硫黄およびセレン求核剤を用いる マイケル付加反応の新展開

上村 明男*

*Recent New Developments on the Michael Addition of Sulfur and
Selenium Nucleophiles*

Akio Kamimura*

Recent development of synthetic reactions using the Michael addition of thiols or analogues is described. Nucleophilic attack of thiolate anions to α,β -unsaturated ketones or esters generates enolate anions which are active to perform aldol reaction when the reaction condition is kept away from protic media. High stereoselectivity as well as enantioselectivity is achieved for the Michael/aldol tandem reaction when appropriate reaction conditions are employed. High regioselective Michael addition of thiols to unsymmetric fumaric derivatives is also accomplished and the either of regioisomers is prepared in a highly selective manner. The thio-groups introduced by these reactions serve as a useful precursor of carbon radicals that efficiently undergo cyclization reaction to provide heterocyclic compounds diastereoselectively.

Key words: Michael addition, aldol reaction, stereoselective reaction, regioselective reaction, domino reaction, tandem reaction, cascade reaction, thiols, tetrahydrofuran, β -lactam

はじめに

有機合成の目的のひとつに、望む分子を速やかに得る、ことがある。分子の形は多種多様であり、その中から望む骨格だけを作り上げるために高選択的な合成法が今まで数多く研究されてきた。一方で、これら多種多様な分子を速やかに効率よく得ることも重要な問題として注目されてきた。特に、多段階工程を要する分子構築には何よりも効率(収率)の問題が不可避であり、合成の達成には反応の効率化が強く要求されてくる。反応工程で問題となるのは、反応そのものという場合もあるが、それ以外の工程、すなわち分離・精製段階にあることが多く、この段階をどれだけ省略できるかが反応の効率化の大きなキーを握っている。もし、類似の反応条件を用いるプロセスが次の段階にあるのならば、その段階と同時にワンポットで反応をこなすことは非常に魅力的な解決法を提案することとなる。このような手法はカスケード、ドミノ、あるいはタンデム反応と呼ばれ、最近注目されている手法である¹⁾。

チオールは、その高い求核性ゆえにこれまで種々の反応に用いられてきた。特にチオールのマイケル付加は非

常に古くから研究され、種々の電子求引性アルケンと反応して付加体を定量的に与えるので、広く用いられる反応となっている。マイケル付加の反応機構を考えれば、反応の途中にはチオラートの求核攻撃に伴ってエノラートが生じており、これをチオール由来のプロトンでプロトン化すればマイケル付加が完結する。しかし、これは活性な求核剤と考えられるので、もしプロトン以外の炭素求電子剤で捕捉できれば、ここに新たな炭素骨格構築の手段を提供できることになる。エノラートの発生だけに着目すれば、この方法は、通常の塩基(とルイス酸)から発生させるエノラート発生法とは異なる、求核剤と不飽和化合物からのエノラート発生法となる(スキーム1)。

Scheme 1

このようなエノラート発生を積極的にアルドール反応に展開したものとしては、Morita-Baylis-Hillman 反応が代表的である^{2,3)}。生成物が合成的有用性の高い β -ヒドロキシ- α -メチレンカルボニル化合物であるので注目

* 山口大学工学部応用化学工学科

()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Yamaguchi University ()

されてきた反応であるものの、この反応の速度は著しく遅く⁴⁾、反応基質によっては満足に付加体を得られない場合もある。反応速度の向上法のひとつとして、DABCO に替わりうるより求核性の高い活性種の使用がある。この考えに基づいて、不飽和カルボニル化合物にケイ素や窒素あるいはリンなどのヘテロ原子求核剤とアルデヒドを一気に作用させた反応もいくつか検討されてきた⁵⁾。しかし硫黄化合物を求核剤として用いたものは我々が検討を始めるまで、それほど多く知られていたわけではなく、また、その立体選択性などの知見も必ずしも明らかではなかった⁶⁾。そこで、我々はマイケル付加をスムーズに行う求核種としてチオールもしくはその同属体に注目し、マイケル/アルドール連続反応を行うことで Baylis-Hillman 反応の等価反応の開発に着手した。以下、チオールのマイケル付加を用いる反応の最近の進歩について我々の研究結果を中心に述べる。

1. 硫黄求核剤もしくはその同属体を用いる立体選択的マイケル/アルドールタンデム反応

チオールのマイケル付加の結果生じるエノラートもしくはカルバニオン等価体をアルドール反応に利用するには、そのエノラートの発生のしやすさによって反応そのものの容易さが変わる。例えば、強力な電子求引性基をもつニトロアルケン 1 についてこのような反応を行う場合は、1 とアルデヒドおよびチオールを混ぜて適当な塩基を加えるだけで反応が進行する (スキーム 2)⁷⁾。いったんマイケル付加が完結したあとの β -ニトロスルフィドからも容易にアミン塩基によって α -アニオンを生じることができることもあり、この反応ではプロトン化に対しては特に神経を使う必要はない。しかし、いったん生成した β -ニトロスルフィドに対して塩基触媒下でアルドール反応を行うと、逆マイケル付加が優先して目的のタンデム付加体 2 の収率は低下した。従って、2 を収率よく得るにはこのように連続反応にすることが重要となる。

Scheme 2

同様の反応を不飽和ケトンやエステルに対して行う場合は、競合するマイケル付加の完結が問題となる。すなわち、チオラートの求核付加により生じたエノラート中間体が、もしプロトン化されてしまうと、目的のアル

ドール反応が進行しなくなる。さらに、いったんマイケル付加したスルフィド 4 から脱プロトン化によってエノラート 5 を発生しようとしても、ニトロ化合物の場合以上に逆マイケル反応が優先して出発の不飽和ケトンもしくはエステル 6 のみを与え、目的の 7 が全く得られない結果となる (スキーム 3)。従って、このタンデム反応を進行させるには、プロトン源となるチオールをそのまま用いることはできず、エノラートをクエンチしないでアルデヒドと反応させる条件の設定が重要となる。

Scheme 3

プロトンを持たないチオール等価体として Me_3SiSPh を用い、ルイス酸を作用させると不飽和ケトンに対して効率よくマイケル/アルドールタンデム反応が起こり、 α -フェニルチオメチル- β -ヒドロキシケトンが得られた。そこで、光学活性なルイス酸触媒として山本らが開発したキラルアシロキシボラン (CAB-I)⁸⁾ を触媒量用いたところ、反応は $-78^\circ C$ でも進行して、光学活性なタンデム付加体 8a を収率よく得ることができた (スキーム 4)⁹⁾。反応の立体選択性は高く CAB-I 触媒で進行する他のアルドール反応と同様に、高い *syn*-選択性が見られた。脂肪族アルデヒドを用いると光学選択性も高く、主異性体である *syn*-体では最高で 97% ee 以上であった。一方、芳香族アルデヒドでは、*syn*-選択性は高いものの、光学選択性は低下した。硫黄の代わりにセレン求核剤を用いても、若干の ee の低下は認められるものの反応はうまく進行する。得られた付加体 8a の水酸基の根元の炭素の絶対配置は *S* 体であったので、CAB-I 触媒で進行する他のアルドール反応と同様な *anti*-periplanar 型遷移状態 9 で反応が進行していると考えられる。生成物 8b は、酸化的処理によって光学純度を保ったまま α -メチレン体 10 に変換できる。すなわちこの反応は不飽和ケトンに対しての実用的な不斉 Baylis-Hillman 等価反応である。

不飽和ケトンは反応性が高いので、ルイス酸存在下で種々の条件で同様の反応を行える。例えば $TiCl_4$ を用いると、チタン上から供給される塩化物イオンが求核剤と

Scheme 4

なってマイケル/アルドール生成物が得られてくる(スキーム 5)¹⁰⁾。特にアミンやスルフィド、ヨウ化物イオンを共存させると、反応を脱水を伴うことなくアルコール生成の段階でとめられるので有効である。同様の反応を分子内で行うこともできる¹¹⁾。またアルデヒド以外にイミンを用いてもタンデム生成物を得ることができる¹²⁾。

Scheme 5

しかし、これら条件をアクリル酸エステルなどの不飽和エステルに適用しても反応は全く進行しない。これはケトンとエステルの反応性の大きな差に起因するものと思われる。反応を進行させるために、チオラートの求核性を上げればよいと考えて、リチウムチオラートを用いたが、うまく反応は進行しなかった。そこで種々条件を検討したところ、配位性の低い塩化メチレンを溶媒として用いるとうまく反応し、目的のタンデム付加体 11a が中程度の収率ではあるものの得られてくることわかった。しかし、立体選択性は約 7:3 と改善の余地があったので、さらに検討を加えたところ、アクリル酸 *tert*-ブチルを基質として用いると、収率も著しく向上

し、タンデム付加体 11d が 9:1 以上の高い *syn*-選択性で生成してくることがわかった(スキーム 6)¹³⁾。

X	R ¹	R ²	product	yield(%) ^{a)}	syn/anti ^{b)}
S	Me	C ₆ H ₅ ⁻	11a	62	71/29
S	Et	C ₆ H ₅ ⁻	11b	62	66/34
S	<i>o</i> -hexyl-	C ₆ H ₅ ⁻	11c	62	79/21
S	<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅ ⁻	11d	80	92/8
S	<i>t</i> -Bu	1-C ₁₀ H ₇ - ^{c)}	11e	91	88/12
S	<i>t</i> -Bu	(<i>E</i>)-C ₃ H ₇ -CH=CH-	11f	66	85/15
S	<i>t</i> -Bu	C ₅ H ₁₁	11g	65	72/28
Se	<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅ ⁻	11h	97	87/13
Se	<i>t</i> -Bu	1-C ₁₀ H ₇ - ^{c)}	11i	65	84/16
Se	<i>t</i> -Bu	(<i>E</i>)-C ₃ H ₇ -CH=CH-	11j	69	57/43
Se	<i>t</i> -Bu	C ₅ H ₁₁	11k	46	58/42

a) Isolated yield. b) Determined by HPLC analyses. c) 1-naphthyl.

Scheme 6

この反応では、反応初期には発生させたリチウムチオラートは塩化メチレン中で沈殿しているものの、-78℃でアルデヒドと不飽和エステルを添加していくと、徐々に沈殿が溶解し、反応終了時には均一な黄色溶液となることが観測される。このことから、リチウムイオンに対するアルデヒドとエステルカルボニルの配位が反応の鍵を握っていると思われる。しかし、中間に生じているエノラートの単離もしくは NMR による追跡を行ってみたが、いずれもアクリル酸エステルにチオール付加した化合物を与えるだけでエノラート中間体のトラップや観測はできなかった。

この方法はアクリルアミドにも適用でき、収率よくタンデム付加体 12 を得ることができた(スキーム 7)¹⁴⁾。この場合も立体選択性はアクリルアミド上の置換基に依存し、3級アミドを用いるか、2級の *tert*-ブチルアミドを用いると高い *syn*-選択性が見られた。酸性度の高い 2級アミド水素が存在していてもこの反応はうまく進行する。導入したスルフィドもしくはセレニドは酸化的もしくは還元的に除去し、それぞれ α -メチレン- β -ヒドロキシアミド 13 もしくは α -メチル- β -ヒドロキシアミドへ変換できる。特に前者は、アクリルアミドへの Baylis-Hillman 反応生成物であるが、アミドは反応性が低いために Baylis-Hillman 反応は極めて遅く、アクリルアミドとアルデヒドから DABCO 触媒で直接 13 を得ることは著しく困難である。従ってこの方法は、迅速にこのタイプの化合物を得る便利な方法となる。

この方法は、アクリル酸誘導体以外にメタクリル酸エステルにも適用可能である。立体選択性はアクリル酸の場合と同様である。しかし、クロトン酸誘導体と同様

Scheme 7

な反応では、中程度の収率となった。クロトン酸誘導体への反応では、生成物 14 に不斉炭素が 3 つ並ぶことになり、4 種のジアステレオマー A-D が生じることになるが、このうち A および C の 2 種が主生成物となることがわかった(スキーム 8)¹⁵⁾。

Scheme 8

4 種のジアステレオマーのうち A は結晶化したので X 線構造解析を行い、残りの B-D の異性体の構造は、フェニルチオ基部分の還元除去ならびに水酸基の酸化を用いて得た化合物の構造に基づいて決定した。リチウムチオラートを用いるこの反応条件では A および C の 2 種の異性体で生成物中の 95% 以上を占める。すなわち、この反応はチオラートもしくはセレンラートのマイケル付加によって決定される立体配置(2,3-*lk*)は効果的に制御されているが、アルドール反応で生じる立体配置(2,2 α)の選択性についてはそれほど高くないことが明らかとなった。このことから、反応の立体選択性は導入したフェニルチオ基による鎖状の立体制御¹⁶⁾によって効果的に支配されていることがわかった。同時期に富岡らは共存するリチウムイオンの量を触媒量にすると反応収率が向上することを見出している¹⁷⁾。特に分子内反応を経て環状化合物の構築に有用であることを示し¹⁸⁾、(-)-Neplanoci A の合成に展開した(スキーム 9)¹⁹⁾。最

近光学活性なチオールを用いた不斉反応も検討されている²⁰⁾。

Scheme 9

我々もクロトン酸エステルへのタンデム反応の反応収率の向上、ならびにアルドール選択性を向上させることを目指し検討を行った。その結果リチウムではなくマグネシウムイオンを対カチオンとして用いると収率が向上することがわかった。このとき立体選択性が大きく変化し、今度は異性体 C と D が主生成物として得られることがわかった(スキーム 10)²¹⁾。

Scheme 10

すなわち、Grignard 試薬から発生させたマグネシウムチオラートをクロトン酸 *tert*-ブチルおよびベンズアルデヒドと反応させると、目的のタンデム成績体 14a が 73% で得られた。このときの A-D の異性対比は 5:1:32:62 であり、異性体 C と D が主として生成していることがわかった。C と D は *anti*-aldol の立体配置を持っているので、マグネシウムチオラートの反応ではリチウムの場合と異なり、94:6 の *anti*-aldol 選択性でタンデム反応が進行することがわかった。実際、14b のセレンを除去すると得られたアルドール体はほぼ

anti-aldol のみであった。また、この選択性は *tert*-ブチルエステルを用いると高くなることがわかった。クロトン酸エステル以外の反応でも収率ならびに立体選択性は良好であったが、脂肪族アルデヒドを用いると反応はほとんど進まず、効率的に反応させるには芳香族アルデヒドを用いる場合のみに限られる。

驚いたことに、この反応は THF 中でも進行した。立体選択性はそれほど高くないものの、リチウムチオラートをを用いる反応は THF 中では全く進行しないことと比べて対照的である。

リチウムを用いた反応との違いを検証するために中間体の捕捉を試みた。エノラート型の中間体の捕捉はこの場合でもうまくいかなかったが、TBSOTf によるクエンチでアルデヒドの *S,O*-アセタール 15 が単離できた(スキーム 11)²²⁾。これはマグネシウムチオラートがアルデヒドを求核攻撃して生じる中間体である。同様の中間体はリチウムチオラートをを用いた反応からは全く単離できない。従って、マグネシウムチオラートはまずアルデヒドに強く配位し、それから目的のタンデム反応を進行させていることが示唆される。

Scheme 11

これらリチウムならびにマグネシウムチオラートをを用いるタンデム反応では、それを効率よく進行させるためにはアルデヒドは芳香族アルデヒドを用いる必要があった。脂肪族アルデヒドを用いると、どうしても収率が低下し、さらに立体選択性も低下することがわかった。このタンデム反応で得られる炭素骨格には、のちの骨格伸長に利用可能な硫黄もしくはセレン官能基が含まれているので、反応の有用性を高めるためにこの問題の解決を検討した。目的化合物と同じ骨格は Baylis-Hillman 反応生成物へのチオールのマイケル付加によっても構築可能である(スキーム 12)。単純な脂肪族アルデヒドなら、時間はかかるものの Baylis-Hillman 反応を行うのにそれほど問題にならない。光学活性な基質ならば、例えばパーゼを用いた光学分割によっても大量に得ることができる²³⁾。こう考えて、Baylis-Hillman 反応生成物へのチオールのマイケル付加の立体選択性について検討した。

窒素求核剤を用いた同様の反応は Perlmutter らによって検討され、付加が選択的に進行していることがわ

Scheme 12

かっている²⁴⁾。一方、北らは、水酸基の保護に TPS を用いることでチオフェノールの立体選択的付加を達成しているが²⁵⁾、TPS 保護基が立体的にかさ高すぎて Baylis-Hillman 反応付加体に導入するには問題があった。また、保護なしでも付加は進行するが立体選択性は期待できない²⁶⁾。

そこで、導入容易な TBS 基を用いて反応を行ったところ、チオフェノールの付加は容易に進行し、目的の 16a は収率よく得られた。しかし *syn*-16a と *anti*-16a の 1:1 混合物となり、全く立体選択性は見られなかった(スキーム 13)。エタンチオールを付加させたところ、16b が生成し、期待どおりに収率・選択性共に満足いく結果を得ることができた²⁷⁾。化合物 16 は脱硫して既知化合物に導くことによって、その立体化学は *syn* であることがわかった。同様の *syn* 選択性は不飽和ケトンに対しても見られたが、ニトリルに対しての反応では *syn*-16 と *anti*-16 のほぼ 1:1 の混合物を与えた。

付加の立体選択性は、当初予想した中間体エノラートへのプロトン化が隣接の TBSO 基によってうまく制御されたために生じたものと推測される(スキーム 14)¹⁶⁾。すなわちチオラートが共役付加するとエノラートが生じるが、これは 2つのコンホメーション A と B を有する。コンホメーション B では R¹ と R² の間に立体障害を生じるが、コンホメーション A ではそれが無い。プロトン化は有利に存在するコンホメーション A に対して TBSO 基の反対側から進行して、*syn*-16 を与える。ニトリルの付加では中間体として、平面型のエノラートではなく直線的なアレニ型となるため、プロトン化の段階で効果的なジアステレオ制御ができなかったと思われる。

R	R1	Y	16	yield (%)	syn/anti
Me	Ph	CO ₂ Bu-t	16a	85	53/47
Me	Et	CO ₂ Bu-t	16b	93	92/8
Et	Et	CO ₂ Me	16c	78	94/6
i-Pr	Et	CO ₂ Me	16d	79	92/8
p-ClC ₆ H ₄	Et	CO ₂ Me	16e	95	99/1
Me	Et	COMe	16f	60	90/10
Me	Ph	CN	16g	86	55/45
Me	Et	CN	16h	86	54/46

Scheme 13

Scheme 14

フマル酸ジエステルへのマイケル/アルドールタンデム反応も容易に進行し、一気にγ-ブチロラクトン 17 を与える (スキーム 15)²⁸⁾。この場合の立体選択性は 4,5-*cis* が主生成物となる¹³⁾。

Scheme 15

Jauch は、光学活性なメンチル基を持つラクトンに対して、PhSeLi とアルデヒドを作用させると、立体選択的にタンデム反応が進行して、光学活性な付加体 18 を収率よく与えることを報告している (スキーム 16)²⁹⁾。この手法を用いて、Kuehneromycin A の合成が達成されている³⁰⁾。

最近アルキニルスルホンに対しても同様のマイケル/アルドール反応が可能であることが示された。この反応

Scheme 16

では Z 体のアリルアルコールが選択的に得られる³¹⁾。アルキニルケトンに対してはスルフィドあるいはセレニドと TiCl₄ 共存下でタンデム反応が進行し、アリルアルコールが得られる (スキーム 17)³²⁾。

Scheme 17

2. 硫黄求核剤の位置選択的マイケル付加反応

フマル酸誘導体は、2つのカルボキシル基によって活性化されたアルケンとして便利な合成ブロックとしてよく使われている。しかし用いられるときには、異性体の生じるのを嫌って対象的に置換されたジエステルなどを用いるのが一般的であり、非対称なものをあえて用いることは多く検討されていない。実際、非対称フマル酸エステルへのアミンの付加は、予想どおり2つの位置異性体の混合物を与えてしまい、選択的付加の達成は困難である³³⁾。しかし、時には、非対称フマル酸誘導体への選択的な反応を期待する場合もいくつか見られる。例えば Boyd らは非対称フマル酸へのマイケル付加した生成物を得るのに、位置異性体の混合物になるのを嫌って、回り道をして合成している (スキーム 18)³⁴⁾。

Scheme 18

我々はタンデム反応を用いた γ -ラク톤の立体選択的合成法の開発中に、非対称フマル酸誘導体への位置選択的マイケル付加反応を見出した。すなわち先に述べたように我々の開発したタンデム反応では、*tert*-ブチルエステルを用いるのが選択性の向上の鍵であった。そこで、フマル酸ジ*tert*-ブチルエステルを用いた反応を行えば高選択性が期待できると考えた。しかし、ジ*tert*-ブチルエステルを得ることが困難であったので、容易に得られるフマル酸*tert*-ブチルエチルを用いてベンズアルデヒドとのタンデム反応を検討した。反応終了後、目的のタンデム付加体とともに少量副生してくるチオールマイケル付加体19は、予想に反してひとつの異性体しか含んでいないことがわかった。ここに、非対称フマル酸エステルへのチオールのマイケル付加が極めて高い位置選択性で進行することを見出した(スキーム19)³⁵⁾。

Scheme 19

種々の非対称フマル酸エステルに対して同様の反応を検討したところ、立体的な大きさにさほど違いのないメチルエチルエステルでは、やはり2つの位置異性体がほぼ等量生じて位置選択性は全く見られないが、*tert*-ブチルエチルエステルを用いると選択性が向上することがわかった。塩化メチレン中、リチウムチオラート触媒で反応を行うと、*o*-チオクレゾールの付加が41:1の選択性で進行することがわかった。驚いたことに、チオールが、より立体的に込み合っていると思われる*tert*-ブチルエステルの根元の炭素を優先して攻撃して生じる位置異性体Aが、主生成物として得られることがわかった。

次に、我々はこの選択性を逆転できないか検討した。しかし、非対称エステルではこれ以上の結果は得られなかったため、エステルアミドについて検討することにした³⁶⁾。塩基触媒存在下ではチオールの付加は速やかに進行し、付加体20を収率よく与えた。このとき、チオールは主としてより強力な電子求引性基と考えられるエステル基の β 炭素を選択的に攻撃した付加体Bを約9:1以上の選択性で与えることがわかった(スキーム20)。

次に、付加の逆転の可能性を検討した。いくつかの条件の検討後、反応速度は遅いながら、塩基触媒なしでも

Scheme 20

付加が進行することを見出した。さらに、この条件では今まで得られてこなかった逆の位置異性体Aのみが生じていることがわかった。すなわち、非対称フマル酸エステルアミドへのチオールの付加は塩基触媒の有無だけで位置選択性を完全に逆転させることができた。この異性体A選択性は、3級アミドを用いると非常に効率よく達成されるが、2級アミドでは反応の効率が著しく悪くなることがわかった。

以上の位置選択性を見られる原因を調べるために、アクリル酸エステルもしくはアミドを用いてチオールの競争反応を検討した(スキーム21)³⁷⁾。アクリル酸のエチルと*tert*-ブチルエステルでは、アミン触媒存在下では反応速度比が約4.4となるのに対して、リチウムチオラート触媒の場合では8.4倍まで拡大した。

Scheme 21

エステルとアミドで速度比を比較すると、塩基触媒では予想どおりエステルのほうがアミドよりも8.6倍反応しやすいが、無触媒ではこの差は逆転し、アミドのほうが5.2倍反応速度が高いことが明らかとなった。

無触媒でのチオール付加の位置選択性が逆転した理由を、以下のように考えている(スキーム 22)。系中にアミン塩基が存在していないため、求核種となりうるチオラートの発生は抑えられる。一方、エステルアミドで最も塩基性の高い部分はアミドカルボニルであろうと考えられる。ここがチオールの水素と水素結合すると、チオールが活性化されチオラートが生じる。同時にアミド部分はイミニウム型の共鳴寄与が可能となり、その電子求引性が増すと思われる。結果としてアミドの β 炭素が強く活性化されるので、異性体 **A** を与える方向のチオールの付加が有利に進行し、かつ非常に高い選択性が発揮できたものと考えられる。PM3 レベルの計算でも、いったんイミニウム型の共鳴が寄与することで、アミドの β 炭素の求電子性が増すことが支持された。また、イミニウム型の寄与がそれほど期待できない2級のアミドでは反応速度が向上しないので収率低下を招いたことも、うまく説明できる。

Scheme 22

3. 導入した硫黄官能基を用いた骨格構築反応

この反応で導入した硫黄官能基は、その後の炭素骨格構築の際にさらに利用可能である。例えば、硫黄もしくはセレンをラジカル源として利用することで、ヘテロ環を含む種々の炭素骨格の構築を行うことができた。

例えば、ケトンもしくはエステルへのタンデム付加体に、プロピオレート作用させ³⁸⁾、*O*-アルケニル化した **21** を得たのち、 $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ でラジカル環化を行うと、収率よくトリ置換テトラヒドロフラン **22** が得られる(スキーム 23)³⁹⁾。

Scheme 23

得られた環化体は単一の異性体からなり、非常に立体選択性が高いことがわかった。NOE 実験の結果、環化に伴って新たに生じる立体配置は 2,5-*cis* であることが明らかとなった。これは類似の環化反応の傾向と同様であった⁴⁰⁾。不飽和ケトンからの反応では光学活性なタンデム生成物が得られるので、この方法はビニルケトンとアルデヒドから3段階で光学活性なテトラヒドロフランを構築する便利な方法となる。

さらに置換基を多数持っているテトラヒドロフランも構築可能である。例えばクロトン酸エステルからマグネシウムチオラートを用いてタンデム反応し、同様にアルケニル化を経てラジカル環化させると、テトラ置換テトラヒドロフラン **24** が得られる(スキーム 24)。環化の立体選択性はやや低いものの、1つの異性体が主として得られることから、このような多数の置換基を有するテトラヒドロフランの構築には有用であろう。

Scheme 24

スルフィドもしくはセレニドの酸化的熱脱離は二重結合導入の重要な手法である⁴¹⁾。しかし脱離の方向が複数ある場合では、位置選択的に炭素-炭素二重結合を導入することは困難とされている。この Hofmann/Zaitzev 脱離の制御の問題に対して、我々は水素移動を伴うラジカル脱離反応の手法に注目し、その脱離の方向の制御に関しての検討を行った⁴²⁾。

o-プロモチオフェノールを用いたクロトン酸エステルへのタンデム反応付加体 **25** を、ラジカル還元条件で処理したところ、 $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ が Br を引き抜き、生じたアリールラジカルが近傍の水素を引き抜いて β -フェニルチオ

ラジカルを生じる。それから速やかにチールラジカルが脱離して対応するアルケン 27 を 72% で与えた (スキーム 25)。このとき生成物は α, β -不飽和エステルのみであり、その *E/Z* 比は 96/4 であった。一方 26 を同様に反応させると *Z*-27 が主として得られた。すなわち、このラジカル脱離反応は立体特異的に *syn*-脱離で進行していることが明らかとなった。

Scheme 25

一方、低温で光照射下でもこのラジカル脱離反応は進行した。すなわちヘキサブチルジスズをベンゼン中にゆっくり加えて反応させると、25 は速やかに消失し、 β, γ -不飽和エステル 28 と、28 の還元体が主生成物となり、27 はほとんど生成しなかった。すなわち、反応条件をわずかに変化させるだけで、ラジカル脱離反応の Hofmann/Zaitzev 脱離の制御を効率的に達成することに初めて成功した。

位置選択的マイケル付加で導入したスルフィドをラジカル環化の前駆体として用いると、含窒素複素環の容易な構築法となる³⁷⁾。すなわち、非対称フマル酸エステルアミドに対して塩基触媒存在下チオールをマイケル付加したのち、 Bu_3SnH で処理したところ、*trans* 体のピロリジノン 30 を合成することができた。一方、塩基触媒非存在下で付加させて 31 を得たのち Bu_3SnH をゆっくりと滴下したところ、今度は *cis* 体のピペリジノン 32 を合成することができた。すなわち、同一のフマル酸エステルアミドから 2 段階で、含窒素ヘテロ 5 員環 30 あるいは 6 員環 32 を高い立体選択性で合成できることが明らかとなった (スキーム 26)。

導入した硫黄官能基はラジカル源以外にも脱離基としても利用可能であり、これを利用して我々はタンデム反応生成物を β -ラクタムに変換した⁴³⁾。例えば、*syn*-体

Scheme 26

のタンデム生成物を再結晶して単一の *syn* 体とした後に、アセチル化、加水分解、アミド化を経て、 β -ラクタムの前駆体 33 を容易に得ることができた。これに過塩素酸銀存在下ヨウ化メチルを作用させスルホニウム塩とした後⁴⁴⁾、塩基存在下で分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応させたところ、目的のラクタム 34 が収率よく単一の異性体として得られた。これらの変換反応はすべてグラムスケールで行うことができ、各段階においてエビマー化は認められなかった (スキーム 27)。

Scheme 27

脂肪族アルデヒドからの付加体についても、Baylis-Hillman 反応付加体にエタンチオールを立体選択的に作用させる方法で、*syn*-体のタンデム付加体を得、同様の変換を経て β ラクタムを単一の異性体として得ることができた。

おわりに

チオラートを用いたマイケル/アルドールタンデム反応の手法により、立体選択的に多官能基性の炭素骨格構築が容易に行えることがわかった。また、導入された硫黄官能基は官能基変換やヘテロ環構築に利用でき、アミ

ド-Baylis-Hillman 反応付加体, 多置換テトラヒドロフラン, α,β -および β,γ -不飽和エステル, γ -ブチロラクトン, β -ラクタムなどの立体選択的な合成法を提供できた。また, 非対称フル酸誘導体へのチオールの付加では, 興味深い位置選択性のスイッチも実現することができた。これらの検討の結果, 硫黄やセレン求核剤を用いた有機合成化学に, 新しい方法論が提供できたものと考えている。

この研究を進めるに当たって, 惜しみなく献身的な努力をしてくれた, 多数の学部学生・大学院生の共同研究者の諸君に深く感謝します。

(2004 年 1 月 6 日受理)

文 献

- 1) タンデム型反応の総説: (a) G. H. Posner, *Chem. Rev.*, **86**, 831 (1986); (b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 131 (1993); (c) R. A. Bunce, *Tetrahedron*, **52**, 13103 (1995); (d) L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996); (e) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.*, **2003**, 551
- 2) (a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2815 (1968); (b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German patent 2 155 113 (1972). *Chem. Abstr.*, **77** 34174 q (1972)
- 3) Baylis-Hillman 反応の最近の総説: (a) E. Ciganek, *Org. React.*, **51**, 201 (1997); (b) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron*, **52**, 8001 (1996); (c) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *ibid.*, **44**, 4653 (1988); (d) P. Langer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3049 (2000); (e) 岩淵好治, 畑山範, 有合化, **60**, 2 (2002); (f) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.*, **103**, 811 (2003)
- 4) アクリル酸エステルと脂肪族アルデヒドの反応では反応完結までに 1 週間程度を要する場合がある。J. M. Brown, P. L. Evans, A. P. James, *Org. Synth. Coll. Vol. VIII*, 420 (1993)
- 5) (a) I. Fleming, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 305, 1198; (b) I. Fleming, A. K. Sarkar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1199; (c) N. Asao, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **46**, 4563 (1990); (d) J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3239 (1991); (e) A. Hosomi, T. Yanagi, M. Hojo, *ibid.*, **32**, 2371 (1991); (f) Y. Yamamoto, N. Asao, T. Uyehara, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5427 (1992); (g) N. Tsukada, T. Shimada, Y. S. Gyoung, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **60**, 143 (1995); (h) S. G. Davies, 市原収, 有合化, **55**, 26 (1997); (i) S. G. Davies, D. R. Fenwick, *Chem. Commun.*, **1997**, 565
- 6) (a) T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, K. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4752 (1979); (b) T. Yura, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1986**, 187; (c) M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1809 (1981); (d) A. Itoh, S. Ozawa, K. Oshima, H. Nozaki, *ibid.*, **21**, 361 (1980)
- 7) N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5319 (1984)
- 8) (a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1041 (1991); (b) K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, Q. Gao, K. Furuta, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3483 (1993); (c) 山本尚, 丸岡啓二, 石原一彰, 有合化, **52**, 912 (1994)
- 9) A. G. M. Barrett, A. Kamimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1755
- 10) G. Li, J. Gao, H.-X. Wei, M. Enright, *Org. Lett.*, **2**, 617 (2000)
- 11) (a) M. Shi, J.-K. Jiang, Y.-S. Feng, *Org. Lett.*, **2**, 2397 (2000); (b) T. Kataoka, H. Kinoshita, T. Iwama, S.-I. Tsujiyama, T. Iwamura, S.-I. Watanabe, O. Muraoka, G. Tanabe, *Tetrahedron*, **56**, 4725 (2000); (c) M. Shi, J.-K. Jiang, *ibid.*, **56**, 4793 (2000); (d) S. Uehira, Z. Han, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.*, **1**, 1383 (1999)
- 12) X.-F. Yang, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4431 (2000)
- 13) A. Kamimura, H. Mitsudera, S. Asano, A. Kakehi, M. Noguchi, *Chem. Commun.*, **1998**, 1095
- 14) A. Kamimura, Y. Omata, H. Mitsudera, A. Kakehi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 4499
- 15) A. Kamimura, H. Mitsudera, S. Asano, S. Kidera, A. Kakehi, *J. Org. Chem.*, **64**, 6353 (1999)
- 16) (a) A. Kamimura, H. Sasatani, T. Hashimoto, T. Kawai, K. Hori, N. Ono, *J. Org. Chem.*, **55**, 2437 (1990); (b) K. Hori, S. Higuchi, A. Kamimura, *ibid.*, **55**, 5900 (1990); (c) O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *ibid.*, **56**, 6556 (1991)
- 17) M. Ono, K. Nishimura, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1509 (1999)
- 18) M. Ono, K. Nishimura, Y. Nagata, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6979 (1999)
- 19) M. Ono, K. Nishimura, H. Tsubouchi, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Org. Chem.*, **66**, 8199 (2001)
- 20) K. Nishimura, H. Tsubouchi, M. Ono, T. Hayama, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2323 (2003)
- 21) H. Mitsudera, A. Kakehi, A. Kamimura, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7389 (1999)
- 22) A. Kamimura, H. Mitsudera, Y. Omata, K. Matsuura, M. Shirai, A. Kakehi, *Tetrahedron*, **58**, 9817 (2002)
- 23) N. Hayashi, K. Yanagihara, S. Tsuboi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3825 (1998)
- 24) (a) P. Perlmutter, M. Tabone, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 949 (1988); (b) *idem.*, *J. Org. Chem.*, **60**, 6515 (1995); (c) R. M. Lawrence, P. Perlmutter, *Chem. Lett.*, **1992**, 305
- 25) Y. Kita, N. Shibata, T. Miki, Y. Takemura, O. Tamura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 727
- 26) P. O. Deane, J. J. Guthrie-Strachan, P. T. Kaye, R. E. Whittaker, *Synth. Commun.*, **28**, 2601 (1998)
- 27) A. Kamimura, R. Morita, K. Matsuura, Y. Omata, M. Shirai, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6189 (2002)
- 28) J. I. Levin, *Synth. Commun.*, **22**, 961 (1992)
- 29) J. Jauch, *J. Org. Chem.*, **66**, 609 (2001)
- 30) J. Jauch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2764 (2000)
- 31) X. Huang, M. Xie, *Org. Lett.*, **4**, 1331 (2002)
- 32) T. Kataoka, H. Kinoshita, S. Kinoshita, T. Iwamura, S.-I. Watanabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2358 (2000)
- 33) P. Zaderenko, M. C. López, P. Ballestros, *J. Org. Chem.*, **61**, 6825 (1996)
- 34) N. E. Allen, D. B. Boyd, J. B. Campbell, J. B. Deeter, T. K. Elzey, B. J. Foster, L. D. Hatfield, J. N. Hobbs, Jr., W. J. Hornback, D. C. Hunden, N. D. Jones, M. D. Kinnick, J. M. Morin, Jr., J. E. Munroe, J. K. Swartzendruber, D. G. Vogt, *Tetrahedron*, **45**, 1905 (1989)
- 35) A. Kamimura, F. Kawahara, Y. Omata, N. Murakami, R. Morita, H. Otake, H. Mitsudera, M. Shirai, A. Kakehi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8497 (2001)
- 36) A. Kamimura, N. Murakami, K. Yokota, M. Shirai, H. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7521 (2002)
- 37) A. Kamimura, N. Murakami, F. Kawahara, K. Yokota, Y. Omata, K. Matsuura, Y. Oishi, R. Morita, H. Mitsudera, H. Suzukawa, A. Kakehi, M. Shirai, H. Okamoto, *Tetrahedron*, **59**, 9537 (2003)
- 38) E. Winterfeldt, H. Preuss, *Chem. Ber.*, **99**, 450 (1966)
- 39) A. Kamimura, H. Mitsudera, K. Matsuura, Y. Omata, M. Shirai, S. Yokoyama, A. Kakehi, *Tetrahedron*, **58**, 2605 (2002)
- 40) E. Lee, C. M. Park, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 293

- 41) (a) C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford (1986); (b) D. Liotta, *Acc. Chem. Res.*, 17, 28 (1984); (c) D. L. J. Clive, *Tetrahedron*, 34, 1049 (1978); (d) H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.*, 12, 22 (1979); (e) D. W. Emerson, A. P. Craig, I. W. Potts, Jr., *J. Org. Chem.*, 32, 102 (1967); (f) K. B. Sharpless, M. W. Young, R. F. Lauer, *Tetrahedron Lett.*, 14, 1979 (1973)
- 42) A. Kamimura, H. Mitsudera, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7457 (2001)
- 43) A. Kamimura, R. Morita, K. Matsuura, H. Mitsudera, M. Shirai, *Tetrahedron*, 59, 9931 (2003)
- 44) O. Miyata, Y. Fujiwara, I. Ninomiya, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 2167

PROFILE

上村明男 山口大学工学部応用化学工学科・教授 理学博士

〔経歴〕1982年京都大学理学部卒, 1987年同大学大学院理学研究科化学専攻博士後期課程修了, 同年山口大学教養部講師, 1990年同助教授, 1996年山口大学工学部助教授, 2004年より現職。この間1993年よりインペリアルカレッジ化学科博士研究員。〔専門〕有機合成化学, 複素環化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

他機関賞のお知らせ

平成17年度全国発明表彰における候補者募集

本発明表彰は, 皇室より毎年御下賜金を拝受し, 我が国における発明, 考案又は意匠の創作者並びに発明の実施及び奨励に関し, 功績のあった方々を顕彰することにより, 科学技術の向上及び産業の発展に寄与することを目的として行っているものです。

1. 表彰の要件

- (1) 第1表彰区分における要件(次の要件をいずれも具備すること)
 - ① 特許, 実用新案登録又は意匠登録されているもので, 本表彰実施時において権利が存続していること。
 - ② 発明, 考案においては, 科学技術的に秀でた進歩性を有し, かつ実施効果が顕著で科学技術の向上及び産業の発展に寄与し, さらに新しい技術の発展性を創出していると認められること。
 - ③ 意匠においては, 製品化され, 広く一般に利用されて産業の発展, 生活文化の向上に大きく寄与し, さらに形状, 機能など構成要素が極めて優れており, 新しい意匠の潮流を形成していると認められること。
- (2) 第2表彰区分における要件(次の要件をいずれも具備すること)
 - ① 特許又は実用新案登録されているもので, 本表彰時において権利が存続していること。
 - ② 本表彰の応募締切日が当該発明等に係る特許権又は実用新案権の設定登録後3年以内であること。
 - ③ 科学技術的に秀でた進歩性を有し, 新しい技術の発展性を創出すると期待されること。

2. 応募者等の資格

- (1) 応募者は, 当該特許, 実用新案又は意匠の権利を有すること。
- (2) 発明者, 考案者又は創作者は, 日本国籍を有するか又は, 当該発明, 考案又は意匠を日本国内において完成させ, 本事業の趣旨に適合すると発明協会が認めた者であること。
- (3) 当該発明, 考案又は意匠で過去に叙勲, 国家褒章を受章又は本表彰を受賞していないこと。

3. 応募方法

応募にあたっては, 所定の「全国発明表彰調査表(以下 調査表)」の記入要領に従って必要事項を記入の上, 正・副・支部控の計3通を最寄りの発明協会各都道府県支部に提出して下さい。なお, 調査表その他の応募書類は一切返却しません。

4. 応募受付期間: 平成16年6月21日(月)~平成16年9月10日(金)

5. 事業予算書: 34,200千円

問合せ先: 105-0001 東京都港区虎ノ門2-9-14 社団法人発明協会 発明奨励グループ発明奨励チーム
(TEL 03-3502-5431, FAX 03-3502-3485, URL <http://www.jiii.or.jp>)