**, 9131–9166 (1991).
- 156) Duong T., Prager R. H., Tippett J. M., Ward A. D., Kerr D. I., *Aus. J. Chem.*, **29**, 2667–2682 (1976).
- 157) Ishihara Y., Hirai K., Miyamoto M., Goto G., *J. Med. Chem.*, **37**, 2292–2299 (1994).
- 158) Moris-Varas F., Qian X.-H., Wong C.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **33**, 7647–7652 (1996).
- 159) Basil B., Coffee E. C. J., Gell D. L., Maxwell D. R., Sheffield D. J., Wooldridge K. R. H., *J. Med. Chem.*, **13**, 403–406 (1970).
- 160) Vedejs E., Galante R. J., Goekjian P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3613–3622 (1998).
- 161) Maier M. E., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 2073–2077 (2000).
- 162) Tsuji J., Watanabe H., Minami I., Shimizu I., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2196–2198 (1985).
- 163) Yoshida M., Ihara M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 616–619 (2001).
- 164) Labrosse J.-R., Lhoste P., Sinou D., *J. Org. Chem.*, **66**, 6634–6642 (2001).
- 165) Kozawa Y., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1499–1502 (2002).
- 166) Tsuji J., Mandai T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **34**, 2589–2612 (1995).
- 167) Kricka L. J., Ledwith A., *Chem. Rev.*, **74**, 101–123 (1974).
- 168) The *trans*-configuration of **169** was determined by NOE analysis as shown below.
-
- 169) Ogoshi S., Tsutsumi K., Nishiguchi S., Kurosawa H., *J. Organomet. Chem.*, **493**, C19–C21 (1995).
- 170) Tsutsumi K., Ogoshi S., Nishiguchi S., Kurosawa H., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1938–1939 (1998).
- 171) In the reaction of propargylic carbonates, it is proposed that the first nucleophilic addition onto the η^3 -propargylpalladium produces a metallacyclobutene, protonation of which generates the η^3 -allylpalladium complex, *see*: Casey C. P., Nash J. R., Yi C. S., Selmezy A. D., Chung S., Powell D. R., Hayashi R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 722–733 (1988).
- 172) Tsutsumi K., Kawase T., Kakiuchi K., Ogoshi S., Okada Y., Kurosawa H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 2687–2692 (1999).
- 173) η^3 -Propargylpalladium complex is a reactive intermediate for the central attack, *see*: Baize M. W., Blosser P. W., Plantevin V., Schimpff D. G., Gallucci J. C., Wojcicki A., *Organometallics*, **15**, 164–173 (1996).
- 174) Tanaka T., Wakayama R., Maeda S., Mikamiyama H., Maezaki N., Ohno H., *Chem. Commun.*, 1287–1288 (2000).
- 175) Ohno H., Maeda S., Okumura M., Wakayama R., Tanaka T., *Chem. Commun.*, 316–317 (2002).
- 176) Ohno H., Wakayama R., Maeda S., Iwasaki H., Okumura M., Iwata C., Mikamiyama H., Tanaka T., *J. Org. Chem.*, **68**, 5909–5919 (2003).
- 177) Ohno H., Okumura M., Maeda S., Iwasaki H., Wakayama R., Tanaka T., *J. Org. Chem.*, **68**, 7722–7732 (2003).
- 178) Ohno H., Iwasaki H., Eguchi T., Tanaka T., *Chem. Commun.*, 2228–2229 (2004).
- 179) Ohno H., Mimura N., Otaka A., Tamamura

- H., Fujii N., Ibuka T., Shimizu I., Satake A., Yamamoto Y., *Tetrahedron*, **53**, 12933–12946 (1997).
- 180) Ohno H., Ishii K., Honda A., Tamamura H., Fujii N., Takemoto Y., Ibuka T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3703–3716 (1998).
- 181) Hamaguchi H., Kosaka S., Ohno H., Tanaka T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1513–1517 (2005).
- 182) Ohno H., Mizutani T., Kadoh Y., Miyamura K., Tanaka T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 5113–5115 (2005).
- 183) Ohno H., Yamamoto M., Iuchi M., Tanaka T., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 5103–5106 (2005).