

金属塩を活用する有機合成反応
および2-ハロピリジニウム塩を
用いる縮合反応の研究

西郷和彦

目 次

序 論

1

本 論

第1章 四塩化チタンを用いる官能基変換反応と付加反応

第1節 アルコールを用いるフリーデル・クラフツ反応とハロゲン化反応

11

第2節 アルコールとチオールを用いる非対称スルフィドの合成

15

第3節 オレフィンへのチオールの付加反応

19

第4節 カルボニル化合物とチオールからのゼニルスルフィドの合成

25

第2章 四塩化チタンを用いる新しい炭素-炭素結合生成反応

第1節 酢酸エーテルエステルとカルボニル化合物あるいはそれらのアセタールとのアルドール型反応

30

第2節 エーテルエーテルとカルボニル化合物とのアルドール型反応

40

第3節 ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとカルボニル化合物あるいはそれらのアセタールとの反応

46

第4節 ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールと α, β -不飽和カルボニル化合物あるいはそれらのアセタールとのマイケル型反応

54

第3章	スズ塩およびマグネシウム塩を用いる酸化反応	
第1節	トリアルキルスズ塩を用いる酸化反応	
	— アルコールの新しい酸化反応 —	61
第2節	ビス(トリアルキルスズ)オキシドを用いる アルコールの酸化	67
第3節	臭化マグネシウムアルコキシドを経由するア ルコールの酸化、ケトン類の合成	72
第4章	テルペノイド系香料の合成	
第1節	ローヨノンの合成	79
第2節	ローダマスコンの合成	82
第5章	スーハロペリジニウム塩を用いる新しい縮合反応	
第1節	カルボン酸アミドの合成	83
第2節	カルボン酸エステルの合成	87
第3節	大環状ラクTONの合成	93
実験の部		98
総括		175
引用文献		181

序論

近年、有機合成化学は飛躍的な発展を遂げているが、これは分離技術の向上、分析機器の発達などに伴って合成目標となる天然有機化合物が数多く見い出され、これらの化合物の合成のための手段となる合成反応の研究が活発に行なわれていることがその一因と考えられる。分子内に多くの官能基をもつ複雑な天然有機化合物を能率よく合成するためには、従来知られている種々の基本的合成反応を適確に活用するとともに、さらに緩和な条件下で選択的にかつ収率よく目的とする化合物のみを与える新しい合成反応の開発が強く要望されている。このような現状から近年の有機合成化学は従来の周期律表第一および第二周期に属する炭素、水素、酸素、窒素を用いる化学から第三周期のリン、硫黄、ケイ素を用いる化学へ発展し、さらに第四周期以下のニッケル、銅、水銀などに代表される遷移金属を用いる反応など、新しい試薬、新しい概念の開拓が活発に行なわれている。

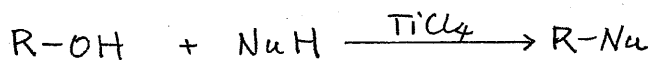
第四周期B族に属するチタンに関する化学のうちでも低原子価チタンの化学はZiegler, Nattaらの業績に代表されるように高分子化学の分野で著しい進歩を遂げ、この方面で重要な位置を占めている。さらに、有機合成反応の分野で低原子価チタンを用いた例としてvan Tamelenらによるアリルアルコールのカップリング反応¹⁾が知られており、また近年になって向山ら²⁾およびMcMurryら³⁾によってオレフィン合成反応などが報告されている。しかし、最高原子価である4価のチタン化合物を用いる有機合成反応については工業的なエステル交換の触媒⁴⁾としてテトラアルコキシチタンが、エナミン合成など⁵⁾に四塩化チタンが用いられている以外、目立った研究はあまり見えていないのが現状である。

この4価のチタン化合物のうち四塩化チタンに着目すると、これは典型的ルイス酸であり、かつ酸素原子と極めて強い親和性を持ち、分子内に酸素原子をもつ化合物と容易に反応して配位化合物あるいはチタン-酸素結合をもつ有機チタン化合物を生成することが知られている。さらに、四塩化チタンは強力な

脱水能力を併せもっていることも知られており、これらの性質を組み合わせ利用すれば新しい特徴ある有機合成反応の開発が期待される。

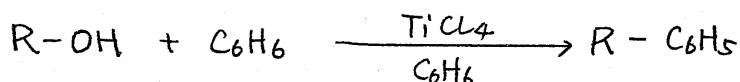
一方、近年向山ら⁶⁾は各種過塩素酸金属塩を種々のアルコールに作用させると分子内で脱水反応が進行し対応するオレフィンが得られるか、もしくは、溶媒として用いた芳香族化合物との分子間脱水反応(フリーデル・クラフツ反応)が進行し対応するアルキルベンゼン誘導体が得られることを報告している。しかし、ここで用いた各種過塩素酸金属塩は、反応的には極めて興味深いものであるが、その吸湿性のため無水の状態で単離あるいは精製することが非常に困難である。さらに、有機化合物との配位化合物は衝撃に対して極めて鋭敏であり強い爆発破壊力をもつことが知られており、一般の有機合成化学には利用し難いものである。

しかし、上述した反応は金属原子の酸素に対する親和性と過塩素酸イオンの陰イオンとしての安定性の二つが基本的な反応促進の要素と考えられるので、酸素原子に対する親和性のより大きい金属を選べば陰イオンとして過塩素酸イオンを用いない場合でも上述の反応を促進できるものと考えられる。Pearson⁷⁾は金属イオンまたは金属化合物と各種基質との錯体形成反応において、それまでに提唱されてきたルイス酸・ルイス塩基という概念にさらにソフト・ハードの概念を導入することによりその安定度を推定しているが、この概念によれば有機化合物のもつ酸素原子はハードな塩基であり、これに対して強い親和性をもつ金属イオンあるいは金属化合物はTi(IV)、Sn(IV)、Al(III)、B(III)などハードな酸である。これらハードな酸のうち、Ti(IV)はかなり安定なチタン-酸素結合を形成することに着目し、チタン化合物として四塩化チタンを選び、アルコールと各種求核試剤との反応について検討した。



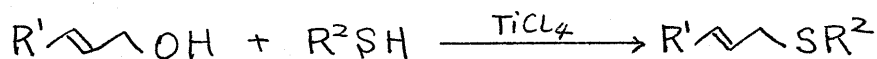
まず、求核試剤としてベンゼンを選び、ベンゼン中でアルコールに四塩化チタンを作用させたところ、予期した通り反応は進行し対応するベンゼンのアル

キル化生成物が得られた。一般に、四塩化チタンのルイス酸としての性質は塩化アルミニウムなどと比較して弱く、活性の高いハロゲン化アルキルを用いて初めてアルキル化反応が進行するとされているが、四塩化チタンを用いれば、
 高級のアルコールでもベンゼンと反応し対応するアルキルベンゼンを与えることが分った。(第1章第1節)



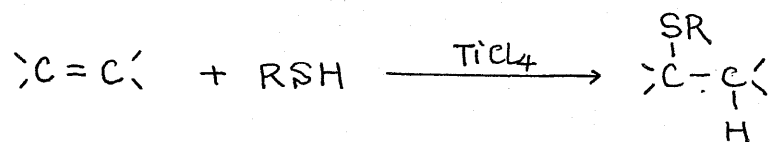
さらに、エーテルを溶媒として上記の反応を試みたところ、予期に反してアルキルベンゼンはまったく得られず、アルコールの水酸基が塩素に置換された塩化アルキルのみを与えることも明らかとなった。(第1章第1節)

一方、近年有機天然化合物合成の重要な中間体として広く用いられているアリルスルフィドは、一般に対応するアルコールを活性エーテルもしくはハロゲン化物に変換した後チオールまたはチオールのアルカリ金属塩を作用させて合成しているが、四塩化チタンを用い、アルコールに、ベンゼンに代ってチオールを作用させれば脱水縮合反応が進行し、一段階の反応で簡便にスルフィドが合成できるものと考えられる。そこで次に、四塩化チタンの存在下でアリルアルコールとチオールとの反応について検討したところ、対応するアリルスルフィドが二重結合の異性化を伴なうことなく好収率で得られることを見出した。また、副生成物として、生成したアリルスルフィドの二重結合にさらにチオールが付加したと考えられるビススルフィドが若干得られることも分った。(第1章第2節)

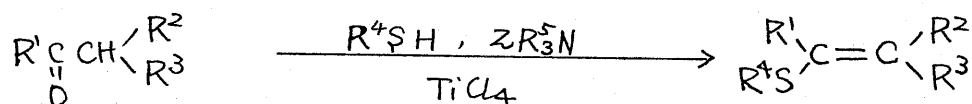


上述したアリルスルフィドの二重結合にチオールがさらに付加したビススルフィドが得られる事実に着目し、四塩化チタンの存在下におけるチオールのオレフィンへの付加反応について検討した。その結果、電子供与基をもつオレフィン、電子吸引基をもつオレフィンを始めとする種々のオレフィンに、四塩化

チタンの存在下でチオールを作用させたところ予期したように付加反応が進行し、対応するスルフィドが好収率で得られることを見い出した。(第1章第3節)

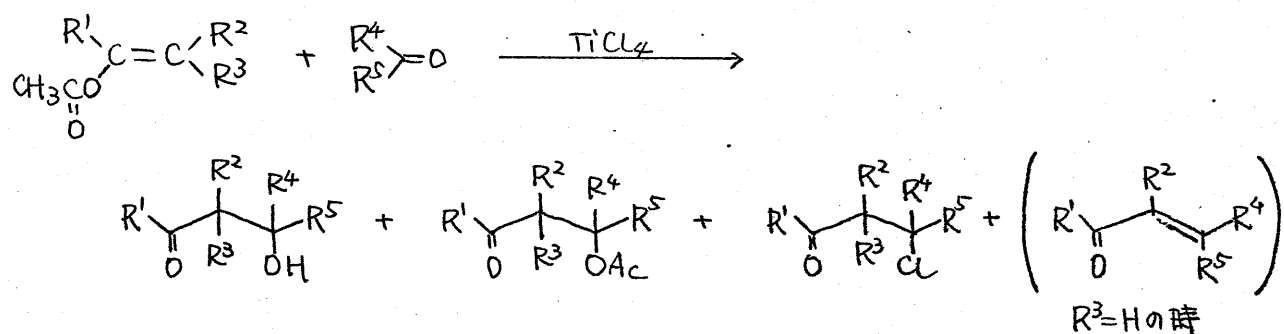


このように、四塩化チタンはアルコールなどに配位しこれを活性化し、脱水生成物であるアルキルベンゼン誘導体、アリルスルフィドなどを好収率で与えることが明らかになった。この四塩化チタンのルイス酸としての性質およびその脱水能力を利用して、カルボニル化合物からのビニルスルフィドの直接合成を試みた。その結果、四塩化チタンとカルボニル化合物との配位化合物に第3アミンとチオールを作用させると目的とするビニルスルフィドが収率よく得られることを見い出した。(第1章第4節)

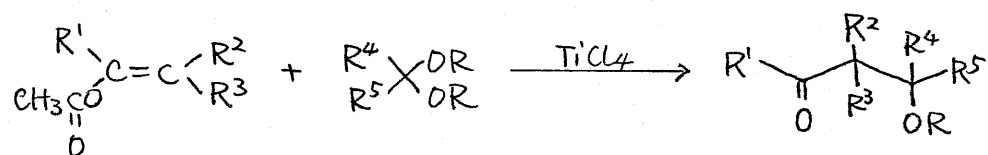


上述したように、カルボニル化合物は四塩化チタンにより強く活性化され、チオールなどの求核試剤がカルボニル炭素を攻撃することが明らかになった。そこで、他の求核試剤、例えばカルバニオンを作用させれば新しい炭素-炭素結合が生成するものと考えられる。一方、カルボニル化合物から容易に誘導されるエーテルエステルはエーテルの一種であり、各種親電子試薬と反応することが知られている。そこでこの両者を組み合わせ用いれば、従来酸性条件下で求核反応が起らないとされているエーテルエステルが四塩化チタンによって活性化されたカルボニル化合物と反応し対応するβ-ヒドロキシケトンすなわちアルドールが得られるものと考え種々反応を検討した。その結果、目的とするβ-ヒドロキシケトンのほかに、β-アセトキシケトン、β-クロロケトンおよびβ-不飽和ケトンが得られ、その生成比は反応条件によって大きく影響されることが分かった。さらに、四塩化チタン以外の種々のルイス酸を用いてもこ

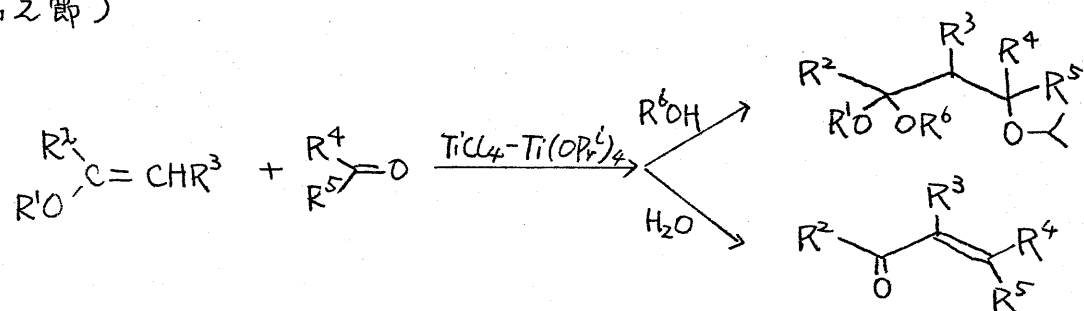
の反応は進行し并添するアルドール型生成物を与えるが、 β -ヒドロキシケトン はまったく生成しないことが明らかになった。(第2章第1節)



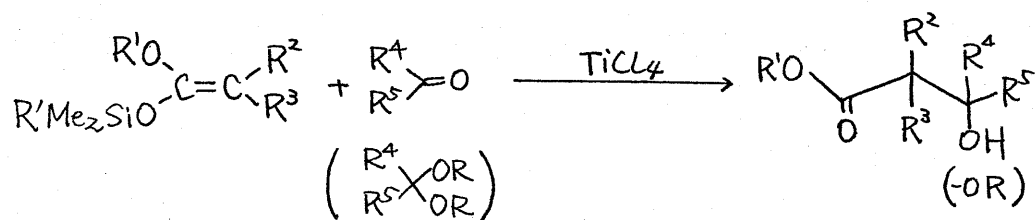
一方、一般にカルボニル基の保護基として広く用いられているアセタールは同一炭素上に二つの酸素原子をもち、四塩化チタンと橋状配位化合物を形成し炭素-酸素結合が活性化されるものと考えられる。そこで、四塩化チタンの存在下でアセタールにエーテルエステルを作用させたところ并添する β -アルコキシケトンが好収率で得られることを見い出した。(第2章第1節)



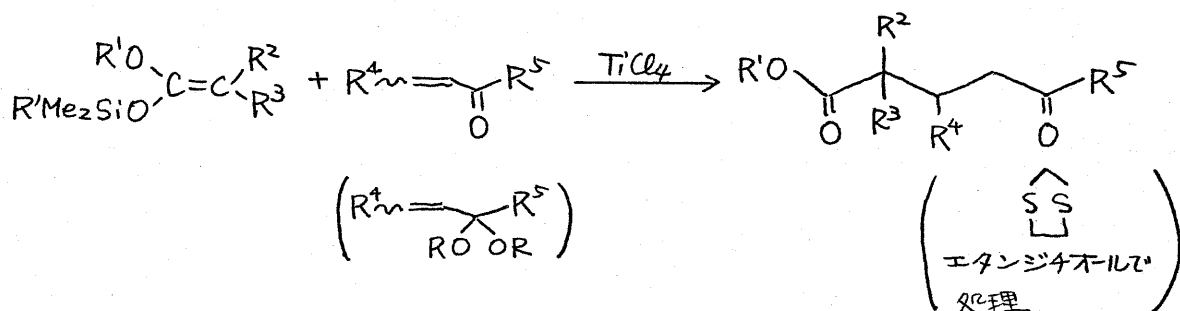
さらに、求核試剤としてエーテルを用い、カルボニル化合物との反応を四塩化チタンの存在下で試みたが反応はまったく進行しないことが分った。しかし、四塩化チタンとテトライソプロポキシチタンを併用し反応後アルコールで処理すると β -イソプロポキシカルボニル化合物のアセタールが、水で処理すると、 β -不飽和カルボニル化合物が得られることを見い出した。(第2章第2節)



以上述べてきたように、カルボニル化合物やそれらのアセタールは四塩化チタンにより活性化され、エノールエステル、エノールエーテルなどの求核試剤と反応し対応するアルドール型生成物が好収率で得られることが明らかになった。さらに、最近向山ら⁸⁾はシリルエノールエーテルも同様に四塩化チタンの存在下、カルボニル化合物あるいはそれらのアセタールと反応し対応するアルドール型生成物を与えることを報告している。一方、エノールエステル、エノールエーテル、シリルエノールエーテルはすべてエノールであるが、ケテンアルキル トリアルキルシリル アセタールもエノールの一種と考えられ、カルボニル化合物あるいはそれらのアセタールと反応することが予想される。そこで、種々反応を検討した結果、予想したように四塩化チタンを用いると反応は円滑に進行し、対応するβ-ヒドロキシエステルあるいはβ-アルコキシエステルが好収率で得られることを見い出した。(第2章第3節)



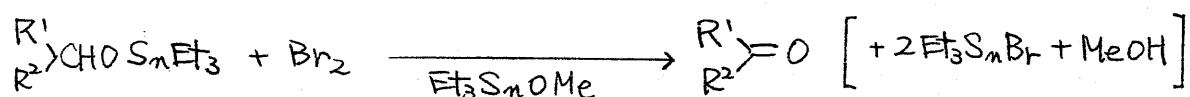
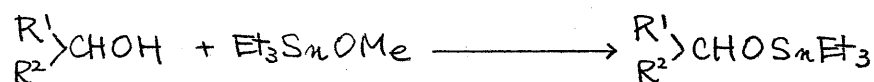
この反応でカルボニル化合物あるいはそれらのアセタールに代りα,β-不飽和カルボニル化合物またはそれらのアセタールにケテンアルキル トリアルキルシリル アセタールを作用させたところ、アルドール型生成物はほとんど得られず、1,4-付加生成物すなわちマイケル型反応生成物であるδ-ケトエステル誘導体が得られることが明らかになった。(第2章第4節)



以上述べたように、金属塩を用いる活性化は有機合成反応の有効な手段であり、緩和な条件下で円滑に進行する、置換基変換反応、付加反応、炭素-炭素結合生成反応など種々の反応を開発することができた。そこでさらに、金属塩の各種原子に対する親和性の差を利用し簡便な新しいアルコールの酸化反応の開発を試み、詳細に検討した。

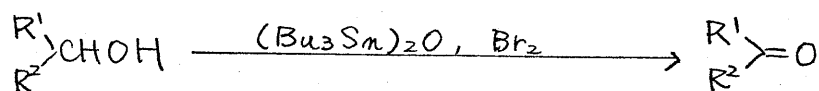
アルコールを酸化し対応するアルデヒドあるいはリトンを選択的に得る反応は有機合成化学上重要な反応の一つであり、近年に至るまで数多くの研究がなされている。これら従来の酸化反応では目的とするアルデヒドがさらに酸化されたカルボン酸の副生、炭素-炭素二重結合の酸化や異性化などの副反応を伴う場合があり、さらに優れた新しい酸化反応の開発が望まれている。

そこで、アルコールを金属塩に誘導した後、その金属の各種原子に対する親和性の差を利用し、より親和性のある原子を分子内にもつ酸化剤を用いれば、目的とするアルコールの酸化反応が進行するものと考えられる。このような考えに基づき、アルコールを各種金属塩に誘導した後、種々の酸化剤を用いてアルコールの酸化を試みたところ、スズ塩と臭素を組み合わせ用いると好結果を与えることを見い出した。さらに、酸化反応が進行するに従い生成する臭化水素捕捉剤として、トリエチルスズメトキシドが極めて有効であることも分った。(第3章第1節)

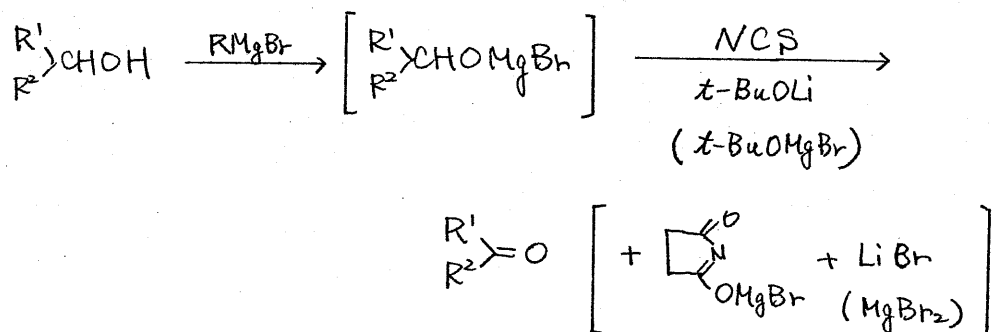


上述したトリエチルスズメトキシドを経由するアルコールの酸化反応はアルコールとトリエチルスズメトキシドから中間体としてトリエチルスズアルコキシドを合成単離しなければならない。そこで、このスズ塩の特徴的性質を利用し、しかも1段階でアルコールを酸化する反応について検討したところ、ビス(トリブチルスズ)オキシドおよび臭素を組み合わせ用いることが有効であるこ

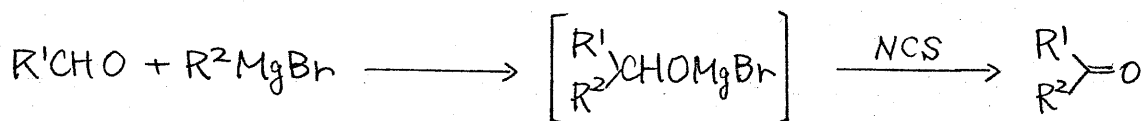
とが分った。(第3章第2節)



さらに、他の金属塩と酸化剤との組み合わせについても検討したところ、アルコールを臭化マグネシウム塩に誘導した後、N-クロロコハク酸イミドを作用させるとアルコールの酸化が円滑に進行し対応するアルデヒドあるいはケトンが収率よく得られることを見出した。この酸化反応の場合も、酸化反応が進行するに伴ない塩化水素が生成することが考えられるが、この塩化水素の捕捉剤として、リチウムt-ブトキシドあるいは臭化マグネシウムt-ブトキシドが有効であることも分った。(第3章第3節)

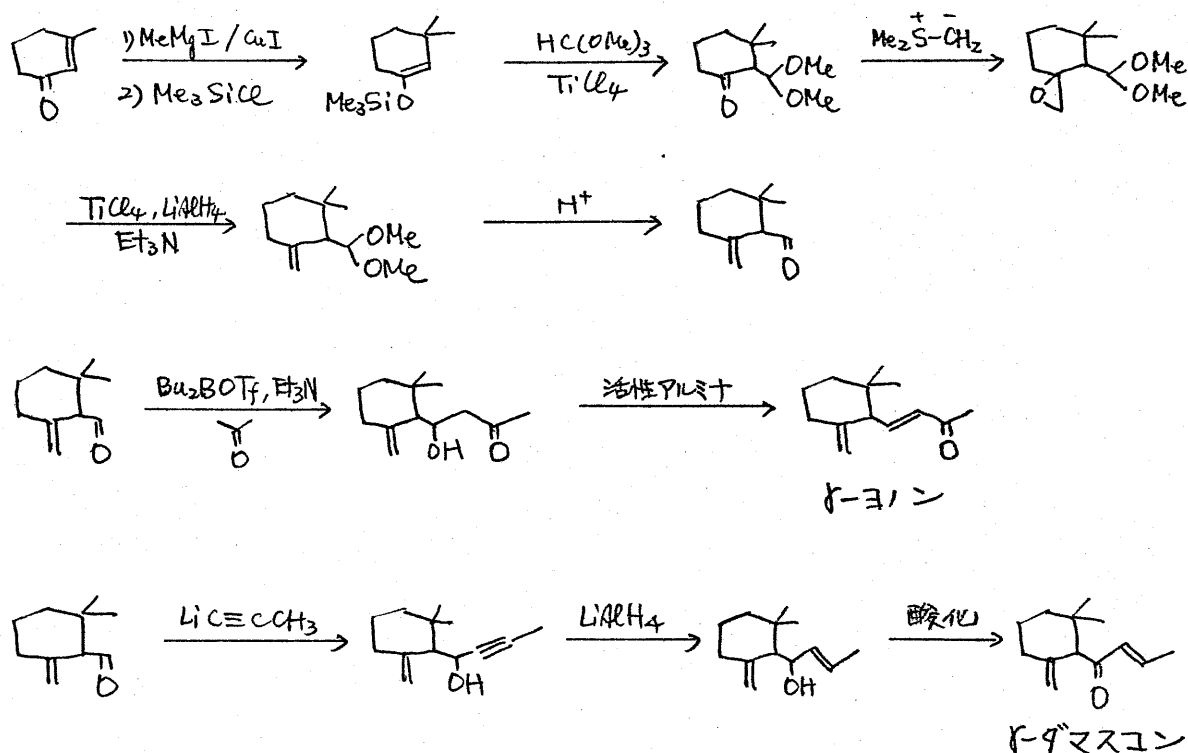


ここで、このアルコールの酸化反応の中間体である臭化マグネシウムアルコキシドに着目すると、これはアルデヒドとグリニヤール試薬から容易に合成することができるとはよく知られていることである。そこでアルデヒドにグリニヤール試薬を作用させた後、この臭化マグネシウム塩を単離することなく引き続きN-クロロコハク酸イミドで酸化すると対応するケトン類が得られることが明らかになった。(第3章第3節)



第2章で述べた四塩化チタンを活用する新しい炭素-炭素結合生成反応と類似なシリルエーテルとメチルオルソホルメートを用いる新しいケトアセタール類の合成反応、第3章で述べた酸化反応を利用して重要なテルペノイ

ド系の香気成分であるγ-イオンおよびγ-ダマスコンを合成する新しい方法を開発した。(第4章)



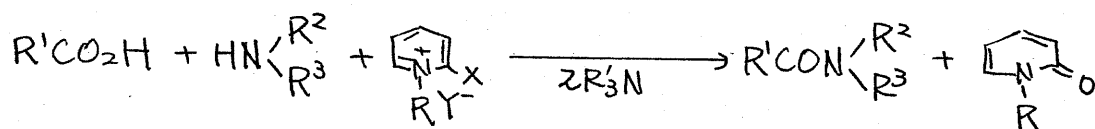
この反応経路によればる種類の異性体のうち、従来極めて合成が困難であるとされていたγ-イオンのみが比較的収率よく得られることが分った。

このように、各種金属塩を中心にこれらの各種原子に対する親和性を利用することにより種々の新しい有機合成反応を開拓することができた。一方、このような金属塩の力を借りない有機合成反応も、古くから試みられている合成化学の重要な課題である。そこで酵素反応に代表されるような、活性中間体でエントロピー的に有利な状態をとることができる反応は興味深いものである。

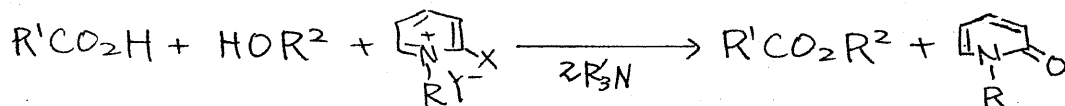
一方、1-アルキル-2-ハロペリジニウム塩は1位の窒素が4級化されているため2位に於ける求核置換反応が容易に起るものと考えられる。そこで求核試剤としてカルボン酸を用いると中間に2-アシロキシー-1-アルキルペリジニウム塩が生成するが、この中間体は極めて活性なエステルであり、種々の反応が期待される。

そこでまず、等モル量のカルボン酸とアミンとの反応を試みたところ、反応

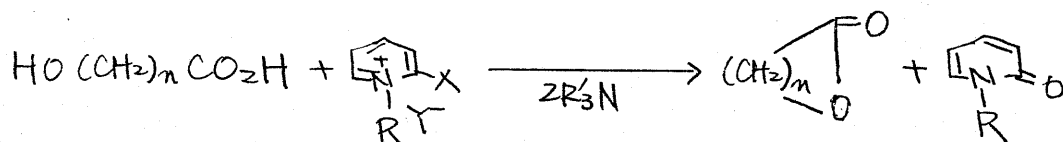
するカルボン酸アミドが高収率で得られることを見い出した。この反応はピリジニウム塩の2位に於ける求核置換反応が容易に起こること、中間に生成するスーアシロキシ-1-アルキルピリジニウム塩が極めて活性であること、さらに4級化された窒素原子に反応試剤が接近し、エントロピー的に有利であることなどがこの反応の推進力になっているものと考えられる。(第5章第1節)



さらに、1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩はエステル合成に極めて有効な脱水縮合剤であることも分った。すなわち、等モル量のカルボン酸とアルコールとから反応するエステルが高収率で得られ、さらに立体的に嵩高い置換基をもつピバリン酸、オーダトールを用いても反応するエステルが得られた。(第5章第2節)



このエステル化反応を分子内に水酸基をもつカルボン酸すなわちヒドロキシカルボン酸の分子内脱水反応に応用したところ、目的とするラクトンが高収率で得られることを見い出した。この反応は従来の反応に比べ、より緩和な条件下で短時間のうちに円滑に進行し、収率よく大環状ラクトンが得られる優れた反応である。(第5章第3節)



本 論

第1章 四塩化チタンを用いる官能基変換反応と付加反応

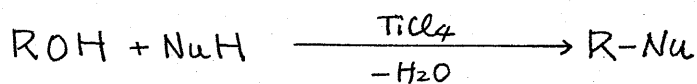
第1節 アルコールを用いるフリーデル・クラフツ反応とハロゲン化反応

最近、向山らは過塩素酸と各種金属ハロゲン化物から調製した各種過塩素酸金属塩を種々のアルコールに作用させると分子内脱水反応により対応するオレフィンが得られるか、あるいは溶媒として用いた芳香族化合物との分子間脱水反応（フリーデル・クラフツ型反応）により対応するアルキルベンゼン諸導体が得られることを報告している。⁹⁾しかし、ここで用いた各種過塩素酸金属塩は反応的には極めて興味深いものであるが、その吸湿性のため無水の状態で単離あるいは精製することが困難である。さらに、有機化合物との配位化合物は衝撃に対して極めて鋭敏であり、強い爆発破壊力をもっていることが知られており、一般の有機合成反応に簡便な試薬として利用し難いことが欠点として指摘できる。

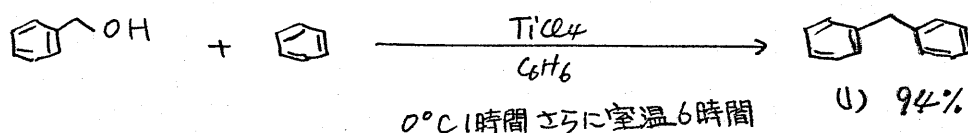
上述の過塩素酸金属塩を用いる反応は金属原子の酸素原子に対する親和性と過塩素酸イオンの陰イオンとしての安定性が最も基本的な反応促進の要素と考えられる。そこで酸素原子に対する親和性に着目し、この傾向の大きい金属を選べば、陰イオンとして過塩素酸イオンを用いない場合でも上述の反応を促進できるものと考え、各種金属ハロゲン化物を用い、まずフリーデル・クラフツ反応をモデルにしてその有用性の検討を試みた。

各種金属ハロゲン化物のうち四塩化チタンは数少ない液体の金属ハロゲン化物であり、多くの有機溶剤によく溶解するが、アルキルまたはアリルハロゲン化物と芳香族化合物とのフリーデル・クラフツ反応については同じようなルイス酸である塩化アルミニウムなどの金属ハロゲン化物と比較してその触媒能は弱いものとされている。一方、四塩化チタンは酸素原子と極めて強い親和性を持ち、分子内に酸素原子をもつ有機化合物と容易に反応して配位化合物あるいは

は酸素-チタン結合をもつ有機金属化合物を形成することはよく知られているので、これらの性質を利用すれば、例えばアルコールの活性化が可能になり各種の求核試剤と反応し対応する縮合生成物を与えることが予想される。

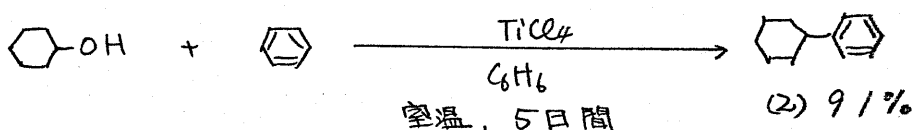


まずアルコールとしてベンジルアルコールを、求核試剤としてベンゼンを選び、四塩化チタンの存在下でフリーデル-クラフツ反応を試みた。すなわち、四塩化チタンのベンゼン溶液に氷冷下でベンジルアルコールのベンゼン溶液を滴下し、1時間攪拌した後、室温でさらに6時間反応させたところ、予期した通りジフェニルメタン(1)が94%の収率で得られた。

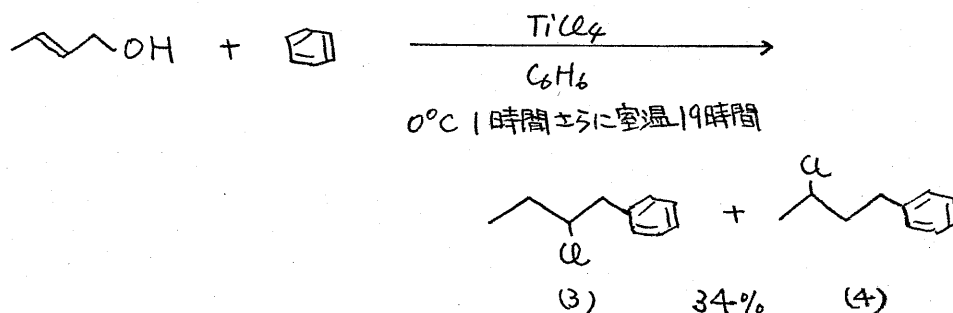


アルコールの F.C.

同様にシクロヘキサノールを用い室温で反応を試みたところ、91%の収率で目的のシクロヘキシルベンゼン(2)が得られ、分子内で脱水したシクロヘキセンは全く生成しないことが分った。

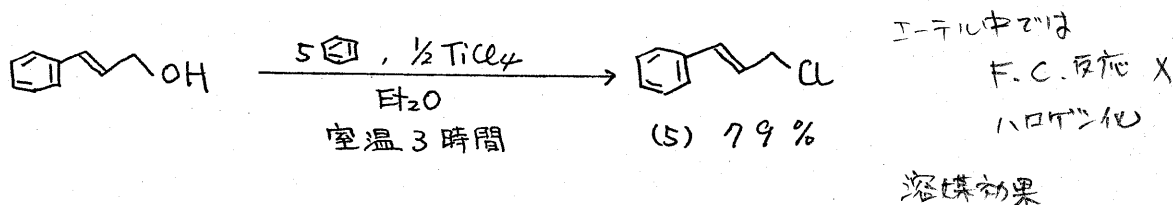


一方、アルコールとしてクロチルアルコールを用いると目的のクロチルベンゼンはまったく得られず、まず生成するクロチルベンゼンの二重結合にアルキル化反応と同時に生成する塩化水素が付加した生成物(3および4)が34%の収率で得られることが分った。

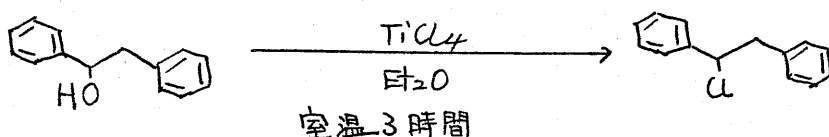


そこで、反応の進行に伴ない系内に生成する塩化水素を捕捉する目的で酸化銅などの金属酸化物やマンガンなどの金属微粉末を共存させ反応を試みたが、いずれの場合もほとんどその効果が認められなかった。

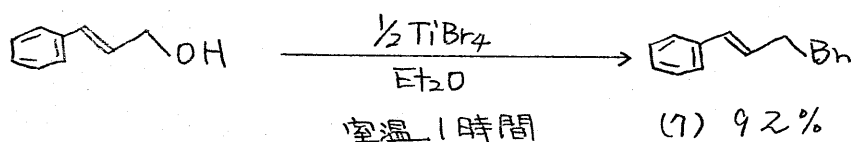
次に、一般には極めて反応し難いとされているエーテル溶媒中でのアルコールとベンゼンを用いるフリーデル・クラフツ反応について検討した。すなわち、0.5倍モル量の四塩化チタンのエーテル溶液に5倍モル量のベンゼンを加え、続いてシンナミルアルコールのエーテル溶液を -60°C で加えた後徐々に室温にもどしさらに3時間反応させたところ、目的のアルキル化生成物はまったく得られず、アルコールの水酸基が塩素原子で置換された塩化シンナミル(5)が79%の収率で得られた。



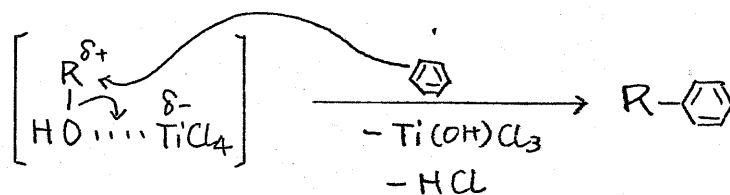
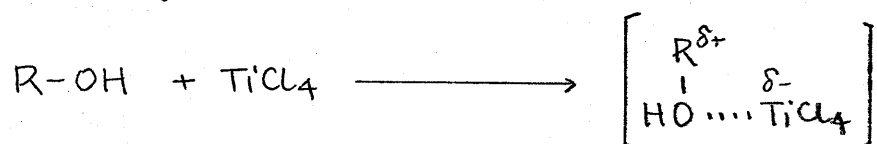
この結果は四塩化チタンがアルコールの塩素化反応にも有効であることを示すものであり、次にこの塩素化反応を検討することとし、四塩化チタンのエーテル溶液に室温下1,2-ジフェニルエタノールのエーテル溶液を滴加し3時間攪拌したところ、反応する1-クロロ-1,2-ジフェニルエタン(6)がほぼ定量的に得られた。



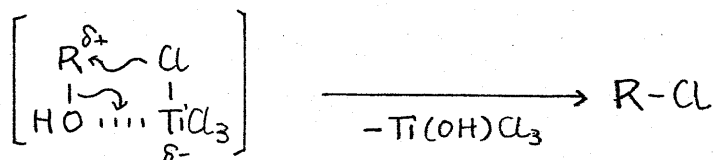
さらに、四塩化チタンの代りに四臭化チタンを用いれば臭素化も可能であると考へ同様な条件下でシンナミルアルコールの臭素化を試みたところ、予期した通り臭化シンナミル(7)が92%の収率で得られた。



Tzukunft 5¹⁰⁾によれば、塩化アルミニウムを用いるアルコールとベンゼンとのフリーデル・クラフツ反応はまずアルコールが塩化アルミニウムと反応してモノアルコキシアルミニウムを生成し、さらにこれがβ脱離反応によりオレフィンとなり、これにモノアルコキシアルミニウムの生成と同時に生ずる塩化水素が付加した塩化アルキルを与え、これとベンゼンとの間でフリーデル・クラフツ反応が進行するものと説明している。一方、モノアルコキシタンは比較的安定であり、ベンジルアルコールやアリルアルコールなど一般に活性なアルコールと区別しているアルコールのモノアルコキシタンについても、塩化アルキルを生成する分解反応は室温下では極めて遅いことが知られている。¹¹⁾従って、四塩化タンを用いるフリーデル・クラフツ反応およびハロゲン化反応は四塩化タンとアルコールとの活性な配位化合物に直接ベンゼンまたはハロゲンイオンが求核攻撃し、炭素-酸素結合が断裂して対応する縮合生成物を与えるものと考えられる。



F. C. 反応と
ハロゲン化の
機構

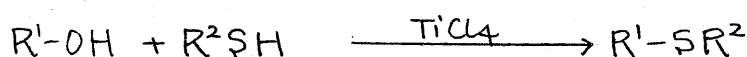


以上述べてきたように、アルコールは四塩化タンに配位し活性化され、芳香族化合物、ハロゲンイオンなどの求核試剤と反応して対応する縮合生成物を収率よく与えることが明らかとなった。

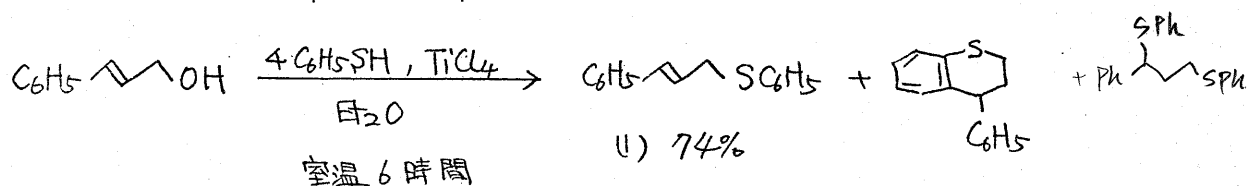
2.2 アルコールとチオールを用いる非対称スルフィドの合成

前節で述べたように、アルコールは四塩化チタンにより活性化され芳香族化合物、ハロゲンイオンなどの求核試剤と反応して対応する縮合生成物を与えることが明らかになった。そこで次に求核試剤としてチオールを用い、四塩化チタンの存在下でアルコールと反応せしめ対応するスルフィドが一挙に合成できるものと考え、以下の検討を試みた。

求核試剤を R^2SH $\Rightarrow R^2S^-$ に変える

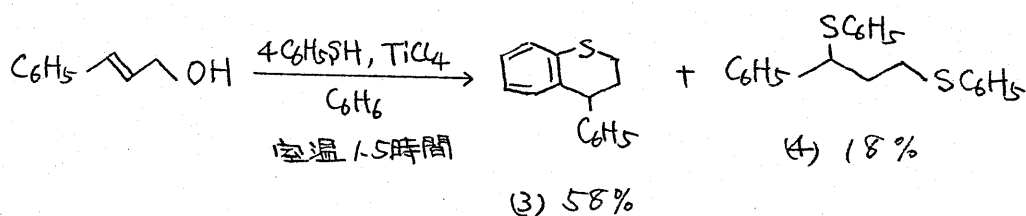


まずアルコールとしてシンナミルアルコールを、チオールとしてベンゼンチオールを選びシンナミルフェニルスルフィドの合成について以下の実験を試みた。すなわち、四塩化チタンのエーテル溶液に当モル量のシンナミルアルコールとベンゼンチオールのエーテル混合溶液を滴加し、6時間反応させたところ目的のシンナミルフェニルスルフィド(1)が41%の収率で得られ、同時に塩化シンナミル(2)の副生がシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより確認された。この副生成物である塩化シンナミルは前節で述べたように、四塩化チタンの塩素イオンの求核攻撃により生成したものと考えられる。そこで次に、目的のスルフィドの収率を向上させるためチオールの量をアルコールに対して4倍モル量用い、同様な条件下で反応を試みたところ、シンナミルフェニルスルフィド(1)が74%の収率で得られ、塩化シンナミル(2)はほとんど生成しないことが分った。しかし、同時にフェニルチオ基のベンゼン環と二重結合との間で分子内フリーデル・クラフツ反応が起り環化した(4-フェニル)チオクロマン(3)が10%の収率で副生することが分った。

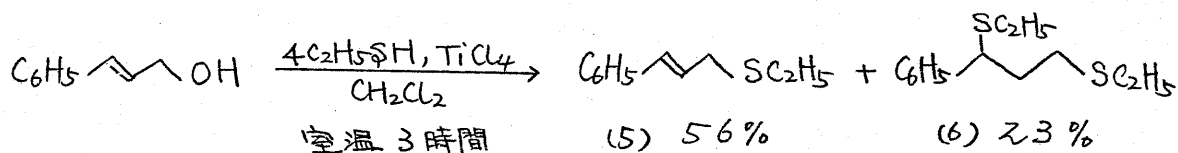


より強い酸塩基	THF	0	0	0
塩化剤	CH_2Cl_2	0	64	0
	C_6H_6	0	58	18

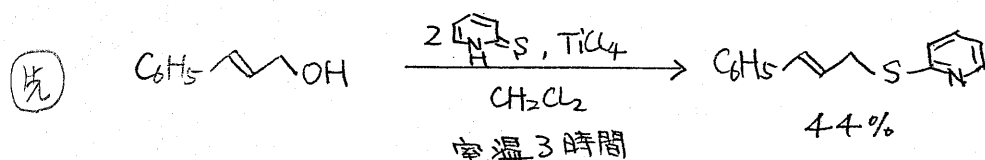
次に、この反応に対する溶媒の影響について検討した。すなわち、エーテルは四塩化チタンと安定な配位化合物を形成するが、このエーテルよりさらに強く配位するテトラヒドロフランを溶媒として用いると反応はまったく進行せず、逆に比較的配位の弱い塩化メチレンを溶媒として用いると目的のシンナミルフェニルスルフィド (1) はまったく得られず (4-フェニル) チオクロマン (3) のみが 64% の収率で得られた。またベンゼンを溶媒として用いてもシンナミルフェニルスルフィド (1) は得られず (4-フェニル) チオクロマン (3) およびシンナミルフェニルスルフィド (1) の二重結合にさらにベンゼンチオールが付加した 1-フェニル-1,3-ビス(フェニルチオ)プロパン (4) がそれぞれ 58%、18% の収率で得られた。

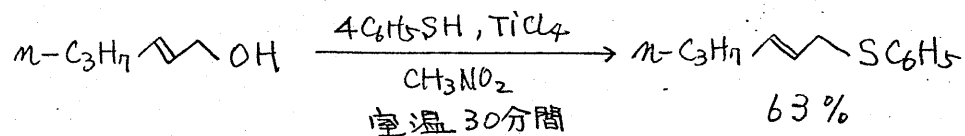


そこでチオールとしてベンゼンチオールに代りエタンチオールを用いれば上述したような分子内環化反応は進行しないものと考え、塩化メチレンを溶媒として用い同様な条件下で反応を試みたところ、目的のシンナミルエチルスルフィド (5) が 56% の収率で得られ、同時に 1,3-ビス(エチルチオ)-1-フェニルプロパン (6) が 23% の収率で副生した。

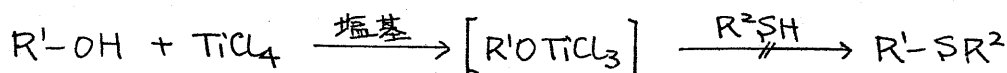


同様に、次式に示すように対応するスルフィドが得られることも明らかになった。





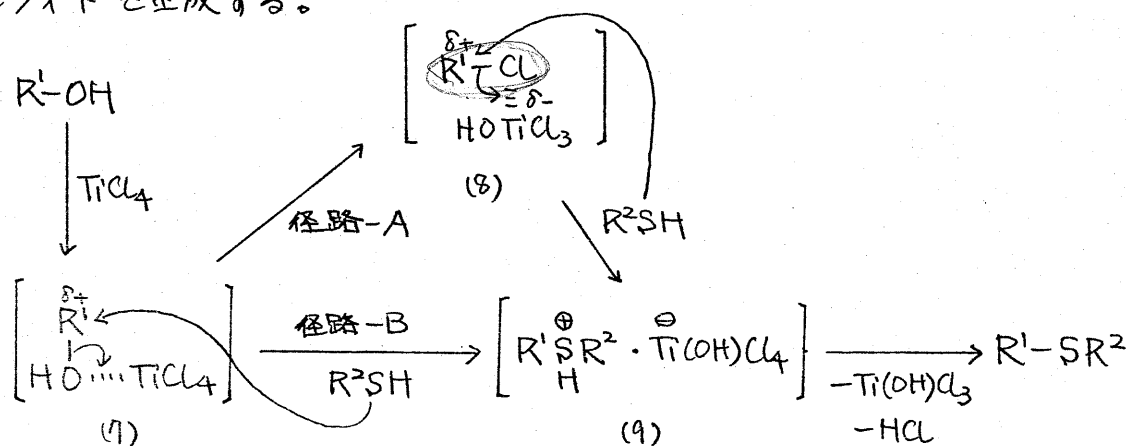
次に、反応機構を調べるために以下の反応を試みた。すなわち、四塩化チタンにペリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下でアルコールを作用させて生成するモノアルコキシチタンにチオールを作用させたところ、反応はま



たく進行せず、原料のアルコールおよびチオールが回収された。またアルコールに対応する塩化アルキルを用い同様に四塩化チタンの存在下でチオールを作用させたところ、対応するスルフィドが得られることが分った。



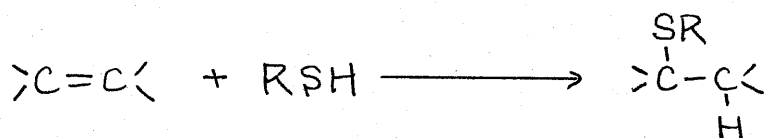
以上の結果は前述してきた反応がアルコキシチタンを経由するものではなく次の二つの反応経路のどちらかあるいは両者を経て進行していることを示すものと考えられる。すなわち、まずアルコールが四塩化チタンに配位して活性な配位化合物(7)を形成する。ここでこの配位化合物が(経路-A)：直ちに塩化アルキルを生成してやるの活性な配位化合物(8)を形成し、これがチオールの求核攻撃をうけて中間体(9)を経てスルフィドを生成する。(経路-B)：直接チオールの求核攻撃をうけて炭素-酸素結合が断裂し中間体(9)を経由してスルフィドを生成する。



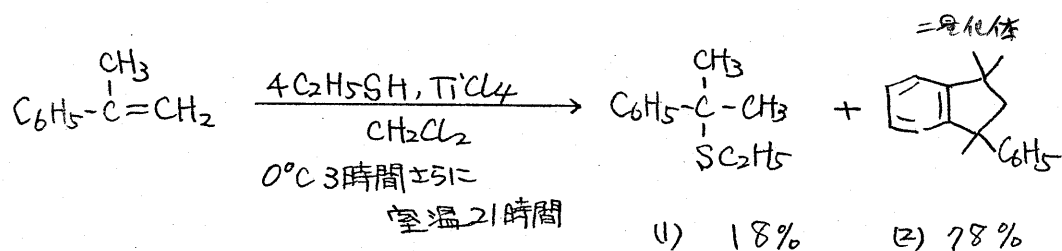
以上のように、アリルアルコールは四塩化チタンの存在下チオールと反応し一段階の反応で対応するアリルスルフィドを与えることを明らかにした。近年種々のアリルスルフィドが天然有機化合物の合成中間体として広く利用されているが、用いるアリルスルフィドは一般にアリルアルコールを活性エステル⁽¹²⁾もしくはハロゲン化物⁽¹³⁾に変えた後、これとチオールあるいはチオールのアルカリ金属塩との反応によって合成されている。したがって、ここで述べてきたように四塩化チタンを用い一段階の反応でアリルスルフィドが合成できるなど従来の方法に比べ簡便なアリルスルフィド類の合成法と考えられる。

第3節 オレフィンへのチオールの付加反応

前節で述べたように、比較的活性なアルコールであるアリルアルコールに四塩化チタンの存在下チオールを作用させると炭素-酸素結合が開裂し、新たに炭素-イオウ結合を形成し対応するスルフィドを与えることが明らかになった。しかし、この反応で目的のアリルスルフィドと同時に副生成物としてアリルスルフィドの二重結合にさらにチオールが付加したビススルフィドが得られることも分った。そこでこの事実に着目し、四塩化チタンはチオールのオレフィンへの付加反応も促進するものと考え、以下検討した。



まず、オレフィンとしてα-メチルスチレンを、チオールとしてエタンチオールを選び反応を試みた。すなわち、四塩化チタンの塩化メチレン溶液に等モル量のα-メチルスチレンと四倍モル量のエタンチオールを混合した塩化メチレン溶液を氷冷下1時間のうちに滴加し、さらに2時間攪拌した後、続いて室温で2時間反応させたところ、予期した2-(エチルチオ)-2-フェニルプロパン(1)が18%の収率で得られ、同時にα-メチルスチレンの環化二量体である1,1,3-トリメチル-3-フェニルインダン(2)が78%の収率で得られることが分った。一般に、α-メチルスチレンは塩化メチレン中、四塩化チタンの存在下でオリゴマーあるいは低分子量ポリマーを生成することが知られている¹⁴⁾が、このようにチオールが共存すると二量体のみを選択的に収率よく与えるということは興味ある結果である。



溶媒効果
次ページ

さらに種々の条件下で反応を検討したところ、試薬の滴下順序、反応温度、溶媒などの選択により、スルフィド(1)とインダン誘導体(2)の生成比が大きく変化することが分った。すなわち、溶媒としてベンゼンあるいはシクロヘキサンを用い四塩化チタンと4倍モル量のエタニチオールとの混合溶液に室温下でメチルスチレンの溶液を作用させると、目的のスー(エチルチオ)-2-フェニルプロパン(1)のみが高収率で得られた。以上の結果を表-(I)に示す。

表-(I)

溶媒	方法 ¹⁾	温度(°C)	反応時間(時間)	生成物, 収率(%)	
				(1) ²⁾	(2)
CH ₂ Cl ₂	a	0°Cで3時間後室温で21時間		18	18
CH ₂ Cl ₂	a	室温	3	39	47
CH ₂ Cl ₂	b	室温	3	69	18
C ₆ H ₆	b	室温	3	96	0
C ₆ H ₁₄	b	室温	3	99	0
THF	b	室温	3	0 ³⁾	0 ³⁾

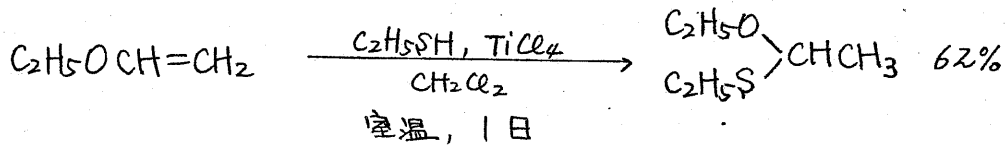
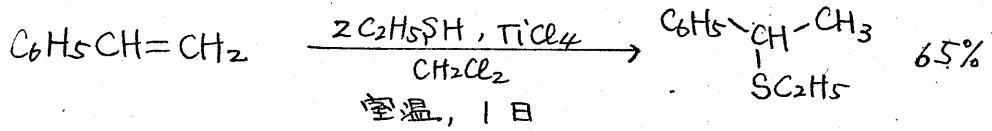
1) a法: 四塩化チタンの溶液にメチルスチレンとエタニチオールの混合溶液を滴下

b法: 四塩化チタンとエタニチオールの混合溶液にメチルスチレンの溶液を滴下

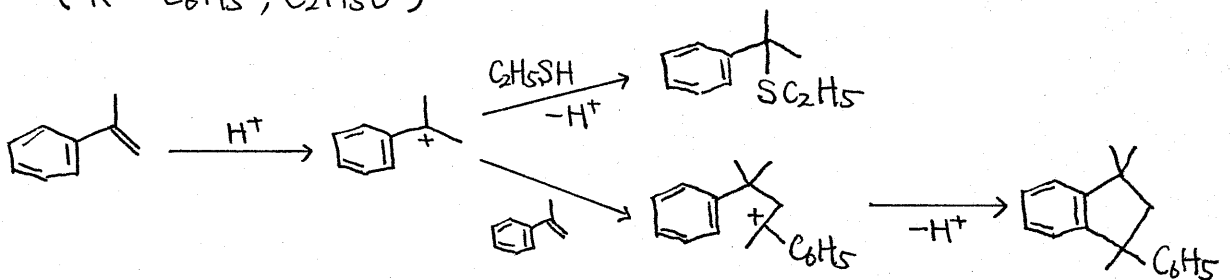
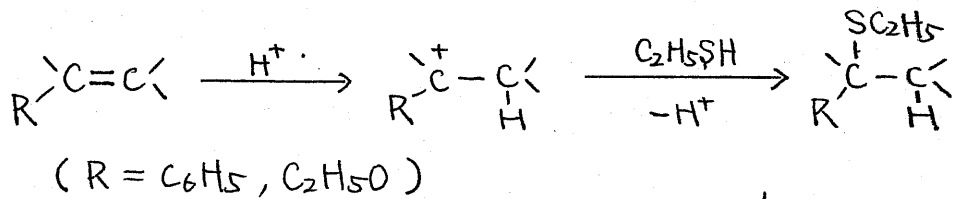
2) メチルスチレンに4倍モル量のエタニチオールを加え6日間放置したところ、1-(エチルチオ)-2-フェニルチオプロパンが35%の収率で得られ、スー(エチルチオ)-2-フェニルプロパンはまったく得られなかった。

3) 反応せず

さらに、スチレンおよび電子供与基をもつエチルビニルエーテルを用い、チオールの付加反応を試みたところ、塩化メチレン中室温下で反応は円滑に進行し対応するスルフィドが高収率で得られた。

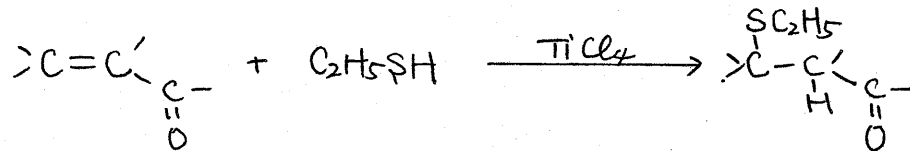


これらの反応は次のように進行しているものと考えられる。すなわち、四塩化チタンは序論でも述べたようにハードな酸であるのに対しオレフィンはややソフトな塩基であり、この両者は配位化合物を形成し難いことになり、従って求核試剤の攻撃も緩和な条件下では起きない。一方、チオールの硫黄原子もまたソフトな塩基であり、同様に四塩化チタンの配位は強いものとは考えられないが、弱い配位によりチオールの酸性はかなり増大しているものと思われる。その結果、オレフィンへのプロトン化が容易に起り活性なカチオンを生成し、チオールの求核攻撃が進行して対応するスルフィドを与えるものと考えられる。また、オレフィンとしてメチルstyレンを用いると条件によってはチオールの求核攻撃に優先してもう1分子のメチルstyレンの求核攻撃が起り二量化した後、分子内フリーデル-クラフツ反応が進行してインデン誘導体を与える。

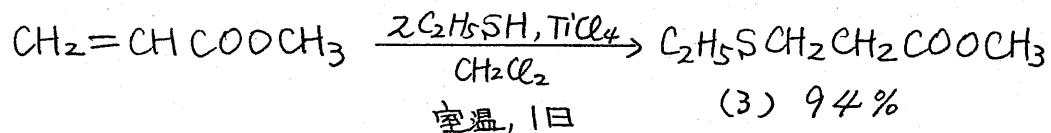


先にも述べたように、四塩化チタンは分子内に酸素原子をもつ有機化合物と特に強い親和性を示すので、オレフィンとして α, β -不飽和カルボニル化合物

を用い、これに四塩化チタンを作用させれば二重結合のβ炭素上の電子密度が減少し、β炭素への求核試剤の攻撃が容易になるものと考え、次にα,β-不飽和カルボニル化合物へのエタンチオールの付加反応について検討した。

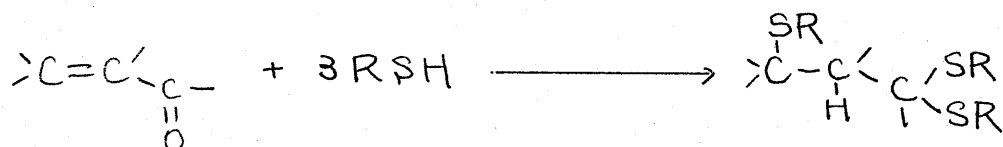


すなわち、四塩化チタンと2倍モル量のエタンチオールの塩化メチレン混合溶液に室温で等モル量のアクリル酸メチルの塩化メチレン溶液を滴下し1日攪拌したところ、目的のメチル 3-(エチルチオ)プロピオネート(3)が94%の収率で得られた。



同様に、メタクリル酸メチル、マレイン酸ジメチルを用いても対応するβ-(エチルチオ)カルボン酸エステルが高収率で得られることが分った。一方、α,β-不飽和カルボニル化合物としてクロトン酸メチル、フマル酸メチルを用い、同様な条件下で反応を試みたが、反応は極めて遅く、目的とするβ-(エチルチオ)カルボン酸エステルは低収率で得られるのみであった。しかし、これらの反応について種々反応条件を検討した結果、反応液の濃度を上げると目的のβ-(エチルチオ)カルボン酸エステルが高収率で得られることを見い出した。

一方、一般にケトンが酸性条件下でチオールと反応し、チオアセタールを生成することが知られており、α,β-不飽和ケトンにチオールを作用させると二重結合にチオールが付加し、さらにカルボニル基がチオアセタール化されたトリスルフィドが主生成物として得られることが知られている。しかし、四塩化



4タンを用いるとトリススルフィドは得られず、 β -(アルキルチオ)ケトンが収率よく得られることを見い出した。すなわち、メチルチオキシドに塩化メチレン中、四塩化4タンの存在下で等モル量のチオールを作用せせると目的の4-(エチルチオ)-4-メチル-2-ペンタノンが66%の収率で得られ、2,2,4-トリス(エチルチオ)-4-メチルペンタンはまったく生成しないことが分った。以上の結果を表-(II)に示す。

表-(II)

α, β -不飽和カルボニル化合物	方法*	温度(°C)	反応時間(時間)	収率(%)
<chem>CH2=CHCOOCH3</chem>	a	室温	24	94
<chem>CH3C(=CH2)COOCH3</chem>	a	室温	6	87
<chem>CH3CH=CHCOOCH3</chem>	a	室温	24	32
	b	室温	22	75
<chem>CH3OOCCH=CHCOOCH3</chem>	b	室温	48	83
<chem>CH3OOCCH=CHCOOCH3</chem>	a	室温	22	94
<chem>CH3C(=CH2)C(=O)CH3</chem>	c	-50~室温	2.5	66

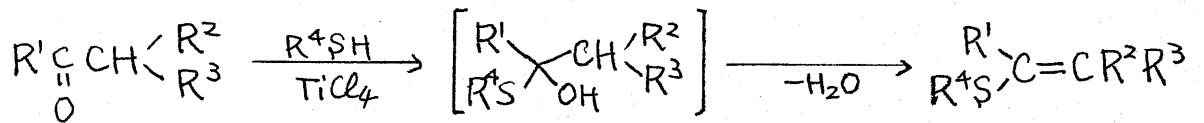
* α, β -不飽和カルボン酸エステル10mmolに於ける溶媒量

a = 50ml b = 15ml

c = メチルチオキシドとエタンチオールは当モル量

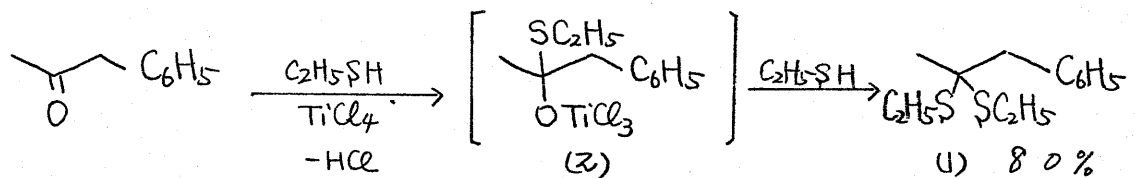
第4節 カルボニル化合物とチオールからのビニルスルフィドの合成

前節で述べたように、 α, β -不飽和カルボニル化合物は四塩化チタンに配位し活性化されるために β 炭素に対する求核試剤の攻撃が促進され、対応する縮合生成物を好収率で与える。この結果から、カルボニル化合物もまた四塩化チタンに配位し活性化され、カルボニル炭素に対する各種求核試剤の攻撃が容易に行なわれるものと考えられる。すなわち、四塩化チタンを用いカルボニル化合物とチオールを反応せしめばヘミチオアセタールの生成が予想される。これを直ちに脱水すればカルボニル化合物から直接ビニルスルフィドが合成できる



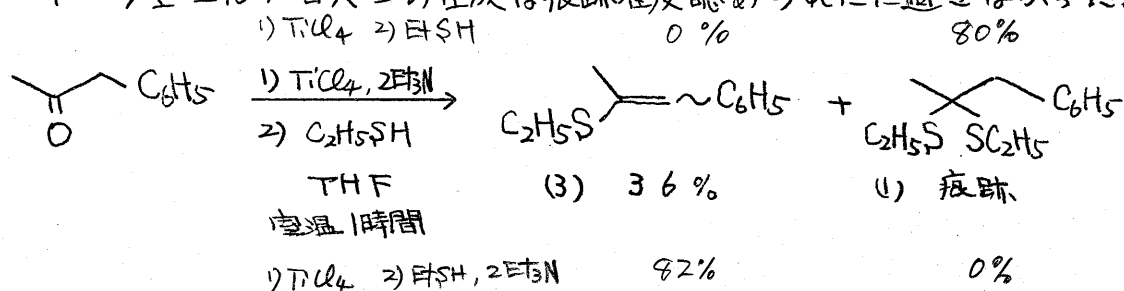
ものと考え、以下カルボニル化合物からのビニルスルフィドの直接合成について検討した。

まず、カルボニル化合物としてフェニルアセトンを、チオールとしてエタンチオールを選りビニルスルフィド合成を試みた。すなわち、1.1倍モル量のフェニルアセトンと四塩化チタンのテトラヒドロフラン混合溶液に当モル量のエタンチオールの溶液を滴加したところ、目的のエチル 1-メチルスチリルスルフィドはまったく得られず、フェニルアセトンのジエチルチオアセタールである2,2-ビス(エチルチオ)-1-フェニルプロパン(1)が用いたエタンチオールを基準にして80%の収率で得られた。

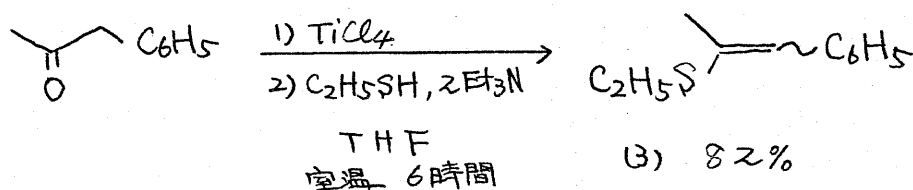


このように目的のビニルスルフィドがまったく得られずチオアセタールのみを得られたのは、中間に生成したヘミアセタール(2)の脱水反応に優先してさらにもう1分子のチオールが反応し、チオアセタールを与えるためと考えられる。そこで2倍モル量の第3アミンを用いれば、まず中間のヘミアセタール

(2) をアルコキシチタンとして完全に捕捉し、さらに β 炭素の脱離を促進するものと考え、等モル量の四塩化チタンおよびフェニルアセトンと2倍モル量のトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液に1.1倍モル量のエタノール溶液を滴加した後、室温で6時間撹拌したところ、目的のエチル 1-メチルスチリル スルフィド (3) が36%の収率で得られ、2,2-ビス(エチルチオ) -1-フェニルプロパンの生成は痕跡程度認められたに過ぎなかった。

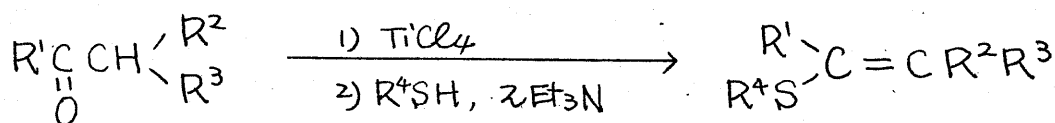


さらに収率を向上させるため、溶媒、第3アミン、滴下順序などを丹念に検討した結果、滴下順序がこの反応の収率に最も影響を与えることが分った。すなわち、等モル量の四塩化チタンとフェニルアセトンのテトラヒドロフラン溶液に室温下激しく撹拌しながら2倍モル量のトリエチルアミンと1.1倍モル量のエタノールの混合溶液を滴加し、6時間撹拌したところ、エチル 1-メチルスチリル スルフィド (3) が82%の収率で得られた。




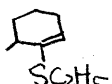
同様に、四塩化チタンと各種カルボニル化合物とのテトラヒドロフラン混合溶液に、2倍モル量のトリエチルアミンと1.1倍モル量のエタノールあるいはベンゼンオールのテトラヒドロフラン溶液を滴加したところ、対応するビニルスルフィドが好収率で得られた。その結果を表- (I) に示す。

表- (エ)

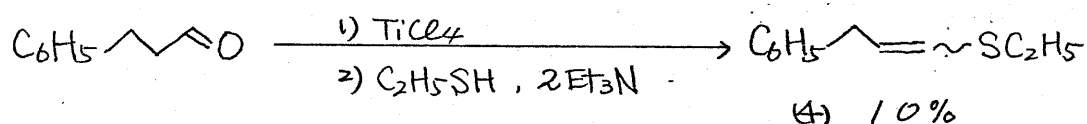


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	反応時間 (時間)	収率 (%)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	6	91 ^{a)}
			C ₆ H ₅	14	59 ^{a)}
C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅	6	87 ^{a)}
			C ₆ H ₅	14	65 ^{a)}
CH ₃	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	6	82 ^{a)}
			C ₆ H ₅	14	72 ^{a)}
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₂ H ₅	6	87 ^{a)}
			C ₆ H ₅	14	74 ^{a)}
-(CH ₂) ₄ -		H	C ₂ H ₅	6	79
			C ₆ H ₅	14	50
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	C ₂ H ₅	6	79 ^{b)}

a) 生成物は E-体 および Z-体の混合物

b) 生成物は  と  の混合物でありその生成比は約 2:1

しかし、上述したケトンからのビニルスルフィドの合成の場合と異なり、アルデヒドを用いると生成するビニルスルフィドの収率は極めて低くなることが分った。例えば、アルデヒドとして 3-フェニルプロピオンアルデヒドを用い、等モル量の四塩化チタンとのテトラヒドロフラン混合溶液に 2 倍モル量のトリエチルアミンと 1/1 倍モル量のエタンチオールとのテトラヒドロフラン混合溶液を滴加し 6 時間攪拌したところ、目的とするエチル 3-フェニル-1-プロパニル スルフィド (4) は 10% の低収率で得られるのみであった。

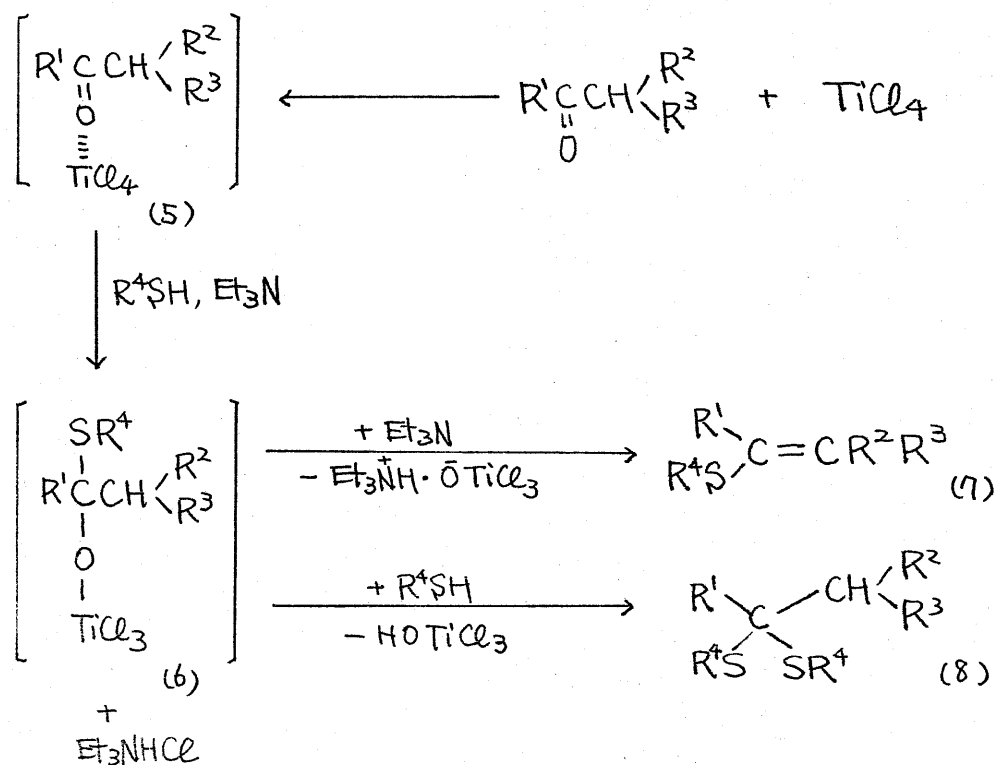


TiCl₄に RCHO, EtSH, Et₃Nの混合物を滴下

55%

そこでさらに、溶媒、滴下順序などの反応条件について再度検討した結果、溶媒として1,2-ジメトキシエタンを用い、アルデヒド、チオール、第三アミンの3者の混合溶液を四塩化チタンの溶液へ滴加し、室温で40時間攪拌すると収率が55%に向ふことが分った。

これらの反応は次のような経路を經由して進行しているものと考えられる。すなわち、カルボニル化合物は四塩化チタンと強力な配位化合物(5)を形成し、この配位化合物(5)にトリエチルアミン存在下チオールが反応して中間体(6)が生成する。ここでヒドロキシ三塩化チタンの脱離を伴うもう1分子のチオールの求核攻撃に優先して、トリエチルアミンがβ水素を引き抜き、三塩化チタンオキシドイオンを脱離するために目的のビニルスルフィド(7)が主生成物として得られ、チオアセタール(8)は痕跡程度しか得られなかったものとしてよく説明できる。



以上のように、四塩化チタンを用い第3アミンの存在下でカルボニル化合物にチオールを作用させると、対応するビニルスルフィドが好収率で得られることを見い出した。このようなカルボニル化合物から直接ビニルスルフィドを合成する方法としては、従来、ルイス酸触媒によるチオアセタールからのチオールの脱離反応によって合成する例¹⁶⁾とカルボニル基に由来する炭素のまわりの立体障害によるヘミチオアセタールからの脱水反応によって合成する例が知られているに過ぎず、さらにこれらのビニルスルフィド合成反応は芳香族ケトンを出発原料として用いた場合にのみ収率よく進行し脂肪族ケトン、アルデヒドを用いた場合にはビニルスルフィドは極めて低収率でしか得られず、一般的なカルボニル化合物からのビニルスルフィドの合成法とは言い難いものである。

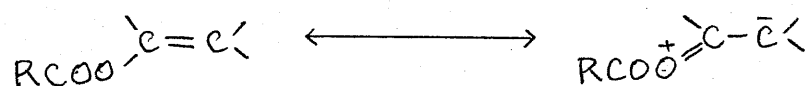
一方、上述した四塩化チタンを用いる合成法は芳香族ケトンに限らず脂肪族ケトン、アルデヒドからも1段階の反応で収率よく対応するビニルスルフィドが得られるので、ビニルスルフィドの一般的、簡便な合成法であると考えられる。さらに、近年向山らによって開発された四塩化チタンを用いるビニルスルフィドの加水分解反応¹⁷⁾と組み合わせると、カルボニル化合物とビニルスルフィドは四塩化チタンを用いることにより相互変換が可能となり、ビニルスルフィドが特異なカルボニル基の保護基になると考えられるばかりでなく、その特徴ある化学的性質から考え、広く合成化学に利用できるものと思われる。

第2章 四塩化チタンを用いる新しい炭素-炭素結合生成反応

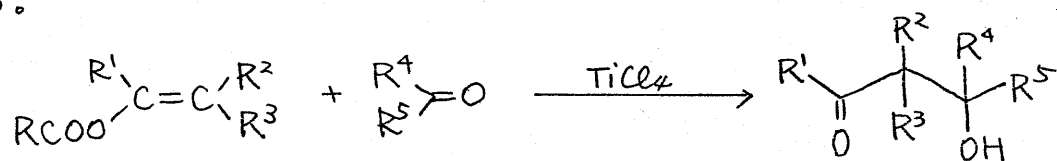
第1節 酢酸エノールエステルとカルボニル化合物あるいはそれらのアセタールとのアルドール型反応

第1章で述べたように、アルコール、カルボニル化合物などは四塩化チタンにより活性化され、チオールなどの求核試剤と反応することが分かったので、さらにこの概念を広げ、四塩化チタンにより活性化可能ないくつかの化合物と各種求核試剤との反応について検討した。

カルボニル化合物から容易に誘導されるエノールエステルは下式に示すような共鳴構造が考えられ、各種親電子試剤と反応するものと予想される。そこで

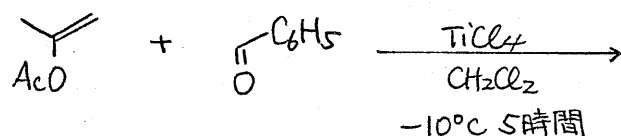


四塩化チタンにより強く活性化されたカルボニル化合物にエノールエステルを作用せしめれば、新しい炭素-炭素結合を生成してアルドール型生成物であるβ-ヒドロキシケトンあるいはβ-ヒドロキシアルデヒドを与えるものと考えられる。

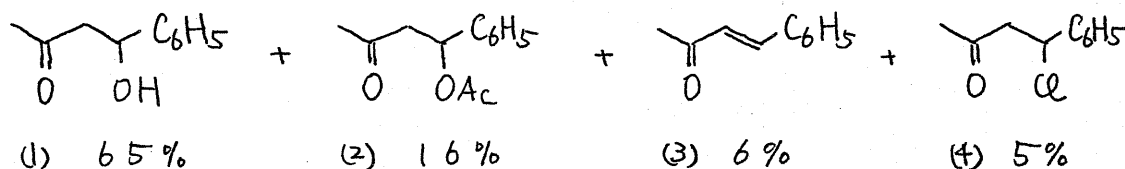


カルボニル化合物としてベンズアルデヒドを、エノールエステルとして酢酸イソプロパニルを選び反応を検討した。すなわち、ベンズアルデヒドと1.1倍モル量の酢酸イソプロパニルの塩化メチレン溶液に-10℃で等モル量の四塩化チタンの塩化メチレン溶液を滴加し5時間反応させたところ、目的とする4-ヒドロキシ-4-フェニル-2-ブタノン(1)が65%の収率で得られた。また同時に、4-アセトキシ-4-フェニル-2-ブタノン(2)、ベンザールアセトン(3)、4-クロロ-4-フェニル-2-ブタノン(4)がそれぞれ16

%, 6%, 5% の収率で得られ、これらとともにアルドール型生成物から生じる化合物であり、アルドール型反応としては総計 92% の変換率であることが分った。



反応温度が高くなると
(1), (2) が減り (3), (4) が増える



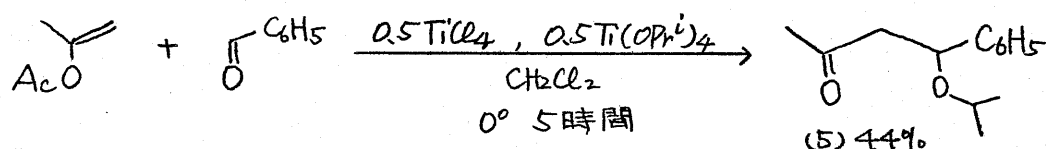
次に、これらのアルドール型生成物(1~4)の生成比に対する反応温度の影響について検討したところ、反応温度の上昇に伴ない(1)の生成比が急激に減少し、逆に(3)および(4)の生成比が大幅に増大することが分った。また、一般に(4)は酸性条件下で加熱すると塩化水素の脱離を伴って(3)を生成することが知られているので、この反応を加熱還流下で試みたが(3)のみを選択的に得ることはできなかった。これらの結果を表-(I)に示す。

表-(I)

温度(°C)	反応時間(時間)	生成物		収率(%)		(1+2+3+4)
		(1)	(2)	(3)	(4)	
-10	5	65	16	6	5	92
0	3	35	26	8	27	96
室温	0.5	0	3	14	74	91
還流	0.5	0	0	35	50	85

このように四塩化チタンを用いて反応を行なうと(1)の他に(2), (3) および(4)が得られることが明らかになったが、これらの副生成物は(1)と同時に生成する塩化アセチルが関与して副生するものと考えられる。そこで四塩化チタンに代りテトライソプロポキシチタンを用いれば塩化アセチルは生成せず、副

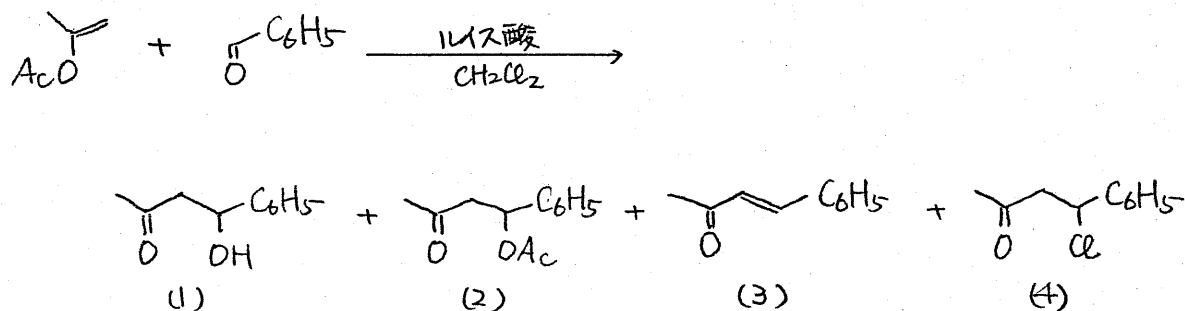
反応を抑えることができるものと考え、ベンズアルデヒドと酢酸イソプロピルに室温下テトライソプロポキシチタンを作用させたところ、反応はほとんど進行しなかった。これはテトライソプロポキシチタンのルイス酸としての性質が四塩化チタンのルイス酸としての性質としてはるかに弱く、カルボニル基の活性化が不十分なためと思われる。また、ベンズアルデヒドと酢酸イソプロピルに氷冷下で0.5倍モル量のテトライソプロポキシチタンを作用させ、これにさらに0.5倍モル量の四塩化チタンを作用させ5時間反応させたところ、テトライソプロポキシチタンに由来するイソプロポキシ基が導入された4-イソプロポキシ-4-フェニル-2-ブタノン (5) のみが44%の収率で得られるという興味ある結果を得た。



以上のように、β-ヒドロキシケトンが得られるのは四塩化チタンを用いた場合のみで、テトライソプロポキシチタンを用いた場合にはまったく得られないことが明らかになった。

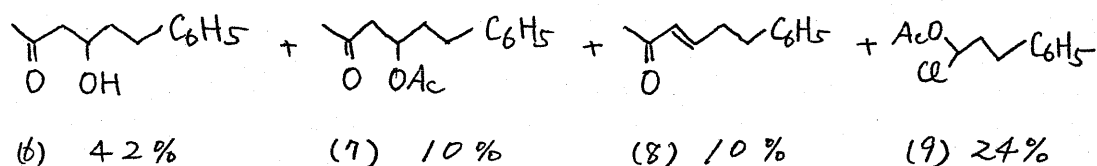
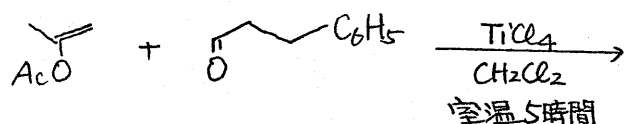
次に、四塩化チタン以外の各種ルイス酸を用いて反応を検討し、表-Ⅳ)に示すような結果を得た。ここに示したルイス酸はいずれも反応するアルドール型生成物を好収率で与えるが、四塩化チタンを用いた場合と比較して反応は遅く、しかも目的のβ-ヒドロキシケトン (1) はまったく生成せずβ-アセトキシケトン (2) が主生成物として得られることが分った。

表-Ⅳ)



ルイス酸	温度(°C)	反応時間(時間)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1+2+3+4)
$AlCl_3$	室温	3	0	0	27	55	82
	-10	5	0	57	11	16	84
$SnCl_4$	室温	5	0	23	23	39	85
	-10	5	0	38	5	50	93
$BF_3 \cdot OEt_2$	室温	5	0	51	30	0	81
	-10	5	0	71	9	0	80
$ZnCl_2$	室温	72	0	58	15	0	73

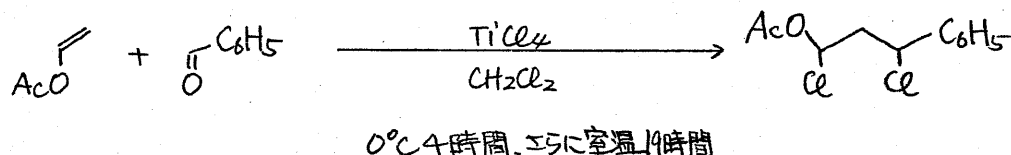
次に、アルデヒドとして3-フェニルプロピオンアルデヒドを用い同様な条件下で酢酸イソプロピルを作用させ5時間攪拌したところ、目的の4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ヘキサノン(6)が42%の収率で得られ、同時に4-アセトキシ-6-フェニル-2-ヘキサノン(7)、6-フェニル-3-ヘキセン-2-オン(8)がともに10%の収率で得られた。さらに原料の3-フェニルプロピオンアルデヒドに塩化アセチルの付加した1-アセトキシ-1-クロロ-3-フェニルプロパン(9)が24%の収率で得られることも分った。



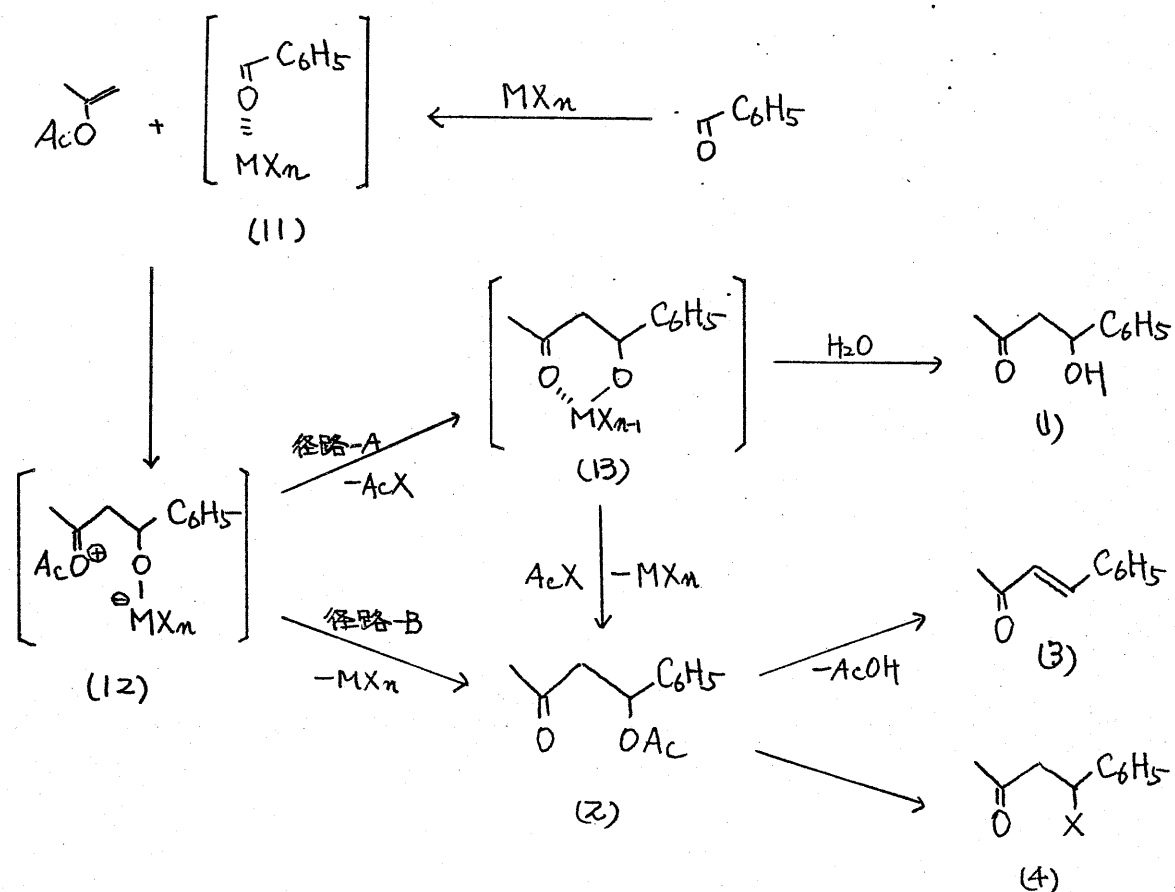
一方、酢酸イソプロピルは酸触媒存在下、カルボニル化合物のエーテルアセチル化剤として広く用いられている¹⁸⁾が、上記の四塩化チタンを用いる反応では3-フェニルプロピオンアルデヒドのエーテルエステルである1-アセト

キシ-3-フェニル-1-プロパンはまったく得られなかった。

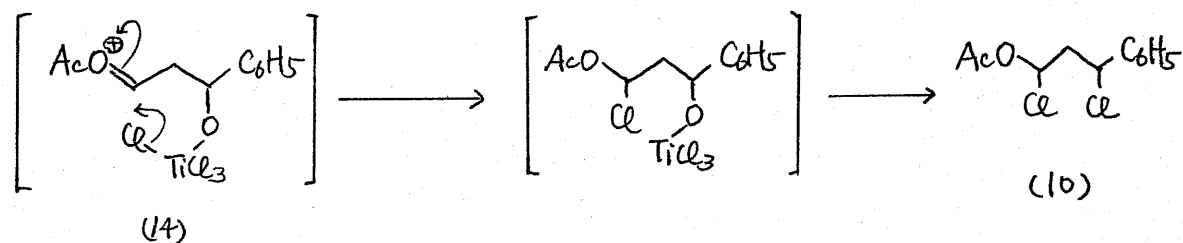
さらに、酢酸イソプロパニルに付リエールエステルとして酢酸ビニルを用い、四塩化チタンの存在下、ベンズアルデヒドとの反応を試みたところ、酢酸ビニルを2.2倍量用いると1-アセトキシ-1,3-ジクロロ-3-フェニルプロパン(10)が48%の収率で得られることも分った。



以上の結果から、ベンズアルデヒドと酢酸イソプロパニルの反応は次のよう
に進行しているものと考えられる。すなわち、まずルイス酸である金属ハロゲ
ン化物とベンズアルデヒドが活性な配位化合物(11)を生成し、この(11)は直ち
に酢酸イソプロパニルの求核攻撃を受け新たに炭素-炭素結合を形成し、中間
体(12)となる。中間体(12)の分解には次の二通りの経路が考えられる。すなわ
ち、(経路-A)：ハロゲン化アセチルの脱離を伴ない金属アルコキシド(13)
を生成する経路および(経路-B)：アシル基の分子内転移と共に金属ハロゲ
ン化物の脱離を伴ってβ-アルコキシケトン(2)を生成する経路である。四
塩化チタンを用いて反応を行なうと経路-Aが優先してチタンアルコキシド(
14: M=Ti, X=Cl)が生成し、低温ではこのチタンアルコキシドと塩化アセチ
ルとの反応が遅いため後処理の段階で加水分解されβ-ヒドロキシケトン(1)
を与える。しかし、高温では直ちに塩化アセチルと反応しβ-アセトキシケト
ン(2)を与え、これは四塩化チタンの存在下でさらに反応し、β-不飽和ケト
ン(3)またはβ-クロロケトン(4: X=Cl)になる。一方、四塩化チタン以外
の金属ハロゲン化物を用いた場合は中間体(12)の金属-酸素結合はチタン-酸
素結合と比較して弱いために容易に開裂し、経路-Bを経由して反応が進行し
1)はまったく得られず(2)が主生成物として得られることになる。

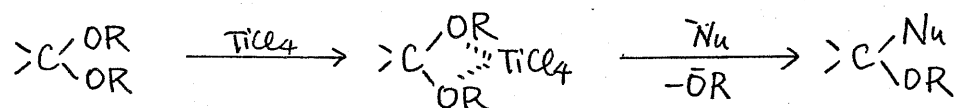


さらに、エーテルエステルとして酢酸ビニルを用いると上記の中間体(12)と類似な中間体(14)を生成するが、(14)のアセトキシ基の結合した炭素原子をチタンに結合した塩素イオンが次式のように求核的に攻撃し、さらに同時に塩素イオンがベンジル位の炭素をも攻撃して(10)を与えるものと考えられる。

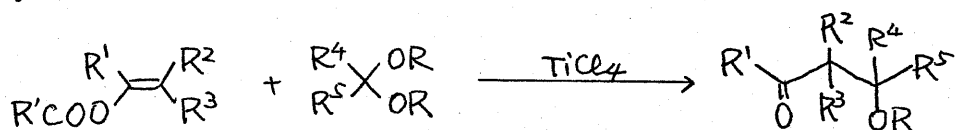


以上述べたように、従来酸性条件下では求核反応が起らないとされている酢酸エーテルエステルは四塩化チタンの存在下アルデヒドと反応し、対応するアルドール型生成物を与えることが明らかになった。そこで次に四塩化チタンによって活性化の容易な化合物について同様な反応を検討することにした。一般

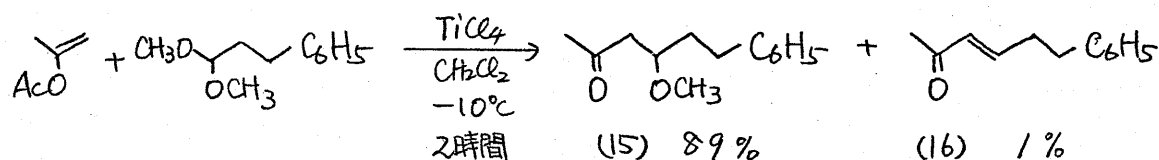
にカルボニル基の保護基として広く用いられているアセタールは同一炭素上にスフの酸素原子をもつため四塩化チタンと橋状配位化合物を形成し、炭素-酸素結合が活性化され、各種求核試剤と反応して并應する置換生成物を与えるものと類推される。



求核試剤として前述したエー-ールエステルを用いればアセタールの炭素-酸素結合に於り新たに炭素-炭素結合を生成し、アルドール型生成物であるβ-アルコキシケトンあるいはβ-アルコキシアルデヒドが得られるものと考えられる。



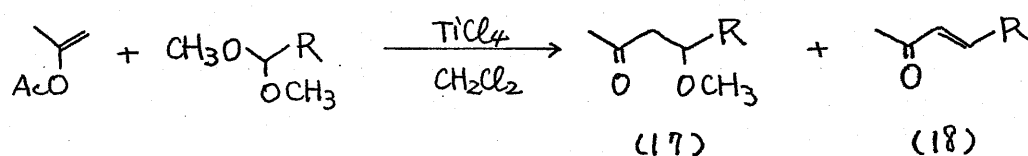
そこでアセタールとして3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタールを、エー-ールエステルとして酢酸イソプロパニルを選び検討を試みた。すなわち、3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタールと1.2倍モル量の酢酸イソプロパニルの塩化メチレン溶液に-10℃で等モル量の四塩化チタンの塩化メチレン溶液を滴加し2時間反応したところ、目的の4-メトキシ-6-フェニル-2-ヘキサノン(15)が89%の収率で得られ、さらに(15)の脱メチ-ール体である6-フェニル-3-ヘキセン-2-オンが1%の収率で副生した。



同様の条件下でベンズアルデヒド、3-フェニルプロピオンアルデヒド、イソブチルアルデヒドの各ジメチル アセタールに酢酸イソプロパニルを作用させたところ速やかに反応が進行し、并應するβ-メトキシケトンが好収率で得られた。一方、クロロアセトアルデヒド ジメチル アセタールを用いると反

反応は極めて遅く、反応温度をあげてはじめて目的の5-クロロ-4-メトキシ-2-ブタノンが41%の収率で得られることが分った。これは塩素が導入されていることによりアセタールの四塩化タンに配位する能力が弱まり活性化が低温では十分行なわれないためと考えられる。また、シンナムアルデヒドジメチルアセタールを用いると目的の4-メトキシ-6-フェニル-5-ヘキセン-2-オンから脱メチルした6-フェニル-3,5-ヘキサジエン-2-オンのみが単離された。これはメトキシ基の結合した炭素がアリル位の炭素であるため単離操作中に容易に脱メチル反応が進行するためと思われる。これらの結果を表- (IV) に示す。

表- (IV)

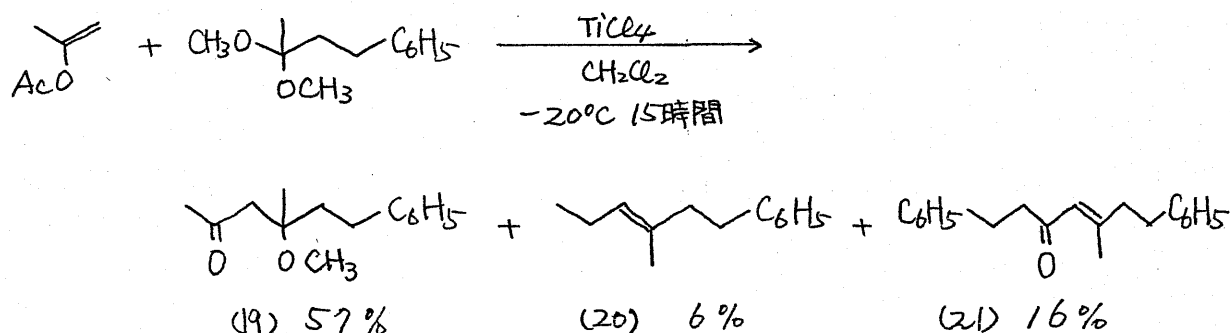


R	温度(°C)	反応時間(時間)	生成物, 収率(%)	
			(17)	(18)
C ₆ H ₅	-78	1	81	5*
CH ₃ CH C ₆ H ₅	-10	2	79	6
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	-10	2	89	1
(CH ₃) ₂ CH	-10	2	92	0
ClCH ₂	0	5	41	0
C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	-40	1	0	65

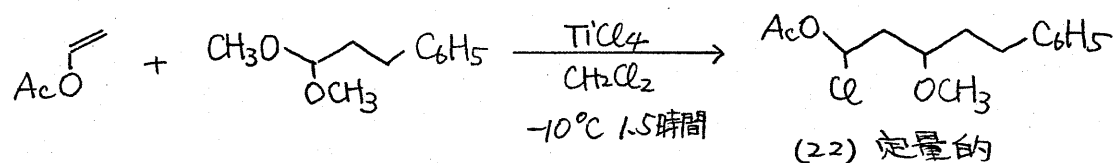
*他に4-クロロ-4-フェニル-2-ブタノンが14%の収率で得られた。

また、アセタールとしてケトンから誘導されたベンジルアセトン ジメチルアセタールを用い0°Cで反応を試みたところ、目的とする4-メトキシ-4-

メチル-6-フェニル-2-ヘキサノン(19)は12%の収率で得られるのみであった。そこで収率を向上させるため反応温度および滴下順序を詳細に検討した。その結果、四塩化チタンと1.2倍モル量の酢酸イソプロピルの塩化メチレン溶液に-20℃で当モル量のベンジルアセトン ジメチル アセチールを滴加し、1時間半反応させたところ、目的の(19)が57%の収率で、脱メチール体である4-メチル-6-フェニル-3-ヘキセン-2-オン(20)が6%の収率で得られ、さらに3-フェニルプロピオンアルデヒドの自己縮合生成物(21)が16%副生した。

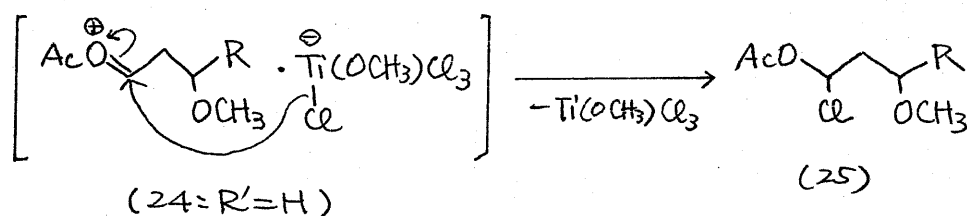
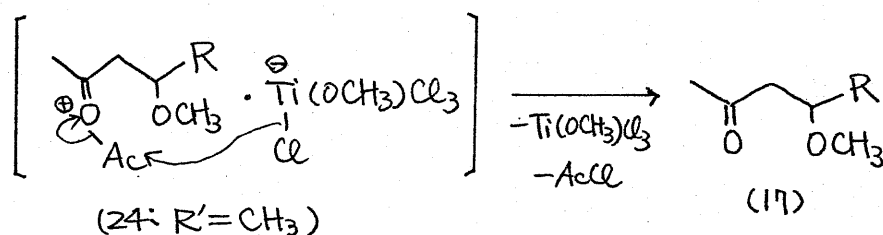
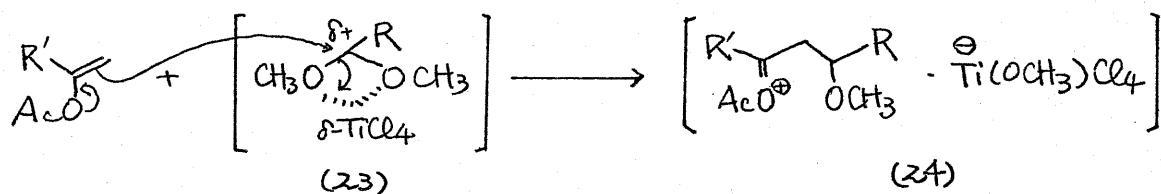


一方、エーテルエステルとして酢酸ビニルを用い類似の反応を試みたところ、目的のβ-メトキシアルデヒドはまったく得られずアルデヒド部分に塩化アセチルの付加した化合物が選択的に得られるという興味ある結果が得られた。すなわち、酢酸ビニルと3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセチールの塩化メチレン溶液に-10℃で四塩化チタンの塩化メチレン溶液を作用させ1時間半撹拌したところ、1-アセトキシ-1-クロロ-3-メトキシ-5-フェニルペンタン(22)がほぼ定量的に得られた。



これらの反応は次のように進行しているものと考えられる。すなわち、アセチールが四塩化チタンに配位し活性な錯体(23)を形成し、この錯体(23)は直ちにエーテルエステルの求核攻撃を受け中間体(24)を生成する。ここで酢酸イソ

プロペニルから誘導された中間体 (24: $R' = \text{CH}_3$) は塩化アセチルの脱離を伴って β -アルコキシケトン (17) を与える。また、酢酸ビニルから誘導された中間体 (24: $R' = \text{H}$) ではアセトキシ基の結合した炭素原子を四塩化チタンの塩素イオンが求核攻撃し、対応する α -クロロアルキル アセテート (25) が生成する。



以上述べたように、アルデヒドは四塩化チタンにより活性化され、エーテルエステルが求核攻撃を受けてアルドール型生成物を収率よく与えることを見出した。また、この反応は四塩化チタン以外の種々のルイス酸を用いても進行するが四塩化チタンを用いた場合のみ β -セドロキシケトンを与えることも分かった。さらにカルボニル基の保護基として広く利用されているアセタールも同様に四塩化チタンにより活性化されエーテルエステルと反応して対応する β -アルコキシカルボニル化合物を高収率で与えることを見出した。従来、 β -アルコキシカルボニル化合物の合成について数例¹⁹⁾報告されているが、副反応を伴うことが多く満足できる収率で目的物が得られていない。これらのことを考えに入れると、ここで見出した反応は β -アルコキシカルボニル化合物の簡便な合成法であり、有機合成化学上広く利用することが可能であると結ぶことができる。

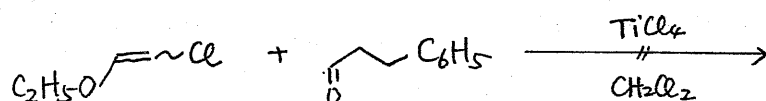
第2節 エノールエーテルとカルボニル化合物とのアルドール型反応

前節でカルボニル化合物およびそれらのアセタールは四塩化チタンにより活性化され、エノールエステルの求核攻撃をうけてそれぞれアルドール型生成物を好収率で与えることを述べた。一方、エノールエーテルも次の共鳴構造に示されるようにβ炭素は各種親電子試薬の攻撃を受け易く、対応する縮合生成物



を与えるものと考えられる。そこで次に四塩化チタンにより活性化されたカルボニル化合物とエノールエーテルとの反応を試みた。

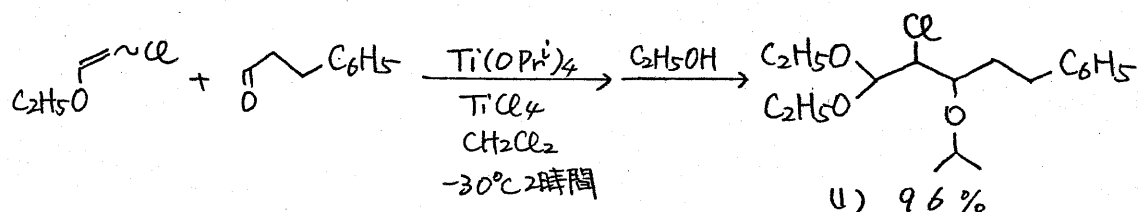
まずカルボニル化合物として3-フェニルプロパionalデヒドを選び、これと等モル量の四塩化チタンとの塩化メチレン混合溶液に-78℃から室温までの範囲にわたるいくつかの反応温度で1.1倍モル量のスーフクロロビニルエーテルの塩化メチレン溶液を滴加し、2時間反応させたがいずれの場合にも目的とするアルドール型生成物はまったく得られず、原料の3-フェニルプロパionalデヒドがほぼ定量的に回収された。



これは四塩化チタンのルイス酸としての性質が強過ぎるためスーフクロロビニルエーテルの重合反応が目的の反応に優先して進行するためと考え、次に四塩化チタンのルイス酸としての性質を弱めることを検討した。

一般に四塩化チタンは等モル量のテトラアルコキシチタンと均化反応により二塩化チタンジアルコキシドを生成することが知られており²⁰⁾このようにして生成した二塩化チタンジアルコキシドは四塩化チタンに比べそのルイス酸としての性質はかなり弱いと示されている。そこでエノールエーテルとカルボニル化合物との反応の活性化剤として四塩化チタンとテトライソプロポキシチタンを併用し、反応を試みることにした。

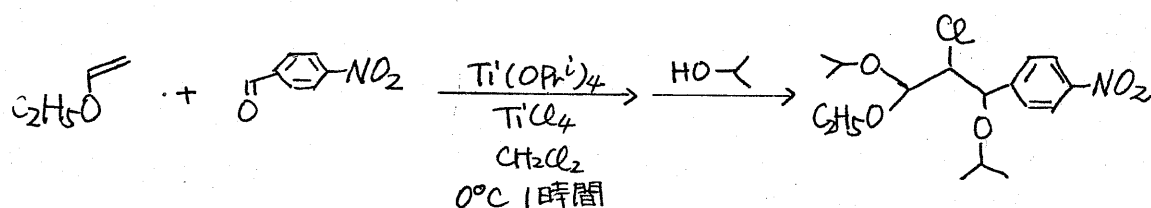
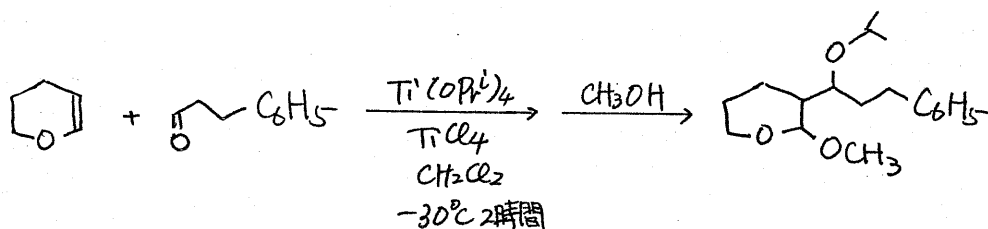
溶媒、反応温度、反応物の滴下順序などの反応条件について種々検討した結果、滴下順序が最も重要な要素であることが分った。すなわち、3-フェニルプロピオンアルデヒドの塩化メチレン溶液に -30°C で等モル量のテトライソプロポキシタンを滴加した後5分間攪拌し、さらに等モル量の四塩化タンを加え引き続き1.1倍モル量の2-クロロビニルエチルエーテルの塩化メチレン溶液を加え2時間反応させエタノールで反応溶液を処理したところ、テトライソプロポキシタンに由来するイソプロポキシ基が導入されたアルドール型生成物がさらにアセタール化された2-クロロ-3-イソプロポキシ-5-フェニルペンタナールジメチルアセタール(1)が96%の収率で得られるという興味ある事実を見出した。



しかし、その他の滴下順序では目的とするアルドール型生成物(1)はまったく得られず、原料の3-フェニルプロピオンアルデヒドが回収された。さらに、別途調製した二塩化タンジイソプロポキシドを用いてもこの反応は進行しないことも分った。

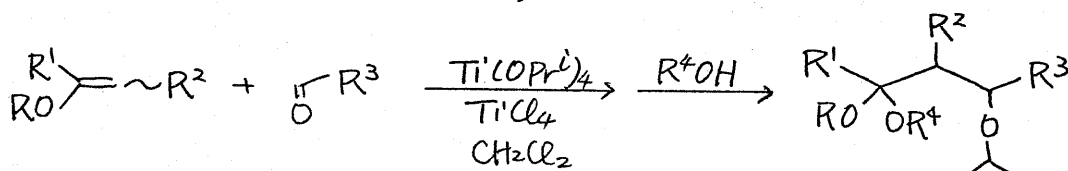
そこで、上述した反応条件と同様な条件下で3-フェニルプロピオンアルデヒド、ベンズアルデヒドとエチルビニルエーテル、1-ブテンエチルエーテル、2-クロロビニルエチルエーテルとの反応を試みたところ、すみやかに反応が進行し対応する2-イソプロポキシアルデヒドのアセタールが好収率で得られた。さらに、3-フェニルプロピオンアルデヒドとジヒドロピランとの反応でメタノールを、また4-ニトロベンズアルデヒドと2-クロロビニルエチルエーテルとの反応ではイソプロパノールをそれぞれ反応停止剤として用い反応混合物を処理すると目的とするアルドール型生成物の混合アセタールである3-(1-イソプロポキシ-3-フェニルプロピル)-2-メトキシテトラヒ

ドロピラン (2) または 2-クロロ-3-イソプロポキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパナール エチル イソプロピル アセタール (3) が得られることも分った。




以上の結果を表- (I) にまとめて示す。

表- (I)

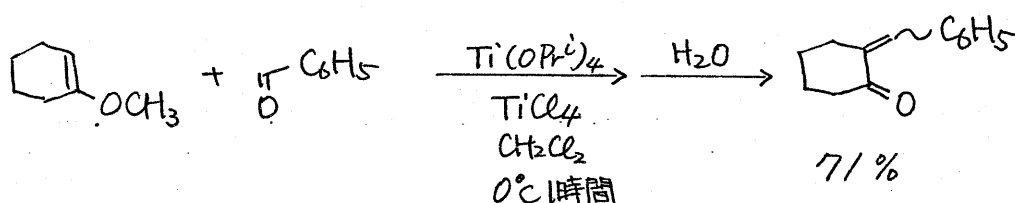
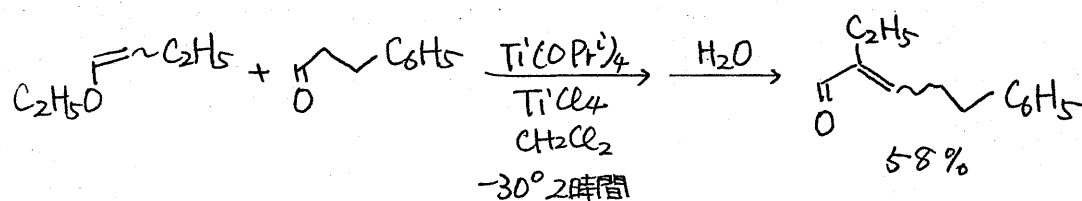


エーテル	アルデヒド	温度(°C)	反応時間(時間)	収率(%)
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH=CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	-78	0.5	定量的 ^{a)}
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$	-30	2	61 ^{a)}
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH=CH-Cl}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	-30	2	96 ^{a)}
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	0	1	定量的 ^{a)}
	$\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	0	1	81 ^{b)}

$C_2H_5O \sim C_2H_5$	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_6H_5 \end{array}$	-30	2	56%
	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_6H_5 \end{array}$	0	1	73%
	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_6H_5 \end{array}$	-30	2	定量的 ^{c)}

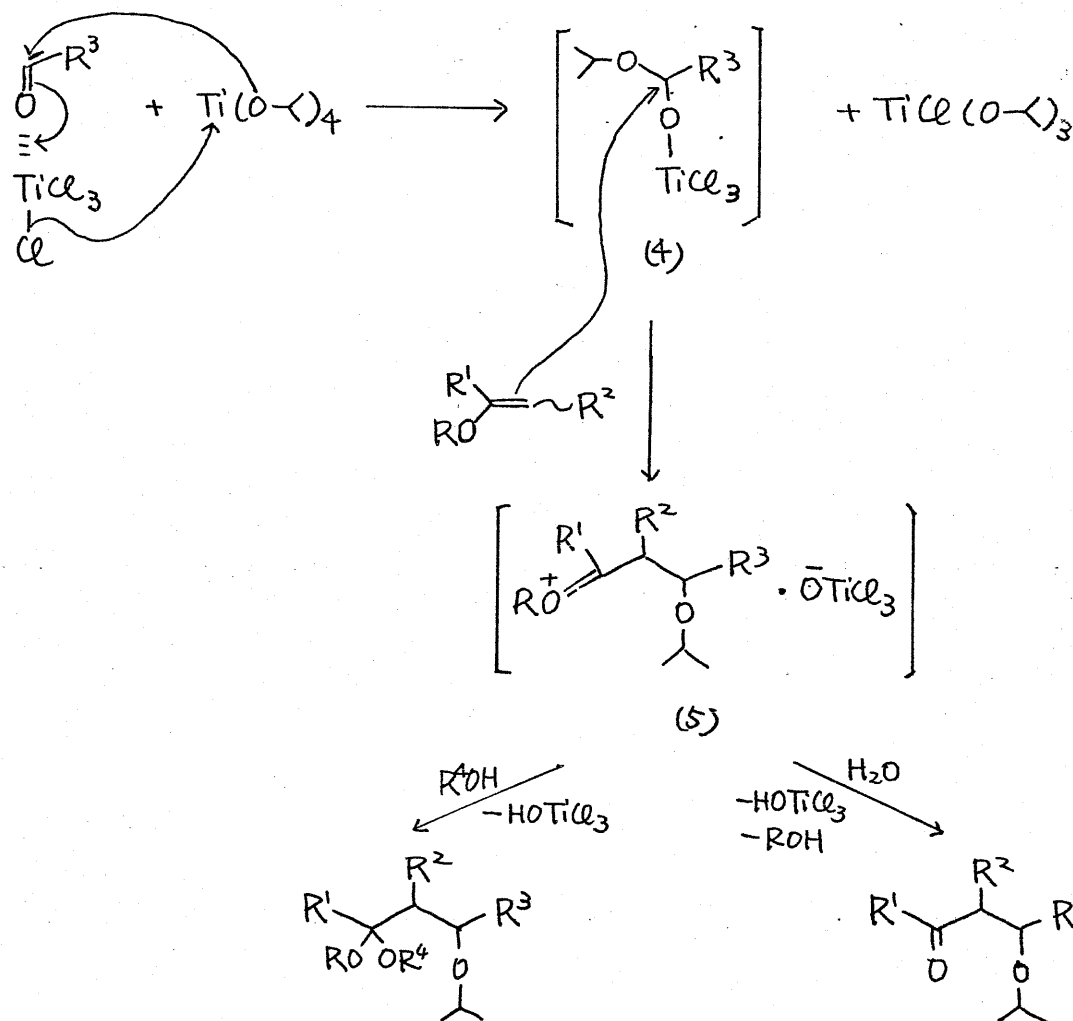
a) エチルで処理 b) イソプロピルで処理 c) メチルで処理

さらに、アルコールの代わりに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応溶液を処理すると下式に示すように、対応する α, β -不飽和アルデヒドが得られることも分った。



以上、アルデヒドとテトライソプロポキシチタンの混合溶液に四塩化チタンを作用させてもアルデヒドのジイソプロピル アセタールは得られないこと、さらに別途調製した二塩化チタンジイソプロポキシドを用いた場合には反応が進行しないことなどを考え併せ、この反応はまあテトライソプロポキシチタンによるアセタール化ならびにチタン化合物間の均化反応に優先してアルデヒド、テトライソプロポキシチタンおよび四塩化チタンの三者から活性な中間体(4)が生成し、この中間体(4)にエーテルが作用し、三塩化チタンオキシドイオンが脱離して中間体(5)を与える。(5)をアルコールまたは飽和炭酸水

素+トリウム水溶液で処理するとそれだけ(6)あるいは(7)が得られるものと考えられる。



以上述べてきたように、アルデヒドは四塩化チタンおよびトリイソプロポキシチタンを併用すると効果的に活性化されエーテルと反応し、反応するβ-アルコキシカルボニル化合物のアセタールあるいはα,β-不飽和カルボニル化合物が得られることが分った。従来エーテルとアルデヒドとの反応として三フッ化木ウ素エーテル錯体を用いる反応が報告されている²⁾が、この場合にはアルデヒドを過剰に用いる必要があり、さらに中間に生成する、3-ジオキサン誘導体を希塩酸水溶液中で加熱還流することにより加水分解するなど反応条件が苛酷であり、目的とするアルドール型生成物の収率も必ずし

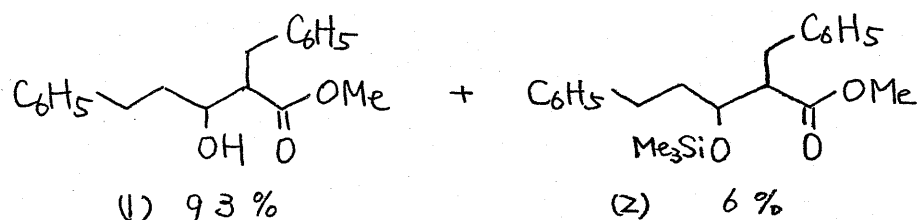
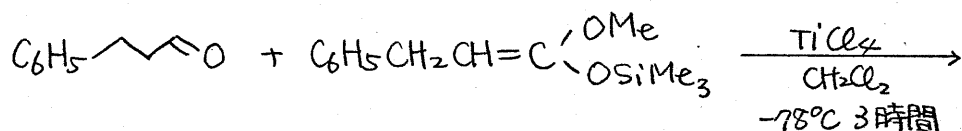
もよくないことが知られている。また、 β -アルコキシカルボニル化合物のアセタールの合成法としては各種ルイス酸を用いるアセタールとエーテルとの反応が知られている²²⁾が反応条件が苛酷なうえに生成した β -アルコキシカルボニル化合物のアセタールとエーテルがさらに反応するなど副反応を伴うために収率はよくないとされている。一方、ここで述べた反応は比較的反応条件が緩和なため、このような副反応を抑制できるとともに、 β 位のアルコキシ基を用いたテトラアルコキシタンのアルコキシ基に由来するため望みのアルコキシ基を導入できること、およびアルコールで処理すると各種の混合アセタールを合成することができることなど、特徴ある合成反応と言うことができる。

第3節 ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとカルボニル化合物あるいはそれらのアセタールとの反応

第1節および第2節で述べてきたように、カルボニル化合物あるいはそれらのアセタールは四塩化チタンによって強く活性化され、エーテルエステルやエーテルエーテルなどの求核試剤と容易に反応して対応するアルドール型生成物を好収率で与えることが明らかになった。さらに最近、向山²³⁾は求核試剤としてシリルエーテルを用い、四塩化チタンの存在下でカルボニル化合物あるいはそれらのアセタールおよびオルソホルメートと反応させることによって、それぞれ対応する α -ヒドロキシカルボニル化合物- β -アルコキシカルボニル化合物または β,β -ジアルコキシカルボニル化合物を好収率で得ている。一方、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールはカルボン酸エステルから誘導された一種のシリルエーテルと考えられるので、四塩化チタンによって活性化されたカルボニル化合物やそれらのアセタールあるいはオルソホルメートと反応するものと考え、まずケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとカルボニル化合物との反応を検討した。

ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとしてベンジルケテンメチル トリメチルシリル アセタールを、カルボニル化合物として3-フェニルプロピオンアルデヒドを選び反応を試みた。すなわち、3-フェニルプロピオンアルデヒドの塩化メチレン溶液に -78°C で四塩化チタンの塩化メチレン溶液を滴加し、さらにベンジルケテンメチル トリメチルシリル アセタールの塩化メチレン溶液を滴加した後3時間攪拌したところ、目的のメチル 2-ベンジル-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノエート(1)が93%の収率で得られ、さらに(1)の水酸基がトリメチルシリルエーテル化されたメチル 2-ベンジル-5-フェニル-3-トリメチルシリロキシペンタノエート(2)が6%の収率で得られ、脱水生成物であるメチル 2-ベンジル-5-フェニル-2-ペンタノエートはまったく生成しないことが分った。生成物(1)およ

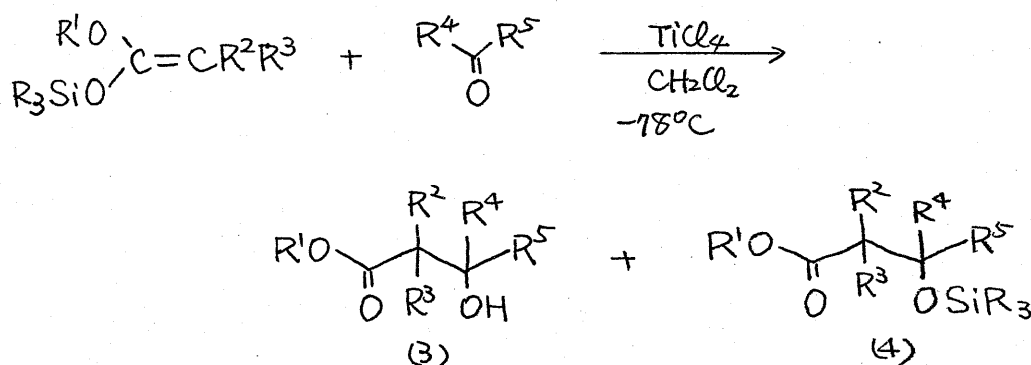
わ(2) は共に Reformatsky 反応によって得られる生成物と同一であり、その収率も計 99% と極めて高いことが分った。



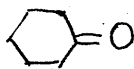

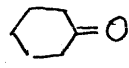
ポリマ合成なし

同様な条件下で種々のケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとカルボニル化合物との反応を試みたとこ、対応する β -ヒドロキシエステル (3) および β -トリアルキルシリロキシエステル (4) が好収率で得られた。さらにカルボニル化合物の活性化剤として等モル量の四塩化チタンおよびテトライソプロポキシチタンを併用すると (3) と (4) の生成比が著しく変化し (4) の生成量が増加することも分った。これらの結果を表- (I) に示す。

表- (I)



ケテン アセタール	カルボニル化合物	反応時間 (分)	生成物 収率 (%)		
			(3)	(4)	(3+4)
$\text{MeO}-\text{C}(\text{Me}_3\text{SiO})=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	180	84	8	92
		180	(75)	(22)	(97)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$	180	60	28	88	
	180	(23)	(30)	(53)	
	180	71	0	71	
	180	(24)	(55)	(79)	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	180	93	6	99	
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CHCH}_3 \\ \diagup \\ \text{Me}_3\text{SiO} \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	180	88	4	92
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	180	82	0	82
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \\ \text{Me}_3\text{SiO} \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	75	87	4	91
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$	60	94	0	94
$\begin{array}{c} \text{EtO} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{tBuMe}_2\text{SiO} \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	180	76	8	84
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$	210	46	28	74
$\text{Me}_3\text{SiO}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ 	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	20	72	0	72
		5	35	0	35
		45	88	0	88*

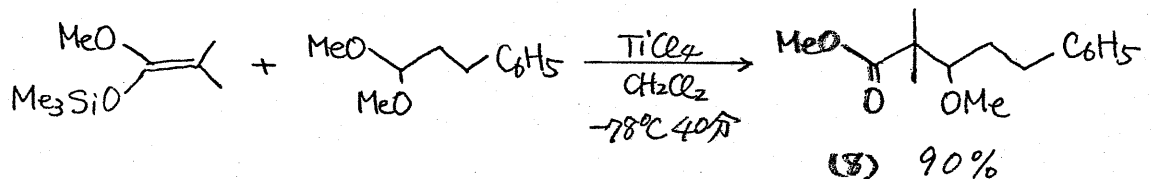
オッ コ内は等モル量の四塩化タンおよびテトライプロポキシタンを併用した場合

* 溶媒としてエーテルを用いた場合

表- (E) に示した様に、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセター
ルとして2-トリメチルシロキシ-4,5-ジヒドロフランを用い、同様な条件
下でシクロヘキサノンの反応を試みたところ、目的の2-(1-ヒドロキシ
シクロヘキシル)ブタノライドは35%の収率で得られるのみであり、その
他に構造不明なタール状物質が得られた。これは目的の反応と競争的に2-トリ

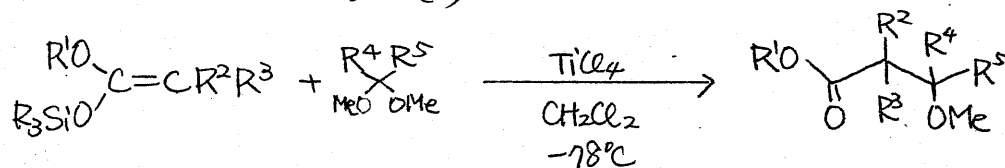
次に、四塩化チタン存在下でのケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールと各種カルボニル化合物のアセタールおよびオルソホルメートとの反応について検討した。すなわち、第1節で述べたようにカルボニル基の保護基として広く用いられているアセタールは四塩化チタンを用いると容易に活性化され、種々の求核試剤と反応して対応するアルドール型生成物を好収率で与える事実に着目し、求核試剤としてケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールを用い反応を試みた。


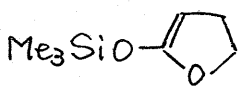

まず、ケテンアセタールとしてジメチルケテン メチル トリメチルシリル アセタールを、カルボニル化合物のアセタールとして3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタールを選び反応を検討した。 -78°C で3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタールと塩化メチレン溶液に四塩化チタンを加え、さらにジメチルケテン メチル トリメチルシリル アセタールの塩化メチレン溶液を滴加した後40分間攪拌したところ、目的のメチル 3-メトキシ-3,3-ジメチル-5-フェニルペンタノエート(8)が90%の収率で得られた。



同様に、種々のケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールと各種カルボニル化合物のジメチルアセタールおよびオルソホルメートとの反応を試みた結果を表-(II)に示す。

表- (II)

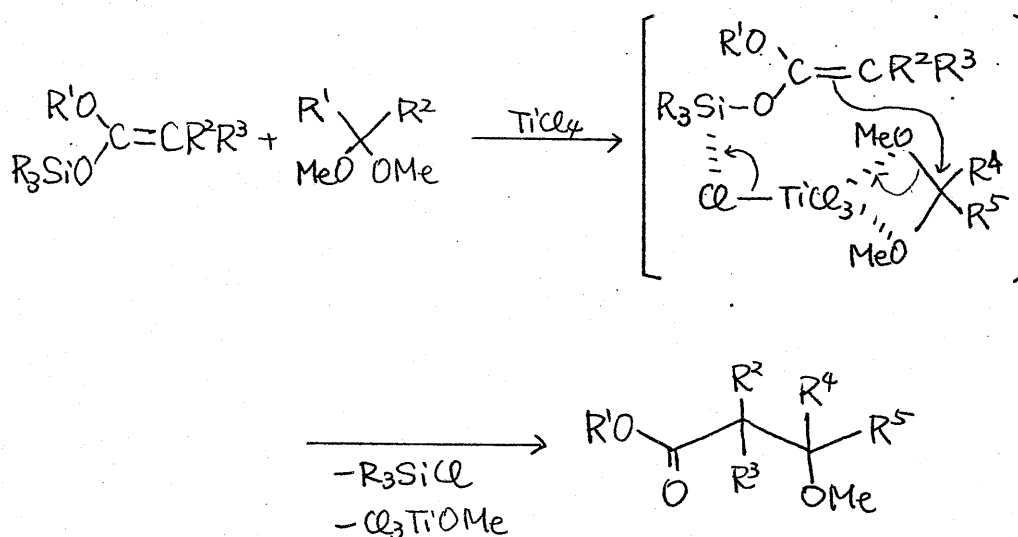


ケテンアセタール	アセタール または アルコール	反応 時間 (分)	収率 (%)
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \\ \text{Me}_3\text{SiO}-\text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OMe})_2$	20	定量的
		20	92
	$\text{CH}_2(\text{OMe})_2$	10	47 (60 ^{*1})
	$\text{CH}(\text{OMe})_3$	5	77
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \\ \text{Me}_3\text{SiO}-\text{C}=\text{CHCH}_3 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$	20	90
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{OMe})_2\text{CH}_3$	10	92
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \\ \text{Me}_3\text{SiO}-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$	40	90
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{OMe})_2\text{CH}_3$	5	94
$\begin{array}{c} \text{EtO} \\ \\ \text{tBuMe}_2\text{SiO}-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OMe})_2$	20	65
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$	15	75 ^{*2}
		20	47 ^{*2}

*1 四塩化チタンの塩化メチレン溶液にケテンアセタールとアセタールの塩化メチレン混合溶液を滴加した場合の収率

*2 溶媒として塩化メチレンに付リエーテルを使用

上述した反応はカルボニル化合物との反応と同様に次式に示すような電子移動により進行しているものと考えられる。

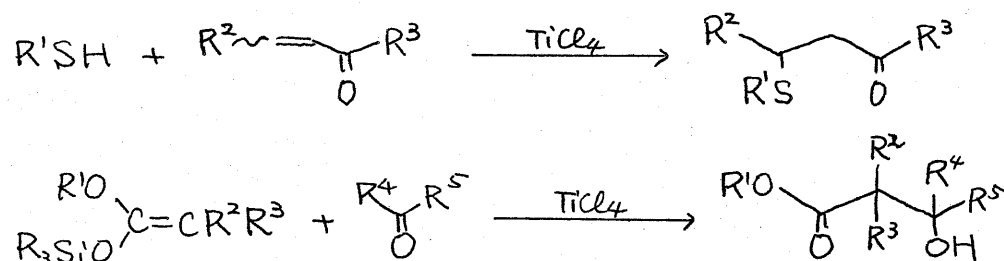


以上、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールは四塩化チタンの存在下でカルボニル化合物、これらのアセタールおよびオルソホルメートと容易に反応し、対応するβ-ヒドロキシエステル、β-アルコキシエステルあるいはβ,β-ジアルコキシエステルを高収率で与えることが明らかになった。これらの化合物のうちβ-ヒドロキシエステルの合成法としては *Reformatsky* 反応²⁴⁾がよく知られているが、これはγ-ブromoカルボン酸エステルを出発原料とし、一般に比較的苛酷な反応条件を必要とするため脱水生成物であるα,β-不飽和エステルが副生し目的とするβ-ヒドロキシエステルの収率は必ずしもよくないと述べている。最近、向山ら²⁵⁾はビニロキシボランを用い、ほぼ中性条件下で行なわれるβ-ヒドロキシエステルの合成反応を報告している。これは緩和な条件下で行なわれる優れた反応であるが、反応試剤であるビニロキシボランはジアゾエステルあるいはα,β-不飽和エステルに并する付加反応を利用して合成しており、直接エステルから合成することは困難である。さらに、エステルあるいはカルボン酸を出発物質とするβ-ヒドロキシエステルあるいはβ-ヒドロキシカルボン酸の合成法として、これらの金属エノレートを用いる方法などが報告されている。²⁶⁾ また、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとアルデヒドとの反応が最近報告されている²⁷⁾が150℃前後の高温で数時間反応させるなど条件が苛酷なうえ、報告されているアルデヒド

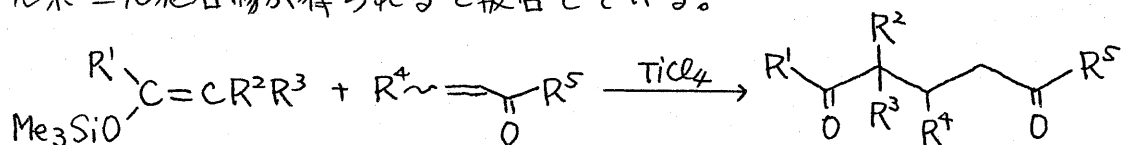
も芳香族アルデヒドのみであり一般的な合成法とはいえない。しかし、ここで述べた四塩化チタンを用いるケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとカルボニル化合物との反応は非常に緩和な条件下で速やかに進行し、さらに中間に生成する β -チタノキシエステルのチタノー酸素結合はその結合エネルギーが大きく非常に安定であり、かつエステルのカルボニル基の酸素原子がチタン原子に配位して安定化しているため逆反応および脱水反応を抑制できるので目的とする β -ヒドロキシエステルが好収率で得られる。さらに、従来 α,β -不飽和エステルに於けるアルコールの付加反応²⁸⁾あるいは塩化アセチル存在下でのアセタールの *Reformatsky* 反応²⁹⁾などによって合成されている β -アルコキシエステルも緩和な条件下で簡単に合成できるなど多くの特徴をもった有用な反応と考えられる。

第4節 ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールと α,β -不飽和カルボニル化合物あるいはこれらのアセタールとのマイケル型反応

第1章第3節で述べたように、チオールは四塩化チタンによって活性化された α,β -不飽和カルボニル化合物に容易に付加し、 β -アルキルチオカルボニル化合物を収率よく与える。一方、第2章第3節で四塩化チタンによって活性化されたカルボニル化合物に対しケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールは求核攻撃し対応する β -ヒドロキシエステルが好収率で得られるこ



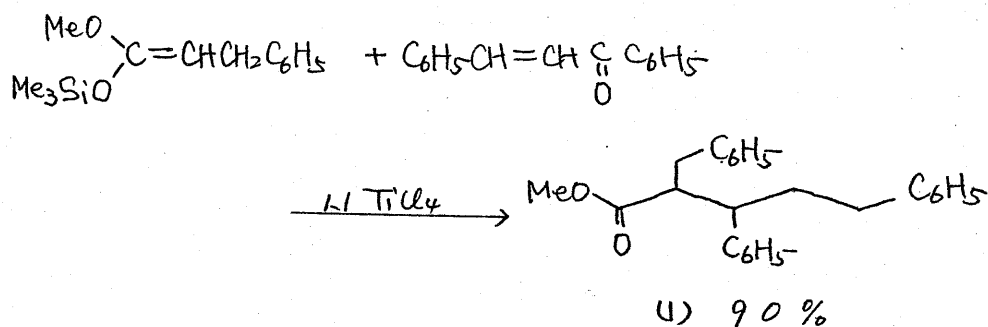
とを述べた。さらに、最近向山ら³⁰⁾は四塩化チタンを用いるとシリルエーテルエーテルは α,β -不飽和カルボニル化合物にマイケル付加し、対応する1,5-ジカルボニル化合物が得られると報告している。



以上の結果に基づき、四塩化チタンの存在下で α,β -不飽和カルボニル化合物にケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールを作用させればマイケル付加反応が進行し、 δ -ケトエステルが得られるものと考え以下の反応を試みた。

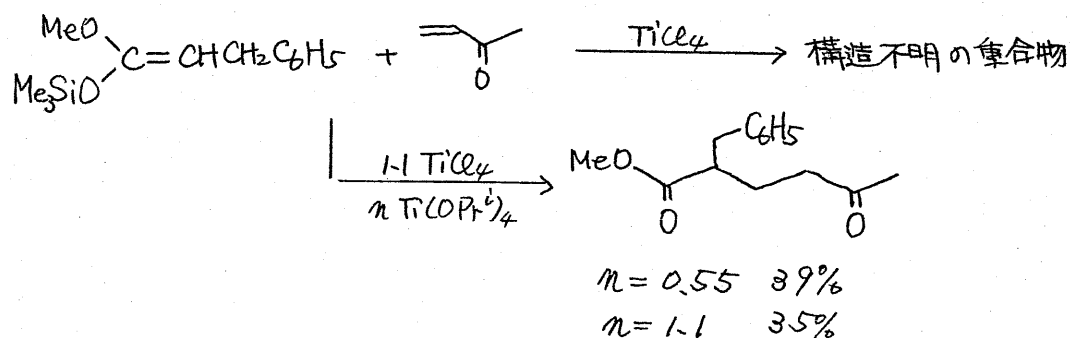
ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとしてベンジルケテンメチル トリメチルシリル アセタールを、 α,β -不飽和カルボニル化合物としてカルコンを還元反応を検討した。すなわち、カルコンの塩化メチレン溶液に -78°C で四塩化チタンを加え、さらにベンジルケテンメチル トリメチルシリル アセタールの塩化メチレン溶液を滴加し、時間反応させたところ、

目的とするメチル 2-ベンジル-3,5-ジフェニル-5-オキソペンタノエート(1)が90%の収率で得られた。



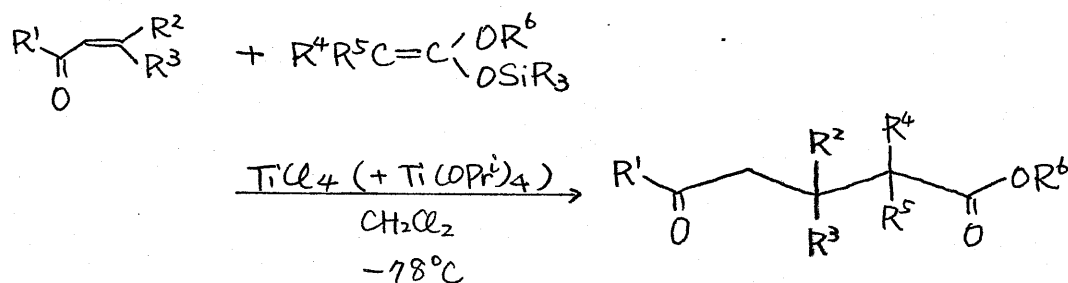
同様な条件下で種々のケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとカルコンあるいはメシケルオキシドとの反応を試みたところ、対応するδ-ケトエステルが得られることが明らかになった。

しかし、メチルビニルケトンを用いた場合は目的とするδ-ケトエステルはまったく得られず、構造不明な重合物が得られるのみであった。これはメチルビニルケトンが酸に対して不安定であるためマイケル反応に優先して自己重合反応が進行するためと考えられる。そこで、α,β-不飽和ケトンの活性化剤として用いる四塩化チタンの酸性度を下げるにより重合反応を抑えることができると考え、四塩化チタンとテトライソプロポキシチタンの両者を併用し反応を検討した。すなわち、四塩化チタンに併しテトライソプロポキシチタンを0.5倍モルあるいは当モル用い、同様にメチルビニルケトンとベンジルケテン メチル トリメチルシリル アセタールとの反応を試みたところ、目的とするメチル 2-ベンジル-5-オキソヘキサノエート(2)がそれぞれ39%、35%の収率で得られた。



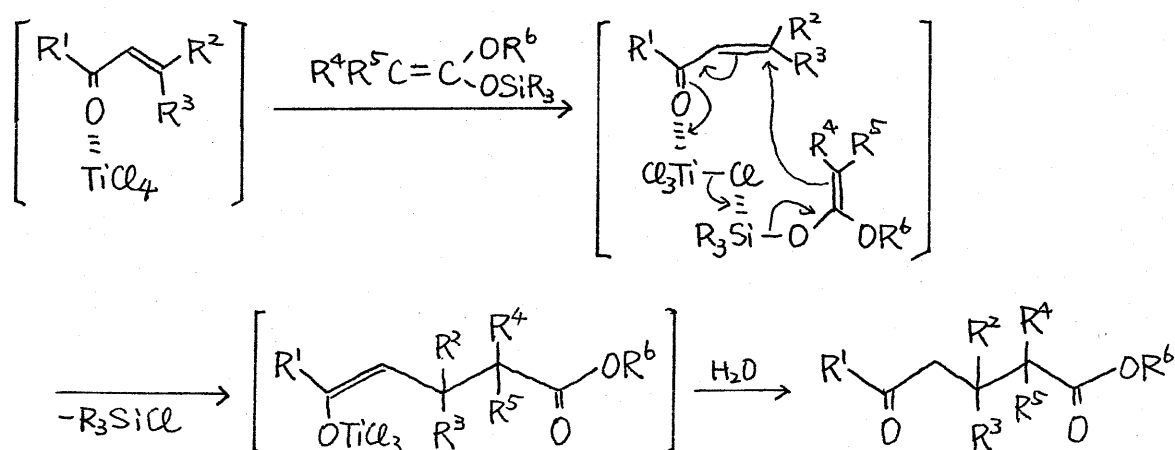
同様にシクロヘキサノンをマイケル受容体として用いた場合も、四塩化チタンおよびテトライソプロポキシチタンを併用すると対応するマイケル付加生成物が収率よく得られることが分った。これらの結果を表- (I) に示す。

表- (I)



マイケル受容体 (1.0 mmol)	ヒテン アセタール (1.1 mmol)	TiCl ₄ (mmol)	Ti(OPr ⁱ) ₄ (mmol)	反応時間 (時間)	収率(%)
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	—	3	90
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	—	5	定量的
	$\text{CH}_2=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_2\text{Bu}^t \end{array}$	1.1	—	3	98
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	—	3	72
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	—	3	0
		1.1	0.55	3	39
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	0.55	3	82
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	0.55	3	74
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1.1	0.55	3	82

以上述べたケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールと α,β -不飽和カルボニル化合物との反応は下式に示すような経路を經由して進行しているものと考えられる。すなわち、 α,β -不飽和カルボニル化合物と四塩化チタンとの配位化合物(3)では β 炭素の親電子性が増大しているので求核試剤であるケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールが攻撃して中間にエノールチタン(4)を生成する。(4)は後処理により加水分解され対応する δ -ケトエステル(5)を与える。

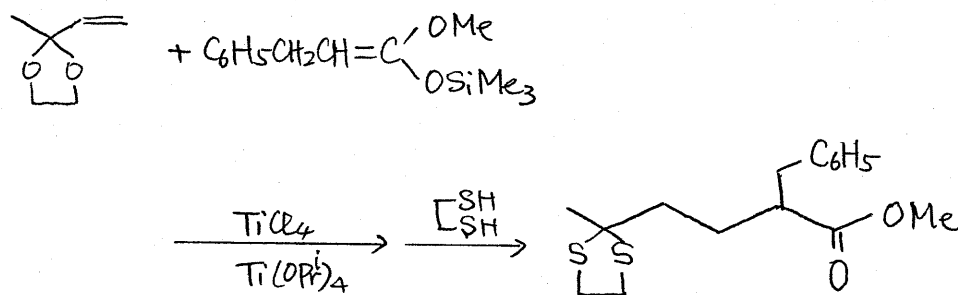


さらに、第1節および第3節で述べたようにカルボニル化合物のアセタールも四塩化チタンによって活性化され、各種求核試剤と容易に反応する事実に着目し、次にケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールと α,β -不飽和カルボニル化合物のアセタールとの反応を試みた。

ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールを α,β -不飽和カルボニル化合物のアセタールとしてメチルビニルケトン エチレン アセタールを選び以下反応を検討した。すなわち、テトライソプロポキシチタンの塩化メチレン溶液に四塩化チタンを加え、さらにベンジルケテン メチル トリメチルシリル アセタールとメチルビニルケトン エチレン アセタールの塩化メチレン混合溶液を滴加し3時間攪拌した後、水で反応溶液を処理したところ、反応系が複雑になり、目的とするメチル 2-ベンジル-5-オキソペンタノエートを単離精製できなかった。そこで次に、同様な条件下で反応した後反応液

を水で処理する付りにエタンジカオールで処理したところ、目的とするメチル 2-ベンジル-5-オキソペンタノエートのカルボニル基がエチレンアセタール化されたメチル 2-ベンジル-5-オキソペンタノエート エチレンアセタール (6) が得られることが分った。すなわち、テトライソプロポキシシタンの塩化メチレン溶液に四塩化チタンを加え、さらにベンジルケテンメチル トリメチルシリル アセタールとメチルビニルケトン エチレン アセタールの塩化メチレン溶液を滴加し3時間攪拌した後エタンジカオールを加え1夜放置したところ、用いた四塩化チタンおよびテトライソプロポキシシタンの量により表- (II) に示すように目的物 (6) の収率が変化し、四塩化チタンを1.1 倍モル量、テトライソプロポキシシタンを0.55 倍モル量用いた場合に最もよい結果が得られた。

表- (II)

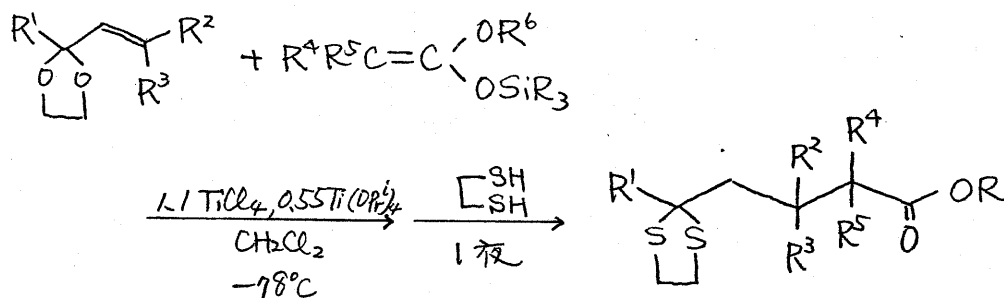


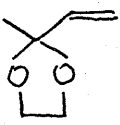

四塩化チタン	テトライソプロポキシシタン	収率 (%)
1.1	0.55	62
1.1	1.1	55
2.0	2.0	57

さらに、同様な条件下でメチルビニルケトン エチレン アセタールおよびシクロヘキセンエチレンアセタールとケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとの反応を試みたところ、表- (III) に示すように対応するケトエス

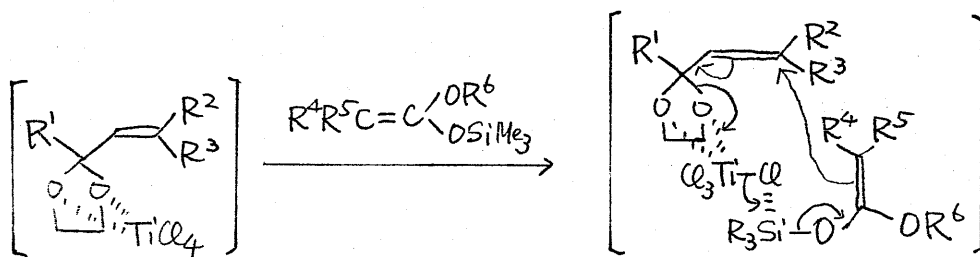
テイル エチレン ケオアセタールが好収率で得られた。

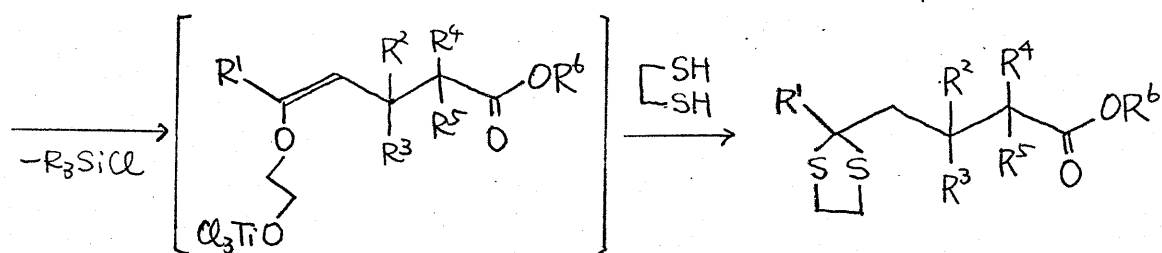
表-(III)



アセタール	ケテン アセタール	反応時間 (時間)	収率 (%)
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	3	62
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	3	90
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1	96
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{OMe} \\ \text{OSiMe}_3 \end{array}$	1	93

以上述べたよ、 β -不飽和カルボニル化合物に対するケテン アルキル トリ
アルキルシリル アセタールのマイケル付加反応は、マイケル受容体として、 β -不飽和カルボニル化合物を用いた場合と同様に下式に示すような経路を経て
進行しているものと考えられる。





以上述べてきたようにケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールは四塩化チタンの存在下、 α, β -不飽和カルボニル化合物あるいはこれらのアセタールと緩やかな条件下で容易に反応し、対応する δ -ケトエステルあるいは δ -ケトエステル エチレン チオアセタールを高収率で与えることが明らかになった。

従来、 δ -ケトエステルは塩基性条件下におけるカルボニル化合物の α, β -不飽和エステルに対するマイケル付加反応によって合成するのが一般的であり、比較的苛酷な反応条件を必要とし、目的物の収率も必ずしもよくないとされている。³¹⁾ また、 α, β -不飽和カルボニル化合物に対するエステルエノールのマイケル付加反応はマロン酸ジエステルなどいわゆる活性メチレン化合物を用いる例が知られているに過ぎない。³²⁾ しかし、ここで述べた反応によれば緩やかな条件下で対応する δ -ケトエステルが得られることなど従来の方法に比べ優れた反応と考えられる。さらに、従来マイケル受容体として用いられることのなかった α, β -不飽和カルボニル化合物のアセタールを用いてもマイケル型付加反応が進行することも一つの特徴である。

第3章 スズ塩およびマグネシウム塩を用いる酸化反応

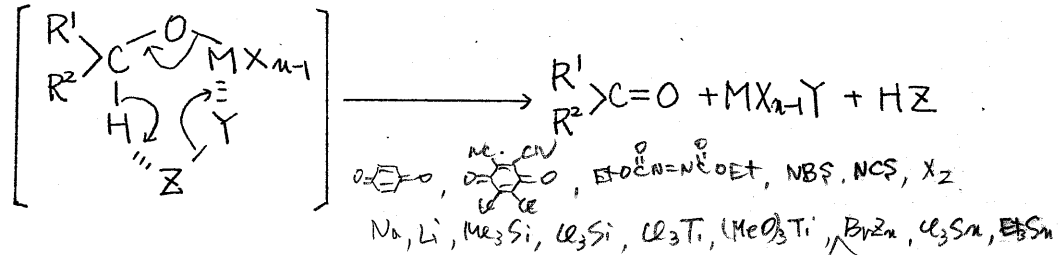
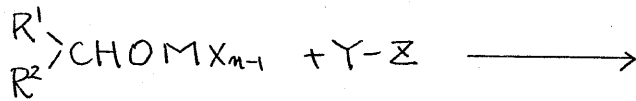
第1節 トリアルキルスズ塩を用いる酸化反応 — アルコールの新しい酸化反応 —

アルコールを酸化し対応するアルデヒドあるいはケトンを選択的に得る方法は基本的かつ重要な有機合成反応の一つであり、近年に至るまで数多くの研究がなされている。それらのなかでトリイソプロポキシアルミニウムを用いる (Oppenauer 酸化³³⁾、三酸化クロム-酢酸錯体を用いる Jones 酸化³⁴⁾、三酸化クロム-ポリジン錯体を用いる Collins 酸化³⁵⁾、ジシクロヘキシルカルボジイミド-ジメチルスルホキシドを用いる Hoffatt の方法³⁶⁾、ジメチルスルフィド-塩素または *N*-クロロコハク酸イミドを用いる Corey の方法³⁷⁾などが一般に利用されているアルコールの酸化方法である。しかし、これらの方法にもそれぞれいくつかの問題点が残されており、さらに優れた新しい酸化反応の開発が望まれているのが現状である。

他に PCC ($C_6H_5NHClO_2$)

上述した従来の酸化反応の問題点としては、たとえば目的とするアルデヒドがさらに酸化されカルボン酸が副生すること、炭素-炭素二重結合が酸化されたり異性化するなどの副反応を伴う場合があることなどが挙げられ、このような副反応が目的とするアルデヒドあるいはケトンの収率の低下の原因とされている。そこでこのような副反応を伴わない新しい簡便なアルコールの酸化反応の開発を目的として、以下検討した。

まず、アルコールをその金属塩に誘導し、その金属原子(M)に強力な親和性をもつ基(Y)およびハイドライドに親和性のある基(Z)をもつ酸化剤(Y-Z)を作用させれば次式に示すような6員環状の配位を経て酸化反応が進行し、対応するアルデヒドあるいはケトンが得られるものと考え、金属塩と酸化剤との組み合わせについて検討した。



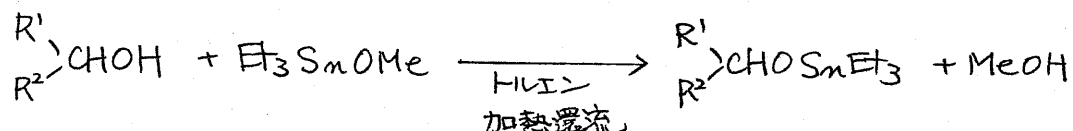
シンナムアルコールをモデルのアルコールとして選り、ナトリウム、リチウム、トリメチルシリル、トリクロロシリル、トリクロロチタン、トリアルコキシチタン、臭化亜鉛、トリクロロスズ、トリエチルスズの各々の塩に導き、酸化剤としてキノン、ジクロロジシアノキノン、ジエチルアゾジカルボキシレート、*N*-ブロモコハク酸イミド、*N*-クロロコハク酸イミド、*N*-ブロモアセトアミド、塩素、臭素、ヨウ素などを選び、それぞれの組み合わせについて酸化反応を試みたところ、金属塩としてトリエチルスズ塩を、酸化剤として臭素を用いた場合³⁸⁾に最もよい収率で目的とするシンナムアルデヒドが得られることが分った。

そこで、この組み合わせによるアルコールの酸化反応について詳細に条件検討を行なうことにし、まずアルコールのトリエチルスズ塩の合成、単離精製について検討を試みた。Mack³⁹⁾やShostakovskii⁴⁰⁾はトリアルキルスズメトキシドと各種アルコールを無溶媒で加熱することにより対応するトリアルキルスズアルコキシドが得られると報告しているが、大量の反応物を用いなければよい収率で目的のカルボニル化合物が得られないことが述べられており、実験室で利用できる反応とはいえないものである。そこで溶媒としてトルエンを用い、生成するメタノールをトルエンとの共沸混合物として留去すれば、目的のトリアルキルスズアルコキシドが得られるものと考え、以下の実験を行なった。すなわち、アルコールとしてベンジルアルコールを選り、1.2倍モル量のトリエチルスズメトキシドとともにトルエン中9時間加熱し、同時に生成するメタノールを共沸混合物として留去した後、減圧下蒸留精製したところ、目的とす

るトリエチルスズベンジルオキシドが78%の収率で得られた。

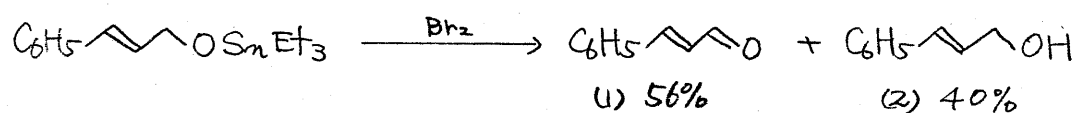
同様な条件下で各種アルコールとトリエチルスズメトキシドをトルエン中で加熱還流したところ、対応するトリエチルスズアルコキシドが好収率で得られた。その結果を表- (I) に示す。

表- (I)

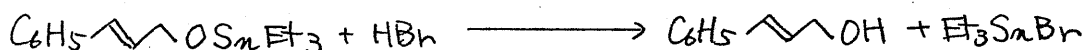


アルコール	反応時間(時間)	単離収率(%)
ゲラニオール	8	92
シンナミルアルコール	2	84
(E)-2-ヘキセン-1-オール	14	78
ピペロニルアルコール	6	86
ベンジルアルコール	9	78
1-フェニルエタノール	5	78
2-オクタノール	4	86

上述したようにして得られたトリエチルスズアルコキシドの酸化反応について、トリエチルスズシンナミルオキシドをモデル化合物として選り詳細に検討した。おなわち、トリエチルスズシンナミルオキシドのテトラヒドロフラン溶液に臭素を作用させたところ、目的とするシンナムアルデヒド (1) が56%の収率で得られるとともに出発原料のスズ塩が分解して生成したと考えられるシンナミルアルコール (2) が40%の収率で得られた。

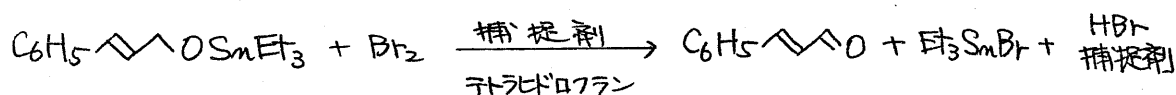


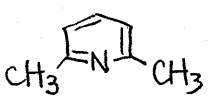
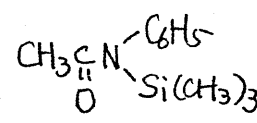
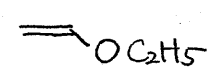
このように酸化反応が十分進行せずアルコールが副生するのは、酸化反応が進行するとともに生成する臭化水素によってトリエチルスズシンナミルオキシドが分解するためと考えられる。



そこで次に、酸化反応が進行すると同時に副生する臭化水素の捕捉剤を添加することを検討した。臭化水素捕捉剤としてトリエチルスズメトキシド、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、N-フェニル-N-トリメチルシリルアセトアミドおよびエチルビニルエーテルを選ぶ。それぞれの捕捉剤の共存下で臭素によるトリエチルスズシンナミルオキシドの酸化反応を試みたところ、トリエチルスズメトキシドを用いた場合に最もよい結果を与えることを見出した。その結果を表- (II) に示す。

表- (II)

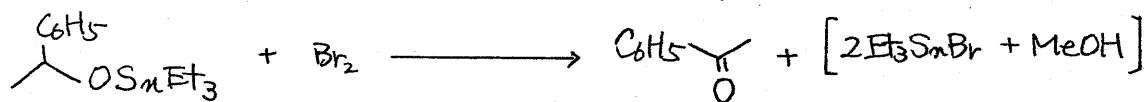


捕捉剤	収率 (%) [*]	捕捉剤	収率 (%) [*]
Et ₃ SnOMe	82	K ₂ CO ₃	33
	47		Trace
NaH	43		trace

* ガスクロマトグラフィーによる定量

さらに、この酸化反応における溶媒効果についてトリエチルスズアルコキシドとしてトリエチルスズ 1-フェニルエトキシドを選び検討したところ、表- (Ⅲ) に示すようにテトラヒドロフランがよい溶媒であることが分った。

表- (Ⅲ)

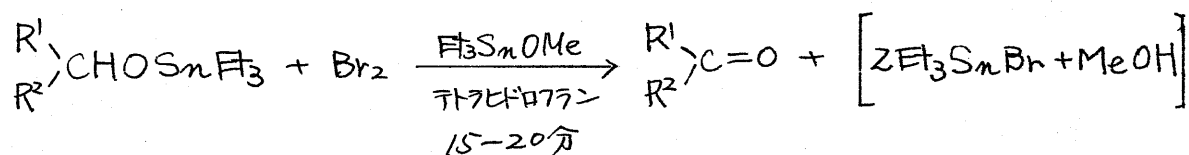


溶媒	収率 (%) [*]
テトラヒドロフラン	78
ジクロロメタン	70
ベンゼン	66

* ガスクロマトグラフィーによる定量

以上述べてきたようにトリエチルスズアルコキシドのテトラヒドロフラン溶液に臭化水素捕捉剤としてトリエチルスズメトキシドの存在下、室温で臭素のテトラヒドロフラン溶液を滴加すると最もよい結果が得られることが分った。この結果に基づき、種々のトリエチルスズアルコキシドの酸化反応を試みたところ、対応するアルデヒドあるいはケトンが好収率で得られた。その結果を表- (Ⅳ) に示す。

表- (Ⅳ)

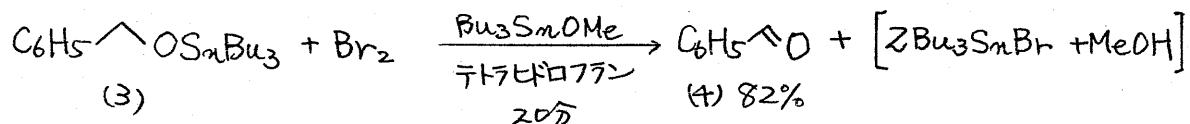


アルコール	収率 (%)
ゲラニオール	94 ^{a)}
シンナミルアルコール	92 ^{b)}

(E)-2-ヘキセン-1-オール	71%	アルコール	} 91%
ピペロニルアルコール	96%	アリールアルコール	
ベンジルアルコール	81%	ベンジルアルコール	
1-フェニルエタノール	79%	二級アルコール	
2-オクタノール	85%	一級アルコール	

a) 単離収率 b) ガスクロマトグラフィーによる定量

同様にして、ビス(トリブチルスズ)オキシドとアルコールから容易に合成されるトリブチルスズアルコキシドも、臭化水素捕捉剤としてトリブチルスズメトキシドの存在下、臭素と反応しアルコールの酸化が進行することも分った。例えば、トリブチルスズベンジルオキシド(3)にトリブチルスズメトキシドの存在下で臭素を作用させるとベンズアルデヒド(4)が82%の収率で得られた。

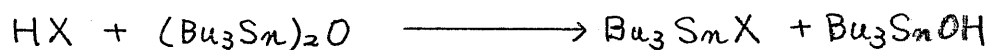
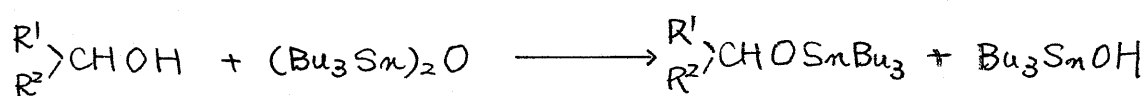


以上述べたように、アルコールをトリアルキルスズ塩に誘導した後、トリアルキルスズメトキシドの存在下で臭素を作用させるとアルコールの酸化反応が進行し、対応するアルデヒドあるいはケトンが好収率で得られることが明らかになった。この反応で用いるトリアルキルスズアルコキシドおよび臭化水素捕捉剤であるトリアルキルスズメトキシドはともに弱塩基性物質であり、また臭素溶液の滴下と同時に臭素特有の色が消滅し、滴下終了と同時に反応が完結するなど短時間(15~20分)で反応が完結すること、エラニゲラニオールの酸化の場合、一般の酸化反応でしばしば生成する副生成物たとえば目的のゲラニールがエラニに酸化されたゲラニル酸、二重結合の異性化によって生ずるネラルなどが単離されないなど数多くの優れた特徴をもつ酸化反応であり、アルコールの酸化反応として有効に利用できるものと考えられる。

第2節 ビス(トリアルキルスズ)オキシドを用いるアルコールの酸化

前節で述べたように、トリアルキルスズアルコキシドにトリアルキルスズメトキシドの存在下で臭素を作用させるとアルコールの酸化が進行し、対応するアルデヒドあるいはケトンが好収率で得られることが明らかになった。しかし、この酸化反応は次の二段階を経由している。すなわち、(1) アルコールとトリアルキルスズメトキシドあるいはビス(トリアルキルスズ)オキシドからトリアルキルスズアルコキシドを合成する段階と(2) トリアルキルスズメトキシド存在下でのトリアルキルスズアルコキシドと臭素との反応の段階である。そこで前述したトリアルキルスズ誘導体の特徴的性質を利用し、より簡便な、1段階でアルコールを酸化する反応の開発を目的として以下の検討を試みた。

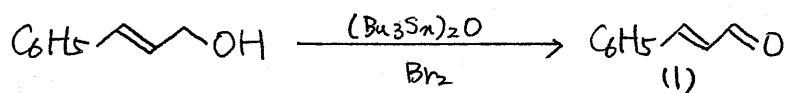
ビス(トリブチルスズ)オキシドはアルコールと反応し、対応するトリブチルスズアルコキシドおよびトリブチルスズヒドロキシドを与えることが知られている。⁴¹⁾ また、ビス(トリエチルスズ)オキシドはハロゲン化水素と容易に反応し、ハロゲン化トリエチルスズおよびトリエチルスズヒドロキシドが生成することが知られており、⁴²⁾ このことからビス(トリブチルスズ)オキシドも同様にハロゲン化水素と容易に反応することが類推される。



そこで、アルコールにビス(トリブチルスズ)オキシドを作用させた後、中間に生成するトリブチルスズアルコキシドを単離することなく臭素を作用させるとアルコールの酸化反応が進行し、反応の進行と同時に生ずる臭化水素はビス(トリブチルスズ)オキシドによって捕捉され、目的とするアルデヒドあるいはケトンが得られるものと考えられる。まずアルコールとしてシンナミルアルコールを選び、等モル量のビス(トリブチルスズ)オキシドとのテトラヒドロフラン混合溶液を30分攪拌した後等モル量の臭素を作用させたところ、目

的とするシナムアルデヒド (I) が84%の収率で得られた。そこでこの反応における溶媒効果について検討したところ、トリアルキルスズアルコキシドを経由するアルコールの酸化反応と類似の傾向を示し、テトラヒドロフランがよい溶媒であることが分った。その結果を表- (I) に示す。

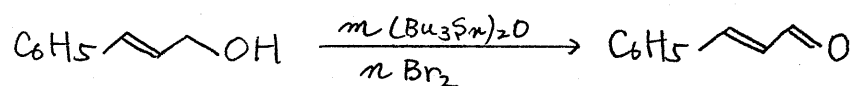
表- (I)



溶媒	収率 (%)
THF	84
CH ₂ Cl ₂	53
C ₆ H ₆	47

次に、アルコール、ビス(トリブチルスズ)オキシド、臭素の3者のモル比について検討した結果、表- (II) に示すように3者のモル比が収率に大きく影響し、それらのモル比が1:2:1 または1:2:2 のときにより結果が得られることが分った。

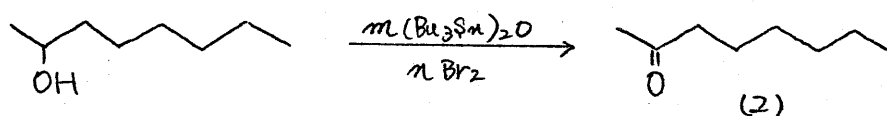
表- (II)



m	n	収率 (%)
1	1	84
2	1	74
2	2	85

しかし、アルコールとして2-オクタールを選び、等モル量のビス(トリ

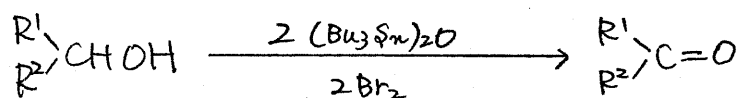
ブチルスズ)オキシド存在下で等モル量の臭素を作用させたところ、目的の2-オクタノン(2)は60%の収率で得られるのみであった。そこで、アルコール、ビス(トリブチルスズ)オキシド、臭素の3者のモル比を1:2:2にしたところ2-オクタノン(2)が90%の収率で得られた。以上の結果から3者のモル比が1:2:2のとき最もよい結果が得られることが明らかになった。



m	n	
1	1	60%
2	2	90%

このように、アルコールと2倍モル量のビス(トリブチルスズ)オキシドのテトラヒドロフラン混合溶液を30分攪拌した後、引き続き2倍モル量の臭素を作用させると、目的のアルデヒドあるいはケトンが収率よく得られることが分かったので、次にこの反応条件下での各種アルコールの酸化を試み、表-Ⅲ)に示すような結果を得た。

表-Ⅲ)



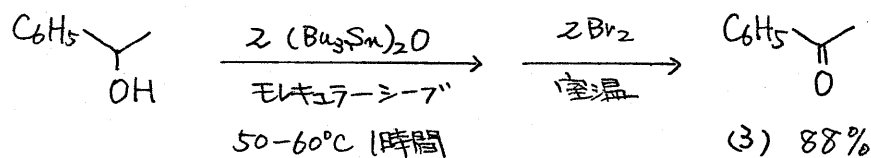
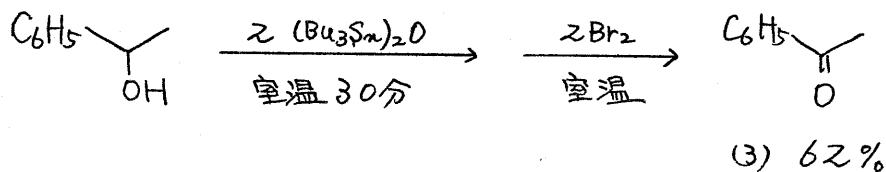
アルコール	収率(%)
シンナミルアルコール	85 ^{a)}
2-オクタノール	90 ^{a)}
(E)-2-ヘキセン-1-オール	81 ^{a)}
ベンジルアルコール	89 ^{a)}
ピペロニルアルコール	83 ^{b)}

アリルアルコール
ベンジルアルコール
ニ級アルコール
ステロイドアルコール
一級アルコール X

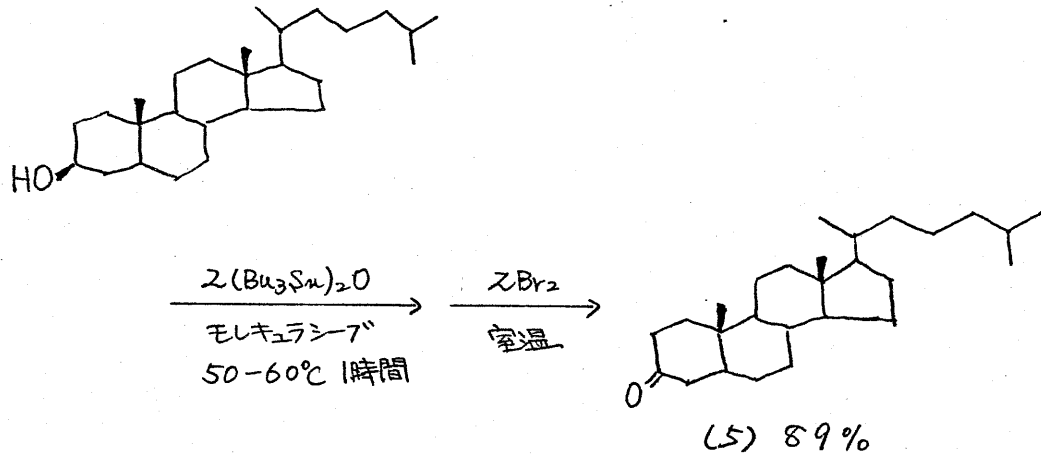
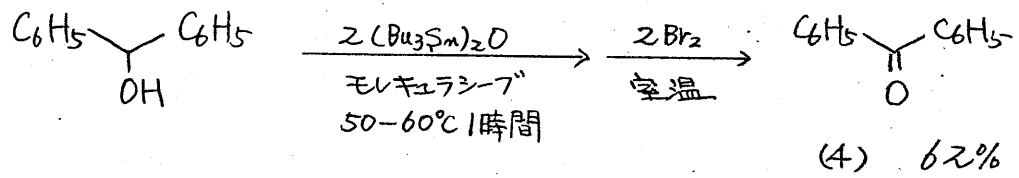
a) ガスクロマトグラフィーによる収率 b) 単離収率

同様な条件下で1-フェニルエタノールの酸化を試みたところ、目的とするアセトフェノンの収率は62%であった。これはアルコールの置換基がかさだかく、その立体障害によりビス(トリブチルスズ)オキシドとの反応が不十分であり第1段目の収率が悪いためと考え、アルコールとビス(トリブチルスズ)オキシドとの反応の反応率を向上させることを検討した。

前述したようにアルコールとビス(トリブチルスズ)オキシドとの反応によりトリブチルスズアルコキシドおよびトリブチルスズヒドロキシドが生成するが、ここで生成するトリブチルスズヒドロキシドは2分子から脱水してビス(トリブチルスズ)オキシドを与えることが知られている。⁴³⁾ そこで脱水剤を共存させることによりトリブチルスズアルコキシドの生成率を向上させることが出来るものと考え、脱水剤としてモレキュラーシーブを用い、反応を検討した。すなわち、1-フェニルエタノールと2倍モル量のビス(トリブチルスズ)オキシドのテトラヒドロフラン混合溶液をモレキュラーシーブ⁴⁴⁾の存在下で50-60℃に1時間加熱した後、室温で2倍モル量の臭素のテトラヒドロフラン溶液を滴加したところ、目的とするアセトフェノン(3)の収率は向上し、88%の収率で得られた。



同様に、ベンズヒドロール-3β-コレステロールも容易に酸化されそれぞれ対応するベンゾフェノン(4)、3-コレステロン(5)がそれぞれ62%、89%の収率で得られた。

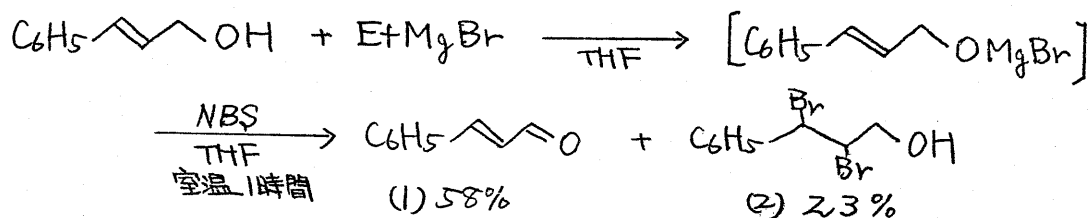


以上述べた臭素およびビス(トリブチルスズ)オキシドを用いるアルコールの酸化反応は中間に生成するトリブチルスズアルコキシドを単離することなく1段階の反応で進行する反応であり、簡便かつ有用なアルコールの酸化反応の1つであると考えられる。

第3節 臭化マグネシウムアルコキシドを経由するアルコールの酸化、 ケトン類の合成

第1節で述べたように、アルコールをトリアルキルスズ塩に誘導したのち臭素を作用させるとアルコールの酸化反応が円滑に進行し、対応するアルデヒドあるいはケトンが好収率で得られることが明らかになった。この反応ではスズ原子に対する臭素原子の親和力が反応の推進力の1つになっているものと考えられる。そこで、さらにより簡便なアルコールの酸化法を確立するために、他の金属アルコキシドと各種の酸化剤との組み合わせについて検討を加えた。

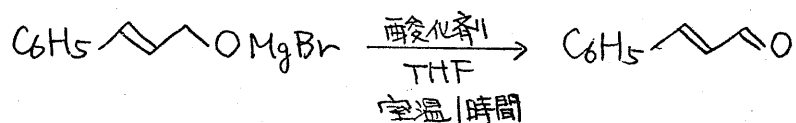
アルコールとしてシンナミルアルコールを選び、その金属塩を各種合成し、種々の酸化剤によりアルコールの酸化を試みたところ、金属アルコキシドとして臭化アルコキシマグネシウムを、酸化剤として2.4倍モル量のN-ブロモコハク酸イミド(NBS)を用いた場合にもっともよい結果が得られることが分かった。すなわち、1.2倍モル量の臭化エチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液にシンナミルアルコールを滴加した後、2.4倍モル量のNBSを加え、1時間攪拌したところ、目的とするシンナムアルデヒド(1)が58%の収率で得られた。しかし、同時に二重結合に臭素が付加した2,3-ジブromo-3-フェニルプロパ-1-ール(2)が23%の収率で副生していることも明らかになった。



そこで、このような副生成物(2)の生成を抑え、目的とするシンナムアルデヒド(1)の収率を向上させるため、NBSの類縁化合物であるN-クロロコハク酸イミド(NCS)およびN-ブromoアセトアミド(NBA)、さらに類似の酸化剤であるオ-ブチルハイポクロリトを酸化剤として2.4倍モル量用いたところ、表-Ⅰに示すような結果が得られ、NCSが最もよい酸化剤である

ことが分った。

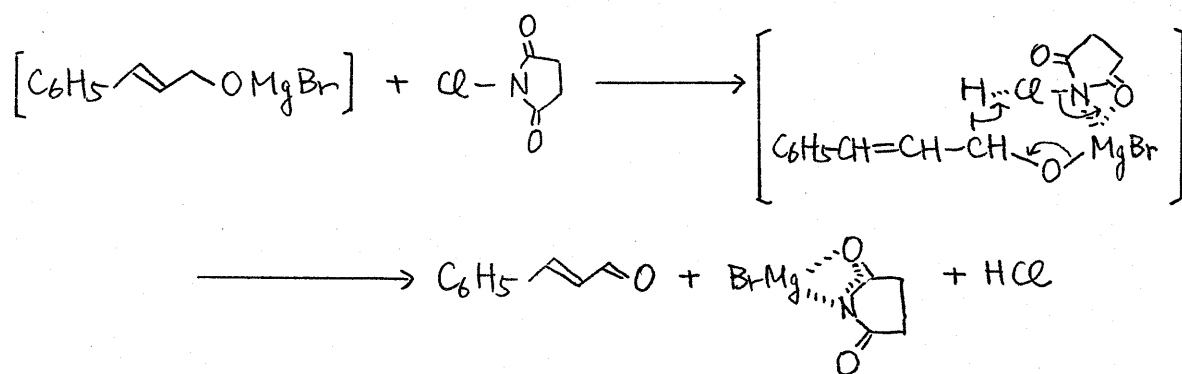
表-(I)



酸化剤	収率 (%) [*]
NBS	58
NCS	69
NBA	65
<i>t</i> -BuOCl	36

* ガスクロマトグラフィーによる収率

このように、NCS を酸化剤として用いた場合、最もよい結果が得られることが明らかになったが、この反応は下式に示すような反応経路を経て進行しているものと考えられ、反応の進行と同時に塩化水素が生成することが予想される。

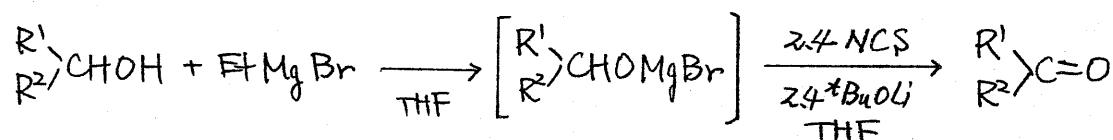


ここで生成する塩化水素は出発原料である臭化マグネシウムシンナミルオキシドを分解することが考えられるので、次に塩化水素捕捉剤について検討した。塩化水素捕捉剤として 2.4 倍モル量の水素化ナトリウム、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、リチウムオーブトキシドを用いたところ、目的のシンナムアルデヒドはそれぞれ 49%、20%、98% の収率で得られ、リチウム

オーブトキシドを用いると、ほぼ定量的にシンナムアルデヒドが得られるという好結果が得られた。

そこで、各種アルコールを臭化マグネシウム塩に誘導した後、2.4倍モル量のリチウムオーブトキシド存在下で2.4倍モル量のNCSを作用させたところ、対応するアルデヒドあるいはケトンが表-(II)に示すような収率で得られた。

表-(II)



アルコール	収率 (%)
ベンジルアルコール	94 ^{a)}
p-ニトロベンジルアルコール	64 ^{b)}
ベンズヒドロール	99 ^{b)}
(E)-2-ヘキセン-1-オール	59 ^{a)}
シンナミルアルコール	98 ^{a)}
フルフリルアルコール	55 ^{a)}
シクロヘキサ-1-オール	80 ^{a)}
2-オクタ-1-オール	92 ^{a)}
1-オクタ-1-オール	76 ^{a)}

OK (ベンジルアルコール、アリルアルコールは収率やや低い)
ニ級アルコール
一級アルコール

HCE captan

tBuOLi

↓

tBuOMgBr

収率向上

しかし、

Ph-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH の場合 34%

a) ガスクロマトグラフィーによる収率

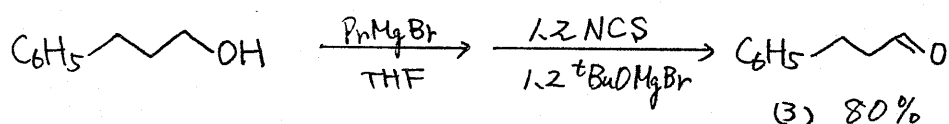
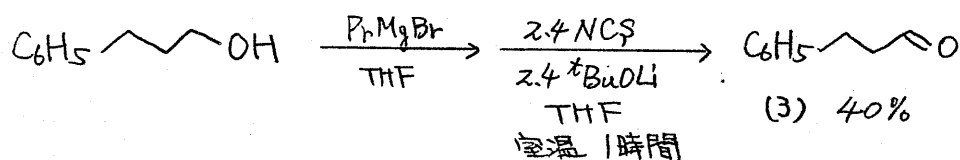
b) 単離収率

酸化剤 MCPBA 74%

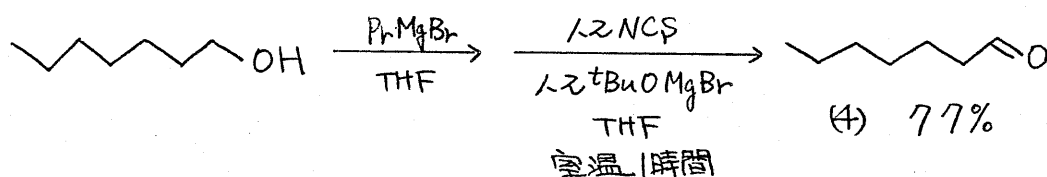
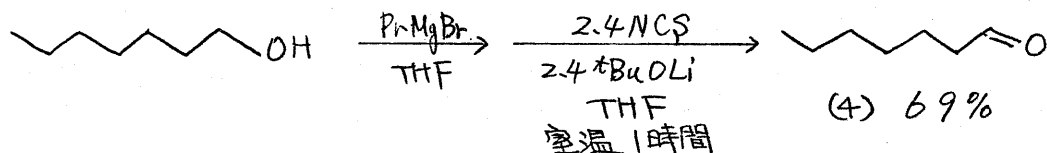
PhI(OAc)₂ 76%tNCO₂ 89%

さらに、同様な条件下で3-フェニルプロパ-1-オールの酸化を試みたところ、目的とする3-フェニルプロパ-1-オール(3)は40%の低収率で得られるのみであった。そこで、収率の向上をはかるために用いる塩化水素捕捉剤の種類およびNCSのモル量について再検討したところ、第2アルコール、アリルアルコールの場合には2.4倍モル量のリチウムオーブトキシドとNCSを用いると好結果を与えるのに併し、第1アルコールの場合には塩化水素捕捉剤として1.2倍モ

ル量の臭化オーグトキシマグネシウムの存在下で 1.2 倍モル量の NCS を用い
酸化すると収率が向上し、80% の収率で 3-フェニルプロパナール (3) が得
られることが明らかになった。



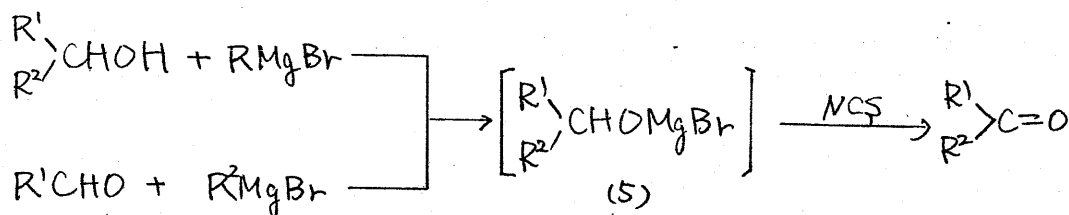
同様にアルコールとして 1-ヘプタノールを用いた場合も、目的のヘプタナ
ール (4) の収率が向上することも分った。



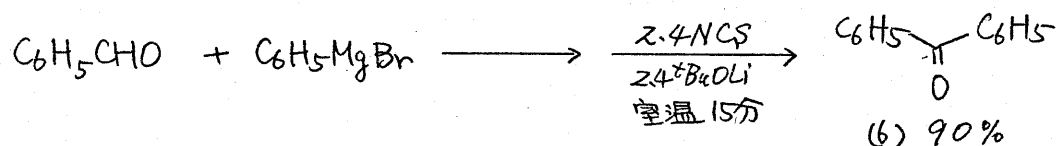
以上述べたように、各種アルコールを臭化アルコキシマグネシウムに誘導し
た後、リチウムオーグトキシドあるいは臭化オーグトキシマグネシウムの存在
下で NCS を作用させるとアルコールの酸化反応が進行し、対応するアルデヒ
ドあるいはケトンが好収率で得られることが明らかになった。

ここで、このアルコールの酸化反応の中間体である臭化アルコキシマグネシ
ウム (5) に着目すると、(5) はアルデヒドとグリニヤール試薬から容易に合成
できることはよく知られている。そこでアルデヒドとグリニヤール試薬との反
応により臭化アルコキシマグネシウム (5) を合成し、引き続き上述した酸化反
応を適用すれば、アルデヒドとグリニヤール試薬すなわちハロゲン化アルキル

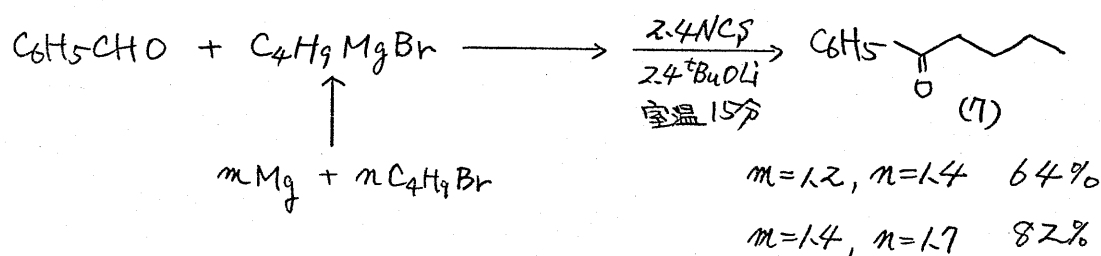
を出発物質とする新しいケトン合成法になるものと考え以下検討した。



グリニヤール試薬として臭化フェニルマグネシウムを選び、ベンズアルデヒドの反応を試みた。すなわち、1.2倍モル量のマグネシウムと1.4倍モル量の臭化フェニルから合成した臭化フェニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液にベンズアルデヒドを滴加し、引き続き別途調製した2.4倍モル量のリチウムオーボトキシドを加えた後、2.4倍モル量のNCSで酸化したところ、目的とするベンゾフェノン(6)が90%の収率で得られた。

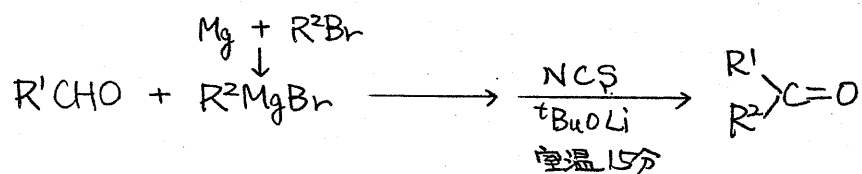


しかし、1.2倍モル量のマグネシウムおよび1.4倍モル量の臭化n-ブチルから臭化n-ブチルマグネシウムを合成しベンズアルデヒドを作用させた後、以下同様に反応させたところ、目的の1-フェニル-1-ペンタノン(7)が64%の収率で得られ、原料のベンズアルデヒドが10%回収された。これは、臭化n-ブチルマグネシウムを合成する際の収率が低いためと考えられる。そこで、エラに過剰量にあたる1.4倍モル量のマグネシウムと1.7倍モル量の臭化n-ブチルとからグリニヤール試薬を合成し、同様に反応したところ、1-フェニル-1-ペンタノン(7)が82%の収率で得られ、ベンズアルデヒドは回収されなかった。



同様に各種リトン類の合成を試みたところ、目的とするリトンが収率よく得られることが分った。その結果を表- (Ⅲ) に示す。

表- (Ⅲ)



アルデヒド	グリニャール試薬*	収率(%)
C_6H_5CHO	C_6H_5MgBr	90
	C_4H_9MgBr	82
	$C_6H_5CH_2CH_2MgBr$	81
$C_6H_5CH_2CH_2CHO$	C_6H_5MgBr	78
	C_4H_9MgBr	84
	$C_6H_5CH_2CH_2MgBr$	77
$CH_3(CH_2)_5CHO$	C_6H_5MgBr	78
	C_4H_9MgBr	78
$C_6H_5CH=CHCHO$	C_6H_5MgBr	83
	C_4H_9MgBr	67
$CH_3(CH_2)_2CH=CHCHO$	C_6H_5MgBr	59
	C_4H_9MgBr	55
	$C_6H_5CH_2CH_2MgBr$	76

* グリニャール試薬合成時のアルデヒドに対するマグネシウム-臭化アルキルのモル比

アルデヒド : マグネシウム : 臭化フェニル = 1 : 1.2 : 1.4

アルデヒド : マグネシウム : 臭化ブチル = 1 : 1.4 : 1.7

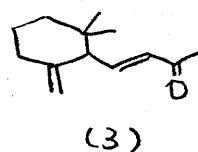
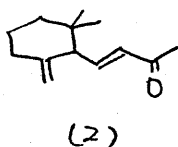
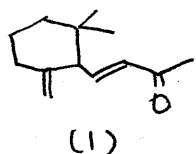
アルデヒド : マグネシウム : 臭化ネオヘキシル = 1 : 1.5 : 1.8

以上述べたように、前述したNCSを用いるアルコールの酸化法を利用することにより、アルデヒドとグリニヤール試薬すなわちハロゲン化アルキルとを出発物質とし、非対称ケトンを含む各種ケトン類を簡便に収率よく合成できることが明らかになった。さらに、アルデヒドとして α,β -不飽和アルデヒドを用いることにより、 α,β -不飽和ケトンも合成できることが分った。

第4章 テルペノイド系香料の合成

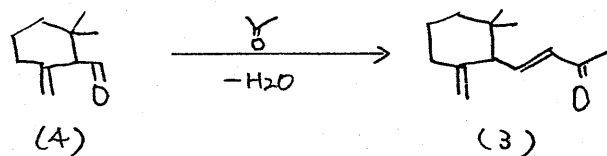
第1節 δ -ヨノンの合成

テルペノイドであるヨノンは香気成分として重要な地位を占めており、 α -ヨノン(1), β -ヨノン(2) および δ -ヨノン(3) の3種の異性体の存



在が知られている。これらのうちで α -および β -ヨノンは δ -ヨノンの環化により比較的容易に合成されているが、従来法によれば δ -ヨノンはほとんど生成しないことが報告されている。さらに、この δ -ヨノンは非共役ジエノンであるため、塩基性条件下あるいは強酸性条件下では共役ジエノンである β -ヨノンに極めて異性化しやすく、そのために δ -ヨノンの合成例⁽⁵⁷⁾は少ない。そこで、この δ -ヨノンを選択的に収率よく得るため、第2章で述べた四塩化チタンを用いる新しい炭素-炭素結合生成反応の1つである向山-林⁽⁵⁸⁾が報告しているシリルエーテルエーテルとメチルオルソホルメートとの反応を利用して合成を試みた。

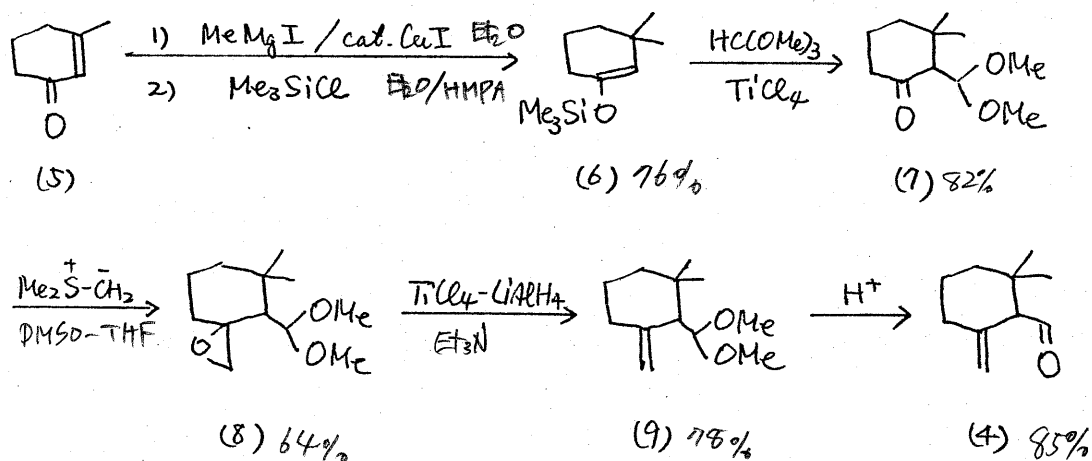
δ -ヨノンの合成前駆体として6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサノカルバルデヒド(δ -シクロシトラール, 4)を選ぶ。これとアセトンとのアルドール縮合を行なえば目的とする δ -ヨノンが得られるものと予想して合



成計画を立て、まず δ -シクロシトラールの合成を試みた。

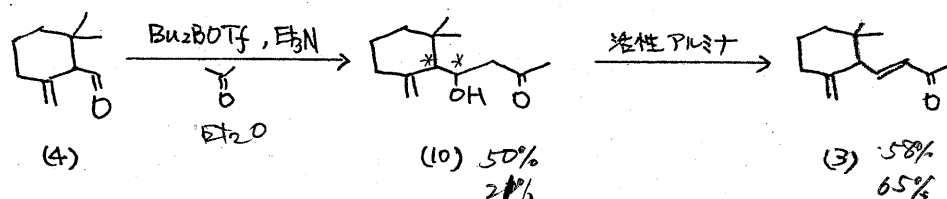
3-メチル-2-シクロヘキサノン(5)にエーテル中 0°C で触媒量のヨウ化第1銅の存在下、ヨウ化メチルマグネシウムを作用させ、引き続きヘキサメ

キルホスホリックトリアミド (HMPA) とトリエチルアミンを加えた後、トリメチルクロロシランを作用させたところ、3,3-ジメチル-1-シクロヘキセニル トリメチルシリル エーテル (6) が76%の収率で得られた。次に塩化メチレン中-78℃で四塩化チタンの存在下メチルオルソホルメートを反応させると、2-ジメトキシメチル-3,3-ジメチルシクロヘキサノン (7) が82%の収率で蒸留単離された。ケトアセタール (7) のカルボニル基をエポキシ化するため、Corey, Chaykovsky⁵⁹⁾ によって報告されているジメチルスルホニウムメチリドを用いる方法を利用した。すなわち、-10℃でジメチルスルホニウムメチリドのジメチルスルホキシド-テトラヒドロフラン混合溶液にケトアセタール (7) のテトラヒドロフラン溶液を滴加し、室温で1時間反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、46%の収率で4-ジメトキシメチル-5,5-ジメチル-1-オキサスピロ[2,5]オクタン (8) が得られた。次に、四塩化チタンと水素化リチウムアルミニウムから調製した低分子価チタン化合物を用いエポキシド (8) を還元すると、6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサニカルバルデヒド ジメチル アセタール (9) が得られ (78%)、これを2N塩酸水溶液で処理するとアセタール部分の加水分解が起り、6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサニカルバルデヒド (4) が85%の収率で得られた。



以上述べてきた反応経路により合成した γ -シクロシトラールとアセトンとのアルドール縮合を一般的な条件下、すなわちアセトン中水素化ナトリウムを用い種々のモル比、温度で反応を試みたところ、 γ -ヨノンの異性体である β -ヨノンが主生成物として得られた。Willham^{5, 6)}も同様に γ -シクロシトラールとアセトンとの縮合を触媒量の水素化ナトリウムの存在下で行なうと β -ヨノンが66%, γ -ヨノンが11%得られ、主生成物が β -ヨノンであることを報告している。これは前述したように γ -ヨノンが塩基性条件下で異性化しやすく、さらに γ -シクロシトラールも塩基性条件下で β -シクロシトラールに異性化しやすいためと考えられる。そこで、 γ -ヨノンを選択的に得るためには中性条件に近い反応条件下で縮合させる必要があるものと考えられる。

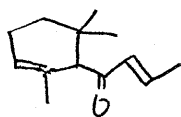
一方、最近向山、井上⁶⁾はジブチルボニルトリフルオロメタンスルホネートとトリエチルアミンを用いるとほぼ中性条件下でアルデヒドとケトンとの交叉アルドール反応が進行することを報告している。そこで、このアルドール反応を利用し、 γ -シクロシトラールとアセトンとの縮合を試みたところ、目的とする、4-(6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-4-ヒドロキシ-2-ブタノン(10)が71%の収率で得られた。このアルドール(10)の脱水条件について種々検討した結果、活性アルミナによる脱水が最もよい結果を与えることが分った。すなわち、アルドール(10)のエーテル溶液に活性アルミナを加え、一夜攪拌したところ、 γ -ヨノン(3)のみが65%の収率で得られた。



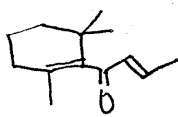
以上ここに述べた反応経路により、比較的入手容易な3-メチレン-2-シクロヘキセノンを出発原料として γ -ヨノンが選択的に収率よく得られることを明らかにした。

第2節 γ -ダマスコンの合成

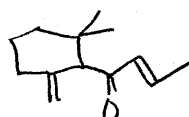
ダマスコンも第1節で述べたヨンと同様に α -ダマスコン(1), β -ダマスコン(2) および γ -ダマスコン(3)の3種の異性体が存在し、さらに γ -ダ



(1)



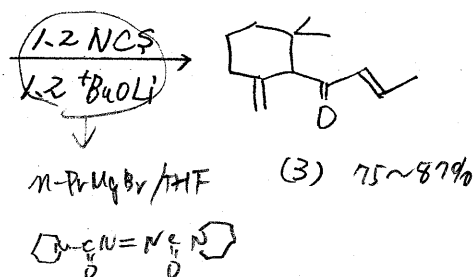
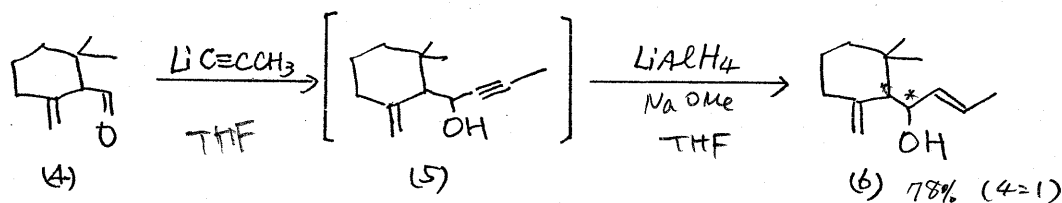
(2)



(3)

マスコンは塩基性条件下あるいは強酸性条件下で β -ダマスコンに異性化しやすいことが指摘されており、 γ -ダマスコンの合成には多くの困難を伴うことが知られている。そこで、第1節で述べた γ -シクロシトラールを出発原料とする γ -ダマスコンの合成を試みた。

すなわち、テトラヒドロフラン中で γ -シクロシトラール(4)にピロセンのリチウム塩を作用させ、生成するプロパギルアルコール(5)を単離することなく引き続き水素化リチウムアルミニウムで還元したところ、1-(6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オール(6)が61%の収率で得られた。アルコール(6)を第3章第3節で述べたアルコールの酸化法を適用し、まずマグネシウム塩に誘導した後、1.2倍モル量のオーボトキシリチウムの存在下、1.2倍モル量のN-クロロコハク酸イミドで酸化したところ、目的の γ -ダマスコン(3)が26%の収率で得られた。

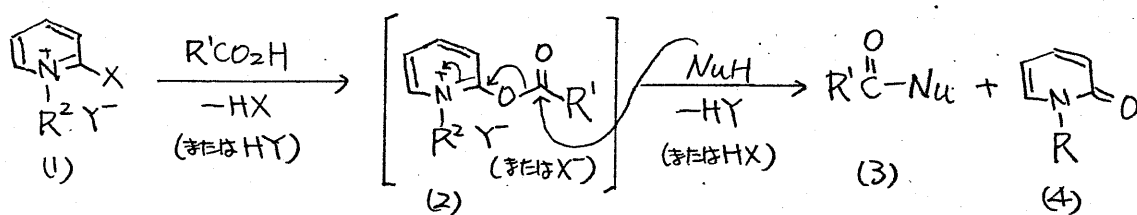


第5章 スーハロピリジニウム塩を用いる新しい縮合反応

第1節 カルボン酸アミドの合成

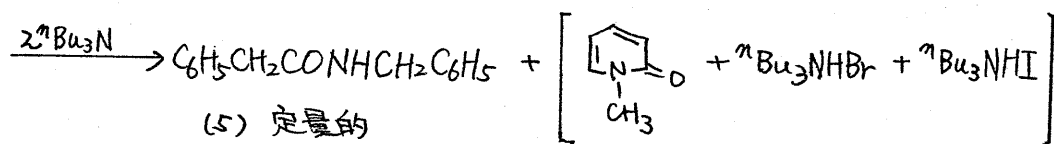
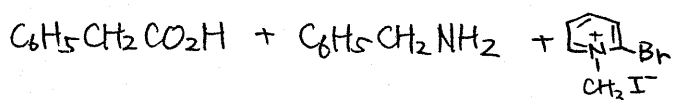
脱水反応は合成化学における重要な反応の一つであり、エステル、アミドを例にとってみても、数多くの研究者によって研究されており、多数の報告があるが、等モル量の反応試剤を用い緩和な条件で収率よく進行する脱水縮合反応についての報告は少ない。例えば、カルボン酸とアミンの脱水縮合生成物であるカルボン酸アミドの合成についても、カルボン酸をまず酸無水物あるいはハロゲン化アシル、活性エステルなどに導いた後アミンを作用させて合成するか、直接カルボン酸とアミンから合成する場合には反応試剤のどちらかを大過剰に用いさらに反応混合液を100℃前後に加熱し、生成する水を除去する方法などが一般的な合成法であり、等モル量のカルボン酸とアミンから一挙に緩和な条件下で収率よくカルボン酸アミドを与える新しい脱水縮合剤の開発が望まれている。このような状況から近年、 N,N' -カルボニルジイミダゾール、⁴⁵⁾ジシクロヘキシルカルボジイミド、⁴⁶⁾ジエチルホスホリルシアニド、⁴⁷⁾ジフェニルホスホリルアジド、⁴⁸⁾トリフェニルホスフィン-ジスルフィド⁴⁹⁾など優れた脱水剤が開発され、ペプチド合成をはじめとする酸アミド縮合生成に利用されている。

1-アルキル-2-スーハロピリジニウム塩(1)は1位の窒素が4級化されているため、2位に対する求核置換反応が容易に起こることが予想される。ここで求核試剤としてカルボン酸を用いればスーアルコキシ-1-アルキルピリジニウム塩(2)が生成するものと考えられるが、このピリジニウム塩(2)は非常に反応性に富む活性エステルであり、各種求核試剤を作用させると N -アルキルピリドン(4)の脱離を伴って、対応する縮合生成物(3)を与えるものと考えられる。

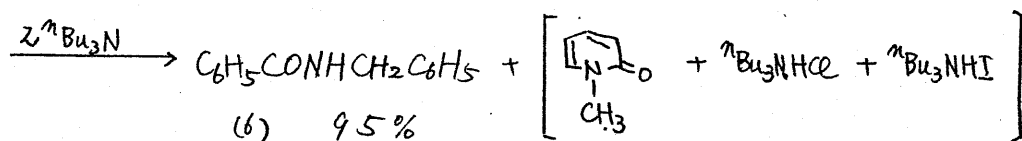
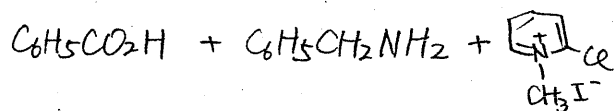


上述した反応で、第2段階目の求核試剤としてアミンを用いると并産するカルボン酸アミドが得られることになる。そこで、1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩を縮合剤として用いるカルボン酸アミドの合成について以下検討した。

まず、ピリジニウム塩としてヨウ化ス-ブロモ-1-メチルピリジニウムを選び、フェニル酢酸とベンジルアミンの反応を試みた。すなわち、1.2倍モル量のヨウ化ス-ブロモ-1-メチルピリジニウムに等モル量のフェニル酢酸とベンジルアミン、そして反応が進行すると同時に生成するハロゲン化水素の捕捉剤として2.4倍モル量のトリ-メ-ブチルアミンの3者の塩化メチレン混合溶液を加え1時間加熱還流したところ、予期したように脱水反応が進行し、目的とするN-ベンジルフェニルアセトアミド (5) がほぼ定量的に得られた。

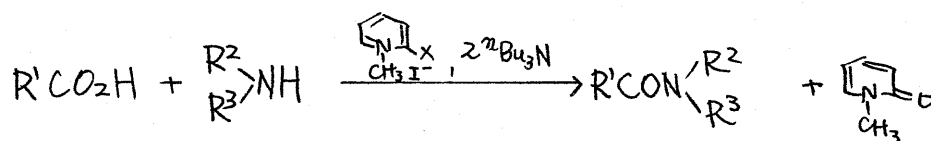


さらに、ピリジニウム塩としてヨウ化ス-クロロ-1-メチルピリジニウムを用い、安息香酸とベンジルアミンとの反応を同様な条件下で試みたところ、目的のN-ベンジルベンズアミド (6) が95%の収率で得られることが分り、脱水剤としてヨウ化ス-ブロモ-1-メチルピリジニウム、ヨウ化-2-クロロピリジニウムのいずれも有効であることが分った。



そこで、ヨウ化2-ブロモ-またはヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムを用い、同様な条件下で等モル量のカルボン酸とアミンから各種カルボン酸アミドの合成を試みたところ、表-(I)に示すようによい結果が得られた。

表-(I)



R'	R ²	R ³	X	収率(%)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	Br	85
	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Cl	95
	m-C ₄ H ₉	m-C ₄ H ₉	Cl	定量的
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	H	Br	定量的
	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Br	定量的
	m-C ₄ H ₉	H	Cl	90
	m-C ₄ H ₉	m-C ₄ H ₉	Cl	95
	t-C ₄ H ₉	H	Cl	定量的
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ CH	H	Cl	93
	m-C ₈ H ₁₇	H	Br	98
	C ₆ H ₅	H	Cl	91
	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Cl	96
	m-C ₄ H ₉	H	Cl	88
	m-C ₄ H ₉	m-C ₄ H ₉	Cl	98

CH_3CH_2	C_6H_5	H	Cl	82
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	H	Cl	定量的
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	CH_3	Cl	86

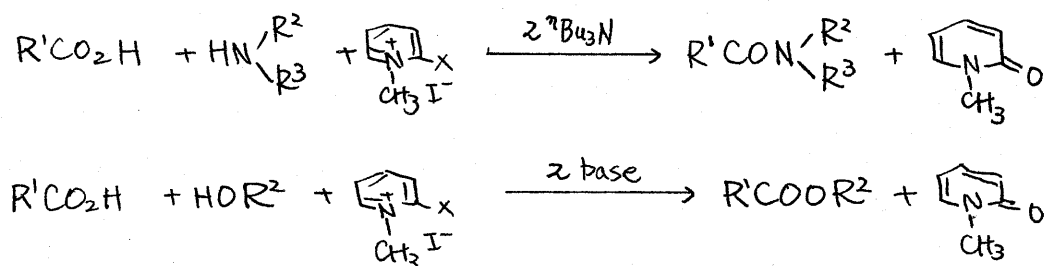
この反応の関連反応として Sutherland⁵⁰⁾ によりヨウ化2-ヨウドー1-メチルピリジニウムを用いる同様なカルボン酸アミドの合成が報告されている。しかし、この場合には各種極性溶媒中での安息香酸および酢酸とシクロヘキシルアミンとの反応が記載されているのみであり、種々の条件下で検討した結果目的とするカルボン酸アミドの最高収率は70%であると述べられている。

一方、ここで述べたヨウ化2-ブロモ-あるいはヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムを用いると目的とするカルボン酸アミドは常に80%以上、大部分は95%以上の高収率で単離できた。これはスーハロー1-メチルピリジニウム塩の2位に并するカルボキシレートの変核置換反応がスーヨウドピリジニウム塩の場合と比べスーブロモ-あるいは2-クロロピリジニウム塩の場合に進行しやすいため活性中間体である2-アシロキシピリジニウム塩の生成が容易になるためと考えられる。

以上述べたように、少過剰(1.2倍モル量)のヨウ化2-ブロモ-あるいはヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムを用いると2.4倍モル量のトリブチルアミンの存在下、等モル量のカルボン酸とアミンから并反応するカルボン酸アミドが高収率で得られることが明らかになった。さらに、これらの脱水剤を用いると立体的にかさだかいアミン-例えばオクタチルアミンを用いた場合も容易に并反応するカルボン酸アミドが得られるなど、従来の反応試剤と比べ、多くの特徴をもっている。

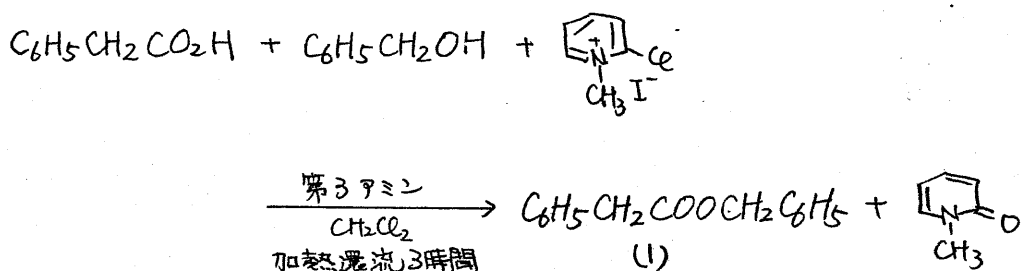
第2節 カルボン酸エステルの合成

前節で述べたように、ヨウ化2-ブロモ-またはヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムを用いると等モル量のカルボン酸とアミンから対応するカルボン酸アミドが高収率で得られることを見出した。この結果はヨウ化2-ブロモ-あるいはヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムが極めて有効な脱水縮合剤であることを示すものである。この事実に着目し、次にカルボン酸とアルコールとの脱水縮合物であるカルボン酸エステルの合成について以下検討を加えた。



ピリジニウム塩としてヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムを、カルボン酸としてフェニル酢酸を、エタールアルコールとしてベンジルアルコールを選び、まず用いるハロゲン化水素捕捉剤について検討した。すなわち、ハロゲン化水素捕捉剤として第3アミン類のトリエチルアミン、トリーノ-ブチルアミン、2,6-ルチジン、メ-ピコリン、ピリジン、*N,N*-ジエチルアニリンを用いることにし、1.2倍モル量のピリジニウム塩の塩化メチレン溶液に等モル量のカルボン酸とアルコールおよび2.4倍モル量のハロゲン化水素捕捉剤の3者の塩化メチレン混合溶液を滴加した後3時間加熱還流したところ、目的とするフェニル酢酸ベンジルが98~43%の収率で得られた。その結果を表-III)に示す。

表 - (I)



第3アミン	収率 (%)
トリエチルアミン	98
トリ-n-ブチルアミン	99
2,6-ルチジン	97
4-ピコリン	77
ピリジン	62
N,N-ジエチルアニリン	43

表 - (I) に示すように第3アミンとしてトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミンあるいは2,6-ルチジンを用いた場合、ほぼ定量的にフェニル酢酸ベンジルが得られることが分った。そこで第3アミンとしてトリ-n-ブチルアミンを選び、次に種々の溶媒中でフェニル酢酸とベンジルアルコールとの脱水縮合反応を試みたところ、表 - (II) に示すように溶媒による収率の変化はほとんどなく、ほぼ定量的にフェニル酢酸ベンジル (1) が得られた。

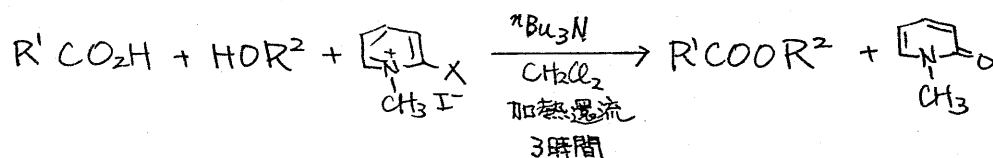
表 - (II)

溶媒	温度	収率 (%)
エーテル	加熱還流	97
塩化メチレン	加熱還流	99
テトラヒドロフラン	45-50°C	97

アセトニトリル	45-50°C	98
1,2-ジメトキシエタン	45-50°C	98
ピリジン	45-50°C	98
トルエン	45-50°C	99

以上の結果に基づき、ハロゲン化水素捕捉剤としてトリ-*n*-ブチルアミンを、溶媒として塩化メチレンを選び、等モル量のカルボン酸とアルコールを用いるカルボン酸エステルの合成を試みた。すなわち、1.2倍モル量のヨウ化ネ-ブromo-あるいはヨウ化ネ-クロロ-1-メチルピリジニウムの塩化メチレン懸濁溶液に等モル量のカルボン酸とアルコールおよび2.4倍モル量のトリ-*n*-ブチルアミンの混合溶液を加える瞬間加熱還流したところ、対応するカルボン酸エステルが表-(III)に示すような収率で得られた。

表-(III)



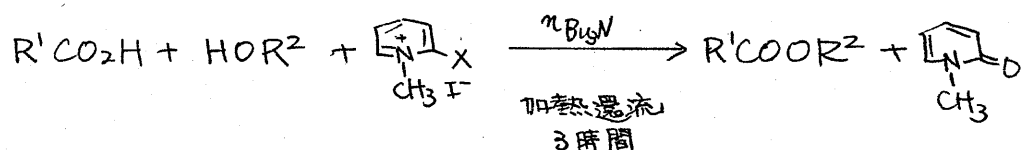
R'	R ²	X	収率 (%)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	80
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ CH ₂	Br	92
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	80
C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃) ₃ C	Cl	81
CH ₃	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	Br	80
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	Cl	90

次に、ピリジニウム塩としてヨウ化ネ-クロロ-1-メチルピリジニウムを用い、ピバリン酸とベンジルアルコールとの反応を試みた。すなわち、1.2倍

モル量のヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムの塩化メチレン懸濁溶液に等モル量のピバリン酸とベンジルアルコールおよび2.4倍モル量のトリ-*n*-ブチルアミンの塩化メチレン溶液を加える時間加熱還流したが、目的のピバリン酸ベンジルの収率は低いことが分った。そこで溶媒としてトルエンを用い反応温度を上げ加熱還流したところ、ピバリン酸ベンジルの収率が向上し、62%の収率で得られることが分った。

同様に、トルエン加熱還流下で反応を試み得られた結果を表-(IV)に示す。

表-(IV)

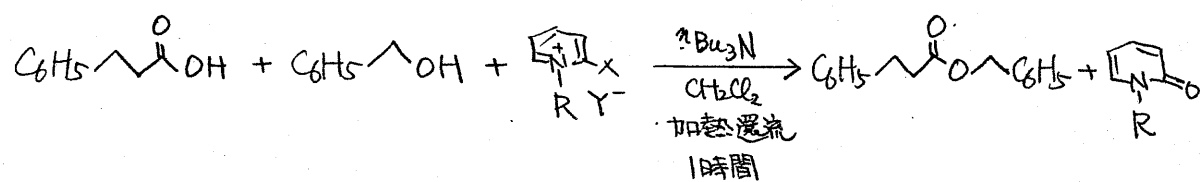


R ¹	R ²	X	収率(%)
(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	62
C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃) ₃ C	Br	82
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	Cl	88

さらに、塩化メチレン中での3-フェニルプロピオン酸とベンジルアルコールとの反応をモデル反応とし、さらに収率の向上を目的としてピリジニウム塩の1位および2位の置換基あるいはカウンターイオンの反応収率に与える影響について検討した。その結果、表-(V)に示すようにス-ブプロモ-1-エチルピリジニウムテトラフルオロボレートを経合剤として用いた場合に最もよい結果が得られることが分った。

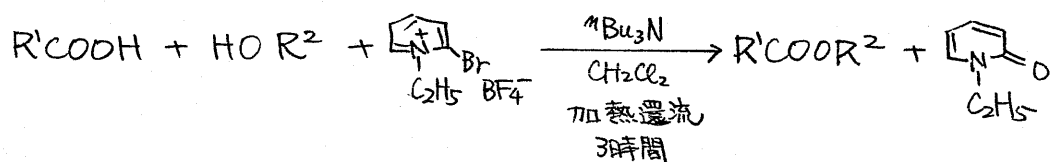
そこで、ス-ブプロモ-1-エチルピリジニウムテトラフルオロボレートを経合剤として用い、塩化メチレン中、トリ-*n*-ブチルアミンの存在下で各種カルボン酸とアルコールの反応を試みたところ、反応するカルボン酸エステルの収率が向上することが分った。その結果を表-(VI)に示す。

表-(V)



R	X	Y	収率(%)
CH ₃	Cl	I	69
CH ₃	Br	I	61
C ₂ H ₅	Cl	BF ₄	73
C ₂ H ₅	Br	BF ₄	82

表-(VI)



R'	R ²	収率(%)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	73 (59)
	C ₆ H ₅	57 (50)
CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	62 (39)
	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	60 (48)
C ₆ H ₅ CH=CH	C ₆ H ₅ CH ₂	71 (62)
	C ₂ H ₅	43 (27)

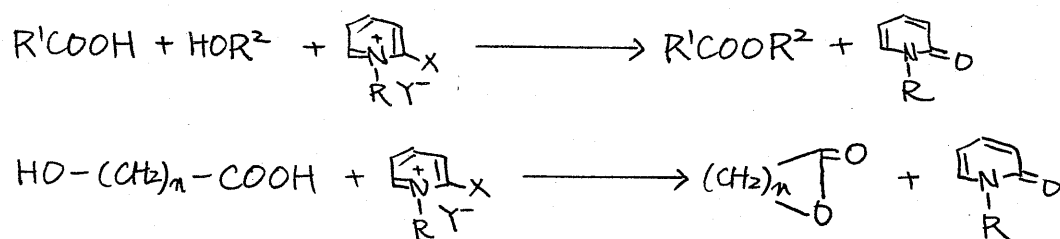
カッコ内は縮合剤としてヨリル2-クロロ-1-メチルピリジニウムを用いた場合得られるカルボン酸エステルの収率

エステル化反応は最も重要で基本的な有機合成反応の1つであり、多くの合成法が開発され報告されている。しかし、等モル量の遊離のカルボン酸とアルコールとから反応するカルボン酸エステルを合成する方法については報告例が少なく、わずかに無水トリフルオロ酢酸、⁵¹⁾ 塩化p-トルエンスルホン酸、⁵²⁾ ホスフェトエステル、⁵³⁾ ジシクロヘキシルカルボジイミド、⁵⁴⁾ などを縮合剤として用いる方法が知られているに過ぎない。

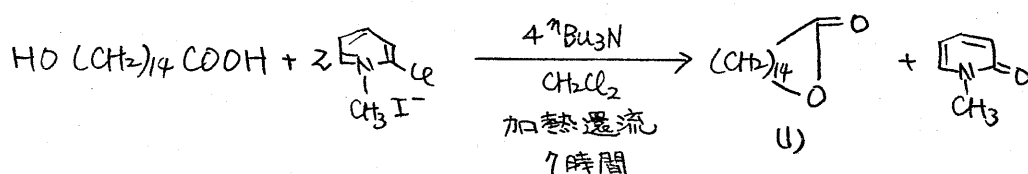
しかし、ここで述べたように、1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩を縮合剤として用いると緩和な条件下で反応が進行し、等モル量のカルボン酸とアルコールとから反応するカルボン酸エステルが好収率で得られることが明らかになった。さらに、立体的にかさだかいカルボン酸あるいはアルコール、例えばピバリン酸やオーガノールを用いても反応するカルボン酸エステルが合成できることが分り、1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩は優れた脱水縮合剤であると考えられる。

第3節 大環状ラクTONの合成

第2節で述べたように、1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩を縮合剤として用い、等モル量のカルボン酸とアルコールを反応せせると収率よく対応するカルボン酸エステルが得られることが明らかになった。そこで次に、この縮合剤をヒドロキシカルボン酸の分子内脱水縮合物であるラクTONの合成に応用することを検討した。

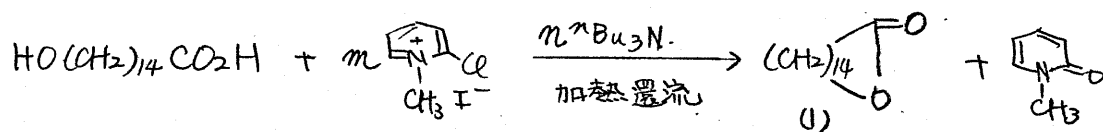


ω-ヒドロキシカルボン酸として15-ヒドロキシペンタデカン酸を選び、前節のカルボン酸エステルの合成の際、比較的緩和な条件で反応し好結果が得られた反応条件と同様な反応条件、すなわち2倍モル量のヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム塩化メチレン懸濁溶液に15-ヒドロキシペンタデカン酸と4倍モル量のトリ-*n*-ブチルアミンの塩化メチレン混合溶液を加熱還流下7時間かけて滴したところ、目的とするペンタデカライド (I) が34%の収率で得られた。



そこで次に、溶媒としてトルエン、アセトニトリル、ジクロロエタンを用い、上記反応と同様な条件下で反応を試み、このラクTON化反応における溶媒効果を調べたところ、表-Ⅰ) に示すような結果が得られ、極性溶媒であるアセトニトリルが最もよい結果を与えることが明らかになった。

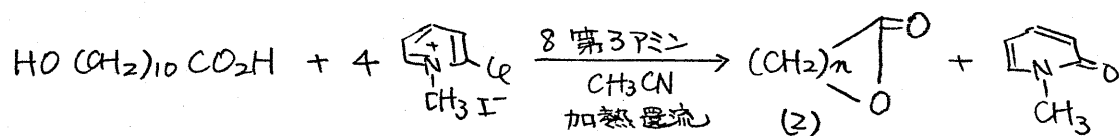
表一 (I)



溶媒	m	n	反応時間(時間)	収率(%)
塩化メチレン	2	4	6	34
トルエン	2	4	7	63
アセトニトリル	1.5	3	7.5	74
ジクロロエタン	1.5	3	7	30

しかし、 ω -ヒドロキシカルボン酸として 11-ヒドロキシウンデカン酸を用いアセトニトリル中、同様な条件下で反応を試みたところ、目的とするウンデカノライド (2) の収率は低く、さらに用いるピリジニウム塩およびアミンの量を増し、11-ヒドロキシウンデカン酸、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、トリ-*n*-ブチルアミンのモル比を 1=4=8 として反応させた場合もウンデカノライド (2) の収率は 46% であった。そこで用いる第3アミンについてさらに検討した結果、トリエチルアミンを用いた場合に最もよい収率で目的とするウンデカノライド (2) が得られることが分った。その結果を表一(四)に示す。

表一(Ⅱ)



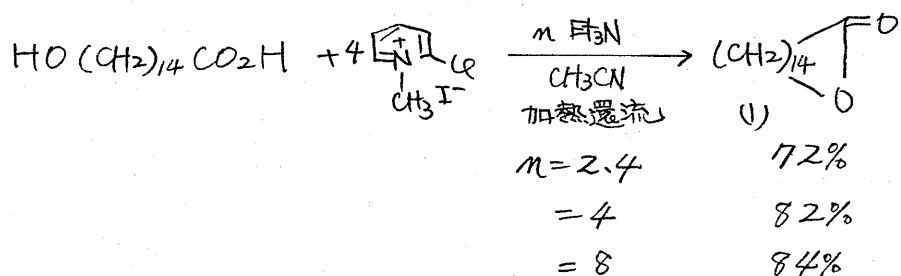
第3アミン	滴下時間(時間)	収率(%)
DBN ^{a)}	7	0
トリエチルアミン	9	61
トリ-n-ブチルアミン	8	46

DABCO ⁶⁾	7.5	50
2,4,6-トリジン	7	37

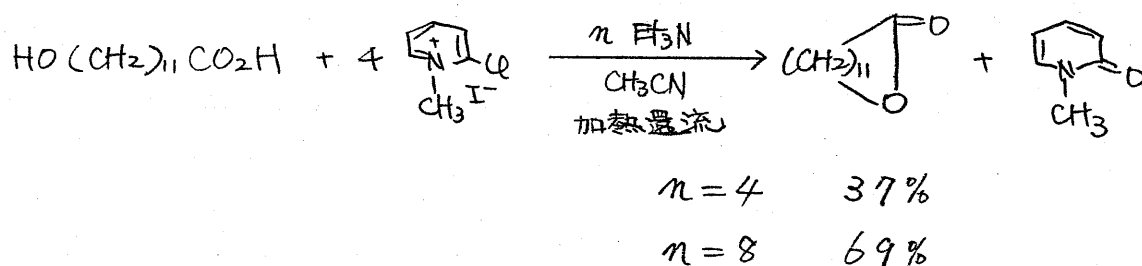
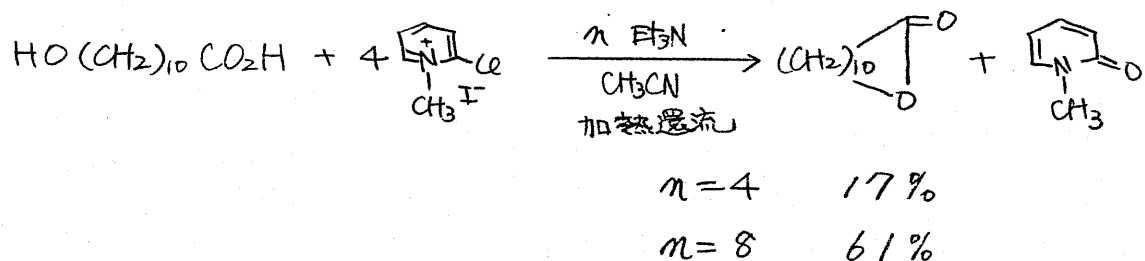
a) 1,5-ジアザビシクロ(4,3,0)-5-ノネン b) 1,4-ジアザビシクロ(2,2,2)オクタン

表-(II) に示すように、トリエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、DABCO、2,4,6-トリジンと塩基性が弱くなるに従い目的とするウンデカノライド(2)の収率が低下し、トリエチルアミンを用いた場合が最もよいことが分かった。しかし、トリエチルアミンよりさらに塩基性の強いDBNを用いると(2)はまったく得られなかった。この場合には反応終了後、反応溶液を処理すると2-クロロペリジンの生成が認められることから、ヨウ化2-クロロ-1-メチルペリジニウムとDBNとの四級塩交換またはヨウ化2-クロロ-1-メチルペリジニウムから2-クロロペリジニウムメチリドが生成し、熱によるカルベン生成などの副反応が優先的に得られるために目的とする環化反応が起らないものと考えられる。

以上述べたように、用いる溶媒としてはアセトニトリル、第3アミンとしてはトリエチルアミンがよいことが分かったので、次に用いるトリエチルアミンの量について検討を加えた。ω-ヒドロキシカルボン酸として15-ヒドロキシアリデカン酸を選び、これに併して4倍モル量のヨウ化2-クロロ-1-メチルペリジニウムを用い、トリエチルアミンを必要量の少過剰量である2.4倍モル用いたところ、目的とするアリデカノライド(1)が72%の収率で得られた。さらに、4倍モル量および8倍モル量のトリエチルアミンを用いて反応を試みたところ、(1)がそれぞれ82%、84%の収率で得られ、トリエチルアミンは4~8倍モル量用いた場合によい結果が得られることが分かった。



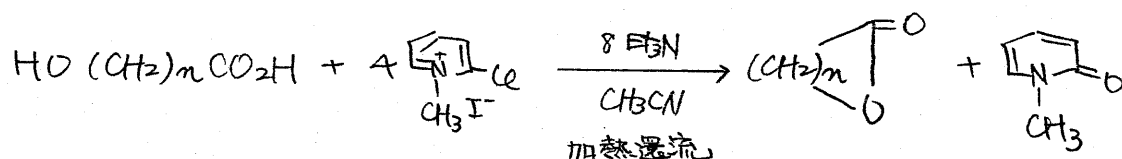
しかし、 ω -ヒドロキシカルボン酸として11-ヒドロキシウンデカン酸あるいは12-ヒドロキシドデカン酸を用いた場合、トリエタールアミンの量を8倍モル量(必要量に并し4倍)にすると4倍モル量(必要量に并し2倍)の時に比べて格段的に并応するラクトンの収率が向上することが分った。



以上述べたように、縮合剤としてヨウ化エークロロ一メチルピリジニウムを ω -ヒドロキシカルボン酸に并して4倍モル量用い、このアセトニトリル溶液に加熱還流下、 ω -ヒドロキシカルボン酸および8倍モル量のトリエタールアミンのアセトニトリル混合溶液を滴加すると、并応するラクトンが収率よく得られることが分った。

そこで次に、各種 ω -ヒドロキシカルボン酸を用い、ラクトン化反応を試みた。その結果を表- (四) に示す。

表- (四)



n	反応時間 (時間)	ラクトン		ラクタド	
		環員数	収率(%)	環員数	収率(%)
5	8.0	7	87	14	8
6	7.5	8	0	16	93
7	8.0	9	13	18	34
10	9.0	12	61	24	24
11	8.0	13	69	26	14
14	8.5	16	84	32	3

表一(四) に示すように、 α -ヒドロキシイソタン酸の場合を除き、対応するラクトンが得られているが、この結果は現在まで最もよい α -ヒドロキシカルボン酸のラクトン化法とされている、向山らの開発したトリフェニルホスフィネージスルフィドによる酸化還元系の反応⁵⁵⁾を利用する Corey⁵⁶⁾の結果と比べても優れていることが分った。さらに、Corey⁵⁶⁾の反応に比べてより短時間のうちに反応が完結することも大きな利点と考えられる。

実験の部

第1章

第1節

ジフェニルナタンの合成

アルゴン雰囲気下、氷冷した四塩化チタン (1.04 g, 5.5 mmol) のベンゼン (20 ml) 溶液にベンジルアルコール (0.451 g, 5.0 mmol) のベンゼン (20 ml) 溶液を15分かけて滴下すると直ちに橙色懸濁液となる。1時間攪拌した後、室温でさらに6時間攪拌する。その後、水およびエーテルを加え有機層を分離して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジフェニルナタンが 0.793 g (94%) 得られる。

沸点 93 °C / 3.5 mmHg

元素分析

分析値	C: 92.61	H: 7.12	
計算値	C: 92.81	H: 7.19	(C ₁₃ H ₁₂ として)

IRスペクトル

標品のIRと一致した。

シクロヘキシルベンゼンの合成

四塩化チタン (2.05 g, 11 mmol)、シクロヘキサノール (1.01 g, 10 mmol) を用い同様の条件下で5日間反応を行なうと、シクロヘキシルベンゼンが 1.47 g (91%) 得られる。

沸点 150 °C / 67 mmHg

元素分析

分析値	C: 89.81	H: 10.20
計算値	C: 89.94	H: 10.06

NMR スペクトル (δ 値、 CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

1.0 - 2.7 (m , 11 H), 7.10 (s , 5 H)

3-クロロ-1-フェニルブタン, 4-クロロ-1-フェニル

ブタンの合成

四塩化チタン (2.26 g, 20 mmol)、クロホルアルコール (0.778 g, 18 mmol) を用い、同様の条件下氷冷で 1 時間、さらに室温で 19 時間反応を行ない、処理液を減圧下濃縮し、残渣を減圧下蒸留すると、3-クロロ-1-フェニルブタンと 4-クロロ-1-フェニルブタンの混合物が 0.569 g (34%) 得られる。

沸点 64.0 - 64.5°C / 1.4 mmHg

元素分析

分析値 C = 70.97 H = 7.61

計算値 C = 71.21 H = 7.77 ($C_{10}H_{13}$ として)

NMR スペクトル (δ 値、 CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

1.0 (t , $3H \times \frac{3}{8}$), 1.55 (d , $3H \times \frac{5}{8}$), 1.7 - 2.0 (m , 2 H), 2.8 (2 H), 3.9 (1 H), 7.1 (5 H)

塩化シンナミルの合成

アルゴン雰囲気下、-60°C に冷却した四塩化チタン (0.95 g, 5 mmol) の黄色エーテル (20 ml) 懸濁液にベンゼン (3.91 g, 50 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を加え、次にシンナミルアルコール (1.34 g, 10 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を 15 分かけて滴加する。約 1 時間かけて室温にもどし 3 時間攪拌すると、一担橙色均一溶液になり、その後橙色懸濁液となる。これに水を加え同様の処理を行ない、蒸留すると塩化シンナミルが 1.21 g (79%) 得られる。

沸点 78°C / 1.5 mmHg

元素分析

分析値 C: 70.60 H: 6.18

計算値 C: 70.84 H: 5.95 (C_9H_9Cl として)IR スペクトル (cm^{-1}) (日立 EPI-G31 で測定) δ_{C-Cl} 675, $\delta_{C-HC=C(trans)}$ 965NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

4.05 (d, 2H), 6.0-6.7 (m, 2H), 7.3 (s, 5H)

臭化シンナミルの合成

四臭化チタン (1.84 g, 5 mmol) の濃赤色エーテル懸濁液 (30 ml) に同様の条件下 シンナミルアルコール (1.34 g, 10 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を滴加し、2 時間かけて室温にもどし 1 時間攪拌する。これに水を加え同様の処理を行ない、蒸留すると臭化シンナミルが 1.82 g (92%) 得られる。

沸点 88-90°C / 1.5 mmHg

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

4.05 (d, 2H), 6.0-6.8 (m, 2H), 7.3 (s, 5H)

1-クロロ-1,2-ジフェニルエタンの合成

四塩化チタン (0.95 g, 5 mmol), 1,2-ジフェニルエタール (0.991 g, 5 mmol) を用い、同様の条件下室温で 3 時間反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、1-クロロ-1,2-ジフェニルエタンが 1.07 g (99%) 得られる。

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

3.25 (d, 2H), 4.90 (t, 1H), 6.9-7.3 (m, 10H)

第2節

シンナミルアルコールとベンゼンチオールとの反応

アルゴン雰囲気下、室温で四塩化チタン (0.95 g, 5 mmol) のエーテル (20 ml) 溶液にシンナミルアルコール (0.671 g, 5 mmol) とベンゼンチオール (2.20 g, 20 mmol) のエーテル (10 ml) 混合溶液を30分かけて滴加し、さらに5時間半攪拌すると橙色懸濁液となる。これに水を加え有機層を分離して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。その後、溶媒を減圧下留去すると、白色鱗片状結晶が析出する。これをろ過し99%エタノールで洗浄するとシンナミルフェニルスルフィドの結晶が0.699 g (62%) 得られる。次に母液および洗浄液を再び減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製するとシンナミルフェニルスルフィドおよび(4-フェニル)チオクロモンがそれぞれ0.141 g (12%) および0.116 g (10%) 得られる。

溶媒に塩化メチレンを用い、上記の反応と同様な条件下反応を行ない、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、(4-フェニル)チオクロモンが0.719 g (64%) 得られる。

溶媒にベンゼンを用い、同様な条件下で反応を行ない処理すると、(4-フェニル)チオクロモンおよび1-フェニル-1,3-ビス(フェニルチオ)プロパンがそれぞれ0.662 g (58%), 0.308 g (18%) 得られる。

[シンナミルフェニルスルフィド]

融点 78-79°C (95%エタノール再結)

元素分析

分析値	C = 79.36	H = 6.24	S = 14.04
計算値	C = 79.62	H = 6.24	S = 14.14

($C_{15}H_{14}S$ として)

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

3.55 (d, 2H), 5.8-6.5 (m, 2H), 7.15 (s, 10H)

[(4-フェニル)テオクロマン]

沸点 154°C / 1mmHg

元素分析

分析値 C = 79.15 H = 6.15 S = 14.86

計算値 C = 79.62 H = 6.24 S = 14.14

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

2.0-2.5 (m, 2H), 2.6-3.0 (m, 2H), 4.10 (t, 1H), 6.7-7.4 (m, 9H)

[1-フェニル-1,3-ビス(フェニルチオ)プロパン]

融点 59-60°C (95% エタノール再結)

元素分析

分析値 C = 74.68 H = 5.97 S = 18.97

計算値 C = 74.98 H = 5.99 S = 19.03

($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{S}_2$ として)

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.25 (t, 1H)
7.10 (s, 15H)

シンナミルアルコールとエタンチオールとの反応

四塩化チタン (0.95 g, 5 mmol), シンナミルアルコール (0.671 g, 5 mmol), エタンチオール (1.24 g, 20 mmol) を用い、塩化メチレン中で上記反応と同様に反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると、シンナミルエチルスルフィドおよび 1,3-ビス(エチルチオ)-1-フェニルプロパンがそれぞれ 0.501 g (56%), 0.271 g (23)

%) 得られる。

[シンナミルエチルスルフィド]

沸点 $88-89^{\circ}\text{C}/1\text{mmHg}$

元素分析

分析値 $\text{C} = 73.1\%$ $\text{H} = 7.74\%$ $\text{S} = 17.59\%$

計算値 $\text{C} = 73.13\%$ $\text{H} = 7.92\%$ $\text{S} = 17.96\%$

IRスペクトル (cm^{-1}) (日立EPエ-631で測定)

965 ($\text{C}=\text{C}, \text{trans}, \delta_{\text{C-H}}$)

NMRスペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアンT-60で測定)

1.20 (t, 3H), 2.45 (q, 2H), 3.20 (d, 2H),

5.65 (m, 2H), 7.20 (s, 5H)

[1,3-ビス(エチルチオ)-1-フェニルプロペン]

沸点 $116^{\circ}\text{C}/1.4\text{mmHg}$

MRスペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアンT-60で測定)

1.10 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 2.25 (q, 2H),

2.45 (q, 2H), 3.90 (t, 1H), 7.20 (s, 5H)

シンナミルアルコールとスーピリドチオンとの反応

アルゴン雰囲気下、室温でシンナミルアルコール (0.671 g, 5 mmol) とスーピリドチオン (1.11 g, 10 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 混合溶液に四塩化チタン (1.90 g, 10 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を1時間かけて滴加すると、黒赤色タール状物質が器壁に付着する。さらに2時間放置した後、同様の処理を行ない、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると、シンナミルスーピリジルスルフィドが0.498 g (44%) 得られる。

IRスペクトル (cm^{-1}) (日立EPエ-631で測定)

965 ($\text{C}=\text{C}, \text{trans}, \delta_{\text{C-H}}$)

NMRスペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアンT-60で測定)

4.00 (d, 2H), 5.8-5.9 (m, 2H), 6.9-7.4 (m, 8H), 8.30 (m, 1H)

(E)-2-ヘキセン-1-オールとベンゼン4オールとの反応

アルゴン雰囲気下、室温で四塩化チタン (0.38 g, 2 mmol) のニトロメタン (10 ml) 溶液に (E)-2-ヘキセン-1-オール (0.20 g, 2 mmol) とベンゼン4オール (0.88 g, 8 mmol) のニトロメタン (10 ml) 混合溶液を一度に加え、10分後飽和食塩水およびエーテルを加え有機層を分離、水洗する。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られる油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (E)-2-ヘキセニルスルフィドが 0.24 g (63%) 得られる。

IRスペクトル (cm^{-1}) (日立FPI-31で測定)

965 ($\text{C}=\text{C}_{\text{trans}}$, $\delta_{\text{C-H}}$)

NMRスペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアンT-60で測定)

0.6-2.2 (m, 7H), 3.40 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 7.15 (m, 5H)

第3節

α-メチルスチレンとエタンオールとの反応

アルゴン雰囲気下氷冷して、四塩化チタン(0.95 g, 5 mmol)の塩化メチレン(30 ml)溶液にα-メチルスチレン(0.592 g, 5 mmol)とエタンオール(1.24 g, 20 mmol)の塩化メチレン(20 ml)混合溶液を1時間かけて滴下すると直ちに黄色から橙色懸濁液となる。氷冷下3時間攪拌し、室温でさらに2時間攪拌する。反応液に水を加え有機層を分離、洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮すると、1,1,3-トリメチル-3-フェニルインダンおよび2-(エチルチオ)-2-フェニルプロパンがそれぞれ0.460 g (78%), 0.162 g (18%)得られる。

アルゴン雰囲気下室温で、四塩化チタン(0.95 g, 5 mmol)の塩化メチレン(20 ml)溶液にエタンオール(1.24 g, 20 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液を加え、続いてα-メチルスチレン(0.592 g, 5 mmol)の塩化メチレン(20 ml)溶液を1時間かけて滴加し、さらに2時間攪拌する。反応液に水を加え、同様の方法で処理すると、1,1,3-トリメチル-3-フェニルインダンおよび2-(エチルチオ)-2-フェニルプロパンがそれぞれ0.106 g (18%), 0.614 g (69%)得られる。

同様に、ベンゼンまたはシクロヘキサンを溶媒とし反応を行なうと、2-(エチルチオ)-2-フェニルプロパンのみがそれぞれ0.862 g (96%), 0.892 g (99%)得られる。

[1,1,3-トリメチル-3-フェニルインダン]

沸点 117-118°C / 1.4 mmHg

元素分析

分析値	C = 91.19	H = 8.53	
計算値	C = 91.47	H = 8.63	(C ₁₈ H ₂₀ として)

マススペクトル

M^+ (m/e 236)

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

1.00 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.10 (d, 1H).

2.40 (d, 1H), 7.05 (s, 9H)

[2-(エチルチオ)-2-フェニルプロパン]

沸点 $67^\circ\text{C}/1.15\text{ mmHg}$

元素分析

分析値 C = 73.51 H = 8.96 S = 18.07

計算値 C = 73.27 H = 8.95 S = 17.78

($C_{11}H_{16}S$ として)

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

1.00 (t, 3H), 1.60 (s, 6H), 2.15 (q, 2H)

7.0 - 7.6 (m, 5H)

スチレンとエタニチオールとの反応

四塩化チタン (1.90 g, 10 mmol)、エタニチオール (1.24 g, 20 mmol)、スチレン (1.04 g, 10 mmol) を用い、上記反応と同様に反応させ、処理後蒸留すると 1-(エチルチオ)-1-フェニルエタンが 1.08 g (65%) 得られる。

沸点 $100-102^\circ\text{C}/14\text{ mmHg}$

NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液) (バリアン T-60 で測定)

1.10 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.25 (q, 2H)

3.90 (q, 1H), 7.20 (5H)

エチルビニルエーテルとエタニチオールとの反応

四塩化チタン (1.90 g, 10 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にアルゴ

ン雰囲気下氷冷してエチルビニルエーテル(0.721g, 10 mmol)とエタン
 4オール(0.621g, 10 mmol)の塩化メチレン(20 ml)混合溶液を1時
 間かけて滴加し、室温で24時間攪拌する。その後、粒状水酸化カリウム(ス
 24g, 40 mmol)を加え約2時間攪拌すると、溶液の色が消え白色沈殿を庄
 ずる。これを濾別し、濾液を減圧下濃縮し蒸留すると、1-エトキシ1-
 エチル4オエタンが0.832g (62%)得られる。

沸点 85-88°C / 18 mmHg

NMRスペクトル (δ 値, CCl_4 溶液)(バリヤンT-60で測定)

1.1-1.7 (m, 9H), 2.4-2.9 (m, 4H), 3.90 (s, 1H)

α, β -不飽和エステルと4オールとの反応

一般合成法

アルゴン雰囲気下室温で、四塩化チタン(1.90g, 10 mmol)の塩化メチ
 レン(a法: 20 ml, b法 5 ml)溶液にエタン4オール(1.24g, 20 mmol
)の塩化メチレン(a法: 10 ml, b法 5 ml)溶液を加え、続いて α, β -不飽
 和カルボン酸エステル(10 mmol)の塩化メチレン(a法: 20 ml, b法: 5
 ml)溶液を30分かけて滴加する。6~48時間攪拌後、水を加えて有機層を
 分離、洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮する。得られ
 る残渣を蒸留すると、 β -(エチル4オ)カルボン酸エステルが得られる。収
 量および収率を表- (1) に、物性、分析データ等を表- (2) に示す。

表- (1)

α, β -不飽和カルボニル化合物 (g)	方法	反応 時間(時間)	β -(エチル4オ)カルボン酸エステル	
			収量(g)	収率(%)
アクリル酸メチル(0.861)	a	24	1.39	94
メタクリル酸メチル(1.00)	a	6	1.41	87
クロトン酸メチル(1.00)	a	24	0.515	32

クロトン酸メチル (1.00)	b	22	1.22	75
フマル酸ジメチル (1.44)	b	48	1.71	83
マレイン酸ジメチル (1.44)	a	24	1.96	94

表- (2)

β -(エチルチオ)カルボン酸エステル	沸点(°C) (mmHg)	分子式	元素分析 (上段: 分析値, 下段: 計算値)		
			C	H	S
$C_2H_5SCH_2CH_2CO_2CH_3$	98 (26)	$C_{16}H_{12}SO_2$	48.79 48.62	8.16 8.16	21.82 21.63
$C_2H_5SCH_2CH(CH_3)CO_2CH_3$	103 (28)	$C_{17}H_{14}SO_2$	52.08 51.84	8.68 8.70	19.97 19.73
$C_2H_5SCH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$	101-103 (29)	$C_{17}H_{14}SO_2$	52.08 51.84	8.68 8.70	19.82 19.73
$C_2H_5SCH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad CO_2CH_3$	94-95 (16)	$C_{18}H_{14}SO_4$	46.79 46.60	6.82 6.84	15.58 15.52

メチルオキシドとエタンチオールとの反応

アルゴン雰囲気下一78°Cに冷却した四塩化チタン(1.90g, 10 mmol)の塩化メチレン(20 ml)溶液にメチルオキシド(0.981g, 10 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液を徐々に加え、続いて-50°Cでエタンチオール(0.621g, 10 mmol)の塩化メチレン(20 ml)溶液を30分かけて滴下する。滴下後徐々に室温にもどしながら2時間攪拌する。上記と同様に処理し蒸留すると、4-(エチルチオ)-4-メチル-2-ペンタニンが1.06g(66%)得られる。

沸点 97-99°C / 15 mmHg

NMRスペクトル(化学値, CCl_4 溶液)(バリヤント-60で測定)

1.20(δ , 3H), 1.35(δ , 3H), 2.10(δ , 3H)
2.55(δ , 2H), 2.60(δ , 3H)

第4節

一般合成法

アルゴン雰囲気下 -78°C で、四塩化チタン ($0.95\text{ g}, 5\text{ mmol}$) にテトラヒドロフラン (40 ml) を加え、その後室温にする。この四塩化チタンの溶液にヒトン (5 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、続いてチオール (5.5 mmol) とトリエチルアミン ($1.01\text{ g}, 10\text{ mmol}$) のテトラヒドロフラン (20 ml) 混合溶液を室温下激しく攪拌しながら1時間かけてゆっくりと滴下する。滴下と同時に溶液の色は黄色から深赤色になり、またすぐ黄色にもどる。滴下終了後さらに室温下で5時間 (チオールとしてエタンチオールを用いた場合) または14時間 (ベンゼンチオールを用いた場合) 攪拌した後反応溶液に水 (30 ml) とエーテル (100 ml) を加える。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml)、引き続き飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製するとビニルスルフィドが得られる。収量、収率および物性を表- (3), (4) に示す。

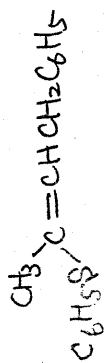
3-フェニルプロピオンアルデヒドとエタンチオールとの反応

アルゴン雰囲気下室温で、四塩化チタン ($1.89\text{ g}, 10\text{ mmol}$) のジメトキシエタン (40 ml) 溶液に、激しく攪拌しながら3-フェニルプロピオンアルデヒド ($0.69\text{ g}, 5.1\text{ mmol}$)、エタンチオール ($0.34\text{ g}, 5.5\text{ mmol}$) およびトリエチルアミン ($0.55\text{ g}, 5.5\text{ mmol}$) のジメトキシエタン (50 ml) 混合溶液を3時間かけてゆっくりと滴下し、終了後さらに30時間攪拌する。上述した方法と同様な方法により反応溶液を処理した後、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製するとエチル 3-フェニル-1-プロペニルスルフィドが 0.54 g (55%) 得られる。物性を表- (3), (4) に示す。

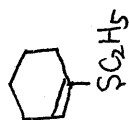
表 - (3)

生成物	反応時間 (時間)	収量 (g)	収率 (%)	分子式	元素分析		
					(上段: 分析値, 下段: 計算値)	C	H
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CHC}_6\text{H}_5$	6	1.09	91	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{S}$	79.70	6.61	13.13
					79.97	6.71	13.32
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CHC}_6\text{H}_5$	14	0.861	59	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{S}$	—	—	—
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CHCH}_3$	6	0.772	87	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{S}$	74.40	8.24	17.62
					74.13	7.92	17.96
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CHCH}_3$	14	0.731	65	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{S}$	—	—	—
$\text{CH}_3\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CHC}_6\text{H}_5$	6	0.733	82	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{S}$	74.32	8.10	17.72
					74.13	7.92	17.96
$\text{CH}_3\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CHC}_6\text{H}_5$	14	0.812	72	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{S}$	—	—	—
$\text{CH}_3\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	6	0.839	87	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}$	74.72	8.37	16.36
					74.97	8.39	16.65

続き

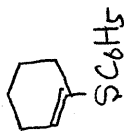


14 0.890 74 C₁₆H₁₆S — —

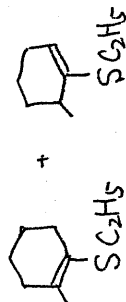


67.32 9.87 22.23
67.57 9.93 22.49

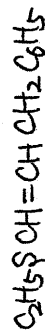
79 C₈H₁₄S



14 0.479 50 C₁₂H₁₄S — —



6 0.615 79 C₉H₁₆S 68.92 10.29 20.24
69.19 10.32 20.48

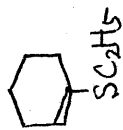


40 0.493 55 C₁₁H₁₄S 73.84 8.14 18.06
74.13 7.92 17.96

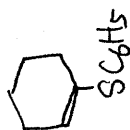
表一 (4)

生成物	NMR $\Delta^{\circ}\gamma\text{H}^*$
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$1.05 (t, 3H \times \frac{1}{3}), 2.38 (t, 2H), 6.8-7.7 (m, 11H)$ $1.15 (t, 3H \times \frac{2}{3}), 2.50 (t, 2H)$
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	6.7-7.8 (m)
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$1.00 (t, 3H), 2.00 (d, 3H), 2.35 (t, 2H), 6.00 (t, 1H), 7.1-7.6 (m, 5H)$
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2.05 (d, 3H), 6.40 (t, 1H), 6.8-7.3 (m, 8H), 7.3-7.6 (m, 2H)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$1.10 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.20 (s, 5H)$ $1.20 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.70 (t, 2H)$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2.05 (d, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 10H)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$1.20 (t, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.40 (d, 2H), 5.40 (t, 1H), 7.05 (s, 5H)$ $1.25 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.50 (d, 2H), 5.50 (t, 1H)$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$1.65 (s, 3H), 3.15 (d, 2H), 5.70 (t, 1H), 7.10 (s, 10H)$ $3.45 (d, 2H), 5.80 (t, 1H)$

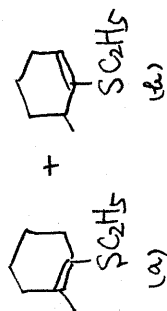
純度.



1.20 (t, 3H), 1.5-1.8 (m, 4H), 1.8-2.2 (m, 4H), 2.60 (s, 2H), 5.50 (t, 1H)



1.4-1.8 (m, 4H), 1.8-2.3 (m, 4H), 5.95 (t, 1H), 7.0-7.4 (m, 5H)



1.20 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.5-1.8 (m, 4H), 1.85 (s, 1H), 1.9-2.4 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 5.55 (t, 1H)



1.50 (t, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.30 (d, 2H), 5.3-6.0 (m, 2H), 7.10 (s, 5H)

* バリアン-T-60 で測定

第2章

第1節

ベンズアルデヒドと酢酸イソプロパニルの反応

アルゴン雰囲気下、ベンズアルデヒド(0.531 g, 5 mmol)と酢酸イソプロパニル(0.551 g, 5.5 mmol)の混合溶液(20 ml)に、四塩化チタン(0.95 g, 5 mmol)の溶液(10 ml)を15-35分かけて滴下し、攪拌する。反応後、0℃に冷却した飽和食塩水を加え、直ちに有機層を分離して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水洗する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下30℃以下で濃縮し、得られる油状物質を直ちに含水ベンゼンで活性を落したシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで分離精製する。

各種ルイス酸を用いるベンズアルデヒドと酢酸イソプロパニルとの反応も同様の操作により行なう。

反応条件、収率等を表-(5)に、生成物のデータを表-(6)に示す。

別法

アルゴン雰囲気下氷冷して、ベンズアルデヒド(0.265 g, 2.5 mmol)と酢酸イソプロパニル(0.300 g, 3 mmol)の塩化メチレン(5 ml)混合溶液に、テトライソプロポキシチタン(0.36 g, 1.3 mmol)の塩化メチレン(5 ml)溶液を加え、続いて四塩化チタン(0.24 g, 1.3 mmol)の塩化メチレン(5 ml)溶液を10分かけて滴加し、5時間攪拌する。その後、同様の処理を行なうと、4-イソプロポキシ-4-フェニル-2-ブタノールが0.229 g(44%)得られる。

生成物のデータを表-(6)に示す。

3-フェニルプロピオンアルデヒドと酢酸イソプロパニルとの反応

四塩化チタン(0.95 g, 5 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液に、アル

ゴン雰囲気下室温で、3-フェニルプロピオンアルデヒド (0.671 g, 5 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を加え、続いて酢酸イソプロパニル (0.551 g, 5.5 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を10分かけて滴下し、1時間攪拌する。反応後、同様の処理を行なうと、4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ヘキサノン、4-アセトキシ-6-フェニル-2-ヘキサノン、6-フェニル-3-ヘキセン-2-オン、1-アセトキシ-1-クロロ-3-フェニルプロパンがそれぞれ0.403 g (42%)、0.116 g (10%)、0.083 g (10%)、0.259 g (24%) 得られる。

生成物の分析データを表- (6) に示す。

ベンズアルデヒドと酢酸ビニルとの反応

アルゴン雰囲気下氷冷して、ベンズアルデヒド (0.531 g, 5 mmol) と酢酸ビニル (0.947 g, 11 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 混合溶液に四塩化チタン (0.95 g, 5 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を25分かけて滴加し、4時間攪拌する。室温にもどしさらに19時間攪拌した後、同様の処理により、1-アセトキシ-1,3-ジクロロ-3-フェニルプロパンが0.588 g (48%) 得られる。

これに2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを塩酸酸性含水エタノール中で加熱下作用させるとシナムアルデヒド 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの濃赤色結晶が得られる。

生成物の分析データを表- (6) に示す。

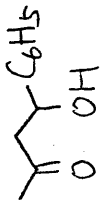
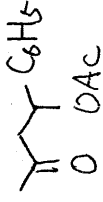
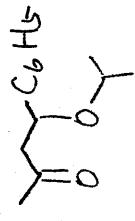
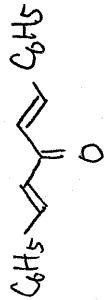
表 - (5)

ルイス酸 (g)	溶媒	温度 (°C)	反応時間 (時間)	β-ヒドロキシトン ¹⁾ 収量(g) 収率(%)	β-アセトキシトン ²⁾ 収量(g) 収率(%)	α,β-不飽和トン ³⁾ 収量(g) 収率(%)	β-クロロトン ⁴⁾ 収量(g) 収率(%)
TiCl ₄ (0.95)	CH ₂ Cl ₂	-10	5	0.538 65	0.165 16	0.041 6	0.048 5
"	"	0	3	0.290 35	0.270 26	0.060 8	0.249 27
"	"	r.t.	0.5	0 0	0.029 3	0.104 14	0.676 74
"	"	refl.	0.5	0 0	0 0	0.258 35	0.455 50
Ti(OPi) ₄ (1.42)	"	refl.	5	0 0	0 0	0.321 44	- 5)
AlCl ₃ ⁶⁾ (0.80)	"	-10	5	0 0	0.585 57	0.079 11	0.146 16
"	"	r.t.	3	0 0	0 0	0.197 27	0.499 55
SnCl ₄ (1.30)	"	-10	5	0 0	0.391 38	0.039 5	0.483 50
"	"	r.t.	5	0 0	0.232 23	0.171 23	0.354 39
BF ₃ OEt ₂ (0.71)	"	-10	5	0 0	0.734 71	0.064 9	-
"	"	r.t.	5	0 0	0.528 51	0.219 30	-
ZnCl ₂ ⁶⁾ (0.72)	"	r.t.	72	0 0	0.596 58	0.107 15	0 0

1) 4-ヒドロキシ-4-フェニル-2-ブタイン 2) 4-アセトキシ-4-フェニル-2-ブタイン 3) ベンザールアセトン

4) 4-クロロ-4-フェニル-2-ブタイン 5) 場合にベンザールアセトンが0.112g (19%)得られる。 6) 結晶のまき加える。

表- (6)

生成物	沸点 (°C/mmHg)	分子式	元素分析 (上段:分析値, F段:計算値) C H	IRスペクトル (cm ⁻¹) (ν _{C=O} , C-O, O-H, δ _{OH})	NMRスペクトル (δ値, CCl ₄ 溶液)
	103/1	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	72.96 7.34 73.15 7.37	1060 1710 3150-3600	2.0 (s, 3H) 2.4 (d-d, 1H) 2.8 (d-d, 1H) 3.9 (s, 1H) 5.0 (d-d, 1H) 7.2 (s, 5H)
	109/1.5	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	69.58 6.84 69.88 6.84	1010-1045 1240 1720-1760	1.9 (s, 3H) 2.0 (s, 3H) 2.7 (d-d, 1H) 3.05 (d-d, 1H) 6.1 (d-d, 1H) 7.3 (s, 5H)
	78/1.5	C ₁₈ H ₁₆ O ₂	75.71 8.92 75.69 8.80	1060-1100 1360-1390 1730	1.1 (t, 6H) 2.1 (s, 3H) 2.4 (d-d, 1H) 2.9 (d-d, 1H) 3.5 (qud, 1H) 4.7 (d-d, 1H) 7.2 (s, 5H)
	黄色結晶	C ₁₇ H ₁₄ O	86.99 6.14 87.15 6.02		6.8-7.8 (m) 6.95 (d) 7.65 (d)

続き

<chem>CC(C)C(C)C(C)C1=CC=CC=C1</chem>	液体	$C_{12}H_{16}O_2$	-	-	1060-1100 1710 3150-3650	1.4-1.9 (m, 2H) 2.0 (s, 3H) 2.3-2.9 (m, 4H) 3.7-4.2 (m, 1H) 4.1 (s, 1H) 7.1 (s, 5H)
<chem>CC(C)C(C)C(C)C1=CC=CC=C1</chem> OAc	液体	$C_{14}H_{18}O_3$	-	-		1.6-2.2 (m, 2H) 1.9 (s, 3H) 2.0 (s, 3H) 2.3-2.8 (m, 4H) 4.9-5.3 (m, 1H) 7.1 (s, 5H)
<chem>CC(C)C(C)C(C)C1=CC=CC=C1</chem> OAc	94/2	$C_{11}H_{13}O_2Cl$	63.14 62.12	6.25 6.16	1120 1215 1770	1.95 (s, 3H) 2.1-2.4 (m, 2H) 2.5-2.9 (m, 2H) 6.3 (t, 1H) 7.1 (s, 5H)
<chem>CC(C)C(C)C(C)C1=CC=CC=C1</chem> OAc	液体	$C_{11}H_{12}O_2Cl_2$	-	-	650 1150 1210 1780 N	1.95 (s, 3H) 2.5-2.9 (m, 2H) 4.95 (d-d, 1H) 6.45 (t, 1H) 7.3 (s, 5H)
<chem>CC(C)C(C)C(C)C1=CC=CC=C1</chem> OAc	融点 250-252(dec.)	$C_{15}H_{12}N_4O_4$	57.69 52.69	3.91 3.87	17.88 17.94	

IRは日立EPI-G2で、NMRは日立R-24で測定

β -アルコキシケトンの合成

一般合成法

アセタール(2.5 mmol)と酢酸イソプロパニル(0.300 g, 3.0 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液にアルゴン雰囲気下、四塩化チタン(0.47 g, 2.5 mmol)の塩化メチレン(5 ml)溶液を10-15分かけて滴加する。1-5時間攪拌した後、炭酸カリウム(1.0 g)を溶解した氷冷の飽和食塩水中に半早くあける。このとき生成する白色糊状沈殿物を浮別し、エーテルで洗浄する。洗浄したエーテル層を浮液と合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下室温前後の温度で濃縮する。得られる油状物質を含水ベンゼンで活性を落したシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、 β -アルコキシケトンおよび α,β -不飽和ケトンが得られる。

反応条件、収率等を表-(7)に、生成物の分析データを表-(8)に示す。

表-(7)

アセタール	g (2.5 mmol)	温度 ($^{\circ}\text{C}$)	反応時間 (時間)	β -アルコキシケトン 収量(g) 収率(%)	α,β -不飽和ケトン 収量(g) 収率(%)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	0.380	-78	1	0.360 81	0.019 5*
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	0.451	-10	2	0.409 71	0.025 6
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	0.451	-10	2	0.457 89	0.005 1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	0.295	-10	2	0.332 92	0 0
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	0.314	0	5	0.157 41	0 0
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	0.448	-40	1	0 0	0.279 65

* ほかに4-クロロ-4-フェニル-2-ブタノンが0.071 g (14%) 得られる。

ベンジルアセトン ジメチル アセタールと酢酸イソプロペニル

との反応

アルゴン雰囲気下 -76°C で、四塩化チタン (0.49 g , 2.5 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に酢酸イソプロペニル (0.300 g , 3 mmol) を加える。 -20°C に昇温し、ベンジルアセトン ジメチル アセタール (0.486 g , 2.5 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を10分かけて滴下する。1時間攪拌した後、炭酸カリウム (1.0 g) を溶解した 0°C の飽和食塩水中に手早くあけ同様の処理を行なうと、4-メトキシ-4-メチル-6-フェニル-2-ヘキサノン、4-メチル-6-フェニル-3-ヘキセン-2-オン、および5-メチル-1,7-ジフェニル-4-ヘプテン-2-オンがそれぞれ 0.313 g (57%)、 0.028 g (8%)、 0.057 g (16%) 得られる。

3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタールと

酢酸ビニルとの反応

3-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタール (0.451 g , 2.5 mmol)、酢酸ビニル (0.258 g , 3 mmol)、および四塩化チタン (0.47 g , 2.5 mmol) を用い、 β -アルコキシケトン的一般合成法と同様に -10°C で1時間半反応を行なうと、1-アセトキシ-1-クロロ-3-メトキシ-5-フェニルペンタンが 0.667 g (99%) 得られる。

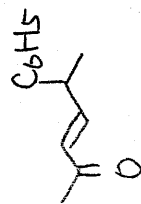
生成物の分析データを表- (8) に示す。

表 - (8)

生成物	沸点 (°C/mmHg)	分子式 (上段: 分析値, 下段: 計算値)	元素分析 C H	IRスペクトル (cm^{-1}) ($\nu_{\text{C=O}}$, C-O , C=C , $\delta\text{C-H}$)	NMRスペクトル (δ 値, C_6H_5 溶液)
	84/1	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$	73.94 8.00 74.13 7.92	1100 1720 2830	2.0 (s, 3H) 2.4 (d-d, 1H) 2.9 (d-d, 1H) 3.1 (s, 3H) 4.6 (d-d, 1H) 7.3 (s, 5H)
	94/2	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$	81.55 6.86 82.15 6.90	980 1610-1630 1660-1700	2.3 (s, 3H) 6.6 (d, 1H) 7.3 (s, 5H) 7.5 (d, 1H)
	液体 (不安定)	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2$	-	-	2.0 (s, 3H) 2.9 (d-d, 1H) 3.3 (d-d, 1H) 5.3 (d-d, 1H) 7.3 (s, 5H)
	99/15	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$	76.17 9.02 75.69 8.80	1090 1720 2820	1.0 (d, d, 3H) 1.9 (s, s, 3H) 2.2-2.4 (m, 2H) 2.6-2.9 (m, 1H) 3.3 (s, s, 3H) 3.5-3.9 (m, 1H) 7.1 (s, 5H)

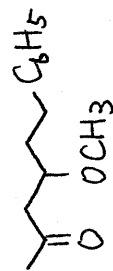
(スレオ、エリスロ混合物)

続き



液体 $C_{12}H_{14}O$

1.4 (d, 3H)
2.1 (s, 3H)
3.6 (d-d, 1H)
6.0 (d, 1H)
6.8 (d-d, 1H)
7.2 (s, 5H)



111/2 $C_{13}H_{18}O_2$

75.55 8.82 1100
75.69 8.50 1720
2830

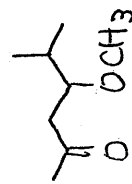
1.4-2.1 (m, 2H)
2.0 (s, 3H)
2.3-2.8 (m, 4H)
3.2 (s, 3H)
3.4-3.8 (m, 1H)
7.2 (s, 5H)



113/2 $C_{12}H_{14}O$

985
1630
1670-1700

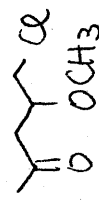
2.1 (s, 3H)
2.3-2.9 (m, 4H)
5.9 (d, 1H)
6.5-6.9 (m, 1H)
7.1 (s, 5H)



55/9 $C_8H_{16}O_2$

66.59 11.27 1100
66.63 11.18 1710
2830

0.9 (d, 6H)
1.9-2.2 (m, 1H)
2.2 (s, 3H)
2.3-2.6 (m, 2H)
3.2-3.7 (m, 1H)
3.3 (s, 3H)

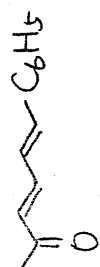


78/10 $C_6H_{11}O_2$

48.29 7.30 1100
47.85 7.36 1720
2840

2.2 (s, 3H)
2.7 (d, 2H)
3.4 (s, 3H)
3.6 (d, 2H)
3.6-4.0 (m, 1H)

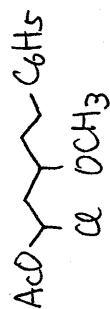
続き



黄色結晶

$C_{12}H_{12}O$

995
1585-1620
1645-1685
2.2 (s, 3H)
6.1 (d, 1H)
6.6-7.1 (m, 3H)
7.3 (s, 5H)



液体

$C_{14}H_{18}O_3$

1020-1120
1210
1770
2850
1.4-2.3 (m, 4H)
2.0 (s, 3, 3H)
2.3-2.8 (m, 2H)
3.0-3.5 (m, 1H)
3.2, 3.3 (s, s, 3H)
6.5 (t, 1H)
7.1 (s, 5H)

取付直 EPI-G2で、NMRは日立R-24で測定

第2節

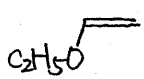
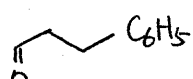

アルデヒドとエーテルエーテルの反応

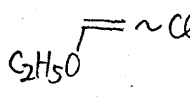
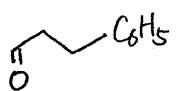
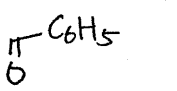
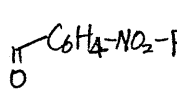
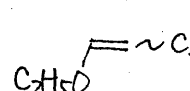
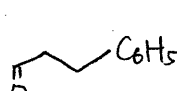
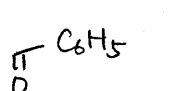
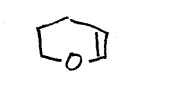
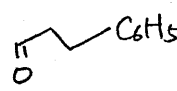
一般法

アルデヒド (2.0 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、表- (9) に示した温度でテトライソプロポキシチタン (569 mg, 2.0 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を加え3分攪拌した後、四塩化チタン (380 mg, 2.0 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を加え5分間攪拌する。この溶液にエーテルエーテル (2.2 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を30分かけてゆっくり滴加した後30分から2時間攪拌を続ける。アルコール (メタノール、エタノールあるいはイソプロパノール) (2 ml) を加え、室温で3時間反応する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 中へ早くあけ、生成する白色糊状物質を分別した後、有機層を分離し、水層を塩化メチレン (40 ml) で2回抽出する。有機層と抽出液をあわせ、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下濃縮し、残渣を含水ベンゼンで活性を落したシリカゲルを用い、カラムクロマトグラフィーまたは薄層クロマトグラフィーにより分離精製すると、縮合生成物が得られる。

反応条件、収量および収率を表- (9) に、生成物の NMR スペクトルを表- (10) に示す。

表- (9)

エーテルエーテル (mg) (2.2mmol)	アルデヒド (mg) (2mmol)	温度 (°C)	反応時間 (時間)	アルコール	β-プロキシアセタール 収量(mg)	収率(%)
 (168)	 (268)	-78	0.5	C ₂ H ₅ OH	580	定量的
	 (116)	-30	2	C ₂ H ₅ OH	265	61

 (235)	 (268)	-30	2	C ₂ H ₅ OH	643	96
	 (212)	0	1	C ₂ H ₅ OH	610	定量的
	 (303)	0	1	(CH ₃) ₂ CHOH	603	81
 (220)	 (268)	-30	2	C ₂ H ₅ OH	366	56
	 (212)	0	1	C ₂ H ₅ OH	440	73
 (185)	 (268)	-30	2	CH ₃ OH	597	定量的

β-フェニルプロピオンアルデヒドと1-ブテニルエチルエーテルとの反応

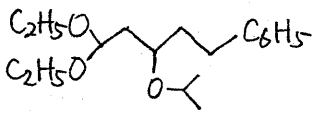
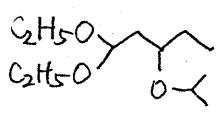
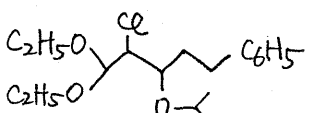
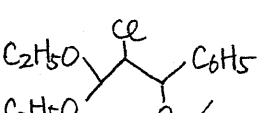
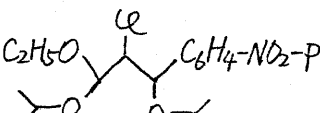
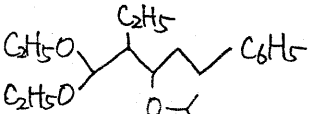
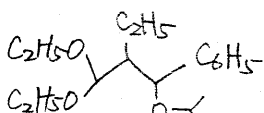
β-フェニルプロピオンアルデヒド (268 mg, 2.0 mmol) と 1-ブテニルエチルエーテル (220 mg, 2.2 mmol) を用い -30℃ で上記操作と同様に反応を行ない、2時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、徐々に室温にもどし、一夜放置する。生成する白色糊状物質を濾別した後、同様に反応液を処理し、薄層クロマトグラフィーで分離精製すると、2-エチル-5-フェニル-2-ペンテノールが 220 mg (58%) 得られる。生成物の NMR データを表 (10) に示す。

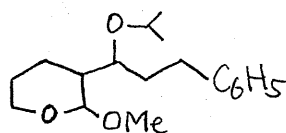
ベンズアルデヒドと1-シクロヘキセニルメチルエーテルとの反応

ベンズアルデヒド (212 mg, 2.0 mmol) と 1-シクロヘキセニルメチルエーテル (300 mg, 3.0 mmol) を用い同様に反応し、処理すると、ベンザールシクロヘキサ)ンが 263 mg (71%) 得られる。

生成物の NMR データを表-10) に示す。

表-10)

生成物	NMR プロトル (δ 値, CCl ₄ 溶液)		
	1.0-1.3 (m, 12H) 3.3-3.9 (m, 6H)	1.3-1.9 (m, 4H) 4.65 (t, 1H)	2.75 (t, 2H) 7.10 (s, 5H)
	1.05 (t, 3H), 1.10 (d), 1.20 (t) (計 15H) 1.4-1.8 (m, 4H)	3.3-3.8 (m, 6H)	
	1.0-1.3 (m, 12H) 3.3-3.8 (m, 6H) 7.15 (s, 5H)	1.85 (d-t, 2H) 3.95 (d-d, 1H)	2.60 (t, 2H) 4.40 4.55 (d, 1H)
	1.05 (t, 3H) 3.3-3.8 (m, 5H) 4.65 (d, 1H)	1.10 (d, 6H) 4.00 (d-d, 1H) 7.30 (s, 5H)	1.15 (t, 3H) 4.45 (d, 1H)
	1.15 (d, 12H) 4.5-4.9 (m, 2H)	1.15 (t, 3H) 7.60 (d, 2H)	3.3-4.1 (m, 6H) 8.20 (d, 2H)
	0.9-2.0 (m, 20H) 4.40 (t, 1H)	2.5-2.8 (m, 2H) 7.15 (s, 5H)	3.2-3.8 (m, 6H)
	0.6-1.4 (m, 15H) 4.25 (m, 1H)	1.4-2.0 (m, 3H) 4.60 (d, 1H)	3.2-3.9 (m, 5H) 7.25 (s, 5H)



1.10 (d, 6H)

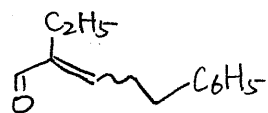
1.3-1.9 (m, 7H)

2.55 (t, 2H)

3.35 (s, s, 3H)

3.4-4.0 (m, 4H)

4.85 (d, 1H)



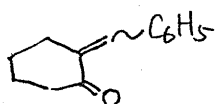
0.85 (t, 3H)

2.20 (q, 2H)

2.70 (quint, 4H)

6.30 (t, 1H)

7.15 (s, 5H)

IR (neat) 1650 cm⁻¹

1.6-1.9 (m, 4H)

2.30 (m, 2H)

2.70 (m, 2H)

7.1-7.4 (m, 6H)

IR (neat) 1670 cm⁻¹

 NMRスペクトルは日立 R-24 で測定

第3節

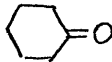
カルボニル化合物とケテン アルキル トリアルキルシリルアセタールとの反応

一般合成法

アルゴン雰囲気下 -78°C で、カルボニル化合物 (1.0 mmol) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に四塩化チタン (208 mg, 1.1 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え 15 分間攪拌した後、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタール (1.1 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を 5 分間で滴加する。滴下終了後、表- (11) に示すように 1-3.5 時間攪拌した後、5% 炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、徐々に室温にちどし、室温で 15 分間攪拌する。生成する白色糊状物質を浮別し、浮液を酢酸エチル (30 ml) で 2 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で分離精製すると、 β -ヒドロキシエステルおよび β -トリアルキルシロキシエステルが得られる。

反応条件および生成物の収量、収率を表- (11) に、分析データを表- (13) に示す。

表- (11)

ケテンアセタール (mg) (1.1 mmol)	カルボニル化合物 (mg) (1.0 mmol)	反応時間 (分)	収量 (mg) 上段: β -ヒドロキシエステル 下段: β -シロキシエステル	収率 (%)
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{Me}_3\text{SiO} \end{array}$ (260)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (107)	180	225	84
			29	8
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$ (137)	180	183	60
			108	28
	 (99)	180	188	71

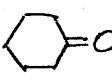
				129
	$C_6H_5CH_2CH_2CHO$ (134)	180	285 21	93 6
$\begin{array}{c} MeO \\ \diagup \\ C=CHCH_3 \\ \diagdown \\ Me_3SiO \end{array}$ (176)	C_6H_5CHO (105)	180	168 12	88 4
	$C_6H_5CH_2CH_2CHO$ (135)	180	182 0	82 0
$\begin{array}{c} MeO \\ \diagup \\ C=C(CH_3)_2 \\ \diagdown \\ Me_3OSi \end{array}$ (192)	$C_6H_5CH_2CH_2CHO$ (134)	75	206 11	87 4
	$C_6H_5CH_2COCH_3$	60	221 0	94 0
$\begin{array}{c} EtO \\ \diagup \\ C=CH_2 \\ \diagdown \\ tBuMe_2SiO \end{array}$ (223)	C_6H_5CHO (107)	180	149 24	76 8
	$C_6H_5CH_2COCH_3$ (136)	210	104 93	46 28
$Me_3SiO-C_5H_7$ (174)	$C_6H_5CH_2CH_2CHO$ (135)	20	158 0	72 0
	$C_6H_{10}O$ (98)		65 0	35 0

別法

テトライソプロポキシタン(156 mg, 0.55 mmol)の塩化メチレン(6 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下 -78°C で四塩化チタン(208 mg, 1.1 mmol)の塩化メチレン(1.5 ml)溶液を加え5分間攪拌した後、カルボニル化合物(1.0 mmol)の塩化メチレン(3 ml)溶液を加え15分間攪拌する。この混合溶液にヒテン アルキル トリアルキルシリル アセタール(1.1 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液を5分間かけて滴加した後、3時間反応させ、以下同様に反応液を処理すると、 β -ヒドロキシエステル、 β -トリアルキルシロキシエステルが得られる。

反応条件および生成物の収量、収率を表-(12)に、分析データを表-(13)に示す。

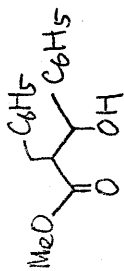
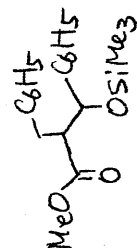
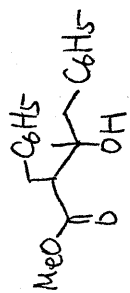
表-(12)

ヒテン アセタール (mg) (1.1 mmol)	カルボニル化合物 (mg) (1.0 mmol)	収量(mg) 収率(%)	
		上段: β -ヒドロキシエステル	下段: β -シロキシエステル
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{Me}_3\text{SiO} \\ (260) \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (106)	202	75
		74	22
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$ (136)	69	23
		112	30
	 (98)	63	24
		183	55

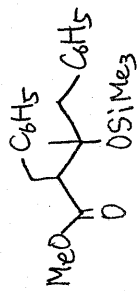
エーテル中におけるシクロヘキサノンと2-トリメチルシロキシ-4,5-ジヒドロフランとの反応

アルゴン雰囲気下 -78°C で、シクロヘキサノン(97 mg , 1.0 mmol)のエーテル(5 ml)溶液に四塩化チタン(208 mg , 1.1 mmol)の塩化メチレン(1.5 ml)溶液を徐々に加え、15分間攪拌した後、2-トリメチルシロキシ-4,5-ジヒドロフラン(174 mg , 1.1 mmol)のエーテル(1 ml)溶液を5分間かけて滴下する。滴下終了後、45分間攪拌を続けた後、同様に反応液を処理し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより分離精製すると、2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)イタリドが 160 mg (88%)得られる。

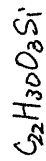
表-13

生成物	沸点* (°C/mmHg) [沸点, °C]	分子式	元素分析 (上段: 分析値, 下段: 計算値) C H	IRスペクトル (cm ⁻¹)	NMRスペクトル (δ値, CCl ₄ 溶液)
	[101]	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	75.25 6.61 75.53 6.71	1745 3500	2.5-3.0 (m, 3H) 3.35 (ds, 1H) 3.40 (s, 3H) 4.70 (d, 1H) 7.10 (s, 5H) 7.25 (s, 5H)
(エポキシ体)	液体	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	75.38 6.78 75.53 6.71	1735 3495	2.95 (m, 3H) 3.05 (ds, 1H) 3.30 (s, 3H) 4.95 (d, 1H) 7.08 (s, 5H) 7.29 (s, 5H)
	液体	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ Si	—	1725 845	0.10 (s, 9H) 0.15 (s, 9H) 2.5-3.2 (m, 3H) 3.30 (s, 3H) 3.50 (s, 3H) 4.85 (d, 1H) 4.95 (d, 1H) 7.20 (s, 5H) 7.25 (s, 5H) 7.45 (s, 5H) 7.50 (s, 5H)
	225/3.0	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	—	1720 1715 (s) 3445	1.10 (s, 3H) 2.3-2.7 (ds, 1H) 2.5-3.2 (m, 3H) 2.80 (s, 2H) 3.40 (s, 3H) 7.10 (s, 5H) 7.20 (s, 5H)

梳变

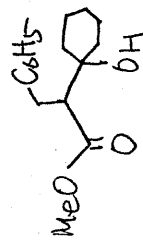


液体



1730
840

0.10 (s, 9H)
1.35 (quai s, 3H)
3.00 (quai s, 2H)
2.7-3.2 (m, 4H)
3.50 (s, 3H)
3.55 (s, 3H)
7.20 (s, 5H)
7.30 (s, 5H)

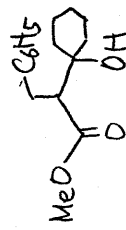


190/
3.8

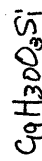


1720
(1715
3500

1.3-1.8 (m, 10H)
2.4-3.1 (m, 4H)
3.40 (s, 3H)
7.10 (s, 5H)

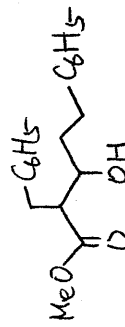


液体

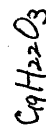


1735
845

0.20 (s, 9H)
1.1-1.8 (m, 10H)
2.5-3.1 (m, 3H)
3.40 (s, 3H)
7.10 (s, 5H)

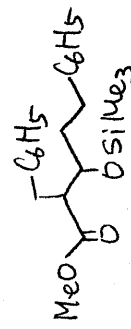


240/
3.9



1730
3450

1.71 (d-t, 2H)
2.5-3.1 (m, 6H)
3.3-3.6 (m, 1H)
3.50 (s, 3H)
7.10 (s, 10H)



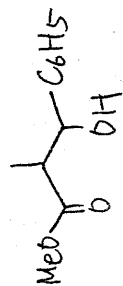
液体



1720
845

0.10 (s, 9H)
2.1-3.1 (m, 6H)
3.3-3.7 (m, 2H)
3.50 (s, 3H)
7.15 (s, 10H)

純度

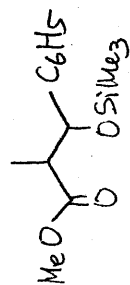


155/
3.0

$C_{11}H_{14}O_3$

1725
3450

0.85 (d, 3H)
1.05 (d, 3H)
2.70 (d-t, 1H)
2.80 (d-t, 1H)
3.45 (s, 3H)
3.55 (s, 3H)
3.95 (d-s, 1H)
4.05 (d-s, 1H)
4.60 (d, 1H)
4.90 (d, 1H)
7.25 (s, 5H)

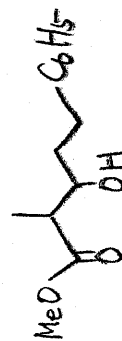


液体

$C_{14}H_{22}O_3Si$

1735
840

0.10 (s, 1H)
0.85 (d, 3H)
1.15 (d, 3H)
2.5-2.8 (m, 1H)
3.55 (s, 3H)
3.70 (s, 3H)
4.75 (d, 1H)
5.10 (d, 1H)
7.30 (s, 5H)

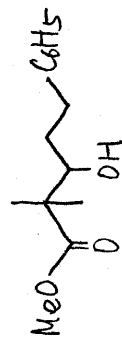


150/
3.8

$C_{13}H_{18}O_3$

1735
3475

1.10 (d, 3H)
1.75 (t, 2H)
2.3-3.0 (m, 3H)
3.60 (s, 3H)
3.3-3.9 (m, 2H)
7.15 (s, 5H)



165/
2.5

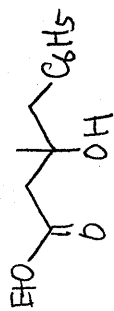
$C_{14}H_{20}O_3$

1735
3500

1.10 (s, 6H)
1.65 (t, 2H)
2.5-3.0 (m, 3H)
3.60 (s, 3H)
3.4-3.8 (m, 1H)
7.15 (s, 5H)

134

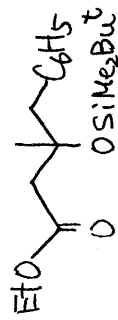
純度



145/
20 C₁₃H₁₈O₃

70.44 8.38
70.24 8.16

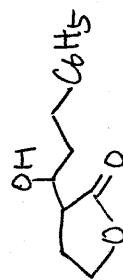
1.20 (s, 3H)
1.20 (s, 3H)
2.35 (s, 2H)
2.80 (s, 2H)
3.50 (s, 1H)
4.10 (s, 2H)
7.20 (s, 5H)



液体 C₁₆H₂₆O₃Si

1730
835

0.05 (s, 6H)
0.95 (s, 9H)
1.25 (s, 3H)
1.35 (s, 2H)
2.90 (s, 2H)
3.00 (s, 2H)
4.10 (s, 2H)
7.20 (s, 5H)



[89] C₁₇H₁₆O₃

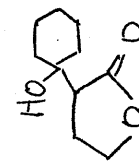
70.77 7.30
70.89 7.32

1.6-2.9 (m, 8H)
4.0-4.5 (m, 3H)
7.20 (s, 5H)

[67] C₁₇H₁₆O₃

70.72 7.35
70.89 7.32

1.6-3.0 (m, 7H)
3.6-4.4 (m, 4H)
7.20 (s, 5H)



液体 C₁₀H₁₆O₃

1760
3500

* 7-ヒドロキシを使用. 温度は室温.

IRは日立 EPI-Gスで. NMRは R-24で測定

アセタールとケテン アルキル トリアルキルシリル アセタール
との反応

一般合成法

アルゴン雰囲気下 -78°C で、アセタール (1.0 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に四塩化チタン (208 mg , 1.1 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液を加え、15分攪拌した後、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタール (1.1 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を5分間かけて滴下する。滴下終了後、表- (4) に示した時間攪拌し、以下反応液を同様処理すると β -アルコキシエステルが得られる。

同様に、トリメチルオルソホルメートとベンジルケテン メチル ト メチルシリル アセタールからメチル 2-ベンジル-3,3-ジメトキシプロパエートが得られる。

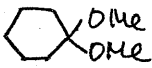
反応条件および収量、収率を表- (4) に、分析データを表- (5) に示す。

ホルムアルデヒド ジメチル アセタールとベンジルケテン メチル
トリメチルシリル アセタールとの反応の別法

四塩化チタン (208 mg , 1.1 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -78°C でホルムアルデヒド ジメチル アセタール (76 mg , 1.0 mmol) とベンジルケテン メチル トリメチルシリル アセタール (265 mg , 1.1 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 混合溶液を5分間で滴下し、15分間攪拌する。反応液を同様処理すると、メチル 2-ベンジル-3-メトキシプロパエートが 125 mg (60%) 得られる。

表-(14)

138

ヒテン アセタール (mg) (1.1mmol)	アセタール (mg) (1.0mmol)	反応 時間 (分)	β-メトキシエステル 収量 (mg) 収率 (%)	
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{Me}_3\text{SiO} \end{array}$ (260)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OMe})_2$ (149)	20	280	定量的
	 (145)	20	255	92
	$\text{CH}_2(\text{OMe})_2$ (77)	10	97	43
	$\text{CH}(\text{OMe})_3$ (106)	5	183	77
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{Me}_3\text{SiO} \end{array}$ (176)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$ (181)	20	215	90
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{OMe})_2\text{CH}_3$ (181)	10	219	92
$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CC}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \\ \text{Me}_3\text{SiO} \end{array}$ (192)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$ (180)	40	226	90
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{OMe})_2\text{CH}_3$ (181)	5	236	94
$\begin{array}{c} \text{EtO} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{tBuMe}_2\text{SiO} \end{array}$ (223)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OMe})_2$ (153)	20	137	65

β-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタールと

エートリメチルシロキシ-4,5-ジヒドロフランとの反応

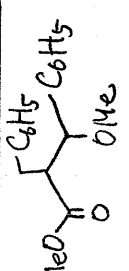
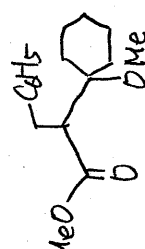
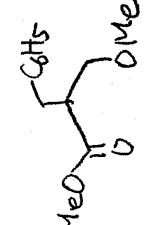
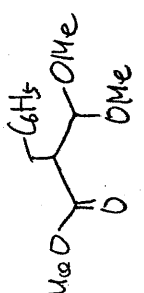
β-フェニルプロピオンアルデヒド ジメチル アセタール (180 mg, 1.0 mmol) と エートリメチルシロキシ-4,5-ジヒドロフラン (180 mg, 1.1

mmol)を用い、エーテルを溶媒として上記反応と同様な操作により反応および処理を行なうと、 α -(1-メトキシ-3-フェニルプロピル)ブタノライドが177mg(75%)得られる。

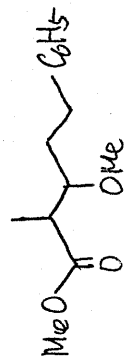
同様に、シクロヘキサノン ジメチル アセチル(144mg, 1.0 mmol)とスートリメチルシロキシー-4,5-ジヒドロフラン(174mg, 1.1 mmol)から、 α -(1-メトキシシクロヘキシル)ブタノライドが93mg(47%)得られる。

生成物の分析データを表-(15)に示す。

表 - (15)

生成物	沸点 ($^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$)	分子式	元素分析 (二段: 分析値, 二段: 計算値) C H	IRスペクトル (cm^{-1})	NMRスペクトル (δ 値, CCl_4 溶液)
	170/1.9	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$	76.17 76.03	1740	2.3-3.0 (m, 3H) 3.10 (s, 3H) 3.40 (s, 3H) 4.25 (d, 1H) 6.8-7.2 (m, 5H) 7.30 (s, 5H)
	180/2.0	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$	74.14 73.88	1735	1.2-2.0 (m, 10H) 2.85 (d, 3H) 3.15 (s, 3H) 3.40 (s, 3H) 7.10 (s, 5H)
	120/2.2	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$	69.03 69.21	1735	2.80 (quint, 3H) 3.20 (s, 3H) 3.3-3.5 (m, 2H) 3.50 (s, 3H) 7.10 (s, 5H)
	液体	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$	—	1735	2.85 (d, 2H) 2.8-3.0 (m, 1H) 3.30 (s, 6H) 3.45 (s, 3H) 4.4-4.6 (m, 1H) 7.10 (s, 5H)

145



145/
2.0

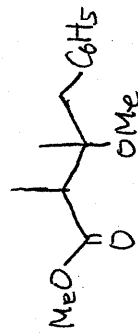
$C_{14}H_{20}O_3$

71.42

8.80

1735

1.00 (d, 3H)
1.10 (d, 3H)
1.5-2.0 (m, 2H)
2.5-2.9 (m, 3H)
3.30 (s, 3H)
3.3-3.5 (m, 1H)
3.55 (s, 3H)
7.15 (s, 5H)



液体

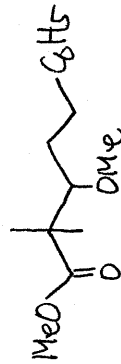
$C_{14}H_{20}O_3$

—

—

1730

1.05 (s, 3H)
1.10 (d, 3H)
2.50 (s, 1H)
2.60 (s, 1H)
3.00 (s, 3H)
3.05 (s, 3H)
3.45 (s, 3H)
7.05 (s, 5H)



液体

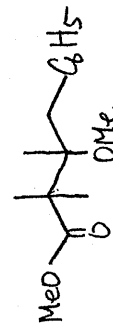
$C_{15}H_{22}O_3$

—

—

1735

1.05 (s, 3H)
1.15 (s, 3H)
1.65 (d-t, 2H)
2.65 (t, 2H)
3.25 (t, 1H)
3. (s, 3H)
3.55 (s, 3H)
7.10 (s, 5H)



液体

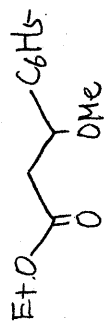
$C_{15}H_{22}O_3$

—

—

1725

1.10 (s, 3H)
1.25 (s, 6H)
2.55 (d, 2H)
2.80 (d, 2H)
2.95 (s, 3H)
3.60 (s, 3H)
7.15 (s, 5H)



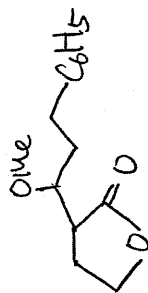
120/2.2 $C_{12}H_{16}O_3$

69.21
69.21

8.02
7.74

1735

1.15 (t, 3H)
2.40 (d-d, 2H)
2.75 (d-d, 3H)
3.15 (s, 3H)
4.05 (q, 2H)
4.55 (d-d, 1H)
7.25 (s, 5H)



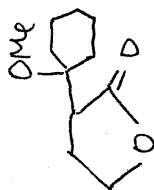
液体 $C_{14}H_{18}O_3$

—

—

1770

1.7-3.1 (m, 7H)
3.30 (s, 3H)
3.3-3.7 (m, 1H)
4.15 (t, 2H)
7.15 (s, 5H)



液体 $C_{11}H_{18}O_3$

—

—

1760

1.3-2.0 (m, 10H)
2.2-2.9 (m, 3H)
3.10 (s, 3H)
4.20 (t, 2H)

* クーパリアを使用・温度は浴温

IRは日立 EPI-G22、NMRは日立 R-24 で測定

第4節

 α, β -不飽和カルボニル化合物とケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールとの反応

一般法

a法

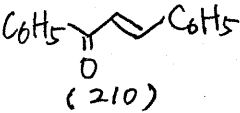
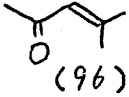
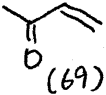

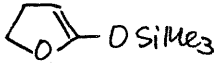
アルゴン雰囲気下 -78°C で、 α, β -不飽和カルボニル化合物 (1.0 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に四塩化チタン (209 mg , 1.1 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え15分間攪拌した後、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタール (1.0 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を5分間で滴加する。3-5時間攪拌した後、5%炭酸カリウム水溶液 (10 ml) を加え反応混合液を室温にもどす。生成する白色糊状物質を浮別し、浮液をエーテルで抽出する。エーテル層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製すると、 δ -ケトエステルが得られる。

b法

テトライソプロポキシチタン (156 mg , 0.55 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -78°C で四塩化チタン (209 mg , 1.1 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え、5分間攪拌する。次に、 α, β -不飽和カルボニル化合物 (1.0 mmol) とケテン アルキル トリアルキルシリル アセタール (1.1 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴加し、3時間攪拌する。反応液を上述したように処理すると δ -ケトエステルが得られる。

反応条件、収量、収率等を表-16) に、生成物の分析データを表-18) に示す。

表一 (16)

α, β -不飽和 カルボニル化合物 (mg, 1.0mmol)	リテン アセタール (mg, 1.1mmol)	反応 方法	δ -リテンエステル	
			収量(mg)	収率(%)
 (210)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ (257)	a	337	90
	$\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ (200)	a	315	定量的
	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{OEt})\text{OSiMe}_2\text{Bu}^t$ (226)	a	296	98
 (96)	$\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ (199)	a	141	72
 (69)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ (265)	b	90	39
 (96)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ (256)	b	212	82
	$\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ (192)	b	147	74
	 (189)	b	149	82

α, β -不飽和カルボニル化合物のアセタールとリテン アルキル
トリアルキルシリルアセタールとの反応

一般法

上記反応と同様にテトライソプロポキシタナ (156 mg, 0.55 mmol)、
四塩化タナ (209 mg, 1.1 mmol)、 α, β -不飽和カルボニル化合物 (1.0

mmol)、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタール (1.1 mmol) を用い反応した後、エタンジオール (141 mg, 1.5 mmol) を加え、1夜放置する。反応液を同様に処理すると、 δ -ヒトエステル エチレン アセタールが得られる。

反応条件および収量、収率を表- (17) に、生成物の分析データを表- (18) に示す。

表- (17)


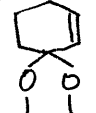
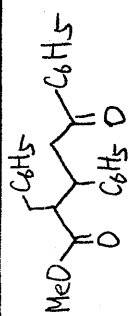
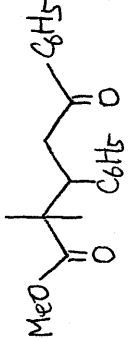
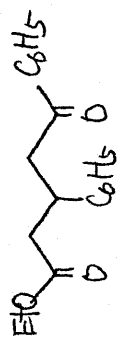
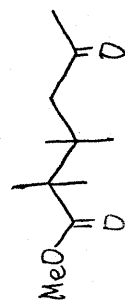
アセタール (mg, 1.0 mmol)	ケテン アセタール (mg, 1.1 mmol)	δ -ヒトエステルエチレンアセタール	
		収量 (mg)	収率 (%)
 (115)	$C_6H_5CH_2CH=C(OMe)OSiMe_3$ (256)	183	62
	$Me_2C=C(OMe)OSiMe_3$ (209)	226	90
 (139)	$C_6H_5CH_2CH=C(OMe)OSiMe_3$ (260)	319	96
	$Me_2C=C(OMe)OSiMe_3$ (195)	254	93

表- (18)

生成物	沸点* (°C/mmHg)	分子式	元素分析 (上段: 分析値, 下段: 計算値) C H	IRスペクトル (cm ⁻¹)	NMRスペクトル (δ値, CCl ₄ 溶液)
	液体	C ₂₅ H ₂₄ O ₃	— —	1730 1685	2.5-3.8 (m, 6H) 3.30 (s, 3H) 3.40 (s, 3H) 7.10 (s, 5H) 7.20 (s, 5H) 7.2-7.6 (m, 3H) 7.6-8.0 (m, 2H)
	200/1.9	C ₂₀ H ₂₂ O ₃	77.24 77.39	1725 1670	1.10 (s, 3H) 1.15 (s, 3H) 3.40 (d, 2H) 3.55 (s, 3H) 3.65 (t, 1H) 7.10 (s, 5H) 7.1-7.5 (m, 3H) 7.5-7.9 (m, 2H)
	[融点: 99-100°C]	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	77.00 77.00	1725 1675	1.10 (t, 3H) 2.60 (d, d, 2H) 3.25 (d, d, 2H) 3.95 (m, 1H) 4.00 (s, 2H) 7.20 (s, 5H) 7.3-7.5 (m, 3H) 7.5-7.9 (m, 2H)



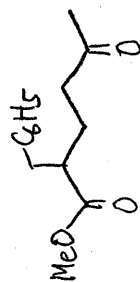
120/2.0 $C_{11}H_{20}O_3$

65.79

10.13

1725
1715

1.05 (s, 6H)
1.10 (s, 6H)
2.10 (s, 3H)
2.45 (s, 2H)
3.60 (s, 3H)



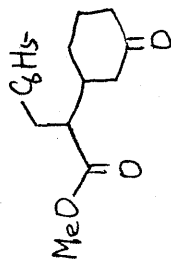
135/2.4 $C_{14}H_{18}O_3$

71.55

7.93

1730
1710

1.80 (d-t, 2H)
2.00 (s, 3H)
2.35 (t, 2H)
2.3-2.7 (m, 1H)
2.75 (d, 2H)
3.55 (s, 3H)
7.15 (s, 5H)



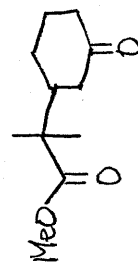
170/2.0 $C_{16}H_{20}O_3$

73.69

7.94

1730
1710

1.5-2.0 (m, 4H)
2.0-2.4 (m, 5H)
2.80 (quint, 2H)
3.00 (m, 1H)
3.50 (s, 3H)
7.15 (s, 5H)



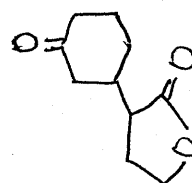
液体 $C_{11}H_{18}O_3$

66.91

9.43

1720
1710

1.15 (s, 6H)
1.5-2.5 (m, 9H)
3.65 (s, 3H)



175/1.9 $C_{10}H_{14}O_3$

65.93

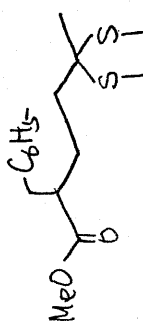
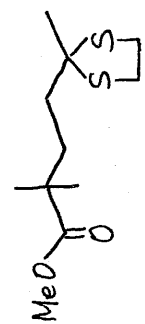
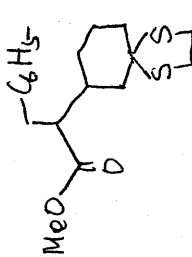
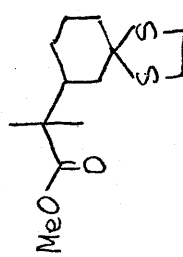
7.97

1770
1710

—

65.91

7.74

	液体	$C_{16}H_{22}O_2S_2$	—	1735	1.70 (s, 3H) 1.85 (quint, 4H) 2.5-2.9 (m, 1H) 2.75 (quint, 2H) 3.20 (s, 4H) 3.50 (s, 3H) 7.15 (s, 5H)
	B $\frac{10}{29}$	$C_{11}H_{20}O_2S_2$	53.04 53.19 (s: 分析値 25.61, 計算値 25.82)	8.26 8.12 1730	1.15 (s, 6H) 1.70 (quint, 7H) 3.30 (s, 4H) 3.65 (s, 3H)
	B $\frac{19}{20}$	$C_{18}H_{24}O_2S_2$	64.24 64.24 (s: 分析値 19.55, 計算値 19.06)	7.40 7.18 1720	1.5-2.3 (m, 9H) 2.3-2.9 (m, 1H) 2.75 (quint, 2H) 3.25 (s, 4H) 3.45 (s, 3H) 7.10 (s, 5H)
	B $\frac{19}{26}$ [融点... 59°C]	$C_{13}H_{22}O_2S_2$	56.80 56.89 (s: 分析値 23.53, 計算値 23.37)	8.24 8.08 1715	1.10 (s, 6H) 1.3-2.2 (m, 9H) 3.25 (s, 4H) 3.65 (s, 3H)

* 7-β'ピロアモ使用、温度は浴温

IRは日立 EPI-G2 で、NMRは日立 R-24 で測定

第3章

第1節

トリエチルスズアルコキシドの合成

一般合成法

アルゴン雰囲気、アルコール (20 mmol) とトリエチルスズメトキシド (5.69 g, 24 mmol) のトルエン (50 ml) 混合溶液を加熱し、生成するメタールをトルエンとの共沸混合物として留去しながら留去したトルエン量にみあう量 (約 50 ml) のトルエンを徐々に滴加し、表-19) に示すように2-14時間反応する。反応終了後、減圧下濃縮し、蒸留するとトリエチルスズメトキシドが得られる。

反応条件、収量、収率等を表-19) に示す。

表-19)

アルコール (g) (20 mmol)	反応時間 (時間)	沸点、 (°C/mmHg)	トリエチルスズアルコキシド	
			収量 (g)	収率 (%)
ゲラニオール (3.07)	8	134-6/1.0	6.58	92
シンナミルアルコール (2.68)	2	145-7/0.75	5.66	84
(E)-2-ヘキセノール (2.00)	14	105-7/2.4	4.77	78
ヒパロニルアルコール (3.03)	6	153-6/0.8	6.11	86
ベンジルアルコール (2.18)	9	108/0.7	4.86	78
1-フェニルエチanol (2.44)	5	108-9/1.4	5.08	78
2-オクタール (2.62)	4	108-9/1.8	5.77	86

トリエチルスズアルコキシドと臭素との反応によるアルコールの酸化

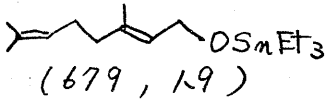
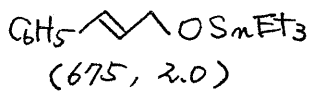
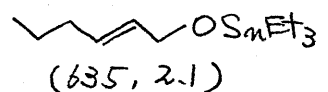
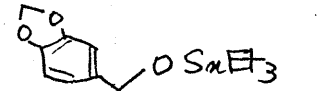
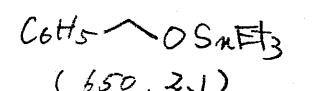
一般法

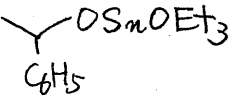
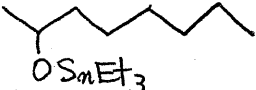
トリエチルスズアルコキシド (1.8 - 2.1 mmol) とトリエチルスズメトキシド (トリエチルスズアルコキシドに対して 1.4 - 2.0 倍モル量) のテトラヒドロ

フラン(20 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下室温で臭素(トリエチルスズアルコキシドに於いて等モル量)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を15-20分かけて滴加する。臭素溶液の滴下と同時に臭素特有の色が消失する。滴加終了後直ちに5% 4オ硫酸ナトリウム水溶液(5 ml)と5%水酸化カリウム水溶液(20 ml)または5%水酸化ナトリウム水溶液(20%)を加え、反応混合液をエーテル(60 ml)で抽出する。エーテル層を5%水酸化カリウム水溶液(20 ml)または5%水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)で、次いで飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。このエーテル溶液をガスクロマトグラフィーにかけ収率を求めるか、減圧下濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより分離精製する。

反応条件、収量および収率を表-(20)に、ガスクロマトグラフィーの条件を表-(21)にそれぞれ示す。単離精製物は標品とNMRおよびIRスペクトルが一致する。

表-(20)

トリエチルスズアルコキシド (mg, mmol)	トリエチルスズアルコキシド (mg, mmol)	カルボニル化合物 収量(mg) 収率(%)	
 (679, 1.9)	754 3.2	264	94
 (675, 2.0)	760 3.2	—	92*
 (635, 2.1)	975 4.1	—	71*
 (778, 2.2)	962 4.0	313	96
 (650, 2.1)	718 3.0	—	81*

 C_6H_5 (680, 2.0)	688	2.9	—	79*
 OSnEt_3 (587, 1.8)	798	3.3	—	85*

* ガスクロマトグラフィーによる収率。測定条件は表-(21)参照

トリブチルスズベンジルオキシドの合成

アルゴン雰囲気下、ベンジルアルコール(2.67g, 25.5 mmol)とビス(トリブチルスズ)オキシド(7.61g, 12.8 mmol)のベンゼン(70ml)混合溶液を4時間にわたって加熱し、生成する水をベンゼンとの共沸混合物として除く。反応終了後、ベンゼンを留去し、減圧下蒸留をすると、トリブチルスズベンジルオキシドが7.61g(75%)得られる。

沸点 140 - 142°C / 0.9 mmHg

トリブチルスズベンジルオキシドの酸化

アルゴン雰囲気下室温で、トリブチルスズベンジルオキシド(461mg, 1.2 mmol)とトリブチルスズメトキシド(374mg, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に臭素(185mg, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を20分間かけて滴下する。滴下終了後、上述した操作と同様に反応液を処理し、ガスクロマトグラフィーにより収率を求めると82%の収率である。

表-(21)

カルボニル化合物	温度(°C)			内部標準
	オープン	検出部	注入口	
<chem>C6H5-CH=CH-CHO</chem>	175	190	210	<chem>c1ccc2ccccc2c1</chem>
<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>	80	130	160	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>C6H5-CHO</chem>	135	145	160	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>CH3-C(=O)-C6H5</chem>	150	160	190	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>CH3-C(=O)-(CH2)6-CH3</chem>	100	135	155	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>CH3-(CH2)6-CHO</chem>	90	120	145	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>Cyclopent-2-en-1-yl-CHO</chem>	120	130	160	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>Cyclopentanone</chem>	90	120	145	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>
<chem>CH3-(CH2)6-CHO</chem>	100	130	160	<chem>CH3(CH2)4-CHO</chem>

カラム Carbowax 20M ガラスカラム 2m

測定機器 日立 063型 FID

流量 N₂ 毎分 40ml

第2節

ビス(トリブチルスズ)オキシドを用いるアルコールの酸化

一般反応法

a法

アルコール(0.9 - 1.1 mmol)とビス(トリブチルスズ)オキシド(アルコールに対して2倍モル量)のテトラヒドロフラン(20 ml)混合溶液をアルゴン雰囲気下室温で30分攪拌した後、臭素(アルコールに対して2倍モル量)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を30分かけて滴加する。

b法

アルコールとビス(トリブチルスズ)オキシドのテトラヒドロフラン溶液にモレキュラーシーブ(3A, 約3 g)を加え、アルゴン雰囲気下50 - 60℃に加熱する。室温にもどし、臭素のテトラヒドロフラン溶液を滴加する。

処理法

ガスクロマトグラフィーによる定量

反応混合液に5%水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)と5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、エーテル(60 ml)で抽出する。エーテル層を5%水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、引き続き飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ガスクロマトグラフィーで分析する。

単離

反応溶液に粉末状チオ硫酸ナトリウム(約1 g)を加え、30分攪拌する。生成する不溶物質を浮別した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をエーテル(30 ml)に溶解する。エーテル溶液にフッ化アンモニウム(約10 g)と水(20 ml)を加え30分攪拌した後、生成する白色結晶を浮別し、エーテル層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下、エーテルを留去し、シリカ

ゲル薄層クロマトグラフィーにより分離精製すると、カルボニル化合物が得られる。

収量、収率等を表-(22)に示す。

表-(22)

アルコール (mg, mmol)	反応方法	カルボニル化合物	
		収量(mg)	収率(%)
<chem>C6H5-CH(OH)-CH2-CH3</chem> (125, 0.93)	a	—	85*
<chem>CH3-CH(OH)-(CH2)6-CH3</chem> (127, 0.97)	a	—	90*
<chem>CH3-CH(OH)-CH=CH-CH2-CH3</chem> (105, 1.0)	a	—	81*
<chem>C6H5-CH(OH)-CH3</chem> (102, 0.94)	a	—	89*
<chem>O=C1C=CC(=O)C=C1-CH2-CH2-OH</chem> (156, 1.0)	a	128	83
<chem>CH3-C(OH)(C6H5)-CH3</chem> (125, 1.0)	b	—	88*
<chem>C6H5-C(OH)(C6H5)-CH3</chem> (195, 1.1)	b	120	62
<chem>CC(C)CCCC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem> (379, 0.98)	b	337	89

* ガスクロマトグラフィーによる収率。測定条件は表-(21)を参照。

第3節

マグネシウム塩を経由するアルコールの酸化

一般法

A法

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(29 mg, 1.2 mmol)に臭化エチル(144 mg, 1.3 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を徐々に加え、臭化エチルマグネシウムを調製する。このグリニヤール試薬にアルコール(1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を加え、1時間攪拌し、次にあらかじめブチリチウム(2.4 mmol)のヘキサン(1.5 ml)溶液とオリーブオイル(178 mg, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液から合成したオリーブトキシリチウムの溶液を加えた後、N-クロロコハク酸イミド(321 mg, 2.4 mmol)を一度に加える。数分後に白色沈殿が生成し、溶液の色が黄色に変わる。1時間攪拌した後、飽和食塩水(10 ml)と粉末状オオ硫酸ナトリウム(約1 g)を加える。不溶物質を分別し、母液をエーテル(50 ml)で抽出した後、エーテル層を10%炭酸カリウム水溶液(10 ml)、次いで飽和食塩水(10 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。ガスクロマトグラフィーで収率を求めるか、あるいは濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより分離精製する。

B法

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(58 mg, 2.4 mmol)に臭化プロピル(320 mg, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を滴加し、臭化プロピルマグネシウムを合成し、この溶液にアルコール(1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液、次にオリーブオイル(89 mg, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を加える。1時間攪拌した後、N-クロロコハク酸イミド(160 mg, 1.2 mmol)を一度に加える。その後30分攪拌し、以下同様に反応処理を行なう。

単離精製物は標品とNMRスペクトル、IRスペクトルが一致する。

アルデヒドとグリニヤール試薬からのケトン合成

一般合成法

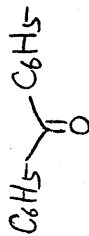
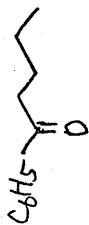

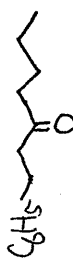
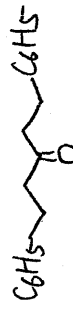
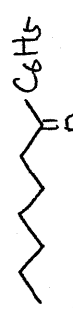

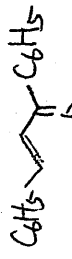
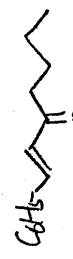
表- (23) に示すマグネシウムに臭化アルキルのテトラヒドロフラン (4.5 ml) を滴加し、グリニヤール試薬を合成する。このグリニヤール試薬にアルゴン雰囲気下室温でアルデヒド (1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mmol) 溶液を加えた後、あらかじめ前述した反応の場合と同様に別途調製したオ-アトキシリチウム (2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) - ヘキサン (1.5 ml) 溶液を加え、引き続きN-クロロコハク酸イミド (322 mg, 2.4 mmol) を一度に加える。15分間攪拌した後、同様に処理するとケトンが得られる。

モル比、収量および収率を表- (23) に、生成物の分析データを表- (24) に示す。

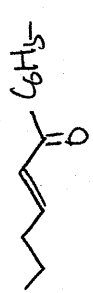
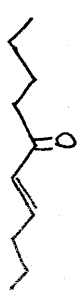
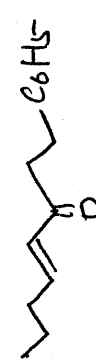
表- (23)

アルデヒド (mg, 1.0 mmol)	臭化アルキル (mg, mmol)	マグネシウム (mg, mmol)	ケトン 収量 (mg) 収率 (%)
C_6H_5CHO (106)	C_6H_5Br (220; 1.4)	29; 1.2	163 90
	C_6H_9Br (233; 1.7)	34; 1.4	140 82
	$C_6H_5CH_2CH_2Br$ (333; 1.8)	36; 1.5	171 81
$C_6H_5CH_2CH_2CHO$ (134)	C_6H_5Br (220; 1.4)	29; 1.2	163 78
	C_6H_9Br (233; 1.7)	34; 1.2	159 84
	$C_6H_5CH_2CH_2Br$ (333; 1.8)	36; 1.5	182 77
$CH_3(CH_2)_5CHO$ (114)	C_6H_5Br (220; 1.4)	29; 1.2	149 78
	C_6H_9Br (233; 1.7)	34; 1.2	134 78
$C_6H_5CH=CHCHO$ (132)	C_6H_5Br (220; 1.4)	29; 1.2	174 83
	C_6H_9Br (233; 1.7)	34; 1.2	119 67
$CH_3(CH_2)_2CH=CHCHO$ (98)	C_6H_5Br (220; 1.4)	29; 1.2	103 59
	C_6H_9Br (233; 1.7)	34; 1.2	99 55

表一(24)

生成物	IRスペクトル (cm ⁻¹)	NMR スペクトル (δ値, (C ₆ H ₅ 溶解))
	1645	—
	1680	1.2-1.9 (m, 4H) 7.6-8.0 (m, 2H)
	1680	7.2-7.6 (m, 3H)
	1710	1.1-1.7 (m, 4H) 7.15 (s, 5H)
	1710	7.20 (s, 10H)
	1690	1.1-1.9 (m, 8H) 7.7-8.1 (m, 2H)
	1710	1.1-1.7 (m, 12H)
	1660	—
	1680	1.1-1.8 (m, 4H) 7.30 (s, 5H)

続き

	1665	1.00 (t, 3H) 6.80 (quint, 2H)	1.2-1.9 (m, 2H) 7.2-7.5 (m, 3H)	2.30 (d-t, 2H) 7.6-8.0 (m, 2H)
	1670	0.90 (t, 3H) 2.20 (d-t, 2H) 6.70 (d-t, 1H)	0.95 (t, 3H) 2.40 (t, 2H)	1.2-1.8 (m, 6H) 5.95 (d, 1H)
	1670	0.95 (t, 3H) 2.80 (quint, 4H) 7.10 (s, 5H)	1.2-1.8 (m, 2H) 6.00 (d, 1H)	2.15 (d-t, 2H) 6.70 (d-t, 1H)

IRは日立 EPI-G2 で NMRは日立 R-24 で測定

第4章

第1節

3,3-ジメチル-1-シクロヘキセニルトリメチルシリルエーテル(6)の合成

マグネシウム(3.09 g, 127 mmol)にエーテル(10 ml)を加え、ヨウ化メチル(18.03 g, 127 mmol)のエーテル(40 ml)溶液を滴加しグリニヤール試薬を合成する。調製したグリニヤール試薬を0°Cに冷却し、触媒量のヨウ化第1銅(400 mg)を加え5分間攪拌した後、3-メチル-2-シクロヘキサノール(9.98 g, 90.7 mmol)のエーテル(40 ml)溶液を1時間かけて滴加する。0°Cでさらに1時間攪拌した後、トリエチルアミン(36 ml)、トリメチルクロロシラン(27 ml)およびヘキサメチルホスホリックトリアミド(18 ml)を順次加え、室温で1時間半攪拌する。反応終了後、反応混合物の上澄みをデカンテーションにより氷-水-ヘキサンの攪拌溶液中に注ぎ、有機層を分離、水洗し、さらに飽和硫酸水素カリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去後、残った油状物質を減圧下蒸留すると、3,3-ジメチル-1-シクロヘキセニルトリメチルシリルエーテルが13.56 g(76%)得られる。

沸点 72-74°C / 11 mmHg

IR スペクトル(cm^{-1}) (日立 EPI-G2 で測定)

1655 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$)

NMR スペクトル(δ 値, CDCl_3 溶液) (日立 R-24 で測定)

0.1 (s, 9H), 0.95 (s, 6H), 1.1-2.1 (m, 6H), 4.50 (s, 1H)

2-ジメトキシメチル-3,3-ジメチルシクロヘキサノール(7)の合成

アルゴン雰囲気下、メチルオルソホルメート(4.70 g, 44.3 mmol)の塩化メチレン(80 ml)溶液に-78°Cで四塩化チタン(8.41 g, 44.3

mmol) を5分間かけて加える。5分後、シリルエーテル(6) (0.76g, 34 mmol) の塩化メチレン(8 ml) 溶液を10分間で加える。滴加終了後、 -78°C で2時間撹拌し、メタノール(20 ml) を加えた後さらに30分間撹拌する。反応終了後、反応液を15%炭酸カリウム水溶液に加え、生成する糊状物質を分別し、有機層を分離乾燥する。溶媒を留去した後、残る油状物質を減圧下蒸留するとスージメトキシメチル-3,3-ジメチルシクロヘキサノンが5.61 g (82%) 得られる。

沸点 $80-81^{\circ}\text{C} / 15 \text{ mmHg}$

IRスペクトル(cm^{-1}) (日立FPI-G2で測定)

1710 ($\text{C}=\text{O}$)

NMRスペクトル(δ 値, CCl_4 溶液) (日立R-24で測定)

0.95 (s, 6H), 1.4-1.9 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.35 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.70 (d, 1H)

4-ジメトキシメチル-5,5-ジメチル-1-オキサスピロ[2,5]

オクタン(8)の合成

石油エーテルで洗淨した水素化ナトリウム(24 mmol) にジメチルスルホキシド(12 ml) を加え、 $75-80^{\circ}\text{C}$ に40分間加熱する。反応液を室温にもどしテトラヒドロフラン(50 ml) を加えた後、氷-食塩で -10°C に冷却する。この溶液にヨウ化トリメチルスルホニウム(4.90 g, 24 mmol) のジメチルスルホキシド(20 ml) 溶液を5分間かけて滴加する。5分間撹拌した後、酢酸セタール(7) (4.01 g, 20 mmol) のテトラヒドロフラン(10 ml) 溶液を滴加する。滴加終了後 -10°C で10分間撹拌し、その後室温で1時間撹拌する。反応液を飽和食塩水(300 ml) に注ぎヘキサン(200 ml) で抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、4-ジメトキシメチル

5,5-ジメチル-1-オキサスピロ[2,5]オクタンが1.96 g (46%) 得られる。

IRスペクトル(cm^{-1}) (日立EPI-G2で測定)

3030 (Δ)

NMRスペクトル(δ 値, CCl_4 溶液) (日立R-24で測定)

1.00 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.4-2.3 (m, 7H), 2.45 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.40 (d, 1H)

6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサンカルバルデヒド

ジメチル アセタール (9) の合成

アルゴン雰囲気下、四塩化チタン(1.85 g, 9.75 mmol)を -78°C に冷却し凝固させた後、テトラヒドロフラン(25 ml)を滴加し、錯体を合成する。温度を室温に戻し四塩化チタン-テトラヒドロフランの錯体の懸濁液に水素化リチウムアルミニウム(370 mg, 9.75 mmol)を加え1時間攪拌した後、トリエチルアミン(7.89 g, 78 mmol)を加える。 0°C でオキシラン(8) (1.86 g, 8.7 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を10分間で滴加する。滴加終了後室温で1時間攪拌し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200 ml)とヘキサン(200 ml)の攪拌溶液に加え、生成する糊状物質を分別する。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、残渣を減圧下蒸留すると、6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサンカルバルデヒド ジメチル アセタールが1.34 g (78%) 得られる。

NMRスペクトル(δ 値, CCl_4 溶液) (日立R-24で測定)

0.90 (s, 6H), 1.3-1.8 (m, 5H), 2.0-2.3 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.60 (quasi s, 1H), 4.80 (quasi s, 1H)

6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサンカルバルデヒド(4)

の合成

メチレンアセタール(1.34g, 6.76 mmol)のエーテル(30 ml)溶液に2N塩酸水溶液(35 ml)を加え、1夜攪拌する。反応終了後エーテル層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。エーテルを留去した後減圧下で蒸留すると、6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキサンカルバルデヒドが0.87g(85%)得られる。

沸点 80-81°C / 14 mmHg

IRスペクトル(cm^{-1}) (日立EP1-G2で測定)

1720(C=O), 1635(C=C), 895(C=CH_2)

NMRスペクトル(δ 値, CCl_4 溶液) (日立R-24で測定)

0.95(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.4-1.9(m, 4H), 2.0-2.5(bb, 2H), 2.65(d, 1H), 4.65(guss, 1H), 4.90(guss, 1H), 9.75(d, 1H)

4-(6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-4-ヒドロキシ-2-ブタノン(10)の合成

アルゴン雰囲気下、ジ- α -ブチルボ=ルトリフルオロメタンスルホネート(973 mg, 3.55 mmol)を-78°Cに冷却し固化させた後、トリエチルアミン(359 mg, 3.55 mmol)のエーテル(3 ml)溶液を加える。室温に戻し溶液を均一系にした後、再び-78°Cに冷却し、アセトン(206 mg, 3.55 mmol)のエーテル(2.5 ml)溶液を滴下する。20分後、 α -シクロシトラール(10)(540 mg, 3.55 mmol)のエーテル(2.5 ml)溶液を滴加し、さらに4.5時間攪拌する。反応終了後、1N pH7.0リン酸緩衝液(10 ml)とメタノール(30 ml)を加え、冷媒を取り除き反応液の温度が0°Cに上昇した時、28%過酸化水素水6 mlを加える。反応混合液を室温で1時間攪拌した後、3

らに水(30 ml)を加え、減圧下メタノールを留去する。残る水層から塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると2成分の生成物が得られ、先に溶出する第1成分が371 mg、後に溶出する第2成分が155 mg得られるがIRおよびNMRスペクトルから両成分ともに4-(6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-4-ヒドロキシ-2-ブタノンである。(収率合計71%)

IRスペクトル(cm^{-1}) (日立FPIE-G2で測定)

第1成分

3500, 3050, 1700, 1635, 890

第2成分

3470, 3050, 1700, 1640, 890

NMRスペクトル(δ 値, CDCl_3 溶液) (日立R-24で測定)

第1成分

0.90 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.4-2.3 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 2H) 3.20 (bs, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.50 (quint s, 1H) 4.85 (quint s, 1H)

第2成分

0.90 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.3-2.0 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (d, 2H), 3.20 (bs, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.70 (d, 1H)

ト-ヨ)ンの合成

アルドール(11) (155 mg, 0.74 mmol) のエーテル(10 ml)溶液に活性アルミナ(約0.5 g)を加え、1夜攪拌する。反応終了後、アルミナを濾別

し、濃縮した後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製すると、トヨロンが 92mg (65%) 得られる。

IRスペクトル (cm^{-1}) (日立EPI-G2で測定)

1670, 1620, 890

NMRスペクトル (δ 値, CDCl_3 溶液) (日立R-24で測定)

0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.2-1.9 (m, 4H), 1.9-2.3 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.85 (d-d, 1H)

第2節

1-(6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オール(6)の合成

α-ブチルリチウム(8.7 mmol)と微量のトリフェニルメタンのテトラヒドロフラン(30 ml)溶液を -40°C に冷却し、プロピンガスを吹き込む。溶液が赤色から無色になる。ガスの吹き込みをやめ、 -78°C でγ-シクロシトラール(4)(1.20 g, 7.9 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を10分かけて滴加する。 -78°C で3時間攪拌した後室温にもどす。一方、別途にナトリウムメタレート(7.9 mmol)と水素化リチウムアルミニウム(600 mg, 15.8 mmol)のテトラヒドロフラン(12 ml)懸濁溶液を調製し、この溶液に 0°C で上記反応溶液を加えた後、3時間加熱還流する。冷却後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を、固形物ができるまで加える。(約20 ml)上澄液をデカンテーションし、残渣を酢酸エチルで洗浄する。両溶液を合せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製すると、1-(6-メチレン-2,2-ジメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オールが931 mg(61%)得られる。

IRスペクトル(cm^{-1})(日立EP-E-GSで測定)

3450, 3050, 1635, 890

NMRスペクトル(δ 値, CCl_4 溶液)(日立R-24で測定)

0.90(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.2-2.7(m, 4H), 4.25(t, 1H), 4.50(qusi s, 1H), 4.80(qusi s, 1H), 5.4-5.7(m, 2H)

γ-ダマスコンの合成

マグネシウム(28.8 mg, 1.2 mmol)に臭化プロピル(172 mg, 1.4 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液を加え、臭化プロピルマグネシウムを合成した後、アリルアルコール(6)(194 mg, 1.0 mmol)のテトラヒド

ロフラン(4 ml)溶液を滴加する。この反応液に、別途オーブチルアルコール(103.6 mg, 1.4 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液にルーチルリチウム(1.2 mmol)のヘキサン(0.77 ml)溶液を加え合成したオーブトキシリチウム溶液を加える。反応液にN-クロロコハク酸イミド(160 mg, 1.2 mmol)を加え激しく攪拌した後、10分後にチオ硫酸ナトリウム(約1 g)と飽和食塩水(20 ml)を加える。不溶物を浮別し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製するとオーダマスコンが68 mg(35%)得られる。

第5章

第1節

カルボン酸アミドの合成

一般合成法

ヨウ化スニクロー１－メチルピリジニウム (306 mg, 1.2 mmol) あるいはヨウ化スニクロー１－メチルピリジニウム (360 mg, 1.2 mmol) にアルゴン雰囲気下でカルボン酸 (1.0 mmol)、アミン (1.0 mmol) およびトリ－メチルアミン (445 mg, 2.4 mmol) の3者の塩化メチレン (10 ml) 溶液を加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エーテル (20 ml) を加え、5% 塩酸水溶液 (50 ml) で3回、引き続き水で洗浄し、エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離精製すると、カルボン酸アミドが得られる。

収量、収率等を表－(25) に、生成物の IR スペクトル、NMR スペクトルを表－(26) に示す。

表－(25)

カルボン酸 (mg)	アミン (mg)	カルボン酸アミド 収量 (mg)	収率 (%)
$C_6H_5CO_2H$ (122)	$C_6H_5NH_2$ (93)	168	85
	$C_6H_5CH_2NH_2$ (107)	198	95
	$(m-C_4H_9)_2NH$ (129)	235	定量的
$C_6H_5CH_2CO_2H$ (136)	$C_6H_5NH_2$ (93)	209	定量的
	$C_6H_5CH_2NH_2$ (107)	226	定量的
	$n-C_4H_9NH_2$ (73)	173	90

$C_6H_5CH_2CO_2H$ (136)	$(n-C_4H_9)_2NH$ (129)	23.6	95
	$(CH_3)_3CNH_2$ (73)	192	定量的
	$C_6H_5(CH_3)CHNH_2$ (121)	221	93
	$n-C_8H_{17}NH_2$ (129)	241	98
	$C_6H_5NH_2$ (93)	192	91
$C_6H_5CH_2CH_2CO_2H$ (150)	$C_6H_5CH_2NH_2$ (107)	230	96
	$n-C_4H_9NH_2$ (73)	180	88
	$(n-C_4H_9)_2NH$ (129)	255	98
$(CH_3)_3CCO_2H$ (102)	$C_6H_5CH_2NH_2$ (107)	179	93
$CH_3CH_2CO_2H$ (74)	$C_6H_5NH_2$ (93)	121	82
	$C_6H_5CH_2NH_2$ (107)	165	定量的
	$C_6H_5CH_2NH$ CH_3 (121)	151	86

表 - (26)

生成物	NMRスペクトル (δ 値)	[IR特徴: cm^{-1}]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$	—	[1655, 3340]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 4.55 (d, 2H) 9.10 (t, 1H)	7.3-7.7 (m, 3H) 7.8-8.2 (m, 2H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	CCl_4 溶液 0.85 (t, 6H)	3.25 (t, 4H) 7.25 (s, 5H) [1630]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 3.45 (s, 2H)	7.0-7.4 (m, 3H) 7.5-7.9 (m, 2H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 3.50 (s, 4H)	8.5 (d, 1H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-m}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 0.85 (t, 3H) 7.25 (s, 5H)	3.10 (d-t, 2H) 3.45 (s, 2H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	CCl_4 溶液 0.90 (t, 6H) 3.60 (s, 2H)	3.15 (t, 2H) 3.25 (t, 2H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-t}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 1.40 (s, 9H)	7.30 (s, 5H) 8.15 (d, 1H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 1.40 (d, 3H) 8.55 (d, 1H)	5.00 (d-g, 1H) 7.30 (s, 5H)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{-m}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 溶液 0.85 (t, 3H) 7.25 (s, 5H)	3.20 (d-t, 2H) 3.40 (s, 2H)

第2節

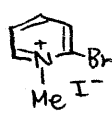

カルボン酸エステルの合成

一般合成法

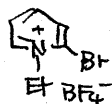
アルゴン雰囲気下、ピリジニウム塩(2.4 mmol; ヨウ化スーブプロモ-1-メチルピリジニウムの場合 20 mg, ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウムの場合 612 mg, スーブプロモ-1-メチルピリジニウムテトラフルオロボレートの場合 658 mg) の塩化メチレン(2 ml) 懸濁液にアルコール(2.0 mmol)、カルボン酸(2.0 mmol) およびトリ-*n*-ブチルアミン(888 mg, 4.8 mmol) の塩化メチレン(2 ml) 溶液を加え、3時間加熱還流する。反応が進行するに従い、溶液は均一になる。反応終了後、減圧下室温で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、カルボン酸エステルが得られる。

反応条件および収量、収率を表- (27) に、生成物の分析データを表- (28) に示す。

表- (27)

ピリジニウム塩	カルボン酸 (mg, 2.0 mmol)	アルコール (mg, 2.0 mmol)	溶媒	エステル 収量(mg)	収率(%)
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (272)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (92)	CH_2Cl_2	303	92
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ (244)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ (216)	CH_2Cl_2	337	80
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (120)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ (216)	CH_2Cl_2	239	80
		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$	CH_2Cl_2	283	80
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (272)	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ (148)	HLI ₂	315	82
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (272)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ (188)	CH_2Cl_2	380	90
		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ (216)	CH_2Cl_2	469	99

172



	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ (148)	CH_2Cl_2	305	81
	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHOH}$ (244)	H ₂ O	421	88
$\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$ (204)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ (216)	H ₂ O	239	62
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (300)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (92)	CH_2Cl_2	260	73
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ (188)	CH_2Cl_2	258	57
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (148)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ (216)	CH_2Cl_2	202	62
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (244)	CH_2Cl_2	214	60
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ (296)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ (216)	CH_2Cl_2	324	71
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (92)	CH_2Cl_2	160	46

表 - (28)

生成物	IR スペクトル (cm ⁻¹)	NMR スペクトル (δ 値, CCl_4 溶液)
	1740	1.15(t, 3H) 3.45(s, 2H) 4.05(f, 2H) 7.20(s, 5H)
	1730	5.30(s, 2H) 7.1-7.5(m, 3H) 8.0-8.3(2H)
	1745	1.95(s, 3H) 5.00(s, 2H) 7.25(s, 5H)
	1745	2.00(s, 3H) 4.65(d, 2H) 6.15(d-t, 1H) 6.60(d, 1H) 7.25(s, 5H)
	1735	1.35(s, 9H) 3.40(s, 2H) 7.15(s, 5H)
	1740	3.50(s, 2H) 5.00(s, 2H) 7.15(s, 5H)

<chem>C6H5CH2C(=O)OC6H5</chem>	1740	1.40(d, 3H)	3.50(s, 2H)	5.85(b, 1H)	7.25(s, 5H)
<chem>C6H5CH2C(=O)OCH2C6H5</chem>	1735	1.20(s, 9H)	5.05(s, 2H)	7.25(s, 5H)	
<chem>C6H5CH2C(=O)OCC</chem>	1735	1.10(t, 3H)	2.4-3.0(m, 4H)	4.05(q, 2H)	7.10(s, 5H)
<chem>C6H5CH2C(=O)OC6H5</chem>	1740	2.6-3.1(m, 4H)	6.8-7.4(m, 10H)		
<chem>CC(=O)OC6H5</chem>	1735	1.10(t, 3H)	2.25(s, 2H)	5.00(s, 2H)	7.20(s, 5H)
<chem>CC(=O)OCCc1ccccc1</chem>	1740	1.05(t, 3H)	2.20(q, 2H)	2.90(t, 2H)	4.25(t, 2H)
<chem>C6H5CH=CC(=O)OCCc1ccccc1</chem>	1720	5.15(s, 2H)	6.40(d, 1H)	7.25(s, 5H)	7.65(d, 1H)
<chem>C6H5CH=CC(=O)OCC</chem>	1720	1.30(t, 3H)	4.20(q, 2H)	6.40(d, 1H)	7.40(s, 5H)
		7.65(d, 1H)			

IR は日立 EPI-G2 で、NMR は日立 R-24 で測定

第3節

大環状ラクトンの合成

一般合成法

ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム (510 mg, 2.0 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下加熱還流しながら、ω-ヒドロキシカルボン酸 (0.5 mmol) とトリエチルアミン (404 mg, 4.0 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 混合溶液をマイクロフィーダーを使って 2.5-9 時間かけて滴加する。滴加終了後さらに30分加熱還流した後、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、ラクトンが得られる。

反応条件、収量、収率および分析データを表-(29) に示す。

表-(29)

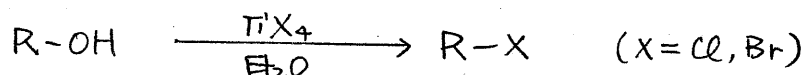
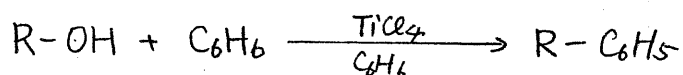
HO(CH ₂) _n CO ₂ H n (mg, 2.5 mmol)	反応 時間(時間)	ラクトン 収量(mg) 収率(%)		ラクチド 収量(mg) 収率(%)	
5	8.0	49	87	6	4
		[IR] 1740 cm ⁻¹ [Mass] m/e 114 [NMR] 1.80 (m, 6H), 2.5-2.7 (t, 2H), 4.25 (t, 2H)		[IR] 1725 cm ⁻¹	
6	7.5	0	0	60	93
				[IR] 1720 cm ⁻¹	
7	8.0	9	13	24	34
		[IR] 1740 cm ⁻¹ [NMR] 1.3-1.9 (m, 10H), 2.25 (t, 2H), 4.25 (t, 2H)		[IR] 1730 cm ⁻¹	
10	9.0	56	61	22	24
		[IR] 1735 cm ⁻¹ [Mass] m/e 184 [NMR] 1.1-1.9 (m, 16H), 2.2-2.5 (m, 2H), 4.15 (t, 2H)		[IR] 1730 cm ⁻¹	
11	8.0	68	69	14	14
		[IR] 1735 cm ⁻¹ [Mass] m/e 198 [NMR] 1.2-1.8 (m, 18H), 2.1-2.5 (m, 2H), 4.1 (t, 2H) 融点: 101-102°C		[IR] 1730 cm ⁻¹	
14	8.5	105	84	4	3
		[IR] 1740 cm ⁻¹ [Mass] m/e 240 [NMR] 1.35 (d, 24H), 2.25 (t, 2H), 4.05 (t, 2H) 融点: 89-91°C		[IR] 1730 cm ⁻¹	

IRは日立EPI-G2で、NMRは日立R-24で測定

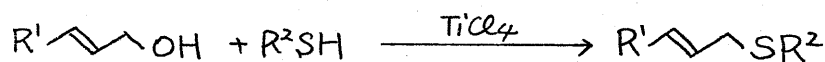
総 括

四塩化チタンは典型的なハードな酸であり、しかも他のルイス酸と比較して酸素原子に対する親和性がとくに強く、分子内に酸素原子をもつアルコール、エーテル、カルボニル化合物と反応して配位化合物あるいはチタン-酸素結合をもつ有機化合物を生成することが知られている。さらに、強力な脱水能力も併せもっていることも知られており、これらの性質を巧みに利用すれば、酸素原子をもつ有機化合物を酸性条件下で活性化し種々の求核試剤と反応させることにより新しい有機合成反応の開拓が可能になるものと考え、種々検討した。

第1章では、四塩化チタンの存在下でアルコールと芳香族化合物のフリーデル-クラフツ反応およびアルコールのハロゲン化反応が室温ですみやかに反応し、対応するアルキルベンゼン誘導体あるいはハロゲン化アルキルが収率よく得られることを明らかにした。

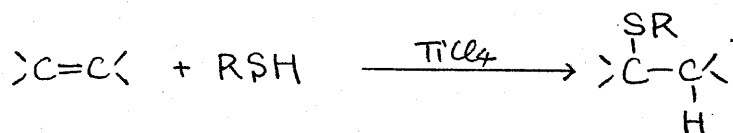


次に求核試剤としてチオールを用い四塩化チタンの存在下でアリルアルコールに作用させたところ、一段階の反応で対応するアリルスルフィドが、二重結合の異性化を伴なうことなく得られることを明らかにした。従来、アリルスルフィドの合成は対応するアルコールを活性エステルあるいはハロゲン化物に変換した後、チオールと縮合させる方法によっているが、ここに述べた反応は、従来の方法に代わる新しい簡便な合成法になるものと思われる。



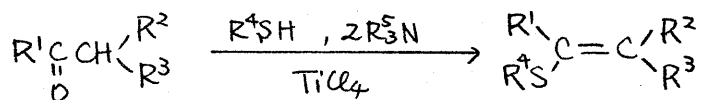
一方、上述した反応で、副生成物としてビススルフィドが得られるという事実に着目し、オレフィンに対するチオールの付加反応もまた、四塩化チタンに

より促進されるものと考え種々検討したところ、四塩化チタンの存在下、緩和な条件下でチオールは電子供与基をもつオレフィンや電子吸引基をもつオレフィンをはじめとする種々のオレフィンにすみやかに付加し、対応する付加生成物を好収率で与えることを見い出した。



さらに、四塩化チタンのルイス酸としての性質およびその脱水能力を利用して、カルボニル化合物からのビニルスルフィドの直接合成を試みた結果、四塩化チタンとカルボニル化合物との配位化合物に第3アミンとチオールを作用させると目的のビニルスルフィドが好収率で得られることを明らかにした。

従来知られているカルボニル化合物から直接ビニルスルフィドを合成する方法については、芳香族ケトンを用いた場合のみ目的のビニルスルフィドが収率よく得られ、脂肪族ケトン、アルデヒドの場合には極めて低収率であるとされていたが、ここで見い出された四塩化チタンを用いる反応によれば、芳香族ケトンに限らず脂肪族ケトン、アルデヒドを用いた場合も目的とするビニルスルフィドが得られ、ビニルスルフィドの一般的かつ簡便な合成法になるものと考えられる。

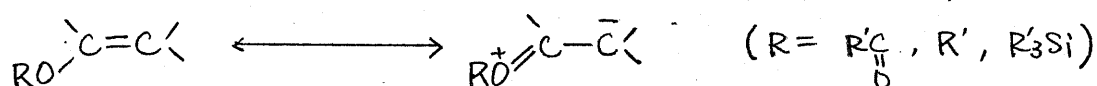


以上述べたように、アルコールやカルボニル化合物は四塩化チタンによって活性化され、種々の求核試剤と反応することが明らかになった。

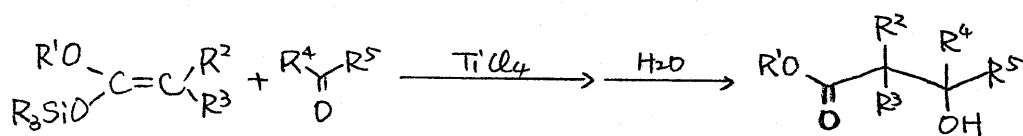
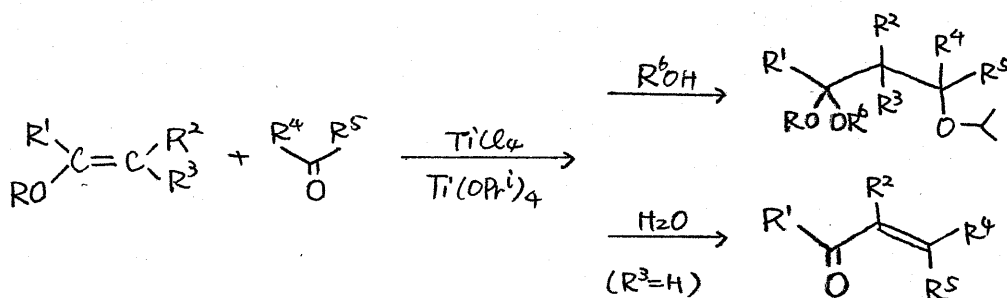
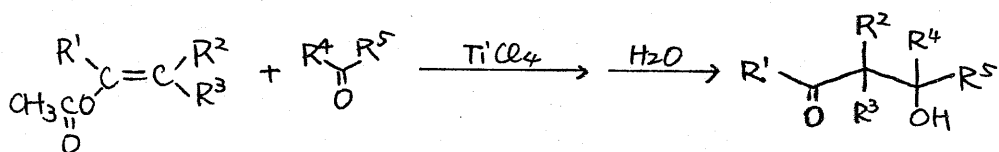
第8章では上記の概念をさらに広め、四塩化チタンによって活性化可能な種々の化合物と、さらに広い範囲にわたる求核試剤との反応を検討した。

カルボニル化合物から容易に誘導されるエーテルエステル、エーテルエーテル、ケテン アルキル トリアルキルシリル アセタールなどのエーテルは次式に示すような共鳴が考えられ、α位の炭素が求核的反応を起す可能性をもつ

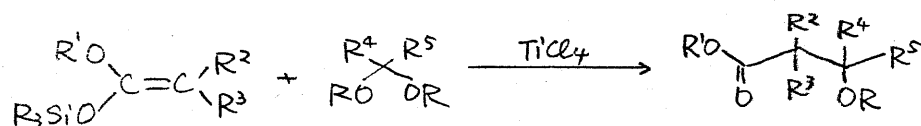
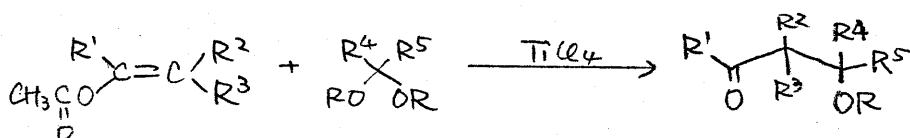
ている。



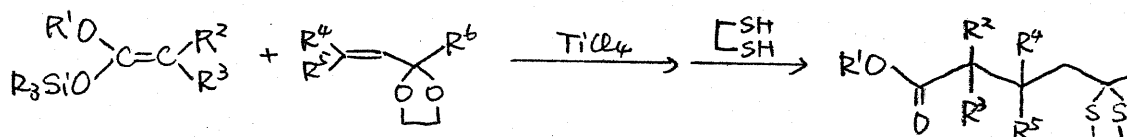
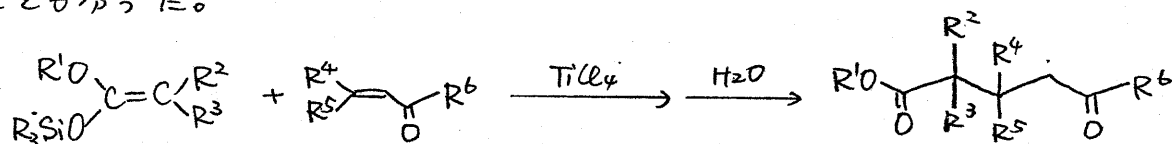
そこで、四塩化チタンによって活性化されたカルボニル化合物に上記エーテルを作用せしめば求核反応によって対応するアルドール型生成物が得られるものと考え反応を試みたところ、予想したようにアルドール型縮合生成物が高収率で得られることを見出した。



さらに、カルボニル基を保護した化合物であるアセタールもまた分子内に酸素原子をもつ化合物であり、四塩化チタンに配位し活性化されるものと考え、各種エーテルとの反応を試みた。その結果、極めて穏和な条件下で反応が進行し、目的とするアルドール型縮合生成物が好収率で得られることを明らかにした。

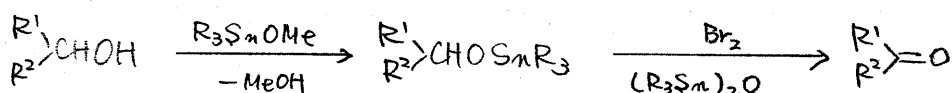


また、四塩化チタンの存在下で、 β -不飽和カルボニル化合物あるいはこれらのアセタールにケテン、アルキル、トリアルキルシリルアセタールを作用させるとマイケル付加反応が円滑に進行し、 δ -ケトエステル誘導体を得られることも分った。

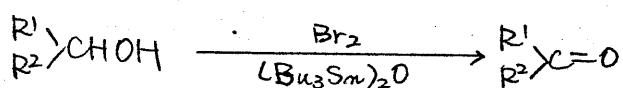


このように、四塩化チタンを用いることにより各種エーテルとカルボニル化合物あるいはこれらのアセタールの反応によって新しい炭素-炭素結合を生成することができた。

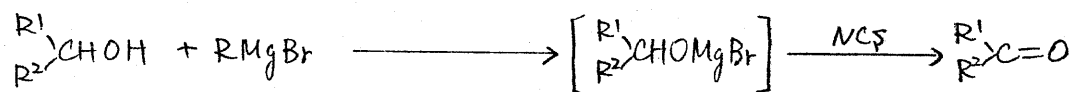
以上述べたように、金属塩とくに四塩化チタンを反応促進剤に用い、緩和な条件下で円滑に進行する新しい置換基変換反応、付加反応、炭素-炭素結合生成反応など種々の反応を開発した。第3章では、さらに金属塩の各種原子に対する親和性の差を利用し、新しい簡便なアルコールの酸化反応の開発を試みた。すなわち、アルコールを金属アルコキシドに誘導した後、その金属の各種原子に対する親和性の差を利用し、酸素原子よりも親和性のある原子を分子内にもつ酸化剤を用いると、目的とするアルコールの酸化反応が進行するものと考え種々の金属アルコキシドと酸化剤の組み合わせについて検討した。金属アルコキシドとしてトリアルキルスズアルコキシドを、酸化剤として臭素を用いるとアルコールの酸化反応が円滑に進行し、目的とするカルボニル化合物が好収率で得られることを見い出した。さらに、酸化反応が進行すると同時に生成する臭化水素捕捉剤としてトリアルキルスズメトキシドが極めて有効であることも明らかにした。



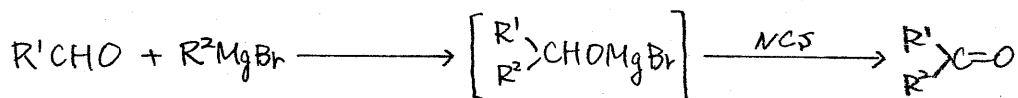
このように、トリアルキルスズアルコキシドと臭素の組み合わせがアルコールの酸化に有効であることが明らかになったが、この酸化反応によれば中間に一担トリアルキルスズアルコキシドを単離することが必要であり、二段階の反応によることになる。そこで次に、スズ塩の特徴的性質を利用し、しかも一段階でアルコールを酸化する反応について検討したところ、ビス(トリブチルスズ)オキシドの存在下でアルコールに臭素を作用させると酸化反応が進行し、カルボニル化合物が収率よく得られることを見い出した。



また、臭化マグネシウムアルコキシドとN-クロロユハク酸イミドを組み合わせ用いると上述したトリアルキルスズアルコキシドと臭素との組み合わせと同様に、アルコールの酸化に有効であることを明らかにした。



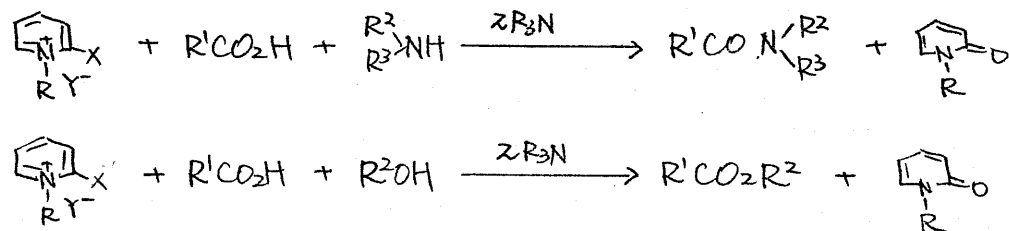
さらに、このアルコールの酸化反応の中間体である臭化マグネシウムアルコキシドはアルデヒドとグリニヤール試薬とからも容易に誘導できることに着目し、上記酸化反応を利用して、アルデヒドとグリニヤール試薬から直接ケトンも合成する新しい反応を開発した。



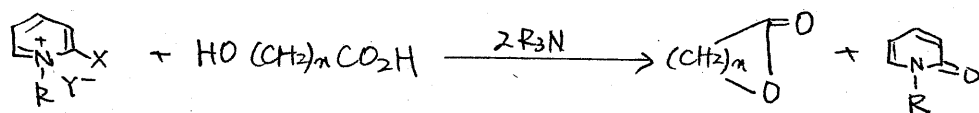
第2章で述べた四塩化チタンを用いる合成反応および第3章で述べたアルコール類の酸化反応を利用し、テルペンイド系の香料であるγ-ヨノン、γ-ダマスコンを合成した。従来、γ-ヨノンを選択的に合成することは困難とされていたが、ここで述べた反応経路によれば、異性体であるα-ヨノン、β-ヨノンはまったく生成せず、目的とするγ-ヨノンのみを比較的よい収率で合成できることが分った。またγ-ダマスコンも比較的簡単なγ-メチル-2-シクロヘキセンを出発物質として8段階の反応で合成することができた。

このように、種々の金属塩を中心に、これらの各種原子に対する親和性を利用することにより、いくつかの新しい有機合成反応を開発してきたが、次にこれらと立場を変えて、酵素に代表されるエントロピー的に有利になるような活性中間体を考慮に入れ、ペリジニウム塩を用いる有機合成反応の開拓を試みた。

第4章では、2-ハロペリジニウム塩の2位は求核置換反応を受けやすく、求核試剤としてカルボン酸を用いた場合、中間に生成する2-アシロキシペリジニウム塩が極めて活性なカルボン酸エステルであり、しかもイオン構造をもち、ついで次の求核試剤の攻撃を受けやすいものと考え、アミン、アルコールを求核試剤としてカルボン酸アミド、カルボン酸エステルの合成を試みた。その結果、2-ブロモペリジニウム塩あるいは2-クロロペリジニウム塩を用いると等モル量のカルボン酸とアミンまたはアルコールから対応するカルボン酸アミドあるいはカルボン酸エステルが好収率で得られることを見出した。



さらに、このエステル化反応を分子内に水酸基をもつカルボン酸すなわち、ω-ヒドロキシカルボン酸の分子内脱水反応に応用したところ、目的とするラクトンが好収率で得られた。



以上、金属塩を利用する新合成反応の開拓、ペリジニウム塩の特性を活かした合成反応の開拓について5章16節に付けて述べた。

引用文献

- 1) K. B. Sharpless, R. P. Hanzlik, and E. E. Van Tamelen, J. Amer. Chem. Soc., 90, 209 (1968).
- 2) T. Mukaiyama, Y. Watanabe, and M. Shiono, Chem. Lett., 1523 (1974): Y. Watanabe, M. Shiono, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 871 (1975): References therein.
- 3) J. E. Mc Murry and M. Silvestri, J. Org. Chem., 40, 1502 (1975): J. Melton and J. E. Mc Murry, J. Org. Chem., 2138 (1975): J. E. Mc Murry and T. Hoz, J. Org. Chem., 3797 (1975). J. E. Mc Murry, Accounts Chem. Res., 7, 281 (1974).
- 4) Chem. Eng. News, 33, 4226 (1955).
- 5) N. M. Cullinane, E. T. Lloyd, and J. K. Tudball, J. Chem. Soc., 3016 (1957): N. M. Cullinane, R. A. Woolhouse, and B. F. R. Edwards, J. Chem. Soc., 3842 (1961): D. Taub, C. H. Juo, H. L. Slates, and N. L. Wendler, Tetrahedron, 19, 1 (1963). W. A. White and H. Weingarten, J. Org. Chem., 32, 213 (1967): H. Weingarten, J. P. Chupp, and W. A. White, J. Org. Chem., 32, 3246 (1967): I. Moretti and G. Torre, Synthesis, 141 (1970).
- 6) T. Mukaiyama, M. Kuwahara, T. Izawa, and M. Ueki, Chem. Lett., 287 (1972).
- 7) J. O. Edwards and R. G. Pearson, J. Amer. Chem. Soc., 16 (1962): R. G. Pearson, J. Amer. Chem. Soc., 85, 3533 (1963).
- 8) T. Mukaiyama, K. Narasaka, and K. Banno, Chem. Lett., 1011 (1973): T. Mukaiyama and M. Hayashi, Chem. Lett., 15 (1974): T. Mukaiyama, K. Banno, and K. Narasaka, J. Amer. Chem. Soc., 96, 7503 (1974).
- 9) T. Mukaiyama, M. Kuwahara, T. Izawa, and M. Ueki, Chem. Lett., 287 (1972).
- 10) I. Tzukunftnik and K. Tokareva, J. Gen. Chem., 5, 764 (1935) [Chem. Abstr., 30, 442 (1936)].
- 11) G. A. Rasuwajew, L. M. Bobinova, and V. S. Etlis, Tetrahedron, 6, 154 (1959).

- 12) E. S. Heyser and R. M. Kellogg, J. Org. Chem., 30, 2867 (1965):
W. E. Parham and S. H. Groen, J. Org. Chem., 30, 730 (1965):
C. D. Hurd and H. Greengard, J. Amer. Chem Soc., 52, 3357
(1930).
- 13) H. Gilman and N. J. Beaber J. Amer. Chem. Soc., 47, 1449
(1925).
- 14) H. Staudinger and F. Breusch, Chem. Ber., 62B, 442 (1929).
- 15) T. Posner, Chem. Ber. 38, 646 (1905); 40, 4788 (1907): C. D.
Hurd and L. L. Gershbein, J. Amer. Chem. Soc., 69, 2328
(1947).
- 16) S. Bernstein and L. Dorfman, J. Amer. Chem. Soc., 68, 1152
(1946): G. Rosenkranz, S. Kaufman, and J. Romo, J. Amer. Chem.
Soc., 71, 3689 (1949): J. D. Kendall and F. P. Doyle, Brit.
595783 (1947) [Chem. Abstr., 42, 4764 (1948).]: E. Campaigne
and R. D. Mose, J. Amer. Chem. Soc., 76, 1269 (1954):
E. Campaigne and J. R. Leal, J. Amer. Chem. Soc., 76, 1272
(1954).
- 17) T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, and H. Takei, Bull.
Chem. Soc. Japan, 45, 3723 (1972).
- 18) H. J. Hagemeyer, Jr. and D. C. Hull, Ind. Eng. Chem., 41,
2920 (1949).
- 19) D. B. Killian, G. F. Hennion, and J. A. Nieuwland, J. Amer.
Chem. Soc., 58, 892 (1936): N. A. Milas, Z. Weiss, M. A.
Gampbell, and H. F. Wright, J. Amer. Chem. Soc., 70, 1597
(1948): R. I. Hoaglin and D. H. Hirsh, J. Amer. Chem. Soc.,
71, 3468 (1949): I. N. Nazarov, S. M. Makin, and Kruptsov,
Zhur. Obshch. Khim., 29, 3683 (1959) [Chem. Abstr., 54, 19462
(1960).]: F. Effenberger, Angew. Chem., 81, 374 (1969): I. V.
Machinskaya and V. P. Gorbunova, Zhur. Obshch. Khim., 34,
1295 (1964) [Chem. Abstr., 61, 1750 (1964).]: S. A. Vartanyan,
Sh. A. Gevorkyan, and F. U. Dangyan, Izv. Akad. Nauk Arm.
SSR, Khim. Nauki., 18, 415 (1965) [Chem. Abstr., 63, 17886
(1965).].
- 20) D. C. Bradley, D. C. Hancock, and W. Wardlaw, J. Chem. Soc.,
2773 (1952).

- 21) J. W. Copenhaver, U. S. 2543312 (1951)[Chem. Abstr., 45, 5447 (1951).]: R. I. Hoaglin and D. H. Hirsh, U. S. 2628257 (1953)[Chem. Abstr., 48, 1423 (1954).]: S. Satsumabayashi, K. Nakajo, and S. Motoki, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 1586 (1970).
- 22) R. I. Hoaglin and D. H. Hirsh, J. Amer. Chem. Soc., 71, 3468 (1949).
- 23) T. Mukaiyama, K. Narasaka, and K. Banno, Chem. Lett., 1011 (1973): T. Mukaiyama, K. Banno, and K. Narasaka, J. Amer. Chem. Soc., 96, 7503 (1974).
- 24) R. L. Shriner, "Organic Reactions", 1, 1 (1942), J. Wiley and Sons, N. Y..
- 25) K. Inomata, M. Muraki, and T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1807 (1973); and references therein.
- 26) W. R. Dunnavaud and C. R. Hauser, J. Org. Chem., 25, 503 (1960): L. Birkofer, A. Ritter, and H. Wieden, Chem. Ber., 95, 971 (1962): M. W. Rathke, J. Amer. Chem. Soc., 92, 3222 (1970): B. Angero, Bull. Soc. Chim. France, 1848 (1970): G. W. Moersch and A. W. Burkett, J. Org. Chem., 36, 1149 (1971): P. L. Creger, Tetrahedron Lett., 79 (1972): E. B. Dongala, D. L. Dull, C. Mioskowski, and G. Solladie, Tetrahedron Lett., 4986 (1973).
- 27) P. L. Creger, Tetrahedron Lett., 79 (1972).
- 28) C. E. Rehberg, M. B. Dioxon, and C. H. Fisher, J. Amer. Chem. Soc., 69, 2966 (1947).
- 29) J. Cure and M. Gaudernar, Bull. Soc. Chim. France, 2962 (1970).
- 30) K. Narasaka, K. Soai, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 1223 (1974): K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa, and T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 49, 779 (1976).
- 31) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo, "Organic Reactions", 10, 179 (1959), J. Wiley and Sons, N. Y..
- 32) H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 595 (1972), W. A. Benjamin Inc., California.
- 33) C. Djerassi, "Organic Reaction", 6, 207 (1951), J. Wiley and Sons, N. Y..

- 34) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, and B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 39 (1946): A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, and A. J. Lemin, *J. Chem. Soc.*, 2555 (1953).
- 35) J. C. Collins, W. W. Hess, and F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 3363 (1968).
- 36) K. E. Pfitzner and J. F. Moffatt, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 5661 (1965): 88, 1762 (1966).
- 37) E. J. Corey and C. U. Kim, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 7586 (1972): *Tetrahedron Lett.*, 919 (1973): *J. Org. Chem.*, 38, 1223 (1973): E. J. Corey, C. U. Kim, and M. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, 4339 (1972).
- 38) S. David, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 278, 1051 (1974) [*Chem. Abstr.*, 81, 77507a (1974).].
- 39) G. P. Mack and E. Parker, U. S. 2727917 (1955) [*Chem. Abstr.*, 50, 10761 (1956).].
- 40) M. F. Shostakovskii, V. M. Vlasov, and R. G. Mirskov, *Zh. Obshch. Khim.*, 34, 1354 (1964) [*Chem. Abstr.*, 61, 677 (1964).].
- 41) T. Harada, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res.*, 35, 290 (1939) [*Chem. Abstr.*, 33, 5357 (1939).]: A. G. Davies, D.C. Kleinschmidt, P. R. Palan, and S. C. Vasishtha, *J. Chem. Soc.*, (c), 3972 (1971).
- 42) R. W. Weiss, "Organometallic Compounds", 2nd Ed., Vol. 2, 361 (1967), Springer-Verlag.
- 43) T. Harada, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res.*, 38, 115 (1940) [*Chem. Abstr.*, 35, 1027 (1941).].
- 44) 3A type molecular sieves constructed by Union Showa Co.
- 45) H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1, 351 (1962).
- 46) J. C. Sheehan and G. P. Hess, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1067 (1955): H. G. Khorana, *Chem. & Ind. (London)*, 1087 (1955): J. C. Sheehan and J. J. Hlavka, *J. Org. Chem.*, 21, 439 (1956): J. C. Sheehan, M. Goodman, and G. P. Hess, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 1367 (1956): B. Helferich and H. Böshagen, *Chem. Ber.*, 92, 2813 (1959).
- 47) S. Yamada, Y. Kasai, and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, 1595 (1973).
- 48) T. Shioiri, K. Ninomia, and S. Yamada, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 6203 (1972).

- 49) T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 15, 94 (1976).
- 50) J. K. Sutherland and D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc.*, 4650 (1964).
- 51) R. C. Parish and L. M. Stock, *Tetrahedron Lett.*, 1285 (1964); *J. Org. Chem.*, 30, 927 (1965).
- 52) J. Brewster and C. J. Ciotti, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 6214 (1955).
- 53) Y. Kanaoka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa, K. Matsuzaki, and Y. Ban, *Chem. Ind.*, 2102 (1964).
- 54) A. Buzas, C. Egnell, and P. Freon, *Compt. Rend.*, 256, 1804 (1963); S. Neelakuntan, R. Padmasani, and T. R. Seshadri, *Tetrahedron*, 21, 3531 (1965).
- 55) T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 15, 94 (1976); and references therein.
- 56) E. J. Corey and K. C. Nicolaou, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 5614 (1974).
- 57) G. Ohloff and G. Schade, *Angew. Chem.*, 74, 944 (1962); G. Ohloff and S. Mignat, *Ann.*, 652, 115 (1962).
- 58) T. Mukaiyama and M. Hayashi, *Chem. Lett.*, 15 (1974).
- 59) E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 1353 (1965).
- 60) B. Willhalm, U. Steinr, and H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, 41, 1359 (1958).
- 61) T. Mukaiyama and T. Inoue, *Chem. Lett.*, 559 (1976).

報 文 リ ス ト

- 1) The Reactions of α -Substituted Carbonyl-stabilized Sulfonium Yildes with Succinic Anhydride
T. Mukaiyama, K. Hagio, H. Takei, and K. Saigo, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 161 (1971).
- 2) Reactions of Sulfonium and Pyridinium Salts with Alkyl Nitrite
T. Mukaiyama, K. Saigo, and H. Takei, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 190 (1971).
- 3) The Reaction of Pyridinium Bromides with Sulfenamides
T. Mukaiyama and K. Saigo, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 3077 (1971).
- 4) Addition Reaction of Thiol to Olefin by the Use of TiCl_4
T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, and H. Takei, Chem. Lett., 355 (1973).
- 5) A Convenient Method for the Preparation of Vinyl Sulfides from Carbonyl Compounds by Using TiCl_4
T. Mukaiyama and K. Saigo, Chem. Lett., 479 (1973).
- 6) Reaction of Enol Acetate with Acetal and Carbonyl Compound in the Presence of Lewis Acid
T. Mukaiyama, T. Izawa, and K. Saigo, Chem. Lett., 323 (1974).
- 7) A New Method for the Oxidation of Alcohol to Carbonyl Compound
K. Saigo, A. Morikawa, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 145 (1975).
- 8) The Reaction of Enol Ethers with Aldehydes Promoted by Titanium Tetraisopropoxide and Titanium Tetrachloride
E. Kitazawa, T. Imamura, K. Saigo, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 569 (1975).
- 9) The Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds via Alkoxy-magnesium Bromides
T. Mukaiyama, M. Tsunoda, and K. Saigo, Chem. Lett., 691 (1975).

- 10) A New Method for the Preparation of β -Hydroxyesters. The Titanium Tetrachloride-promoted Reaction of Ketene Alkyl Trialkylsilyl Acetals with Carbonyl Compounds
K. Saigo, M. Osaki, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 989 (1975).
- 11) A Convenient Method for the Synthesis of Carboxylic Esters
T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, and K. Saigo, Chem. Lett., 1045 (1975).
- 12) A Facile Synthesis of Carboxamides by Using 1-Methyl-2-Halopyridinium Iodides as Coupling Reagents
E. Bald, K. Saigo, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 1163 (1975).
- 13) A Facile Synthesis of Lactones
T. Mukaiyama, M. Usui, and K. Saigo, Chem. Lett., 49 (1976).
- 14) The Michael Type Reaction of O-Silylated Ketene Acetals with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Promoted by Titanium Tetrachloride,
K. Saigo, M. Osaki, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 163 (1976).
- 15) A Facile Method for the Oxidation of Alcohols
K. Saigo, A. Morikawa, and T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 49, 1656 (1976).
- 16) The Titanium Tetrachloride-promoted Reaction of O-silylated Ketene Acetals with Acetals and Orthoformate
K. Saigo, M. Osaki, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 769 (1976).
- 17) New Method for Ketone Synthesis
K. Saigo, K. Kawata, and T. Mukaiyama, Chem. Lett., 771 (1976).

謝 辞

本研究を行なうにあたり、終始御指導御鞭達を賜り、さらに今日発表の機会を与えて下さいました東京大学教授 向山光昭先生に深く感謝の意を表します。

また、本実験を行なうにあたり、種々有益な御助言をいただきました東京工業大学教授 畑辻明先生、同助教授 武井尚先生、同助教授 桑島功先生、東京大学講師 奈良坂祐一先生ならびに向山研究室の諸氏に深く感謝致します。

さらに、伊沢敏雄氏、森川安理氏、碓氷昌宏氏、大崎正明氏をはじめとする研究に御協力下さいました皆様に深く感謝致しますとともに、元素分析を担当して下さいました東京工業大学理学部化学科有機分析室ならびに東京大学理学部化学教室有機分析室の方々に感謝致します。