

環状リン，硫黄イリドの構造特性を利用したタン  
デム型反応の開発

*Development of Tandem Reactions Based on  
Structural Features of Cyclic Phosphorus and Sulfur  
Ylides*

藤本哲也\*，山本 巖\*\*

Tetsuya Fujimoto\* and Iwao Yamamoto\*\*

\* 信州大学大学院工学系研究科（386-8567 上田市常田  
3丁目15-1）

\* Graduate School of Science and Technology, Shinshu  
University (Ueda, 386-8567, Japan)

\*\* 信州大学繊維学部機能高分子学科（386-8567 上田市  
常田3丁目15-1）

\*\* Department of Functional Polymer Science, Shinshu  
University (Ueda, 386-8567, Japan)

## 英文概要

Cyclic phosphorus or sulfur ylides have a carbon atom adjacent to the phosphorus or sulfur atom other than the ylide carbon atom. The neutral carbon atom could be activated as a carbanion or another ylide after the initial reaction of the ylide. Novel synthetic methods using the two reactive positions in the cyclic ylides were developed. (Z)-alkenylphosphine oxides generated by the Wittig reaction of a five-membered cyclic phosphonium ylide were converted to (Z)- $\gamma$ ,  $\delta$ -unsaturated ketones via the Horner-Wittig reaction of the phosphinoyl carbanions. The reaction of the cyclic ylide with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones, esters, and thioesters provided cycloheptene derivatives via tandem Michael-Wittig reactions in which the ylide was regenerated on the other carbon atom. The similar tandem reactions of a five-membered cyclic oxosulfonium ylide gave cycloheptene oxide derivatives. Their novel tandem reactions of the cyclic ylides proceeded via rigid bicyclo[3.2.1]octane to result in a highly diastereoselective synthesis of the products.

Key Words:

Wittig reaction, Horner-Wittig reaction, Michael addition,  
Corey-Chaykovsky reaction, cyclic phosphonium ylide,  
cyclic oxosulfonium ylide, tandem reaction, intramolecular  
Wittig reaction, intramolecular Corey-Chaykovsky reaction,  
cycloheptene

## はじめに

イリドは，正に荷電したヘテロ原子に負電荷を有する原子が隣接した化学種であり，合成化学における新規反応の創出において重要な役割を演じてきた反応剤の一つである．特に，リン及び硫黄原子をイリド中のヘテロ原子とするホスホニウム，あるいはスルホニウム，オキソスルホニウムイリドは，Wittig 反応<sup>1)</sup>あるいは Corey-Chaykovsky 反応<sup>2)</sup>の反応活性種として多用されてきた．

Wittig 反応は，一般に対応するホスホニウム塩より塩基を用いて発生したホスホニウムイリドとカルボニル化合物の反応よりアルケンを生成する反応であるが，カルボニル基の官能基変換，あるいは二箇所の反応点を二重結合により連結する骨格構築反応として用いられることが多いため，出発物質であるホスホニウムイリドは通常鎖状である（スキーム 1）．また，スルホニウムイリドと

### Scheme 1

カルボニル化合物の反応によりオキシランを，あるいはオキソスルホニウムイリドとエノンの反応によりシクロ

プロパンを与える Corey-Chaykovsky 反応においても一般に鎖状イリドが反応に用いられてきた。これら鎖状イリドの反応は、必然的に反応の完結に伴ってリン原子団、硫黄原子団が試薬より消失し、それらの原子団によりもたらされる官能基の導入は一箇所限定される。それに対してヘテロ原子を環内に有する環状ホスホニウムあるいはスルホニウムイリドを反応剤として用いた場合、ヘテロ原子に隣接する潜在的反応点がもう一箇所存在するため、従来の鎖状イリドでは不可能な新たな方法論が実現できるものと考えられる。これら環状イリドの構造上の特性に着目した方法論として下記の2つが考えられる

(スキーム 2)。ホスホニウムイリドを例にとると、1) イリドとカルボニル化合物の Wittig 反応により得られるホスフィンオキシドよりホスフィノイルカルボアニオンを発生し、Horner-Wittig 反応等の反応に用いる (Method 1)。2) 開環を伴わないイリドと求電子体との反応を行った後、もう一箇所の反応点をイリドとして活性化し反応に用いる (Method 2)。2) の反応形式はエノンとの反応において実現し、実際にはワンポット中で

Michael 型付加及び分子内 Wittig 反応が連続的に進行するタンデム型反応により環化生成物を与える。

## Scheme 2

我々は、環状リン及び硫黄イリドが有する構造上の特性に着目し、イリドの新たなる展開について以上の方法論に基づき研究を行ってきた。以下、環状イリドのタンデム反応に至る経緯を含め、環状イリドの合成化学的応用に関して我々の研究結果を中心に述べる。

### 1. 環状ホスホニウムイリドを用いる反応

環状ホスホニウムイリドの反応<sup>3)</sup>に関する研究は1960年頃より始まり、当初の研究で環状ホスホニウムイリドが鎖状のものと同様な反応性を示すことが報告されている。Märkl は<sup>4)</sup>、ベンゼン環が縮環した五員環ホスホニウム塩よりイリドを発生し Wittig 反応が進行することを明らかとした。また、Trippett らは<sup>5)</sup>、ビニルホスフィンとアクリロニトリルの反応で環状イリドを発生し、Wittig 反応生成物の構造解析から環状イリドの生成を確認している。また、Lednicer は<sup>6)</sup>、二重結合を有する環

状ホスホニウム塩よりイリドを発生し，共役ジエン，トリエンの合成を報告している．他に，四級リン原子を2つ環内に有する環状ビスホスホニウム塩が1，2-ビスイリド様の反応性を示す例<sup>7)</sup>等が報告されているが，以上の報告は環状イリドの反応性に関するものでありこの時点までその合成化学的な応用は報告されていなかった．環状ホスホニウムイリドを天然物合成に初めて利用したのは Muchowski らであり，環状ホスホニウム塩の二箇所の反応点を活用する蛾（gossyplure）の性フェロモン合成を報告している<sup>8)</sup>（スキーム3）．彼らは，五員環ホスホニウム塩を出発物質とし Wittig, 及び Horner-Wittig 反応を行うことより性フェロモンの構造中に含まれる2つの炭素炭素二重結合の導入を行っている．ここで，注目すべき点は最初の Wittig 反応において Z 体の二重結合を立体選択的に導入している点である．不安定イリドの Wittig 反応は，リチウム塩の存在しない反応条件下 Z 選択的にアルケンを与えるが，異性体である E 体が若干混ざってくるのが普通である．しかしながら本反応においては E 体の生成は確認されていない．後に，Vedejs は，

再現性の確認とメカニズムに対する考察を行い五員環ホスホニウムイリドが最も Z 選択的にアルケンを与えるイリドであると報告している<sup>9)</sup>.

### Scheme 3

我々が環状イリドの研究に着手した時点においてすでに Muchowski らによる報告はなされていたが，五員環ホスホニウムイリドが高い立体選択性で Z アルケンを生成すること，また環状イリドの構造的な特性に基づく合成化学的な応用が十分になされていなかったことより，環状イリドを出発物質とする合成反応について研究を開始した．

#### 1.1 環状ホスホニウム塩の合成と非共役エノン，ジケトン合成

Muchowski らが用いた環状ホスホニウム塩の合成法に関してはいくつかの報告例があり<sup>10)</sup>，その多くは鎖状ホスフィンの分子内四級化反応を基本とする．我々は，報告されていた方法論に従い原料となる環状ホスホニウム塩の合成を試みたが，最終的にテトラフェニルジホスフ



インとジブロモアルカンの反応<sup>11)</sup>による合成を採用した(スキーム 4)。文献中では、テトラフェニルジホスフィン単離して用いているが、我々はジフェニルホスフィンとクロロジフェニルホスフィンより反応系中でジホスフィンが発生し、そのままジブロモアルカンを反応させるワンポット反応で収率良く環状ホスホニウム塩が合成できることを見出した<sup>12)</sup>。以上の反応により 1, 4-ジブロモブタンより五員環ホスホニウム塩を合成し、結晶性が良く精製容易な過塩素酸塩 **1** として単離した。

#### Scheme 4

ビニルスルフィドは、加水分解により容易にカルボニル基に変換されるカルボニル等価体であり、これまで多くのビニルスルフィド合成とその加水分解に関する報告がなされている<sup>13,14)</sup>。もし、環状ホスホニウム塩を出発物質とする非共役ジエン合成において Wittig 反応、あるいは Horner-Wittig 反応のいずれかの段階でビニルスルフィドが導入できれば非共役エノンの合成が可能となる。そこで、蛾 (Japanese female peach fruit moth, *Carposina niponensis* Walshingham) の性フェロモン<sup>15)</sup>である  $\gamma$ ,

$\delta$ -不飽和ケトンの合成を試みた (スキーム 5)<sup>16)</sup>. 目的とする性フェロモンは炭素鎖の数が一つ異なる Z 体のエノン **6**, **7** の混合物であることから, 五員環ホスホニウムイリドの Z 選択的 Wittig 反応により炭素炭素二重結合を導入し, 次の Horner-Wittig 反応の段階でビニルスルフィド部を合成することとした.

### Scheme 5

Muchowski らの報告に従い, カリウム *t*-ブトキシドを塩基とする Wittig 反応により Z 体のホスフィンオキシド **2** を立体選択的に 84% の収率で得た. 続いて二硫化ジメチルを用いてメチルチオ基を導入後ノナナール, 及びオクタナールの Horner-Wittig 反応, 更にジオキサン中塩酸を用いる加水分解<sup>13c)</sup>によりエノン **6**, **7** に誘導した. 以上のようにカルボニル基の炭素鎖への導入が Horner-Wittig 反応に先立つメチルチオ基の付与で可能になったが, 最初の Wittig 過程においても同様な反応が進行すれば 1, 4-ジケトン類の簡便合成が可能になると考えられる. 1, 4-ジケトン類はジヒドロジャスモン等の 2-シクロペンテノン前駆体として有用な化合物

であり、様々な合成法が報告されている<sup>17)</sup>。当初我々は、メチルチオ基が置換したホスホニウム塩の単離を試みたが不安定な化合物であったため、2当量のリチウムジイソプロピルアミド存在下ニ硫化ジメチル、ホルムアルデヒドの Horner-Wittig 反応をワンポット中連続的に行った (スキーム 6)<sup>18)</sup>。その結果 82% の良好な収率で **8** を得た。ビニルスルフィドがワンポット反応で収率良く得られたことより、本反応条件を次のホスフィンオキシドの反応にも適用してみた。シクロヘキサノンの反応においては低収率であったが、アルデヒドを用いる反応においては 2 段階の反応としては良好な収率で生成物を与えた。最後のビニルスルフィドの加水分解は塩酸を用いた条件では完全に進行しなかったが、塩化水銀<sup>13e)</sup> と処理することによりジケトンに変換することができた。尚、得られた **10a** を文献記載の方法によりジヒドロジャスモンに誘導した<sup>17a)</sup>。

## Scheme 6

### 1.2 環状ホスホニウムイリドとエノンの反応ータンデ

## △ Michael-Wittig 反応

環状リンイリドを用いる天然物合成の研究の途上，メチルビニルケトンの反応を行う必要が生じ反応を行った。当初 Wittig 生成物である鎖状のホスフィンオキシド **13** の生成を予想していたが単離されてきたのは環状のホスフィンオキシド **12a** であった (スキーム 7)<sup>19)</sup>。更に，

### Scheme 7

反応を 16 時間テトラヒドロフラン還流下行ったところ生成物の収率が向上した (スキーム 8)。同様な反応を，他のエノンを用いて行ったところやはり環化生成物 **12b-d** が 49～67% の収率で得られてきた。しかしながら，エナールを用いた反応は，環化生成物ではなく鎖状ジエン **16a-b** を主生成物として与え，エノンでも  $\beta$  炭素原子上に 2 つの置換基がある場合にはジエンを生成した。また，本反応において使用する塩基は，カリウム *t*-ブトキシドやナトリウムヘキサメチルジシラジドといった塩基が必須であり，*n*-ブチルリチウムあるいはリチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムイオンを生じるような塩基を用いた場合，反応が複雑になったりあるいは

は Wittig 生成物を主として与えるような逆転現象が観察された。

### Scheme 8

環化生成物のうち **12b-d** にはジフェニルホスフィノイル基とそれに隣接する置換基間の *cis*, *trans* に由来する立体異性体が可能であるが, 生成物の  $^1\text{H}$ , 及び  $^{13}\text{C}$  NMR は一種類の異性体の生成を示すものであり, 本反応が立体選択的に進行していることが示唆された。そこで, 生成物の立体化学を解明するため **12d** の X 線結晶構造解析を行ったところ, *trans* 体の環化生成物が選択的に生成していることが明らかとなった。本反応は, イリドのエノンに対する Michael 型付加により開始され, イリドの再生, 分子内 Wittig 反応が連続的に進行するタンデム反応により環化生成物に至ったものと考えられる (スキーム 9)。また, *trans* 体を選択的に生じたのは, 分子内 Wittig 反応において形成される堅固なホスファビシクロ [3.2.1] オクタン誘導体<sup>20)</sup> **19** において, エノンの  $\text{R}^2$  置換基がビシクロ骨格に含まれるいす形六員環のアキシアルよりエクアトリアル位に位置するほうが有利である

ためと考察した。

### Scheme 9

我々は，更に本反応をセスキテルペン類の重要な骨格の一つであるヒドロアズレン誘導体合成に応用した<sup>21)</sup>。エノンとしてシクロペンテニルケトン誘導体 **20a-c** を用いて反応を行ったところ，ジエン誘導体 **22a-c** が若干反応生成物に混入してきたが，主生成物としてヒドロアズレン誘導体 **21a-c** を 53～66% で与えた (表 1)。生成物に

Table 1

は連続する 3 つの三級炭素が存在するため 4 種類のジアステレオマーの生成が可能である。しかしながら本反応においても立体的に単一の生成物が得られた。X線結晶構造解析の結果ジフェニルホスフィノイル基が五員環に対し *trans* であり，更に五員環が七員環に *trans* に縮環した化合物であることが明らかとなった。生成物の立体化学より分子内 Wittig 反応においてエノン由来の五員環がいす形六員環にエクアトリアルーエクアトリアルに結合した **23** を有利な中間体あるいは遷移状態として反応が進行し，結果的に *trans-trans* 体を選択的に与えたものと

考えられる。エノンとして環外に二重結合を持つシクロペンタノン **24** も同様なヒドロアズレンを与えると考えられるが、これらを用いる反応はシクロペンテニルケトンとは対照的に複雑な反応生成物を与える結果となった。おそらく、シクロペンタノンのカルボニル基の反応性が通常のケトンよりも高いため、イリドの 1, 2-付加が競争的に進行したためと考えられる。

#### 化合物 **23**、**24**

以上のように、エノンの反応から予期していなかった環化生成物が生成し、これらの反応は、1) 合成操作を著しく単純化するタンデム反応<sup>22)</sup>であること、2) テルペン等の天然物の重要な骨格の一つである炭素七員環の新規構築反応であること、3) 完全に立体選択的であることといった魅力的な特徴を有している。そこで、本反応の基質汎用性について更に詳細に研究を行った。

### 1.3 環状ホスホニウムイリドと $\alpha$ , $\beta$ -不飽和エステル、チオエステルの反応

ホスホニウムイリドは、エステル、チオエステル、ア

ミド等のカルボン酸誘導体とも反応することが知られているが，これらの基質中のカルボニル基には脱離基が存在するためアルデヒド，ケトンの反応に比べ複雑である<sup>23)</sup>．一般に，ホスホニウムイリドとエステルの反応は用いるイリド，エステル，及び反応条件により生成物が異なり，不安定イリドとエステルの反応は $\beta$ -ケトホスホニウムイリドを，また安定イリドと活性エステルの反応はエノールエーテルを生成することが報告されている．また，これらの複雑さに加え $\alpha$ ， $\beta$ -不飽和エステルと鎖状イリドの反応には，イリドの共役付加-脱離によるシクロプロパン化への反応経路が存在し<sup>24)</sup>，当初環状イリドと不飽和エステルの反応は複雑化するものと予想していた．しかしながら，環状イリドと $\alpha$ ， $\beta$ -不飽和エステルの反応をエノンの反応と同様な条件下検討したところ（スキーム 10），これまでと同様なタンデム反応が進行し 55~73%の収率で環状エノールエーテル **26a-d** を与えた<sup>25)</sup>．本反応においても立体選択的に反応が進行し，生成した環化生成物はこれまでと同様 *trans* 体であった．



### Scheme 10

当初危惧していたシクロプロパン誘導体，あるいはβ-ケトホスホニウムイリドに由来する生成物は単離されなかった．シクロプロパンが得られなかったのは，シクロプロパンへ至る込み合いの大きい遷移状態に向かうより，プロトン引抜によるイリドの再生が有利に進行したためであり，これはエノンの反応においても作用していると思われる．また，分子内 Wittig 反応においてエトキシ基の脱離に有利な *anti* ベタイン構造を有するホスファビシクロ [3.2.1] オクタン誘導体 **27a** より，速やかにオキサホスフェタンに至る **27b** のほうが立体的に有

### 化合物 27a, 27b

利な中間体となり選択的にエノールエーテルを与えたものと考えている．また，不飽和エステルの反応においては，エノンと異なりβ炭素原子上に二つの置換基を有する基質においても環化体を生成した（スキーム 11）．本

### Scheme 11

反応においてはエノールエーテル **28** 及びそれが加水分解して生じたケトン **29** 更に 1, 2-付加由来のホスフ

インオキシド **30** を与えたが，それらに伴ってホスフィネート **31** が得られてきた．このホスフィネートは，イリドのエステルに対する 1, 2-付加に由来して生成したものと予想し，イリドと安息香酸エチルの反応を行った．その結果，1-フェニルシクロペンテン及び **31** が Wittig 生成物と共に得られてきた．1-フェニルシクロペンテンが生成したことより本反応の反応機構は，イリドのエステルカルボニル基への付加の後エトキシ基がリン原子に転位し<sup>26)</sup>，開環によるエノラートイオンの生成及びイリドへの交換を経由する分子内 Wittig 反応が進行したものと考えられる (スキーム 12)．

### Scheme 12

次に，不飽和チオエステルの反応を検討した<sup>27)</sup>．チオエステルの反応においては，エノン，不飽和エステルに比べ高温下長時間の反応条件を要したが，同様なタンデム反応が進行し対応する環化生成物が立体選択的に得られた．また，本反応においては，S 上の置換基により生成物の収率が変化しシクロヘキシル基を有するチオエステルを用いたとき最も収率良く生成物を与えた (表 2)．

## Table 2

更に，環状の不飽和チオエステル **33** の反応を検討した．これまでの反応で得た環化生成物は全て単一の立体化学を有するものであったが，本反応においては立体化学の異なる2つの異性体の1 : 1混合物を生じた（スキーム 13）．それら異性体の分光学的手段による立体化学の決定は困難であったが，NMRチューブ中重クロロホルムの中に放置したサンプルが偶然同一の化合物 **36** に異性化していることより縮合環の *cis*, *trans* による異性体 **34**, **35** の混合物であることが明らかとなった．更に，S上の置換基を *t*-ブチル基とした環状チオエステルの反応を行ったところ，やはり異性体の混合物が生じたがその比は3 : 17であった（スキーム 14）．S-*t*-ブチルチオエステルの反応で得た主生成物の立体化学は，

### Scheme 13

### Scheme 14

*trans*-ヒドロアズレン **21a-c** の  $^{13}\text{C}$  NMRにおける化学シフトと本反応により得られた各異性体の化学シフトを比較することより推定した．その結果，主異性体の立体

化学は *cis* であり，S 上の置換基が嵩高くなるにつれ *cis* に縮環した化合物が主として生成する傾向にあることが示唆された．この予想外の主生成物の立体化学については，分子内 Wittig 反応の遷移状態において S 上の置換基が嵩高くなるにつれ 1, 2-ジエクアトリアル反発が支配的となり **40b** を経由して生成物に至ったものと考えている．

#### 化合物 **40a**, **40b**

### 1.4 ジアステレオ選択的タンデム Michael-Wittig 反応と官能基変換

環状ホスホニウムイリドが，不飽和エステルと反応することから不斉補助基を有する不飽和エステルのジアステレオ選択的反応でキラルな環化生成物が合成できる可能性がある．そこで，エステルのアルコキシ基として 8-フェニルメンチルオキシ基<sup>28)</sup>を有する不飽和エステルの反応について検討した (スキーム 15)<sup>12)</sup>．

#### Scheme 15

反応は，ジエチルエーテルを溶媒とし加熱還流下行っ

た．不斉補助基が結合したエノールエーテル **41a-d** は，単離精製の段階で一部加水分解が起こりケトンに変化したため，生成物を酸で加水分解して全てケトン **42** とした後，(2*R*,3*R*) - 2, 3 - ブタンジオールでケタール体 **43**, **44** のジアステレオマー混合物に変換した．生成物の立体選択性は，ラセミ体のケトンより誘導されるケタールが 1 : 1 のジアステレオマー混合物を与えることを確認後，**43**, **44** 混合物の <sup>31</sup>P NMR のピーク面積比より算出した．基質としてシンナメート誘導體 (R = Ph) を用いた時には 94 : 6 の良好な選択性で生成物を与えたが，β炭素原子上にアルキル基を有する基質については選択性が低く炭素原子数の増加に伴い選択性が低下する傾向が観察された．

シンナメート誘導體より得られたケタールの主異性体は X 線結晶構造解析より **43a** であった．**43a** が選択的に得られてきた理由については下記のような説明が成り立つ (スキーム 16)．本タンデム反応においては，最初の

### Scheme 16

共役付加，更に分子内 Wittig 反応の両段階でジアステレ

オトピックな面を区別するジアステレオ選択的付加反応となるが，不斉補助基のベンゼン環が片面を遮蔽しているとすると最初の共役付加において *s-cis* コンホマーからは **A**，**B** が，一方 *s-trans* コンホマーからは **C**，**D** の中間体が生成する．しかしながら次の分子内 Wittig 反応のイリドのカルボニル炭素への付加の際，ベンゼン環によって遮蔽されていない面からイリドが攻撃して得られてくるホスファビシクロ環のうち立体的に安定で生成物に至るものは中間体 **A** からのみ生じる．他の中間体からは，フェニル基がアキシアルを占めるビシクロ環もしくは *anti* ベタイン構造となり生成物には至らない．従って，主異性体として **43a** を与えたものと考えられる．

最後に，本タンデム反応により得た生成物中の官能基変換について 2，3 検討を行った（スキーム 17）<sup>27)</sup>．不飽和チオエステルの反応において生成した **40** のラネーニッケル（W-2）による還元は，*t*-ブチルチオ基の除去と共に二重結合も還元された **45** を生成した．また，過酸化物によるスルホン **46** への誘導後<sup>29)</sup>，ニッケル錯体存在下メチルマグネシウムブロミドによりスルホンが

メチル基に置換した **47** を，またイソプロピルマグネシウムブロミドによりスルホンが除去された **48** を与えた<sup>30)</sup>．更に，**48** は 5 当量の塩基を必要としたが，ホルムアルデヒドガスによる Horner-Wittig 反応によりアルコールを経由して **50** に誘導することができた<sup>31)</sup>．

### Scheme 17

## 2. 環状オキソスルホニウムイリドを用いる反応

環状硫黄イリドの反応は，シグマトロピー転位による骨格変換反応の報告が多く<sup>32)</sup>，Corey-Chaykovsky 反応の報告例は少ない<sup>33)</sup>．我々は，環状リンイリドの反応で得た知見を基に，環状硫黄イリドのタンデム反応の開発を試みた．環状硫黄イリドにおいてもリンイリドと同様なタンデム反応が可能であれば，官能基変換容易な硫黄原子団が生成物中に残ることとなり，更に合成化学的に利用しやすい多官能炭素環を与える合成手法になると考えられる．

### 2.1 環状スルホニウム，オキソスルホニウム塩の合成と

## 反応

1-フェニルチオラニウム塩 **51** 及びチアニウム塩 **52** の合成に関してはいくつかの方法が報告されている<sup>34)</sup>。我々は、商業的に入手容易なテトラヒドロチオフェンあるいはペンタメチレンスルフィドのジフェニルヨードニウム塩によるアリール化により合成した<sup>35)</sup>。また対応するオキソスルホニウム塩は、塩基性条件下 *m*-クロロ過安息香酸により酸化し<sup>36)</sup>それぞれ **53**, **54** に誘導した(スキーム 18)。五員環スルホニウム塩 **51** のイリドは、ビニルスルフィド及びエチレンへのフラグメント化反応が進行することが報告<sup>37)</sup>されていたので反応にはオキソスルホニウム塩 **53** を用いた。

### Scheme 18

環状リンイリドと同様な反応を期待し、五員環オキソスルホニウム塩より発生したイリドとエノンの反応を試みた(スキーム 19)<sup>38)</sup>。しかしながら、生成物は Corey-Chaykovsky 付加体 **55** であり、六員環イリドでも同様な結果を与えた。これらの結果には当初落胆したが、六員環イリドの反応を2当量の塩基及びエノン存在下で



行ったところ，イリドとエノンが 1 : 2 で付加した環化生成物 **56** が得られてくることを見出した．**56** は，イリ

### Scheme 19

ドがエノンに対して Michael 型付加して生じたエノラートイオンが，環炭素を攻撃するよりも速く過剰に存在するエノンにトラップされ，イリドの再生及び分子内 Corey-Chaykovsky 反応が進行し生成したものと思われる．この環化生成物に至る反応は，環状リンイリドと同様な環状硫黄イリドのタンデム型反応を実現する上で大きなヒントとなった．すなわち，イリドの Michael 型付加の後生じるエノラートイオンが消失するような基質を用いればイリドの再生が実現し環化生成物に至ると予想した．このような条件を満たす基質として，Morita-Baylis-Hillman 付加体<sup>39)</sup>のアセテート誘導体が考えられる．すなわちこれらの基質には， $\beta'$  位に脱離基が存在し，共役付加の後生じたエノラートイオンは脱離基の脱離と共に消失する．そこで，環状オキソスルホニウムイリドと Morita-Baylis-Hillman 付加体のアセテート誘導体の反応を次に検討した．

## 2.2 環状オキソスルホニウムイリドとアセテート 59a-iの反応－タンデム Michael-Corey-Chaykovsky 反応

2当量のリチウム *t*-ブトキシド存在下, Morita-Baylis-Hillman 付加体のアセテート誘導体 **59a-i** を用い五員環オキソスルホニウム塩の反応を行った(表 3)<sup>40)</sup>.

**Table 3**

その結果, 反応は室温 1 時間以内に完結し環化生成物 **60a-i** を 19~77%の収率で与えた. **60a-i** にはスルホキシドとオキシラン環の *cis*, *trans*, また炭素炭素二重結合の幾何異性, 更にスルホキシドの立体配置に関する数多くの立体異性体が存在可能である. しかしながら, 驚いたことにすべて単一の立体異性体であることが NMR より示唆された. 生成物の構造を解明するため **60i** の X 線結晶構造解析を行った(図 1). その結果, 表 3 に示した立体構造を有する生成物であることが明らかとなった.

**Fig 1**

生成物の立体化学より, 次のような反応機構が推定される(スキーム 20). アセテートの立体電子的に有利な立

体配座 **A** あるいは **B** の内，立体障害の少ない **A** に対してイリドの付加が優先して起こると考えられる。その際，硫黄原子上のベンゼン環が五員環の片面を遮蔽しているためイリドの酸素原子側からエノンの付加が選択的に起こり，更に，チアビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタンの *anti* ベタイン中間体 **62** を経由して環化生成物を与えたと考えられる。

#### Scheme 20

おわりに

以上，環状イリドの構造中に含まれるイリド部位とヘテロ原子に隣接したもう一箇所の潜在的な反応点を利用する合成反応について述べた。イリドは古くより知られている反応活性種であるが，それらを環に組み込むことにより新しいイリドの展開が図れたものと考えている。特に不飽和カルボニル化合物の反応により，多官能シクロヘプテンあるいはシクロヘプテンオキシド誘導体を立体選択的に一工程で生成するタンデム反応を見出した。本タンデム反応により環状イリドのユニークな構造特性に

着目した一つの新しい方法論を提示できたのではないかと考えている。

本研究を行うに当たり，X線結晶構造解析を行っていた信州大学工学部教授笥昭一先生に心より御礼申し上げます。また，日夜実験に献身的に取り組んでいた共同研究者である多くの学部学生，大学院学生の諸君に感謝申し上げます。本研究の一部は，文部科学省科学研究費補助金および笹川科学研究助成による援助を受けたものでありここに感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) (a) O. I. Kolodiazhnyi, "*Phosphorus Ylides*"  
Wiley-VCH, Weinheim, 1999; (b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, **89**, 863 (1989)
- 2) (a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1353(1965); (b) *idem*, **84**, 3782(1962); (c) *idem*, **84**, 867(1962); (d) Y. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Lysenko, I. E. Boldeskul, *Tetrahedron*, **43**, 2609(1987)
- 3) (a) T. Minami, I. Yamamoto, *Rev. Heteroatom Chem.*, **5**,

- 270(1991); (b) S. D. Venkataramu, G. D. Macdonell, W. R. Purdum, M. El-Deek, K. D. Berlin, *Chem. Rev.*, **77**, 121(1977); (c) M. Davies, A. N. Hughes, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1(1972)
- 4) G. Märkl, *Z. Naturforschg.*, **18b**, 84(1963)
- 5) M. P. Savage, S. Trippett, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 591
- 6) (a) D. Lednicer, *J. Org. Chem.*, **35**, 2307(1970); (b) *idem*, **36**, 3473(1971)
- 7) E. Vedejs, J. P. Bershas, *J. Org. Chem.*, **37**, 2639(1972)
- 8) J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.*, **46**, 459(1981)
- 9) E. Vedejs, C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3948(1988)
- 10) (a) H.-J. Cristau, Y. Ribeill, *Synthesis*, **1988**, 911; (b) W. R. Purdum, K. D. Berlin, *J. Org. Chem.*, **40**, 2801(1975); (c) G. Märkl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **4**, 1023(1965) and references cited therein
- 11) G. Märkl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2**, 620(1963)
- 12) T. Nagao, T. Suenaga, T. Ichihashi, T. Fujimoto, I.

- Yamamoto, A. Kakehi, R. Iriye, *J. Org. Chem.*, **66**, 890(2001)
- 13) (a) M. Mikołajczyk, S. Grzejszczak, A. Chęczyńska, A. Zatorski, *J. Org. Chem.*, **44**, 2967(1979); (b) A. J. Mura, Jr., G. Majetich, P. A. Grieco, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4437; (c) J. P. Marino, R. C. Landick, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4531; (d) T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3723(1972); (e) E. J. Corey, J. I. Shulman, *J. Org. Chem.*, **35**, 777(1970) and references cited therein
- 14) ホスフィンオキシドからのビニルスルフィド合成及びその加水分解について Warren らによる詳細な研究がある。 J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 2263
- 15) (a) Y. Tamaki, K. Honma, K. Kawasaki, *Appl. Entmol. Zool.*, **12**, 60(1977); (b) M. Yamashita, K. Matsumiya, K. Murakami, R. Suemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3368(1988); (c) O. P. Vig, M. L. Sharma, K. C. Taneja, N. Malik, *Indian J. Chem.*, **20B**, 863(1981); (d) T.

- Yoshida, S. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3047(1982) and references cited therein
- 16) I. Yamamoto, S. Tanaka, T. Fujimoto, K. Ohta, *J. Org. Chem.*, **54**, 747(1989)
- 17) (a) A. Pecunioso, R. Menicagli, *J. Org. Chem.*, **53**, 2614(1988) (b) R.T. Reddy, U. R. Nayak, *Synth. Commun.*, **16**, 713(1986); (c) M. Yamashita, K. Matsumiya, M. Tanabe, R. Suemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 407(1985); (d) M. Miyashita, T. Yanami, T. Kumazawa, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2149(1984) and references cited therein
- 18) T. Fujimoto, Y. Hotei, H. Takeuchi, S. Tanaka, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **56**, 4799(1991)
- 19) T. Fujimoto, Y. Takeuchi, K. Kai, Y. Hotei, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1263
- 20) Bicyclo[3.2.1]octane 誘導体を鍵中間体とするシクロへプタン誘導体の合成 J. Rodriguez, *Synlett*, **1999**, 505
- 21) T. Fujimoto, Y. Uchiyama, Y. Kodama, K. Ohta, I.

- Yamamoto, A. Kakehi, *J. Org. Chem.*, **58**, 7322(1993)
- 22) タンデム型反応の最近の総説 : (a) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.*, **2003**, 551;  
(b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **96**, 115(1996)
- 23) P. J. Murphy, S. E. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3049; (b) P. J. Murphy, J. Brennan, *Chem. Soc. Rev.*, **17**, 1(1988)
- 24) (a) A. Bernardi, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 3733; (b) J. Mulzer, M. Kappert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **22**, 63(1983); (c) M. J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet, A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3911 and references cited therein
- 25) T. Fujimoto, Y. Kodama, I. Yamamoto, A. Kakehi, *J. Org. Chem.*, **62**, 6627(1997)
- 26) A. P. Uijtewaal, F. L. Jonkers, A. van der Gen, *J. Org. Chem.*, **44**, 3157(1979)
- 27) N. Kishimoto, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **64**, 5988(1999)
- 28) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**,



- 6908(1975)
- 29) P. B. Hopkins, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **43**,  
1208(1978)
- 30) J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.*,  
**1982**, 2469
- 31) S. Warren, O. Kennard, W. B. Cruse, A. D. Buss, *J.*  
*Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 243
- 32) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.*, **96**, 223(1996)
- 33) (a) D. M. Roush, E. M. Price, L. K. Templeton, D. H.  
Templeton, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**,  
2971(1979); (b) C. R. Johnson, L. J. Pepoy, *J. Org.*  
*Chem.*, **37**, 671(1972)
- 34) (a) V. Cerè, S. Pollicino, A. Fava, *Tetrahedron*, **52**,  
5989(1996); (b) Y. Yano, M. Ishihara, W. Tagaki, S. Oae,  
*Int. J. Sulfur Chem., A*, **2**, 169(1972)
- 35) J. V. Crivello, J. H. W. Lam, *J. Org. Chem.*, **43**,  
3055(1978)
- 36) M. Mori, H. Takeuchi, H. Minato, M. Kobayashi, M.  
Yoshida, H. Matsuyama, N. Kamigata, *Phosphorus*,

- Sulfur, and Silicon*, **47**, 157(1990)
- 37) F. Weygand, H. Daniel, *Chem. Ber.*, **94**, 3145(1961)
- 38) H. Akiyama, K. Ohshima, T. Fujimoto, I. Yamamoto, R. Iriye, *Heteroatom Chem.*, **13**, 216(2002)
- 39) (a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2815(1968); (b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Ger. Offen.*, **2**, 155, 113(1972). 最近の総説 : D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.*, **103**, 811(2003)
- 40) (a) H. Akiyama, T. Fujimoto, K. Ohshima, K. Hoshino, Y. Saito, A. Okamoto, I. Yamamoto, A. Kakehi, R. Iriye, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2265; (b) H. Akiyama, T. Fujimoto, K. Ohshima, K. Hoshino, I. Yamamoto, R. Iriye, *Org. Lett.*, **1**, 427(1999)

(キャプション)

Scheme 1. Wittig and Corey-Chaykovsky reactions using acyclic ylides

Scheme 2. Schematic drawing of cyclic ylides and reactions

of a cyclic phosphonium ylide

Scheme 3. Synthesis of sex pheromones of a moth from a cyclic phosphonium salt <sup>8)</sup>

Scheme 4. Synthesis of a cyclic phosphonium salt **1**

Scheme 5. Synthesis of  $\gamma$ ,  $\delta$ -unsaturated ketones

Scheme 6. Synthesis of 1,4-diketone derivatives and dihydrojasmone

Scheme 7. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with methyl vinyl ketone

Scheme 8. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with enones and enals

Scheme 9. Proposed reaction mechanism for the reaction of the cyclic ylide with enones

Table 1. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with cyclopentenyl ketone derivatives

Scheme 10. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated esters

Scheme 11. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with ethyl 3,3-dimethylacrylate

Scheme 12. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with ethyl benzoate

Table 2. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioesters

Scheme 13. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with cyclic  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioester **33**

Scheme 14. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with cyclic  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioester **37**

Scheme 15. Diastereoselective tandem Michael - Wittig reactions

Scheme 16. Possible reaction mechanism for diastereoselective tandem Michael - Wittig reactions

Scheme 17. Some transformations of functional groups in **40**

Scheme 18. Synthesis of cyclic sulfonium and oxosulfonium salts

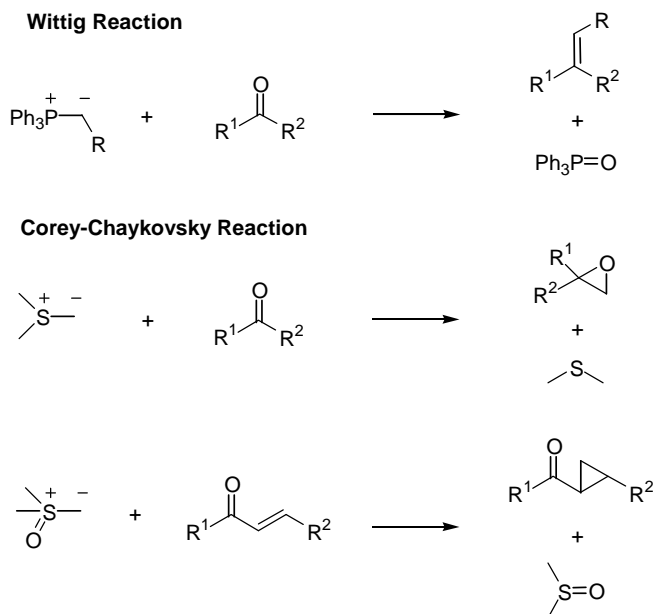
Scheme 19. Reactions of cyclic oxosulfonium ylides with hex-4-en-3-one

Table 3. Reactions of the cyclic oxosulfonium ylide with

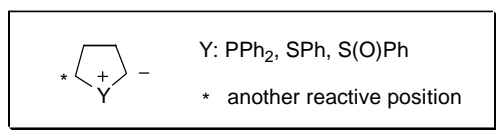
acetates of Morita-Baylis-Hillman adducts

Fig 1. ORTEP drawing of **60i**

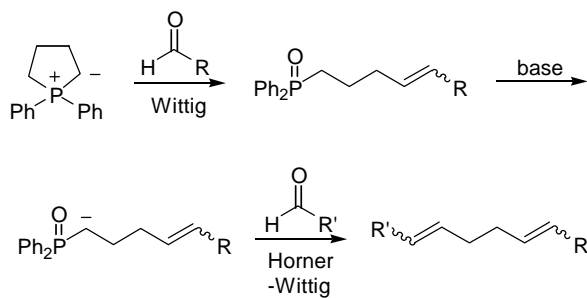
Scheme 20. Proposed reaction mechanism for tandem  
Michael-Corey-Chaykovsky reactions



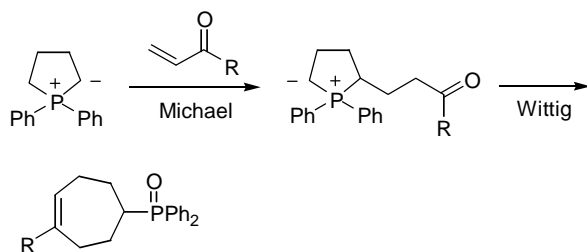
Scheme 1. Wittig and Corey-Chaykovsky reactions using acyclic ylides



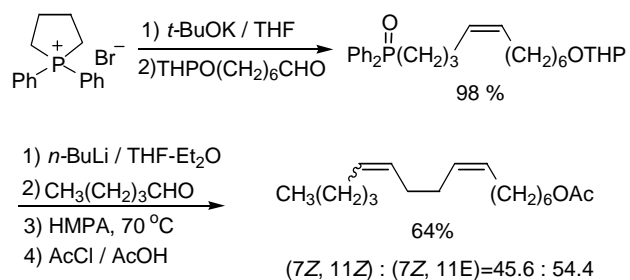
**Method 1**



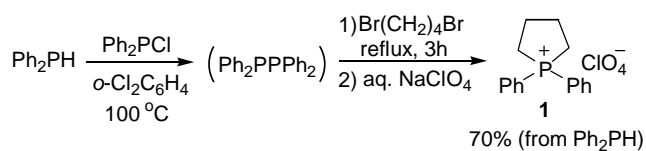
**Method 2**



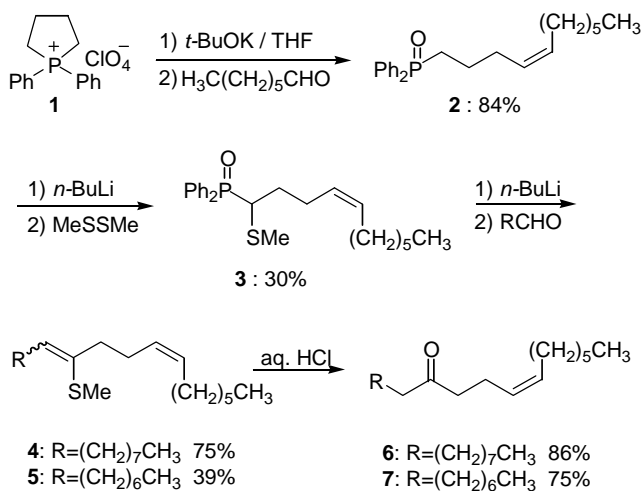
Scheme 2. Schematic drawing of cyclic ylides and reactions of a cyclic phosphonium ylide



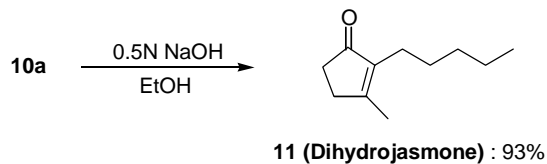
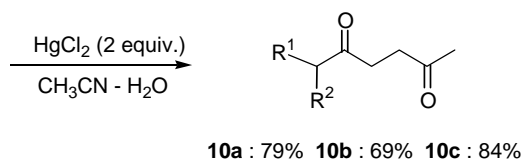
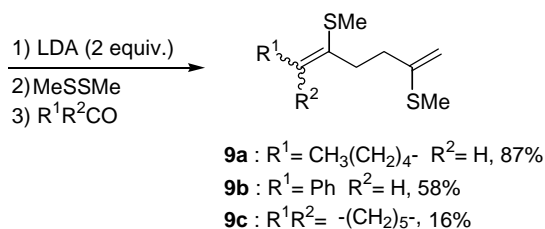
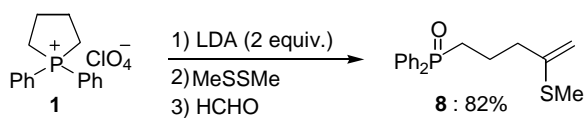
Scheme 3. Synthesis of sex pheromones of a moth from a cyclic phosphonium salt <sup>8)</sup>



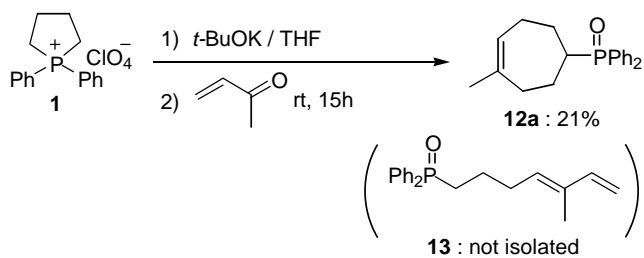
Scheme 4. Synthesis of a cyclic phosphonium salt 1



Scheme 5. Synthesis of  $\gamma$ ,  $\delta$ -unsaturated ketones

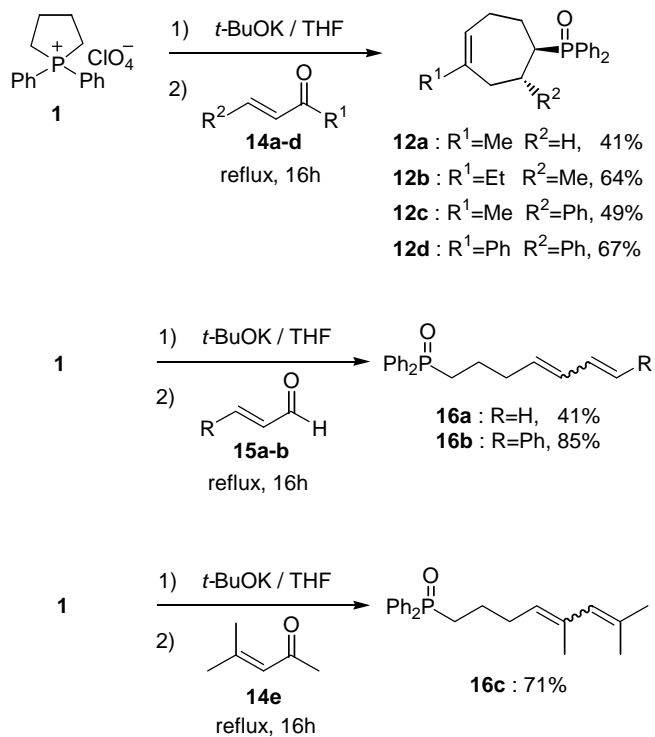


Scheme 6. Synthesis of 1,4-diketone derivatives and dihydrojasmone

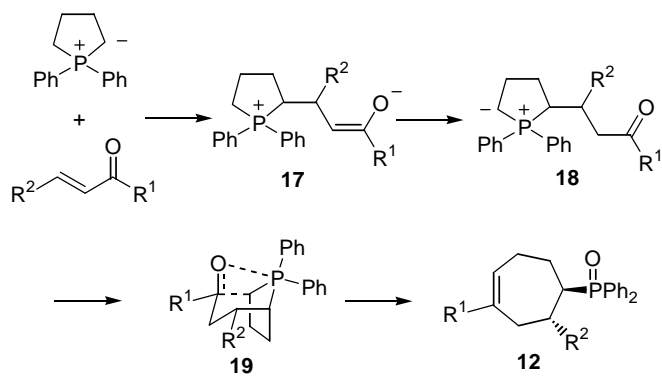


Scheme 7. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with methyl vinyl ketone



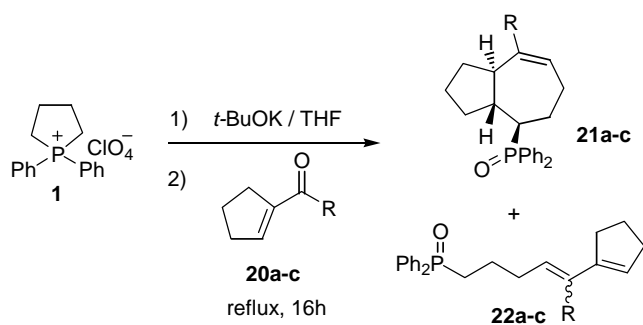


Scheme 8. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with enones and enals



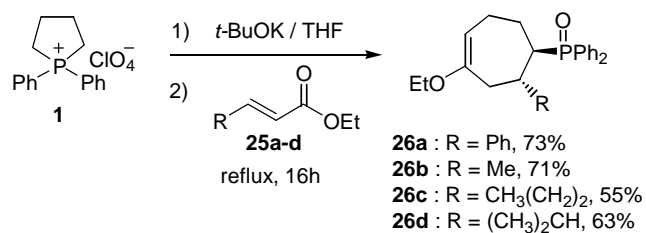
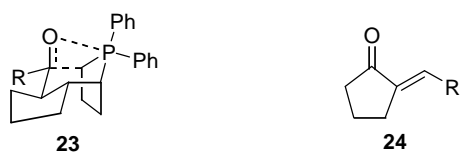
Scheme 9. Proposed reaction mechanism for the reaction of the cyclic ylide with enones

Table 1. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with cyclopentenyl ketone derivatives

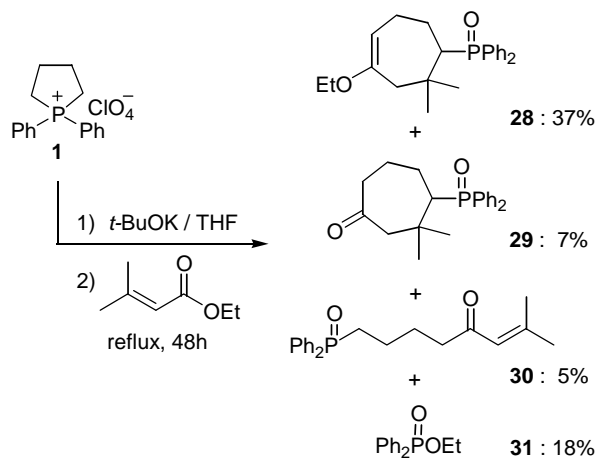
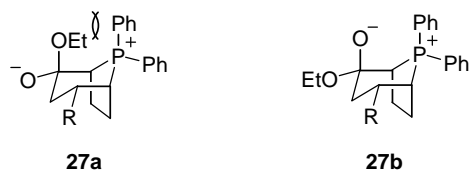


entry	R	ketone	yield (%) <sup>a</sup>	
			hydroazulene	diene
1	Ph	<b>20a</b>	66 ( <b>21a</b> )	4 ( <b>22a</b> )
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>20b</b>	64 ( <b>21b</b> )	8 ( <b>22b</b> )
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<b>20c</b>	53 ( <b>21c</b> )	1 ( <b>22c</b> )

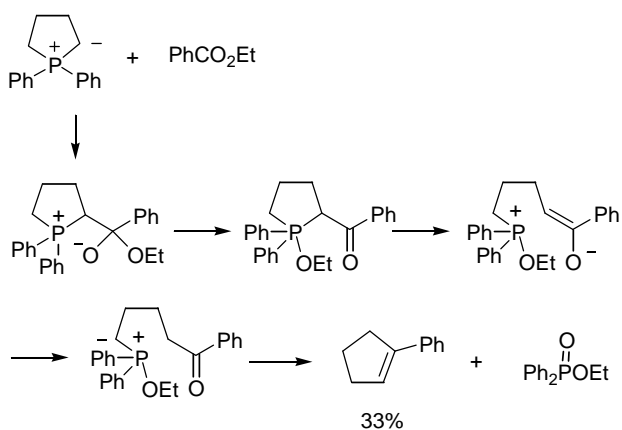
<sup>a</sup> Isolated yield



Scheme 10. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters

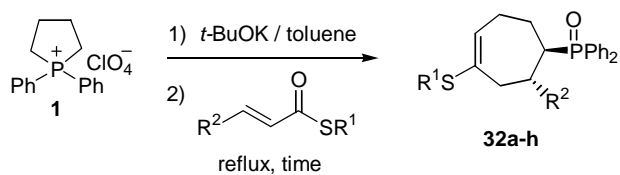


Scheme 11. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with ethyl 3,3-dimethylacrylate



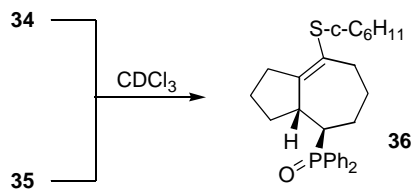
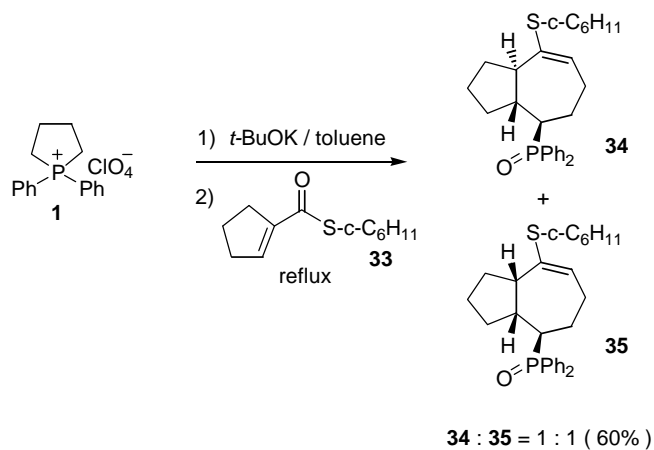
Scheme 12. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with ethyl benzoate

Table 2. Reactions of the cyclic phosphonium ylide with  $\alpha, \beta$ -unsaturated thioesters

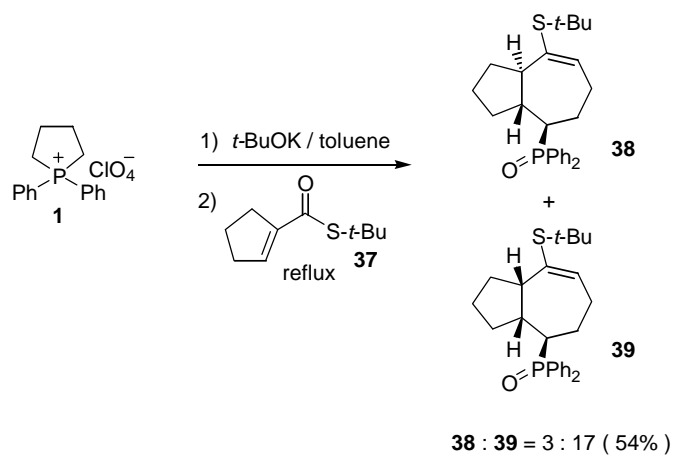


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	time(h)	product	yield (%) <sup>a</sup>
Et	Ph	47	<b>32a</b>	47
Ph	Ph	42	<b>32b</b>	29
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	39	<b>32c</b>	37
<i>i</i> -Pr	Ph	40	<b>32d</b>	41
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Ph	38	<b>32e</b>	58
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	40	<b>32f</b>	54
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	41	<b>32g</b>	58
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub> CH=CH	40	<b>32h</b>	20

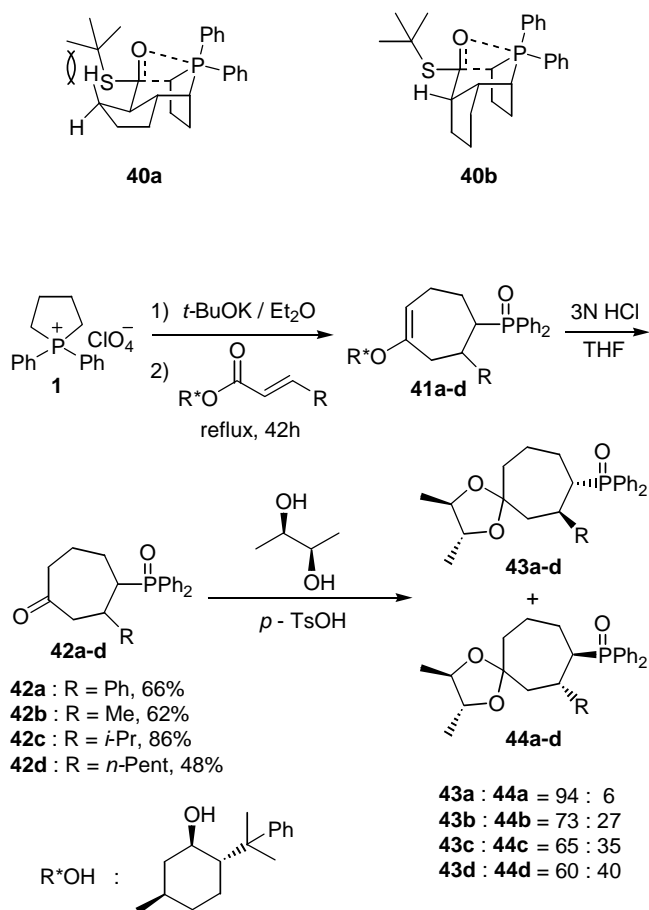
<sup>a</sup> Isolated yield



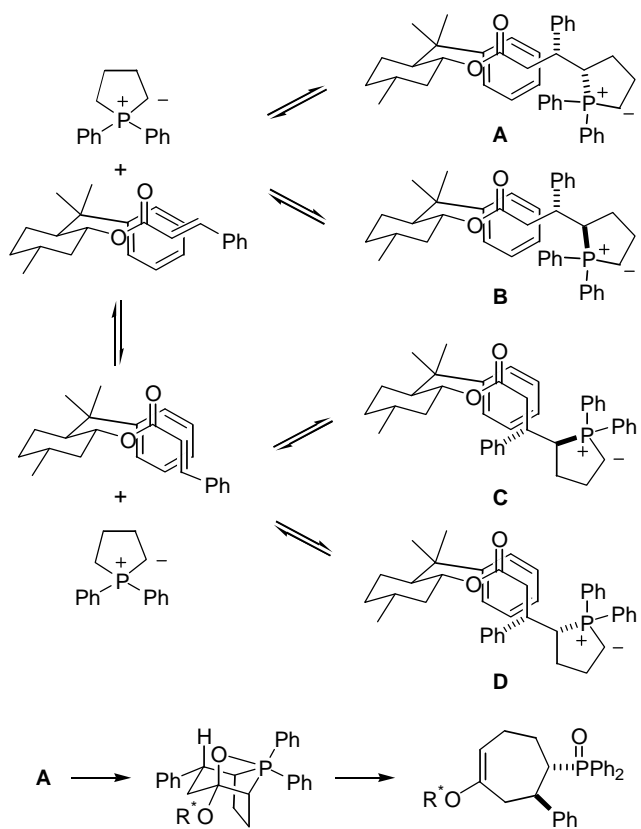
Scheme 13. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with cyclic  $\alpha, \beta$ -unsaturated thioester **33**



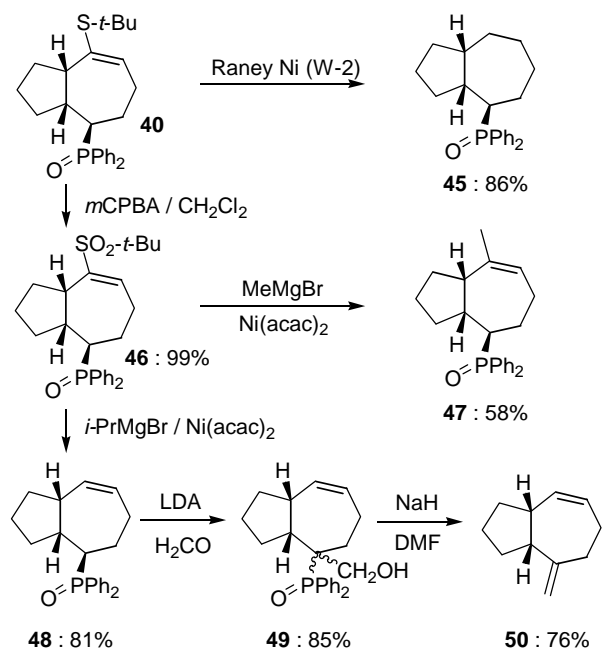
Scheme 14. Reaction of the cyclic phosphonium ylide with cyclic  $\alpha, \beta$ -unsaturated thioester **37**



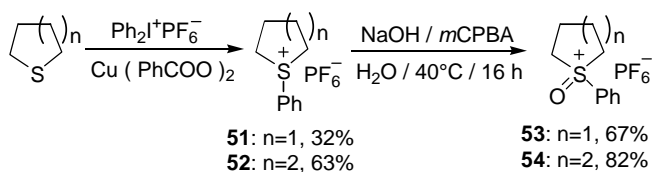
Scheme 15. Diastereoselective tandem Michael - Wittig reactions



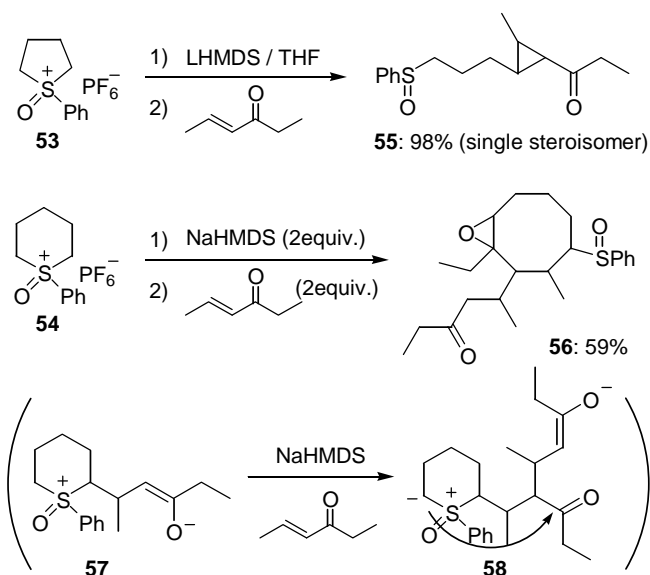
Scheme 16. Possible reaction mechanism for diastereoselective tandem Michael - Wittig reactions



Scheme 17. Some transformations of functional groups in **40**

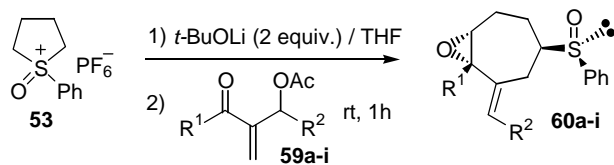


Scheme 18. Synthesis of cyclic sulfonium and oxosulfonium salts



Scheme 19. Reactions of cyclic oxosulfonium ylides with hex-4-en-3-one

Table 3. Reactions of the cyclic oxosulfonium ylide with acetates of Morita-Baylis-Hillman adducts



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	product	yield (%) <sup>a</sup>
Me	H	<b>60a</b>	19
Me	Me	<b>60b</b>	56
Me	Et	<b>60c</b>	66
Me	<i>i</i> -Pr	<b>60d</b>	74
Me	Ph	<b>60e</b>	67
Et	H	<b>60f</b>	24
Et	Et	<b>60g</b>	62
<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph	<b>60h</b>	62
<i>i</i> -Pr	Ph	<b>60i</b>	77

<sup>a</sup> Isolated yield

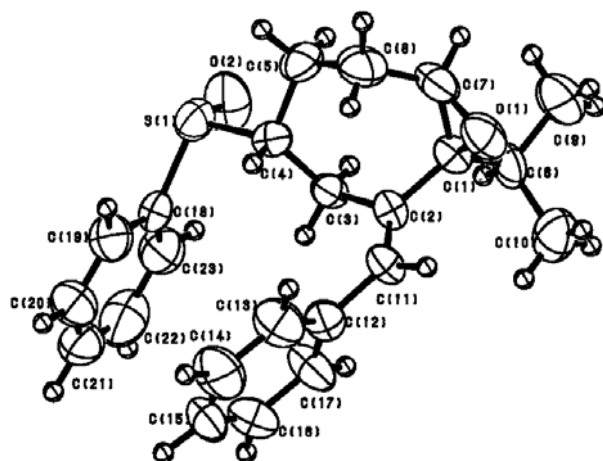
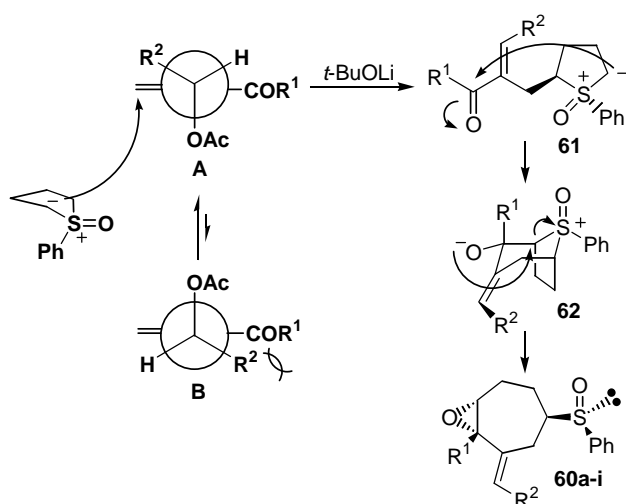


Fig 1. ORTEP drawing of **60i**



Scheme 20. Proposed reaction mechanism for tandem Michael-Corey-Chaykovsky reactions