

—総説—

カルコゲン官能基を有する α, β -不飽和カルボニル化合物と求電子剤の連結反応

片岡 貞

要約: 分子内にカルコゲニド、チオアミドなどの官能基とエノン残基をもつ化合物がルイス酸によって閉環し、同時に発生したエノラートイオンが求電子剤と反応する新しい型の連続マイケル-アルドール反応を開発した。1-[2-(Methylchalcogeno)phenyl]propenone とアルデヒドの反応は $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下進行し、反応混合物を Et_3N で後処理すると、Morita-Baylis-Hillman 型付加物を好収率で与えた。本反応では求電子剤としてケトン、 α -ジケトン、 α -オキソエステルなども反応した。3-Cinnamoyl-1,3-oxazolidine-2-thione とアルデヒドとの反応からは、4つのヘテロ原子と結合した橋頭位炭素をもつ三環系化合物が得られた。この反応に光学活性チオンを用いると、4つの不斉点が一挙に構築された。三環系生成物は加水分解、S-メチル化後、 NaBH_4 で還元して、不斉点が3つ連続した1,3-ジオールに誘導した。

索引用語: 連続反応、マイケル-アルドール反応、電子不足アルケン、求電子剤、不斉合成、Morita-Baylis-Hillman 型付加物

One-pot Coupling of α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds Bearing a Chalcogen Group and Electrophiles Using a Lewis Acid

Tadashi KATAOKA

Abstract: A new tandem Michael-aldol reaction of enones bearing a chalcogenide or a thioamide group with electrophiles was developed. Reactions of 1-[2-(methylchalcogeno)phenyl]propenones with electrophiles gave α -(α -hydroxyalkyl)enones (Morita-Baylis-Hillman adducts) after the work-up of the reaction mixture with Et_3N . Electrophiles not only aldehydes but also α -diketones and α -keto esters were reactive to the reactions. Tricyclic compounds with a bridgehead bound to four heteroatoms were obtained from the reactions of 3-cinnamoyl-1,3-oxazolidine-2-thiones with aldehydes. Four stereocenters were simultaneously formed when an optically active thione was used. Tricyclic products were led to 1,3-diols bearing three consecutive stereocenters using acid hydrolysis, S-methylation and reductive removal of the chiral auxiliary.

Keyphrases: tandem reaction, Michael-aldol reaction, electron deficient alkene, electrophile, asymmetric synthesis, Morita-Baylis-Hillman adduct

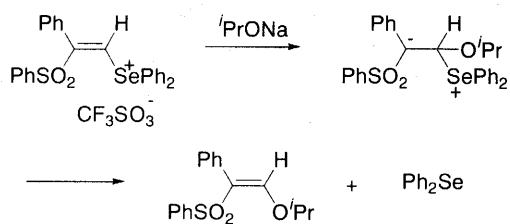
1. 緒言

電子不足アルケンとアルデヒドからアリルアルコールを生成する反応は、1968年トリブチルホスフィンなどの3級ホスフィンを用いて森田が最初に発見し、その後、Baylis-Hillmanによって3級アミンを用いた反応が展開されたことから、Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応と呼ばれ

ている。¹⁾この反応は β 位に電子求引基、アリル位に水酸基などの官能基をもつ有用なビルディングブロックとなるアルケンを与えることから、広く有機合成に利用されている。一般的には3級アミンである diazabicyclo[2.2.2]-octane (DABCO) が触媒として最も汎用されているが、穏やかな反応条件下では、反応速度が非常に遅いという欠点を有している。この欠点を克服するために、高压反応、²⁾

超音波照射,³⁾ルイス酸の使用⁴⁾など様々な検討がこれまでにこなされてきている。ルイス酸を使用するとルイス酸がアミンと塩を形成することから、反応に不利であると報告されてきたが、^{4c, d)} LiClO_4 , ^{4e)} CaSO_4 , ^{4f)} ランタノイド系ルイス酸^{4g-i)} などの有効性が報告されてきている。

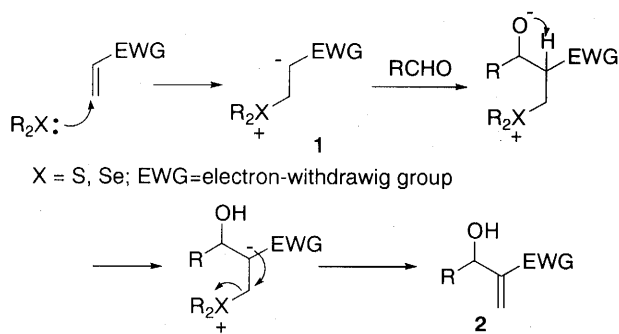
我々はビニルセレンニウム塩の反応性を研究する過程で、Scheme 1 に示す反応を見出した。⁵⁾



Scheme 1

この反応の機構の一つとして、イソプロポキシドのビニル基へのマイケル型付加、発生したベタイン中間体の β 脱離を経てビニルエーテルとセレニドを与える付加-脱離機構が考えられる。

ここで、仮に付加-脱離機構の逆反応、すなわち、カルコゲニドが電子不足アルケンへマイケル付加してベタイン $\mathbf{1}$ が生成する反応が進行すると仮定すれば、反応系内にアルデヒドを存在させることによってベタイン $\mathbf{1}$ がアルデヒドに付加し、水素移動、 β -脱離を経てカルコゲニドを再生するとともに、アリルアルコール $\mathbf{2}$ を与える反応が考えられる (Scheme 2)。この反応は正に MBH 反応のカルコゲニド版と言える。

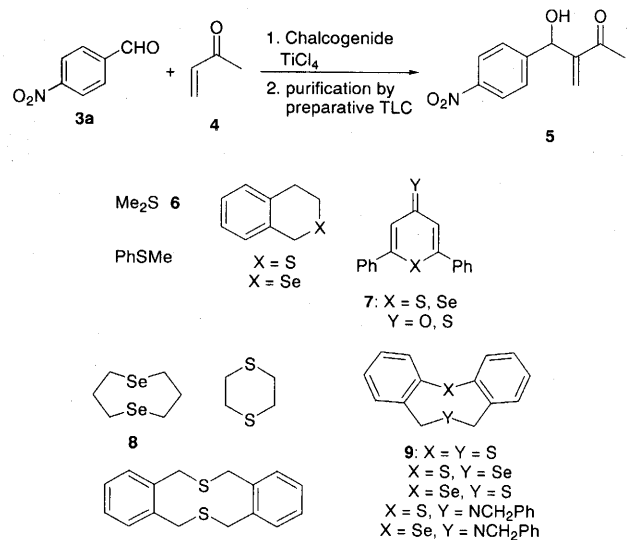


Scheme 2

この考えに基づき、硫黄又はセレン化合物 (カルコゲン化合物) を求核剤とする MBH 反応あるいは連続マイケル-アルドール反応の開発を目指して、以下の研究をスタートさせた。

2. カルコゲニド-ルイス酸を用いる電子不足アルケンとアルデヒドの反応

我々はこの反応に TiCl_4 -カルコゲニド触媒を使用することにより、反応を進行させることに成功し、chalcogeno-MBH 反応と命名した。⁶⁾ この反応を触媒するルイス酸は AlCl_3 , AlEtCl_2 , BBr_3 , BCl_3 , TiCl_4 などであるが、 TiCl_4 が特に優れた効果を発揮した。^{7, 8)}



Scheme 3

カルコゲニドとしては、メチルスルフィド $\mathbf{6}$ をはじめ、Scheme 3 に示す環状カルコゲニドが使用可能である。安定な芳香族 6π カチオン中間体 $\mathbf{10}$ を生成でき、なおかつ、 $\mathbf{10}$ がよい脱離能を有することから、チオピロンやセレンピロン $\mathbf{7}$ は有効なカルコゲニドである。⁹⁾ また、1,5位にヘテロ原子を持つシクロオクタン類 $\mathbf{8}$, $\mathbf{9}$ は渡環相互作用によるヘテロ原子渡環相互作用によって超原子価中間体 $\mathbf{11}$ を生成して、スルホニウム塩が安定化されるため、高収率で生成物を与える (Fig. 1)。⁷⁾

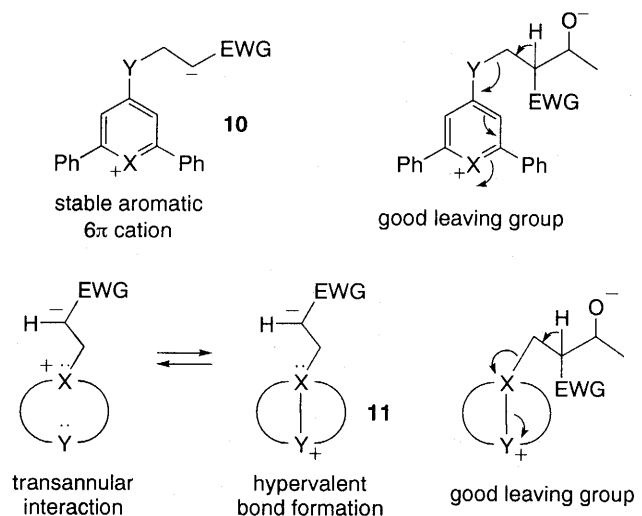
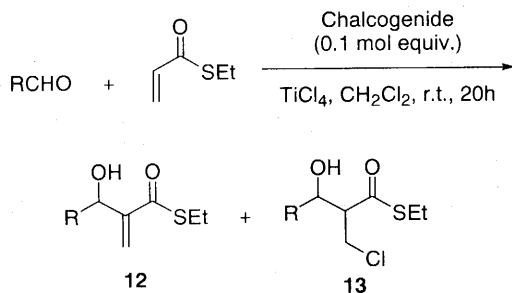


Fig. 1. Expected intermediates for chalcogenides 7-9

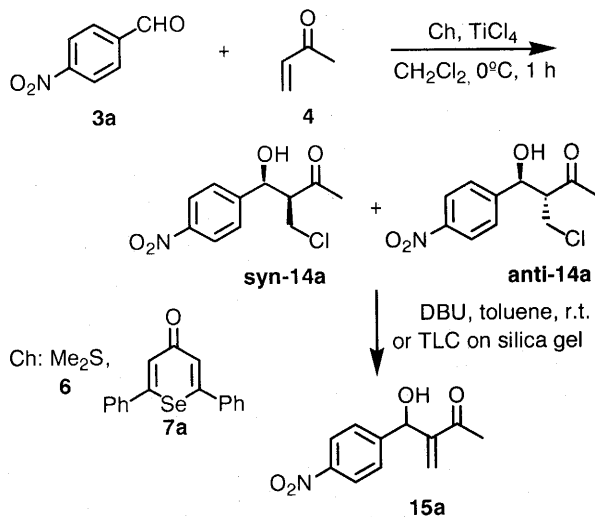
本反応は、 β 位に置換基を持つエノン、アクリロニトリル、アクロレインなど様々な電子不足アルケンに適用できる。⁷⁾ また、アルデヒドとしては芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドのみならず、オキソエステルにも適用できる。¹⁰⁾ Chalcogeno-MBH 反応では 0°C、1 時間で多くの反応が終了することから、MBH 反応の最大の欠点を克服したと言える。

我々がこの反応をアクリル酸チオエステルに適用したところ、 α -methylene aldol **12** と α -chloromethyl aldol **13** が得られた (Scheme 4)。¹¹⁾



Scheme 4

予期していなかったクロロメチル誘導体 **13** の生成が確認されたことから、他の反応からもクロロメチル誘導体得られるのではないかと、*p*-nitrobenzaldehyde **3a** と 3-buten-2-one **4** の反応について詳細な再検討を行った (Scheme 5)。¹²⁾



Scheme 5

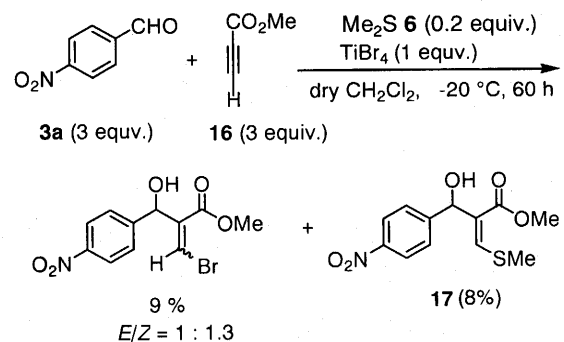
得られた粗反応生成物を分取 TLC の代わりにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製したところ、 α -methylene aldol 生成物 **15a** は殆ど得られず MBH 型生成

物に塩化水素が付加した化合物 **14a** を収率 95% (*syn:anti*=3:1 のジアステレオマー混合物) で得た。 α -Chloromethyl aldol 体の *syn-anti* 異性体はリサイクル HPLC (ポリスチレンゲルを担体とし、クロロホルムで溶出) を用いて分離した。 α -Chloromethyl aldol **14a** の立体構造は主生成物を X 線結晶解析して、*syn* 体であることを決定した。

α -Chloromethyl aldol **14a** を 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) と処理すると、定量的に α -methylene aldol **15a** に変換された。また、単離した **14a** をシリカゲル分取 TLC を用いて処理すると、分取 TLC 上で脱塩化水素が起こり、 α -methylene aldol **15a** に変換することも確認した。 α -クロロメチル体 **14a** の生成について種々の実験を行った結果、¹²⁾ この反応においてカルコゲニドは活性アルケンにマイケル付加するのではなく、 TiCl_4 と相互作用して、塩素原子がアルケンにマイケル付加するのを助けていることが分かった。すなわち、カルコゲニド- TiCl_4 を用いるエノンとアルデヒドの反応は、塩化物イオンがエノンにマイケル付加して始まる連続的マイケル-アルドール反応であり、 TiCl_4 のみを用いるエノンとアルデヒドの反応¹³⁾ や 4 級アンモニウムハライド- TiCl_4 を用いる反応¹⁴⁾ と本質的に同じ反応であった。この結果を踏まえて、我々は MBH 反応を適用できない電子不足アセチレンとアルデヒドの反応を行ったところ、 α -halomethylene aldol が収率良く得られた。¹⁵⁾

カルコゲニド- TiCl_4 を用いるエノンとアルデヒドの反応は、予期せぬ結果を与えたので、研究の原点に戻り、カルコゲニドが電子不足アルケンにマイケル付加して始まる連続的マイケル-アルドール反応を開発すべく、再度計画を練り直した。

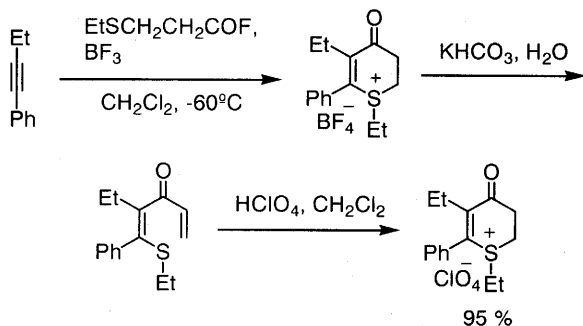
カルコゲニド- TiCl_4 を用いる連続マイケル-アルドール反応を進める過程で、 TiBr_4 存在下、プロピオール酸メチル **16** と *p*-nitrobenzaldehyde **3a** とを反応させると、低収率ながら β -メチルチオアクリル酸メチル **17** が得られた (Scheme 6)。¹⁵⁾



Scheme 6

種々実験を行った結果、化合物 **17** はスルフィド **6** がアルケンにマイケル付加をし、引き続きアルデヒドとアルドール反応を起こして生成したことが分かった。

一方、Nenajdenko らは別の観点から、 β -sulfanylenone にルイス酸を作用させると分子内環化反応が進行することを報告している (Scheme 7)。¹⁶⁾



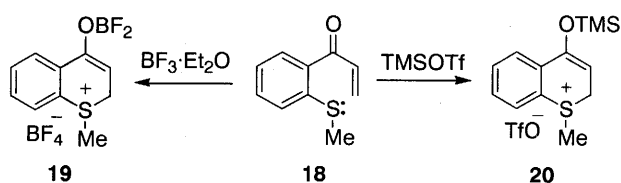
Scheme 7

これらの反応から推察して、スルフィドがエノンにマイケル付加して進行する連続マイケル-アルドール反応は起こりうると考え、カルコゲニドが分子内で電子不足アルケンにマイケル付加できるような化合物を合成し、アルデヒドとの反応を検討した。

3. カルコゲニド-エノンとカルボニル化合物の

chalcogeno-Morita-Baylis-Hillman 反応

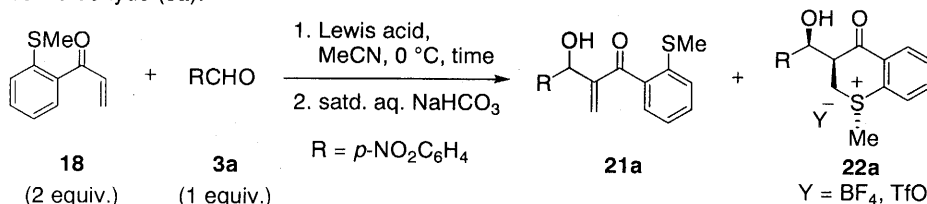
初めに、1-[2-(methylsulfanyl)phenyl]propenone **18** がルイス酸存在下、分子内でマイケル付加するかどうかを確認するため、重アセトニトリル中、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と **18** を反応させ、そのまま $^1\text{H-NMR}$ 測定を行い、 $\delta = 3.90$ (dd, $J = 5.0$ and 18.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.39 (dd, $J = 2.0$ and 18.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.27 (dd, $J = 2.0$ and 5.0 Hz, 1 H, 3-H) に吸収を示すスペクトルを得た。¹⁷⁾ このスペクトルは、スルフィド-エノン **18** と TMSOTf から調製した TMS エノールエーテル **20** のスペクトルと良い一致を示した。この結果から、スルフィド-エノン **18** と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を反応させると、分子内でマイケル付加が進行し、エノラート **19** を生成することが明らかとなった (Scheme 8)。



Scheme 8

そこで、スルフィド-エノン **18** と *p*-nitrobenzaldehyde **3a** を用いてルイス酸の検討を行った (Table 1)。Schemes 3-5 に記した反応では、使用したルイス酸 TiX_4 から発生したハロゲン化物イオン X^- が求核的にエノンを攻撃したので、本反応では求核性の低いアニオンを発生するルイス酸を用いた。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応溶液に注ぎ込む方法でクエンチした。反応は $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の

Table 1: Lewis acids for reactions of 1-[2-(methylsulfanyl)phenyl]propenone (**18**) with *p*-nitrobenzaldehyde (**3a**).



Entry	Lewis acid (equiv.)	Time	Products (%Yield)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1)	2 h	21a (24), 22a (34)
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2)	1 h	21a (45), 22a (26)
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3)	45 min	21a (31), 22a (22)
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1)	24 h ^[a]	21a (42), 22a (29)
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{LiBF}_4$ (1 : 1)	2 h	21a (10)
6	TfO_4 (2)	2 h	21a (33)
7	$\text{Yb}(\text{TfO})_3$ (2)	2 h	21a (21), 22a (42)
8 ^[b]	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2)	1 h	21a (75)

[a] The reaction was conducted at rt.

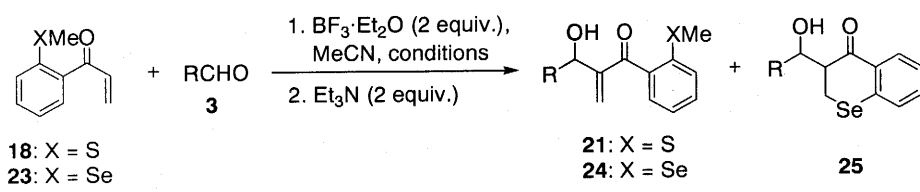
[b] The reaction was quenched with Et_3N (2 equiv.) instead of satd. aq. NaHCO_3 .

量を3モル当量まで増やすにつれて加速され、反応時間は短縮された。反応を室温で、24時間行ったところ、MBH型生成物 **21a** の収率は上昇し、スルホニウム塩 **22a** の収率は低下した (Entry 4)。得られたスルホニウム塩 **22a** の立体化学は後述する。BF₃·Et₂O-LiBF₄ (1:1) や TiF₄ を用いて同様に反応を行ったが、MBH型生成物 **21a** を低収率で与えるのみであった (Entries 5, 6)。Yb(OTf)₃ を用いた反応からは付加体 **21a** (21%) とスルホニウム塩 **22a** (42%) が得られた (Entry 7)。また、LiClO₄ あるいは Al₂(SO₄)₃ を用いた反応からは付加体は得られなかった。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の代わりに、2当量のトリエチルアミン

を反応溶液に加えて反応を停止させたところ、メチレンアルドール体 **21a** の収率は75%にまで上昇した (Entry 8)。

最もよい結果を与えた条件下 (Table 1, Entry 8) で、種々のアルデヒドを用いて反応を行った (Table 2)。ベンズアルデヒド **3d** とヒドロシナムアルデヒド **3e** を用いた反応は、アルデヒドが消失するまで反応時間を延長した。スルフィド-エノン **18** の反応からは、良好な収率で MBH 型生成物 **21** が得られ (Entries 1-4)、セレニド-エノン **23** と芳香族アルデヒド **3a-b** を用いた反応からは、MBH型生成物 **24a-b** とセレノクロマノン **25a-b** が得られた (Entry 6)。

Table 2: Reaction of 1-[2-(methylchalcogeno)phenyl]propenones **18** and **23** with aldehydes **3**.



Entry	Chalcogenide-enone	Aldehyde 3	Conditions	Products (% Yield)
1	18	R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (3b)	0 °C, 2 h	21b (73)
2	18	R = <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ (3c)	0 °C, 2 h	21c (75)
3	18	R = C ₆ H ₅ (3d)	0 °C, 2 h then rt, 3 h	57d (60)
4	18	R = PhCH ₂ CH ₂ (3e)	0 °C, 2 h then rt, 3 h	57e (70)
5	23	R = <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (3a)	0 °C, 2 h	24a (75), 25a (16, <i>syn/anti</i> =95:5)
6	23	R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (3b)	0 °C, 2 h	24b (69), 25b (20, <i>syn</i> only)

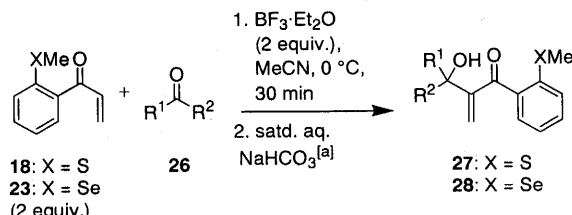
MBH反応には、アルデヒドの他に種々のカルボニル化合物が用いられている。¹⁾ ケトンでは電子不足アルケンと高圧下でのみ反応することが報告されているが、本反応には特殊な装置を必要とする。¹⁸⁾ また、フッ素によって活性化されたケトンやエノール化しないα-ジケトンを用いた MBH 反応の例は報告されているが、¹⁹⁾ エノール化するα-ジケトンを用いた例は報告されていない。¹⁾ α-オキソエステルは、反応性の高い求電子剤であり、アクリロニトリル、アクリル酸エステル、3-buten-2-one などの反応に用いられている。^{10a, 20)} しかし、これらの反応が進行するには電子不足アルケン、α-オキソエステル、触媒の相性が重要である。^{10a, 20a)}

ホウ素エノラートは温和な条件でカルボニル化合物と反応してβ-ヒドロキシケトン誘導体を生成することが知られている。²¹⁾ Chalcogeno-MBH 反応の中間体がホウ素エノラートであることから、カルコゲニド-エノンと種々のカルボニル化合物との反応を行った。

初めに、*p*-nitroacetophenone **26a** とスルフィド-エノン **18** を用い、アセトニトリル中、0 °C、30 分間反応を行い、

トリエチルアミン又は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込んで処理した。いずれの方法でも、MBH 型生成物

Table 3: Reaction of 1-[2-(methylchalcogeno)phenyl]propenones **18** and **23** with ketones **26**.



Entry	Chalcogenide-enone	Ketone 26	Product (% Yield)
1 ^[b]	18	R ¹ = <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ , R ² = Me (26a)	27a (47)
2	23	26a	28a (50)
3	18	R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = Me (26b)	27b (19)
4	23	26b	28b (26)
5	18	R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅ (26c)	27c (56)
6	23	26c	28c (53)

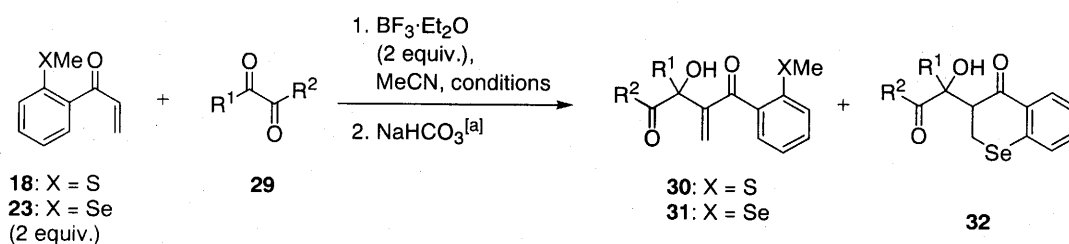
[a] The reaction mixture was poured into an NaHCO₃ solution.

[b] Et₃N (2 equiv.) was used instead of an NaHCO₃ solution.

27a の収率は殆んど変わらなかった (Table 3, Entry 1)。セレニド-エノン **23** を用いて同条件下反応を行ったところ、付加体 **28a** が収率 50% で得られた (Entry 2)。ベンゼン環に電子求引性基をもたないアセトフェノン **26b** では、

低収率でしか付加体 **27b**, **28b** が得られなかった (Entries 3 and 4)。シクロヘキサノン **26c** の反応からは、中程度の収率で付加体 **27c**, **28c** が得られた (Entries 5 and 6)。

Table 4: Reaction of 1-[2-(methylchalcogeno)phenyl]propenones **18** and **23** with α -dicarbonyl compounds **29**.



Entry	Chalcogenide-enone	α -Dicarbonyl compound 29	Conditions	Products (% Yield)
1 ^[b]	18	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (29a)	0 °C, 2 h	30a (41)
2 ^[b]	23	29a	0 °C, 2 h	31a (4)
3	18	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (29b)	0 °C, 1 h	30b (29)
4	23	29b	0 °C, 1 h	31b (24)
5	18	$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{OEt}$ (29c)	rt, 2 h	30c (70)
6	23	29c	rt, 2 h	31c (74), 32c (2) ^[c]
7	18	$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{OMe}$ (29d)	rt, 2 h	30d (37)
8	23	29d	rt, 2 h	31d (29), 32d (6) ^[c]

[a] The reaction mixture was poured into an excess of an NaHCO_3 solution.

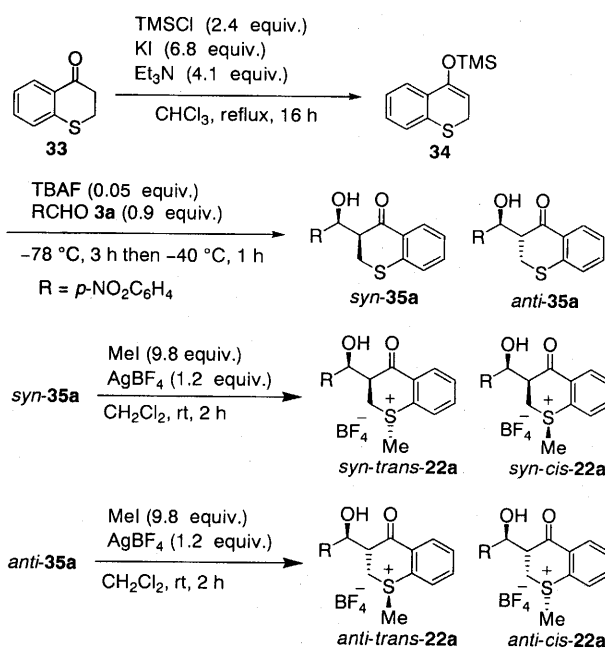
[b] $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 equiv.) was used.

[c] Only one diastereoisomer was obtained, but the stereostructure was not determined.

次に、求電子剤として α -ジケトンや α -オキソエステルを用いる実験を行った (Table 4)。 α -ジケトン **29a** とスルフィド-エノン **18** 又はセレン誘導体 **23** の反応からは、MBH 型生成物 **30a** 又は **31a** を中程度~低収率で得た (Entries 1 and 2)。 α -ジケトン **29b** を用いた反応からは付加体 **30b** と **31b** が低収率でしか得られなかったが (Entries 3 and 4)、この反応は、温和な条件でエノール化する α -ジケトンを用いて MBH 反応が進行した初めての例である。Ethyl pyruvate **29c** と 3-buten-2-one との反応は、従来の MBH 反応では、付加生成物が得られないことが報告されている。^{10a)} スルフィド-エノン **18** 又はセレニド-エノン **23** を用いて反応を行ったところ、良好な収率で付加体 **30c** と **31c** が得られた (Entries 5 and 6)。

Benzoylformate **29d** の反応からは低収率で付加体 **30d** と **31d** が得られた (Entries 7 and 8)。セレニド-エノン **23** と α -オキソエステル **29c-d** を用いた反応からは、セレンクロマノン **32c-d** が少量の副生成物として得られた (Entries 6 and 8)。

Table 1 で得られたスルホニウム塩 **22a** の立体構造を決定するために、Scheme 9 に示す方法で別途合成を行った。

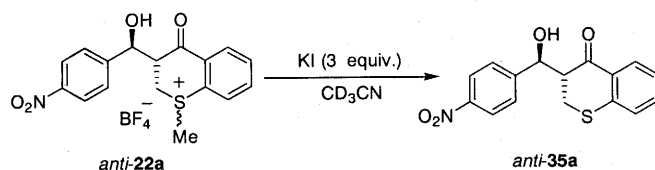


Scheme 9

Thiochroman-4-one **33** はシリルエノールエーテル **34** とし、*p*-nitrobenzaldehyde **3a** とアルドール反応を行い、3-(α -hydroxybenzyl)thiochromanone **35a** をシン、アンチの混合物 (*syn/anti* = 4:1) として得た。シン、アンチの混合物はリサイクル HPLC で分離した。*Syn-35a* を MeI/AgBF₄ でメチル化し、2 種類のスルホニウム塩 **22a** (*syn-cis-22a/syn-trans-22a* = 3:1) の混合物を得た。

スルホニウム塩 **22a** のメチル基と 3 位置換基の立体構造は、NOE 差スペクトル実験によって決定した。*Syn-trans-22a* は、メチル基と 3 位プロトンの間に 6% の NOE 強度の増加が観測されるが、*syn-cis-22a* は、メチル基と 3 位プロトンの間に NOE は観測されず、2 位プロトンの一つと、メチル基の間に 5% の NOE 強度の増加が観測された。*Syn-trans-22a* は、¹H-NMR スペクトル [(CD₃CN): δ = 3.10 (s, 3 H, SMe), 5.79 (dd, *J* = 3.0 and 4.0 Hz, 1 H, benzylic H)] を示し、*syn-cis-22a* は、¹H-NMR スペクトル [(CD₃CN): δ = 3.29 (s, 3 H, SMe), 5.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, benzylic H)] を示した。これらの結果から、*syn-trans-22a* のメチル基はアキシャル位、*syn-cis-22a* のメチル基はエクアトリアル位になっていることが明らかとなった。また、*syn-cis-22a* のメチル基とベンジル位プロトンの化学シフト値は、*syn-trans-22a* のメチル基とベンジル位プロトンの化学シフト値と比較して低磁場シフトしているが、その理由は今のところ明らかでない。

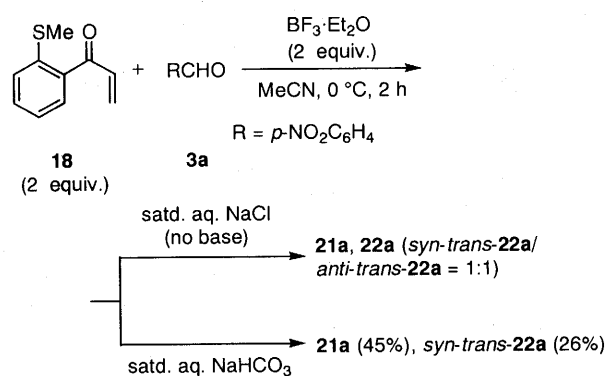
anti-35a を同様な条件でメチル化したところ、2 種類のスルホニウム塩 **22a** (*anti-cis-22a:anti-trans-22a* = 1:1) の混合物が得られた。どちらの異性体もスルホニウム塩 *syn-22a* と化学シフト値やカップリング定数が類似していたが、メチル基と 3 位プロトンの間に NOE は観測されなかった。そこで、スルホニウム塩 *syn-22a* のメチル基とベンジル位プロトンの化学シフト値を参考に、メチル基と 3 位プロトンの立体配置を決定した。すなわち、¹H-NMR スペクトルにおいて、メチル基とベンジル位プロトンの化学シフト値が共に、低磁場シフトしている化合物を *anti-cis-22a*、高磁場シフトしている化合物を *anti-trans-22a* とした。驚くべきことに、アンチスルホニウム塩 *anti-22a* のベンジル位水素のカップリング定数 (*J* = 2.4, 3.9 Hz) は小さく、シン体のカップリング定数の値に近い値を示したが、**22a** をヨウ化カリウムで脱メチル化 (Scheme 10) して得られた生成物のカップリング定数 (*J* = 8.3 Hz in CDCl₃) は大きく、別途合成した *anti-35a* のカップリング定数と一致した。そこでカップリング定数の変化が溶媒の影響ではないかと推測し、アルドール体 **35a** のシン体とアンチ体をそれぞれ、CD₃CN 中で ¹H-NMR スペクトルを測定した。¹H-NMR (CDCl₃): *syn-35a*: δ = 5.83 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, benzylic H); *anti-35a*: δ = 5.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, benzylic H); (CD₃CN): *syn-35a*: δ = 5.68 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H, benzylic H); *anti-35a*: δ = 5.30 (dd, *J* = 4.0 and 6.0 Hz, 1 H, benzylic H)。こ



Scheme 10

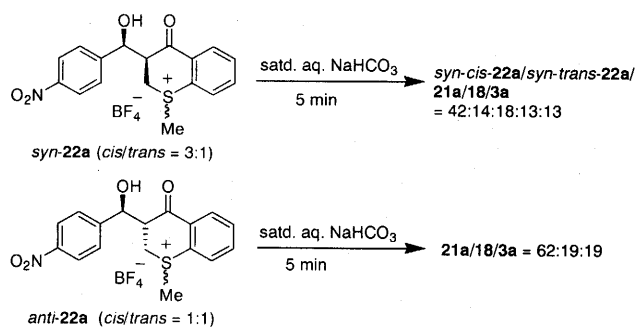
れらのデータから、CDCl₃ と CD₃CN 中ではアルドール部位の水酸基とカルボニル基の水素結合の様子が異なり、その結果、化学シフト値やカップリング定数に違いが生じることが明らかとなった。

反応機構を解明するために、スルフィド-エノン **18** と *p*-nitrobenzaldehyde **3a** の反応を行い、スルホニウム塩 **22a** を単離するとともに、Scheme 9 で合成した **22a** の異性体を用いて種々の検討を行った。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理したところ、MBH 型生成物 **21a** (45%)、*syn-trans-22a* (26%) が得られた (Scheme 11)。一方、反応混合物を飽和食塩水で処理したところ、付加体 **21a**、スルホニウム塩 **22a** (*syn-trans-22a/anti-trans-22a* = 1:1) が得られた。



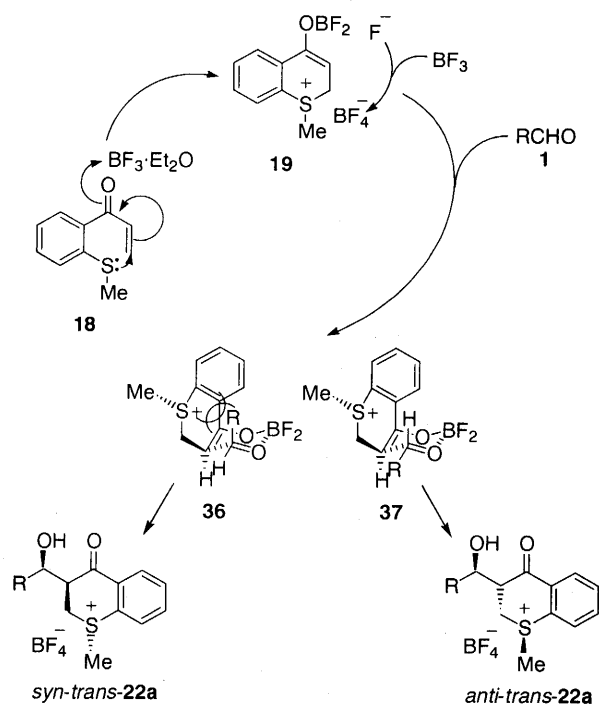
Scheme 11

次に、スルホニウム塩 **22a** の異性体の反応性の違いを見出すべく、スルホニウム塩 **22a** と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の反応を行った。シンのスルホニウム塩 **22a** (*syn-cis-22a/syn-trans-22a* = 3:1) を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理したところ、 α -methylenealdol 体 **21a**、スルホニウム塩 **22a**、*p*-nitrobenzaldehyde **3a** とスルフィド-エノン **18** とともに未反応の *syn-22a* が得られた (Scheme 12)。一方、アンチのスルホニウム塩 **22a** (*anti-cis-22a/anti-trans-22a* = 1:1) を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理したところ、 α -methylenealdol 体 **21a**、*p*-nitrobenzaldehyde **3a** とスルフィド-エノン **18** が得られ、未反応の *anti-22a* は回収できなかった。これらの結果から、アンチのスルホニウム塩 *anti-22a* は、シンのスルホニウム塩 *syn-22a* より、 β 脱離を起こしやすいこと、並びに β 脱離と競合して、レトロアルドール反応が起こることが明らかとなった。



Scheme 12

これらの結果を基に、chalcogeno-MBH 反応の反応機構を次のように考察した (Scheme 13)。BF₃·Et₂O がスルフィド-エノン **18** のカルボニル基に配位し、エノン部分が活性化されることで、カルコゲニドの分子内マイケル付加が進行し、ホウ素エノラート **19** が生成する。ジアステレオ選択性はホウ素エノラート **19** とアルデヒド **3** が反応する段階で発現すると考えられる。アルデヒドの R 基がエクアトリアル位である遷移状態 **37** は、アルデヒドの R 基がアキシャル位である遷移状態 **36** より立体的反発が少なく有利であり、アンチのスルホニウム塩 *anti-22a* が優先的に

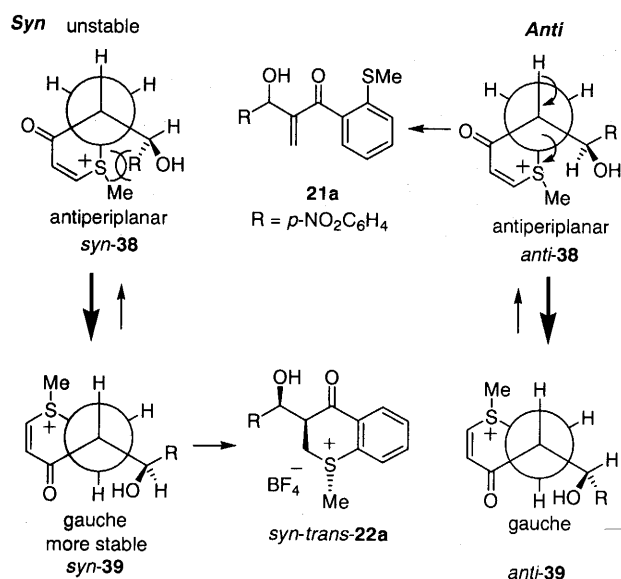


Scheme 13

生成する。アルデヒド **3** がエノラート **19** に接近するとき、カルコゲン原子上のメチル基は、アルデヒドとの立体障害を避けるため、アルデヒドと反対側の配置、すなわちトランス配置をとる。シン、アンチのスルホニウム塩の塩基に対する反応性の違いは Scheme 14 のように説明できる。

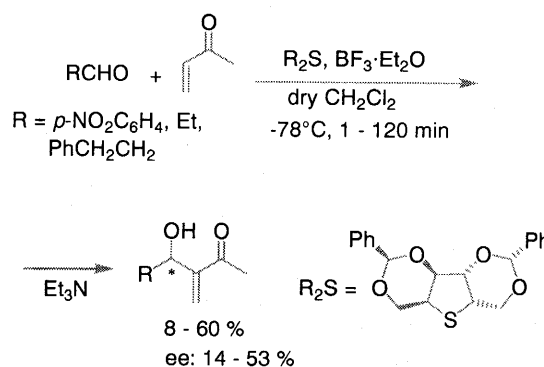
ゴーシュ配座 **39** はシン体、アンチ体共に、hydroxy-

benzyl 基がエクアトリアル位を占めており、アキシャル位を占めている配座 **38** よりも安定である。β脱離は、3位水素と C(2)-S 結合がアンチペリプラナーとなる配座 **38** を経て起こる。*Anti-38* の非共有電子対とベンジル位水素の立体障害は、*syn-38* の非共有電子対と R 基の立体障害よりも小さいため、*anti-38* の方がアンチペリプラナー配座をとり易く、*anti-22a* は *syn-22a* よりもβ脱離を受けやすい。このような理由によって、スルフィド-エノン **18** と *p*-nitrobenzaldehyde **3a** を用いた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理すると、アンチのスルホニウム塩 *anti-22a* は得られてこなかったであろう。



Scheme 14

以上の検討結果から、我々は BF₃·Et₂O 存在下、カルコゲニドの分子内マイケル付加を開始反応としたタンデム反応である chalcogeno-MBH 反応の開発に成功した。本反応は、温和な条件でアセトフェノンやシクロヘキサノンのようなフッ素で活性化されていないケトン並びにジアセチルや ethyl pyruvate のようなエノール化する α -ジカルボニル化合物にも適用できることを明らかにした。



Scheme 15

最近、Walsh らは我々と同様に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ をルイス酸とし、不斉テトラヒドロチオフェンを用いた分子間 chalcogeno-MBH 反応を報告した。²²⁾ この反応では、ルイス酸として 1.5 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、1.2 当量のスルフィドを用い、反応混合物はトリエチルアミンで処理している。我々が行った Schemes 3-5 の反応の場合とは異なる条件下で、彼らはスルフィドが Michael 付加して始まる不斉連続反応を成功させた (Scheme 15)。

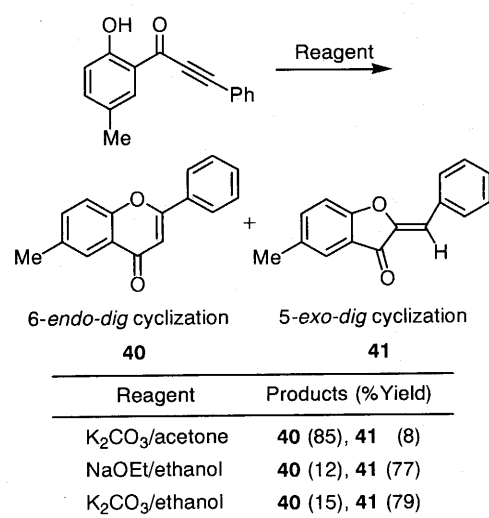
次に、カルコゲニド-エノンの代わりにカルコゲニド-イノン合成し、アルデヒドとの反応を行えば、3-ヒドロキシアルキルカルコゲノクロメン-4-オンが合成できるだろうと考え検討を行った。

2 位に置換基をもつクロメン-4-オンの 3 位の修飾は、LDA で 3 位プロトンを引き抜きリチオ化した後、種々の求電子剤と反応させることによって行われている。²³⁾ しかし、この方法を 2 位無置換クロメン-4-オンに適用すると、開環反応が進行してエチルケトンが生成し、クロメン-4-オンの 3 位の修飾ができない。²⁴⁾ 3-(Hydroxymethyl)chromen-4-ones や 3-(α -substituted benzyl)chromen-4-ones の合成報告例²⁵⁾はあるが、これらは一般性に欠けるため、カルコゲニド-イノンを用いた反応が予想通り進行すれば、2 位に置換基のない 3-(hydroxyalkyl)chalcogenochromene-4-one の合成法として有用な反応となるだろう。

本反応の最初の段階は、6-endo-dig 環化を経た分子内マイケル反応であり、この環化反応は Baldwin 則の観点からも興味深い。カルコゲニド-イノンの環化様式を Baldwin 則によって予測すると、6-endo-dig 環化と 5-exo-dig 環化の 2 通りが考えられる。アセトン中、炭酸カリウムを用いた 1-(2-hydroxyaryl)-3-phenylpropynones の環化反応は、優先的に 6-endo-dig 環化を経由して flavones 誘導体 **40** を主生成物として与えるが、エタノール中、炭酸カリウムを塩基とした場合の環化反応は、優先的に 5-exo-dig 環化を経由して、(Z)-aurones 誘導体 **41** を主生成物として与える (Scheme 16)。

²⁶⁾ 斎藤らは、塩基性条件下、1-(2-hydroxy-phenyl)-3-propynones の環化反応について、理論的並びに実験的な観点から検討を行い、選択的な 6-endo-dig 環化を行うには、少量のプロトン供与体を存在させ、クロメンアニオン中間体をプロトン化することが重要であることを明らかにした。²⁷⁾ 一方、類似セレン化合物は、塩基性条件下、選択的に 6-endo-dig 環化する。²⁸⁾

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下、*p*-nitrobenzaldehyde **3a** とセレニド-イノン **42** を用いて条件検討を行い、ジクロロメタン中、 -20°C で 24 時間反応を行ったところ、セレノクロメノン化合物 **43a** が収率 74% で得られた (Table 5, Entry 1)。本反応の汎用性を確かめるべく、Entry 1 の条件で種々のアルデヒド **3** とカルコゲニド-イノン **42, 44** の反応を行った。セレニド-イノン **42** と芳香族アルデヒド **3** 及び脂肪族アルデヒド **3e**



Scheme 16

の反応から、中程度の収率でセレノクロメノン化合物 **43** が得られ、スルフィド-イノン **44** からは、低~中程度の収率でチオクロメノン化合物 **45** が得られた。セレニドの求核性がスルフィドよりも大きいため、又はセレン原子が

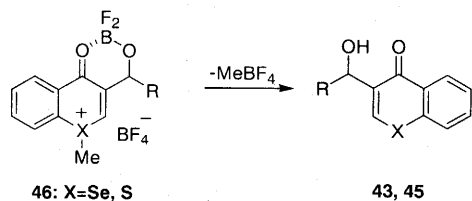
Table 5: Reaction of 1-[2-(methylchalcogeno)phenyl]-propynones **40, 42** with aldehydes **3**.

Entry	X	R	Product (%Yield)
1	Se	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (3a)	43a (74)
2	S		45a (56)
3	Se	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (3d)	43b (62)
4	S		45b (28)
5	Se	Ph (3d)	43d (56)
6	S		45d (42)
7	Se	PhCH ₂ CH ₂ (3e)	43e (58)
8	S		45e (31)
9	Se	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ (3h)	43h (65)
10	S		45h (36)

硫黄原子より大きいため、アセチレン末端炭素への攻撃が容易であり、セレノクロメノン化合物 **43** がチオクロメノン化合物 **45** より高収率で得られたのであろう。

この反応から、オニウム塩 **46** が得られないのは、エチルケトン **42, 44** がマイケル-アルドール反応して生成するオニウム塩 **46** のカルボニル基にルイス酸のホウ素が配位し、ピロン環が更に電子不足になるため、容易に脱メチ

ル化が進行したものと考えられる(Scheme 17)。しかし、メチル基がどのように脱離しているかは不明である。



Scheme 17

以上の検討結果から、本合成法は 5-HT₃ の選択的阻害作用を有する 2 位無置換で 3 位がヒドロキシアルキル化されたカルコゲノクロモン-4-オン²⁸⁾ の合成への適用が期待される。

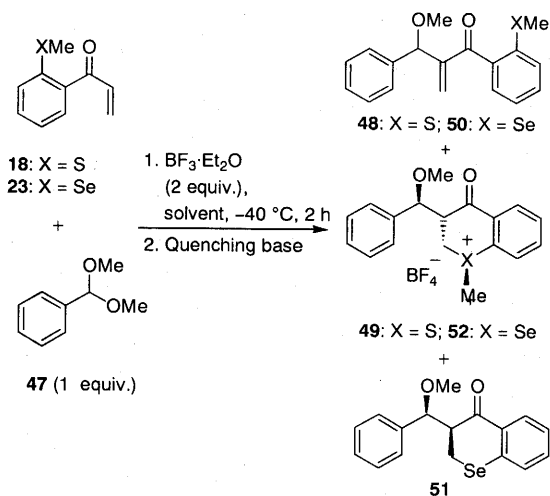
最近、Basavaiah らはトリメチルアミンのメタノール溶液触媒下、クロメノン電子不足アルケンとして用いることで、MBH 反応が進行し、2 位無置換で 3 位がヒドロキシアルキル化されたクロモン-4-オンが得られることを報告した。³⁰⁾ しかし、本反応は、*p*-nitrobenzaldehyde やイサチンのような反応性の高いカルボニル化合物にしか適用できず、benzaldehyde や脂肪族アルデヒドとの反応は進行しない。

アセタールは、TMSOTf、BF₃·Et₂O や四塩化チタンのようなルイス酸存在下、良好な求電子剤として作用することが知られている。³¹⁾ 野依らは、TMSOTf 存在下アセタールやオルトエステルを用いて、 α, β -不飽和ケトンの α -アルコキシアルキル化に初めて成功した。³²⁾ 本反応は、TMSOTf 触媒下、phenyl trimethylsilyl selenide が α, β -不飽和ケトンと反応して、シリルエノールエーテルを生成し、これがアセタール又はオルトエステルと反応して β -alkoxy- β' -phenylselenoketone を生成する。セレニド基を酸化し、シン脱離させることで、MBH 型生成物が生成する。その後、Kim らは sulfoniosilylation を、³³⁾ Zibuck らは pyridinosilylation を、³⁴⁾ 細見らは aminosilylation を³⁵⁾ 利用した α, β -不飽和ケトンの α -アルコキシアルキル化を報告している。

もし、chalcogeno-MBH 反応において、アルデヒドの代わりにアセタールを用いて反応を行えば、BF₃·Et₂O は、エノンの活性化とアセタールから α -アルコキシカルボカチオンを発生させる両方の工程に働き、エノンの α -アルコキシアルキル化が簡便に行えるのではないかと考え、検討を行った。

BF₃·Et₂O (2 当量) 存在下、ジクロロメタン中、スルフィド-エノン **18** とアセタール **47** (2 当量) の反応を行い、反応混合物をトリエチルアミンで処理したところ、MBH 型生成物 **48** が収率 82% で得られた (Table 6, Entry 1)。アセタール **47** を 1 当量に減らしても収率にさほど変化はなかった (Entry 2) が、BF₃·Et₂O を 1 当量に減らすと付加

Table 6: Reaction of 1-[2-(methylchalcogenyl)phenyl]propenones **18** and **23** with benzaldehyde dimethyl acetal **47**.



Entry	Chalcogenide-enone	Solvent	Quenching base	Products (% Yield)
1 ^[a]	18	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2 equiv.)	48 (82)
2	18	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2 equiv.)	48 (79)
3 ^[b]	18	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2 equiv.)	48 (57)
4	18	MeCN	Et ₃ N (2 equiv.)	48 (78)
5	18	MeCN	satd. aq. NaHCO ₃	48 (43), 49 (40)
6	23	MeCN	Et ₃ N (2 equiv.)	50 (79), 51 (5)
7	23	MeCN	satd. aq. NaHCO ₃	50 (36), 52 (51)

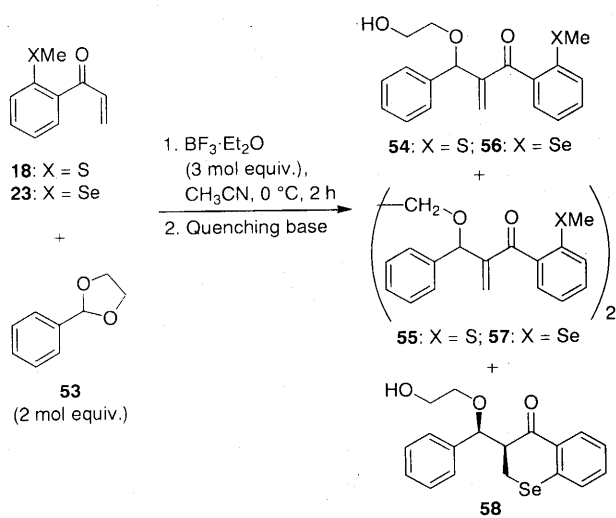
[a] Acetal **47** (2 equiv.) was used. [b] BF₃·Et₂O (1 equiv.) was used.

体 **48** の収率は 57% に低下した (Entry 3)。溶媒をアセトニトリルに変更しても、付加体 **48** の収率 (78%) は殆ど変化がなかった (Entry 4)。反応をクエンチする塩基を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に変更したところ、付加体 **48** (43%) と共に、スルホニウム塩 **49** (40%) が得られた (Entry 5)。スルホニウム塩 **49** の生成機構については後述する。次に、セレニド-エノン **23** を用いた反応では、付加体 **50** (79%) と共にセレノクロモン **51** (5%, *syn* only) が得られた (Entry 6)。セレノクロモン *syn*-**51** は、反応混合物をシリカゲル分取 TLC で分離する際、一部が *anti*-**51** に異性化した。アルドール生成物の立体化学はカップリング定数 $J = 4.9$ Hz を示す異性体を *syn*-**51**、 $J = 8.3$ Hz を示す方を *anti*-**51** と決定した。³⁵⁾ セレニド-エノン **23** の反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで処理すると、付加体 **50** (36%) と共に、セレニウム塩 **52** (51%) が得られた (Entry 7)。

BF₃·Et₂O 存在下、アセトニトリル中、環状アセタールである 2-phenyl-1,3-dioxolane **53** とエノン **18**, **23** の反応 (Table 7) は、カルボカチオン付近の立体障害の影響を受

けやすく、非環状アセタール **47** の反応より遅く、MBH 型生成物 **54** を収率良く得るには、反応温度を -40°C から 0°C に上昇させ、かつ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を 2 当量から 3 当量に増やす必要があった。スルフィド-エノン **18** とアセタール **53** の反応混合物を、トリエチルアミンで処理したところ、MBH 型生成物 **54** (56%) と共に二量化生成物 **55** (6%) が得られた (Entry 1)。セレニド-エノン **59** では MBH 型生成物 **56** (39%)、二量体 **57** (19%)、セレノクロマノン **58** (19%, *syn* only) が得られた (Entry 2)。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチすると、スルフィド-エノン **18** の反応からは付加体 **54** (45%) のみが得られ (Entry 3)、セレニド-エノン **23** の反応からは、付加体 **56** (45%)、二量体 **57** (10%)、セレノクロマノン **58** (7%, *syn* only) が得られた (Entry 4)。

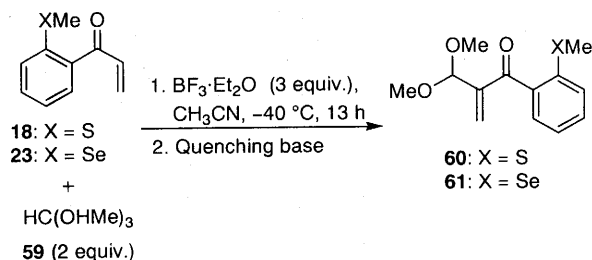
Table 7: Reaction of 1-[2-(methylchalcogenyl)phenyl]propenones **18** and **23** with 2-phenyl-1,3-dioxolane **53**.



Entry	Chalcogenide-enone	Quenching base	Products (%Yield)
1	18	Et_3N (3 equiv.)	54 (56), 55 (6)
2	23	Et_3N (3 equiv.)	56 (39), 57 (19), 58 (19)
3	18	satd. aq. NaHCO_3	54 (45)
4	23	satd. aq. NaHCO_3	56 (45), 57 (10), 58 (7)

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下、アセトニトリル中、オルトギ酸メチル **59** とカルコゲニド-エノン **18**, **23** を用いて -40°C で、13 時間反応を行った (Table 8)。スルフィド-エノン **18** と **59** の反応混合物を、トリエチルアミンで処理したところ、MBH 型生成物 **60** が収率 89% で、またセレニド-エノン **23** からは、**61** が収率 65% で得られた (Entries 1, 2)。クエンチの方法を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に変更したところ、エノン **18**, **23** から、付加体 **60** (55%)、**61** (54%) がそれぞれ得られた (Entries 3, 4)。

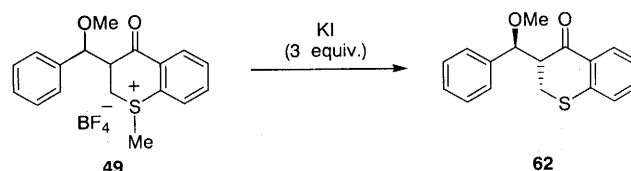
Table 8: Reaction of 1-[2-(methylchalcogenyl)phenyl]propenones **18** and **23** with trimethyl orthoformate **59**.



Entry	Chalcogenide-enone	Quenching base	Product (%Yield)
1	18	Et_3N (3 equiv.)	60 (89)
2	23	Et_3N (3 equiv.)	61 (65)
3	18	satd. aq. NaHCO_3	60 (55)
4	23	satd. aq. NaHCO_3	61 (54)

セレニド-エノン **23** とアセタール **47** の反応から得られたセレニウム塩 **52** の立体構造は X 線結晶構造解析によって決定された。ORTEP 図から、メトキシ基と CH_2Se 基はアンチ、 α -メトキシベンジル鎖と Se -メチル基は、トランスであることが判明した。

スルホニウム塩 **49** の立体構造を確認するため、**49** をヨウ化カリウムで脱メチル化し、チオクロマノン **62** に変換して (Scheme 18)、カップリング定数 $J = 7.7 \text{ Hz}$ をアルドール生成物 **35a** と比較した結果、3 位プロトンとベンジル

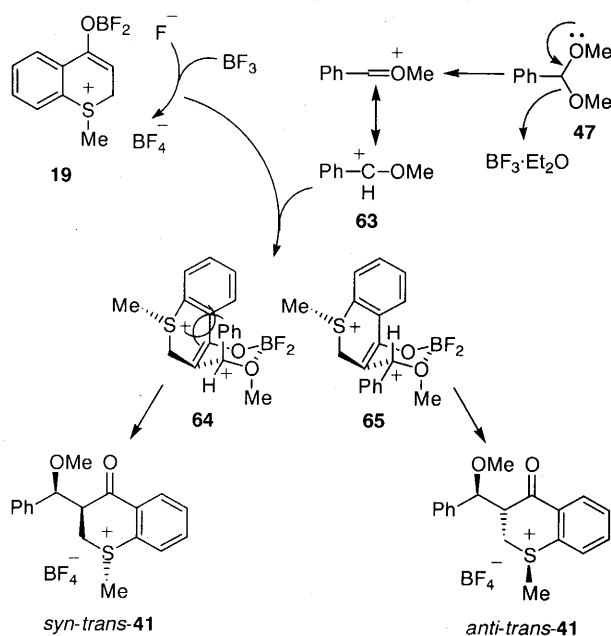


Scheme 18

位プロトンの立体配置はアンチであることが分った。メトキシベンジル基と S -メチル基の立体配置は、3 位水素と S -メチル基の間に 2% の NOE が観測されたことから、トランスであると決定した。同様に、X 線結晶構造解析で立体構造を決定したアンチセレニウム塩 *anti-trans*-**52** の NOE 差スペクトル測定を行ったが、3 位水素と Se -メチル基の間に NOE は観測されなかった。おそらく、C-Se 結合は C-S 結合よりも長い為、 Se -メチル基が 3 位水素から離れているのが原因であろう。

これらの結果を基に、アセタールを用いた chalcogeno-MBH 反応の機構を次のように考察した (Scheme 19)。ホウ素エノラート **19** が、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ とアセタール **47** から発生した α -アルコキシカルボカチオン **63** と反応する。

ジアステレオ選択性は、ホウ素エノラート **19** と α -アルコキシカルボカチオン **63** が反応する段階で発現していると考えられる。アセタール由来のフェニル基がエクアトリアル配置を有する遷移状態 **65** は、アキシャル配置を有する遷移状態 **64** よりエネルギー的に有利であり、アンチのスルホニウム塩 *anti*-**41** が優先的に生成する。 α -アルコキシカルボカチオン **63** がエノラート **19** に接近するとき、*S*-メチル基は、 α -アルコキシカルボカチオン **63** との立体障害を避けるため、 α -アルコキシカルボカチオン **63** と反対側の配置、すなわちトランス配置をとり、*anti*-*trans*-**41** が主生成物として生成する。トリエチルアミンで処理すると、スルホニウム塩はすべて β 脱離をし、MBH 型生成物に変換されるが、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチした場合は、炭酸水素ナトリウム

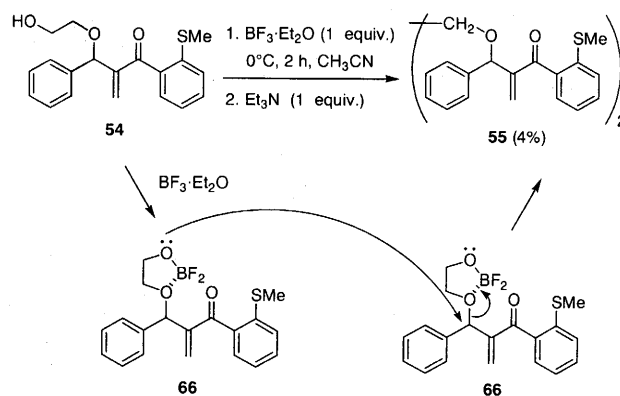


Scheme 19

がトリエチルアミンに比べて弱い塩基のため、一部のスルホニウム塩は β 脱離を起こさずに未反応のまま回収される。Scheme 12 の検討結果から、シンのスルホニウム塩は、 β 脱離を起こしにくいことが判明している。今回、シンのスルホニウム塩は全く得られなかったことから、アセタールとの反応は、アンチのスルホニウム塩が生成する経路で進行しているものと推測した。

次に、環状アセタール **53** の反応から得られた二量体の生成機構について考察する。MBH 反応において、このような二量体の生成例はほとんど報告例がなく、超臨界二酸化炭素中、芳香族アルデヒドとアクリル酸メチルの反応から二量体得られたという報告のみであり、生成機構については考察されていない。³⁶⁾ そこで、二量体 **55**、**57** の生成機構を明らかにするため、化合物 **54** と 1 当量の

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を反応させたところ、二量体 **55** が収率 4% で得られた (Scheme 20)。このことから、単量体 **54** と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ が反応してアルコキシボラン **66** を生成し、この **66** がもう一つのアルコキシボランと反応し、二量体 **55** を生成すると思われる。

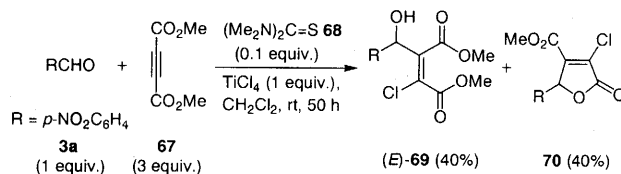


Scheme 20

以上、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下、カルコゲニド-エノンとアセタールを反応させることで、簡便に、エノンの α 位をアルコキシアルキル化することに成功した。 α -メトキシアルキルエノンをヒドロキシ体 (MBH 型生成物) の *O*-メチル化によって合成している文献があるが、³⁷⁾ 我々の方法を用いれば、一段階で合成可能である。

4. *N*-Cinnamoyl cyclic thioamide のマイケル付加をトリガーとする連続マイケル-アルドール反応

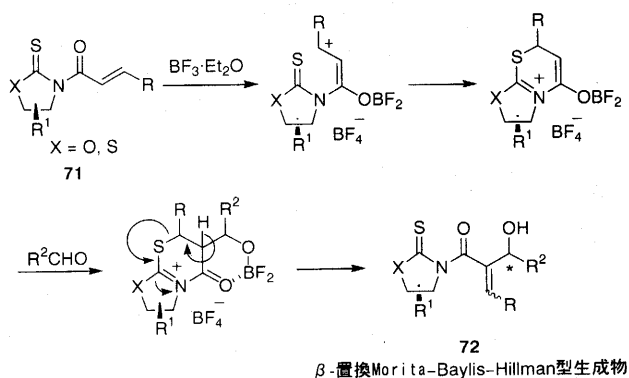
上述したように、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下、カルコゲニドは分子内で効率的に電子不足アルケン又はアルキンにマイケル



Scheme 21

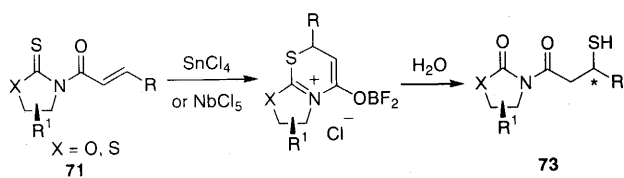
付加し、ホウ素エノラートを生成することが明らかとなった。また、アセチレンジカルボン酸ジメチルとアルデヒドの反応 (Scheme 21) で、チオアミド基を有する tetramethylthiourea **68** が連続マイケル-アルドール反応に対して良好な触媒作用を有することも明らかにした。¹⁵⁾

そこで、同一分子内にチオアミド基とエノンを有する *N*-propenoyl cyclic thioamides を合成し、アルデヒドとの反応を行えば、Scheme 22 のように反応が進行し、MBH 反応では合成できない β -置換 MBH 型生成物 **72** を合成できるのではないかと考えた。また、1,3-オキサゾリジン-2-



Scheme 22

オンや 1,3-チアゾリジン-2-チオンは、不斉補助基として合成反応に多用されていることから、³⁸⁾ 光学活性な *N*-propenoyl cyclic thioamides を用いた不斉反応を行えば、不斉連続マイケル-アルドール反応が展開できるであろう。我々の研究と時を同じくして、チオアミド基が分子内でエノンにマイケル付加してチアジン環を生成する反応が報告された (Scheme 23)。^{29, 30)} この報告ではLewis酸として SnCl₄ や NbCl₅ が使われ、硫黄はエノンの β 位に転位して、β-スルファニルアミド **73** に変換される。不斉マイケル付加の機構などに関しては、我々の反応とも比較して後述する。

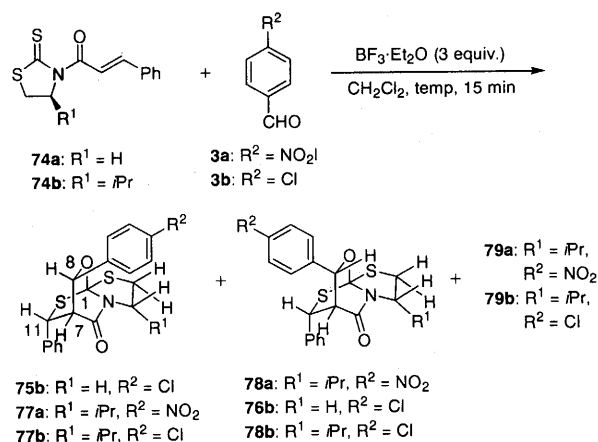


Scheme 23

N-Cinnamoyl-1,3-thiazolidine-2-thione **74a** と *p*-chlorobenzaldehyde **3b** を用いて条件検討をした (Table 9)。³⁹⁾ その結果、3 当量の BF₃·Et₂O 存在下、化合物 **74a** (2 当量) とアルデヒド **3b** (1 当量) の反応を室温で行った時に最も良い結果が得られた (Entries 1-3)。反応は 15 分で完結し、付加体 **75b** (58%)、**76b** (31%) が得られた (Entry 1)。付加体 **75b**、**76b** の構造は、X 線結晶構造解析で構造を決定した化合物 **77b** の ¹H-NMR、¹³C-NMR 及び NOE 差スペクトルと比較して決定した。

光学活性な (4*S*)-4-isopropylthiazolidine-2-thione **74b** とアルデヒド **3a**、**3b** の反応を行い、3 種類の付加体 **77-79a**, **b** を得た。主生成物 **77b** の X 線結晶構造解析から、**77b** は当初予想していた MBH 型生成物ではなく、1 つの炭素に 4 つのヘテロ原子が結合した橋頭炭素をもつ三環系の化合物であることが明らかとなった (Fig. 2)。4 つの不斉炭素の絶対配置は、4 位の絶対配置が *S* であることに基づいて 1*R*, 4*S*, 7*R*, 8*S*, 11*R* と決定した。

Table 9: Reactions of *N*-cinnamoyl-1,3-thiazolidine-2-thiones **74a**, **b** with aldehydes **3a**, **b**.



Entry	Enone (mol equiv.)	Aldehyde (mol equiv.)	Temp	Products (% Yield)
1	74a (2)	3b (1)	rt	75b (58), 76b (31)
2 ^[a]	74a (2)	3b (1)	rt	75b (50), 76b (33)
3	74a (1)	3b (2)	rt	75b (48), 76b (30)
4	74b (2)	3b (1)	0 °C	77b (54), 78b (28), 79b (4)
5	74b (2)	3a (1)	0 °C	77a (43), 78a (41), 79a (4)

[a] BF₃·Et₂O (2 equiv.) was used.

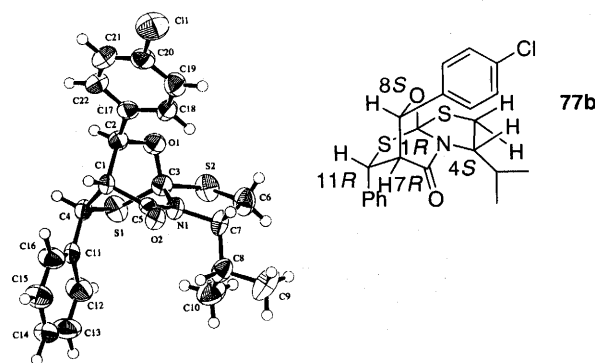
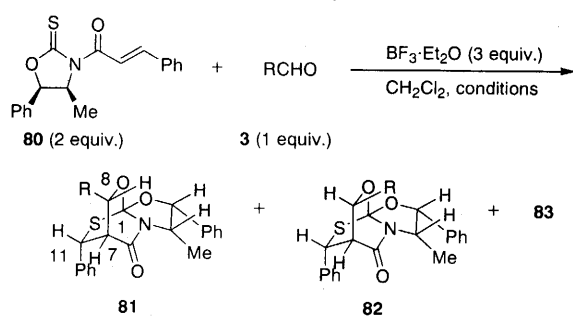


Fig. 2 ORTEP drawing of **77b**

化合物 **78b** の構造決定は以下のように行った。化合物 **78b** のイソプロピル基のメチル基の ¹H-NMR スペクトルは [(CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)] に観測され、これは、主生成物 **77b** の ¹H-NMR スペクトルの化学シフト値 [(CDCl₃): δ = 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H)] と良い一致を示したことから、イソプロピル基と 11 位のフェニル基はシス配置と決定した。[δ = 3.39 (t, *J* = 2.9 Hz, 1 H)] のスペクトルを示したプロトンは、隣接しているプロトンとカップリングしている水素と考え、7 位のプロトンに帰属した。11 位プロトンの ¹H-NMR スペクトルは、[δ = 4.44 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H)] に観測され、主生成物 **77e** の ¹H-NMR スペクトルの化学シフト

値[(CDCl₃): $\delta = 5.15$ (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H)]と比較すると高磁場シフトしていることが判明した。これは、化合物 **78b** の 11 位プロトンが *p*-ClC₆H₄ 基により遮蔽されたためであろう。7 位プロトンと 11 位のプロトン、11 位のフェニル基のオルト位プロトン並びに *p*-ClC₆H₄ 基のオルト位プロトンの間に NOE 強度の増加が観測されたが、8 位プロトンとの間に強度の増加は観測されなかった。一方、主生成物 **77b** の 7 位プロトンと 8 位プロトンの間には NOE が観測された。これらの結果から、化合物 **78b** の *p*-ClC₆H₄ 基は、11 位のプロトンと同じ側に存在する、すなわち化合物 **78b** の 8 位炭素の絶対配置は主生成物 **77b** の 8 位炭素の絶対配置とは逆であることが明らかになった。化合物 **79b** は高分解能マスペクトルの結果から、化合物 **77b**, **78b** と同じ組成式であることが判ったが、量が少なく構造を決定することはできなかった。

Table 10: Diastereoselective reactions of *N*-cinnamoyl-1,3-oxazolidine-2-thione **80** with aldehydes **3**.



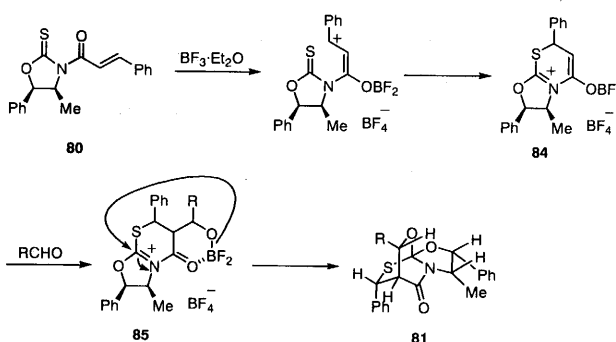
Entry	Aldehyde 3	Conditions	% Yield ^[a]	81:82:83
1	R = <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (3a)	-40 °C, 24 h	93	95:5:0
2	R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (3b)	-40 °C, 24 h	71	86:7:7
3	R = C ₆ H ₅ (3d)	0 °C, 1 h	67	71:0:29
4	R = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ (3f)	0 °C, 1 h	59	92:0:8
5	R = <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (3i)	-40 °C, 24 h	85	95:5:0

[a] Mixture of diastereoisomers.

次にジアステレオ選択性を上げる目的で不斉補助基の検討を行い、*N*-cinnamoyl-4*S*-methyl-5*R*-phenyl-oxazolidine-2-thione **80** が良好な結果を与えることが分かった (Table 10)。エノン **80** (2 当量) とアルデヒド **3** (1 当量) を用いて -40 °C で 24 時間反応させたところ、付加体 **81**, **82** が収率よく、高ジアステレオ選択的に得られた (Entries 1 - 3)。Benzaldehyde **3d** や *p*-tolualdehyde **3f** との反応は遅く、0 °C まで温度を上昇させたところ、反応時間は 1 時間に短縮されたが、ジアステレオ選択性は低下した (Entry 4)。o-Nitrobenzaldehyde との反応は、立体障害のため非常に遅く、室温まで反応温度を上げて反応を行ったところ不斉収率は低下した。脂肪族アルデヒドとして hydro-

cinnamaldehyde **3e** の反応を種々の条件で検討したが、満足 of the few enantiomeric yields were not obtained.

三環系生成物の反応機構を Scheme 24 のように考察した。BF₃·Et₂O がエノン **80** のカルボニル基に配位し、エノン部分が活性化されることによって、チオンの分子内マイケル付加が進行し、イミニウム-ホウ素エノラート **84** が生成する。ホウ素エノラート **84** はアルデヒドと反応してアルドール生成物 **85** を生成し、**85** のアルコールがイミニウム塩の炭素原子を求核攻撃して化合物 **81** を生成する。

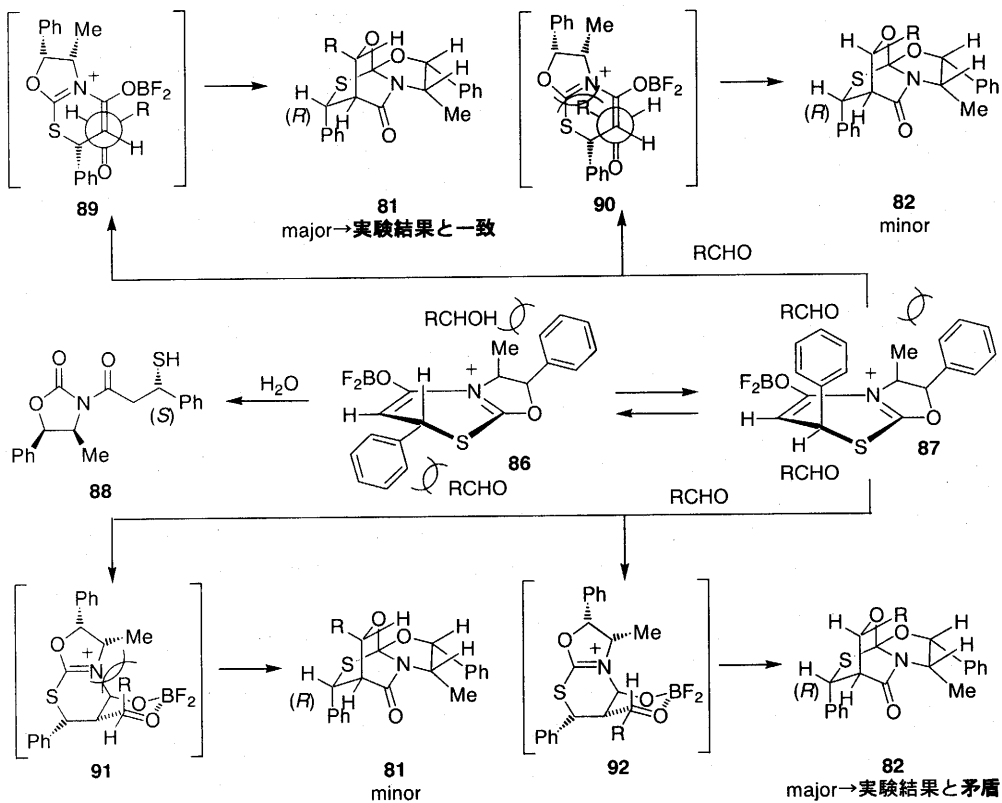


Scheme 24

マイケル付加の段階の不斉誘起については、我々の結果³⁸⁾と Palomo ら^{30a)}及び Ortiz ら^{30b)}の結果は異なっている。このような違いが現れる要因として、使用したルイス酸による違いが考えられる。Palomo らは SnCl₄ を、Ortiz らは NbCl₅ を用いており、これらから発生する塩化物イオンは求核性を持つ。一方、我々が用いた BF₃·Et₂O からは求核性の低い BF₄⁻ やフッ化物イオンを発生する。また、ルイス酸の金属原子の大きさも前者では大きく、後者は小さい。これらのことを考慮に入れて、現在、ルイス酸の違いによる生成物の立体構造の違いを検討中である。もう一つの要因は、立体選択性がアルドール反応の段階で決定されるのではないかということである。すなわち、マイケル反応の段階では **86** と **87** の間に平衡が存在し、アルデヒドが系内に存在しない時は、イミニウム塩 **86** が加水分解されて (*S*)-チオール **88** を生成する。しかしながら、アルデヒドが存在すると、後述するように立体障害によってイミニウム塩 **86** はアルデヒドと反応し難く、アルデヒドとの反応に有利なイミニウム塩 **87** に異性化した後、反応が進行する。ジアステレオ選択性の発現については、Scheme 25 のように考えている。ホウ素エノラート **86** にアルデヒド **3** が上側 (*Si* 面) から接近すると、オキサゾリジン環由来のフェニル基とメチル基が立体障害となり、下側 (*Re* 面) から接近するとシナモイル由来のフェニル基が立体障害となるため、生成したホウ素エノラート **86** はアルデヒドと反応しにくい。一方、ホウ素エノラート **87** は、メチル基と 2 つのフェニル基が同じ側に存在し、上の面をブ

ロックしているため、上側 (Si 面) からアルデヒドは接近できないが、立体障害の少ない下側 (Re 面) から、ア

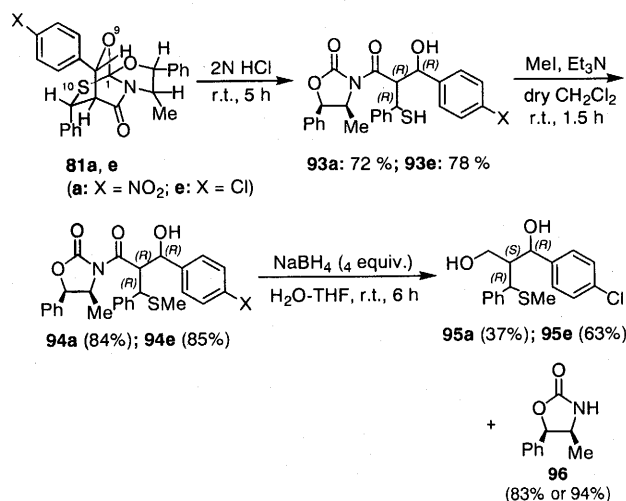
ルデヒドが接近して反応する。ホウ素エノラート **87** がアルデヒドと反応する際、環状遷移状態と非環状遷移状態



Scheme 25

の2通りが考えられる。非環状遷移状態を経て本反応が進行していると仮定すると、遷移状態 **89** は、アルデヒドの R 基とチアジニウム環が近接している遷移状態 **90** よりも立体的反発が少なく有利であり、この遷移状態を通して **81** を主生成物として与える。これは、実験結果で得られた主生成物 **81** の構造と一致する。⁴⁰⁾ 一方、環状遷移状態を経て反応が進行していると仮定すると、遷移状態 **92** は、アルデヒドの R 基とチアジニウム環が近接している遷移状態 **91** より空間的反発が少なく有利であり、この遷移状態 **92** を通って **82** を主生成物として与える。これは、実験で **81** が主生成物として得られたことと矛盾する。このことから、本反応は、非環状遷移状態を経て反応が進行していると推測できる。

反応生成物の利用を行うため不斉補助基を除去することができれば、光学中心は1つ減るものの3不斉中心が連続した化合物に変換できる。光学活性1,3-プロパンジオールへの変換について Scheme 26 に示した。⁴⁰⁾



Scheme 26

三環性化合物 **81** を 2*N* 塩酸で加水分解すると、 β -sulfanyl-propanol **93** が得られた。Sulfanyl 基をメチル化した後、THF-水溶媒中 NaBH₄ で還元して、2-(α -methylsulfanyl)-benzyl-1,3-propanediol **95** へ誘導した (Scheme 26)。ジオール **95** の利用については現在検討中である。

以上の検討結果から、我々は BF₃·Et₂O 存在下、*N*-cinnamoylthiocarbamate **80** の分子内マイケル付加をトリガーとした不斉連続的マイケル-アルドール反応の開発に成功した。本反応から、当初予想していた MBH 型生成物 **72** ではなく、1つの炭素に4つのヘテロ原子が結合した橋頭炭素をもつ三環系の化合物 **81** が良好な化学収率並びに不斉収率で得られた。また、この反応は、一度に4つの不斉点を誘起する点でも大変興味ある反応であり、生成物 **81** から 1,3-ジオール **95** への誘導法が確立されたので、これを皮切りに他の誘導体への変換法とそれらの利用法が確立できれば、本反応は有意義な反応となろう。

9. 参考文献

- 1) (a) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001–8062; (b) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670; (c) E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, *51*, 201–350 (d) P. Langer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052; (e) Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2002**, *60*, 2–16; (f) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891.
- 2) (a) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007–5010; (b) Y. Hayashi, K. Okado, I. Ashimine, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8683–8686.
- 3) (a) M. K. Kundu, S. B. Mukherjee, N. Balu, R. Padmakumar, S. V. Bhat, *Synlett* **1994**, 444–445; (b) C. Einhorn, J. Einhorn, J. L. Luche, *Synthesis* **1989**, 787–813; (c) G. H. P. Roos, P. Rampersadh, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1261–1266; (d) W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609–8612; (e) F. Coelho, W. P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. S. Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Silveira, C. H. Pavam, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437–7447.
- 4) (a) E. P. Kündig, L. H. Xu, P. Romanens, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7049–7052; (b) E. P. Kündig, L. H. Xu, B. Schnell, *Synlett* **1994**, 413–414; (c) V. K. Aggarwal, G. J. Tarver, R. McCague, *Chem. Commun.* **1996**, 2713–2714; (d) V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183–7189; (e) S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689–701; (f) Y. M. A. Yamada, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2165–2169; (g) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29–68; (h) “ランタノイドを利用する有機合成” 季刊・化学総説, 日本化学会編, 学会出版センター **1998**, 1–208; (i) V. K. Aggarwal, K. D. David, A. Mereu, W. Richard, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510–514; (j) M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1539–1543.
- 5) (a) T. Kataoka, Y. Banno, S. Watanabe, T. Iwamura, H. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1809–1812; (b) S. Watanabe, K. Yamamoto, Y. Itagaki, T. Kataoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2053–2055; (c) S. Watanabe, K. Yamamoto, Y. Itagaki, T. Iwamura, T. Iwama, T. Kataoka, G. Tanabe, O. Muraoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 239–247.
- 6) T. Kataoka, T. Iwama, S. Tsujiyama, *Chem. Commun.* **1998**, 197–198.
- 7) T. Kataoka, T. Iwama, S. Tsujiyama, T. Iwamura, S. Watanabe, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813–11824.
- 8) T. Iwamura, M. Fujita, T. Kawakita, S. Kinoshita, S. Watanabe, T. Kataoka, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8455–8462.
- 9) T. Iwama, H. Kinoshita, T. Kataoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3741–3744.
- 10) (a) D. Basavaiah, K. Muthukumaran, B. Sreenivasulu, *Synlett* **1999**, 1249–1250; (b) D. Basavaiah, B. Sreenivasulu, R. Mallikarjuna, K. Muthukumaran, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2987–2995; (c) T. Bauer, J. Tarasiuk, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1741–1745.
- 11) (a) T. Kataoka, T. Iwama, H. Kinoshita, S. Tsujiyama, Y. Tsurukami, T. Iwamura, S. Watanabe, *Synlett* **1999**, 413–414; (b) T. Kataoka, T. Iwama, H. Kinoshita, Y. Tsurukami, S. Tsujiyama, M. Fujita, E. Honda, T. Iwamura, S. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 455–462.
- 12) T. Kataoka, H. Kinoshita, T. Iwama, S. Tsujiyama, T. Iwamura, S. Watanabe, O. Muraoka, G. Tanabe, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4725–4731.
- 13) (a) G. Li, H.-X. Wei, T. D. Caputo, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1–5; (b) G. Li, J. Gao, H.-X. Wei, M. Enright, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 617–620; (c) W. Pei, H.-X. Wei, G. Li, *Chem. Commun.* **2002**, 1856–1857; (d) W. Pei, H.-X. Wei, G. Li, *Chem. Commun.* **2002**, 2412–2413; (e) S. Karur, J. Hardin, A. Headley, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2991–2994. H.-X. Wei, S. H. Kim, T. D. Caputo, D. W. Purkiss, G. Li, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2397–2401.
- 14) (a) S. Uehira, Z. Han, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1383–1385; (b) M. Shi, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 406–411; (c) Z. Han, S. Uehira, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7854–7857; (d) K. Yagi, T. Turitani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3111–3114.
- 15) (a) T. Kataoka, H. Kinoshita, S. Kinoshita, T. Iwamura, S. Watanabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2358–2360; (b) S. Kinoshita, H. Kinoshita, T. Iwamura, S. Watanabe, T. Kataoka, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1496–1502.

- 16) (a) V. G. Nenajdenko, M. V. Lebedev, E. S. Balenkova, *Synlett* **1995**, 1133–1134; (b) V. G. Nenajdenko, M. V. Lebedev, E. S. Balenkova, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6317–6320; (c) M. V. Lebedev, V. G. Nenajdenko, M. V. Lebedev, E. S. Balenkova, *Synthesis* **2001**, 2124–2128.
- 17) H. Kinoshita, S. Kinoshita, Y. Munechika, T. Iwamura, S. Watanabe, T. Kataoka, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2358–2360.
- 18) (a) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007–5010; (b) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Chem. Research (S)* **1988**, 330–331; (c) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Chem. Research (M)* **1988**, 2641–2676.
- 19) (a) A. S. Golubev, M. V. Galakhov, A. F. Kolomiets, A. F. Fokin, *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* **1992**, 2763–2767; (b) G. M. Strunz, R. Bethell, G. Sampson, P. White, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1666–1674; (c) D. Basavaiah, B. Sreenivasulu, J. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1147–1149. (d) P. V. Ramachandran, M. V. R. Reddy, M. T. Rudd, *Chem. Commun.* **2001**, 757–758; (e) D. Basavaiah, B. Sreenivasulu, R. M. Reddy, K. Muthukumar, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2987–2995; (f) M. V. R. Reddy, M. T. Rudd, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5382–5385.
- 20) (a) D. Basavaiah, T. Bharathi, V. V. L. Gowriswari, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4351–4352; (b) C. Grundke, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1461–1462; (c) D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2461–2465; (d) H. Amri, M. M. El Gaide, T. Ben Ayed, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7345–7346.
- 21) B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune, *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, and C. H. Heathcock), Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 2, pp. 240–267.
- 22) L. M. Walsh, C. L. Winn, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8219–8222.
- 23) A. M. B. S. R. C. S. Costa, F. M. Dean, M. A. Jones, R. S. Varma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 799–808.
- 24) M. R. Detty, L. W. McGarry, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1203–1207.
- 25) (a) H. Hofmann, G. Salbeck, B. Meyer, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2084–2090; (b) H. Nakazumi, T. Endo, H. Sonoda, T. Kitao, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 821–824; (c) T. Potonay, Z. Dinya, A. Lévai, D. Molnar, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2895–2907.
- 26) H. Garcia, S. Iborra, J. Primo, M. A. Miranda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432–4436.
- 27) K. Nakatani, A. Okamoto, I. Saito, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9427–9446.
- 28) H. Sashida, *Synthesis* **1998**, 745–747.
- 29) A. Hari, B. L. Miller, *Org. Lett.* **2000**, 3667–3670.
- 30) (a) C. Palomo, M. Oiarbide, F. Dias, A. Ortiz, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5602–5603; (b) A. Ortiz, L. Quintero, H. Hernández, S. Maldonado, G. Mendoza, S. Bernès, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1129–1132.
- 31) T. Mukaiyama, M. Murakami, *Synthesis* **1987**, 1043–1054.
- 32) (a) M. Suzuki, T. Kawahigashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1809–1812; (b) R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899–3910.
- 33) (a) S. Kim, Y. G. Kim, J. H. Park, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2043–2044; (b) S. Kim, J. H. Park, Y. G. Kim, J. H. Lee, *Chem. Commun.* **1993**, 1188–1189.
- 34) F. Wang, R. Zibuck, *Synlett* **1998**, 245–246.
- 35) M. Stiles, R. R. Winkler, Y. Chang, L. Traynor, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3337–3342.
- 36) P. M. Rose, A.A. Clifford, C. M. Rayner, *Chem. Commun.* **2002**, 968–969.
- 37) S. Matsumoto, K. Mikami, *Synlett*, **1998**, 469–470.
- 38) (a) D. A. Evans, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835; (b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200.
- 39) T. Kataoka, H. Kinoshita, S. Kinoshita, T. Osamura, T. Iwamura, S. Watanabe, O. Muraoka, G. Tanabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3307–3310.
- 40) H. Kinoshita, T. Osamura, K. Mizuno, S. Kinoshita, T. Iwamura, S. Watanabe, T. Kataoka, O. Muraoka, G. Tanabe, *Chem. Eur. J.*, **2006**, in press.