Claisen 転位を鍵反応とする 多官能性スピロ化合物の立体 選択的構築と天然物合成への応用

中崎 敦夫
小林 進*

*Stereoselective Synthesis of Highly Functionalized Spirocyclic Compounds
based on Claisen Rearrangement and its Application to the Synthesis of
Natural Products*

Atsuo Nakazaki and Susumu Kobayashi*

Spirocyclic scaffolds are embedded in many biologically active natural compounds, including candidates for medicines, perfumes and agricultural chemicals. Therefore, a development of efficient synthetic methods directed at those structures is strongly demanded. To this end, we have recently developed synthetic methodologies for two different spirocyclic frameworks, spiro[4.5]decanes and spirocyclic oxindoles, based on Claisen rearrangement.

We have developed the Claisen rearrangement protocol by which bicyclic 2-(alkenyl)dihydropyrans with functionality at C4 can be transformed to spiro[4.5]decanes in good-to-excellent yields with excellent stereoselectivities. We applied this method to a concise total synthesis of several biologically active spirocyclic sesquiterpenes.

Related Claisen rearrangement in (alkenyl)pyranoindole systems can be also achieved. Thus, a one-pot intramolecular Ullmann coupling/Claisen rearrangement sequence from 2-iodoindoles was found to provide spirocyclic oxindoles in good yields with excellent stereoselectivities. We applied this sequence to the synthesis of pyrrolidinoindoline alkaloids.

Key words: spirocyclic compounds, Claisen rearrangement, total synthesis, one-pot reaction, Ullmann coupling

はじめに

スピロ骨格の一方が炭素環で構成された化合物は、天然有機化合物にしばしば見受けられる基本骨格であり、中には興味深い生物活性を示すものが数多く報告されている。また、スピロ骨格は、その環の一方を切断すると、不斉四級炭素を含む多置換単環性化合物が一挙に得られることから、天然物合成の鍵中間体として潜在的に有用である(図1)。それゆえに、スピロ骨格の立体選択的構築法はこれまでに数多く開発されているが¹⁾、様々な置換様式に対応可能な、一般性の高い方法論は少ないのが現状である。

我々は、多様なスピロ骨格を合成できる反応の開発を目的として、Claisen 転位に着目した²⁾。なぜならば、一般に Claisen 転位は、(1)不斉四級炭素の構築が簡便に行えること、および(2)オレフィン上の置換基やその幾何異性、およびアリル位の立体化学を適切に整えることで、高い立体選択性で所望の化合物を合成することが可能である、という2つの大きな特徴を有しているからである。我々は、式1で示したような、アルケニル基を

Fig. 1 Spirocyclic scaffold: a versatile intermediate for natural product synthesis.

持つジヒドロピランにシクロペンタン環が連なった転位基質Aで Claisen 転位を行い、ケトンカルボニル基を持つスピロ[4.5]デカンBを立体選択的に合成する計画を立案した。一方、同様の転位系にインドール環が連なったピラノインドールCの場合には、官能基化されたスピロオキシインドールDが得られると期待した(式2)。ここで示した2種類の Claisen 転位で合成できるスピロ化合物B、Dは新規な合成素子であり、我々はこれら化合物を活用して、セスキテルペンやピロリジノインドリンアルカロイドなどの天然有機化合物の全合成に展開したので、以下紹介する。

* 東京理科大学 薬学部 (278-8510 野田市山崎 2641)

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (2641 Yamazaki, Noda-shi, Chiba 278-8510, Japan)

1. アルケニルジヒドロピラン系 Claisen 転位の既往の例

アルケニルジヒドロピラン系 Claisen 転位は、ビニルエーテルを基質とする Claisen 転位(式3)³⁾と、ラクトンを出発原料とする Ireland-Claisen 転位(式4)⁴⁾の2種類に大別されるが、前者が合成に利用されている例は少ない。その理由は、転位基質であるシリルエノールエーテル4は入手容易なラクトン3から簡便に合成できるのに対して、環状エノールエーテル1は調製に煩わしさがあるためと考えられる。

アルケニルジヒドロピラン系 Claisen 転位の最初の例は Büchi らによる単環性の例である(式5)。彼らは、アクロレインの二量体から合成した *E* 体の6に対し、Claisen 転位を検討したところ、所望の *syn* 体のホルミルシクロヘキセン誘導体7が主生成物として収率よく得られることを見出した。7の相対立体化学から、アルケニルジヒドロピラン系の転位は、一般的な鎖状系 Claisen 転位の場合のようなイス型ではなく、舟型遷移状態を経由して進行していることが明らかとなった(図2, A)。さらに興味深いことに、*Z*-アルケンを持つ9では転位がほとんど進行せず、基質のポリマー化体が得ら

れるのみであった。この結果に対し、彼らは、アルケン末端の置換基とジヒドロピラン環のメチレン水素との立体反発により、舟型遷移状態をとることができないためと説明している(図2, B)⁵⁾。

Fig. 2 Transition states of Claisen rearrangement of monocyclic dihydropyrans (R = CO₂Me).

一方、前述の二環性アルケニルジヒドロピラン系 Claisen 転位は、すでに Ireland らによって(±)-aphidicolin や β -chamigrene などの天然物合成に利用されている⁶⁾。例えば β -chamigrene (18)の全合成では、Claisen 転位を鍵反応としてスピロ骨格15を構築し、18の全合成が達成された(スキーム1)。エノン10と α,β -不飽和エステル11とのヘテロ Diels-Alder 反応で得られる二環性ジヒドロピラン12のエステル基をビニル基に変換し、転位基質14を調製した。ビニルジヒドロピラン14の Claisen 転位は円滑に進行し、対応するスピロ[5.6]ドデカン15が80%の収率で得られた。ケトン15のカ

Reagents and conditions: (a) H₂C=C(CO₂Me)Me (11), xylene, hydroquinone, 195 °C; (b) DIBAL, 50% (two steps); (c) Ph₃P=CH₂, THF, 92%; (d) 170 °C, 4 h, 80%; (e) *hν*, NaOMe/MeOH, 62% from ketone 15; (f) LiAlH₄; (g) *o*-NO₂C₆H₄SeCN, *n*-Bu₃P; (h) TBHP, 31% (three steps).

Scheme 1 β -Chamigrene synthesis of Ireland and co-workers.

ルボニル基の α 位にジアゾ基を導入し、塩基性メタノール中でWolff転位を行って、環が縮小したスピロ[5.5]ウンデカン17を合成し、17のエステル部分を exo -メチレンに変換して β -chamigrene(18)を得ることに成功した。

天然物合成ではないが、分子変換の一部として、式6のようなアルケニルジヒドロピラン系Claisen転位も報告されている⁷⁾。Righettiらは、ピラズロン19と2,3-ジメチルブタジエンとのヘテロDiels-Alder反応で合成して得られるアルケニルジヒドロピラン20を125℃に加熱したところ、対応するスピロ化合物21が単一の立体異性体として得られると報告している。ここまでで示したいずれの例も、転位基質の合成はヘテロDiels-Alder反応を利用しており、その不斉合成はやや困難であると予想される。

2. 多官能性アルケニルジヒドロピラン系 Claisen 転位と天然物合成への応用

2.1 合成計画

我々は、スピロ骨格を持つテルペン類に対する汎用性の高い合成方法の開発を目的として、多官能性アルケニルジヒドロピランAを転位基質とするClaisen転位手法を計画した(式7)。この方法に基づくならば、転位基質Aのアルケンに置換基RやXを導入しておけば、スピロ[4.5]デカンBのC10位とC9位への置換基の導入がそれぞれ可能である。また同時に、転位基質Aのアリル位の立体化学を適宜選択することで、スピロ[4.5]デカンBの両エナンチオマーの合成が可能である。一方、天然から単離されるテルペンにはC6位に酸素官能基などの各種置換基を有するものが多いことに着目し、我々はアルケニルジヒドロピランAの4位に、予め酸素官能基もしくは、それと等価の置換基を導入することを計画した⁸⁾。

このアプローチの成功の鍵は転位基質の合成方法をいかに行うかにある。従来の合成法では、ヘテロDiels-Alder反応の段階で不斉触媒を用いる必要があるが、我々は、より簡便、かつ堅実なアプローチとして、ジヒドロピロンを経由する方法をとることとした(スキーム2)。ジヒドロピロンを選択したもう1つの理由は、カルボニル基を足掛かりとして転位基質の4位に多様な置換基の導入が容易なためである。このジヒドロピロンBは対応する1,3-ジケトンCの酸触媒による閉環反応で容易に合成可能と予想した。このとき、アリル位のエピ化を起こさないような適切な酸触媒の選択が必要である。また、ジケトンCは2箇所での切断可能であり、それぞれに対応したアルデヒドとシクロペンタノン誘導体のアルドール反応で導けると考えた。すなわち、ジケトンCの光学活性体を合成する場合には、入手容易な光学活性アルドールDとシクロペンタノンとのアルドール反応で合成できる。一方、ラセミ体合成の場合には、市販の2-アセチルシクロペンタノンFから発生させたジエノラートとエナールEとの位置選択的なアルドール反応で合成するのが簡便である。

Scheme 2 Synthetic strategy of alkenyl dihydropyran A.

2.2 転位基質の合成⁹⁾

アルケン末端にメチル基が置換した転位基質の合成をスキーム3に示した。クロトンアルデヒドから2工程で調製した既知化合物のアルデヒド22に対し、シクロペンタノンから発生させたリチウムエノラートとのアルドール反応で23とした後に、TFAA/DMSO酸化で1,3-ジケトン24を収率よく得た。引き続き、TFAを用いて24の脱シリル化と閉環反応を一挙に行って、アルケニルジヒドロピロン25を80%の収率で得た。この化合物自身も転位基質になりうるが、25を合成中間体として、その4位に様々な置換基の導入を行い、転位基質26, 27, 29, 30を調製した。すなわち、ジヒドロピロン25のカルボニル基をメトキシメチリデン基へ変換して、26を三置換アルケンの幾何異性体混合物として得た。

Reagents and conditions: (a) LDA, cyclopentanone, THF, -78°C , 91%; (b) TFAA, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 87%; (c) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C , 80%; (d) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C ; (e) $(\text{MeOCH}_2)\text{POPh}_2$, LDA, THF, -78°C ; (f) NaH , DMF, 0°C , 59% (from **25**); (g) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, -78°C , 22%; (h) TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , RT, 73% (from **25**); (i) $n\text{-BuLi}$, CS_2 , THF, 0°C , then MeI, 0°C ; (j) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, benzene, Δ , 47% (from **25**).

Scheme 3 Preparations of racemic rearrangement substrates **25**–**27**, **29**, and **30**.

同様に、Wittig 反応で *exo*-メチレン体 **27** を低収率ながら調製した。一方、ジヒドロピロン **25** を LiAlH_4 で処理すると、1,2-還元が高ジアステレオ選択的に進行し、アリルアルコール **28** を単一の立体異性体として与えた。この化合物はやや不安定であったので、粗生成物のままシリルエーテル化して、**29** を 2 工程収率 73% で得た。なお、**29** の相対立体化学は NOESY 分析により、*syn* 体であると決定している。さらに **28** について、水酸基をデオキシ化して 4 位が無置換の **30** を合成した。

このようにして調製した転位基質に対し、封管中、オイルバスを用いて加熱して Claisen 転位を検討した。まず、4 位が無置換のジヒドロピロン **30** に対し、 250°C に加熱したところ、44% と中程度の収率ではあるが、目的のスピロ[4.5]デカン **31** を単一の立体異性体として得た (式 8)。一方、4 位に置換基を持つ転位基質でも同様に Claisen 転位が進行することがわかった。すなわち、メトキシメチリデン基を有するジヒドロピロン **26** の Claisen 転位は、期待した **32** を 98% という極めて高い収率で得ることができた (式 9)。また、単一のジアステレオマーであるシロキシジヒドロピロン **29** では、対応するスピロ[4.5]デカン **33** を 87% の収率で、かつ、単一の立体異性体として得ることができた (式 10)。この反応は、スピロ炭素を含む 3 連続不斉中心を構築するのに適した変換方法である。さらに、**33** が単一の立体異性体で得られたことから、本転位系ではアリル位の不斉が完璧に転写されて進行することが明らかとなった。なお、スピロ[4.5]デカン **33** の相対立体化学はイソプロピリデン誘導体に変換後、NOE 分析により決定している (式 11)。このように、**33** が *syn* 体として得られたことから、Büchi らの単環性の場合と同様、本転位系も舟型遷移状態で進行していることが明らかとなった。

これらとは対照的に、ジヒドロピロン **25** の転位は、

通常の加熱条件以外にもマイクロ波照射、ルイス酸やパラジウム触媒共存下での転位を検討したが、いずれの場合もジケトン **35** はほとんど得られず、転位基質が開環したジエノン **36** が得られるのみであった (式 12)。これは、転位基質 **25** がエノール化し、電子環状反応によって開環したものと考えられる。またエキソメチレン体 **27** では、Claisen 転位は進行するものの、オレフィンが

内部異性化したジエン 37 を中程度の収率で与えるのみであった(式 13)。なお、転位基質 27 は Cope 転位も進行しうる系であるが、そのような生成物は確認できなかった。

スピロ[4.5]デカン 32 と 33 の C 6 位の置換基は容易に他の官能基に変換可能であるが、中でもメトキシメチリデン基を持つスピロ[4.5]デカン 32 は求電子剤との反応で、テルペン類に見受けられるいくつかの置換基へ変換することができる(スキーム 4)。すなわち、エノールエーテル 32 に、アセトン-水中、触媒量の TsOH 存在下、加水分解を行うと、対応するアルデヒド 38 を中程度の収率で得た。この方法論を用いれば、C 6 位にホルミル基を持つ lubimin の合成に応用可能である。一方、エノールエーテル 32 を *m*CPBA で処理した後に、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で還元処理を施すと、ヒドロキシアルデヒド 39 をジアステレオマー混合物として 87% の収率で得ることができた。さらに 39 は NaIO_4 で酸化的に開裂させることでジケトン 35 に変換することも可能である。

以上のように、変換可能な官能基を 4 位に有するアルケニルジヒドロピランでも Claisen 転位が高い立体選択性で進行することがわかった。また、Claisen 転位後の置換基の変換が容易に行えることも明らかとなった。

Reagents and conditions: (a) cat. TsOH-H₂O, acetone-H₂O, 50 °C, 44%; (b) *m*CPBA, 0 °C, then $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq., 87%; (c) NaIO_4 , 67%.

Scheme 4 Further transformations of the enol ether 32.

スキーム 2 で示した合成ルートに基づくと、アルケン部分を修飾した様々なジヒドロピランの合成が可能であり、それらの Claisen 転位も同様に進行して多様なスピロ[4.5]デカンを合成することが可能である(図 3)。例えば、アリルシラン部位を持つ 41 や官能基化の足掛かりとなる臭素を持つ 42 も合成できる。また、転位基質のシクロペンタン環の代わりにシクロヘキサン環を連ねれば、スピロ[5.5]ウンデカン 43 を得ることも可能である。一方、アルケン末端に電子吸引性の置換基を持つ転位基質を合成したい場合には、既存の基質 29 に対し、第二世代の Grubbs 錯体存在下、アクリル酸エステルを作用させてクロスメタセシスを行うことで、*E* 選択的にエステル基を導入した転位基質 44 の合成が可能であり、

Fig. 3 Spiro[4.5]decanes 40-42 and spiro[5.5]undecane 43 bearing various substituents.

その Claisen 転位も問題なく進行することが明らかとなった(式 14)。

2.3 セスキテルペンの全合成への展開¹⁰⁾

次に我々は本転位手法の有用性を確かめるために、シロキシ基を持つ転位体 33 を利用して、実際にスピロ骨格を有するセスキテルペンの全合成を試みることにした。標的化合物としては、単純な構造ではあるが、興味深い生物活性を有するベチバンセスキテルペンとアクサンセスキテルペンを設定した(図 4)。

ベチバンセスキテルペンはスピロ[4.5]デカン骨格を母核に持ち、C 2 位に三炭素ユニットを持つ化合物群であり、興味深い生物活性を持つものが多く存在する。中でも hinesol は、生薬である蒼朮(ソウジュツ)の薬効成分として知られており、鎮痙作用、選択的 H^+ , K^+ -ATPase 阻害による抗胃潰瘍活性、脳循環活性作用、代謝改善作用を有することが近年報告されている¹¹⁾。一方、アクサンセスキテルペンの gleenol(50)は、両エナンチオマーとも天然から単離されているが、特に(+)-体はシロアリに対する殺虫活性、抗寄生虫活性、植物の種子の成長調整作用などが報告されている¹²⁾。また axenol(51)は、顕著な生物活性は報告されていないが、抗マalaria 活性を持つ axisonitrile-3 の合成重要中間体になることがこれまでに報告されている¹³⁾。

我々は、転位体 33 から単純な変換反応のみで誘導可能な鍵中間体 52 を起点にして、 α -vetispiroene(46), hinesol(47), β -vetivone(48), および gleenol(50)と axenol(51)のラセミ体の合成を行うこととした(スキーム 5)。

シロキシ基を有する転位体 33 から鍵中間体 52 まで合成をスキーム 6 に示した。スピロ[4.5]デカン 33 を crabtree 触媒存在下、水素添加して還元体 53 を得た。このとき Pd-C 触媒存在下の水素添加も検討したが、

Vetivane Sesquiterpenes

Axane Sesquiterpenes

Fig. 4 Structures of vetivane and axane sesquiterpenes.

Scheme 5 Synthetic strategy of spirocyclic sesquiterpenes based on Claisen rearrangement.

C 10 位メチル基のエピメリ化が確認された。C 2 位にエステル基を導入するために、53 に KH 存在下、炭酸ジメチルを作用させて、THF 中、還流させることで 1,3-ケトエステル 54 を 80% の収率で得た。54 のケトンカルボニル基の還元を NaBH₄ で行って、望みのヒドロキシエステル 55 を主生成物として得るとともに、一部エステル基も還元されたジオール 56 が得られた。なお、56 は TEMPO による酸化とメチルエステル化で 55 に収率よく戻ることができる。ヒドロキシエステル 55 から α , β -不飽和エステル 57 へ変換後、TBS 基の脱保護と生じた水酸基の酸化で鍵中間体となるケトン 52 を得ることができた。

鍵中間体 52 から各ベチバンセスキテルペンまでは、一部、既知の方法を参考にして行った(スキーム 7)。ケトン 52 を *exo*-メチレン化した後に内部異性化させ、エステル基をジメチルカルビノールに変換し、脱水することで、収率よく α -vetispirene (46) を得た。一方、ケトン 52 の α , β -不飽和エステルをエタノール溶媒中、Pd-C 触媒存在下でジアステレオ選択的に水素添加を行った後に、60 のケトンカルボニル基の *exo*-メチレン化と内部異性化を行って hinesol (47) を合成した。さらに Marshall らの方法にならい¹⁴⁾、hinesol から β -vetivone (48) へ誘導することができた。

次に我々は、アクサンセスキテルペンである gleenol

Reagents and conditions: (a) H₂ (1 atm), [Ir(cod)(Pcy₃)py]PF₆, CH₂Cl₂, RT, 96%; (b) KH, (MeO)₂CO, THF, 95 °C, 80%; (c) NaBH₄, MeOH, 55: 67% (74% based on the recovered 54), 56: 20%; (d) TEMPO, NaClO₂, NaClO; (e) MeI, KHCO₃, DMF, 84% (two steps); (f) MsCl, pyridine, 0 °C; (g) DBU, CH₂Cl₂, RT, 92% (two steps); (h) 48% HF aq., CH₃CN, RT; (i) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, RT, 88% (two steps).

Scheme 6 Preparation of the key intermediate 52.

(50) と axenol (51) の合成を試みた¹⁵⁾。我々の合成戦略は、当初、ベチバンセスキテルペン合成のときに使用した鍵中間体 52 からのアプローチを計画していた。しかしながら、式 15 に示すような先行実験において、アルキル化が全くうまくいかなかったことから、分子内に存在するエステル基を先にメチル基へ変換した後で、アルキル化を行う計画に変更することにした。

アルキル化の前駆体であるケトン 67 の合成は、Claisen 転位体 33 から 5 工程で合成したエステル 57 から開始した(スキーム 8)。エステル 57 をアルコールまで還元して 63 とした後に、水酸基を塩素に置き換え、

Reagents and conditions: (a) CH_2I_2 , TiCl_4 , Zn, $\text{THF-CH}_2\text{Cl}_2$, 72%; (b) cat. $\text{TsOH-H}_2\text{O}$, PhH, reflux; (c) MeLi , THF; (d) cat. CSA, PhH, 60 °C, 87% (three steps); (e) Pd/C , H_2 (1 atm), EtOH, 97% (87% dr), then separation; (f) CH_2I_2 , TiCl_4 , Zn, $\text{THF-CH}_2\text{Cl}_2$, 80%; (g) cat. $\text{TsOH-H}_2\text{O}$, PhH, reflux; (h) MeMgI , Et_2O , 0 °C to RT, 90% (two steps); (i) CrO_3 , 3,5-dimethylpyrazole, CH_2Cl_2 , 0 °C, 60%; (j) Ac_2O , NaOAc , 140 °C, 93%; (k) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, RT, 64% (84% based on the recovered **62**, a 86:14 mixture of **48** and the *exo* isomer).

Scheme 7 Total synthesis of (±)-α-vetispiene (**46**), (±)-hinesol (**47**), and (±)-β-vetivone (**48**).

還元することで **65** を得た。**65** の TBS 基を除去し、水酸基を酸化して所望のケトン **67** を得た。

ケトン **67** の C7 位への *i*-Pr 基の直接的導入は困難であったので、二硫化炭素を用いてケテンジチオアセタール **68** を合成し、**69** へ変換することとした。すなわち、ケトン **67** に対し LHMDS を作用させた後に、二硫化炭素、ヨウ化メチルを順次作用させたところ、**68** を 92% 収率で得ることができた。**50** と **51** の全合成は、両者とも **68** から 4 工程で達成できた。ケテンジチオアセタール **68** に 3 当量の Gilman 反応剤を作用させて **69** を 93% の収率で得ることができた。次の Birch 還元ではカルボニル基の還元まで進行したものが生成したので、その混合物をそのまま酸化して、エピマー比 23:73 の α-イソプロピルケトン **70a** と **70b** を 2 工程収率 87% で得た。この混合物を KOH/EtOH 条件下、150 °C で加熱することでエピマー比を 13:87 まで向上させることが可能であった。これら異性体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで **70b** を単離後、ジアステレオ選択的なケトンの還元を試みた。Spitzner らによれば、L-selectride に

Reagents and conditions: (a) DIBAL, Et_2O , -78 °C; (b) CCl_4 , PPh_3 , MeCN, 0 °C to RT, 89% (from **57**); (c) LiAlH_4 , THF, reflux, 96%; (d) HF aq., MeCN-THF (1:1), RT; (e) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , RT, 78% (two steps); (f) LHMDS, THF, -78 °C, then CS_2 , MeI, 92%; (g) Me_2CuLi , Et_2O , -78 °C, 93%; (h) Li, NH_3 , *t*-BuOH, -78 °C; (i) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , RT, 87% (two steps), **70a:70b** = 27:73; (j) KOH, EtOH, sealed tube, 100 °C, then separation, **70b**: 80%, **70a**: 16%; (k) LiAlH_4 , THF, 0 °C, **50**: 33%, **51**: 43%; (l) Li, NH_3 , *t*-BuOH, -78 °C, **50**: 0%, **51**: 93%.

Scheme 8 Total synthesis of (±)-glenol **50** and (±)-axenol **51**.

よって **70b** から収率よく高いジアステレオ選択性で glenol (**50**) が得られると報告されていたが (77% yield, >95% dr)¹⁶⁾、我々も検討したところ複雑な生成物を与えるのみであった。現時点では、 LiAlH_4 での還元で **50** を 33%、**51** を 43% の収率で得ることができている。一方、Birch 還元条件では、**51** のみを 93% の収率で得ることができた。

2.4 光学活性スピロ[4.5]デカンを用いるセスキテルペンの不斉合成¹⁷⁾

2.4.1 (±)-α-Vetispiene, (±)-agarospirol の不斉合成

前述のとおり、4 位にシロキシ基を持つアルケニルジヒドロピラン **29** の Claisen 転位は立体特異的に進行しており、このことは、**29** の光学活性体で転位を行えば対応するスピロ[4.5]デカン **33** が単一のエナンチオマーとして合成できることを意味している。これに基づいて、実際に光学活性な (+)-α-vetispiene (**46**) と (-)-agarospirol (**49**) の全合成を検討した (スキーム 9)。既知化合物のアルドール **71** からジヒドロピロン (-)-**25** を経て、転位基質 (-)-**29** まで導いた。(-)-**29** の Claisen 転位を行ってスピロ[4.5]デカン (-)-**33** を得た後、鍵中

Scheme 9 Asymmetric total synthesis of (+)-α-vetispirene 46 and (-)-agarospirol 49.

間体(-)-52を経て、(+)-α-vetispirene(46)をラセミ体の場合と同様にして合成できた。一方、(-)-agarospirol (49)の合成で特筆すべきは、還元によるC2位の構築である。ここでは、crabtree触媒を用いることで、イリジウムの親酸素性に由来するキレーション制御により、高いジアステレオ選択性で所望の2*R*-体(-)-75を得ることができ、49の不斉全合成を行うことができた。

2.4.2 (-)-Gleenolの不斉合成¹⁸⁾

前述のとおり、4-シロキシジヒドロピラン 29のClaisen転位では、スピロ炭素を含む、連続する3つの不斉炭素を持つスピロ[4.5]デカン 33を効率的に合成することが可能である。それにもかかわらず、ラセミ体のgleenolの合成では、C7位の*i*-Pr基の導入のためにC6位の立体化学を一度消していることから、この反応の特性を最大限に生かしていない。そこで我々は、この点に注意して、より簡略化した(-)-gleenolの不斉合成を試みることにした。

(-)-Gleenol(50)の合成戦略をスキーム10に示した。ラセミ体の合成ルートとの大きな違いは、転位基質に予め*i*-Pr基を導入している点である。前述のClaisen転位手法に基づくならば、(-)-50はAまで単純化することができる。この6員環を構成する4つの不斉炭素のうち、C5位とC10位はアルケニルジヒドロピランBの

Scheme 10 Retrosynthetic analysis of (-)-gleenol 50 (P, P': protective group).

Claisen転位で立体選択的に構築できる。一方、C6位とC7位の不斉炭素は転位基質Bに予め導入しておくこととし、Bのアリル位とC7位の不斉炭素を含むユニットは、(2*R*,3*S*)-体のアルドール体Cから導くこととした。この合成戦略の鍵は、立体的に混み入った舟型遷移状態Dを経てClaisen転位が進行するかどうかである。

転位基質であるジヒドロピラン 84は、SuperQuat型オキサゾリジノンを不斉補助基とするイソ吉草酸誘導体76からジアステレオ選択的に合成した(スキーム11)。すなわち、76のボロンエノラートとクロトンアルデヒドとのアルドール反応を行って、所望の(2*R*,3*S*)-アル

ず、転位の加速効果が見られるという非常に興味深いものである。この顕著な加速効果は、式 16 に示すような類似の転位基質 29 でも観測されたことから、一般性の高い現象であろうと予想される。

以上のように、アルケニルジヒドロピラン系 Claisen 転位で合成できるスピロ[4.5]デカンには、官能基化の足掛かりとなる置換基を適切な位置に有していることから、多様なセスキテルペン類の合成が容易な、優れた合成素子であることが明らかとなった。また、トリグラ임溶媒による Claisen 転位の顕著な加速効果については、立体的に混んでいる他の転位系にも利用できると期待している。

3. ピラノインドール系 Claisen 転位によるスピロオキシインドールの合成とワンポット反応への展開

これまで述べてきた知見に基づくならば、アルケニルピラノインドール A でも同様の Claisen 転位が進行し、対応するスピロオキシインドール B が合成できるはずである(式 17)。この方法で得られるスピロオキシインドールは、Claisen 転位の特性を利用することで多様な置換基の導入が可能であり、様々なアルカロイドの合成を行える、潜在的に有用な合成素子になりうると期待した。

一方、鎖状系 2-(アリルオキシ)インドールの Claisen 転位はすでに、染井ら^{20a)}、川崎ら^{20b,c)}、Booker-Milburn ら^{20d)}による優れた研究が報告されている。これら先駆的な研究からもわかるように、インドール系での Claisen 転位は、ほぼ間違いなく進行すると予想されたことから、我々の手法でスピロオキシインドールを得るための成功の鍵は、テルペンの場合と同様、転位基質であるピラノインドールをいかに合成するかにある。

3.1 分子内 Ullmann カップリングによるピラノインドールの合成とワンポット反応への展開²¹⁾

我々は、求電子剤に対するピラノインドールの不安定性を考慮して、塩基性条件下での C-O 結合形成反応である Ullmann カップリングに着目した²²⁾。Ullmann カップリングは炭素-ヘテロ原子結合形成反応として、近年、優れた触媒系が開発されており、天然物合成にも適用可能な、基質一般性が高い反応になりつつあることから注目されている。我々は、ピラノインドールの合成を、分子内 Ullmann カップリングで行うこととした。

環化前駆体となるアリルアルコール部位を持つ 2-ヨードインドール 92 は、2-ヨードインドール 90 を出発原料とする合成法(スキーム 13, A 法)と、Larock インドール合成²³⁾を鍵反応とする合成法(スキーム 14, B 法)の 2 種類で調製した。A 法は、2-ヨードインドール 90 の Michael 付加を行った後に、91 のカルボニル基へのアルケニル金属種の付加を行う方法である。この方法は、短工程での合成が可能だが、不斉炭素の立体制御は困難であると予想されることから、光学活性な環化前駆体の合成には不向きである。一方、B 法では、2-ヨードアニリン 93 とアリルアルコール部位を持つシリルアセチレン 94 を Larock インドール合成でカップリングした後に、インドール 2 位のケイ素をヨウ素に変換して 92 を得る方法である。この B 法は、工程数がやや多いものの、インドール環への置換基の導入や光学活性な環化前駆体の合成は容易である。

Scheme 13 Preparation of cyclization precursors 92 based on Michael addition and alkenylation (Method A).

Scheme 14 Preparation of cyclization precursors 92 based on Larock indole synthesis (Method B).

A 法で合成した 2-ヨードインドール 97a に対し、Hauptman らの条件(CuCl, 2-aminopyridine, NaOMe)²⁴⁾を一部改良して、分子内 Ullmann カップリングを検討した(スキーム 15)。その結果、所望のピラノインドール 98 が 91% の収率で得られることがわかった。このとき、環化前駆体の還元体 100 や分子間 Ullmann カップリング生成物 101 は確認できなかった。なお、Buchwald

らの条件(CuI, 1, 10-phenanthroline, Cs₂CO₃)²⁵⁾, Songらの条件(CuCl, 2, 2, 6, 6-tetramethylheptane-3, 5-dione, Cs₂CO₃)²⁶⁾, Zhuらの条件(CuCl, NaH)²⁷⁾では, ピラノインドール 98 の収率が低い。次に, 得られたピラノインドール 98 に対し, 封管中, DME 溶媒を用いて 150 °C に加熱したところ, 期待した Claisen 転位は円滑に進行し, 対応するスピロオキシインドール 99 が 84% の収率で得られた。ピラノインドール 98 はシリカゲルカラム精製時に若干分解していることがわかったので, 次に我々は, ヨードインドール 97a を出発原料として, 分子内 Ullmann カップリングと Claisen 転位を連続的にワンポットで行おうと考えた。すなわち, 分子内 Ullmann カップリング条件下, ヨードインドール 97a を DME 中で 100 °C に加熱した後に, 反応系をそのまま 150 °C まで昇温したところ, 先のスピロオキシインドール 99 が収率よく得られた。

Scheme 15 Synthesis of pyranoindole 98 and its Claisen rearrangement.

Scheme 17 Synthesis of spirocyclic oxindoles.

Scheme 16 One-pot Ullmann coupling/Claisen rearrangement by Buchwald and co-worker.

以上のように, インドール環を含む三環性ジヒドロピランでも転位が進行することがわかった。また, 分子内 Ullmann カップリングと Claisen 転位を連続的に行うワンポット反応は, 入手容易な環化前駆体を Ullmann カップリング条件に付し, 加熱するだけで, 官能基化されたスピロオキシインドールが一挙に合成できることから, 極めて簡便, かつ有用な方法である。

なお, 類似のワンポット Ullmann カップリング/Claisen 転位手法の先駆的な研究はすでに Buchwald らにより報告されている(スキーム 16)^{28, 29)}。彼らはヨウ化ビニル 102 とアリルアルコール 103 を分子間 Ullmann カップリングでエノールエーテル 104 を合成し, そのまま加熱することで転位体 105 を中程度の収率で得ることに成功している。しかしながら, この例は鎖状系であることから立体選択性が若干低くなっている。これに対して, 我々の例では舟型が唯一の遷移状態であることから, 高い立体選択性を達成できる点が大きな特徴である。

次に, スキーム 15 で示したワンポット反応を種々の基質について検討した(スキーム 17)。特筆すべき点は,

この反応が様々な置換基に寛容な反応であるということである。すなわち、塩基性条件下に耐えられなかった PhMe_2Si 基の場合 (99k) 以外は、いずれの場合も高い収率で対応するスピロオキシインドールを与えることがわかった。このとき、*E*-アルケンを持つ系では *syn* 体のスピロオキシインドールが単一の立体異性体として得られた (99b, 99f-k)。なお、得られた転位体の相対立体化学は、X 線結晶構造解析 (99h), もしくは NOE 分析 (99b, 99f, 99h, 99i) により、*syn* 体であることを確認している。ヨウ化物よりも取扱いが容易なブロモインドール 106 でも同様に反応は進行し 99b を与えたが、反応は非常に遅く、転化率がやや低い結果となった。また、側鎖上に酸素官能基を持つ環化前駆体の場合には、その水酸基が無保護でも収率よく反応が進行することを見出した (99i)。

合成的価値の観点から、インドール窒素上に脱保護可能な置換基を持つ系、およびベンゼン環上に置換基を持つ系について、ワンポット反応を検討した (スキーム 18)。TBS 基を持つヨードインドール 107b では、シリル基の脱保護まで進行したスピロオキシインドール 108a が中程度の収率で得られた。これに対して、MOM 保護体 107c、および Bn 保護体 107d の反応は、どちらの場合も高い収率でスピロオキシインドール 108c と 108d をそれぞれ与えた。一方、天然物に見受けられる臭素やメトキシ基を持つスピロオキシインドール 110a や 110b の合成も同様に行うことができた。なお、スピロオキシインドール 108c の脱保護は福山らの方法で可能であり³⁰⁾、108a を収率よく得ることができた (式 18)。

3.2 ピロリジノインドリンアルカロイドの合成への展開

ワンポット手法で合成できるスピロオキシインドールは、新規で汎用性の高い合成素子である。なぜならば、

Scheme 18 Synthesis of various spirocyclic oxindoles.

スピロオキシインドールのシクロヘキセン環をそのまま活用すれば、maremycin F や gelsemine などの炭素環で構成されたスピロオキシインドール骨格を持つ天然物合成に活用できると期待されるからである (スキーム 19)。一方、スピロオキシインドールのアルケン部分を酸化的に切断すると、立体制御された不斉四級炭素を 3 位に有するオキシインドールを一挙に得ることが可能である。このようなオキシインドールは様々なアルカロイドの鍵中間体として知られており、これもまた有用である。我々は、本手法で得られるスピロオキシインドール

Scheme 19 Stereoselective synthesis of alkaloids from spirocyclic oxindoles.

の有用性を明らかにする目的で、上述した天然物合成への2種類のアプローチのうち、環の一方を切断して得られるオキシインドールが、ピロリジノインドリンアルカロイドの合成中間体になることに着目し、その合成を検討した。

標的化合物である debromoflustramine B (110), debromoflustramide B (111), debromoflustramine E (113) の構造と合成戦略を以下に示す (図 5, スキーム 20)³¹⁾。Debromoflustramine 類は、アミド 118 を共通の中間体として合成できることがすでに知られている。このアミド 118 のプレニル基とラクタム環は、ケトカルボン酸 117 のメチルケトンを持つ側鎖、およびカルボキシル基を持つ側鎖からそれぞれ導くこととした。また、ケトカルボン酸 117 は官能基化されたスピロオキシインドール 116 のアルケン部分を酸化的に切断すると得られ、このスピロオキシインドール 116 は 115 のワンポット反応で合成可能である。環化前駆体 115 は、前述の A 法に従って、2-ヨードインドール 114 から 3 工程で合成することとした。

インドールから合成した 2-ヨードインドール 114 に対し、メチルビニルケトンとの Michael 付加を行ってケトインドール 119 を得た (スキーム 21)。インドール窒素を Bn 基で保護し、ビニルマグネシウムブロミドを付加させて環化前駆体 115 を合成した。この段階では特に精製の必要がなかったため、引き続きワンポット反応を行ったところ、所望のスピロオキシインドール 116 を 2 工程収率 77% で得ることができた。このように、3 級

Fig. 5 Structures of flustramines.

Scheme 20 Synthetic strategy for racemic debromoflustramines.

アルコール系でなおかつ、インドール窒素上にメチル基よりも嵩高い保護基である Bn 基が置換している場合でも、ワンポット反応は収率よく進行することが明らかになった。116 のアルケンの酸化的切断を行って得たアルデヒド 121 をカルボン酸 117 へ変換し、そのケトンカル

Reagents and conditions: (a) (i) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 30 min; then CO₂ gas, -78 °C, 10 min; (ii) *t*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; then 1,2-diiodoethane, -78 °C to RT, 1 h, 86%; (b) InCl₃, MVK, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h to RT, 3 h, 90%; (c) BnBr, KOH, DMF, 0 °C, 10 min, 91%; (d) vinylmagnesium bromide, THF, 0 °C, 10 min; (e) CuCl, 2-aminopyridine, NaOMe/MeOH (25 wt%), diglyme, 130 °C, 1 h, 77% (two steps); (f) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/H₂O (4:1), RT, 2 h; (g) NaIO₄, THF/H₂O (1:1), RT, 15 h; (h) NaClO₂, NaH₂PO₄·2H₂O, 2-methyl-2-butene, THF/*t*-BuOH/H₂O (2:2:1), RT, 1 h; (i) Ph₃PCH₂Br, *n*-BuLi, THF, RT, 2.5 h, 75% (four steps); (j) H₂SO₄, MgSO₄, 1,4-dioxane, 60 °C, 18 h; (k) ClCO₂Et, Et₃N, THF, 0 °C, 1 h; then MeNH₂/THF (2 M), -60 °C, 1 h, 65% (two steps); (l) AlH₃ EtNMe₂, THF, -15 °C, 5 min, 89%.

Scheme 21 Synthesis of the key intermediate 118.

Reagents and conditions: (a) $\text{AlH}_3\text{EtNMe}_2$, THF, RT, 10 min, 87 %; (b) Na, liq NH_3/THF , -78°C , 15 min; then prenyl bromide, -78°C , 30 min to RT, 92 %; (c) Na, liq NH_3/THF , -78°C , 15 min; then Ph_2O , $i\text{-PrOH}$, -78°C to RT, 91 %; (d) prenyl bromide, Na, liq NH_3/THF , -78°C , 15 min; then Ph_2O , -78°C to RT, 65 %.

Scheme 22 Completion of the total synthesis of 110, 111 and 113.

Reagents and conditions: (a) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, -78°C , then Me_2S , 47% (brsm 67%); (b) 127, K_2CO_3 , MeOH , RT, 64%; (c) $n\text{-BuLi}$, THF, -78 to -30°C then TMSCl , 75%; (d) 130, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , LiCl , K_2CO_3 , DMF, 100°C , 82%; (e) ICl , CH_2Cl_2 , -78°C ; (f) TBAF, THF, RT, 58% (two steps); (g) CuCl , 2- NH_2Py , NaOMe, diglyme-MeOH, 130°C , 83%.

Scheme 23 One-pot reaction of (*R*)-115 and total synthesis of (±)-debromoflustramine B (110).

ボニル基を Wittig 反応剤で *exo*-メチレンへ変換した。122 の二重結合を内部異性化させてプレニル基にして 123 を得た後、カルボキシル基を混合酸無水物経由でメチルアミドへ変換し、124 を得た。川崎らの方法に従い^{20c}), AlH_3 を -15°C で作用させて、鍵中間体である三環性アミド 118 を得ることができた。

Overman らの手法にならい³²⁾, アミド 118 の脱 Bn 化とそれに続くプレニル基の導入をワンポットで行っ

て, debromoflustramine B (111) の合成ができた (スキーム 22)。また, アミド 118 のカルボニル基を AlH_3 で還元してピロリジノインドリン 125 にした後, 脱ベンジル化を施すと debromoflustramine E (113) が収率よく得られた。一方, 脱 Bn 化/プレニル化をワンポットで行って debromoflustramine B (110) の合成を完了した。

3.3 光学活性スピロオキシインドールの合成と debromoflustramine B の不斉合成

次に我々は, 本ワンポット手法を用いて光学活性なスピロオキシインドールの合成と debromoflustramine B の不斉合成を試みた (スキーム 23)。ただし光学活性な環化前駆体 (*R*)-115 の合成は, 前述の A 法では困難であるので, ここでは B 法により合成を行った。すなわち, $>98\%$ ee の (*-*)-linalool から 3 工程で得たシリルアセチレン 129 とヨードアニリン 130 から, Larock インドール合成を行って 2-シリルインドール 131 を得た。131 の 2 位のケイ素をヨウ素へ交換後, 脱 TMS 化することで, 3 級アルコールを有する環化前駆体 (*R*)-115 を 97% ee の光学純度で得た。環化前駆体 (*R*)-115 について, ワンポット反応を検討した結果, 前述のテルペンの結果と同様に, 光学純度を損なうことなく対応するスピロオキシインドール (*S*)-116 を収率よく得ることができた。この結果から, 本系での分子内 Ullmann カップリングと Claisen 転位のいずれの段階も立体特異的に進行していることが明らかとなった。このようにして得た, 光学的にはほぼ純粋なスピロオキシインドール (*S*)-116 から, 前述したラセミ体の合成法に基づき, (*-*)-debromoflustramine B の全合成を行うこともできた。

以上のように, 本ワンポット手法を用いれば, 入手容易な基質から簡便に, 多官能基化されたスピロオキシインドールが光学活性体として合成できることを明らかにした。

おわりに

以上, アルケニル基を有する多環性ジヒドロピラン系 Claisen 転位を活用することで, 多様なスピロ骨格の合成が行えることを明らかにした。この新規な合成素子は, 適切な位置に多様な置換基の導入が簡便に行えることから, 今後, 複雑な天然有機化合物の不斉合成に利用することが可能であると期待している。

最後になりますが, 本研究の一部は文部科学研究費補助金, 中外製薬研究助成金, ノバルティス研究奨励金の支援を受けて行われたものであり, ここに深謝いたします。また, X 線結晶構造解析に便宜を図ってくださいました, 東京工業大学大学院理工学研究科, 碓屋隆雄教授, 桑田繁樹准教授に深謝いたします。本論文の内容は主として宮本大志氏, 江良公宏氏, 大川洋一郎氏, 邊見

和輝氏, 平野友宏氏, 沼田祐布子氏らによる成果をまとめたものであり, 彼らの才知と努力に敬意を表します。

(2007 年 9 月 28 日受理)

文 献

- 1) スピロ骨格の立体選択的合成に関する総説: (a) A. P. Krapcho, *Synthesis*, 1974, 383; (b) M. Sannigrahi, *Tetrahedron*, 55, 9007 (1999)
- 2) Claisen 転位に関する最近の総説: A. M. M. Castro, *Chem. Rev.*, 104, 2939 (2004)
- 3) 単環性ジヒドロピラン系 Claisen 転位の先駆的な研究: G. Büchi, J. E. Powell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3126 (1970)
- 4) 単環性ジヒドロピラン系 Ireland-Claisen 転位の先駆的な研究: S. J. Danishefsky, R. L. Funk, J. F. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6889 (1980)
- 5) 単環性ジヒドロピラン系 Claisen 転位で類似の立体特異性が見出されている: H. Ko, E. Kim, J. E. Park, D. Kim, S. Kim, *J. Org. Chem.*, 69, 112 (2004)
- 6) R. E. Ireland, W. C. Dow, J. D. Godfrey, S. Thaisrivongs, *J. Org. Chem.*, 49, 1001 (1984)
- 7) G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba, P. P. Righetti, G. Tacconi, L. Toma, *Tetrahedron*, 46, 2165 (1990)
- 8) 4 位にシロキシ基を有する系での転位も最近報告されている: L. Morency, L. Barriault, *J. Org. Chem.*, 70, 8841 (2005)
- 9) A. Nakazaki, H. Miyamoto, K. Henmi, S. Kobayashi, *Synlett*, 2005, 1417
- 10) A. Nakazaki, T. Era, Y. Numada, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 62, 6264 (2006)
- 11) Y. Du, X. Lu, *J. Org. Chem.*, 68, 6463 (2003), and references therein
- 12) B. Bozan, T. Ozek, M. Kurkcuoglu, N. Kirimer, K. Baser, C. Husnu, *Planta Med.*, 65, 781 (1999)
- 13) A. D. Wright, H. Wang, M. Gurrath, G. M. König, G. Kocak, G. Neumann, P. Loria, M. Foley, L. Tilley, *J. Med. Chem.*, 44, 873 (2001)
- 14) J. A. Marshall, P. C. Johnson, *J. Org. Chem.*, 35, 192 (1970)
- 15) A. Nakazaki, T. Era, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, in press (2007)
- 16) K. Oesterreich, D. Spitzner, *Tetrahedron*, 58, 4331 (2002)
- 17) A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 36, 42 (2007)
- 18) A. Nakazaki, T. Era, S. Kobayashi, submitted
- 19) C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2003
- 20) 2-アリルオキシインドールの Claisen 転位に関する研究: (a) F. Yamada, Y. Fukui, D. Shinmyo, M. Somei, *Heterocycles*, 35, 99 (1993); (b) T. Kawasaki R, Terashima, K. Sakaguchi, H. Sekiguchi, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.*, 37, 7525 (1996); (c) T. Kawasaki, M. Shinada, D. Kamimura, M. Ohzono, A. Ogawa, *Chem. Commun.*, 2006, 420 and references therein; (d) K. I. Booker-Milburn, M. Fedouloff, S. J. Paknoham, J. B. Strachan, J. L. Melville, M. Voyle, *Tetrahedron Lett.*, 41, 4657 (2000)
- 21) H. Miyamoto, Y. Okawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 2274 (2006)
- 22) Ullmann カップリングに関する総説: (a) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 5400 (2003); (b) K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett*, 2003, 2428; (c) J. R. Dehli, J. Legros, C. Bolm, *Chem. Commun.*, 2005, 973; (d) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.*, 248, 2337 (2004); (e) S. R. Chemler, P. H. Fuller *Chem. Soc. Rev.*, 36, 1153 (2007)
- 23) (a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 6689 (1991); (b) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.*, 63, 7652 (1998)
- 24) P. J. Fagan, E. Hauptman, R. Shapiro, A. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 5043 (2000)
- 25) M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, 4, 973 (2002)
- 26) E. Buck, Z. J. Song, D. Tschäen, P. G. Dormer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.*, 4, 1623 (2002)
- 27) J. Zhu, B. A. Price, S. X. Zhao, P. M. Skoneczny, *Tetrahedron Lett.*, 41, 4011 (2000)
- 28) 銅触媒による C-O カップリングとそれに続く Claisen 転位を行うドミノ反応の先駆的な研究: G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4978 (2003)
- 29) ワンポット Ullmann カップリング/Claisen 転位手法を用いる天然物合成も最近報告されている: (a) C. M. Grisé, G. Tessier, L. Barriault, *Org. Lett.*, 9, 1545 (2007); (b) M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *J. Org. Chem. ASAP*, (2007)
- 30) T. Fukuyama, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7426 (1996)
- 31) H. Miyamoto, Y. Okawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 48, 1805 (2007)
- 32) A. Huang, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 14043 (2004)

PROFILE

中崎敦夫 東京理科大学薬学部・助教 博士 (工学)

〔経歴〕2001 年東京工業大学理工学研究科博士課程修了(1998-2000 年日本学術振興会特別研究員), 2001-03 年米国ハワイ大学博士研究員, 2003 年 4 月より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: nakazaki@rs.noda.tus.ac.jp

小林 進 東京理科大学薬学部・教授 理学博士

〔経歴〕1975 年東京工業大学理工学研究科博士課程(化学専攻)修了。東京大学理学部化学教室, 同薬学部薬品合成化学教室, (財)相模中央化学研究所などを経て, 1995 年 10 月より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: kobayash@rs.noda.tus.ac.jp