高極性反応場を用いるカチオン ディールス・アルダー反応の 開発と天然物合成への応用

齋藤 直樹*
Paul A. Grieco

*Development of Cationic Diels-Alder Reaction in Highly Polar Media
and Total Syntheses of Natural Products*

Naoki Saito*, and Paul A. Grieco

Our longstanding interest in the Diels-Alder reactions led us to examine lithium perchlorate in diethyl ether (LPDE) as a medium for effecting [4 + 2] cycloadditions, despite the general view that the rate of the Diels-Alder reaction is essentially independent of solvent polarity. This article describes an efficient, synthetically useful protocol for the construction carbocyclic systems *via* intramolecular cationic Diels-Alder reactions of *in situ*-generated heteroatom-stabilized allyl cations in highly polar media. We also present that use of catalytic acid in LPDE to promote intramolecular Diels-Alder reactions of conformationally restricted substrates possessing terminal dienes results in acid catalyzed migration of the diene prior to [4 + 2] cycloaddition.

Key words: lithium perchlorate, intramolecular Diels-Alder reaction, allyl cation, stereoselectivity, *exo*, *endo*, high polar media, total synthesis, lycopodine

はじめに

ディールス・アルダー反応(以下 DA 反応と略記する)は適用範囲が広く、立体選択性が高いことから種々の複雑な天然物の合成において極めて有用な反応のひとつとなっている。本反応は一般にジエンとジエノフィルとを無溶媒あるいは適当な非極性溶媒中で撹拌するか、あるいは加熱することにより進行する。一方、溶媒としての水の使用¹⁾、超高圧下での実施²⁾、さらにルイス酸の添加などによる反応性および立体選択性の向上がはかられている。この中で、我々は特に水中での DA 反応について精力的な研究を展開してきたが、この場合には基質の溶解性が低いこと、湿気に敏感な基質の使用が困難であることなどの問題が生じた。そこで、約 10 年前から水に類似した新たな高極性反応場として過塩素酸リチウム・エーテル溶液(以下 LPDE と略記する)を用いる DA 反応に着目し、本反応場が著しい反応促進効果を有することを明らかにしてきた³⁾。本稿では、LPDE 中、分子内にジエンを含むシクロヘキセノンあるいは対応するアリルアルコールのプロトン酸触媒分子内 DA 反応の開発と天然物合成への応用に関する研究を中心にして紹介したい。

1. 高極性反応場 LPDE を用いる分子間 DA 反応³⁾

LPDE 中でのカチオン分子内 DA 反応について触れる前に高極性反応場 LPDE を用いる分子間 DA 反応につ

いて簡単に紹介したい。

一般にフランはその芳香族性のために反応性の低いジエンである。すでに、Dauben はハンミョウ毒カンタリジン 4 の合成研究において、塩化メチレン中、ジエノフィル 1 とフラン 2 (1.2 当量)を室温、超高圧条件下(15 kbar: 1 kbar = 986.9 atm)6 時間反応させると 1:1 付加物 3 (*exo*:*endo*=85:15)が定量的に得られることを見いだしている(スキーム 1)⁴⁾。我々は本反応を LPDE 中

4: cantharidin

Scheme 1 Synthesis of cantharidin 4.

* 明治薬科大学

()

* Meiji Pharmaceutical University ()

行ったところ、室温、9.5 時間で 1 : 1 付加物 3 (*exo* : *endo*=85 : 15) が収率 70% で得られことを見いだした⁵⁾。なお、主生成物 3-*exo* は Raney Ni 存在下酢酸エチル中還流させると 4 を与える(収率 63%)。

一方、過剰量のシクロペンタジエン 5 とメチルベンゾキノン 6 とのトルエン中超高圧下での DA 反応(7895 atm, 75 °C, 一晚)による 2 : 1 付加物 7 への変換が報告されている(収率 60% : スキーム 2)⁶⁾。本反応を 5.0 M LPDE 中で行うと、室温、10 時間で 7 (7a : 7b=85 : 15) が得られた(収率 74%)。

Scheme 2 Exposure of methylbenzoquinone with to cyclopentadiene in LPDE.

以上の結果は、LPDE 反応場が超高圧条件類似の高い内部圧による反応促進効果を有していることを示している⁸⁾。

さらにこのような反応促進効果は分子内反応においても確認できる(スキーム 3)⁹⁾。例えば、トリエノン 8a の分子内環化反応において、8a のベンゼン希釈溶液(0.01 M)を封管中、120 °C にて 18 時間反応させると、9a (*endo* : *exo*=62 : 38) が収率 72% で得られる(表 1 : entry 1)。一方、8a の 5.0 M LPDE 溶液を室温にて 24 時間攪拌すると 9 (*endo* : *exo*=3 : 1) が収率 65% で得られた(表 1 : entry 2)。さらに、少量のカンファースルホ

Scheme 3 Acid catalyzed intramolecular DA reaction in LPDE : enhanced reaction rates and diastereoselectivity.

ン酸(CSA)を添加すると劇的な反応促進効果が見られ、また立体選択性も向上することが明らかになった(表 1 : entry 3,4)。なお、8a をルイス酸共存させた場合にも反応は室温で進行するが、ルイス酸を加える速度を厳密に制御する必要がある⁹⁾。本反応の適用例を表 2 に示した。

2. カチオン DA 反応

さて、トリエノン 8f の熱による分子内 DA 反応では、環化生成物 9f (*endo* : *exo*=64 : 36) が収率 50% で得られる(スキーム 4)。一方、8f を 5.0 M LPDE 溶液中、室温にて攪拌しても反応は全く進行しない。また、8f の 5.0 M LPDE 溶液に CSA(10 mol%)を加え、室温にて攪拌したところ、9f が低収率で得られた(化合物 9e の生成

Scheme 4 Intramolecular DA reaction of triene 8f.

Table. 1 Intramolecular DA reaction of triene 8a.

entry	solvent	time (h)	temp. (°C)	yield (%)	ratio cis:trans
1	benzene (sealed tube)	18	120	72	62:38
2	5.0 M LPDE	24	25	65	75:25
3	5.0 M LPDE, 1.0 mol% CSA	1.5	25	88	82:18
4	5.0 M LPDE, 10 mol% CSA	0.6	25	78	83:17
5	0.1 M Me ₂ AlCl, benzene*	3	25	74	78:22

* A 0.02 M solution of 8a in benzene was added dropwise over a period of 2.5 h to a 0.1 M solution of Me₂AlCl in benzene.

Table. 2 Intramolecular DA reaction of trienones 8b-e.

8b-e endo-9b-e exo-9b-e

substrate	n	R ₁	R ₂	solvent	time (h)	temp. (°C)	yield (%)	ratio cis:trans
8b	1	Me	Me	benzene, sealed tube	20	120	92	57:43
				5.0 M LPDE	30	25	71	75:25
				5.0 M LPDE, 2.0 mol% CSA	3.5	25	77	79:21
8c*	2	H	H	benzene, sealed tube	15	140	84	67:33
				5.0 M LPDE	24	25	95	92:8
				5.0 M LPDE, 1.0 mol% CSA	4	25	78	all cis
8d	2	H	Me	0.1 M Me ₂ AlCl, benzene	3	25	88	all cis
				benzene, sealed tube	19	180	87	57:43
				5.0 M LPDE	32	25	57	88:12
8e	2	Me	Me	5.0 M LPDE, 1.0 mol% CSA	4.5	25	88	98:2
				toluene, sealed tube	24	180	50	55:45
				5.0 M LPDE	72	25	0	-----
				5.0 M LPDE, 10 mol% CSA	24	25	81	86:14

* Smith と Houk はベンゼン中 8c の LiBF₄ 触媒分子内 DA 反応により endo-9c を得ている¹⁰⁾。

については後述)。

2.1 LPDE 中, α,β-不飽和ケトンのアセタールを用いる DA 反応の開発

前述のように 8f に対する LPDE 中分子内 DA 反応では満足する結果が得られなかった。一方, 8f の代わりに 10 を用いた場合には, リチウムイオンは(触媒量の CSA によるアセタールの開裂により)酸素原子により安定化されたアリルカチオン 11 の生成を促進することが期待できる。そこで, 10 を 5.0 M LPDE 溶液中, CSA(1 mol%)存在下室温にて攪拌したところ 12 が収率 94% で得られた(スキーム 5)¹¹⁾。本反応は, まさにジエンと電子不足状態のアリルカチオンである反応活性の高いジエノフィルによる[4+2]付加環化反応(カチオン DA 反応)である¹²⁾。表 3 には分子間 DA 反応に対する適用例をまとめた。一般に分子間反応では 4.0 M LPDE が効果的であり, エンド選択的に反応は進行する。なお, ア

セタールを保持するために後処理では反応液をトリエチルアミンのエーテル溶液で希釈したのち後処理を行う必要がある。

2.2 LPDE 中, アリルアルコールを用いる DA 反応の開発¹³⁾

先に示したカチオン DA 反応はアリルアルコール 13¹⁴⁾にも適用できる。ここでは, アルコールの脱水により生成する酸素原子により安定化されたアリルカチオン 14 が高極性媒体である LPDE 中では安定に存在できること, また, 無水過塩素酸リチウムが系内に発生する水をトラップできることから望む反応が進行すると予想した(13 は水が存在すると容易に加水分解されてシクロヘキセノン 16 に変換される)(スキーム 6)。実際に, 13 のエーテル溶液をトリフルオロ酢酸(TFA, 10 mol%)を含む 5.0 M LPDE 溶液に 1 時間かけて加えてから, さらに 30 分間攪拌したところ, 15 が収率 87% で得られた。なお, 本反応がエキソ選択的に進行したのは, エンド遷移状態において, シクロヘキセン環のアキシャルプロトン(Hd)と側鎖ジエンのオレフィンプロトンがぶつかりあうために不利になるためと考えている。

ここに見いだした反応は化合物 17 を用いた場合にも進行し, 18 (73%)と 19 (18%)が得られた(スキーム 7)。なお, 18 をヒドリド還元して得たアルコール 21 から誘導した 22, および 19 をヒドリド還元して得た 23 の X 線結晶解析により 18 および 19 の構造を確認した。

以上の結果から本反応はエキソ選択的に進行することが明らかとなったが, エンド付加体 20 の生成は全く確認できない点は興味深い。まず, 化合物の安定性を計算すると 20 に比べて 19 は 7.2 kcal ほど安定であることから, 20 がより安定な 19 に異性化して得られたと考える

Scheme 5 Ketals of α,β-unsaturated ketones undergo facile cationic DA reactions in LPDE containing CSA.

Table. 3-1 Intermolecular ionic DA reactions *.

entry	ketal	R ₁	R ₂	diene	product	yield (%)
1		H	H			75
2		Me	H			81
3		H	Me			82
4		H	H			80
5		Me	H			78
6		H	Me			80
7		H	H			82
8		Me	H			90
9		H	Me			85
10		Me	H			76
11		Me	Me			73

* All reactions were performed 0.25 M in ketal and 1.0 M in diene in 4.0 M LPDE containing 1 mol% CSA and were completed after 15 min at 0°C.

Table. 3-2 Intermolecular ionic DA reactions *.

entry	ketal	R	diene	product	yield (%)
12		Me			96
13		H			90
14		Me			86
15		H			71
16					60

* All reactions were performed 0.25 M in ketal and 1.0 M in diene in 4.0 M LPDE containing 1 mol% CSA and were completed after 1 h at 25°C.

ことができる。さらに、19はオキソニウムカチオン中間体26のエノール化により27を経て得られたと考えることもできる(スキーム8)。そこで、先の反応を短時間(1分間)で止めた場合に環化生成物18(57%)および19(14%)とともに27(7%)が生成していることを見いだした。

なお、反応が協奏的でなく、段階的に進行し29を経て19が生成したと考えることもできる。そこで、生成物や中間体がエノール化できない化合物30について同様に反応させたところ、31(エキソ)および32(エンド)が得られ、(33は32に比べ2.5 kcal 安定であるにもかかわらず)33は全く生成しないことがわかった(スキーム9)。以上の結果から、本反応は協奏的に進行していることを確認した。

いくつかの反応例は表4に示したが、一般に反応は室温にて1時間以内に進行し、エキソ選択的である。興味深いことに6-7-6環システムの形成(34d→35d)の場合にはエンド選択的に反応が進行した。

3. 天然物合成への応用(リコボジンの合成)¹⁵⁾

シダ植物ヒカゲノカズラ科、ヒカゲノカズラ属、ヒカゲノカズラ含有アルカロイドであるリコボジン36はリジンに由来するアルカロイドであり、Storkにより最初の全合成が達成されて以来、新しい概念による位置および立体制御法の開発において重要な合成ターゲットとして多くの合成化学者の注目を集めてきた¹⁶⁾。最近我々は36のユニークな環システムの構築にあたり、先に示した高極性反応場中でのカチオン分子内DA反応を鍵反応

Scheme 6 Carbocyclic ring construction via intramolecular cationic DA reactions of in situ-generated, heteroatom-stabilized allyl cations in highly polar media at ambient temperature.

Scheme 7 Derivatives and structure determinations of the products 18 and 19.

Scheme 8 Origin of the epimer of the *endo* product 19.

としてその全合成に成功した。

3.1 合成戦略

36 の合成戦略をスキーム 10 に示す。アリルアルコール 37 の分子内 DA 反応により立体選択的に 6-6-5 環システムを有する 38 が得られると期待される。これをその 8 位と 15 位の立体選択的なラジカル環化反応を利用してケトン 39 に変換したのち、Beckmann 転位に続く Stieglitz 転位により橋頭位窒素を導入することにより 36 へ誘導できると予想できる。

3.2 カチオン分子内 DA 反応

分子内 DA 反応に必要なアリルアルコール 40 は入手容易なエノン 41¹⁷⁾ から 7 工程で合成した (スキーム 11)。すなわち、41 の保護、アルキル化、脱シリル化により得られるアルコール 42 を向山法¹⁸⁾ により酸化するとアルデヒド 43 が得られた。次に 43 は Pearson のアリルホウ素試薬 44¹⁹⁾ で処理すると 45 を経て立体選択的に得られる β -ヒドロキシシラン 46 の塩基性条件 *syn*-脱離により *E*-ジエン 47 に変換した。最後に、47 は 1,2-付加により 40 に変換した。

次にエノールエーテル 40 を室温にて 10 mol% の TFA 含有 2.0 M LPDE 中 1 時間攪拌したところエキソ遷移状態 48 を経て閉環体 49 が得られた (66%) (スキーム 12)。続いて 49 の酸によるエノールエーテルの開裂、アルカリ処理によりケトン 50 が完全な立体制御で得られた (87%)。なお、先に示したカチオン分子内 DA 反応の結果からは 50 の 4 位エピマー 51 が得られるはずであるが

Scheme 9 The initial DA adduct 32 cannot undergo equilibration to a more stable cycloadduct 33.

Table 4 Intramolecular ionic DA reactions of *in situ*-generated, heteroatom-stabilized allyl cations*.

substrate	product(s)	endo	yield (%)
	exo		
			90
			95
		exo : endo = 4 : 1	
			92
			65

* To a 0.01 M solution of substrate in 5.0 M LPDE was added 10 mol% TFA. After addition was complete, stirring was continued for 1 h.

41

42: R = CH₂OH
43: R = CHO

44

45

46

47
 73% from **43**

40

a) TBDPSCI, imidazole, CH_2Cl_2 , 0°C to 25°C , 13 h; **b)** LDA, THF, -78°C and then $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTMS}$, HMPA, -78°C to -20°C , 20 h; **c)** 5 mol% K_2CO_3 , MeOH, 0°C , 1 h; **d)** $t\text{-BuOMgBr}$, THF, 20 min and then 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine, THF, -78°C to 25°C , 6 h; **e)** compound **44**, THF, 0°C to 25°C , 5.5 h; **f)** 4.0 N $\text{NaOH-H}_2\text{O}$, 4 h; **g)** $\text{LiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$, THF, -78°C .

Scheme 11 Preparation of the allylic alcohol **40** commencing with the known vinylogous ester **41**.

3.3 ラジカル環化反応

このようにして高極性反応場を用いるカチオン分子内 DA 反応により得られた化合物 50 はすでにリコポジンの 4 つの連続する不斉中心 (C 4, C 13, C 12, C 7) の立体化学を保持している。次に残る 15 位の立体制御について検討した (スキーム 13)。すなわち, 50 をオレフィン 53 としてから 3 工程で 54 に変換した。次に, 54 を常法に従いラジカル環化²¹⁾させると 6 員環閉環体 55 が収率 65% で得られた (本反応により得られる副生成物は 57a-c である)。なお, 反応はいす型遷移状態 56 を経て進行したものと考えている。

3.4 窒素原子の導入

化合物 55 への窒素原子の導入はチオエノールエーテルの加水分解により得られる 1 位カルボニル基を手がかりとした Beckmann 転位反応を用いることとした。そこで予め 55 の 5 位カルボニル基を保護する必要がある。まず、55 のヒドリド還元によりアルコール 58 としてから、アセチル化の後、我々が最近見いだしたヨウ化水素を用いた新手法^{22,23)}によりケトン 59 (X 線結晶解析によりその構造を確認した)に変換した(スキーム 14)。次に 59 は塩酸ヒドロキシルアミンと反応させると対応するオキシム 60 が混合物(*syn* : *anti* = 38 : 62)として得られた。これらをカラムクロマトにて分離後、*anti*-60 を塩化チオニルで処理すると転位生成物 61 が得られた。最後にラクタム 61 を還元して得られたアミン 62 をクロロ化、酸化により *N*-クロロアミン 63 に変換した。これを、Stieglitz 転位(電子欠乏窒素の関与)²⁴⁾させ、引き

Scheme 12 A [4+2] cycloaddition of a heteroatom-stabilized allyl cation leading to the formation of a tricyclic ketone.

続いて還元処理するとリコポジン 36 が得られた。

4. 末端ジエンの異性化を伴う DA 反応の開発

今まで紹介してきたアリルアルコール(例えば 17)を用いたカチオン DA 反応において TLC を用いた反応経過の追跡はごく微量の反応液に水を加えてからそのエーテル層を用いて行っている。一方、原料は容易に対応する α,β -不飽和ケトン(例えば 65)に変化するために、もし原料が残存している場合には TLC では α,β -不飽和ケトンのスポットが確認される。従って、本反応がアリルカチオン種(例えば 64)ではなく α,β -不飽和ケトンを経由して進行している可能性がある。そこで、この点を明らかにするためにアリルアルコール 17 から容易に得られる 65 の DA 反応について検討した(スキーム 15)。まず、65 を *o*-ジクロロベンゼン中、加熱攪拌したところ 18 および 19 が得られたが、収率および立体選択性は低いことがわかった(スキーム 7)。一方、65 を 5.0 M LPDE 中攪拌したが全く反応は進行しない。ところが、17 と 65 の 1 : 1 混合物を CSA(あるいは TFA : 10 mol%)を含む 5.0 M LPDE 中室温にて攪拌したところ驚いたことに 18 および 19 の他に新たに 35c が生成していることがわか

Scheme 13 Radical cyclization leading to the exclusive formation of the correct stereocenter at C(15)

った²⁵⁾。そこで、同様の条件下、65 を 4 時間攪拌したところ 35c だけが収率 64% で高立体選択的に得られることを見いだした。35c は末端ジエンへのプロトン化-脱プロトン化による内部ジエンへの異性化による化合物 66 の生成の後、エキソ選択的な分子内 DA 反応により生成したと考えられる。同様に、67 からエキソ体 68 が得られた。一方、鎖状化合物 69 の場合には **endo**-9d とともにジエンの異性化を伴わない環化生成物 70 も得られた(スキーム 16)。また、先にスキーム 4 に示した 8f を用いた場合にも末端ジエンの異性化を経る生成物とそのまま環化した生成物が得られる。従って、本反応は通常の環化反応と予め末端ジエンが異性化してから進行する反応が協奏的に進行しているが、コンフォメーションが制御された一部の基質(例えば、65)においては異性化を伴う反応のみを選択的に行うことが可能である。

このように、我々はプロトン酸存在下、末端ジエンの異性化を伴う高極性反応場での全く新しいタイプの分子内 DA 反応を見いだした。

6. Endiandric Acid の合成²⁶⁾

今回開発した手法を用いて最近我々はオーストラリア

Scheme 14 A Stieglitz rearrangement to establish the bridgehead nitrogen and subsequent reduction provided (±)-licopodine 36.

Scheme 15 Acid promoted migration of terminal dienes prior to [4 + 2] cycloaddition in conformationally restricted substrate.

Scheme 16 Competitive formation of the 6,7 *cis*-fused cycloadduct **endo-9d** and the 6,8 *cis*-fused cycloadduct **70** (see: scheme 4).

に自生する Lauranceae 科植物 *Endiandra introsa* 含有天然物 endiandric acid **71** の全合成に成功した。誌面の都合上、ここでは鍵段階について紹介する。**71**²⁷⁾と先の **35c** の構造を比較すると、**35c** はすでに5つの不斉中心の立体化学を保持している。我々は **71** の合成中間体として **72** を設定した(スキーム 17)。そこで、**73**²⁸⁾ から7工程で得た環化前駆体 **74** の分子内 DA 反応について検討した。まず、**74** を 5.0 M LPDE 中撹拌したが全く反応は進行しない。一方、**74** を 10 mol% TFA を含む 5.0 M LPDE 中撹拌したところ、すばやく反応が進行して

エキソ体 **72** が得られた。なお、本反応は TMSOTf 存在下塩化メチレン中撹拌しても進行する。一方、トルエン中の熱環化反応では **72** とともにエンド体 **75** が副生した。ここに得られた重要合成中間体 **72** は4工程で **76** としてから、分子内桜井反応²⁸⁾による4員環の構築、官能基変換により **71** に変換した。

おわりに

以上高極性反応場として過塩素酸リチウムのエーテル溶液を用いる DA 反応に関する研究を中心に紹介したが、その他に我々はシリルケテンアセタールのマイケル付加反応、クライゼイン転位反応をはじめとして数多くの反応を見いだしている²⁹⁾。これらの結果は、従来いずれも不安定なカルボカチオン中間体が関与するために反応の制御が困難であり低収率であった有機化学反応の収率および位置・立体選択性の向上に役立つものと期待している³⁰⁾。

本研究はインディアナ大学化学科に所属した大学院生、および博士研究員諸氏の努力の成果であり、参考文献に記載した方々に感謝いたします。なお、リコボジンの合成研究の一部はモンタナ大学化学科において遂行された。また本研究において生成物の構造確認は重要な役割を演じたが、特に X 線結晶構造解析は John C. Huffman 教授(インディアナ大学)により行われた。ここに謝意を

Scheme 17 Total synthesis of endiandric acid A via an intramolecular DA strategy.

表します。最後に、National Institute of General Medical Services(GM 33605)の研究費助成に深謝します。

(1999年6月1日受理)

文 献

- 1) P. A. Grieco, "Organic Synthesis in Water", ed. by J. Augé, I. P. Beleskaya, A. V. Chepreakov, F. Fringuelli, J. J. Gajewski, P. P. Garner, S. Kobayashi, A. Lubineau, D. T. Parker, O. Piermatii, F. Pizzo, Y. Queneau, Blackie Academic & Professional, Inc., New York, 1988, pp 1-46
- 2) R. Van Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.*, **89**, 547 (1989)
- 3) P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4595 (1990); LPDE 中での DA 反応に関する初期の研究成果についてはすでに総説に報告している: P. A. Grieco, *Aldrichim. Acta*, **24**, 59 (1991); P. A. Grieco, "Organic Chemistry in Lithium Perchlorate/Diethyl Ether in *Organic Chemistry: Its Language and Its State of the Art*", ed. by M. V. Kisakürek, VCH, Basel, 1993, p 133
- 4) W. G. Dauben, C. R. Kessel, K. H. Takemura, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6893 (1980)
- 5) 種々の濃度の LPDE 溶液を用いた場合に、濃度上昇に従い反応は促進されるが、立体選択性はほぼ同様の結果を与えた³⁾。
- 6) S. Srivastava, A. P. Marchand, V. Vidyasagar, J. L. Flippen-Anderson, R. Gilardi, C. George, Z. Zachwiga, W. J. Le Noble, *J. Org. Chem.*, **54**, 247 (1989)
- 7) 別法として、最近我々は 4.0 M lithium trifluoromethanesulfonimide(LiNTf₂)のアセトン溶液中、40 °C、20 時間にて (7a : 7b=85 : 15) が収率 89% で得られることを見いだしている: S. T. Handy, P. A. Grieco, C. Mineur, L. Ghosez, *Synlett*, **1995**, 565
- 8) LPDE の反応促進効果としては内部圧の上昇だけでなく、リチウムイオンによるルイス酸触媒効果による点が指摘されている: M. A. Forman, W. P. Daily, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2761 (1991)
- 9) P. A. Grieco, S. T. Handy, J. P. Beck, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2663 (1994)
- 10) D. A. Smith, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1549 (1991)
- 11) P. A. Grieco, J. L. Collins, S. T. Handy, *Synlett*, **1995**, 1155
- 12) 従来のカチオン DA 反応に関する報告については P. B. B. Gorman, P. G. Gassman, *J. Org. Chem.*, **60**, 977 (1995) を参照してほしい。
- 13) P. A. Grieco, M. D. Kaufman, J. F. Daeuble, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2095 (1996)
- 14) G. Stork, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.*, **38**, 1775 (1993)
- 15) P. A. Grieco, Y. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5128 (1998)
- 16) 最初の全合成: G. Stork, R. A. Krethmer, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1647 (1968); その他の全合成については以下の文献を参照してほしい: G. A. Kraus, Y.-S. Hon, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4341 (1985)
- 17) (a) O. L. Chapman, F. Fitton, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 41 (1963); (b) T. Nishikawa, M. Isobe, *Tetrahedron*, **50**, 5621 (1994)
- 18) K. Narasaka, A. Morikawa, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2773 (1977)
- 19) W. H. Pearson, K.-C. Lin, Y.-F. Poon, *J. Org. Chem.*, **54**, 5814 (1989)
- 20) 参照: A. L. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrence, A. K. Serielis, *Aust. J. Chem.*, **36**, 545 (1983)
- 21) D. P. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis", ed. by B. M. Trost, Pergamon Press, New York, 1991, Vol. 4, pp 715-772
- 22) 一般にフェニルチオエーテルのケトンへの変換法として、1) HgCl₂, CH₃CN-H₂O(3 : 1)や TiCl₄, moist CH₂Cl₂, 25 °C あるい

は TiCl₄, AcOH, 80 °C が知られているが、58 (あるいは 55) の対応するケトンへの変換は不成功である。そこで、ここではアセトニトリル中、塩化水銀存在下、TMSCl/NaI に水を加えることにより発生するヨウ化水素²³⁾を用いた: P. A. Grieco, Y. Dai, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6997 (1998)

- 23) S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishi, M. Ogawa, *Synthesis*, **1988**, 366
- 24) (a) J. Stiglitz, I. Vasburgh, *J. Am. Chem. Soc.*, **38**, 2081 (1916); (b) P. G. Gassman, B. L. Fox, *ibid.*, **89**, 338 (1967); (c) F. M. Schell, R. N. Ganguly, *J. Org. Chem.*, **45**, 5069 (1980)
- 25) P. A. Grieco, I. B. Beck, S. T. Handy, N. Saito, J. F. Daeuble, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6783 (1994)
- 26) S. A. May, P. A. Grieco, H.-H. Lee, *Synlett*, **1997**, 493
- 27) 本品は 8 つの不斉炭素有しているにもかかわらず、天然からラセミ体として得られている: K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5555 (1982)
- 28) G. Majerich, J. Defauw, K. Hull, T. Shawa, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4711 (1985)
- 29) (a) P. A. Grieco, R. J. Cooke, K. J. Henry, J. M. VanderRoest, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4665 (1991); (b) P. A. Grieco, J. D. Clark, C. T. Jagoe, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5488 (1991); (c) P. A. Grieco, J. L. Collins, K. J. Henry, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4735 (1992); (d) K. J. Henry, P. A. Grieco, C. T. Jagoe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1817 (1992)
- 30) (a) アリルアルコールあるいは対応するアセタートの LPDE 中置換反応が報告されている: W. H. Pearson, J. M. Schkeryantz, *J. Org. Chem.*, **57**, 2986 (1992); (b) ここに紹介した LPDE に関連してドイルのグループは塩化メチレン中過塩素酸リチウム懸濁液を用いた DA 反応を報告している。しかしながら、今回紹介した我々の反応を彼等の手法で行っても満足する結果は得られなかった: M. T. Reetz, A. Gansäuer, *Tetrahedron*, **49**, 6025 (1993)。なお、ニトロメタン中過塩素酸リチウムを用いる DA 反応が開発されているので、興味のある方は参照されたい: 千葉一裕, 多田全宏, 有合化, **54**, 686 (1996)

PROFILE

齋藤直樹 明治薬科大学薬化学教室講師 薬学博士

〔経歴〕1982 年千葉大学薬学部卒、1982 年同大学薬学研究科修士課程修了、同年明治薬科大学助手、1994 年から現職。この間、米国インディアナ大学化学科・博士研究員 (1992-1993)、有機合成化学協会誌編集委員 (1997-1998)。(専門)天然物合成化学、アルカロイドの科学的研究。

ポール・グリーコ モンタナ大学化学科教授 Ph. D.

〔経歴〕1966 年ボストン大学卒、1970 年コロンビア大学化学系大学院博士課程修了 (G. Stork)、ハーバード大学博士研究員 (E. J. Corey : 1970-1971)、ピッツバーグ大学化学科教授 (1977-1980)、インディアナ大学化学科教授 (the Earl Blough Professor : 1980-1998)、同大学学部長 (1988-1998)、1998 年から現職。(専門)生物活性天然物の全合成。高極性反応場を用いる合成反応の開発。リモート酸化。(連絡先) Department of Chemistry, Indiana University () 現住所: Department of Chemistry and Biochemistry, Montana State University ()