

平成 15 年度修士論文

# ケテンジチオアセタールを用いる 3 成分連結反応の開発

平成 16 年 2 月 4 日

東京大学大学院理学系研究科化学専攻

奈良坂研究室

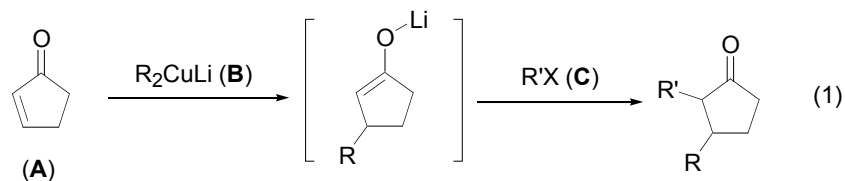
神保 尚久

## 目次

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| 序論                                              | 1  |
| 本論                                              |    |
| 第一章 ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドとヒドリド反応剤との 3 成分連結反応     |    |
| 第一節 緒言                                          | 9  |
| 第二節 ケテンジチオアセタールとアルデヒドの付加における反応条件の最適化            | 14 |
| 第三節 無置換ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと Red-Al との 3 成分連結反応 | 19 |
| 第四節 置換ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加におけるジアステレオ選択性の制御     | 25 |
| 第五節 補足                                          | 42 |
| 第二章 ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応       |    |
| 第一節 緒言                                          | 47 |
| 第二節 ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応       | 50 |
| 実験の部                                            | 54 |
| 結論                                              | 59 |
| 引用文献                                            | 62 |
| 謝辞                                              | 64 |

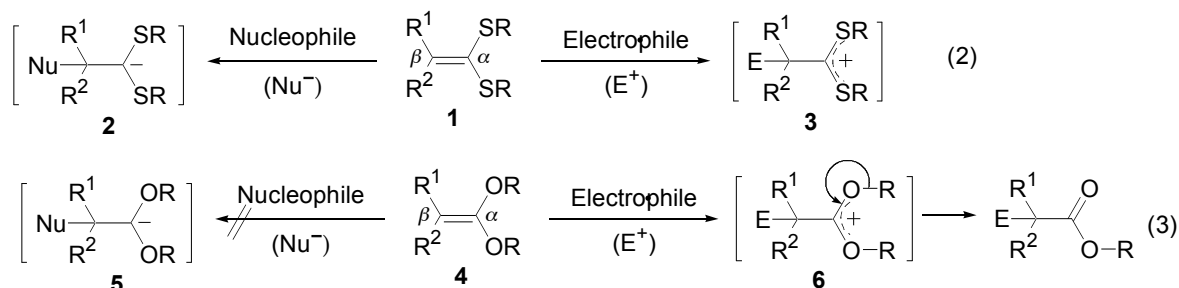
## 序論

有機合成化学において、目的とする分子骨格を効率良く構築することは最も重要な課題の一つである。こうした観点から、一回の反応で複数の分子を連結する多成分連結反応は、合成にかかる時間、労力や費用を軽減でき、しかもいくつかの単純な出発物質から複雑な骨格を形成することが可能となるため、合成化学的に非常に有用な反応である。多成分連結反応を行なう上での一つの手段として、**A** と **B** から長寿命の活性種を生成させ、引き続き **C** を作用させるという手法があり、その代表的な例として  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物へのジアルキル化が挙げられる(式 1)。この反応では  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物 (**A**) に、有機銅試薬 (**B**) が 1,4-付加することによってエノラートという長寿命の活性種を発生させ、引き続きハロゲン化アルキル (**C**) を作用させることによって  $\alpha,\beta$ 位のジアルキル化を達成している(式 1)<sup>1)</sup>。

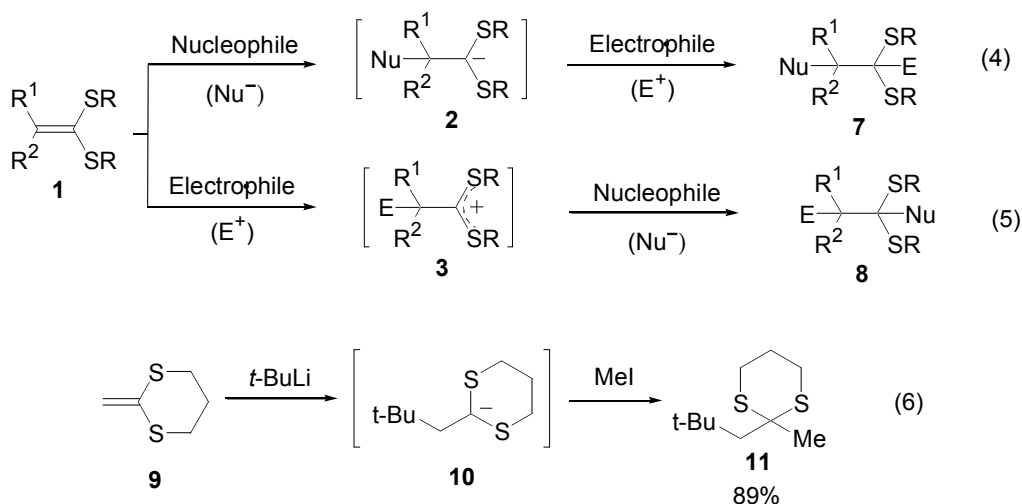


ところで、ケテンジチオアセタール **1** は、2つのアルキルチオ基の働きによって、その $\beta$ 位のオレフィン炭素上で求核剤と求電子剤の両方と反応することが知られている。これは、アルキルチオ基が $\alpha$ 位炭素上に生じるアニオンとカチオンの両者を安定化し<sup>2)</sup>、アニオン中間体 **2** やカチオン中間体 **3** を形成することができるからである(式 2)。対応するケテンアセタールにはこうした反応性は見られない。すなわちケテンアセタールは、そのアルコキシ基が $\alpha$ 位炭素上に生じるアニオンを十分に安定化する効果を持たないため、求核剤とは反応しない。また、カチオン中間体 **6** を形成することはできるが、やはり安定性が充分ではなく、C-O結合の切断を伴う(式 3)。このようにケテンジチオアセタールは、酸素同族体であるケテンアセタールにはない反応特性を有しており、合成化学的な観点から多くの可能性を秘めた興味深い化合物群であ

る。

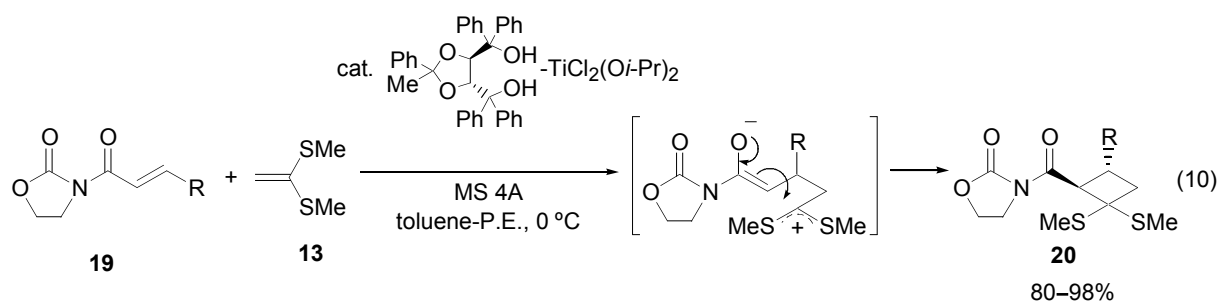
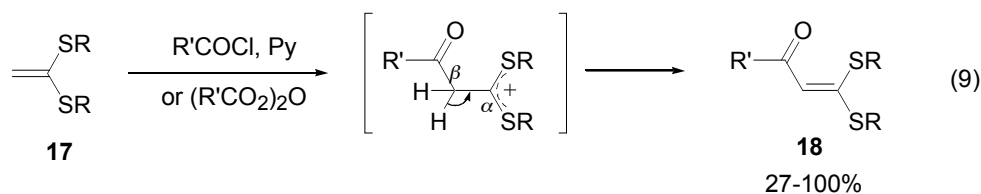
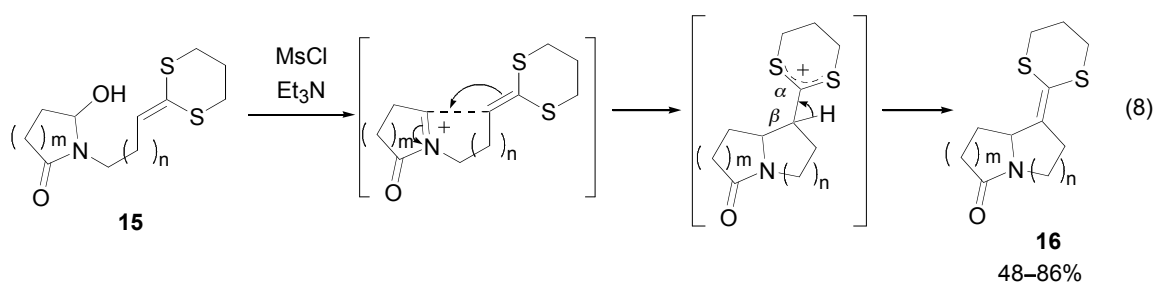
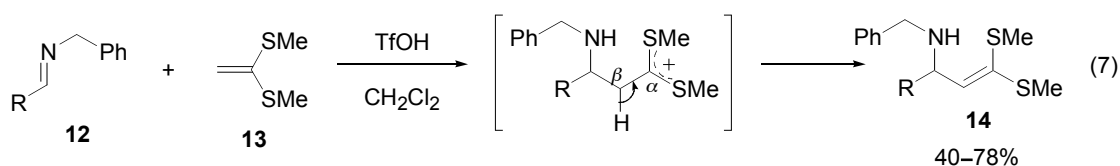


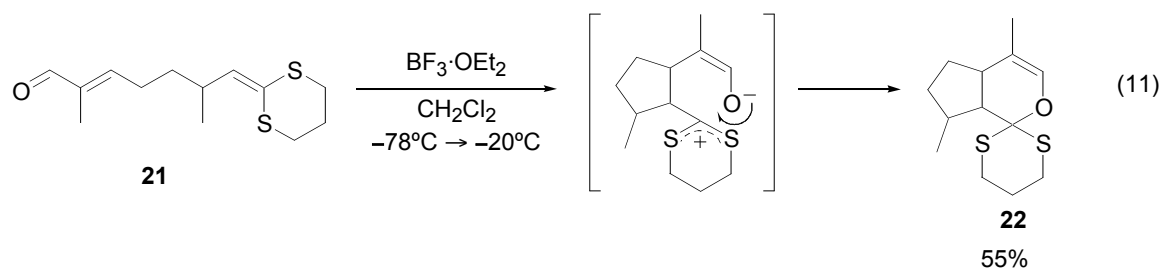
**式 2** において、ケテンジチオアセタールと求核剤あるいは求電子剤との反応で生じるアニオン中間体 **2** やカチオン中間体 **3** がもし系内である程度の寿命を持つなら、引き続き求核剤や求電子剤を反応させることによって、ケテンジチオアセタールを二炭素増炭ユニットとした 3 成分連結反応へと展開することができる (**式 4, 5**)。実際、ケテンジチオアセタールと求核剤との反応の中には、**式 4** に従い 3 成分連結反応へと展開した例が報告されている。すなわち、ケテンジチオアセタールに求核剤としてアルキルリチウムを作用させ、生じたアニオン中間体に引き続き求電子剤であるハロゲン化アルキルを反応させることにより、3 成分の連結を達成している (**式 6**)<sup>3)</sup>。



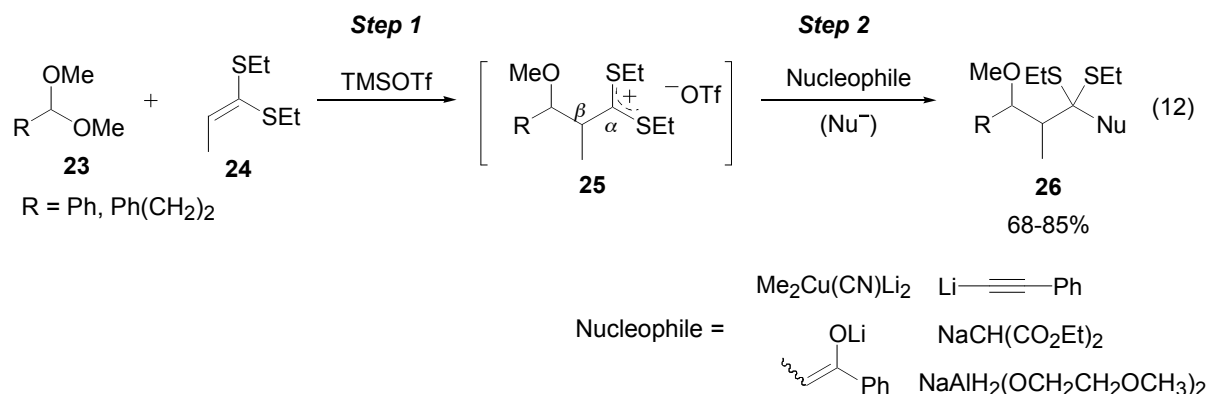
これとは対照的に、ケテンジチオアセタールと求電子剤との反応では、**式 5** のよう  
 のに 3 成分連結反応へと展開した報告例はなく、Mannich 型反応 (**式 7, 8**)<sup>4)</sup>、

Friedel–Crafts アシル化反応 (式 9)<sup>5)</sup>、[2+2]環化付加反応 (式 10)<sup>6)</sup>、ヘテロ Diels–Alder 反応 (式 11)<sup>7)</sup>が知られるのみである。これらの例で、求電子剤との反応により生じたカチオン中間体の行方を追うと、系内に存在する塩基や分子内の塩基部位により $\beta$ -プロトンを引き抜かれてオレフィンとなるか (式 7, 8, 9)、あるいは分子内の求核部位によって直ちに捕捉されている (式 10, 11)。したがって、もし反応系内に塩基を存在させず、また、分子内にも塩基部位や求核部位を持たないような求電子剤を用いれば、カチオン中間体を外部の求核剤によって捕捉し 3 成分連結反応へと展開することも可能だと考えられる。





このような背景のもとで最近当研究室では、ケテンジチオアセタール **24** がトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) の存在下でアセタール **23** と反応し(**Step 1**)、その際生じるカチオン中間体 **25** が外部求核剤で捕捉できることを見出した (**Step 2**) (式 12)<sup>8)</sup>。すなわち、先の反応の混合物に引き続き有機銅試薬、リチウムアセチリド、リチウムエノラート、ナトリウムマロネート、金属水素化物といった各種求核剤を作用させることにより、対応する  $\beta$ -アルコキシジチオアセタール **26** が良好な収率で得られることを明らかにしている。



上記の反応は、カチオン中間体 **25** が反応系内で一定時間存在することを示している。これは、カチオン中間体 **25** が分子内に塩基部位や求核部位を持たないので、 $\beta$ 位水素の引き抜きや求核攻撃を受けないためと考えられる。さらに、**Step 2**において用いる求核剤は、比較的塩基性の低いものほど良い結果を与える傾向があるが、これは $\beta$ 位プロトンの脱離を抑えるためであろう。このようにして上記の反応は、アセタール、ケテンジチオアセタール、求核剤の3成分を One-Pot で連結することによって、 $\beta$ -アルコキシジチオアセタールという官能基化された炭素骨格を効率良く構築す

そこで本研究ではこれらの結果を踏まえ、上記のケテンジチオアセタールを用いる 3 成分連結反応のさらなる展開を目指し、一般性を拡張する目的で求電子剤としてアセタールに代えてアルデヒドを用いることとした (**Scheme 1**, 式 13)。ケテンジチオアセタール **28** のアルデヒド **27** への付加によって生じるカチオン中間体 **29** が系内で一定時間の寿命を持ち、これに求核剤を作用させることができれば、この反応により  $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **30** が得られることになる。この生成物 **30** は、カルボニル化合物のエノラートによるアルデヒドへの付加反応、すなわち交差アルドール反応 (**Scheme 1**, 式 14) によって得られる  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物 **31** をジチオアセタール保護した化合物である。そこで筆者は、ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと求核剤との 3 成分連結反応により、交差アルドール反応と等価な操作が行えるのではないかと考えた。



①エノラート生成時にアルデヒドの自己縮合反応が起きる

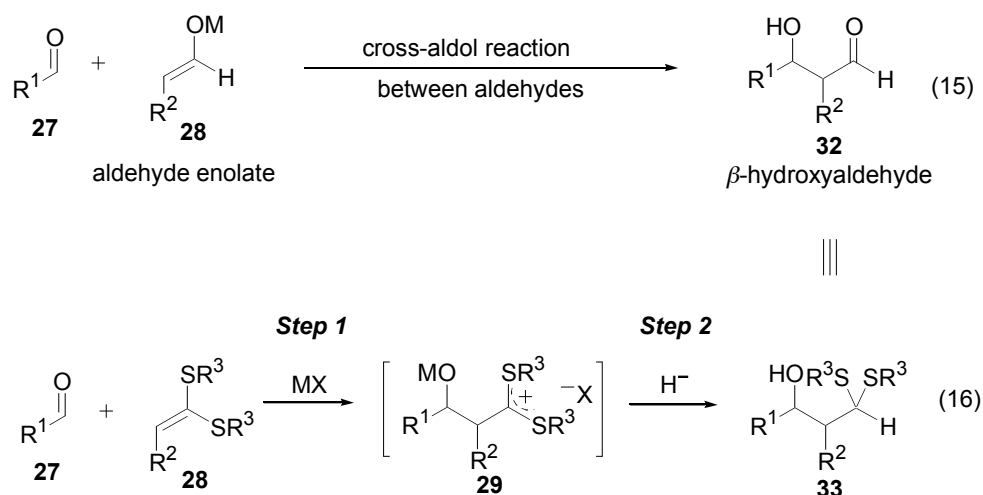
②交差アルドール **32** が更にエノラートの求核攻撃を受ける

③交差アルドール **32** から脱水反応が進行して $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドとなる

④交差アルドール **32** が分子間でアセタールを形成し多量化する

このため、アルデヒド間交差アルドール反応の報告例は今なお限られている。

一方、上述した式 **13** の **Step 2** において、アルデヒドとケテンジチオアセタールの付加体 **29** に作用させる求核剤としてヒドリド反応剤を選べば、 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **33** が得られることになる (式 **16**)。この化合物は、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒド **32** のホルミル基をジチオアセタールとして保護したものであり、アルデヒド間交差アルドールの等価体である (**Scheme 2**)。



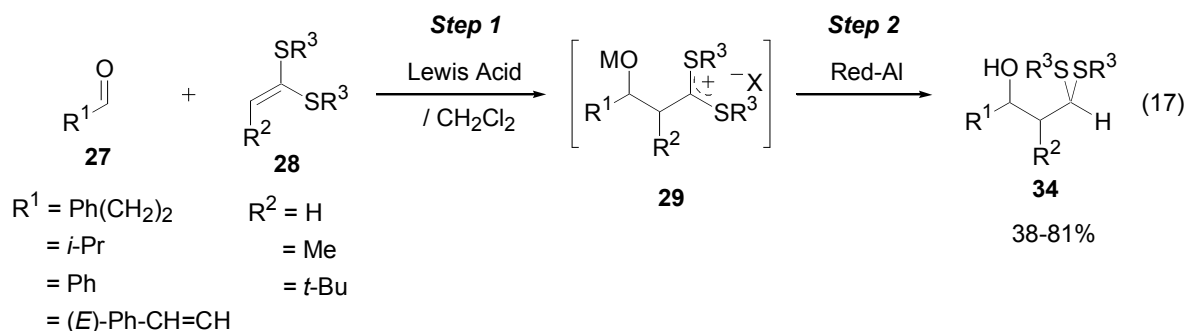
**Scheme 2**

そこで筆者は、式 **16** に示したケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドとヒドリド反応剤との3成分連結反応を一般性のある反応とし、アルデヒド間交差アルドール反応と等価な操作を効率良く行なうことを目指した。

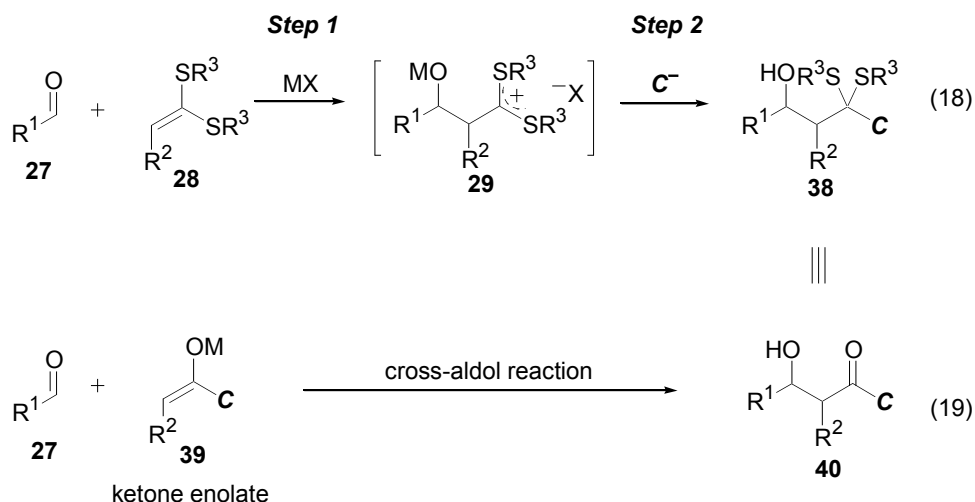
実際に種々検討を行なった結果、アルデヒド **27** を求電子剤として用いた場合でもアセタールと同様、ケテンジチオアセタール **28** の付加は円滑に進行し、引き続き  $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$  (Red-Al) を作用させると中間体 **29** を捕捉できることが分かった。すなわち、ケテンジチオアセタールとアルデヒド、ヒドリド反応剤との3



成分連結反応により、アルデヒド間交差アルドール反応と等価な操作が行なえ、その交差アルドールをジチオアセタール保護した **34** が効率良く得られることを明らかにした (式 17)。



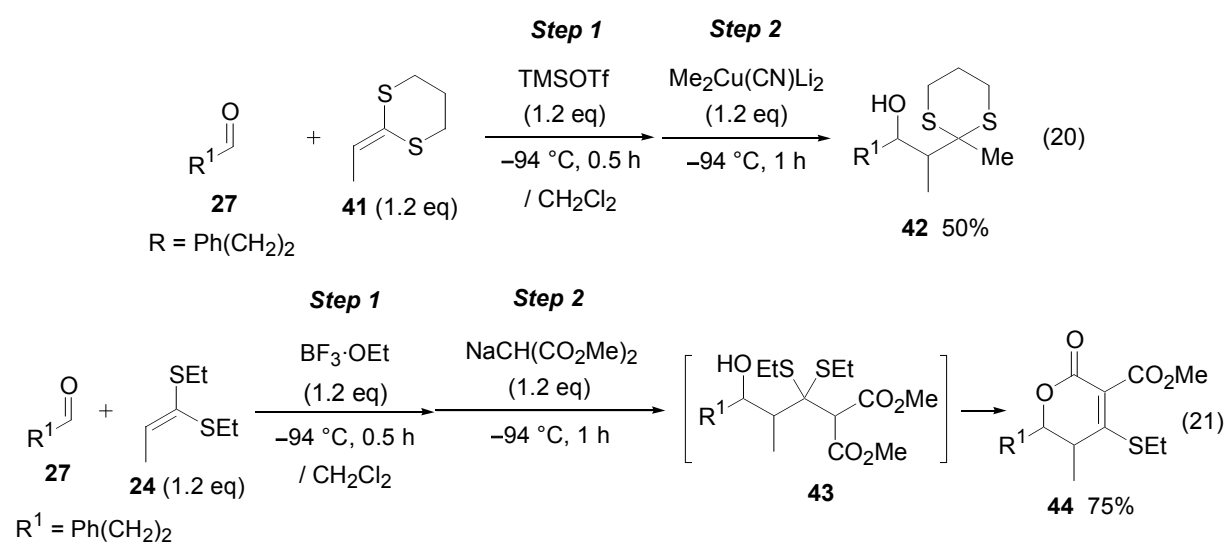
前述の反応では、3 成分連結反応の第三成分としてヒドリド反応剤を用いることで、アルデヒド間交差アルドール反応と等価な操作が行なえることを示した。ここでヒドリド反応剤に代わり炭素求核剤を用いれば、ケトンのエノラートを用いる交差アルドール反応と等価な操作が行なえることになる (Scheme 3)。



Scheme 3

ケトンエノラートを用いるアルドール反応では、予め対応するケトン进行合成する必要があると同時に、生じるエノラートと反応するような官能基を持つケトンを利用することができない。これに対し、式 18 の反応では炭素求核剤を選ぶことによって、

ケトンエノラートを用いる交差アルドール反応より自由度の高い炭素骨格の構築が行なえることになる。そこで、**Step 1** に上述の検討で得られた最適条件を適用し、**Step 2** で炭素求核剤を用いて反応を試みた。その結果、**Step 2** において有機銅試薬やマロン酸エステルのエノラートを作用させたところ、新たな炭素-炭素結合が生成し、目的とする 3 成分の連結に成功した (式 20, 21)。このように、ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応を用いることにより、炭素骨格の構築に新たな道を拓くことができた。



以下、ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドとヒドリド反応剤との 3 成分連結反応 (第一章)、およびケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応 (第二章) について、得られた結果を詳細に述べる。

## 本論 第一章

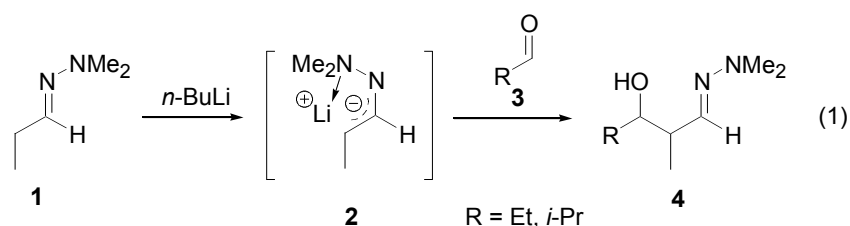
ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドとヒドリド反応剤との 3 成分連結反応

### 第一節 緒言

序論でも述べたように、アルデヒド間交差アルドール反応は

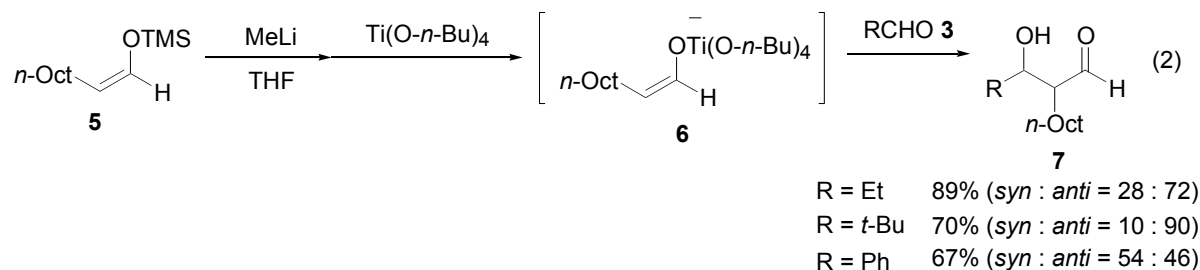
- ①エノラート生成時にアルデヒドの自己縮合反応が起きる
- ②交差アルドール体が更にエノラート等の求核攻撃を受ける
- ③交差アルドール体から脱水反応が進行して $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドとなる
- ④交差アルドール体が分子間でアセタールを形成し多量化する。

という問題があり、一般に困難とされていた<sup>9)</sup>。そのため、古くからその代用法としてヒドラゾンを用いる手法が Corey らによって開発されていた(式 1)<sup>10)</sup>。この反応では、アルデヒドより調製したヒドラゾン **1** に対し  $n\text{-BuLi}$  を作用させ、アルデヒドエノラート等価体 (**2**) を調製し、もう一方のアルデヒド **3** と反応させることによって、最終的にアルデヒド間交差アルドールの等価体である $\beta$ -ヒドロキシヒドラゾン **4** を得ることができる。

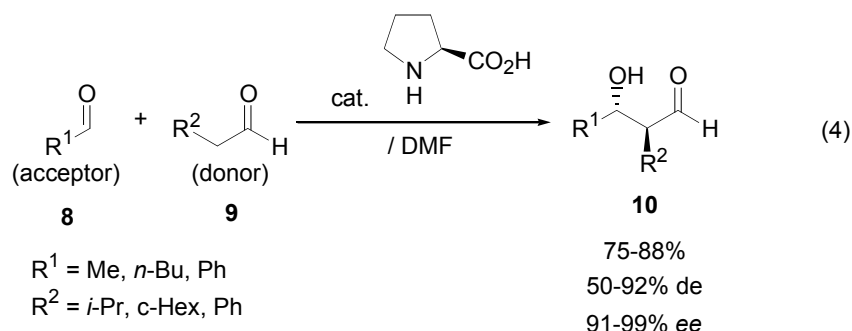
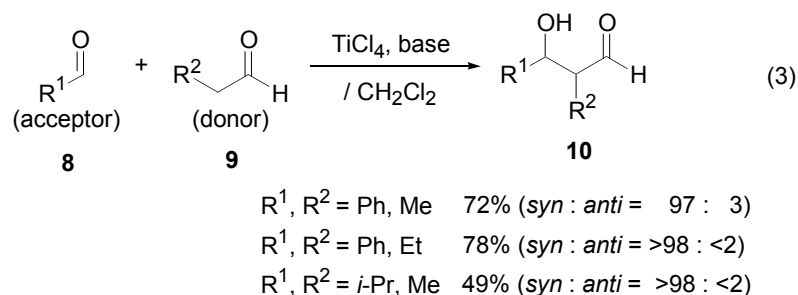


しかしここ数年間で、上記の問題点のうち①～③を克服した反応例がいくつか報告された。その代表的なものとして、1999 年に Oshima らによって報告されたトリクロロチタンエノラートを用いる反応が挙げられる(式 2)<sup>11)</sup>。シリルエノラート **5** を  $\text{MeLi}$  で処理した後、 $\text{Ti}(\text{O}-n\text{-Bu})_4$  を作用させるとチタンエノラート **6** が生成する。さらにアルデヒドを作用させると交差アルドール反応が進行し、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒ

ド**7**を与える。この反応は、予めシリルエノラート**5**を合成し、系中でチタンエノラートを調製する必要がある。また、ジアステレオ選択性はアルデヒド**3**の構造に大きく依存する。

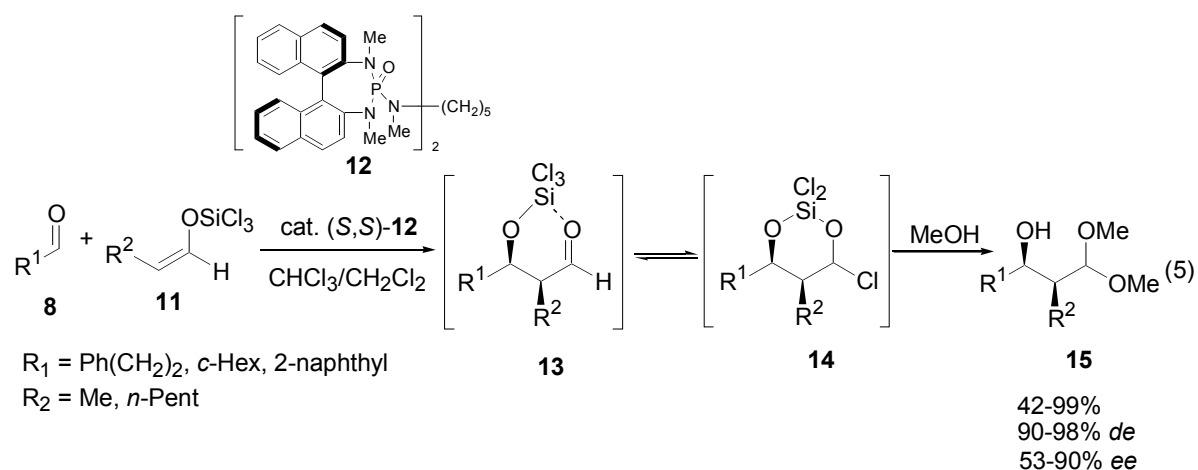


その他の反応例としては、Mahrwald らによる四塩化チタンでアルデヒドを活性化する手法 (式 3)<sup>12)</sup>や、MacMillan らによるプロリンを用いる手法 (式 4)<sup>13)</sup>が挙げられる。しかし、これらの反応で交差アルドールを得るためには、ドナーとなるアルデヒド**9**とアクセプターとなるアルデヒド**8**の組み合わせに制限が生じる。



以上、式 2～式 4 の反応により、上記のアルデヒド間交差アルドール反応の諸問題のうち①～③までは解決が図られてきたが、④の生成物の不安定性に関しては未解決のままでいた。しかし 2001 年になり、交差アルドールを安定な誘導体の形にして得

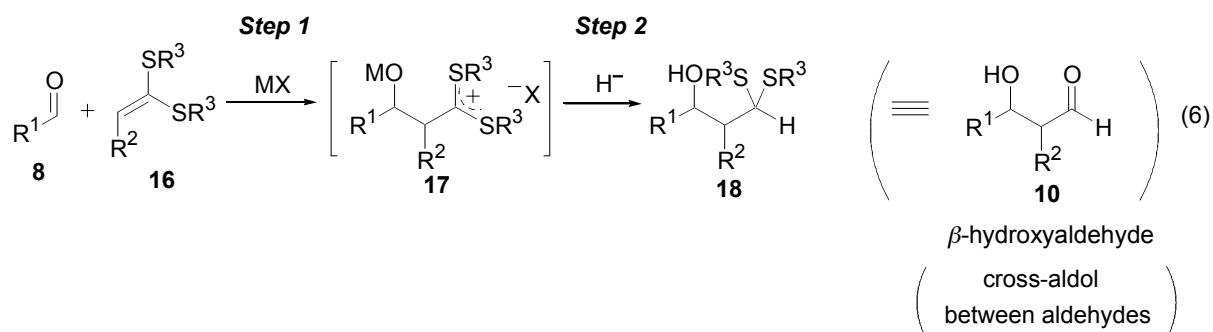
ることによって、①～③に加え④まで解決した反応例が、Denmark らによって報告された (式 5)<sup>14)</sup>。アルデヒド **8** とトリクロロシリルエノラート **11** に対し触媒量の塩基 **12** を作用させると、交差アルドール反応が進行し **13** となる。このとき、**13** はクロロヒドリン **14** と平衡にある。これを MeOH で反応停止することにより、交差アルドール体のホルミル基をジメチルアセタールとして保護した  $\beta$ -ヒドロキシジメチルアセタール **15** を良好な収率で得ている。この反応では、*E*-エノラートを用いると *anti* 選択的に、*Z*-エノラートを用いると *syn* 選択的に反応が進行する。さらに、**12** はキラルなルイス塩基であり、これによってエナンチオ選択的に反応が進行する。



このように、2種のアルデヒドから  $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドを得ることは、アルデヒド間交差アルドール反応そのものの難しさや生成物の不安定性により、その報告例は今なお限られている。従って、アルデヒド間交差アルドール反応と等価な操作を行い、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドを安定な誘導体の形にして得ることは、有機合成化学的な見地から意義があるといえる。

こうした背景から本章では、ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドとヒドリド反応剤との3成分連結反応 (式 6) の開発を目指す。ここでは、アルデヒド間交差アルドール反応と等価な操作により、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒド **10** のホルミル基をジチオアセタール保護した誘導体 **18** を合成することができる。ジチオアセタールは一般に、式 5 の反応生成物 **15** にあるようなアセタールと異なり、酸に対して安定で、

しかも Cu(II)存在下で容易に加水分解しカルボニル化合物を再生する<sup>15)</sup>。さらに、**18** は二つの硫黄原子に挟まれた炭素上のプロトンを引き抜くことによりカルボアニオンの調製も可能であり、求電子剤と反応させればさらなる炭素鎖の伸張が見込める。したがって、アルデヒド間交差アルドール誘導体をジチオアセタール **18** の形で得ることは、有機合成化学的な見地から意義がある。



式 6 において、ジチオアセタール **18** を良好な収率で得るためには、ケテンジチオアセタールがアルデヒドに付加する **Step 1** が円滑に進行し、かつ生じた中間体 **17** がある程度安定な状態で存在することが必要不可欠である。このため本章においては、**Step 1** の反応条件およびケテンジチオアセタール **16** における硫黄上の置換基  $\text{R}^3$  の構造について検討を行なうこととした。また、置換ケテンジチオアセタールを用いる場合、**Step 1** のアルデヒドとの付加において 2 種類のジアステレオマーを生じることになる。有機合成反応では、一つのジアステレオマーを優先して得ること、すなわち炭素骨格を立体選択的に構築することは極めて重要である。しかし、アルデヒド間の交差アルドール反応をジアステレオ選択的に行なった例は少なく、さらに *syn* 体と *anti* 体の各ジアステレオマーを立体選択的に作り分けることができる交差アルドール反応となると、式 5 の一例のみである。従って、ケテンジチオアセタールとアルデヒドの反応を合成化学上より有用なものとするため、各々のジアステレオマーを優先的に得ることも併せて目指すこととした。

本章ではまず、ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加におけるルイス酸や溶媒などの検討結果を述べ（第二節）、次に無置換ケテンジチオアセタールを用いる

反応（第三節）、最後に置換ケテンジチオアセタールを用いる反応におけるジアステレオ選択性の制御（第四節）について得られた結果を述べる。また、第五節では補足を述べる。

## 第二節 ケテンジチオアセタールとアルデヒドの付加における反応条件の最適化

当研究室で既に開発されたケテンジチオアセタールとアセタールおよび求核剤との3成分連結反応において、求核剤としてヒドリド反応剤を用いる場合、以下のような最適条件が見出されている（式7）。すなわち、アセタール **19** とケテンジチオアセタール **20** のトルエン溶液に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてTMSOTfを作用させ、その温度で30分間攪拌する（Step 1）。この混合溶液に引き続き $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてヒドリド反応剤を作用させ、その温度で1時間攪拌を行なうことで、目的化合物 **22** が得られる（Step 2）。このとき用いるヒドリド求核剤は $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  (Red-Al) が最適であった（Table 1, Entry 5）。

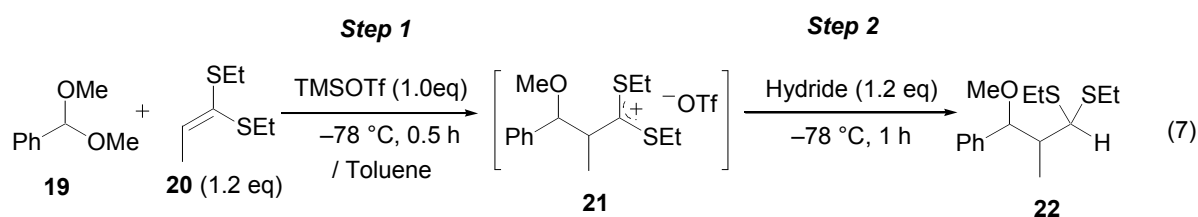


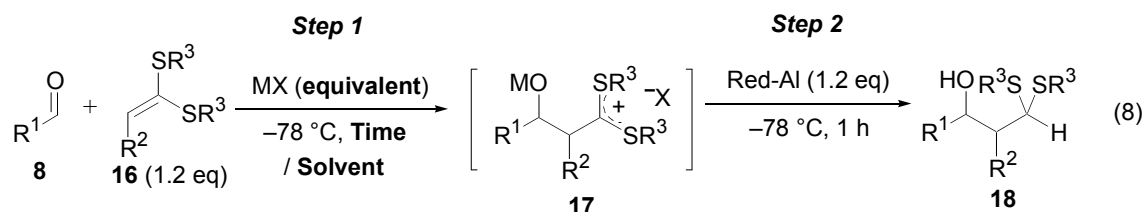
Table 1

| Entry | Hydride                                      | Yield /%  |
|-------|----------------------------------------------|-----------|
| 1     | $\text{NaBH}_4$                              | c.m.      |
| 2     | $\text{NaBH}_3\text{CN}$                     | c.m.      |
| 3     | L-selectride                                 | 48        |
| 4     | $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{H}$ | n.r.      |
| 5     | <b>Red-Al</b>                                | <b>85</b> |

そこで本節ではこの結果を踏まえ、ケテンジチオアセタールとアルデヒドの付加反応についての条件の最適化を行った。具体的にはヒドリド反応剤として Red-Al を用い、ルイス酸の添加量、反応時間、溶媒の検討を行なった（式8）。以後、説明の簡略化のため、ケテンジチオアセタールとアルデヒドの付加反応を **Step 1**、引き続くカ



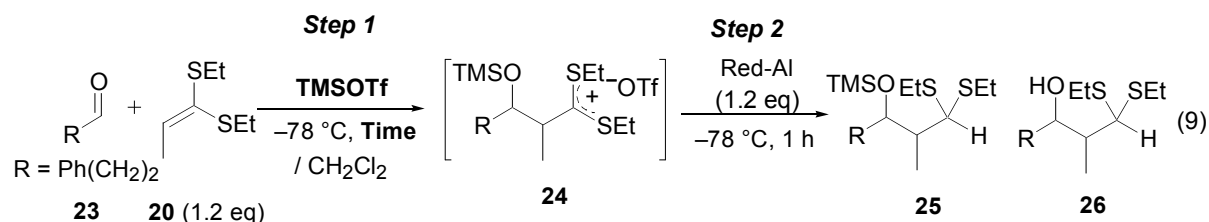
チオン中間体と求核剤との反応を **Step 2** と呼ぶこととする。



## 2-1 ルイス酸の添加量及び **Step 1** の反応時間の検討

アルデヒド、ケテンジチオアセタール、ルイス酸としてそれぞれ 3-フェニルプロパナール **23**、1,1-ビス(エチルチオ)-1-プロペン **20**、トリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) を選び、ルイス酸の添加量及び **Step 1** の反応時間を検討することとした (式 9, Table 2)。アルデヒド **23** とケテンジチオアセタール **20** のジクロロメタン溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  で TMSOTf を作用させ、一定時間攪拌した (**Step 1**)。続いてこの混合溶液に同温度で Red-Al を作用させ、その温度でさらに 1 時間攪拌した (**Step 2**)。その結果、3 成分が連結された化合物として、シリルオキシ体 **25** とヒドロキシ体 **26** の両生成物が得られた。Entries 1 ~ 5 では **Step 1** の反応時間を 6 時間に統一し、添加する TMSOTf の量をアルデヒド **23** に対して 1.0 から 2.2 倍モル量まで順次上げた。なお、Entries 2, 4 では、目的化合物を単一生成物 **26** として得るため、反応で得られた粗生成物に THF 中室温で 1 M 塩酸を作用させ、TMS 基の除去を行なった。その結果、TMS 基除去の操作をした後もカップリング体 **25** と **26** の総収率で比べるとほとんど変化がないこと (Entry 3 vs 4)、TMSOTf を 1.2 倍モル量と、2.2 倍モル量用いても総収率にほとんど変化がないこと (Entry 2 vs 5) が分かった。そのため、ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加に用いるルイス酸は、1.2 倍モル量で充分だと判断した。さらに、**Step 1** の反応時間についても検討を行なったところ、ケテンジチオアセタールがアルデヒドに付加して中間体 **24** を生成する反応は速く、0.5 時間で完了していることが判明した (Entry 2 vs 6)。以後、特に断りのない限りルイス酸として TMSOTf を用いた場合には、粗生成物に対して塩酸による脱シリル処理を行な

ったものとする。



**Table 2**

| Entry          | TMSOTf /eq | Time / h | Yield /% |    |         |
|----------------|------------|----------|----------|----|---------|
|                |            |          | 25       | 26 | 25 + 26 |
| 1              | 1.0        | 6        | 61       | 11 | 72      |
| 2 <sup>a</sup> | 1.2        | 6        | 0        | 79 | 79      |
| 3              | 1.5        | 6        | 75       | 6  | 81      |
| 4 <sup>a</sup> | 1.5        | 6        | 0        | 77 | 77      |
| 5              | 2.2        | 6        | 81       | 0  | 81      |
| 6 <sup>a</sup> | 1.2        | 0.5      | 0        | 78 | 78      |

<sup>a</sup> The crude mixture was treated under acidic conditions (THF-HCl aq.).

## 2-2 溶媒の検討

続いて反応溶媒について検討を行なった (式 11, Table 3)。これは先に少し触れたように、当研究室において開発されたケテンジチオアセタールとアセタールの反応 (式 7) では、用いる反応溶媒により収率が大きく異なることが分かっているためである。Entry 1 には、前項での検討で得られた結果を載せた。反応溶媒としてジクロロメタンに代えて、トルエン (Entry 2) あるいはジエチルエーテル (Entry 3) を用いて付加反応を行ない、Red-Al を加えたところ、-78°C では Red-Al が溶解しなかった。そのため室温まで昇温を行なったところ Red-Al は溶解して薄層クロマトグラフィー (TLC) 上で 26 の生成を確認することができた。しかし、目的化合物 26 の収率は減少し、Red-Al がアルデヒド 23 を還元して生成するアルコール 27 や、アルデヒド 23

の三量体 **28** が多く副生した。ジエチルエーテル中での収率低下については、TMSOTf に配位してルイス酸性が低下したためと考えられる。収率の向上を目指して、ジクロロメタンに種々の溶媒を混合して反応を行なった (Entries 4 ~ 6)。しかしながら、ジクロロメタンに同じハロゲン系溶媒であるジクロロエタンを混合させても収率の向上は見られず (Entry 4)、また、カチオン中間体の溶媒和による安定化に期待し、非プロトン性極性溶媒であるアセトニトリルやピバロニトリルを混合して反応を行なったが、目的化合物 **26** の収率の改善には至らなかった (Entries 5, 6)。これらの結果から、反応に用いる溶媒はジクロロメタンが適切であると判断した。

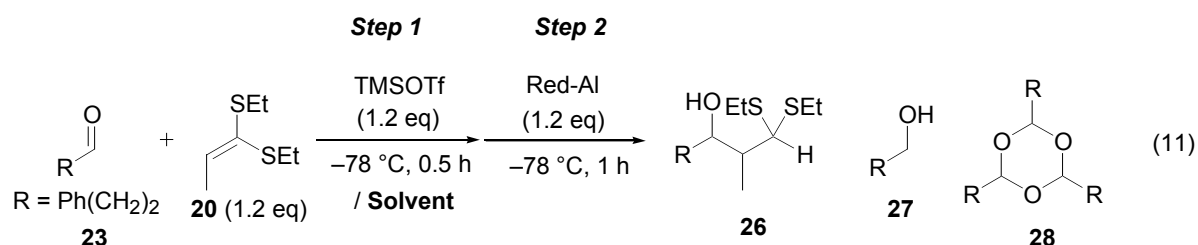


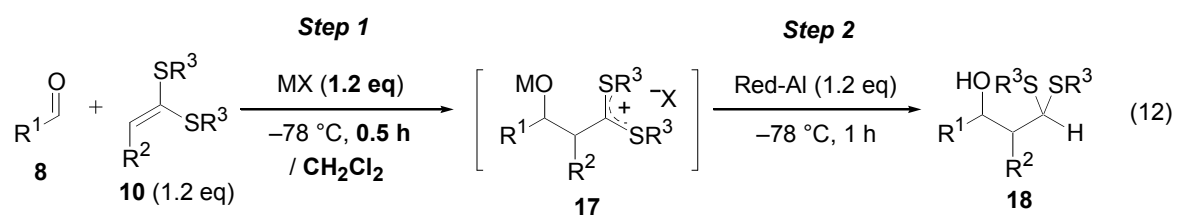
Table 3

| Entry                | Solvent                                                                      | Yield /%  |           |           |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                      |                                                                              | <b>26</b> | <b>27</b> | <b>28</b> |
| <b>1</b>             | <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>                                          | <b>78</b> | <b>0</b>  | <b>0</b>  |
| <b>2<sup>a</sup></b> | Toluene                                                                      | 36        | 6         | <57       |
| <b>3<sup>a</sup></b> | Et <sub>2</sub> O                                                            | 14        | <11       | <58       |
| <b>4</b>             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> – ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl (1:1) | 62        | 0         | 0         |
| <b>5</b>             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> – CH <sub>3</sub> CN (3:1)                   | 60        | 0         | 0         |
| <b>6</b>             | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> – <i>t</i> -BuCN (4:1)                       | 60        | 0         | 0         |

<sup>a</sup> Conditions of step 2: –78 °C, 1 h → rt, 1 h.

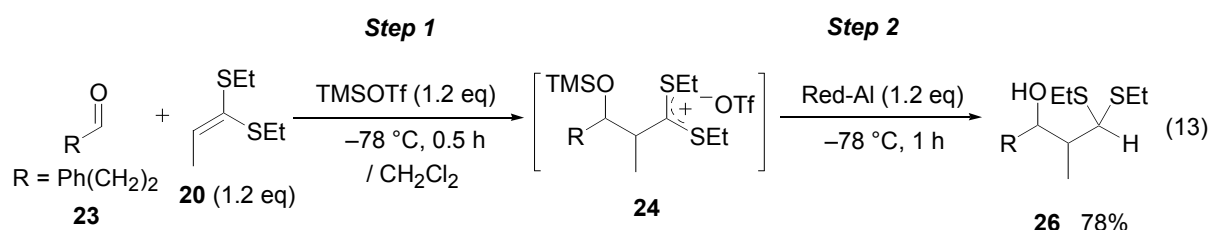
以上の結果より得られた **Step 1** の最適条件（ルイス酸の添加量、反応時間、及び溶媒）を式 12 に示す。この条件をもとに、無置換ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと Red-Al との 3 成分連結反応（第三節）、置換ケテンジチオアセタールの

アルデヒドへの付加におけるジアステレオ選択性の制御（第四節）について検討を行った。



### 第三節 無置換ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと Red-Al との 3 成分連続反応

メチルケテンジチオアセタール **20** の 3-フェニルプロパナール **23** への付加反応と続く Red-Al によるヒドリドの求核反応の最適条件を式 13 に示す。この反応条件下で、3 成分が連結された **26** が 78% の収率で得られる。



そこで本節では式 13 の条件を踏まえ、無置換ケテンジチオアセタールを用いたアルデヒドと Red-Al による 3 成分連結反応を検討し、目的化合物を収率良く得ることを目指した。

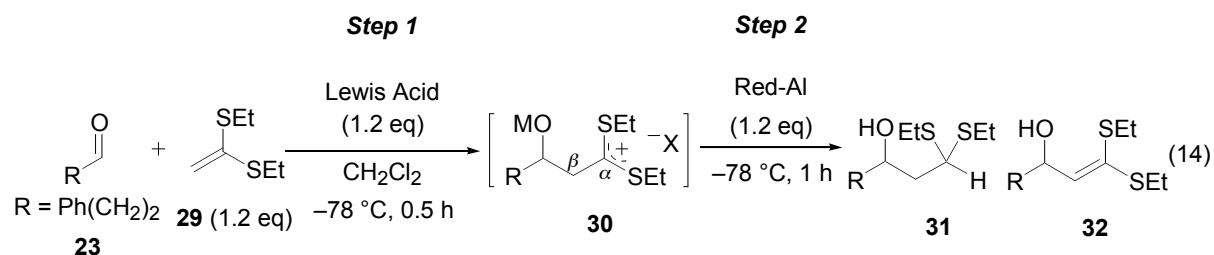
#### 3-1 ルイス酸の検討

無置換ケテンジチオアセタールの硫黄上の置換基としてエチル基を選び、1,1-ビス(エチルチオ)エテン **29** を用いて検討を行なった (式 14, Table 4)。まず初めに、式 13 と同様の条件下 3-フェニルプロパナールと Red-Al を用いて反応を試みたところ、目的化合物 **31** が 57% と中程度の収率で得られた (Entry 1)。この結果は、同条件下に置換ケテンジチオアセタール **20** を用いて反応を行なった場合 (式 13) と比べて、目的化合物の収率が低い。また、ケテンジチオアセタール **29** をアルデヒド **23** に対して小過剰用いているのにも関わらず、Step 1 の終了後 TLC ではケテンジチオアセタール **29** を確認できなかった。このことから、Step 1 においてケテンジチオアセタール **29** が重合してしまい、アルデヒド **23** への付加反応が完全に進行しなかったと考えた。そこで、ケテンジチオアセタール **29** を 1.2 倍モル量から 2.0 倍モル量に増やして反

応を行なった (Entry 2)。しかし、予期に反して目的化合物 **31** の収率は 29%と大幅に減少し、アルデヒド **23** に対してケテンジチオアセタール **29** が二分子反応した **33** (Table 4 右下) が 14%副生した。この **33** の副生は、カチオン中間体 **30** が無置換ケテンジチオアセタール **29** によりさらに求核攻撃を受けてしまうことを示唆する。

この問題を改善するため、TMSOTf 以外のルイス酸を検討することとした。プロトン酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (HOTf) を選んで反応を行なったところ、反応系は複雑となり目的化合物 **31** は痕跡量しか得られなかった (Entry 3)。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用いた場合は、物質収支は向上したものの、目的化合物 **31** の収率の向上には至らず、オレフィン **32** が 17%副生した (Entry 4)。このオレフィン **32** については、Step 1 終了後の段階で TLC によりその生成を確認できなかったことから、Step 2 において添加した Red-Al が塩基として働き、カチオン中間体 **32** のβ位水素を引き抜いて生じたと考えている。

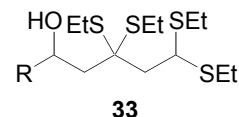
次に、金属上の置換基によって酸性度の強弱を調節しやすい Al(III) (Entries 5, 6)、Ti(IV) (Entries 7, 8) のルイス酸を試みた。いずれの場合も目的化合物 **31** の他にオレフィン **32** の生成を伴ったが、TiCl<sub>4</sub> を用いた場合にはオレフィン **32** の副生が痕跡量まで抑えられ、目的化合物 **31** がこれまでに最も良い 64%の収率で得られた (Entry 8)。また、トルエン中でも反応を試みたが、収率の改善には至らなかった (Entry 9)。



**Table 4**

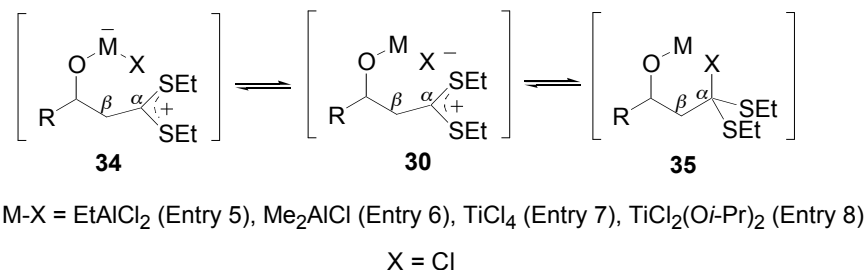
| Entry                                                                                  | Lewis Acid                        | Yield /%  |           | Entry          | Lewis Acid                             | Yield /%  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------|----------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                                                        |                                   | <b>31</b> | <b>32</b> |                |                                        | <b>31</b> | <b>32</b> |
| 1                                                                                      | TMSOTf                            | <b>57</b> | trace     | 5              | Me <sub>2</sub> AlCl                   | 18        | 43        |
| 2 <sup>a</sup>                                                                         | TMSOTf                            | 29        | 0         | 6              | EtAlCl <sub>2</sub>                    | 34        | 25        |
| 3 <sup>b</sup>                                                                         | HOTf                              | trace     | trace     | 7              | TiCl <sub>2</sub> (Oi-Pr) <sub>2</sub> | trace     | 33        |
| 4                                                                                      | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | <b>54</b> | 17        | 8              | TiCl <sub>4</sub>                      | <b>64</b> | 3         |
| <sup>a</sup> <b>29</b> : 2.0 eq, byproduct: <b>33</b> 14%. <sup>b</sup> Red-Al: 2.4eq. |                                   |           |           | 9 <sup>c</sup> | TiCl <sub>4</sub>                      | 56        | 2         |

<sup>c</sup> Solvent: toluene.

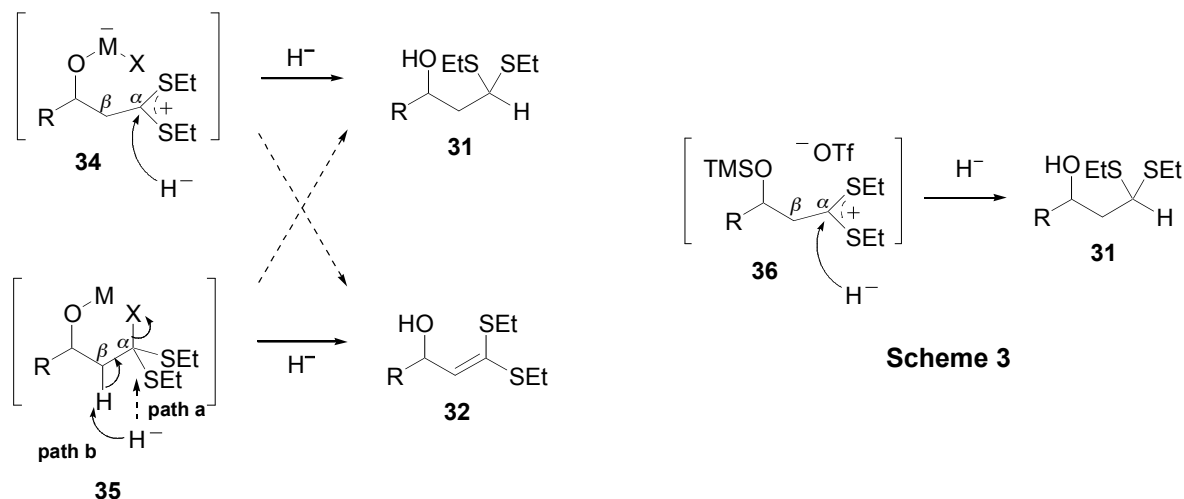


**Table 4** の Entries 5 ~ 8 を見ると、用いるルイス酸の酸性度が高いほど **31** が得られ、**32** の副生が抑えられることがわかる。こうした実験結果から次のような仮説を立てた。すなわちカチオン中間体 **30** は、対アニオンが金属原子上に配位しアート錯体となった中間体 **34** や、対アニオンが  $\alpha$  位炭素を求核攻撃して結合を生成した中間体 **35** との平衡にあると考えた (**Scheme 1**)。中間体 **34** は、 $\alpha$  位炭素上のカチオンが比較的裸となっているために、ヒドリドによる攻撃が円滑に進行する。逆に **35** は、対アニオンが  $\alpha$  位炭素に結合しているため、ヒドリドによる求核攻撃 (path a) を受け難くなり、脱プロトン (path b) が起こり易い (**Scheme 2**)。ここでルイス酸の酸性度が高いほど、中間体 **35** よりも中間体 **34** の方が有利となり、目的生成物 **31** を優先して与えたと考えられる。一方、ルイス酸として TMSOTf を用いた場合にほぼ目的生成

物 **31** のみを与えた (Entry 1) ことは、以下のように説明できる。すなわち、カチオン中間体 **36** は対アニオンが求核性の極めて低いトリフレートイオン (OTf<sup>-</sup>) であるため、 $\alpha$ -カルボカチオンが裸となり、ヒドリドによる求核攻撃が円滑に進行したと理解できる (Scheme 3)。



Scheme 1



Scheme 2

以上の考察をまとめると、無置換ケテンジチオアセタールを用いて本 3 成分連結反応を行なうにあたり、考えられる問題点は以下の通りとなる。

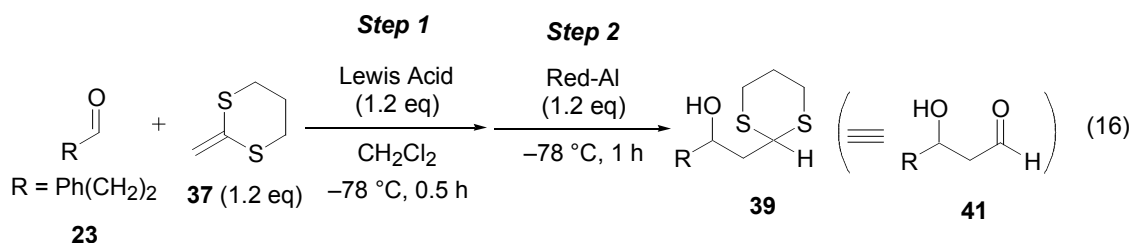
- ①カチオン中間体 **30** はケテンジチオアセタールによって求核攻撃を受け、副生物を与える。
- ②カチオン中間体 **30** が対アニオンの求核攻撃を受けて結合を生じると、目的化合物 **31** よりもオレフィン **32** を与え易くなる

次項では、ケテンジチオアセタールの硫黄原子上の置換基を代えることにより、上





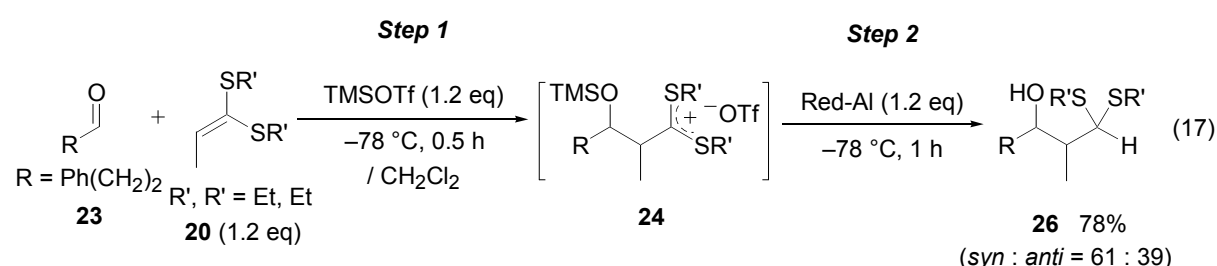
せ 30 分間攪拌する。この混合溶液に引き続き  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて Red-Al を作用させ、その温度で 1 時間攪拌を行なうと、化合物 **39** が 79% の収率で得られる。



ここで得られる生成物 **39** は、アルデヒド **23** とアセトアルデヒドエノラートとの交差アルドール生成物 **41** に対応しており、そのホルミル基をジチオアセタールとして保護した化合物である。すなわち、無置換ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと Red-Al との 3 成分連結反応によって、アセトアルデヒドエノラートを用いる交差アルドール反応と等価な操作を行い、その交差アルドール等価体を良好な収率で合成できることを明らかにした。

## 第四節 アルデヒドへの置換ケテンジチオアセタール付加におけるジアステレオ選択性制御

第二節においては、3-フェニルプロパナールを用いてメチルケテンジチオアセタールの付加における反応条件の最適化を検討した。続いて Red-Al を作用させることによって 3 成分が連結された **26** が 78% の収率で得られるが、この時の各ジアステレオマーの生成比は *syn* : *anti* = 61 : 39 であった (式 17)。



そこで本節ではさらに TMSOTf 以外のルイス酸やケテンジチオアセタールの硫黄原子上の置換基 R' を検討することにより、置換ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加 (Step 1) におけるジアステレオ選択性の向上を図った。また、反応に用いるアルデヒドの基質一般性についても検討を行った。

### 4-1 ルイス酸の検討

#### 4-1-1 種々の金属化合物、プロトン酸及びトリチル塩の検討

まず、ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加に用いるルイス酸の検討を行なうこととした (式 18, Table 6)。Entry 1 では前項に示した結果を載せてある。Entry 2 ではルイス酸として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用いたところ、目的化合物 **26** の収率は TMSOTf を用いた場合とほとんど変わらなかったが、アルデヒド **23** に Red-Al が求核攻撃して生成するアルコール **27** が副生した。また、ジアステレオマーの生成比は TMSOTf を用いた場合 (*syn* : *anti* = 61 : 39) と逆転した値 (*syn* : *anti* = 23 : 77) を示した。このことから、目的化合物 **26** の両ジアステレオマーの生成比は、用いるルイス酸に大き

く依存することがわかった。次に、Entry 2 においてアルコール 27 が生成したのは Step 1 が  $-78^{\circ}\text{C}$ , 0.5 時間では完結しなかったためと考え、反応温度を上げたり反応時間を延ばすことによって、付加反応を完結させることを試みた。しかし、予期に反して目的化合物 26 の収率は向上せず、依然としてアルコール 27 が副生した (Entries 3, 4)。続いてトリフルオロメタンスルホン酸 (HOTf, Entry 5)、トリチルトリフレート ( $\text{Ph}_3\text{COTf}$ , Entry 6)、金属トリフルオロメタンスルホナート (Entries 7 ~ 10)、金属塩化物 (Entries 11 ~ 15) を検討した。その結果、目的化合物の収率に関しては、ルイス酸として  $\text{GaCl}_3$  を用いたときに最も良い結果を与えた (86%)。また、ジアステレオマーの生成比に関しては、用いるルイス酸によって様々な値を示した (*syn* : *anti* = 73 : 27 ~ 17 : 83)。これら収率とジアステレオマーの生成比との兼ね合いから、反応を *syn* 選択的に行うにはプロトン酸やケイ素化合物を、*anti* 選択的に行うにはホウ素化合物を用いるのが最も良いと判断した。この実験事実に基づき、より *syn* 選択的に反応を進行させるためにプロトン酸やケイ素化合物を、*anti* 選択性向上のためにホウ素化合物を、各々さらに探索することとした。

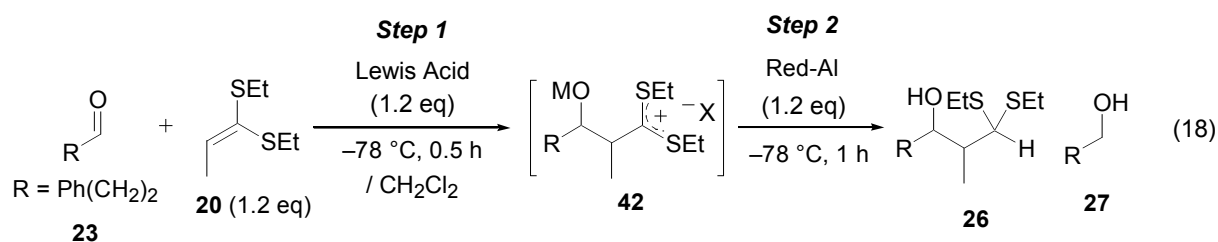


Table 6

| Entry          | Lewis Acid                            | Yield /%               |     | Entry           | Lewis Acid             | Yield /%               |    |
|----------------|---------------------------------------|------------------------|-----|-----------------|------------------------|------------------------|----|
|                |                                       | 26 ( <i>syn/anti</i> ) | 27  |                 |                        | 26 ( <i>syn/anti</i> ) | 27 |
| 1              | <b>Me<sub>3</sub>SiOTf</b>            | <b>78 (61/39)</b>      | 0   | 9               | Sc(OTf) <sub>3</sub>   | 21 (28/72)             | 64 |
| 2              | <b>BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub></b> | <b>75 (23/77)</b>      | <17 | 10 <sup>c</sup> | In(OTf) <sub>3</sub>   | trace                  | 48 |
| 3 <sup>a</sup> | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>     | 33 (44/56)             | 34  | 11              | TiCl <sub>4</sub>      | 73 (54/46)             | 3  |
| 4 <sup>b</sup> | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>     | 73 (28/72)             | <15 | 12              | GaCl <sub>3</sub>      | 86 (37/63)             | 4  |
| 5              | <b>HOTf</b>                           | <b>50 (73/27)</b>      | <12 | 13              | SnCl <sub>4</sub>      | <45 (32/68)            | 37 |
| 6              | Ph <sub>3</sub> COTf                  | <50 (66/34)            | 0   | 14              | AlCl <sub>3</sub>      | 36 (26/74)             | 55 |
| 7 <sup>c</sup> | Sn(OTf) <sub>2</sub>                  | 7 (59/41)              | 63  | 15 <sup>d</sup> | <b>BCl<sub>3</sub></b> | <b>15 (17/83)</b>      | 77 |
| 8              | Hf(OTf) <sub>3</sub>                  | 67 (48/52)             | 12  |                 |                        |                        |    |

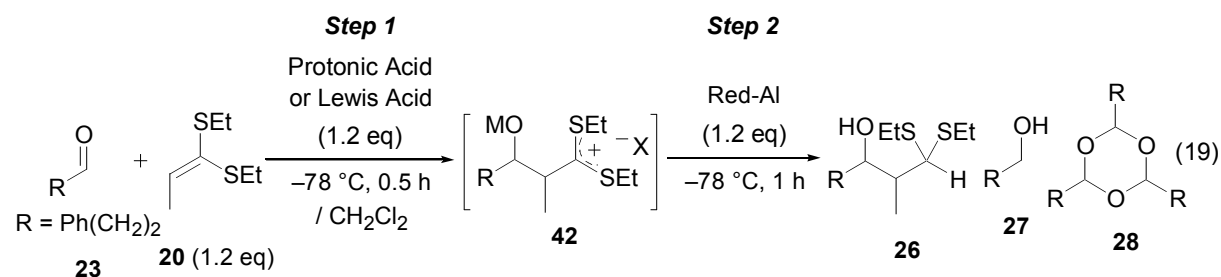
<sup>a</sup> Temperature: -23 °C. <sup>b</sup> Step 1: -78 °C, 6 h. <sup>c</sup> Step 1: -78 °C, 0.5 h → rt, 0.5 h, Step 2: rt, 1h.

<sup>d</sup> Step 2: -78 °C, 1 h → rt, 1 h.

#### 4-1-2 *syn* 選択的反応の試み

様々なプロトン酸やケイ素化合物を用いて上述の反応を行い、*syn* 選択性の向上を目指して検討した (式 19, Table 7)。プロトン酸 (Entries 1 ~ 6) やトリメチルシリル化合物 (Entries 7 ~ 12) を種々検討したところ、目的化合物 **26** の収率、ジアステレオマーの生成比はそれぞれ TMSOTf (Entry 7)、トリフルオロメタンスルホン酸 (HOTf) (Entry 1) が最も良い結果を与えた。なお、HOTf を用いた場合には、式 19 に示したカチオン中間体 **42** の OM 部位はヒドロキシ基として存在していることとなる。Red-Al はヒドロキシ基と反応して消費されるため、Red-Al の添加量を 2.4 倍モル量に増やしたが、収率に改善は見られなかった (Entry 6)。また、TMSOTf に代え、

*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート (TBSOTf) を用いたところ収率は大きく減少した (Entry 12)。このとき、脱シリル処理を行なっていないにもかかわらず、生成物 **26** のシリルエーテル体は全く得られなかった。従って、**26** の生成には TBSOTf ではなく、微量に含まれる HOTf がアルデヒド **23** の活性化剤として働いたと考えている。



### Table 7

| Entry           | Protonic Acid<br>or Lewis Acid                  | Yield /%                      |           |           |
|-----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|
|                 |                                                 | <b>26</b> ( <i>syn/anti</i> ) | <b>27</b> | <b>28</b> |
| 1               | HOTf                                            | 50 (73/27)                    | <12       | 0         |
| 2 <sup>b</sup>  | HOTf                                            | 42 (78/22)                    | <12       | 0         |
| 3               | HOSO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> | 42 (66/34)                    | 17        | 0         |
| 4               | HNTf <sub>2</sub>                               | <7 (53/47)                    | 46        | 0         |
| 5 <sup>a</sup>  | HBF <sub>4</sub>                                | 0                             | 28        | 0         |
| 6               | HClO <sub>4</sub>                               | 0                             | 0         | 82        |
| 7 <sup>c</sup>  | <b>Me<sub>3</sub>SiOTf</b>                      | <b>78 (61/39)</b>             | 0         | 0         |
| 8 <sup>c</sup>  | Me <sub>3</sub> SiB(OTf) <sub>4</sub>           | 49 (56/44)                    | 0         | 0         |
| 9 <sup>c</sup>  | Me <sub>3</sub> SiClO <sub>4</sub>              | 46 (52/48)                    | 4         | 0         |
| 10 <sup>c</sup> | Me <sub>3</sub> SiNTf <sub>4</sub>              | 20 (44/56)                    | 43        | 0         |
| 11 <sup>c</sup> | Me <sub>3</sub> SiBF <sub>4</sub>               | 0                             | 56        | 0         |
| 12              | <i>t</i> -BuMe <sub>2</sub> SiOTf               | 5                             | <54       | 0         |

<sup>a</sup> Step 1: -78 °C, 0.5 h → rt, 0.5 h.    <sup>b</sup> Red-Al: 2.4 eq.

<sup>c</sup> The crude mixture was treated under acidic conditions (THF-HCl aq.).

これらの結果より、目的化合物 **26** の収率とジアステレオマーの生成比の兼ね合い

を考えると、*syn* 選択的に反応を行うには、ルイス酸として TMSOTf を用いることが最も良いと分かった (Entry 7, 収率 78%、ジアステレオマー生成比 *syn* : *anti* = 61 : 39)。

#### 4-1-3 *anti* 選択的反応の試み

次に、アルデヒドへの置換ケテンジチオアセタールの付加反応を *anti* 選択的に行う試みとして、様々なホウ素化合物をルイス酸に用いた (式 20、Table 8)。まず、ハロゲン化ホウ素を検討したところ、ハロゲンの原子番号が大きくなるほど目的化合物 **26** の収率は減少した (Entries 1 ~ 3)。次に BF<sub>3</sub> の配位子をジエチルエーテルに代えてジメチルスルフィドとしたが、目的化合物の収率、ジアステレオマーの生成比ともに大きな変化はなかった。Entries 5 ~ 7 ではジアルキルボリルトリフラートを検討した。その結果、ジアステレオマーの生成比はホウ素上のアルキル基の形状により大きく変化した。9-ボラビシクロ[3,3,1]ノニルトリフラート (9-BBNOTf) を用いると比較的良好な選択比で *anti* 体を主生成物として与えたが、単離・精製の段階で副生成物を除くことができなかった。この副生成物は、9-BBNOTf が反応停止時に分解して生じたものと考えている。

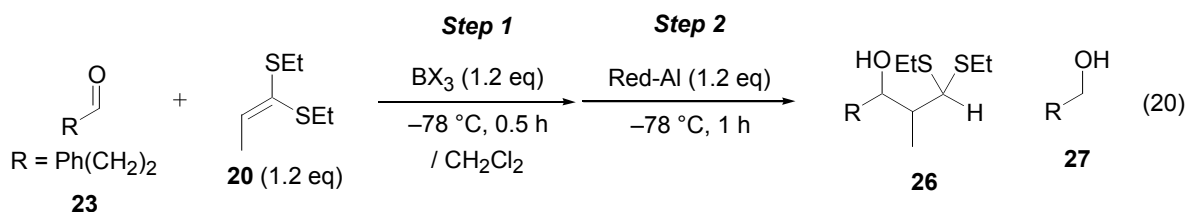


Table 8

| Entry          | BX <sub>3</sub>                    | Yield /%               |     |
|----------------|------------------------------------|------------------------|-----|
|                |                                    | 26 ( <i>syn/anti</i> ) | 27  |
| 1              | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>  | 75 (23/77)             | <17 |
| 2 <sup>a</sup> | BCl <sub>3</sub>                   | 15 (17/83)             | 77  |
| 3              | BBr <sub>3</sub>                   | 0                      | 79  |
| 4              | BF <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>  | 61 (21/79)             | 25  |
| 5              | Bu <sub>2</sub> BOTf               | 63 (55/45)             | 0   |
| 6              | ( <i>c</i> -Hex) <sub>2</sub> BOTf | 42 (64/36)             | 0   |
| 7              | 9-BBNOTf                           | <62 (19/81)            | 8   |

<sup>a</sup> Step 2: -78 °C, 1 h → rt, 1 h

これらの結果より、目的化合物 **26** の収率とジアステレオマー生成比の両者を考慮し、*anti* 選択的に反応を行うには、ルイス酸として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用いることが最も良いと分かった (Entry 1, 収率 75%、ジアステレオマー生成比 *syn* : *anti* = 23 : 77)。

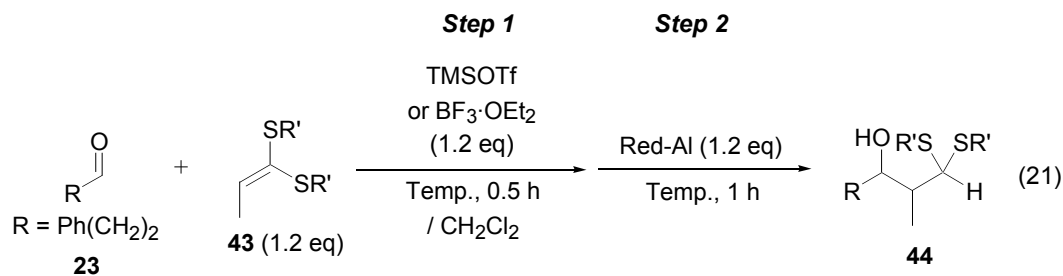
#### 4-2 ケテンジチオアセタールの硫黄上の置換基及び反応温度の検討

4-1 では、ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加を *syn* 選択的にするには TMSOTf を、*anti* 選択的にするには BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> をルイス酸に用いると最も良い結果を与えることが分かった。本項ではこれらのルイス酸を用い、ケテンジチオアセタールの硫黄上の置換基を検討することで、ジアステレオ選択性のさらなる向上を図った (式 21, Table 9)。

まず、ルイス酸として TMSOTf を用いてより反応が *syn* 選択的となるようなケテ



ンジチオアセタール **43** の硫黄上の置換基 R'の探索を行なった (Entries 1 ~ 5 左列)。置換基 R'を順次かさ高くしていくと、ジアステレオ選択性は向上するものの、収率は低下した (Entries 1 ~ 4 左列)。一方、二つの硫黄原子をアルキリデン基でつないだケテンジチオアセタールを用いたところ、目的化合物 **44** の収率をほとんど下げることなく、*syn* 選択性を向上させることに成功した (Entry 5 左列)。次にルイス酸として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用い、置換基 R'の影響を調べた (Entries 1 ~ 5 右列)。その結果、置換基 R'による収率、ジアステレオ選択性への影響は、ともに TMSOTf を用いたときと同様に、かさ高くすると収率が低下し、*syn* 体の生成比が増加する傾向を示した。すなわち、*anti* 選択的に反応を行うには、置換基 R'をメチル基またはエチル基にするのが最も良いことが分かった (Entries 1, 2 右列)。次に反応温度を下げたところ、それぞれのルイス酸を用いた場合においてジアステレオ選択性を向上させることができた (*syn*(左列): Entry 8 vs 5, *anti*(右列): Entry 6, 7 vs 1, 2)。



**Table 9**

| Entry | R', R' ( <b>43</b> )                              | Temp. / °C | <b>44</b>  | Yield /% ( <i>syn/anti</i> ) |                                  |
|-------|---------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|----------------------------------|
|       |                                                   |            |            | TMSOTf                       | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ |
| 1     | Me, Me ( <b>43a</b> )                             | −78        | <b>44a</b> | 65 (61/39)                   | 78 (20/80)                       |
| 2     | Et, Et ( <b>43b</b> )                             | −78        | <b>44b</b> | 78 (61/39)                   | 75 (23/77)                       |
| 3     | <i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr ( <b>43c</b> )         | −78        | <b>44c</b> | 59 (66/34)                   | 61 (31/69)                       |
| 4     | Ph, Ph ( <b>43d</b> )                             | −78        | <b>44d</b> | 18 (94/ 6)                   | 23 (74/26)                       |
| 5     | −(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> − ( <b>43e</b> ) | −78        | <b>44e</b> | <b>77 (73/27)</b>            | 76 (70/30)                       |
| 6     | Me, Me ( <b>43a</b> )                             | −94        | <b>44a</b> | − <sup>a</sup>               | 70 (17/83)                       |
| 7     | Et, Et ( <b>43b</b> )                             | −94        | <b>44b</b> | 66 (61/39)                   | <b>74 (18/82)</b>                |
| 8     | −(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> − ( <b>43e</b> ) | −94        | <b>44e</b> | <b>74 (76/24)</b>            | − <sup>a</sup>                   |

<sup>a</sup> Not examined.

これらの結果より、メチルケテンジチオアセタール **43** の 3-フェニルプロパナール **23** への付加 (**Step 1**) におけるジアステレオ選択性制御の最適条件をまとめると、以下ようになる (式 22, Table 10)。すなわち *syn* 選択的に反応を行うには、−78 °C あるいは −94 °C にてケテントリメチレンジチオアセタール **44e** にルイス酸として TMSOTf を作用させる反応条件が、また *anti* 選択的に行うには、−94 °C にてケテンジエチルジチオアセタール **44b** に  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いる反応条件が最も良い。今後これらの最適条件をそれぞれ **Conditions A**, **Conditions B** と呼ぶこととする。

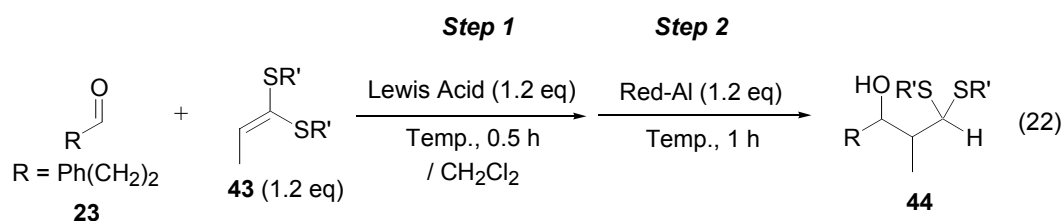
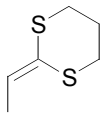
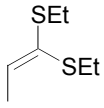


Table 10

| Selectivity | Ketene dithioacetal <b>43</b>                                                                   | Lewis acid                        | Temp.            |                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------|
| <i>syn</i>  | <br><b>43e</b> | TMSOTf                            | −78 °C or −94 °C | → <b>Conditions A</b> |
| <i>anti</i> | <br><b>43b</b> | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> | −94 °C           | → <b>Conditions B</b> |

### 4-3 アルデヒドの基質一般性の検討

本項では、前項までの検討で得られた置換ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加におけるジアステレオ選択性制御のための最適条件 (**Conditions A, B**) を基に、アルデヒドの基質一般性についての検討を行った。すなわち、これまでの検討で用いていた 3-フェニルプロパナールに代え、種々のアルデヒドを用いて反応を行った。

#### 4-3-1 *syn* 選択的反応への適用

まず、*syn* 選択的反応への適用を検討した (式 23, Table 11)。Entries 1, 2 では、アルデヒドとして 3-フェニルプロパナール **45a** を用いる反応において、最適条件 (**Conditions A**) を適用したときの結果を載せた。同様の反応条件下、二級の脂肪族アルデヒドであるイソブチルアルデヒド **45b**、芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒド **45c**、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドである (*E*)-けい皮アルデヒド **45d** を用いて反応を行った (Entries 3 ~ 8)。他のアルデヒドに比べ、(*E*)-けい皮アルデヒド **45d** を用いた場合には *syn* 体の生成比の低下 (Entries 2, 4, 5 vs 8) が見られた。この理由についての考察は後で述べることとする。また、ベンズアルデヒド **45c** を用いた場合には、ルイス酸として TMSOTf に代え TBSOTf を用いて反応を行ったが、収率は低下し、ジア

ステレオマー生成比にも大きな改善は見られなかった (Entry 6)。

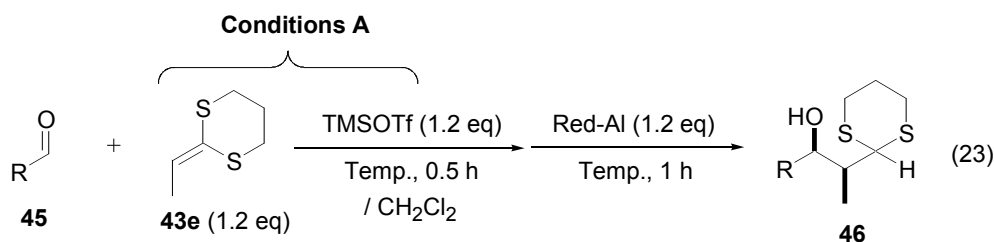


Table 11

| Entry          | R (45)                                  | Temp. /°C | 46  | Yield /% ( <i>syn/anti</i> ) |
|----------------|-----------------------------------------|-----------|-----|------------------------------|
| 1              | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (45a) | −78       | 46a | 77 (73/27)                   |
| 2              | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (45a) | −94       | 46a | 74 (76/24)                   |
| 3              | <i>i</i> -Pr (45b)                      | −78       | 46b | 58 (73/27)                   |
| 4              | <i>i</i> -Pr (45b)                      | −94       | 46b | 47 (79/21)                   |
| 5              | Ph (45c)                                | −94       | 46c | 74 (81/19)                   |
| 6 <sup>a</sup> | Ph (45c)                                | −94       | 46c | <61 (83/17)                  |
| 7              | ( <i>E</i> )-PhCH=CH (45d)              | −78       | 46d | 73 (65/35)                   |
| 8              | ( <i>E</i> )-PhCH=CH (45d)              | −94       | 46d | 63 (66/34)                   |

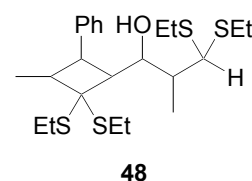
<sup>a</sup> TBSOTf was used.

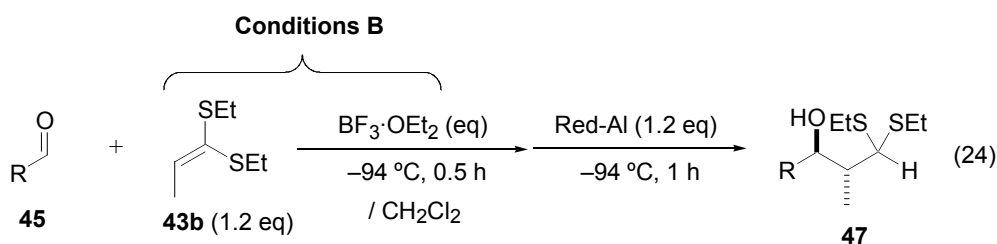
以上の結果より、**Conditions A** を適用すれば種々のアルデヒドを用いた場合においても *syn* 選択的反応となることが分かった。

#### 4-3-2 *anti* 選択的反応への適用

次に、*anti* 選択的反応への適用についても同様に検討を行った (式 24, Table 12)。Entry 1 は、アルデヒドとして 3-フェニルプロパナール **45a** を用いる反応において、最適条件 (**Conditions B**) を適用したときの結果である。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> の当量について再検討を行ったところ、2.4 倍モル量に増やすと、ジアステレオマー生成比は変化することなく収率が向上することがわかった (Entry 2)。アルデヒドとしてイソブチル

アルデヒド **45b**、ベンズアルデヒド **45c** を用いた場合、良い収率で目的化合物 **47b** が *anti* 体を優先して得られた (Entries 3, 4)。一方、(*E*)-けい皮アルデヒド **45d** を用いたときには目的化合物 **47c** の収率が 17%と大幅に減少し、副生成物として、アルデヒド **45d** とケテンジチオアセタール **43b** との間で[2+2]型の反応が進行した後、もう一分子のケテンジチオアセタール **43b** が求核攻撃して生成したと考えられる化合物 **48** (右図) が 17%生成した (Entry 5)。このため、用いるルイス酸を再検討した。3-フェニルプロパナール **45a** を用いた時には *syn* 選択的となるルイス酸である TMSOTf (比較のために挙げた Entry 8 参照)を用いたところ、良好な収率で、また予期に反し *anti* 体を優先して目的化合物 **47d** が得られた (Entry 6)。さらに、ルイス酸として TBSOTf を用いると良好なジアステレオ選択比で目的化合物 **47d** を得られることがわかった。(*E*)-けい皮アルデヒド **45d** を用いた場合に TMSOTf や TBSOTf が有効な理由については、後で考察することとする。





**Table 12**

| Entry            | R (45)                                  | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> / eq | 47  | Yield /% ( <i>syn/anti</i> ) |
|------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-----|------------------------------|
| 1                | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (45a) | 1.2                                    | 47a | 74 (18/82)                   |
| 2                | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (45a) | 2.4                                    | 47a | 81 (18/82)                   |
| 3                | <i>i</i> -Pr (45b)                      | 2.4                                    | 47b | 70 (27/73)                   |
| 4                | Ph (45c)                                | 2.4                                    | 47c | 61 (23/77)                   |
| 5 <sup>a</sup>   | ( <i>E</i> )-PhCH=CH (45d)              | 1.2                                    | 47d | 17 (34/66)                   |
| 6 <sup>a,b</sup> | ( <i>E</i> )-PhCH=CH (45d)              | —                                      | 47d | 80 (24/76)                   |
| 7 <sup>a,c</sup> | ( <i>E</i> )-PhCH=CH (45d)              | —                                      | 47d | 65 (10/90)                   |
| 8 <sup>a,b</sup> | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (45a) | —                                      | 47a | 78 (61/39)                   |

<sup>a</sup> The reaction was conducted at −78 °C. <sup>b</sup> TMSOTf (1.2 eq) was used. <sup>c</sup> TBSOTf (1.2 eq) was used. The crude mixture was treated under basic conditions (THF-TBAF, reflux).

以上の結果より、(*E*)-けい皮アルデヒド **45d** を除き、種々のアルデヒドを用いた場合においても、**Conditions B** を適用すれば *anti* 選択的反応となることが分かった。また(*E*)-けい皮アルデヒド **45d** を用いる反応では、ルイス酸として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> に代え、TMSOTf や TBSOTf を用いることで、*anti* 選択的とすることができた。

#### 4-4 ジアステレオ面選択性発現についての考察

4-1, 4-2 の検討で、ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加におけるジアステレオ選択性が、用いるルイス酸やケテンジチオアセタールの硫黄原子上の置換基に大きく依存することが分かった。また、4-3 では(*E*)-けい皮アルデヒドを用いた場合には、ジアステレオ選択性に他と異なる傾向が見られることも分かった。本項では、

このようなジアステレオ面選択性発現の機構についての考察を述べる。

#### 4-4-1 ルイス酸の影響

4-1, 4-2 で得られた結果から、*syn* 選択的な結果を与えたルイス酸と *anti* 選択的な結果を与えたルイス酸を各々挙げると以下のようなになる (Table 13)。

Table 13

| Selectivity | Lewis Acid                                                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>syn</i>  | HOTf, TMSOTf, (c-Hex) <sub>2</sub> BOTf                                             |
| <i>anti</i> | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , BCl <sub>3</sub> , AlCl <sub>3</sub> , 9-BBNOTf |

Table 13 から、*syn* 選択的になるルイス酸はトリフルオロメタンスルホン酸もしくはその金属塩であり、また、*anti* 選択的になるルイス酸は 9-BBNOTf を除き金属ハロゲン化物であることが分かる。

また、以下のような実験結果も存在する。すなわち、ルイス酸として AlCl<sub>3</sub> から塩素原子をエチル基に一つずつ置換したアルミニウム化合物を用いた結果を比較すると、目的生成物 **30** は *anti* 体から次第に *syn* 体が主生成物となる (式 25, Table 14)。このことから、ルイス酸の金属上のハロゲンがケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加 (Step 1) を *anti* 選択的にする効果を持つと考えられる。

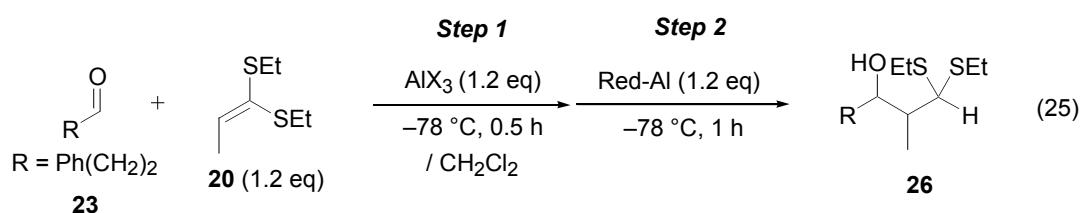


Table 14

| Entry | AlX <sub>3</sub>     | Yield / % ( <i>syn/anti</i> ) |
|-------|----------------------|-------------------------------|
| 1     | AlCl <sub>3</sub>    | 36 (26/74)                    |
| 2     | EtAlCl <sub>2</sub>  | 75 (32/68)                    |
| 3     | Et <sub>2</sub> AlCl | <29 (64/36)                   |

これらの実験結果を踏まえ、ルイス酸が本付加反応のジアステレオ面選択性に及ぼす影響を次のように考えた。すなわち、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  に代表されるような金属ハロゲン化物を用いる場合、ハロゲンがケテンジチオアセタールの硫黄原子の $\alpha$ 位炭素に配位する6員環遷移状態を考える。ここで、ケテンジチオアセタールの末端メチル基とアルデヒドの置換基  $\text{R}$  が両方ともエクアトリアル位を占めるような遷移状態をとると、*anti* 選択性が説明できる (Fig. 1)。

逆に、 $\text{TMSOTf}$  に代表されるような金属トリフルオロメタンスルホン酸塩や  $\text{HOTf}$  を用いる場合、ハロゲン原子が存在しないためこうしたキレーションは組み難く、鎖状遷移状態が有利となる。このときケテンジチオアセタールの末端メチル基とアルデヒドの置換基  $\text{R}$  の反発を避けるために、*syn* 選択的になると理解できる (Fig. 2)。なお、 $9\text{-BBNOTf}$  を用いた場合には例外的に *anti* 選択的となる。この理由に関しては現在のところ不明だが、他のルイス酸にはないホウ素原子上のビスクロ環が何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

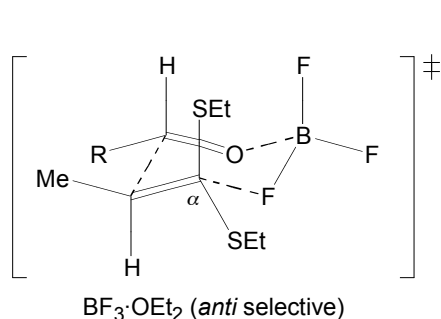


Fig. 1

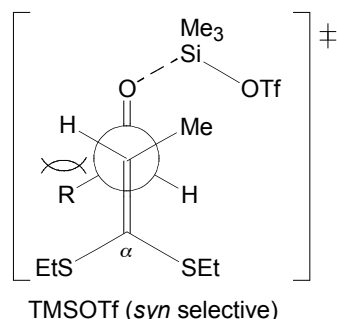


Fig. 2

#### 4-4-2 ケテンジチオアセタールの硫黄原子上の置換基の影響

4-3 でも述べたように、ケテンジチオアセタールの硫黄原子上の置換基を嵩高くしたり環状にすると、より *syn* 選択的になる。この理由を次のように考えた。すなわち、硫黄原子上の置換基  $\text{R}'$  が小さいほどルイス酸 ( $\text{MX}$ ) 上の  $\text{X}$  がケテンジチオアセタールの $\alpha$ 位炭素に配位しやすくなるため、6員環遷移状態が有利となり、その結果 *anti* 選択的となる (Fig. 3)。逆に、硫黄原子上の置換基  $\text{R}'$  を嵩高くしたり環状にすると、



ルイス酸 (MX) 上の X がケテンジチオアセタールの  $\alpha$  位炭素に配位しにくくなる。その結果、鎖上遷移状態を形成しやすくなるため、より *syn* 選択的になると考えられる (Fig. 4)。

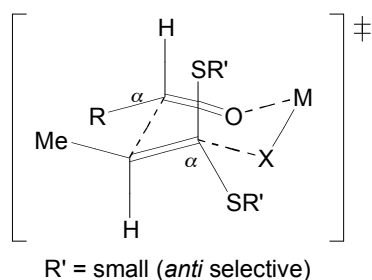


Fig. 3

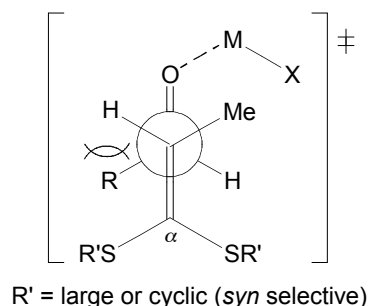


Fig. 4

#### 4-4-3 (*E*)-けい皮アルデヒドのジアステレオ面選択性を与える影響

4-3-1 では、(*E*)-けい皮アルデヒドに *syn* 選択的となる最適条件 (**Conditions A**; ケテンジエチルジチオアセタール + TMSOTf) を適用すると、他のアルデヒドに比べ *syn* 選択性が低くなること (**Table 11, Entries 2, 4, 5 vs 8**)、4-3-2 では 3-フェニルプロパナールでは *syn* 選択的となる TMSOTf を、(*E*)-けい皮アルデヒドに適用すると、*anti* 選択的になること (**Table 12, Entry 8 vs 6**) を述べた。このことから、TMSOTf を用いる条件でアルデヒドとして(*E*)-けい皮アルデヒドを用いると、*anti* 選択的になる傾向があると言える。これら理由を次のように考えた。すなわち 4-4-1 の仮説に従えば、ルイス酸として TMSOTf を用いたときは鎖状遷移状態がより有利となる (**Fig. 5, R'' = Me, Me, Me**)。アルデヒドが(*E*)-けい皮アルデヒドの場合は、その 2-フェニルエテニル基のオレフィン部位がケテンジチオアセタールのオレフィン部位と相互作用し、通常に比べ図下側に配置する。このときケテンジチオアセタールの末端メチル基は、2-フェニルエテニル基との反発が減少し、逆にカルボニル基に配位しているトリメチルシリル基との反発が相対的に大きくなるため、*anti* 選択的となる。この仮説を用いれば 4-3-2 でルイス酸として TBSOTf を用いたときに *anti* 選択性がさらに向上するという事実 (**Table 12, Entry 7**) をうまく説明できる。すなわち **Fig. 5** において、

カルボニル基に配位している  $\text{SiR}''_3$  基がトリメチルシリル基よりもかさ高い *t*-ブチルジメチルシリル基 ( $\text{R}'' = t\text{-Bu, Me, Me}$ ) だと、ケテンジチオアセタールの末端メチル基との反発がさらに大きくなり、より *anti* 選択的になる。

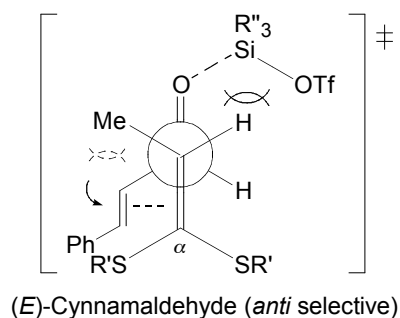
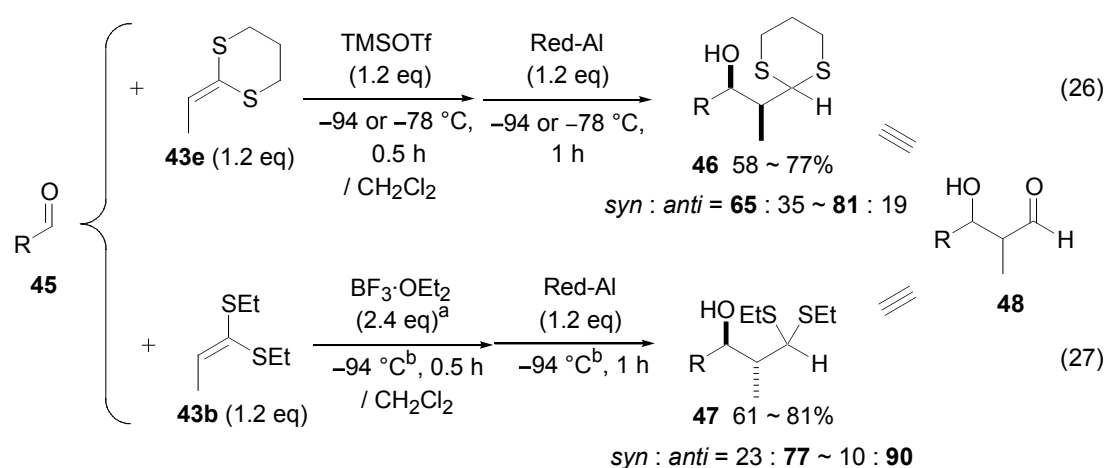


Fig. 5

#### 4-5 結論

本節の検討によって得られた、置換ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加におけるジアステレオ選択性の制御に関する最適条件を式 26, 27 に示す。すなわち、アルデヒド **45** とケテントリメチレンジチオアセタール **43e** のジクロロメタン溶液に、TMSOTf を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  または  $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$  で作用させ 30 分間攪拌する。この混合溶液に引き続き  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  または  $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて Red-Al を作用させ、その温度で 1 時間攪拌を行なうと、3 成分が連結された化合物 **46** が 58 ~ 77% の収率で得られ、ジアステレオマーの生成比は *syn* : *anti* = 65 : 35 ~ 81 : 19 となる (式 26)。また、 $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$  (ただし (*E*)-けい皮アルデヒドを用いる場合は  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) にてケテンジエチルジチオアセタール **43b** にルイス酸として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (ただし (*E*)-けい皮アルデヒドを用いる場合は TMSOTf あるいは TBSOTf) を用いると 3 成分が連結された化合物 **47** が 61 ~ 81% の収率で得られ、ジアステレオマーの生成比は *syn* : *anti* = 27 : 73 ~ 10 : 90 となる (式 27)。



<sup>a</sup> TMSOTf (1.2 eq) or TBSOTf (1.2 eq) was used when R = (E)-PhCH=CH.

<sup>b</sup> -78 °C when R = (E)-PhCH=CH.

ここで得られる生成物 **46**, **47** は、アルデヒド **45** とプロピオンアルデヒドのエノラートとの交差アルドール生成物 **48** に対応しており、そのホルミル基をジチオアセタールとして保護した化合物である。すなわち、置換ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと Red-Al との 3 成分連結反応により、先例の少ないジアステレオ選択的なアルデヒド間の交差アルドール反応と等価な操作が行なえ、その交差アルドール等価体を良い収率で合成できることになる。

## 第五節 補足

### 5-1 他の置換ケテンジチオアセタールの検討

置換ケテンジチオアセタールの一般性の拡張として、これまで用いていたメチルケテンジチオアセタールに代え *t*-ブチルケテンジチオアセタール **49** を用いる検討を行った (式 28, Table 15)。Step 1 において Conditions B (4-2 参照) を適用し、反応を行ったところ目的化合物 **50** は 18% と低収率であった (Entry 1)。目的化合物 **50** が低収率なのはケテンジチオアセタール **49** のアルデヒド **23** への付加が完結していないためと考え、反応時間を延ばしたところ、目的化合物の収率は 33% に向上した (Entry 2)。さらに反応温度を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に上げ、反応時間を 12 時間に延ばしたところ、収率は 38% にまで向上した (Entry 3)。また、目的化合物 **50** の立体化学の決定には至らなかったが、良好なジアステレオマー生成比で目的化合物が得られることも分かった。今後、立体化学を決定し、反応条件の更なる最適化を図りたいと考えている。

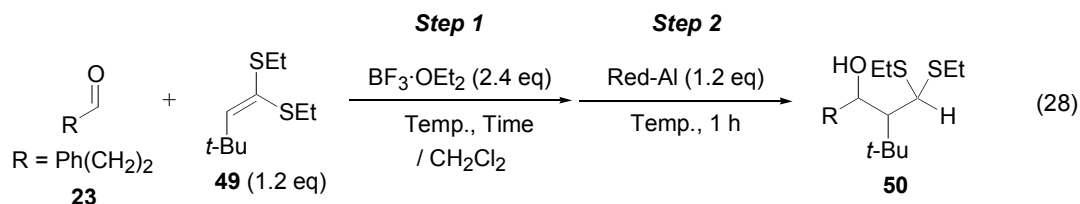


Table 15

| Entry          | Temp.                         | Time  | Yield /% | d.r. <sup>a</sup> |
|----------------|-------------------------------|-------|----------|-------------------|
| 1              | $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 0.5 h | 18       | 7/93              |
| 2              | $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 5 h   | 33       | 4/96              |
| 3 <sup>b</sup> | $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 12 h  | 38       | 2/98              |

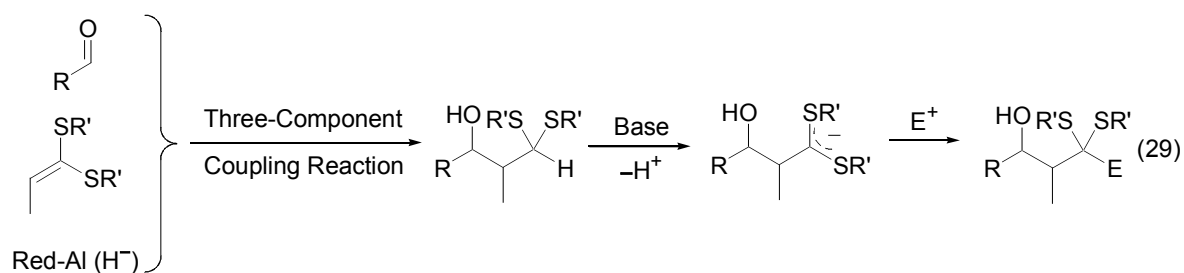
<sup>a</sup> Diastereo chemistry was not determined.

<sup>b</sup> Red-Al: 2.4 eq.

### 5-2 反応生成物からのカルボアニオン調製の検討

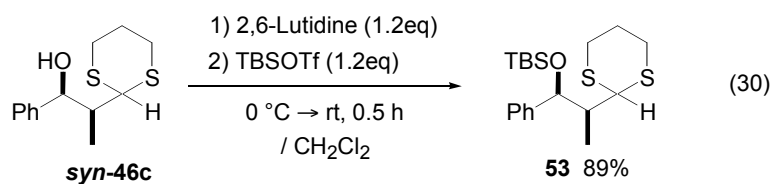
本 3 成分連結反応では、Red-Al によって二つの硫黄原子に挟まれた炭素上に水素原子が導入される。本章第一節でも述べたように、この水素原子を適当な塩基で引き

抜くことによりカルボアニオンを調製して求電子剤と反応させられれば、さらなる炭素鎖の伸長が行えるより有用な反応となる (式 29)。本項ではこの炭素鎖伸長反応を行うため、メチルケテントリメチレンジチオアセタール **43e**、ベンズアルデヒド、Red-Al の三成分連結反応によって合成した *syn* 体生成物 (*syn*-**46c**) を用いて、カルボアニオン調製における条件検討を行った (5-2-1, 5-2-2)。



### 5-2-1 ヒドロキシ基の保護

1,3-ジチアンの二つの硫黄原子に挟まれたメチレン基の水素の酸性度は  $\text{pK}_a = 31.1$  であるのに対し、メタノールのヒドロキシ基の水素の酸性度は  $\text{pK}_a = 15.5$  である。したがって、*syn*-**46c** に塩基を作用させるとヒドロキシ基が先に脱プロトンを受ける。そこで式 30 に示した反応条件に従い、ヒドロキシ基の TBS 保護を行った。その結果、TBS 保護体 **53** が単一のジアステレオマーとして良好な収率で得られた。



### 5-2-2 カルボアニオンの調製

次に、合成した TBS 保護体 **53** に塩基としてアルキルリチウムを作用させ、重水素化することにより、脱プロトンの条件の最適化を図った (式 31, Table 16)。THF 中 *n*-BuLi を  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  にて作用させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  まで昇温し 1 時間攪拌を行ったところ、良好な回収率で **53** が得られたが、重水素化率は 20%と低かった (Entry 1)。そこで、室温

までの昇温、反応時間の延長 (Entry 2)、*n*-BuLi の増量 (Entry 3)、より塩基性の高い *t*-BuLi の使用 (Entry 4) を試みたが重水素化率は向上しなかった。また溶媒に HMPA を混合すると系は複雑化し、重水素化もほとんどされなかった (Entry 5)。重水素化率が低いのは、シリルオキシ基上のかさ高い TBS 基により、塩基が二つの硫黄原子に挟まれたメチレン基に近づき難くなっているためだと考えている。今後、TBS 基以外でヒドロキシル基を保護してカルボアニオンを調製することにより、カルボアニオンの調製における反応条件の最適化を図り、最終的には様々な求電子剤と反応させたいと考えている。

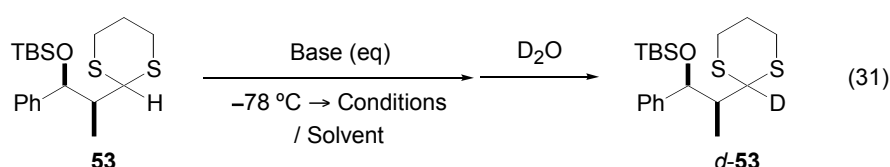


Table 16

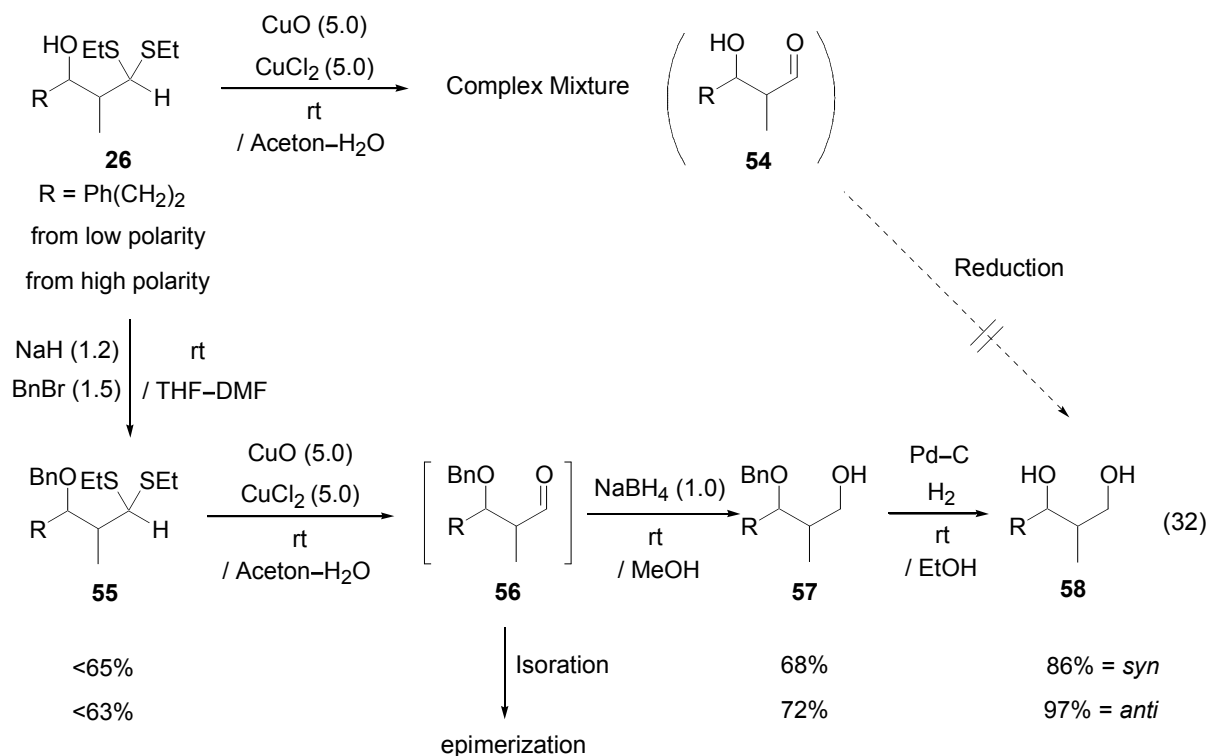
| Entry | Base (eq)            | Conditions    | Solvent          | Recovery<br>(Deuterated Ratio) /% |
|-------|----------------------|---------------|------------------|-----------------------------------|
| 1     | <i>n</i> -BuLi (1.2) | 0 °C, 1 h     | THF              | 89 (20)                           |
| 2     | <i>n</i> -BuLi (1.2) | rt, 3 h       | THF              | 79 (20)                           |
| 3     | <i>n</i> -BuLi (2.4) | -23 °C, 3 h   | THF              | quant. <sup>a</sup> ( 8)          |
| 4     | <i>t</i> -BuLi (1.2) | -23 °C, 2.5 h | THF              | 85 ( 3)                           |
| 5     | <i>t</i> -BuLi (1.2) | 0 °C, 1 h     | THF-HMPA (6 : 1) | <68 ( 2)                          |

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR Analysis (internal Cl<sub>2</sub>HCCHCl<sub>2</sub> standard)

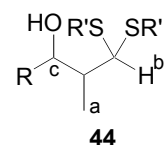
### 5-3 立体化学の決定方法

本項では、ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと Red-Al との 3 成分連結反応の生成物である  $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタールの立体化学の決定法について述べる。 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタールの低極性成分と高極性成分をそれぞれ Danheiser らによる報告<sup>16)</sup>に記載されている既知化合物であるジオール **58** に誘導することにより決定した (式 32)。まずジオール **58** に誘導するため、 $\beta$ -ヒドロキシジ

チオアセタールのジチオアセタールを脱保護して $\beta$ -ヒドロキシアルデヒド **54** とした後、ホルミル基を還元するという合成経路を試みた。 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタールを脱保護するため、含水アセトン中、酸化銅(II)と塩化銅(II)を作用させたところ<sup>15)</sup>、系が複雑化した(式 32 上段)。これは、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒド **54** が生成した後、分子間でアセタールを形成して多量化したり、逆アルドール反応が進行したためと考えている。このため、 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **26** のヒドロキシ基をベンジル基で保護してベンジルオキシ体 **55** としてから、ジチオアセタールの脱保護とホルミル基の還元を経て、最後にベンジル基の脱保護をする合成経路を試みた(式 32 下段)。合成途中、ベンジルオキシ体 **55** に Cu(II)化合物を作用させ、 $\beta$ -ベンジルオキシアルデヒド **56** を単離したところ、NMR スペクトルにより単離の際にエピメリ化が起きていることがわかった。このため、単離操作を行わず、溶媒を留去した粗反応生成物を MeOH に溶解して NaBH<sub>4</sub> を作用させたところ、ホルミル基が還元されたアルコール **57** を単一のジアステレオマーとして合成することに成功した。このアルコール **57** に Pd-C 存在下、水素添加を行ったところ目的化合物であるジオール **58** を単一のジアステレオマーとして単離することができた。 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **26** の低極性成分から誘導したジオール **58** と高極性成分から誘導したジオール **58** の <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR データを文献記載の *syn*-**58** とそれぞれ比較したところ、前者のみが一致した。このため、 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **26** の低極性成分が *syn* 体、高極性成分が *anti* 体であると判断した。



他のアルデヒドとメチルケテンジチオアセタールを用いて本 3 成分連結反応を行い生成した $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **44** (右図参照) の立体化学については、全ての化合物において両ジアステレオマーの a, b, c 由来のプロトンのケミカルシフトが (a, b, c) = (高磁場、低磁場、高磁場) と (低磁場、高磁場、低磁場) という組み合わせであったため、 $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **26** の立体化学に準じ、前者を *syn* 体、後者を *anti* 体と判断することとした。





## 本論 第二章

### ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応

#### 第一節 緒言

第一章では、ケテンジチオアセタールを用いる 3 成分連結反応の第三成分として **Red-Al** を用いることで、アルデヒド間の交差アルドールの等価体を合成することができた。また、置換ケテンジチオアセタールを用いた場合にはケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加反応をジアステレオ選択的に行なえることも明らかにした。ここで、第三成分として **Red-Al** に代わり炭素求核種を用いれば、アルデヒドとケトンのエノラートとの交差アルドール等価体をジアステレオ選択的に得られると考えられる (式 33~35)。ここでケトンのエノラートを用いる交差アルドール反応の特徴を述べると次のようになる。

① 予め目的化合物に対応するケトン **60** の合成が必要となる。また、生じるエノラートと反応するような官能基を持つケトンを利用することができない

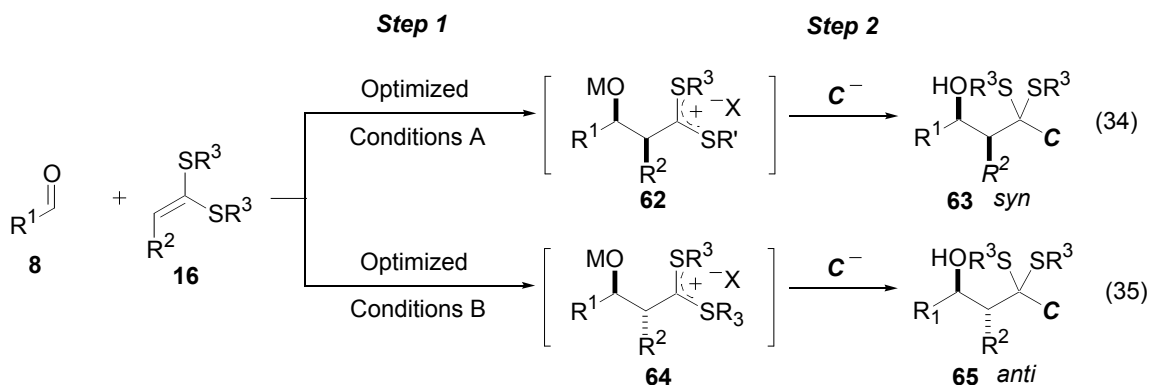
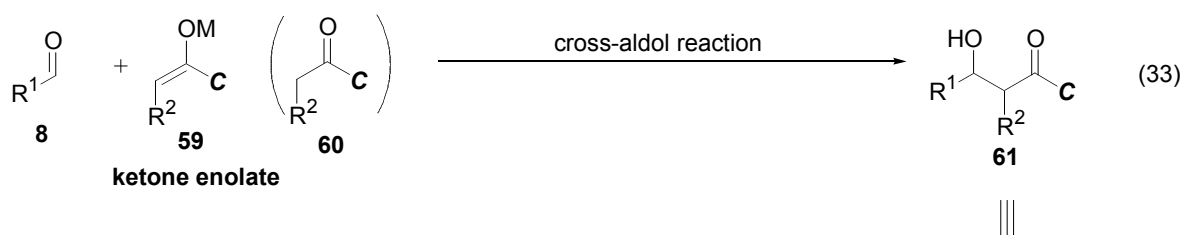
② ジアステレオ選択性がケトンのエノラート **59** の性質による

これに対し、ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応の特徴を述べると次のようになる。

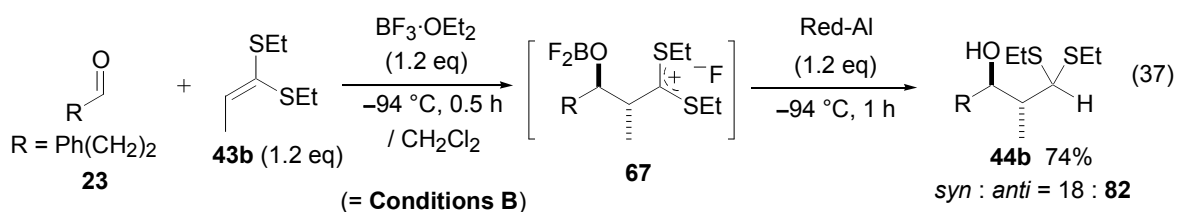
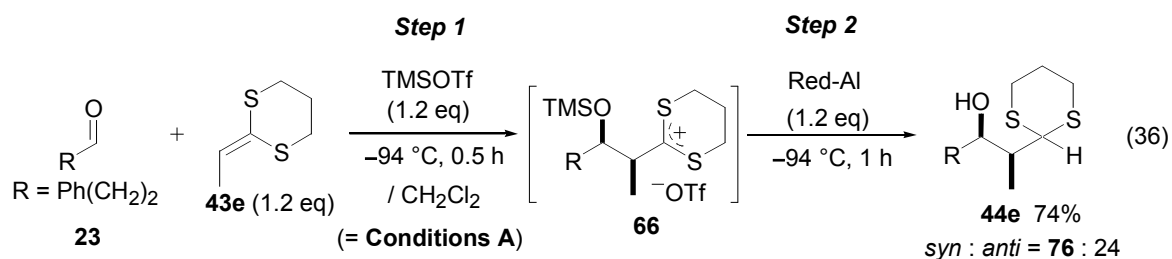
① 第三成分として用いる炭素求核剤 **C** を選ぶことにより、自由度の高い炭素骨格の構築が可能となる

② 第一章で検討したケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加における最適条件を適用すれば、ジアステレオ選択性制御が容易に行える

従って上記 3 成分連結反応を一般性のある反応とすれば、上記アルドール反応における諸問題を解決し、簡便に複雑な炭素骨格の構築の行える有機合成化学上有用な反応となると考えられる。そこで本章では、前章で得られたケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加における最適条件を用い、引き続き炭素求核剤を作用させて望みの立体化学を有する炭素骨格構築法の確立を目指した (式 34, 35)。



第一章では、メチルケテンジチオアセタールを用いる 3-フェニルプロパナールと Red-Al との 3 成分連結反応において、最初の付加における反応条件を探ることにより、収率およびジアステレオ選択性に関する最適条件を定めた。すなわちトリメチレンジチオアセタール **43e** に TMSOTf を作用させると *syn* 選択的に (式 36)、ジエチルジチオアセタール **43b** に BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を作用させると *anti* 選択的に (式 37) 反応が進行し、いずれも良好な収率で付加体 **44e** あるいは **44b** が得られるというものである。



本章では、式 36, 37 で得られた **Step 1** における最適条件に従って置換ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加をジアステレオ選択的に行ない、引き続き Red-Al に代えて炭素求核剤を作用させて、炭素鎖伸張を試みた。以後、説明の簡略化のため、式 36 に示した Step 1 の最適条件を **Conditions A**、式 37 に示した Step 1 の最適条件を **Conditions B** と呼ぶことにする。

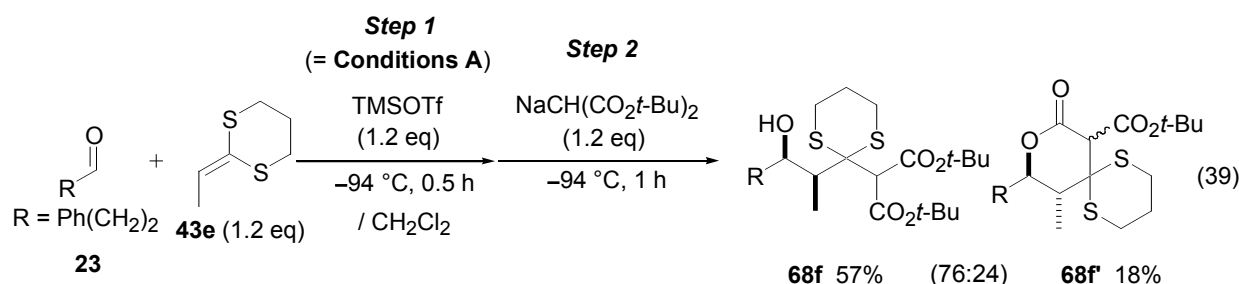
## 第二節 ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との 3 成分連結反応

### 2-1 Conditions A の適用

メチルケテンジチオアセタール **43e** の 3-フェニルプロパナールへの付加を *syn* 選択的に行ない (Conditions A)、引き続き様々な炭素求核種を作用させた (式 38, Table 17)。その結果、フェニルグリニャール試薬を用いた場合には目的化合物が全く得られなかったが (Entry 2)、比較的塩基性の低い求核剤であるアルキルおよびフェニル有機銅試薬やリチウムアセチリドを用いた場合には、対応する目的化合物の生成が確認された (Entries 1, 3, 4, 5)。有機銅試薬やグリニャール試薬を用いた場合には、電子還元が進行して形式的に第三成分としてヒドリドが付加した **44e** が副生した。また、リチウムアセチリドを用いた場合には、アリルアルコール **69** が副生した。これはリチウムアセチリドがカチオン中間体 **66** に塩基として働き、 $\beta$ 位を脱プロトンして生成したものと考えている。第 3 成分として Red-Al を用いた場合 (収率 74%) より収率が低いのは、こうした副反応が原因となっている。また、アセトフェノンのリチウムエノラートや 2-リチオ-1,3-ジチアンを作用させたときには多数の生成物が生じた (Entries 6, 7)。

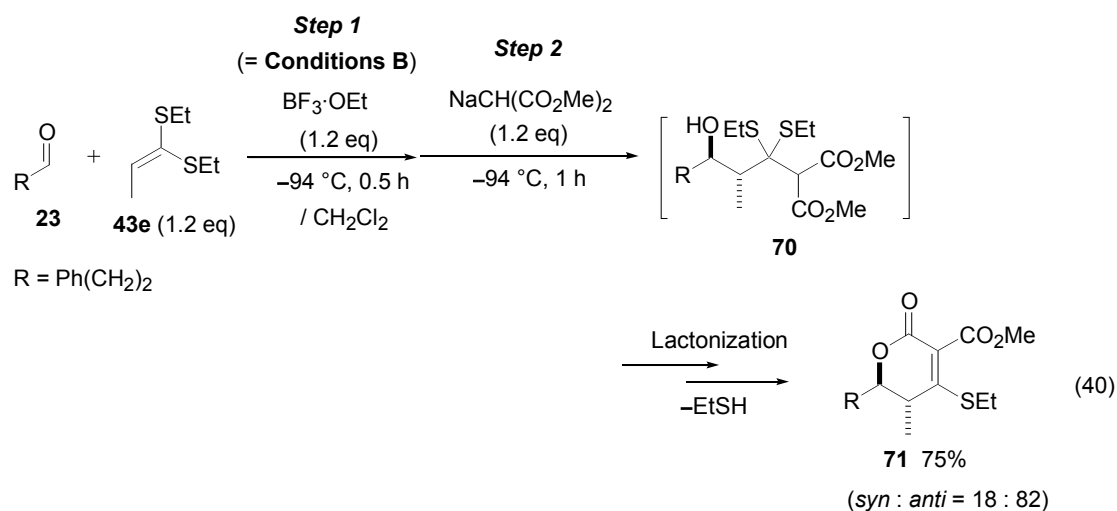
一方、マロン酸ジ-*t*-ブチルのナトリウムエノラートを用いた場合には、炭素-炭素結合生成が円滑に進行した (式 39)。なお、主生成物の *syn* 体は  $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **68f** のまま 57%の収率で得られ、*anti* 体は単離・精製の段階で **68f'** にラクトン化した (18%)。すなわち、*syn* 体と *anti* 体の生成比は 76:24 と第三成分として Red-Al を用いた場合 (式 36) と全く同じであり、Step 1 における立体異性体比が保たれていることが分かる。式 39 の結果から、Conditions A に基づいて反応を行ない、引き続き炭素求核剤を作用させることによって、*syn* 体の炭素骨格を優先しつつ炭素鎖を伸張できることが明らかになった。





## 2-2 Conditions B の適用

前項において、炭素求核剤としてマロン酸エステルのエノラートを用いるとカチオン性付加中間体への反応が円滑に進行することが分かった。またそのとき得られた生成物是一部ラクトン化することも分かった。そこで置換ケテンジチオアセタールのアルデヒドへの付加を *anti* 選択的に行ない (**Conditions B**)、引き続きマロン酸エステルのエノラートを作用させることにより、*anti* 体を優先して炭素鎖を伸長する試みを行った。また、ラクトン化を促すためにマロン酸ジメチルのエノラートを用いた。その結果、先と同様に炭素-炭素結合の生成が円滑に進行し、3 成分の連結を行なうことができた (**式 40**)。また、単離・精製の段階でラクトン化と脱 EtSH が進行し、高度に官能基化されたラクトン **71** として得ることに成功した (75%, *syn* : *anti* = 18 : 82)。この場合にも、**Step 1** での立体異性体比は保たれている (vs **式 37**)。すなわち **Conditions B** に基づいて反応を行ない、引き続き炭素求核剤を作用させることによって、*anti* 体の炭素骨格を優先して炭素鎖を伸張できることを明らかにした。



## 2-3 結論

これらの結果から、置換ケテンジチオアセタールを用いるアルデヒドと炭素求核剤との3成分連結反応によって、炭素鎖を伸張しつつ、望みの立体化学を有する炭素骨格を構築できることが分かった。

## 実験の部

各種分析装置は以下に示した機種を使用した。

$^1\text{H}$  核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H}$  NMR)

Bruker Avance500 (500 MHz)、Bruker DRX500 (500 MHz)、  
JEOL AL-400 (400 MHz)

$^{13}\text{C}$  核磁気共鳴スペクトル( $^{13}\text{C}$  NMR)

Bruker Avance500 (125 MHz)、Bruker DRX500 (125 MHz)、  
JEOL AL-400 (100 MHz)

赤外吸収スペクトル(IR)

HORIBA FT-300S

高分解能質量スペクトル (HRMS)

JEOL JMS SX-102A

NMR スペクトルの測定はすべて、 $^1\text{H}$  NMR ではクロロホルム( $\delta = 7.240$ )を、 $^{13}\text{C}$  NMR では重クロロホルム( $\delta = 77.0$ )を内部標準として使用した。

薄層クロマトグラフィー(TLC)には和光純薬製ワコーゲル B-5F(シリカゲル)を使用した。

なお、特に記載しない限り反応操作は全てアルゴン雰囲気下で行った。

## ケテンジチオアセタールの合成

ケテンジチオアセタール **29**, **43a**, **43b**, **43c** は文献 17)に、**37**, **43e** は文献 18)に、**43d** は文献 19)に従って合成した。



## Typical procedure

To a solution of **23** (40mg, 0.30 mmol) and **43b** (58mg, 0.36 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml) was added BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.045 ml, 0.36 mmol) at -94 °C. After the reaction mixture was stirred for 0.5 h at -94 °C, Red-Al (NaH<sub>2</sub>Al(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.67M, 0.098 ml, 0.36 mmol) in toluene was added at -94 °C. After stirring for 1 h at -94 °C, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7), and aqueous layer was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine. After removal of the solvent, the resulting residue was purified by preparative TLC to afford the desired product **44b** (66 mg, 74%, *syn/anti* = 18/82).

## 第一章第三節

### 1,1-Bis-ethylthio-5-phenyl-pentan-3-ol (**31**) (Exp. No.: 592)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (q, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.54-2.75 (m, 5H), 2.80 (ddd, *J* = 13.7, 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (tdd, *J* = 8.2, 4.0, 4.0 Hz), 4.02 (dd, *J* = 8.2, 6.1 Hz), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.4, 14.4, 23.9, 24.0, 31.9, 39.1, 42.8, 48.5, 69.6, 125.8, 128.4, 141.9. IR (neat) ν 3434(br), 2925, 2870, 2358, 1603, 1496, 1453, 1374, 1263, 1052, 971, 930, 860, 747, 698 cm<sup>-1</sup>. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>OS<sub>2</sub>: C, 63.33; H, 8.50%. Found: C, 63.18; H, 8.79%. Colorless oil.

### 1-[1,3]Dithian-2-yl-4-phenyl-butan-2-ol (**39**) (Exp. No.: 607)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-1.84 (*m*, 2 H), 1.84-1.96 (*m*, 3 H), 2.05-2.15 (*m*, 1 H), 2.18 (*d*, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 2.62-2.73 (*m*, 1 H), 2.73-2.94 (*m*, 5 H), 3.88-4.01 (*m*, 1H), 4.25 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.16-7.23 (*m*, 3 H), 7.28-7.30 (*m* 2 H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.8, 30.0, 30.3, 31.9, 39.1, 42.6, 44.2, 68.2, 125.7, 128.2, 128.3, 141.6. IR (neat) ν 3417, 2931, 2900, 1421, 1274, 908 cm<sup>-1</sup>. HRMS: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>OS<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>) 269.1034, found 269.1029.

Colorless oil.

#### 第一章第四節

##### **1,1-Bis-ethylthio-2-methyl-5-phenyl-pentan-3-ol (44b)** (Exp. No.: 633)

(*syn*)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1.64-1.71 (1H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.61-2.75 (4H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 3.83 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 3.99 (1H, m), 7.17-7.22 (3H, m), 7.28 (2H, dd,  $J = 7.5, 7.4$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.5, 14.37, 14.43, 25.4, 25.5, 32.5, 37.0, 43.0, 56.8, 72.9, 125.8, 128.3, 128.4, 142.0; IR (neat) 3446, 2967, 2925, 2870, 1456, 1375, 1263, 748, 700; Anal. Found: C, 64.19; H, 8.83; N, 0 %. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OS}_2$ : C, 64.38; H, 8.78; N, 0 %.

Colorless oil.

(*anti*)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 1.27 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 2.18 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 2.61 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 2.65-2.76 (1H, m), 2.71 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 2.85-2.91 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.24 (1H, d,  $J = 3$  Hz), 7.18-7.22 (3H, m), 7.27-7.30 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.7, 14.57, 14.63, 26.0, 26.2, 32.1, 36.9, 44.4, 54.0, 73.4, 125.8, 128.35, 128.41, 142.1; IR (neat) 3446, 2966, 2925, 2870, 1452, 1376, 1263, 1030, 746, 698; Anal. Found: C, 64.53; H, 8.84; N, 0 %. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OS}_2$ : C, 64.38; H, 8.78; N, 0 %. Colorless oil.

##### **2-[1,3]Dithian-2-yl-5-phenylpentan-3-ol (*syn* : *anti* = 75 : 25 mixture) (44e)** (Exp. No.: 690)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (0.75H, d,  $J = 7$  Hz), 1.12 (2.25H, d,  $J = 7$  Hz), 1.63-1.74 (1H, m), 1.78-1.96 (3H, m), 2.07-2.13 (1.75H, m), 2.22 (0.25H, d,  $J = 6$ ), 2.60 (1H, m), 2.79-3.01 (5H, m), 3.66 (0.25H, m), 4.02 (0.75H, m), 4.16 (0.75H, d,  $J = 6$  Hz), 4.53

(0.25H, d,  $J = 4$  Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.6 (*syn*), 13.6 (*anti*), 26.0 (*syn*), 26.3 (*anti*), 30.6 (*syn*), 30.8 (*anti*), 31.0 (*syn*), 31.3 (*anti*), 32.0 (*anti*), 32.6 (*syn*), 36.5 (*anti*), 36.6 (*syn*), 43.2 (*syn*), 44.4 (*anti*), 52.2 (*anti*), 53.4 (*syn*), 72.0 (*syn*), 72.6 (*anti*), 125.7, 128.2, 128.26, 128.29, 141.8 (*syn*), 142.0 (*anti*); IR (neat) 3446, 2935, 2898, 1454, 1521, 1277, 908, 746, 731, 698; Anal. Found: C, 63.55; H, 7.91; N, 0 %. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OS}_2$ : C, 63.78; H, 7.85; N, 0 %. Colorless oil.

## 第二章第二節

### **Di-*tert*-butyl 2-[2-(2-hydroxy-1-methyl-4-phenylbutyl)[1,3]dithian-2-yl]malonate (68f)**

(Exp. No.: 643)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.07 (ddd,  $J = 13.7, 8.2, 3.8$  Hz, 1H), 2.60 (td,  $J = 12.3, 6.1$  Hz, 2H), 2.70 (tt,  $J = 14.6, 8.2$  Hz, 2H), 2.99 (dd,  $J = 3.8, 1.2$  Hz, 1H), 3.08 (dddd,  $J = 27.6, 15.4, 12.3, 3.1$  Hz), 4.38 (s, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 7.6, 3.8, 3.8$  Hz, 1H), 7.15 (tt,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, 2H), 7.26 (td,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.3, 24.1, 26.4, 26.9, 27.9, 27.9, 33.1, 37.4, 45.2, 57.4, 58.8, 71.1, 82.3, 82.5, 125.4, 128.1, 128.3, 142.4, 165.7, 166.7. IR (neat)  $\nu$  3521, 2976, 2933, 1722, 1454, 1392, 1367, 1315, 1240, 1134, 908, 843, 731, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{S}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 497.2395, found 497.2373. Colorless oil

### ***tert*-Butyl 1,1-methyl-8-oxo-10-(2-phenylethyl)-9-oxa-1,5-dithia-spiro[5,5]undecane-7-carboxylate (68f')** (Exp. No.: 643)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.85 (qt,  $J = 13.3, 3.2$  Hz, 1H), 1.96-2.14 (m, 2H), 2.16 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 2.68 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 2.74-2.86 (m, 3H), 2.98 (ddd,  $J = 13.9, 9.7, 4.5$  Hz, 1H), 3.10 (td,  $J = 13.9, 2.4$  Hz, 1H), 3.28 (td,  $J = 13.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.49 (ddd,  $J = 9.7, 9.7, 2.4$  Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.19 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H),

7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.4, 24.5, 25.5, 26.0, 27.9, 30.8, 35.9, 36.5, 52.8, 57.7, 81.1, 83.4, 125.9, 128.4, 141.2, 164.4, 164.6. IR (neat)  $\nu$  2978, 2929, 1718, 1369, 1317, 1238, 1146, 1036, 702  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{S}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 423.1664, found 423.1666. White solid.

**Methyl 4-ethylthio-5-methyl-2-oxo-6-phenethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylate (71)** (Exp. No.: 667)

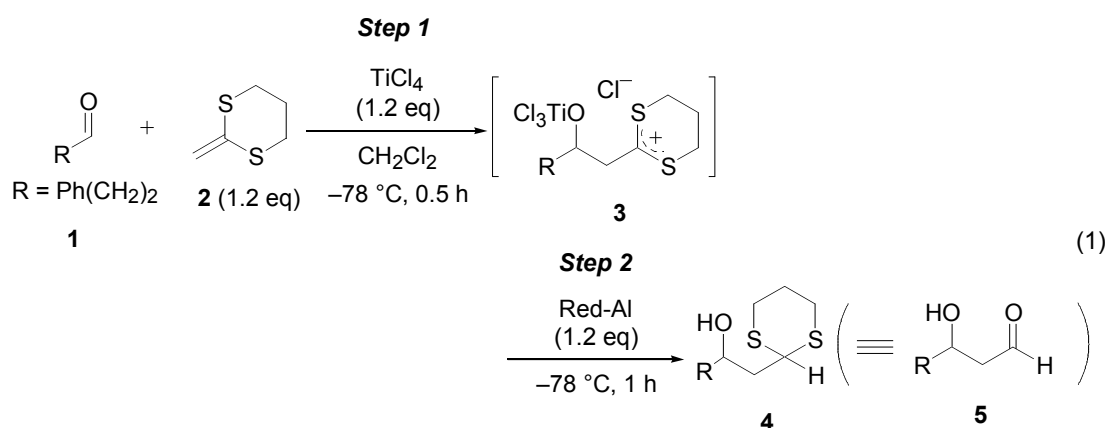
(*syn*)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.32 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 3 H), 1.77-1.84 (m, 1 H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 2.63 (dt,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1 H), 2.68-2.88 (m, 1 H), 2.81 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.32 (ddd,  $J = 9.3, 4.0, 2.5$  Hz, 1 H), 7.18-7.25 (m, 3 H), 7.29-7.33 (m, 2 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.8, 13.5, 25.3, 31.4, 33.1, 36.5, 52.4, 77.3, 115.8, 126.2, 128.3, 128.5, 140.4, 160.7, 165.0, 171.6  
IR (neat)  $\nu$  1733, 1697, 1290, 1227, 1132  $\text{cm}^{-1}$  HRMS: calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{OS}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 335.1317, found 335.1335. Colorless oil.

(*anti*)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 3 H), 1.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.74-1.85 (m, 1 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 2.66-2.89 (m, 5 H), 3.86 (s, 3 H), 4.28 (ddd,  $J = 9.4, 4.7, 1.1$  Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 3 H), 7.27-7.32 (m, 2 H)  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 19.0, 25.2, 31.7, 34.9, 36.7, 52.3, 79.9, 115.6, 126.1, 128.3, 128.4, 140.2, 158.5, 164.9, 168.6  
IR (neat)  $\nu$  1733, 1695, 1338, 1213, 1065  $\text{cm}^{-1}$  HRMS: calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{OS}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 335.1317, found 335.1303. Colorless oil.

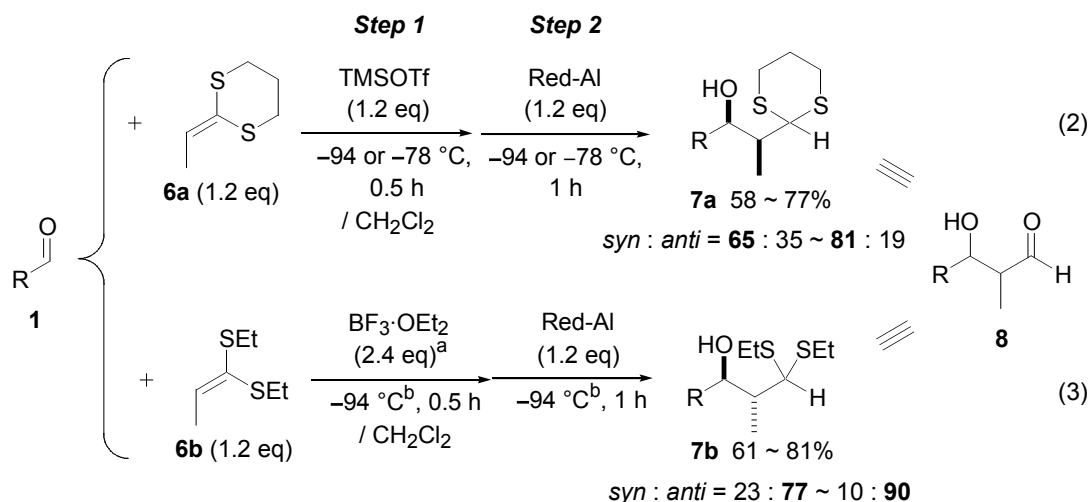
## 結論

本論文は「ケテンジチオアセタールを用いる 3 成分連結反応の開発」と題し、アルデヒドに対するケテンジチオアセタールの付加で始まる新しい炭素骨格構築法について述べたものである。筆者は、硫黄原子の $\alpha$ 位炭素上に生じるカルボカチオンが安定であることに着目し、アルデヒド、ケテンジチオアセタール、求核剤（ヒドリド反応剤、炭素求核剤）の 3 成分を **One-Pot** で連結させることに成功した。

第一章ではヒドリド反応剤として **Red-Al** を使い、アルデヒド間の交差アルドール等価体の合成法について述べた。ケテンジチオアセタール **2** は、ルイス酸の存在下で速やかにアルデヒドに付加し、カチオン中間体 **3** を形成する (**Step 1**)。ここに引き続き **Red-Al** を作用させることによって、目的とする $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタール **4** の効率的な合成に成功した (式 1)。



また、置換ケテンジチオアセタールの硫黄原子上の置換基とルイス酸の組み合わせを詳細に検討することで、生成するジアステレオマーの *syn* 体と *anti* 体をそれぞれ優先的に得ることに成功した (式 2, 3)。

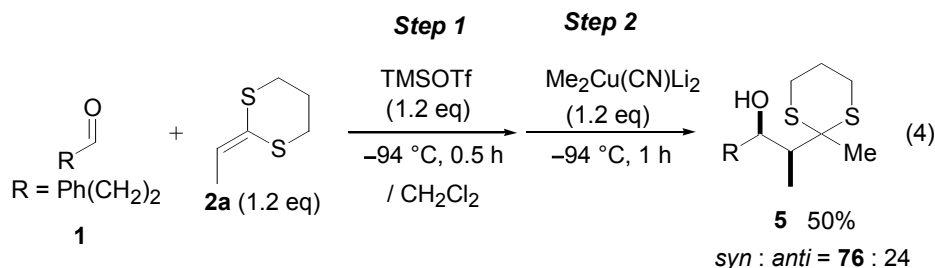


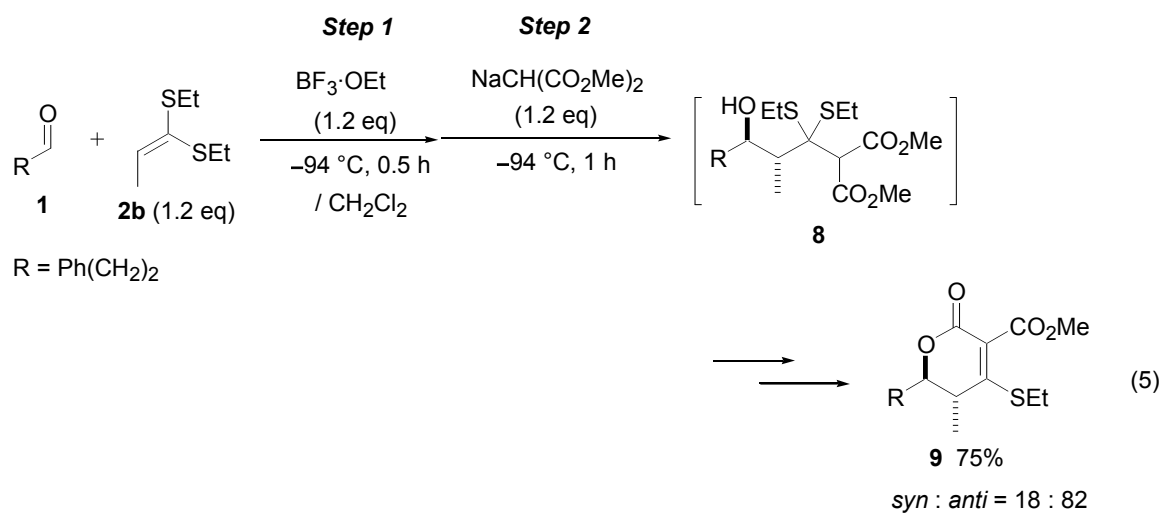
<sup>a</sup> TMSOTf (1.2 eq) or TBSOTf (1.2 eq) was used when R = (E)-PhCH=CH.

<sup>b</sup> -78 °C when R = (E)-PhCH=CH.

これらの反応によって得られる $\beta$ -ヒドロキシジチオアセタールは、一般に合成が困難とされているアルデヒド間の交差アルドール体と等価な化合物である。そのためケテンジチオアセタールを用いる本手法は、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒド等価体の新しい合成法として有効である。

第二章では、第一章の詳細な反応条件検討を基にして、ヒドリド反応剤の代わりに、炭素求核剤を用いた 3 成分連結反応について述べた。炭素求核剤としてはマロン酸エステルのエノラート、有機銅試薬等の塩基性の低いものを用いると、対応する付加体を得ることができる (式 4、式 5)。





本手法は求核剤の種類を種々変更するだけで、一種類のアルデヒドとケテンジチオアセタールから炭素骨格を **One-Pot** で構築できる。

以上のように、ケテンジチオアセタールを用いることでアルデヒドとケテンジチオアセタール、求核剤（ヒドリド反応剤、炭素求核剤）の3成分を連結させ、通常のアldol反応においては困難な官能基を有する骨格の構築に成功した。

## 引用文献

(1) (a) Stork, G. *Pure Appl. Chem.*, **1968**, *17*, 383. (b) Kretchmer, R. A.; Schafer, W. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 95. (c) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3100.; Boeckman, R. K., Jr. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4450. (d) Coates, R. M.; Stndefur, L. O. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 275. (e) Patterson, J. W., Jr.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2506. (f) Posner, G. H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1978**, *295*, 249. (g) Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847. (h) Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 364.

(2) Kolb, M. *Synthesis*, **1990**, 171.

(3) (a) Seebach, D.; Burstinghaus, R.; Grobel, B.-Th.; Kolb, M. *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 830. (b) Singleton, D. A.; Lee, Y-K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3473.

(4) (a) Narasaka, K.; Shibata, T.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1392. (b) Chamberlin, A. R.; Nguyen, H. D.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1682. (c) Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2619. (d) Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3653.

(5) (a) Stachel, H.-D. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2166, 2172. (b) Ishihara, T.; Seki, T.; Yamanaka, Y.; Ando, T. *日本化学会誌*, **1985**, 2048. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sano, H.; Saegusa, M. *Synthesis* **1986**, 137. (d) Hojo, M.; Masuda, R.; Kamitori, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *13*, 1009.

(6) (a) Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869.

(7) Denmark, S. E.; Sternberg, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8277

(8) Ichikawa, J.; Saitoh, T.; Tada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **2002**, 996.

(9) (a) Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, p 133. (b) Boris, A. B. Kohler, *Synthetic Commun.* **1985**, *15*, 39.



- (10) Corey, E. J.; Enders, D. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1362.
- (11) Yachi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9465.
- (12) Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gundogan, B. *Synthesis* **1998**, 262.
- (13) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- (14) Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4759.
- (15) Krief, A. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1995; Vol. 2, p 1331.
- (16) Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Kwasigrogh, C. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3870.
- (17) (a) Kaya, R.; Beller, N. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 196. (b) Kaya, R. Beller, N. R. *Synthesis* **1981**, *46*, 814.
- (18) Nagao, Y.; Seno, K.; Fujita, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *45*, 4403.
- (19) Nsunda, K. M.; Hevesi, L. *J. Chem. Soc. Commun.* **1985**, 1000.

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました本学教授、奈良坂紘一先生に心から感謝致します。

また、本研究を進めるにあたり、直接ご指導頂きました本学助教授市川淳士博士、齋藤輝伸氏に深く感謝致します。

実験を進める上で数々の有益なご助言を頂きました本学助手北村充博士、本学助手山根基博士ならびに奈良坂研究室のみなさまに深く感謝致します。

平成 16 年 2 月 4 日