

新しい合成試剤の開発研究-官能化 α, β -不飽和ケトンを用いる合成反応

和田, 英治
九州大学機能物質科学研究所

<https://doi.org/10.15017/6626>

出版情報 : 九州大学機能物質科学研究所報告. 7 (1), pp. 59-70, 1993-09-30. 九州大学機能物質科学研究所
バージョン :
権利関係 :

新しい合成試剤の開発研究—官能化 α, β -不飽和ケトンを用いる合成反応

和田 英 治

Studies on the Development of New Synthetic Reagents. Synthetic Utilization of Functionalized α, β -Unsaturated Ketones

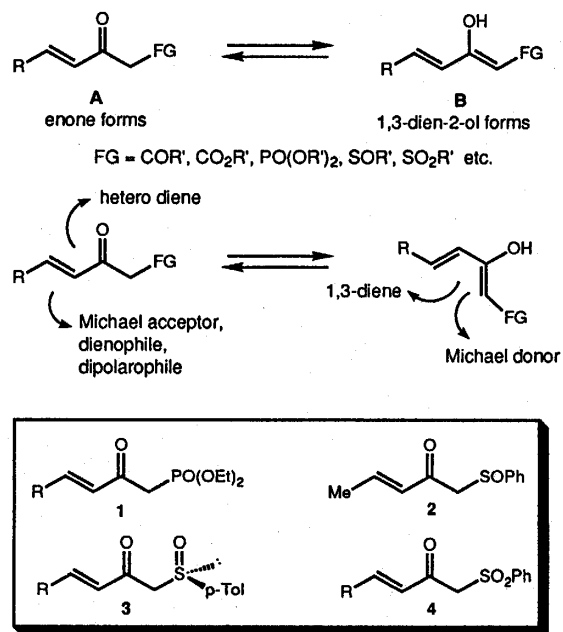
Eiji WADA

Presented are reactivities of 2-oxo-alkenylphosphonates as hetero 1,3-diene and some synthetic utilization of these new types of functionalized α, β -unsaturated ketones *via* hetero Diels-Alder reaction or Michael reaction. Asymmetric hetero Diels-Alder reactions of sulfur functionalized α, β -unsaturated ketones are also presented.

1. はじめに

現代の有機合成化学において、高選択的（位置・立体・官能基）炭素-炭素結合生成手法の開発は最も重要な研究課題の一つである。こうした高選択的合成手法を開拓していくためには、新しい合成方法論の確立、新しい反応基質、新しい反応剤等の開発が必要である。いずれにしても化合物の官能基に特有の反応性をたくみに利用し、炭素-炭素結合を作りだす反応が基礎となる。我々は、高選択的反応の開発に関する研究の一環として、多様の反応性が期待できる反応基質を設計し、その合成法を確立すると共に、これらを用いた新しい合成反応について検討中である。すなわち、カルボニル基の隣接炭素上に電子求引性基（FG）をもつエノンは、極性溶媒中で容易にジエノールへ異性化する（あるいは変換される）と予想され、エノン、ジエノールそれぞれに特異な反応性が期待される興味ある共役系である。例えば、エノン型 A はヘテロジエン、Michael 受容体、親双極子、親ジエンとして、ジエ

ノール型 B は 1,3-ジエン、Michael 供与体となり得る。電子求引性基としてホスホリル基、スルフィニル基、スルホニル基をもつエノン 1-4 は、同様な反応性の他に、官能基との組み合わせによる新しい機



Scheme 1

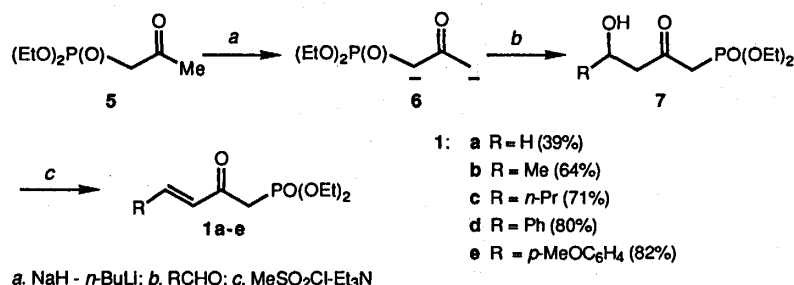
受理日 平成 5 年 5 月 31 日

本論文は、1992年機能物質科学研究所学術講演会（1992年11月30日）に於ける講演内容をまとめたものである。

能の発現が期待される。以上の観点に立脚して行ったエノン 1 - 4 を用いる合成反応の開発に関する研究の中から、まず、官能化エノンとしての多様な反応性と合成試剤としての有用性をあきらかにするために、1) ホスホリル化エノン 1 のヘテロ 1,3-ジエンとしての反応性と合成反応への応用、2) 1 の Michael 受容体としての反応性を用いる合成反応について検討した。さらに、不斉ヘテロ Diels-Alder (以下 D-A と略す) 反応への展開を目的として、3) 不斉源の導入が容易なスルフィニル化エノン 2 (ラセミ体)、3 (光学活性体) のルイス酸触媒下でのジアステレオ面選択的ヘテロ D-A 反応、4) スルホニル化エノン 4 のルイス酸触媒下での立体選択的ヘテロ D-A 反応およびキラルなルイス酸を用いる触媒的不斉ヘテロ D-A 反応について検討した。

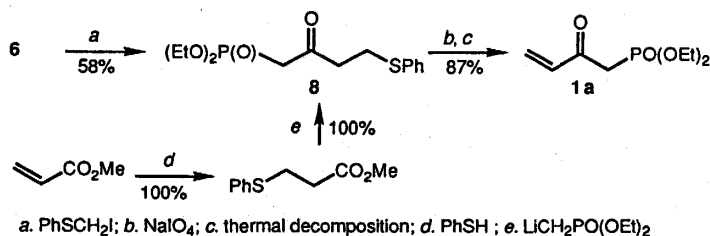
2. ホスホリル化エノン 1 のヘテロ D-A 反応を用いる合成反応

まず、1 の新しい一般的合成法の開発について検討した。1a-e は 2-オキソプロピルホスホン酸ジエチル 5 から発生させたジアニオン 6 とアルデヒドとの反応で得られるケトアルコール 7 のメシル化、β-脱離を経て良い収率で合成された (Scheme 2)。¹⁾ エノンのオレフィン末端が無置換の 1a の合成には、上述した方法のほかにジアニオン 6 のフェニルチオ



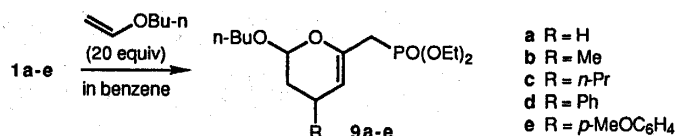
a. NaH - *n*-BuLi; b. RCHO; c. MeSO₂Cl-Et₃N

Scheme 2



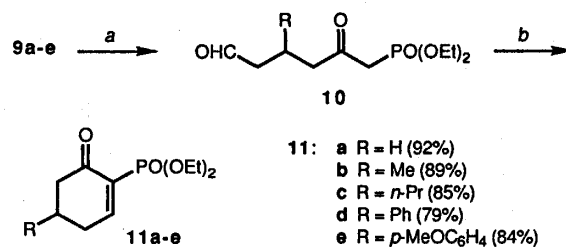
Scheme 3

Table 1. Hetero Diels-Alder Reactions of 1a-b with Butyl Vinyl Ether^{a)}



Enone	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct (yield/%)
1a	85	20	9a (88)
1b	130-135	48	9b (88)
1c	130-135	48	9c (75)
1d	130-135	96	9d (66)
1e	140-145	72	9e (81)

a) All reactions were carried out in a sealed tubes in the presence of a catalytic amount of *N,N*-diisopropylamine.



a. 4M-HCl in THF at rt; b. silica-gel chromatography

Scheme 4

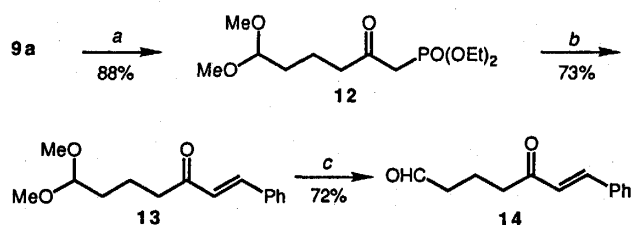
メチル化反応で得られるスルフィド 8 を酸化した後、熱分解する方法も有効である。²⁾ スルフィド 8 は、アクリル酸メチルとチオフェノールとの共役付加体³⁾をホスホリルメチル化しても得られる (Scheme 3)。

ヘテロ 1,3-ジエンとしてのメチルビニルケトンとビニルエーテルとのヘテロ D-A 反応は古くから研究されてきたが、合成化学への応用例はあまり知られていない。⁴⁾ さらに、ヘテロジエン/ジエノールの両ジエン性をもつ共役系をジエンとして用いる D-A 反応の研究例は殆ど知られていない。そこで、1 のヘテロ 1,3-ジエンとしての反応性を検討するとともに合成反応への応用について研究した。¹⁾

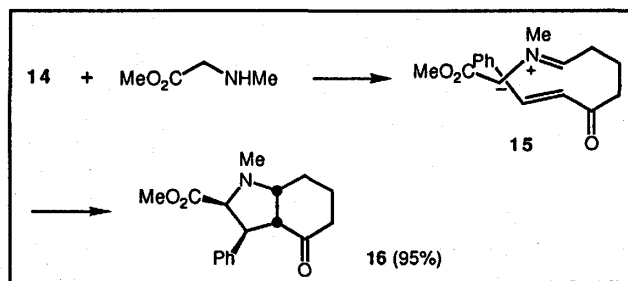
エノン 1a-e と大過剰 (20 当量) のブチルビニルエーテルのベンゼン溶液を、触媒量のエチルジイソプロピルアミン存在下 85-145 °C で長時間加熱すると、ヘテロ D-A 付加体 9a-e がレギオ選択的に得られた (Table 1)。しかし、反応の立体選択性は低かった。ジヒドロピラン 9a-e を 4

M塩酸で加水分解して得られるケトアルデヒド 10 は不安定で、シリカゲルカラムクロマト処理中に分子内縮合反応を受けてリン官能化シクロヘキセノン誘導体 11 へと変化した (Scheme 4)。シクロヘキセノン 11 は、新たに環形成試剤としての利用が期待できる興味ある化合物である。

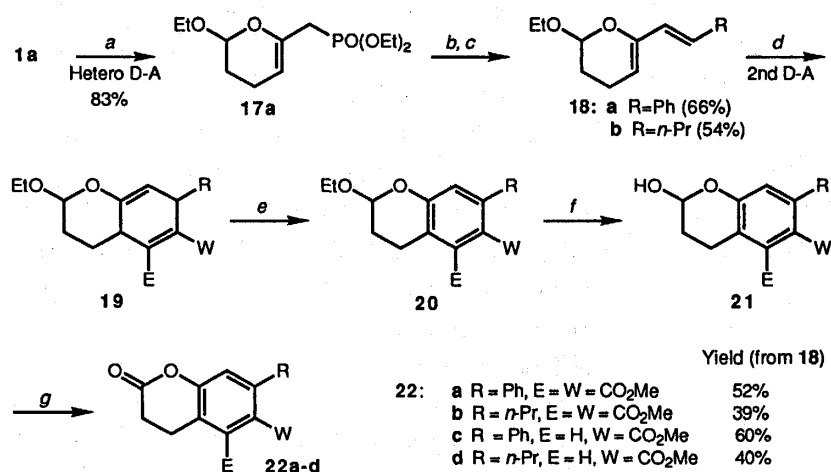
一方, 9a を *p*-トルエンスルホン酸存在下, メタノール中で加溶媒分解すると, 対応するケトアセタール 12 が得られる。Horner-Emmons 反応, アセタールの加水分解を経て, 12 は 5-オキソ-6-アルケ



a. *p*-TsOH in MeOH; b. PhCHO-Et₃NLIBr in THF; c. 4M-HCl in THF at rt



Scheme 5



a. CH₂=CHOEt (20 equiv); b. *n*-BuLi; c. RCHO in THF-HMPA (4:1); d. EC=CW (E = W = CO₂Me or E = H, W = CO₂Me); e. DDQ; f. 4M-HCl in THF at rt; g. PCC in CH₂Cl₂ at rt

Scheme 6

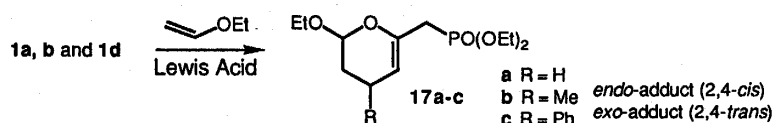
ナル 14⁵⁾ へと容易に変換される。14 は多様な官能基をもつ化合物なので, 重要な合成中間体としての利用が期待できる。例えば, 14 とサルコシンエステルとをトルエン中で還流下に加熱するだけでシス縮環した 6/5 環系 16 が唯一の生成物として得られた。この反応は, アミンとアルデヒドとの縮合反応後, 脱プロトン化により発生したエステル安定化アゾメチンイリド 15 の立体選択的分子内 1,3-双極性環状付加反応によるものである (Scheme 5)。⁶⁾

また, エノン 1 はヘテロ D-A 反応を組み込んだ新しい段階的くりかえし D-A 反応基質として有用である。すなわち, エノン 1a とエチルビニルエーテルとの反応で得られるヘテロ D-A 付加体 17a とアルデヒドとの Horner-Emmons 反応によって 1,3-ジエン体 18a,b が得られる。18 とアセチレン性親ジエンとの D-A 反応後, 反応生成物 19 を脱水素するとベンゾピラン体 20 が得られる。さらに, 20 から加水分解, 酸化反応を経て官能化 2-クロマノン体 22a-d が得られる (Scheme 6)。⁷⁾ この反応系では, いずれの D-A 反応もレギオ選択的に進行する。このヘテロ D-A 反応を組み込んだ連続反応系は多重 D-A 反応における最初の例である。

エノン 1 を用いるこれら一連の合成反応における問題点は, 1 のヘテロ D-A 反応が, 過剰のビニルエーテル (20 当量) と共に高温下 (85 -145 °C) で長時間の加熱を必要とすることである。この点を解決するために, ルイス

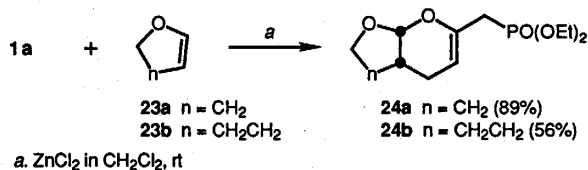
酸存在下での 1 と鎖状ビニルエーテルとのヘテロ D-A 反応について検討した。⁸⁾ 1a とエチルビニルエーテル (2 当量) とのヘテロ D-A 反応は, ルイス酸として安価で入手容易な塩化亜鉛存在下室温で速やかに進行し, 環状付加体 17a が良い収率で得られた。ヘテロ 1,3-ジエンとしての反応活性が低いと考えられるエノン 1b,d のエチルビニルエーテルとのヘテロ D-A 反応においても, 温和な条件下レギオおよび立体選択的 (*endo*) に反応が進行し, 対応する環状付加体 17b,c が得られた。1b の反応において, ルイス酸として臭化亜鉛を用いた場合,

Table 2. Lewis Acid-Catalyzed Hetero Diels-Alder Reactions of 1a,b and 1d with Ethyl Vinyl Ether

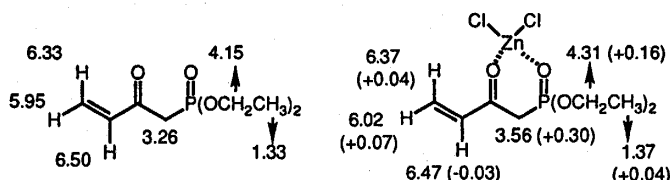
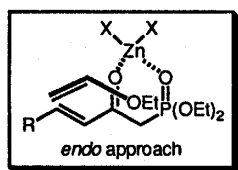


Enone	Ethyl vinyl ether (equiv)	Lewis acid (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct ^{a)}	
					(yield/%) ^{a)}	endo : exo ^{b)}
1a	20	-	85 ^{c)}	18	17a (83)	-
1a	2	ZnCl ₂ (0.8)	rt	3	17a (91)	-
1b	20	-	130-135 ^{c)}	72	17b (88)	34 : 66
1b	3	ZnBr ₂ (1)	-20	48	17b (92)	96 : 4
1b	2	ZnCl ₂ (0.8)	rt	48	17b (72)	93 : 7
1d	20	-	130-135 ^{c)}	96	17c (66)	23 : 77
1d	20	ZnCl ₂ (0.9)	45	6	17c (90)	86 : 14

a) Yield of isolated cycloadducts. b) Determined by ¹H NMR and/or ¹³C NMR. c) Carried out in a sealed tube.



Scheme 7



高立体選択的 (96% *endo*) に 17b が得られた (Table 2)。ヘテロ 1,3-ジエンとして活性なエノン 1a と環状ビニルエーテルであるジヒドロフラン 23a およびジヒドロピラン 23b との反応も同様に容易に進行し、対応するシス縮環した双環系 24a,b が唯一の生成物として得られた (Scheme 7)。

一般に α, β -不飽和カルボニル化合物とビニルエーテルとのヘテロ D-A 反応では、ルイス酸の使用による活性化は認められるもののビニルエーテルの重合をもたらすため、ルイス酸存在下でのヘテロ D-A 反応はほとんど知られていない。⁹⁾ 1 のヘテロ D-A

反応がルイス酸の効果的な触媒作用を受けたのは、ルイス酸が 1 をエノール化することなく安定なキレーションを形成し、1 の活性化に加えてビニルエーテルの重合が抑制されたためである (Figure 1)。

3. ホスホリル化エノン 1 の Michael 反応を用いる新規シクロヘキセノン合成法

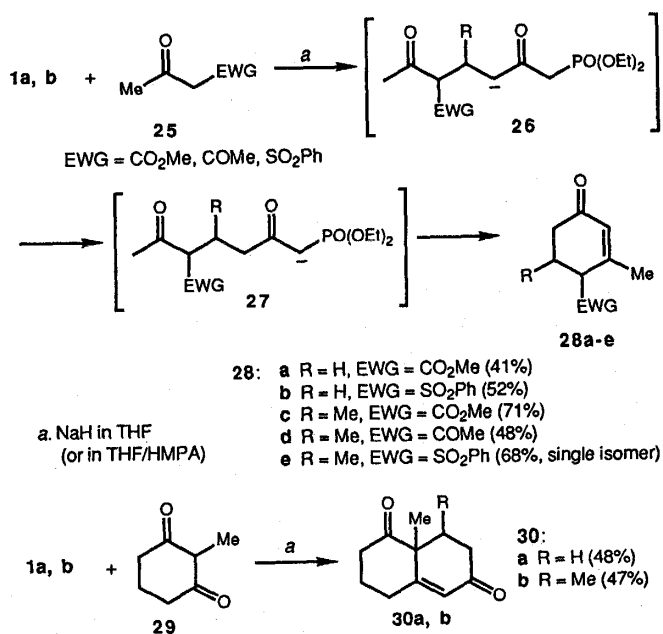
次に、エノン 1 の Michael 受容体としての反応性に着目して、1 と活性カルボニル化合物あるいはシリルビニルエーテルとの Michael

付加反応を経る種々の官能化シクロヘキセノン誘導体の合成について検討した。²⁾

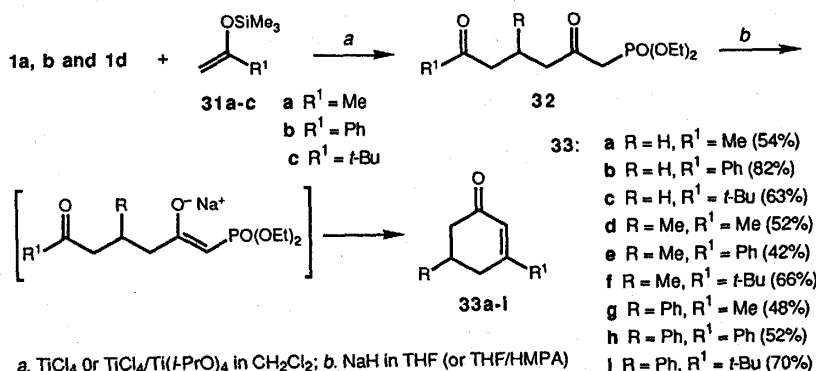
安定化カルボアニオンと 1a,b との反応では、Michael 反応で生成したアニオン 26 からのプロトン移動により生成した安定カルボアニオン 27 が分子内 Horner-Emmons 反応を起こし、対応するシクロヘキセノン体 28a-e が得られた。同様に、1a,b と環状ジケトン 29 からは対応する双環性ジケトン体 30a,b が得られた (Scheme 8)。

しかし、1b とリチウムエノラート 34 との反応では、1b の活性水素が引き抜かれるために Michael 反応生成物は得られず、原料 1b の回収に終わった。この問題点は、酸性雰囲気下 Michael 供与体として種々のシリルエノールエーテル 31 を用いることにより解決できた。すなわち、1a,b および 1d と 31 (1 - 2当量) とを塩化メチレン中、TiCl₄ あるいは TiCl₄/Ti(*i*-PrO)₄ 存在下低温 (-50 - -78 °C) で反応させて Michael 付加体 32 を得た。このようにして合成した付加体 32 に THF 中あるいは THF/HMPA 中で水素化ナトリウムを作用させて分子内 Horner-Emmons 反応を行い、シクロヘキセノン誘導体 33a-i を良い収率で得た (Scheme 9)。この反応においては、32 の活性水素が選択的に引き抜かれるため位置選択的シクロヘキセノン合成法として有用である。

以上、2-オキソ-3-アルケニルホスホナート 1 のヘテロ D-A 反応および Michael 反応を基盤とする合成反応について Scheme 10 にまとめて示した。



Scheme 8



Scheme 9

4. スルフィニル化エノン 2,3 のジアステレオ面選択的ヘテロ D-A 反応

官能化 α, β -不飽和ケトンのヘテロ 1,3-ジエン基質としての一般性および有用性を確立すると共に、不斉ヘテロ D-A 反応への展開を目的として、反応後の

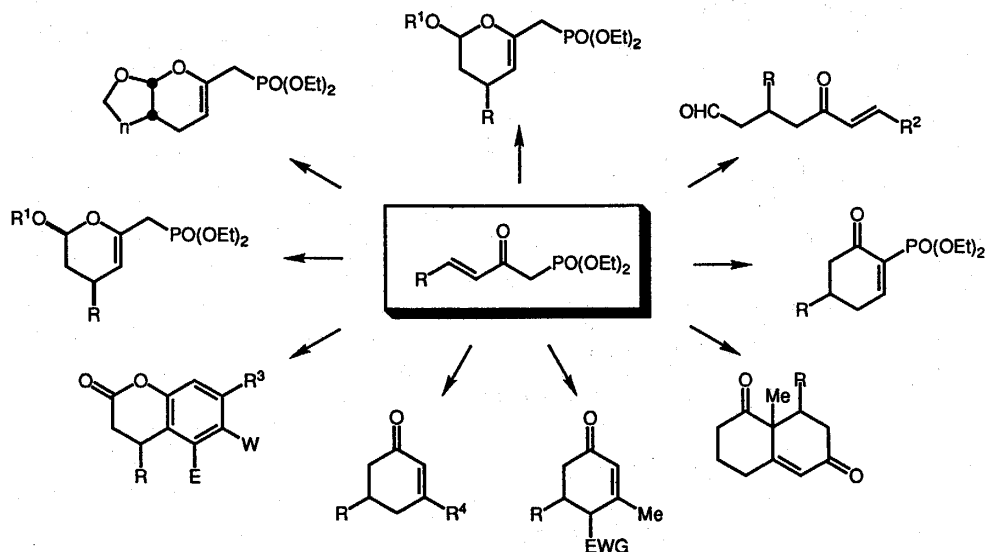
多様な官能基変換が可能な硫黄官能化エノンを用いるヘテロ D-A 反応を計画した。まず、基質に基づく不斉制御の観点から、不斉源の導入が容易なスルフィニル基を不斉制御子とするエノン 2,3 のジアステレオ面選択的ヘテロ D-A 反応について検討した。

硫黄官能化エノン 2 は既報の方法に従い、クロトン酸メチル 36a への 1,2-付加反応を用いるフェニルスルフィニル化により合成した。¹⁰⁾ 同様に、光学活性な 3a,b は対応する α, β -不飽和エステル 36a および 36b への (+)-(R)-*p*-トリルスルフィニルメチル化により合成した (Scheme 11)。¹⁰⁾

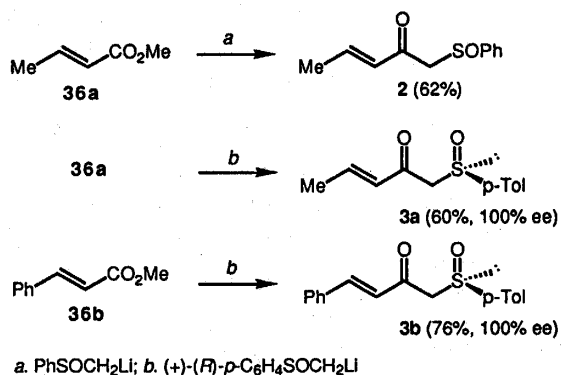
まず、2 とビニルエーテル (5 当量) とのヘテロ D-A 反応を塩化メチレン中、種々のルイス酸 [ZnI₂, Eu(fod)₃, TiCl₂(*i*-PrO)₂, TiBr₂(*i*-PrO)₂] 存在下で行い、対応する環状付加体 40a,b を得た (Table 3)。2 のヘテロ D-A 反応は、かさ高いルイス酸存在下で一様に高い立体選択性 (99% 以上 *endo* 付加) を示す。ジアステレオ面選択性は、TiCl₂(*i*-PrO)₂ を用いた場合に最高 82% de であった。一方、ルイス酸性の強い TiBr₂(*i*-PrO)₂ を用いた場合 72% de とジアステレオ面選択性は低下した。この原因については明らかではないが、ジアステレオ面選択性は、反応温度、ルイス酸の配位子のかさ高さおよびルイス酸性度により微妙に影響されているものと考えられる。

次に、光学活性エノン 3a,b とビニルエーテル (5 当量) との不斉ヘテロ D-A 反応を検討した。ルイス酸としては主に 2 のヘテロ D-A 反応で最も高いジアステレオ面選択性を示した TiCl₂(*i*-PrO)₂ を用い、ルイス酸触媒の量を変えて 3a の反応を行った (Table 4)。ジアステレオ面選択性は触媒量の影響を顕著に受け、TiCl₂(*i*-PrO)₂ (0.8 当量) を触媒として用いた反応 (-30 °C, 36 時間) では、環状付加体 41a (71%) のジアステレオ面選択過剰率は 68% de であったにもかかわらず、0.3 当量のルイス酸を用いた反応では、反応速度の著しい減速が認めら

Synthetic Utilization of 2-Oxo-3-alkenylphosphonates



Scheme 10



Scheme 11

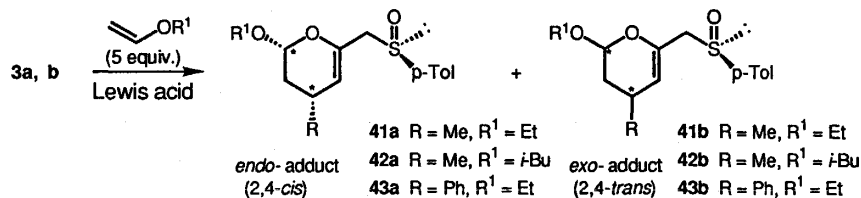
れるが 41a (62%) が 82% de と高い選択性を示した。同じ反応を 24 時間で停止したところ、低収率 (12%) ながら反応の選択性は 88% de と向上した。また, Eu(fod)₃ (0.3 当量) 触媒下 3b とエチルビニルエーテルとの反応では環状付加体 43a (45% de) が得られた。43a の絶対立体配置の決定は以下の方法で行った (Scheme 12)。まず, 43a の酸加水分解による開環, 分子内縮合反応によりスルフィニル化シクロヘキセノン 44 へ変換後, 水素化トリプチルスズを用いる還元的脱スルフィニル化反応により絶対構造既知の 5-フェニル-2-シクロヘキセノン 45 に変換した。¹¹⁾ 45 の比旋光度 ($[\alpha]_D = -22^\circ$ ($c =$

Table 3. Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Hetero Diels-Alder Reactions of Sulfinyl Enone 2a with Vinyl Ethers

Vinyl ether R ¹	Lewis acid (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct (yield/%) ^{a)}	endo : exo ^{b)}	de % of endo-adduct
Et	ZnI ₂ (0.7)	-30	42	40a (82)	96 : 4	50
Et	Eu(fod) ₃ (0.44)	-10	168	40a (80)	endo only	76
Et	Eu(fod) ₃ (0.25)	rt	115	40a (85)	endo only	62
Et	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.95)	-20	72	40a (71)	99 : 1	82
<i>i</i> -Pr	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.95)	-30	72	40b (66)	99 : 1	82
Et	TiBr ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.95)	-30	20	40a (75)	endo only	72

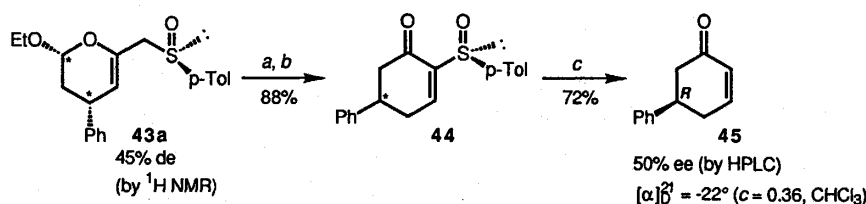
a) Yield of isolated products. b) Determined by ¹H NMR and/or ¹³C NMR.

Table 4. Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Hetero Diels-Alder Reaction of Optically Active Sulfinyl Enone 3a,b with Vinyl Ethers

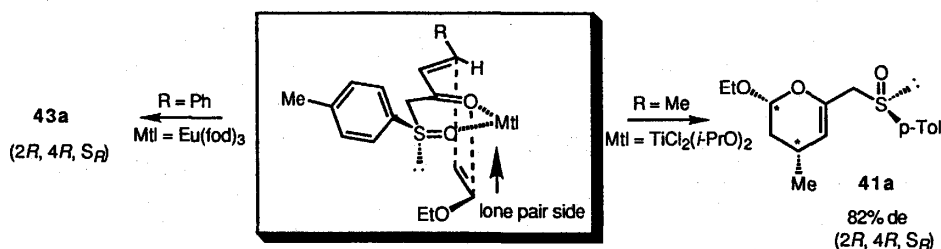


Enone	Vinyl ether R ¹	Lewis acid (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct (yield/%) ^{a)}	de % of		Abs. config. of <i>endo</i> -adduct
						<i>endo</i> : <i>exo</i> ^{b)}	<i>endo</i> -adduct	
3a	Et	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.8)	-30	36	41a,b (71)	99 : 1	68	2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , <i>S_R</i>
3a	Et	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.3)	-30	168	41a,b (62) (19) ^{c)}	99 : 1	82	2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , <i>S_R</i>
3a	Et	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.3)	-30	24	41a,b (12) (64) ^{c)}	99 : 1	88	2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , <i>S_R</i>
3a	<i>i</i> -Bu	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (1.0)	-30	38	42a,b (53)	99 : 1	77	2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , <i>S_R</i>
3b	Et	Eu(fod) ₃ (0.3)	rt	90	43a (48) (28) ^{c)}	<i>endo</i> only	45	2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , <i>S_R</i>

a) Yield of isolated cycloadducts. b) Determined by ¹H NMR and/or ¹³C NMR. c) Yield of recovered enone.



a. 4M-HCl in THF; b. silica-gel chromatography; c. *n*-Bu₃SnH/AIBN



Scheme 12

0.36)) より, 43a から誘導された 45 は (5*R*)-体 (50% ee) であることを確認した。その結果, ヘテロD-A 反応付加体 43a は (2*R*, 4*R*, *S_R*) 配置であることが明らかとなった。反応は Scheme 12 に示す遷移状態を経由して進行するものと考えられる。すなわち, 光学活性エノン 3 は *s*-シス配座として反応に関与し, ビニルエーテルはルイス酸と 3 との強いキレーションにより形成されたジアステレオ面の空いているイオウ原子の不对電子側からエンド接近し, その結果, (2*R*, 4*R*, *S_R*) の絶対配置をもつジヒドロピラン 41a, 43a が優先的に得られるものと考えられる。

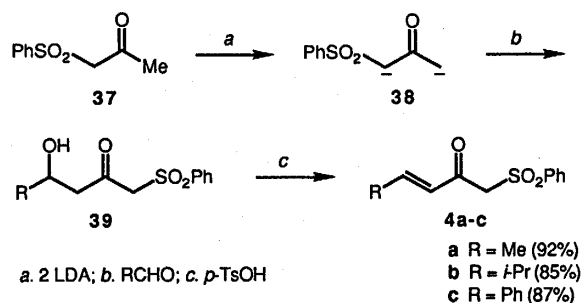
5. スルホニル化エノン 4 の立体およびエナンチオ面選択的ヘテロ D-A 反応

反応剤に基づく触媒的不斉ヘテロ D-A 反応への展開を目的としてエノン 1 ~ 3 と同様に多様な官能基変換が期待できるスルホニル化エノン 4 に着目し, 4 の一般的合成法を開発すると共に種々のルイス酸およびキラルなルイス酸存在下での 4 と種々のビニルエーテルとのヘテロおよび不斉ヘテロ D-A 反応について検討した。

エノン 4a-c は, ケトスルホン 37 から発生させたジアニオン 38 とアルデヒドから得られるケトアルコール 39 の酸触媒下での脱水反応により合成した

(Scheme 13)。

次に、種々のルイス酸 [ZnI₂, Eu(fod)₃, TiCl₂(*i*-PrO)₂] 存在下での 4a-c とエチル (5 ~ 10 当量) およびイソブチルビニルエーテル (5 当量) とのヘテロ D-A 反応を行った (Table 5)。エノン 2, 3 の場合と同様に、4 のヘテロ D-A 反応においても、かさ高いルイス酸とビニルエーテルとの組み合わせで、単一の立体異性体 (100% *endo*) として対応する環状付加体 46a-f が良い収率で得られた。また、1 - 3 の場合とは異なり、触媒量 (0.005 ~ 0.1 当量) のルイス酸を使用するだけで 4 のヘテロ D-A 反応が速やかに進行することも明らかになった。この反応における高効率の触媒作用は 4 が有用な触媒的



Scheme 13

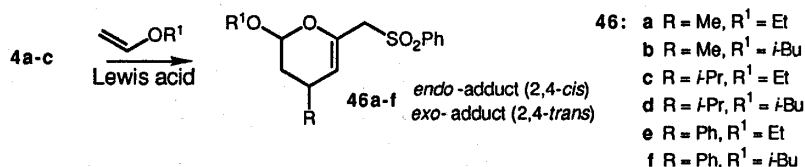
不斉ヘテロ D-A 反応基質となる可能性を示唆している。

また、触媒量 (0.01 ~ 0.1 当量) のルイス酸 [Eu(fod)₃, TiCl₂(*i*-PrO)₂] 存在下で、4a と β-置換ビニルエーテルである 1-エトキシプロペン 47, β-エトキシスチレン 48 とのヘテロ D-A 反応も立体特異的、かつ立体選択的 (100% *endo*) に進行し、*cis*-ビニルエーテルからは 2, 3, 4-*cis*-ジヒドロピラン体 49a, 50a が、*trans*-ビニルエーテルからは 2, 3, 4-*trans*-ジヒドロピラン体 49b, 50b が得られた (Table 6)。

4 とエチルビニルエーテルとの立体選択的環状付加体 46a, c, e, 49a, 50b のアルキル化を経る還元的脱スルホニル化はナトリウムナフタレニドを用いることにより達成された (Scheme 14)。この結果は、4 が一般にヘテロ D-A 反応において不活性な α, β-不飽和ケトン体の合成等価体として機能することを示している。

さらに、4 の触媒的不斉ヘテロ D-A 反応基質としての知見を得るために不斉ルイス酸触媒 C ~ E 存在下で 4a とかさ高さのことなるビニルエーテルとの反応を詳細に検討した。用いた不斉触媒 D, E は (*R*)-酒石酸ジエチルから 2 段階 (① 2, 2-ジメトキシプロパンを用いるアセタール化反応, ② フェニル

Table 5. Lewis Acid-Catalyzed Stereoselective Hetero Diels-Alder Reaction of Sulfonyl Enone 4c-c with Vinyl Ethers



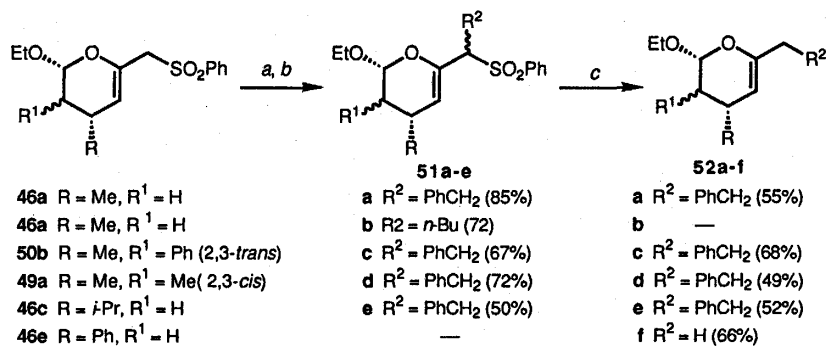
Enone	Vinyl ether R ¹ (equiv)	Lewis Acid (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct (yield/%) ^a <i>endo</i> : <i>exo</i> ^b	
4a	Et (5)	ZnI ₂ (0.03)	rt	86	46a (92)	92 : 8
4a	Et (5)	Eu(fod) ₃ (0.005)	-10	72	46a (91)	<i>endo</i> only
4a	Et (5)	Eu(fod) ₃ (0.01)	-5	40	46a (95)	<i>endo</i> only
4a	Et (5)	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.1)	-50	15	46a (90)	98 : 2
4a	<i>i</i> -Bu (5)	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.1)	-30	15	46b (91)	<i>endo</i> only
4b	Et (10)	ZnI ₂ (0.03)	rt	240	46c (79)	90 : 10
4b	Et (5)	Eu(fod) ₃ (0.03)	rt	90	46c (80)	<i>endo</i> only
4b	<i>i</i> -Bu (5)	Eu(fod) ₃ (0.03)	rt	99	46d (71)	<i>endo</i> only
4b	Et (5)	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.03)	rt	90	46c (80)	<i>endo</i> only
4c	Et (5)	Eu(fod) ₃ (0.03)	rt	43	46d (85)	<i>endo</i> only
4c	<i>i</i> -Bu (5)	Eu(fod) ₃ (0.03)	rt	92	46e (89)	<i>endo</i> only
4c	Et (5)	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.03)	rt	43	46d (85)	<i>endo</i> only

a) Yield of isolated cycloadducts. b) Determined by ¹H NMR and/or ¹³C NMR.

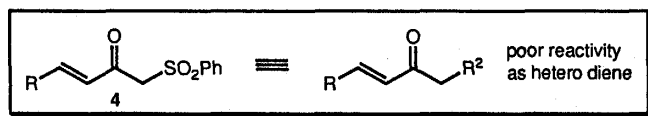
Table 6. Stereoselective Hetero Diels-Alder Reaction of Sulfonyl Enone 4a with β -Substituted Vinyl Ethers 47 and 48

Vinyl ether 47, 48 (cis : trans) (equiv)	Lewis acid (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct (yield/%) ^a 2,3,4-cis : 2,3,4-trans ^b	
47 (1 : 1) (5)	Eu(fod) ₃ (0.01)	rt	220	49a,b (76)	1 : 1
47 (>10 : 1) (5)	Eu(fod) ₃ (0.01)	-20/rt	24/80	49a,b (65)	20 : 1
47 (>10 : 1) (5)	Eu(fod) ₃ (0.05)	-5	6	49a,b (95)	20 : 1
48 (1 : 15) (3)	Eu(fod) ₃ (0.03)	rt	65	50b (53)	2,3,4-trans only
48 (50 : 1) (3)	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (0.10)	-25	10	50a,b (70)	19 : 1

a) Yield of isolated cycloadducts. b) Determined by ¹H NMR and/or ¹³C NMR.



a. *n*-BuLi; b. R²X (PhCH₂Br or *n*-BuLi); c. sodium naphthalenide in THF/*n*-PrNH₂ (3:1 V/V)



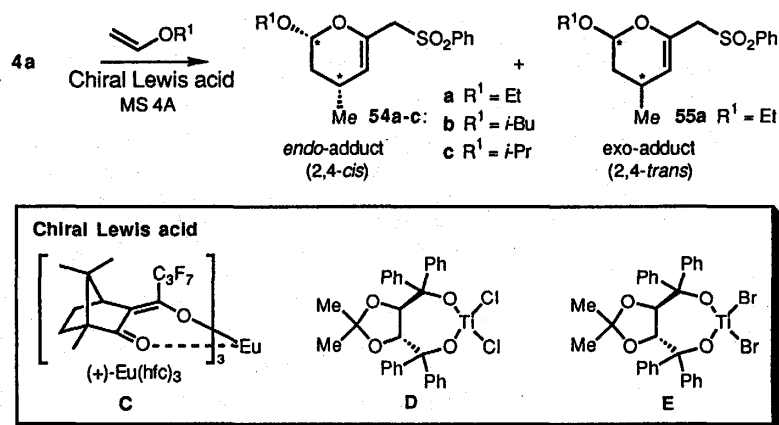
Scheme 14

Grignard 試薬によるアリール化反応) で合成したキラルな1,4-ジオール 53 と対応するジハロジイソプロポキシチタンからモレキュラーシーブ 4A 存在下アルコキシ交換により *in situ* で調製した。^{1,2)} 得られたヘテロ D-A 付加体 54 のエナンチオ面選択過剰率は、酸加水分解条件下でシクロヘキセン体 56 に変換後、キラルカラム (DAICEL chiral cel OC) を用いた HPLC 分析により行った (Table 7)。

4a の不斉ヘテロ D-A 反応は触媒量 (0.05 ~ 0.1 当量) のキラルLewis酸存在下で立体選択的 (100% *endo*) に速やかに進行し対応する環状付加体 54a-c が良い収率で得られた。キラル触媒として Eu(hfc)₃

C を用いた場合には反応のエナンチオ面選択性は全く認められなかった。一方、キラルチタン化合物 D, E を触媒として用いた場合は、用いたキラルチタン触媒、ビニルエーテルのかさ高さ、反応温度等によって影響されるものの一様に高いエナンチオ面選択性 (48 ~ 97% ee) を示した。特に、4a とかさ高いイソプロピルビニルエーテルとの反応を、キラルなチタン触媒 E の存在下低温 (-78 °C) で行った場合、最も高いエナンチオ面選択過剰率 (95 ~ 97% ee) で 54c が得られた。54 の絶対立体配置は酸加水分解条件下で得られた 56 の触媒の水素化反応、還元的脱スルホニル化反応、(2*R*, 3*R*)-(−)-2,3-ブタンジオールを用

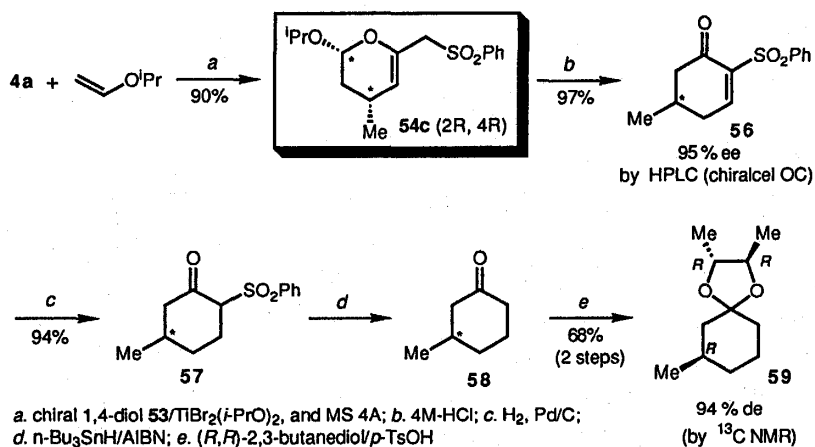
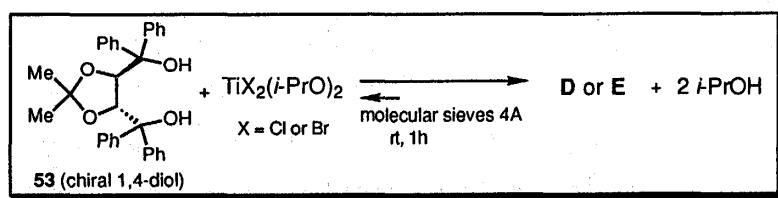
Table 7. Chiral Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Hetero Diels-Alder Reaction of Sulfonyl Enone 4a with Vinyl Ethers



Vinyl ether R ¹ (equiv)	Lewis acid (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Cycloadduct (yield/%) ^{a)}	endo : exo ^{b)}	ee % ^{c)}	Abs. config. of 54 ^{d)}
Et (5)	C (0.05)	0	120	54a (80)	endo only	4	2S, 4S
Et (10)	D (0.5)	-78/-30	9/3	54a, 55a (78)	98 : 2	48	2R, 4R
<i>i</i> -Bu (10)	D (0.5)	-30	17	54b (85)	endo only	62	2R, 4R
<i>i</i> -Bu (10)	E (0.1)	-78	20	54b (92)	endo only	88	2R, 4R
<i>i</i> -Bu (10)	E (0.1)	-50	6	54b (96)	endo only	74	2R, 4R
<i>i</i> -Pr (10)	E (0.1)	-78	20	54c (90)	endo only	97	2R, 4R
<i>i</i> -Pr (10)	E (0.1)	-78	20	54c (90)	endo only	95	2R, 4R
<i>i</i> -Pr (5)	E (0.1)	-78	24	54c (92)	endo only	95	2R, 4R
<i>i</i> -Pr (10)	E (0.05)	-78	24	54c (90)	endo only	95	2R, 4R

a) Yield of isolated cycloadducts. b) Determined by ¹H NMR. c) Determined after conversion of 54 to cyclohexenone 56 by HPLC (DAICEL chiralcel OC; *i*-PrOH : hexane = 4 : 1).

d) Determined after conversion to the diastereomeric ketal 59 by comparison with ¹³C NMR of authentic sample as shown in scheme 14.



a. chiral 1,4-diol 53/TiBr₂(*i*-PrO)₂, and MS 4A; b. 4M-HCl; c. H₂, Pd/C; d. n-Bu₃SnH/AIBN; e. (*R,R*)-2,3-butenediol/*p*-TsOH

Scheme 15

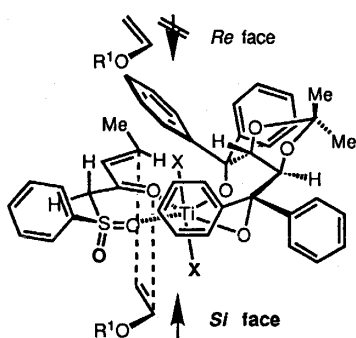


Figure 2. Transition state of chiral Lewis acid-catalyzed hetero Diels-Alder reaction

いるアセタール化反応によりシクロヘキサノンケタール **59** に変換し、既知の (*R*)-(+)-3-メチルシクロヘキサノンと (2*R*,3*R*)-(–)-2,3-ブタンジオールから別途合成した¹³**59** の¹³C NMR スペクトルと比較して (2*R*,4*R*) 配置と決定した (Scheme 15)。

この立体化学を与える遷移状態は、二座配位型エノン **4a** と六配位ルイス酸との強いキレーションが形成される際、キラルなチタン化合物のハロゲン原子がアピカル位に配置した正八面体キレーション構造が優先し、ビニルエテルが *s*-シス配座で反応に関与するエノンの β -炭素の *si*-面から接近したものと説明できる (Figure 2)。この際、エノンの *re*-面は環状ジオール由来のフェニル基により効果的に遮蔽されるため高エナンチオ面選択的ヘテロ D-A 反応が可能になったものと考えられる。

以上、新たに開発した二座配位型官能化エノンのヘテロ 1,3-ジエン基質としての一般性、環状付加体からの多様な官能基変換を用いる合成反応および Michael 受容体としての反応性を明らかにした。また、キラルなチタン化合物を不斉触媒として効率的に触媒的不斉ヘテロ D-A 反応が達成できることを見いだした。エノンを 1,3-ジエン基質として用いる触媒的不斉ヘテロ D-A 反応は触媒的不斉合成反応における新しい領域である。

現在、官能化エノンの触媒的不斉ヘテロ D-A 反応に関する研究を継続中である。さらに、触媒的不斉ヘテロ D-A 反応により得られる硫黄官能化ジヒドロピラン誘導体およびその開環、分子内縮合反応により得られる硫黄官能化シクロヘキサセノンキラルビルディングブロックとして利用する合成反応について検討している。

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました九州大学機能物質科学研究所教授金政修司先生に心から感謝申し上げます。また、一緒に研究を遂行して下さった九州大学総合理工学研究科分子工学専攻に在席した大学院生の皆様に心から感謝します。

参考文献

- 1) E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 860 (1989).
- 2) E. Wada, J. Funakoshi, S. Kanemasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2456 (1992).
- 3) D. F. Travares, W. I. O. Sullivan, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **27**, 1251 (1962).
- 4) D. L. Boger, S. M. Weinreb, "Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis" ed by H. H. Wasserman, Academic Press, Tokyo (1987), Chap. 7, p. 176-213; G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.*, **75**, 651 (1975).
- 5) S. Kanemasa, T. Otsuka, K. Doi, O. Tsuge, E. Wada, *Synthesis*, **1990**, 1167.
- 6) S. Kanemasa, K. Doi, E. Wada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2866 (1990).
- 7) E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1198 (1989).
- 8) E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Chem. Lett.*, **1989**, 675.
- 9) S. S. Hall, G. F. Weber, A. J. Duggan, *J. Org. Chem.*, **43**, 667 (1978); Z. M. Ismail, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 859 (1982); S. Danishefsky, M. Bednarski, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 721 (1984); Y. Yamamoto, H. Suzuki, Y. Morooka, *Chem. Lett.*, **1986**, 73.
- 10) G. Sollsdie, G. Demailly, C. Greck, *J. Org. Chem.*, **50**, 1552 (1985).
- 11) M. Asaoka, K. Shima, N. Fujii, H. Takei, *Tetrahedron*, **44**, 4757 (1988).
- 12) C. Dijkgraaf, J. P. G. Rousseau, *Spectrochim. Acta*, **A**, **24**, 1213 (1968); M. T. Reetz, R. Steinbach, *Angew. Chem. Suppl.*, **1982**, 1899; D. Seebach, B. Weidmann, L. Winder, *Modern Synthetic Methods* ed

新しい合成試剤

- by R. Scheffold, Vol. 3, p. 217, Springer-Verlag(1983); K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5340 (1989).
- 13) H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2183 (1977) ; G. H. Posner, L. L. Frye, M. Hulce, *Tetrahedron*, **40**, 1401 (1984) ; G. Lemiere, R. A. Dommissie, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, H. Hiemstra, H. Wynberg, J. B. Jones, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1363 (1987).