

—平成15年度 岐阜薬科大学特別研究費（一般）—

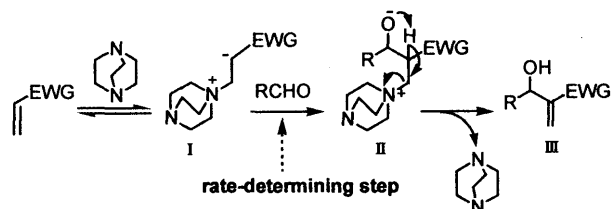
ルイス酸とカルコゲニドの共同作用による新規な 連続ミカエル-アルドール反応の開発と 生物活性化合物創製への展開

岩村 樹 憲

1. 緒 言

タンデム反応の開発は、現在、有機合成化学の分野において急激に進歩している。これまで何百もの有機合成反応が開発されているが、タンデム反応が有機合成において効果的に利用されてきたのはごく最近である。一回の合成操作で幾度もの構造変換を起こすことが可能であり、反応を通してユニークな構造を持つ化合物の合成や反応に優れた選択性を与えることを可能とした。

タンデム反応は多岐に亘るが、近年注目を集めている反応としてタンデム-ミカエル-アルドール反応がある。この反応において、アミンやホスフィンのマイケル付加を経て進行するタンデム-ミカエル-アルドール反応の中で、一度付加したアミンやホスフィンが反応中や精製中に脱離し、アリルアルコールを生成する反応は特に森田-ベイリス-ヒルマン反応と呼ばれている (Scheme 1)。



Scheme 1

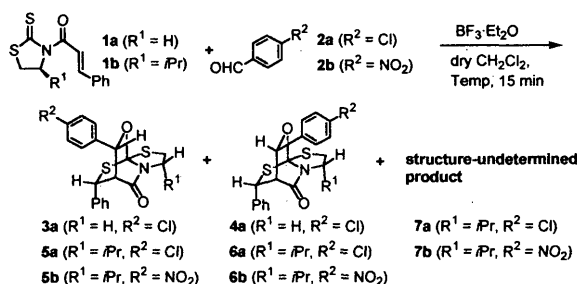
本反応により得られる α -メチレン- β -ヒドロキシカルボニル化合物 (III) は様々な天然、非天然物質の出発物質となっており、¹⁻⁷⁾ 広く有機合成に用いられている。しかしながら、森田-ベイリス-ヒルマン反応は一般的に反応速度が非常に遅いという欠点を有しており、その律速段階 (RDS) はベタイン (I) のアルデヒドへの付加段階であると考えられている。⁸⁾

我々は、 TiCl_4 -カルコゲニドを触媒としたタンデム-ミカエル-アルドール反応を進行させることに成功し、カルコゲノ-ベイリス-ヒルマン反応と命名した。⁹⁾ この反応を触媒するルイス酸としては、 TiCl_4 が特に優れた効果を発揮した。¹⁰⁾ 本反応からは、 α -クロロメチルアルドールが生成し、これはシリカゲル分取薄層クロマトグラフ

イー (PTLC) や塩基で処理すると容易に α -メチレンアルドール (森田-ベイリス-ヒルマン付加物) に変換できる。この反応は 0°C で比較的短時間で反応が終了することから森田-ベイリス-ヒルマン反応の欠点を克服したといえる。

2. 結果・考察

これらのことを背景に、不斉修飾基を持ったカルコゲニドがエノンに分子内ミカエル付加して進行する反応では多不斉中心を連続的に誘導することが可能であると考え、不斉チアゾリジンチオンおよびルイス酸として共役塩基が求核性をもたない $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いて Scheme 2 に示す反応を行ったところ、期待通りメチレンアルドール化合物を得ることに成功した。



Entry	Enone (eq.)	Aldehyde (eq.)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (eq.)	Temp	Products (%Yield)
1	1a (2)	2a (1)	3	rt	3a (31), 4a (58)
2	1a (2)	2a (1)	2	rt	3a (33), 4a (50)
3	1a (1)	2a (2)	3	rt	3a (30), 4a (48)
4	1b (2)	2a (1)	3	0°C	5a (28), 6a (54), 7a (4)
5	1b (2)	2b (1)	3	0°C	5b (41), 6b (43), 7b (4)

Scheme 2

N-cinnamoyl-1,3-thiazolidine-2-thione (1a)と *p*-chlorobenzaldehyde (2a)を用いて反応の条件検討を行った。出発原料とルイス酸のモル当量比を検討したところ、ルイス酸 3 当量存在下、1a (2 当量) と 2a (2 当量) を反応させたときが最も良い結果を与えた (Entry 1)。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を 2 当量に下げると反応性が低下した (Entry 2)。本反応は反応速度が非常に速く、室温、15 分で反応が終了した。続いて、

不斉を有するチオアミド誘導体 *N*-cinnamoyl-4*S*-isopropylthiazolidine-2-thione (1b)を用いて、Entry 1の反応条件下、ジアステレオ選択的な反応を検討した。反応は 0°C、15分で完了したが、ジアステレオマー5-7の混合物が得られ、エノン1aを用いたときと比較して有意なジアステレオ選択性の向上はみられなかった (Entry 4,5)。

生成物の立体構造は、リサイクル HPLC を用いて分離した主生成物6aをX線結晶構造解析することによって決定した。ORTEP図 (Fig. 1)から、6aが三環系の化合物で、橋頭位のの一つが4個のヘテロ原子で置換された非常にユニークな構造をもった化合物であることが判明した。

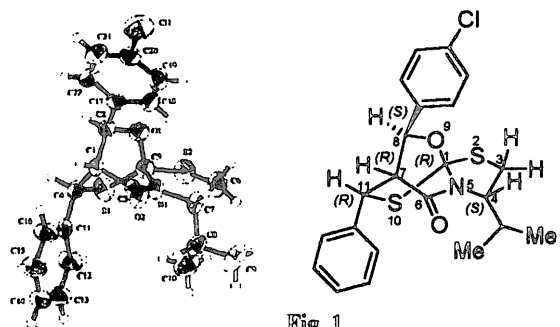
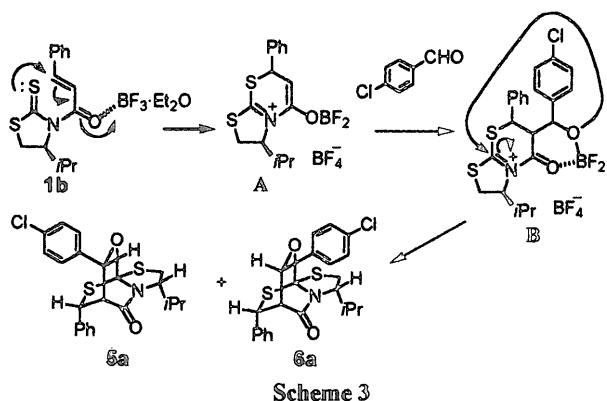


Fig. 1

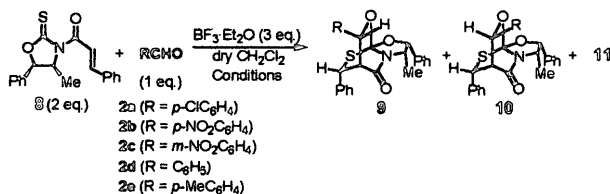
この三環系の化合物の生成機構は、Scheme 3に示した様に考えている。すなわち、始めに*N*-シナモイルチオアミドがBF₃·Et₂O存在下、6-endo-trig環化をし、イミニウムエノラートAを生成する。続いて、ホウ素エノラートがアルデヒドとカップリング反応を起こし、アルドール付加体Bを生成する。Bが分子内で環化し、三環系の化合物を生じる。すなわち、アルデヒド由来のアルコール性水酸化物イオンがイミニウム炭素に求核攻撃することにより三環系の化合物へと変換される。



Scheme 3

このユニークなタンデム-ミカエル-アルドール反応について更に高いジアステレオ選択性を発現する不斉補助基を求め、種々のチアゾリジン-2-チオンやオキサゾリジン-2-チオンを合成し、それらを用いた反応を検討した結果、*N*-cinnamoyl-4*S*-methyl-5*R*-phenyloxazolidine-2-thione (8)を不斉補助基として選択したとき、好結果が得られた。

-78°C、25時間で反応を行ったところ、9のみが選択的に得られたが、化学収率が27%と低かった (Entry 1)。^{-40°C}で反応を行ったところ、ジアステレオマー10bが少量生成したが、高ジアステレオ選択性を保ったまま化学収率は93%まで上昇した (Entry 2)。同条件下で *p*-chlorobenzaldehyde (2a)や *m*-nitrobenzaldehyde (2c)との反応を行い、高化学収率、高ジアステレオ選択的に生成物9c、9aが得られた (Entries 3,4)。Benzaldehyde (2d)や *p*-tolualdehyde (2e)との反応は速度が遅く、0°C、1時間で中程度の化学収率で生成物を与えた (Entries 5,6)。特に2dの場合、ジアステレオ選択性は低下した (Scheme 4)。



Entry	Aldehyde	Conditions	Products	
			% Yield ^[a]	Ratio of 9 : 10 : 11 ^[b]
1	2b	-78 °C, 25 h	27	100 : 0 : 0
2	2b	-40 °C, 24 h	93	94 : 6 : 0
3	2c	-40 °C, 24 h	85	95 : 5 : 0
4	2a	-40 °C, 24 h	71	86 : 7 : 7
5	2d	0 °C, 1 h	67	71 : 0 : 29
6	2e	0 °C, 1 h	59	92 : 0 : 8

[a] Mixture of diastereoisomers.

[b] Structure of 11 could not be determined.

Scheme 4

3. 結論

ルイス酸触媒と不斉補助基を持った環状カルコゲニドを出発点とする連続ミカエル-アルドール反応から3連続不斉誘導された橋頭位炭素に4個のヘテロ原子が置換したユニークな不斉三環系化合物を得た。これらについて現在各種の生物活性を検討している。

4. 参考文献

- Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1983, 22, 795-797.
- Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta*, 1991, 74, 1213-1220.
- Basavaiah, D.; Hyma, R. S.; Padmaja, K.; Krishnamacharyulu, M. *Tetrahedron*, 1999, 55, 6971-6976.
- Hoveyde, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.*, 1993, 93, 1307-1370.
- Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4697-4706.
- Familoni, O. B.; Kaya, P. T.; Klass, P. J. *Chem. Commun.*, 1998, 2563-2564.
- Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 2151-2161.
- Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron*, 1992, 48, 6371-6384.
- Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S. *Chem. Commun.*, 1998, 197-198.
- Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Tetrahedron*, 1998, 54, 11813-11824.