分子内 Diels-Alder 反応を利用した最近の天然有機化合物の全合成

鈴木 芳和
村田 毅
高尾 賢一
只野 金一*

The Intramolecular Diels-Alder Strategy: Applications to Total Synthesis of Natural Products

Yoshikazu Suzuki, Takeshi Murata, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano*

The Diels-Alder reaction is one of the most valuable reactions in synthetic organic chemistry. This [4+2] cycloaddition produces a cyclohexene derivative with concomitant generation of up to four new stereogenic centers. Particularly, intramolecular version has attracted many organic chemists due to forming polycyclic skeleton with high regio- and stereoselectivity under mild conditions. Thus, the intramolecular Diels-Alder reaction has shown its broad utility for the construction of various complex ring systems. In this review, we summarize the regio-, *endo/exo*, and/or π -facial selective intramolecular Diels-Alder reactions of type I for total synthesis of natural products, which have been published in recent years.

Key words: natural product synthesis, total synthesis, intramolecular Diels-Alder reaction, type I triene, regioselectivity, *endo/exo* selectivity, π -facial selectivity

はじめに

Diels-Alder 反応は共役ジエンとアルケン(ジエノフィル)からシクロヘキセン誘導体を与える反応であり、利用価値の高い反応の1つである。その中でも分子内 Diels-Alder 反応は複雑な骨格を有する天然有機化合物の全合成に広く利用されている¹⁾。分子内 Diels-Alder 反応の優れている点は以下のように挙げられる^{1c)}。分子間 Diels-Alder 反応が単環性化合物を与えるのに対し、分子内 Diels-Alder 反応は1工程にて多環性化合物を与える。2分子から1分子が生成する分子間 Diels-Alder 反応に比べて、分子内 Diels-Alder 反応は1分子から1分子が生成するためエントロピー的に有利であり、より穏和な条件で反応が進行する。同じくエントロピー的な理由により、レトロ Diels-Alder 反応がほとんど観察されない。また、生成する環化付加体の構造を決定する配向選択性(regioselectivity), *endo/exo* 選択性(*endo/exo* selectivity), π 面選択性(π -facial selectivity)をジエン部とジエノフィル部を結ぶ連結鎖の構造からある程度予測することが可能な点である。

図1に示すようにジエン部に存在する連結鎖の位置によりトリエン体は type I と type II に分類される。連結

鎖が適当な長さの場合、head to head 型と head to tail 型を決定する配向選択性は完全に制御され、type I 型のトリエン体からは縮環(fused)生成物を与える。このとき架橋(bridged)生成物の生成は認められない。同様に type II 型のトリエン体はメタ位で架橋した生成物を与える。

Fig. 1 Regioselectivity of type I and type II trienes.

一方、図2に示すように縮環形式のトランス型とシス型を決定する *endo/exo* 選択性と、ジエン部とジエノフィル部の接近する面を決定する π 面選択性の違いか

* 慶應義塾大学理工学部応用化学科

* Department of Applied Chemistry, Keio University

ら、4種類の異なる立体異性体を生成する可能性が存在する。分子内 Diels-Alder 反応において望む生成物を優先して得るにはこれらの選択性を制御することが重要となる。連結鎖がこれらの選択性に及ぼす影響については、以前の総説において詳細に解説されているので参照されたい¹⁾。

Fig. 2 endo/exo and π -facial selectivities.

本稿では 1996 年以降に発表された分子内 Diels-Alder 反応を鍵工程として達成された天然有機化合物の全合成について、ジエン部とジエノフィル部を結ぶ連結鎖の長さにより分類し、次の順で紹介する。

1. 5 + 6 員環形成反応 (1,3,8-ノナトリエン系)
2. 6 + 6 員環形成反応 (1,3,9-デカトリエン系)
3. 7 員環以上の環形成反応

なお、分子内ヘテロ Diels-Alder 反応については誌面の都合上省略させていただいた。また type II 型の分子内 Diels-Alder 反応を用いた全合成²⁾と渡環的 Diels-Alder 反応を用いた全合成³⁾については、それぞれ優れた総説が発表されているので、そちらを参照いただきたい。

1. 5 + 6 員環形成反応 (1,3,8-ノナトリエン系)

1,3,8-ノナトリエン誘導体の分子内 Diels-Alder 反応はビシクロ [4.3.0] ノナン骨格、すなわち 5 員環と 6 員環が縮環した生成物を与える。1,3,8-ノナトリエン誘導体や 1,3,9-デカトリエン誘導体のようにジエン部とジエノフィル部を結ぶ連結鎖が比較的小さい場合、配向選択性が完全に制御された縮環生成物が得られ、架橋生成物の生成は認められない場合が一般的である。従ってこのような系での分子内 Diels-Alder 反応において望む環化付加体を優先して得るために考慮すべき点は、トランス縮環生成物とシス縮環生成物の比を決定する endo/exo 選択性の制御である。endo/exo 選択性を左右する主な因子としては、2 次的軌道相互作用⁴⁾、twist asynchronicity⁵⁾、ジエンおよびジエノフィル部の幾何構造、さらに

は置換基間の立体反発などがある。

本多らはスキーム 1 に示すトリエン体 1 に対して分子内 Diels-Alder 反応を行い、endo モードの遷移状態におけるピリジン環とジエン部の間の立体反発を不利な要因と想定し、exo 選択的に環化が進行した結果の生成物であるシス縮環体 2 を優先的に得ている。これはインドリジンアルカロイドの (±)-securinine (3) の全合成に展開されている⁶⁾。

Scheme 1

Z 型幾何構造のオレフィンを含むジエンを用いる合成戦略も、endo/exo 選択性を制御するのに有効な方法の 1 つである。特に連結鎖が比較的小さい 1,3,8-ノナトリエン誘導体の場合、Z 型オレフィンが存在するジエンを用いるとジエン部とジエノフィル部の接近方向が完全に制御され、シス縮環生成物のみを与える。Kuehne らは、インドロアゼピン 4 とアルデヒド 5 との縮合により Z 型オレフィンを含むジエンを有するトリエン体 6 を合成し、熱的条件下で分子内 Diels-Alder 反応が進行した結果のシス縮環体 7 を選択的に得ている (スキーム 2)⁷⁾。彼らは、さらなる官能基変換により (±)-albifloranine (8) の全合成を達成している。また、同様の手法を用い

Scheme 2

て類縁体である(-)-coronaridine (9) と (-)-18-methoxycoronaridine (10) のキラル全合成も報告している (図 3)⁸⁾。これらのアルカロイドは薬物依存症に対して抑制効果がある天然有機化合物である。

Fig. 3

Liao らは, *Z, Z* 型ジエン部を有するトリエン体の分子内 Diels-Alder 反応を利用した全合成を報告している。*o*-メトキシフェノール 11 とアリルアルコール 12 の酸化的カップリング体 13 は, すみやかに [4+2] 環化が進行しシス縮環体 14 を与える。彼らは, 得られた環化付加体をフラノセスキテルペノイドの一種である (±)-pallescensin B (15) へと導いている (スキーム 3)⁹⁾。さらに同様な合成戦略にて (±)-(13*E*)-2-oxo-5α-*cis*-17α, 20α-cleroda-3,13-dien-15-oic acid (16) の全合成も報告している (図 4)¹⁰⁾。また, Rodrigo らによる (±)-xestoquinone (17) の全合成にも同様な合成戦略を採用している¹¹⁾。

Scheme 3

Fig. 4

前述の 3 つの全合成は, π 面選択性が問題とはならないケースである。一方, 分子内に不斉中心を有する基質の場合, 望む環化付加体を得るために *endo/exo* 選択性に加えて π 面選択性の制御も必要となる。分子内 Diels-Alder 反応における π 面選択性は, ジエン部とジエノフィル部を結ぶ連結鎖に存在する不斉中心により引き起

こされる立体効果, あるいは立体電子効果で決定される場合が多い。一般に, 熱的な反応条件では立体選択性が発現するケースは少ない。高い立体選択性を発現させるためには, ルイス酸等による共役カルボニル基への配位によるジエノフィル部の活性化を利用した低温下での反応を用いるのが一般的である。一方, Grieco らは過塩素酸リチウムのエーテル溶液を用いることで, 環化反応を室温付近で進行させる方法を開発している¹²⁾。トリエン体 18 の連結鎖上に存在する 2 つの不斉中心の立体効果により π 面選択性が制御され, (±)-endiandric acid (20) の全合成に応用されている (スキーム 4)¹³⁾。彼らは, (±)-lycopodine (21) の全合成にもこの反応条件を用いている (図 5)¹⁴⁾。

Scheme 4

Fig. 5

π 面選択性に関しては, 基質に存在する不斉中心を立体選択性発現の要因とする方法以外にも, キラルな触媒を用いることでも制御可能である。特に, アキラルな反応基質に対するキラルなルイス酸触媒を用いたエナンチオ選択的な不斉 Diels-Alder 反応は非常に魅力的な反応

Scheme 5

といえる¹⁵⁾。しかし、この場合でも分子内 Diels-Alder 反応についての成功例はあまり多くない。反応性が高いトリエン体は、調製されると同時に熱的に環化反応が進行してしまう場合が多いことによる。一方、Evans らはキラルな銅触媒 **23** を用いた不斉分子内 Diels-Alder 反応により 96% ee で環化付加体 **24** を得る方法を開発し、(–)-isopulopone (**25**) の全合成へと応用している (スキーム 5)¹⁶⁾。

分子内に 2 カ所以上のジエン部もしくはジエノフィル部が存在する基質では、位置選択性 (site selectivity) の制御も重要となる。Chackalamannil らは、テトラエン構造の基質 **26** に存在する各二重結合が区別された分子内 Diels-Alder 反応を検討し、**27** を得たのち、ピペリジンアルカロイドの一種である (+)-himbacine (**28**) と (+)-himbeline (**29**) の全合成を達成している (スキーム 6)¹⁷⁾。これらのアルカロイド類は、ムスカリン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストであり、アルツハイマー疾患との関連により近年注目されている天然有機化合物である。また彼らは、類似の分子内 Diels-Alder 反応を用いて類縁体である (+)-himandravine (**30**) の全合成も報告している (図 6)¹⁸⁾。

Scheme 6

Fig. 6

上西らは、より複雑な基質に対する位置選択的な分子内 Diels-Alder 反応を検討し、フラノセスタテルペンテトロン酸の一種である (–)-ircinianin (**35**) と (+)-wistarin (**36**) の全合成を達成している¹⁹⁾。すなわち、アルデヒド **31** と共役トリエン構造の化合物 **32** とのニッケル

(II)–クロム(II)カップリングにより得られる **33** は、カップリング反応の条件下で分子内 Diels-Alder 反応も進行し環化付加体 **34** を与えた。この分子内 Diels-Alder 反応は提唱されている生合成仮説に則った反応であり、分子内に多数存在する二重結合が効率よく区別され、高い位置選択性が発現された実例である (スキーム 7)。

Scheme 7

1,3,8-ノナトリエン誘導体の分子内 Diels-Alder 反応で得られる環化成績体は、通常ビシクロ[4.3.0]ノナン骨格を有する天然物の全合成に用いられる。それに対し、容易に切断可能なエステル、アミド等の官能基をジエン部とジエノフィル部を結ぶ連結鎖中に導入し、分子内 Diels-Alder 反応後にそれらの官能基を変換して、シクロヘキセン誘導体と 2 つの官能基を有する化合物へと変換する方法も有効な合成戦略である。Overman らはスキーム 8 に示すように、**37** と **38** の反応により得られる窒素-ケイ素結合を連結鎖中に含むトリエン体 **39** に対して分子内 Diels-Alder 反応を行い、高い立体選択性で環化付加体 **40** を得た。得られた環化体を、フッ化水素-ピリジン錯体で処理して窒素-ケイ素結合の切断と分子内アミド化を行い **41** とした。さらなる官能基変換で、(+)-aloperine (**42**) の全合成を達成している²⁰⁾。

Scheme 8

アセチレン構造をジエノフィル部に用いる[4+2]環化反応は、1,4-シクロヘキサジエン誘導体を与えるため、さらなる官能基変換を可能とする。山田らは、43より得られるプロパルギルエステル誘導体44に対する分子内 Diels-Alder 反応を検討し、得られた1,4-シクロヘキサジエン誘導体45に存在する α,β -不飽和ラクトン構造を利用し、(-)-dysidiolide(46)へと誘導している(スキーム9)²¹⁾。アセチレン構造をジエノフィル部として用いる分子内 Diels-Alder 反応の他の例として、Lett らによる(±)-forskolin(47)の全合成が挙げられる(図7)²²⁾。

Scheme 9

(±)-forskolin (47)

Fig. 7

アレン構造をジエノフィル部とする分子内 Diels-Alder 反応を鍵とした全合成の一例として、兼松らによる(+)-*cis*-trikentrin B(50)の全合成が挙げられる²³⁾。彼らは、48より得られる環化付加体49に存在する非共役二重結合を芳香環化の足掛かりとして、(+)-*cis*-trikentrin Bに存在するインドール環を構築している(スキーム10)。

Scheme 10

Padwa らは、フラン骨格をジエン部として用いる分子内 Diels-Alder 反応を検討し、興味深い結果を数多く報告している。一例として、スキーム11に示すように2位が窒素官能基で置換されたフラン誘導体51を基質とした分子内 Diels-Alder 反応では、アミナール構造をもつ環化体52が生成し、反応系内でアミナール部分がさらにエナミンとケトンへと変換され、53を経由して54が得られる。54は(±)-dendrobine(55)へと誘導されているほか²⁴⁾、同様な合成戦略により図8に示す(±)-

Scheme 11

(±)-crinane (56)

(±)-γ-lycorane (57)

Fig. 8

crinane(56), (±)- γ -lycorane(57)²⁵⁾などの全合成が達成されている。

1,3,8-ノナトリエン誘導体を基質とした分子内 Diels-Alder 反応を利用する天然有機化合物の全合成のさらなる実例としては以下の報告が挙げられる(図 9)。畑中らによる(±)-pentalenene(58)²⁶⁾, Back らによる(±)-bakkenolide A(59)²⁷⁾, Singh らによる(±)-coriolin(60)²⁸⁾, 桑原らによる predatory stink bug の性フェロモンの両鏡像体(61)²⁹⁾, Nicolaou らによる hamigeran 類(62-65)³⁰⁾, 岸らによる(±)-batrachotoxinin A(66)³¹⁾, ならびに Corey らによる(±)-pseudopteroxazole(67)³²⁾の全合成である。いずれも興味深い研究である。

Fig. 9

2. 6+6 員環形成反応(1,3,9-デカトリエン系)

2つの6員環が縮環したビシクロ[4.4.0]デカン骨格を与える1,3,9-デカトリエン誘導体を基質とする分子内 Diels-Alder 反応に関しては、数多くの報告例が知られており遷移状態の構造についても最も解明が進んでいる。例えば、3カ所の二重結合の幾何異性がすべて *E* 型であり、ジエノフィル末端に電子求引性の置換基を有する1,3,9-デカトリエン誘導体では、通常6員環のイス型遷移状態を経て反応が進行するとされている^{1a,b)}。

穴戸らは、連結鎖中にメチル基を有する1,3,9-デカトリエン誘導体 68 に対するトリメチルアルミニウムをルイス酸として用いた反応を検討し、高い π 面選択性

にて環化付加体 69 を得ている(スキーム 12)³³⁾。この π 面選択性の発現は、イス型遷移状態においてメチル基がエクアトリアル配向を優先してとることに由来する。彼らは、得られた環化付加体 69 から HIV-1 のインテグラーゼ阻害活性を有する(-)-equisetin(70)の全合成を達成している。なお Dixon らも、分子内 Diels-Alder 反応を鍵とした(-)-equisetin(70)の全合成を報告している³⁴⁾。

Scheme 12

竜田らは、より複雑に置換された1,3,9-デカトリエン誘導体 71 に対する分子内 Diels-Alder 反応を検討し、連結鎖に存在する3つの置換基がすべてエクアトリアル配向の環化付加体 72 を得ている。得られた環化付加体 72 は抗菌活性、神経成長因子産生促進活性、コレステロール降下活性を有する(+)-calbistrin A(73)へと誘導されている(スキーム 13)³⁵⁾。

Scheme 13

筆者らはスキーム 14 に示すように、トリエン体 74 の分子内 Diels-Alder 反応を利用して環化付加体 75 を経由して、HIV-1 の逆転写酵素阻害活性を有する(-)-mniopetal E(76)の全合成を達成している³⁶⁾。この反応における π 面選択性の発現は、2位と4位の置換基が1,3-ジアキシャルの関係になるイス型遷移状態が不利になることに由来する。なお、Jauch も分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として(-)-mniopetal E(76)の全合成を達成している³⁷⁾。

前述の3つの例のように、連結鎖に存在する置換基は立体効果として π 面選択性に影響を及ぼす場合が多い。しかし、ジエノフィル部のアリル位、あるいはジエン部

Scheme 14

のジエン位にヘテロ原子を含む官能基が存在する場合は、立体電子効果の影響も無視できない。立体電子効果は立体効果とは反対に、この位置に存在する置換基がアキシャル配向を占める遷移状態を有利にする³⁸⁾。筆者らはこの立体電子効果を利用し、ジエノフィル部のアリル位がジメチルイソプロピルシリルオキシ基で置換された1,3,9-デカトリエン誘導体77を基質とした分子内 Diels-Alder 反応を検討し、環化付加体78を経由する、(-)-mniopetal F(79)の全合成を達成した(スキーム15)³⁹⁾。また、Jauch も分子内 Diels-Alder 反応を鍵として(-)-mniopetal F(79)⁴⁰⁾と(-)-kuehneromycin A(80)⁴¹⁾の全合成を達成している(図10)。

Scheme 15

Fig. 10

連結鎖中に環状構造を含む基質の場合、ジエン部とジエノフィル部の接近方向が制御され、立体選択性が向上する場合がある。Zaragoza らは、(S)-(+)-carvone から誘導したトリエン体81に対する分子内 Diels-Alder 反応を検討し、高いπ面選択性で環化付加体82を得ることに成功している(スキーム16)。彼らは得られた82から(-)-stypodiol(83)⁴²⁾、(+)-epistypodiol(84)、(-)-spongia-13(16), 14-diene(85)⁴³⁾などの全合成を達成している。また Shing らも、(S)-(+)-carvone の立体化学を利用した分子内 Diels-Alder 反応を鍵工程とす

Scheme 16

Fig. 11

る(+)-quassin(86)の全合成を報告している(図11)⁴⁴⁾。

豊田と井原らは、より剛直なビシクロ骨格の立体化学を利用してジエン部とジエノフィル部の接近方向を制御し、高いπ面選択性で環化付加体を得る合成ルートを開発している。トリエン体87の分子内 Diels-Alder 反応により得られる付加体88は、抗菌活性を有する(+)-aphidicolin(89)へと誘導されている(スキーム17)⁴⁵⁾。さらに同グループは、ビシクロ骨格で固定した基質に対する分子内 Diels-Alder 反応を利用して図12に示す(±)-methyl atis-16-en-19-oate(90)⁴⁶⁾と(±)-methyl gummiferolate(91)⁴⁷⁾の全合成も報告している。

Reissig らは、連結鎖上に存在する2カ所のカルボニル基に対しルイス酸を作用させ、環状キレート構造を形

Scheme 17

Fig. 12

成させることで高立体選択的に環化付加体を得る合成ルートを開発している(スキーム 18)。スキーム 15 とともに、直鎖上のトリエン体からアキシャル配向の置換基を持つ環化付加体を与える興味深い方法である。彼らは、92 から 93 への分子内 Diels-Alder 反応を鍵として、(+)-dihydromevinolin (94)⁴⁸⁾や(±)- α -eudesmol (95)⁴⁹⁾の全合成を達成している(図 13)。

Scheme 18

Fig. 13

Roush らは、ジエン部の 3 位に臭素原子を導入した 1, 3, 9-デカトリエン誘導体 96 の分子内 Diels-Alder 反応を用いて、97 を経由する(+)-tetronolide (98)の全合成を達成している(スキーム 19)⁵⁰⁾。ジエン部の 3 位への置換基の導入の結果、立体反発が主なる要因から *exo* モードのイス型遷移状態が不安定化される。その結果、高い *endo* 選択性を発現させることが可能となる。また彼らは、ジエン部の 3 位にトリメチルシリル基を導入した分子内 Diels-Alder 反応を用いて、類縁体である(-)-chlorothricolide (99)の全合成も達成している(図 14)⁵¹⁾。この全合成においては、分子内 Diels-Alder 反応と分子間 Diels-Alder 反応を一挙に行うという興味深い合成ルートを採用している。

ここまで述べてきた報告例は、トランス縮環型の環化付加体を主として与える分子内 Diels-Alder 反応を鍵とした全合成である。一方、星野らはジエノフィル部の隣接位にカルボニル基が導入されたトリエン体 100 に対す

Scheme 19

Fig. 14

る分子内 Diels-Alder 反応を検討し、シス縮環型の環化付加体 101 を優先して得る方法を開発している。この方法は、(±)-lycorine (102)の全合成に利用されている(スキーム 20)⁵²⁾。

Scheme 20

筆者らは、スキーム 21 に示すトリエン体 103 を基質とした分子内 Diels-Alder 反応を検討し、シス縮環型の環化付加体 104 を得ている。得られた 104 から、血小板の凝集抑制活性を有する(-)-PI-201 (105)の全合成が達成されている⁵³⁾。

Martin らはスキーム 22 に示すように、106 より得られる 1, 3, 9-デカトリエン誘導体 107 に対する分子内 Diels-Alder 反応を検討し、環化体 108 を経る(+)-ircinal A (109)の全合成を報告している⁵⁴⁾。この全合成は

manzamine A (110) の形式合成に相当する。

前述の himbacine 類の全合成 (スキーム 6) は、1,3,9-デカトリエン誘導体の分子内 Diels-Alder 反応により達成されている。Kozikowski らは、トリエン体 111 を基質とする分子内 Diels-Alder 反応を用いて 112 を合成し、himbacine 類の右側の環と中央の環を構築している (スキーム 23)⁵⁵⁾。De Clercq らも、同じ位置での分子内

Diels-Alder 反応を検討して同様に全合成を達成している⁵⁶⁾。

1,3,9-デカトリエン誘導体の場合も、切断可能な官能基を連結鎖に導入した基質を用いる分子内 Diels-Alder 反応が報告されている。Danishefsky らは、113 の分子内 Diels-Alder 反応後に、114 の連結鎖部分を CAN で酸化断した後、115 を酢酸アンモニウムで処理することで、116 を経由するエンジン系抗生物質 (±)-dynemicin A (117) の ABC 環部の構築に成功している (スキーム 24)⁵⁷⁾。

1,3,9-デカトリエン誘導体の分子内 Diels-Alder 反応を利用した天然有機化合物の全合成に関しては、さらに以下の報告例がある (図 15)。Leonard らによる (±)-apoyohimbine (118)⁵⁸⁾、Shea らによる (±)-alloyohimbane (119)⁵⁹⁾、Jacobi らによる porphobilinogen (120)⁶⁰⁾、Bush らによる (±)-pisiferol (121)⁶¹⁾、ならびに Winterfeldt らによる (−)-myltaylenol (122)⁶²⁾ の全合成である。

Fig. 15

3. 7 員環以上の環形成反応

7 員環以上の中・大員環を形成する分子内 Diels-

Alder 反応においては、配向選択性の問題が無視できない。例えば、type I に属する *E* 型の内部オレフィンを含むジエンの場合、連結鎖が 10 原子以上になると架橋生成物の生成が認められる。

森らは、1,3,10-ウンデカトリエン誘導体 **123** に対する分子内 Diels-Alder 反応を検討し、7 員環と 6 員環がシス縮環したビスクロ[5.4.0]ウンデカン骨格の構築に成功している。得られた環化付加体 **124** は (+)-3-methyl- α -himachalene (**125**) へと誘導されている (スキーム 25)⁶³。この天然有機化合物は吸血昆虫の一種である *Lutzomyia longipalpis* の性フェロモンである。

Thomas らは、化合物 **126** を基質とする分子内 Diels-Alder 反応を検討し環化付加体 **127** を経る、(-)-cytochalasin D (**128**) の 11 員環と 6 員環部分の構築を報告している (スキーム 26)⁶⁴。cytochalasin 類は細胞分裂時における細胞質の開裂を阻害する天然有機化合物である。

岸らは、沖縄産二枚貝イワカワハゴロモガイから単離された食中毒の原因毒である (+)-pinnatoxin A (**131**) の全合成を報告している (スキーム 27)⁶⁵。複雑に官能基化された **129** を基質とする分子内 Diels-Alder 反応により得られる **130** が、見事に **131** へと変換されている。この全合成に採用された分子内 Diels-Alder 反応も合成仮説に沿ったものであり興味深い。これ程の大員環形成においても配向選択性は完全に制御されており、架橋型生成物の生成は認められていない。

おわりに

以上、分子内 Diels-Alder 反応を *endo/exo* 選択性および π 面選択性の観点から眺めながら、最近の天然有機化合物の全合成について紹介した。複雑な構造を有する天然有機化合物の全合成における分子内 Diels-Alder 反応の有用性がわかりいただけたと思う。なお誌面の都合もあり、代表的な実例を示すに止めてある点をご容赦願いたい。もし紹介されるべき論文が欠落している場合には、ご教示いただければ幸いである。

(2002 年 1 月 31 日受理)

文 献

- 分子内 Diels-Alder 反応に関する総説: (a) W. R. Roush, In *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette Eds., Pergamon Press, Oxford, vol. 5, pp 513-550 (1991); (b) W. R. Roush, In *Advances in Cycloaddition*, D. P. Curran Ed., JAI Press, Greenwich, vol. 2, pp 91-146 (1990); (c) 福本圭一郎, 有合化, 52, 2 (1994); (d) A. G. Fallis, *Acc. Chem. Res.*, 32, 464 (1999); (e) T. J. Brocksom, J. Nakamura, M. L. Ferreira, U. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.*, 12, 597 (2001); (f) C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron*, 53, 14179 (1997); (g) 市原耿民, 有合化, 50, 96 (1992)
- type II 型の分子内 Diels-Alder 反応に関する総説: B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 40, 820 (2001)
- 渡環的 Diels-Alder 反応に関する総説: E. Marsault, A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *Tetrahedron*, 57, 4243 (2001)
- (a) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 4388 (1965); (b) D. Ginsburg, *Tetrahedron*, 39, 2095 (1983); (c) J. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.*, 33,

- 658 (2000); (d) A. Arrieta, F. P. Cossio, B. Lecea, *J. Org. Chem.*, **66**, 6178 (2001)
- 5) (a) T.-C. Wu, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2293 (1985); (b) F. K. Brown, K. N. Houk, *ibid.*, **26**, 2297 (1985)
- 6) T. Honda, H. Namiki, M. Kudoh, N. Watanabe, H. Nagase, H. Mizutani, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5927 (2000)
- 7) U. K. Bandarage, M. E. Kuehne, S. D. Glick, *Tetrahedron*, **55**, 9405 (1999)
- 8) M. E. Kuehne, T. E. Wilson, U. K. Bandarage, W. Dai, Q. Yu, *Tetrahedron*, **57**, 2085 (2001)
- 9) W.-C. Liu, C.-C. Liao, *Chem. Commun.*, **1999**, 117
- 10) T.-H. Lee, C.-C. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6869 (1996)
- 11) R. Carlini, K. Higgs, C. Older, S. Randhawa, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.*, **62**, 2330 (1997)
- 12) 斉藤直樹, P. A. Grieco, 有合化, **58**, 39 (2000)
- 13) S. A. May, P. A. Grieco, H. -H. Lee, *Synlett*, **1997**, 493
- 14) P. A. Grieco, Y. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5128 (1998)
- 15) (a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.*, **92**, 1007 (1992); (b) H. Yamamoto, *Lewis Acid Reagents, A Practical Approach*: Oxford, 1999; (c) 不飽和アルデヒドをキラルな2級アミンで活性化する方法も報告されている: K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000)
- 16) D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.*, **62**, 786 (1997)
- 17) S. Chackalamannil, R. J. Davies, Y. Wang, T. Asberom, D. Doller, J. Wong, D. Leone, *J. Org. Chem.*, **64**, 1932 (1999)
- 18) S. Chackalamannil, R. Davies, *Org. Lett.*, **3**, 1427 (2001)
- 19) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **62**, 1691 (1997)
- 20) A. D. Brosius, L. E. Overman, L. Schwink, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 700 (1999)
- 21) H. Miyaoka, Y. Kajiura, Y. Hara, Y. Yamada, *J. Org. Chem.*, **66**, 1429 (2001)
- 22) B. Delpech, D. Calvo, R. Lett, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1015 (1996)
- 23) M. Lee, I. Ikeda, T. Kawabe, S. Mori, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.*, **61**, 3406 (1996)
- 24) A. Padwa, M. A. Brodney, M. Dimitroff, B. Liu, T. Wu, *J. Org. Chem.*, **66**, 3119 (2001)
- 25) A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch, *J. Org. Chem.*, **66**, 1716 (2001)
- 26) M. Hatanaka, F. Ueno, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 89 (1996)
- 27) T. G. Back, V. O. Nava-Salgado, J. E. Payne, *J. Org. Chem.*, **66**, 4361 (2001)
- 28) V. Singh, S. Q. Alam, *Chem. Commun.*, **1999**, 2519
- 29) S. Kuwahara, J. Ishikawa, W. S. Leal, S. Hamade, O. Kodama, *Synthesis*, **2000**, 1930
- 30) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 3679 (2001)
- 31) M. Kurosu, L. R. Marcin, T. J. Grinsteiner, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6627 (1998)
- 32) 提出された構造式の全合成を行ったがスペクトルデータが天然物と一致しなかった: T. W. Johnson, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4475 (2001)
- 33) K. Yuki, M. Shindo, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2517 (2001)
- 34) L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Lett.*, **2**, 3611 (2000)
- 35) K. Tatsuta, M. Itoh, R. Hiramata, N. Araki, M. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 583 (1997)
- 36) (a) Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikawa, T. Murata, K. Takao, K. Tadano, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7835 (1999); (b) Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikawa, T. Murata, K. Takao, K. Tadano, *J. Org. Chem.*, **65**, 8595 (2000)
- 37) J. Jauch, *Synlett*, **2001**, 87
- 38) 立体効果と立体電子効果の影響については、5位置換1,3-シクロペンタジエンを用いた研究が数多く存在する: (a) G. Mehta, R. Uma, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 278 (2000); (b) J. M. Coxon, R. D. J. Froese, B. Ganguly, A. P. Marchand, K. Morokuma, *Synlett*, **1999**, 1681; (c) J. M. Coxon, D. Q. McDonald, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 651 (1992); (d) M. Ishida, T. Aoyama, S. Kato, *Chem. Lett.*, **1989**, 663; (e) M. Ishida, Y. Beniya, S. Inagaki, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8980 (1990); (f) M. Ishida, T. Aoyama, Y. Beniya, S. Yamabe, S. Kato, S. Inagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3430 (1993); (g) 石田勝, 稲垣都士, 有合化, **52**, 649 (1994)
- 39) Y. Suzuki, A. Ohara, K. Sugaya, K. Takao, K. Tadano, *Tetrahedron*, **57**, 7291 (2001)
- 40) J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 473
- 41) J. Jauch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 2764 (2000)
- 42) A. Abad, C. Agulló, M. Arnó, A. C. Cunat, B. Meseguer, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.*, **63**, 5100 (1998)
- 43) M. Arnó, M. A. González, R. J. Zaragoza, *Tetrahedron*, **55**, 12419 (1999)
- 44) T. K. M. Shing, Q. Jian, *J. Org. Chem.*, **65**, 7059 (2000)
- 45) M. Toyota, Y. Nishikawa, K. Fukumoto, *Tetrahedron*, **52**, 10347 (1996)
- 46) M. Toyota, T. Wada, K. Fukumoto, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4916 (1998)
- 47) M. Toyota, M. Yokota, M. Ihara, *Org. Lett.*, **1**, 1627 (1999)
- 48) J. Schnaubelt, B. Frey, H.-U. Reissig, *Helv. Chem. Acta*, **82**, 666 (1999)
- 49) B. Frey, J. Schnaubelt, H. -U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1385
- 50) W. R. Roush, M. L. Reilly, K. Koyama, B. B. Brown, *J. Org. Chem.*, **62**, 8708 (1997)
- 51) W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7411 (1998)
- 52) O. Hoshino, M. Ishizaki, K. Kamei, M. Taguchi, T. Nagao, K. Iwaoka, S. Sawaki, B. Umezawa, Y. Iitaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 571
- 53) (a) K. Tadano, T. Murata, T. Kumagai, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7279 (1993); (b) T. Murata, T. Kumagai, M. Ishikawa, K. Tadano, S. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 3551 (1996)
- 54) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 866 (1999)
- 55) D. J. Hart, J. Li, W. -L. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.*, **62**, 5023 (1997)
- 56) S. Hofman, L. -J. Gao, H. V. Dingenen, N. G. C. Hosten, D. V. Haver, P. J. DeClercq, M. Milanese, D. Viterbo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2851
- 57) M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9509 (1996)
- 58) J. Leonard, A. B. Hague, M. F. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3071 (1997)
- 59) S. M. Sparks, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6721 (2000)
- 60) P. A. Jacobi, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9307 (2001)
- 61) E. J. Bush, D. W. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3531
- 62) S. Doye, T. Hotopp, R. Wartchow, E. Winterfeldt, *Chem. Eur. J.*, **4**, 1480 (1998)
- 63) (a) S. Sano, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1679; (b) T. Tashiro, M. Bando, K. Mori, *Synthesis*, **2000**, 1852
- 64) (a) E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3269; (b) E. J. Thomas, J. P. Watts, *ibid.*, **1999**, 3285
- 65) (a) J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. A. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7647 (1998); (b) 長澤和夫, 有合化, **58**, 877 (2000)

PROFILE

鈴木芳和 慶応義塾大学大学院理工学研究科
応用化学専攻博士課程

〔経歴〕1997年慶応義塾大学理工学部応用化学科卒、1999年同大学院理工学研究科応用化学専攻修士課程修了、2002年同博士課程修了見込。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕

村田 毅 日本ロシュ株式会社・研究所研究員 博士(工学)

〔経歴〕1997年慶応義塾大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程単位取得退学、同年日本ロシュ株式会社入社、1998年慶応義塾大学にて博士(工学)取得。〔専門〕有機合成化学、医薬品化学。〔連絡先〕e-mail:

高尾賢一 慶応義塾大学理工学部応用化学科
専任講師 博士(工学)

〔経歴〕1995年慶応義塾大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了、同年財団法人相模中央化学研究所研究員、1996年東京理科大学薬学部助手、1998年慶応義塾大学理工学部応用化学科助手、2001年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕

只野金一 慶応義塾大学理工学部応用化学科・教授 工学博士

〔経歴〕1970年慶応義塾大学工学部応用化学科卒、1973年同大学工学部応用化学科助手、1975年同大学院工学研究科応用化学専攻博士課程修了、1977-79年米国イリノイ大学博士研究員、1988年慶応義塾大学理工学部応用化学科助教授、1994年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail:

他機関賞のお知らせ

第10回日産科学賞候補者の推薦について

若手・中堅研究者の中から、特に優れた業績を上げておられ、さらに今後発展の可能性が大である方を表彰することを通して、学術文化の向上発展に貢献することを目的としております。

1. 推薦基準：自然科学分野(人文・社会科学分野との複合領域を含む)において以下の卓越した研究業績をあげ、さらに今後の発展が期待されるわが国の公的研究機関に所属する新進気鋭の研究者とします。

a) 学術研究における重要な発見

b) 新しい研究分野の開拓

※原則個人表彰とする(推薦するプロジェクトで複数の研究者が対象になる場合でも扱いは1件とする)。

2. 賞の内容：正賞…賞状、金メダル

副賞…賞金500万円(使途は自由ですが一時所得として後日確定申告が必要)

3. 応募方法：所定の応募用紙に必要事項を記入し、本会事務局あて7月31日までに郵送のこと。応募用紙は本会事務局までお申し込み下さい。

連絡先：104-0061 東京都中央区銀座6-16-9 財団法人 日産科学振興財団

TEL 03-3543-5597 FAX 03-3543-5598 URL: <http://www.t3.rim.or.jp/~at02-nsj/>