

不安定化学種等価体として機能する有機ケイ素化合物と高選択的ヘテロ環合成への応用

富永義則*・北條 信**・細見 彰**

Synthesis of Organosilicon Compounds as Synthetic Equivalents of Unstable Active Chemical Species and Their Applications to Highly Selective Synthesis of Heterocycles

Yoshinori TOMINAGA*, Makoto Hojo** and Akira Hosomi**

Various organosilicon compounds act as synthetic equivalents of unstable active chemical species, especially novel 1,3-dipolar reagents such as azomethine ylides, thiocarbonyl ylides and related reagents, are designed and synthesized. These compounds activated by a Lewis acid or fluoride ion react with a variety of dipolarophiles and hetero-dipolarophiles in highly regio- and stereospecific mode. It has been found that this methodology can be extended to the design and preparations of tailor-made 1,3-dipolar reagents. The highly selective synthesis of heterocycles are described.

Key words : Organosilicon compound; Organic synthesis; Synthetic equivalent; 1,3-Dipolar reagent; Heterocycles; Azomethine ylide; Thiocarbonyl ylide.

1. はじめに

有機ケイ素化学を含む有機金属化学の最近の進歩発展は著しく、有用な反応剤や反応が数多く見つけられている。一般に有機ケイ素反応剤はリチウムやマグネシウム等の通常の有機金属反応剤とは異なり、水や空気に対して安定で取り扱い易い。その適度な反応性の低さは現代合成化学が目指している高選択的な精密有機合成を達成する反応剤として都合よい。ケイ素原子は同族の炭素原子に比べて電気陰性度が小さくフッ素、塩素、酸素原子間の結合エネルギーが大きい¹⁾。特に、フッ化物イオンを有機ケイ素反応剤に作用させると、フルオロデシリレーションが起り、緩和な条件下求核性活性種を生成する方法として有機合成において広範に利用されている²⁾。著者らはこれまで Lewis 酸性部位と高い求核性部位を併せもつ種々のケイ素化合物の特性を利用した有機

合成反応の開発を行ってきた³⁾。このようにケイ素原子の特性を活かすことができれば、単離不可能で取扱い難い不安定反応活性種の生成とその反応を利用した有機合成反応の設計も可能になる。最近、著者らは不安定化学種等価体として機能する有機ケイ素化合物を設計、合成し、これらを用いた高選択的なヘテロ環合成を数多く見つけた。これら反応剤の創製とその有機合成への応用を中心に記述する。

2. 非安定化アゾメチンイリド等価体の合成と反応

アリルシランに対する炭素求電子反応剤としてカルボニル化合物を用いる際、活性化剤として $TiCl_4$ などの Lewis 酸を用いる⁴⁾。この場合、Lewis 酸を一般に化学量論必要とするが、アセタールの場合には活性化剤として $Me_3SiOTf^{5a)}$ や $Me_3SiI^{5b)}$ を用いてもよく、しかもそれらは触媒量でよい。さらに著者らは超強酸といわれる Me_3SiX ($X=OTf, I$) はアセタールだけでなく同一炭素上に二種のヘテロ原子の置換したアルカンである R^1R^2CYZ ($1, Y, Z=$ ハロゲン, RO, R_2N, RS など) の活性化触媒として有効であり、アリルシランやシリルエノールエーテルなどのケイ素求核剤と反応することを見つけ

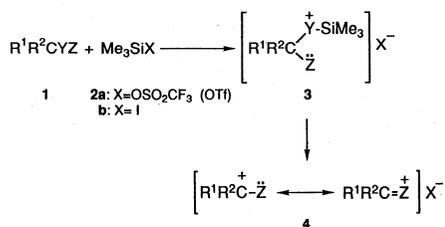
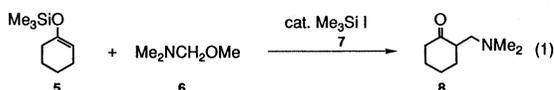
* 長崎大学薬学部 ()

** 筑波大学化学系 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University ()

** Department of Chemistry, University of Tsukuba ()

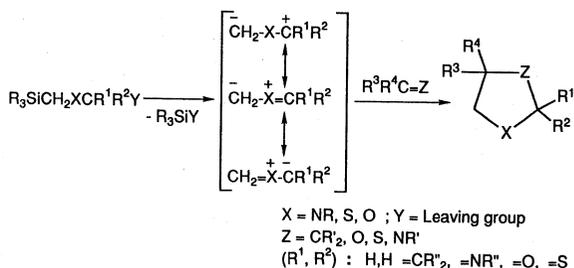
ている^{6,7)}。この場合、C-Y、C-Zのいずれの結合が切断されるかが問題となるが、著者らはC-Y(Z)およびSiZ(Y)の結合エネルギーよりもむしろ切断されたあとのカチオン種の安定化が切断反応の方向を決める因子としてより重要であることを明らかにした。即ち一般に σ^+ 値のより大きい置換基側の炭素-ヘテロ原子結合が切断を受ける(スキーム1)。例えば、(式1)の反応でMe₂N基の方が隣接カチオンの安定化能力が大きいため、C-O結合のみが切断され効果的なアミノメチル化反応を起こすことを明らかにしている(式1⁸⁾)。このように切断方向をコントロールできることがわかったので、この方法を1,3-脱離による1,3-双極子反応剤の新規創製に応用した。有機ケイ素化合物の1,*n*-脱離反応は合成化学的に重要であるにも拘らず、その利用は十分ではない。これまで1,2-脱離を用いるPeterson反応によるアルケン合成¹⁾や1,4-脱離反応を用いるキノジメタン^{2b)}や1,3-ジエン合成^{2a)}が知られているが、1,3-脱離反応を合成化学的に利用した例はなかった。



Scheme 1

著者らはケイ素の γ 位に適当な脱離基をもつケイ素原子にF⁻やRO⁻が求核攻撃し、同時にLewis酸のような活性化剤を用いて炭素-脱離基結合を切断すれば1,3-脱離反応を起こすことができると考えた。その際、ケイ素の β 位にもヘテロ原子を導入しておくこと1,3-双極子反応剤を創製する新規反応となる(スキーム2)^{9,10)}。

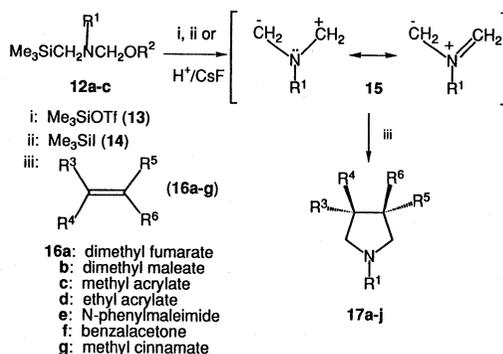
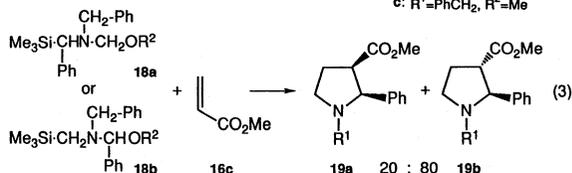
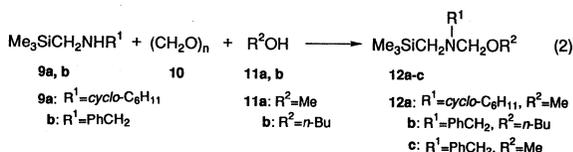
まず、アゾメチンイリド合成等価体となるシリルメチルアミノメチルエーテル(12)は(式2)に示す方法で容易に合成できることを見つけた¹¹⁾。化合物12は触媒量のシリルトリフラートやヨードシランにより効率よく活性化を受け、アルコキシシランの1,3-脱離を伴って非安定化アゾメチンイリド(15)を生成する。15は種々の親双極子反応剤(16)と立体特異的に[3+2]環化付加反応を起こし、対応するピロリジン誘導体(17)を収率よく与える(スキーム3、表1)。少量のフッ化セシウムを添加す



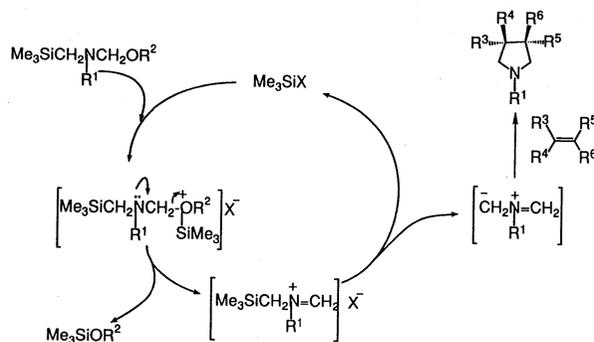
Scheme 2

ると、反応が促進され同時に生成物の収率が向上する。窒素原子上にベンジル基の置換したアミノメチルエーテルは、水添条件下でPhCH₂-N結合を還元的に切断できるので置換基のない母体のアゾメチンイリドの前駆体となる。

アミノメチルエーテルとして、フェニル基の置換した2つの位置異性体(18a, 18b)を用いてアクリル酸メチルとの反応を行ったとき、[3+2]環化付加生成物(19a, b)における位置および立体異性体の比は等しくなった^{11b)}。このことは本反応では期待した通り、1,3-双極子反応剤であるアゾメチンイリド(15)が生成していることを強く示唆している(式3)。本反応の触媒サイクルはスキーム4のように示される。



Scheme 3



Scheme 4 A catalytic cycle for [3+2] cycloaddition.

Table 1 Reactions of *N*-(trimethylsilylmethyl)aminomethyl ethers (12 a-c) with dipolarophiles (16 a-g).

Entry	12	16	Conditions ^{a)}	Product	Yield (%) ^{a)}
1	12a	16a	13, 60 °C, 26 h in THF		58
2	12a	16a	13, 60 °C, 24 h in CH ₃ CN	17a	57
3	12a	16a	13, CsF, 60 °C, 18 h in THF	17a	90
4	12a	16a	13, CsF, 70 °C, 24 h in HMPA	17a	83
5	12a	16a	14, rt, 24 h in CH ₃ CN	17a	47
6	12b	16a	13, 60 °C, 15 h in CH ₃ CN		74
7	12b	16a	13, CsF, 60 °C, 25 h in THF	17b	83
8	12c	16a	14, CsF, 50 °C, 10 h in CH ₃ CN	17b	75
9	12a	16b	13, CsF, 60 °C, 36 h in THF		72
10	12b	16b	13, CsF, 60 °C, 25 h in THF		83
11	12a	16b	13, CsF, 60 °C, 18 h in THF		80
12	12c	16c	14, CsF, 60 °C, 15 h in CH ₃ CN		91
13	12b	16d ^{c)}	13, CsF, 60 °C, 25 h in THF		85
14	12c	16c	14, CsF, 50 °C, 24 h in CH ₃ CN	17g	80
15	12c	16e	14, CsF, 50 °C, 20 h in CH ₃ CN		81
16	12c	16f	14, CsF, 50 °C, 24 h in CH ₃ CN		68
17	12c	16g	14, CsF, 60 °C, 15 h in CH ₃ CN		56

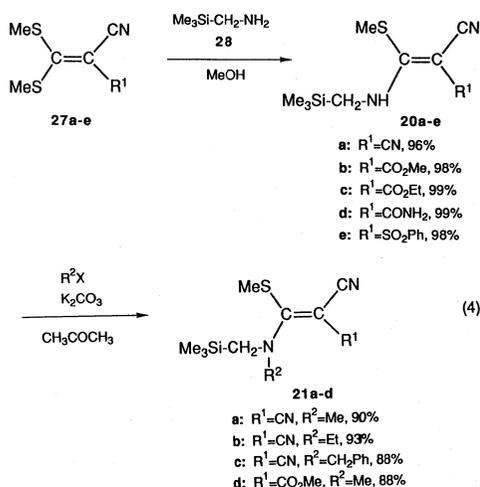
^{a)}5–20 mol % of 13 or 14 and/or CsF were employed. 1 : 1–1.5 Molar ratio of 12 to 16 was used unless otherwise noted. ^{b)}Yield after isolation by TLC. ^{c)}Two equivalents of 16 to 12 were used.

3. アルキリデンアゾメチンイリド等価体の合成と反応

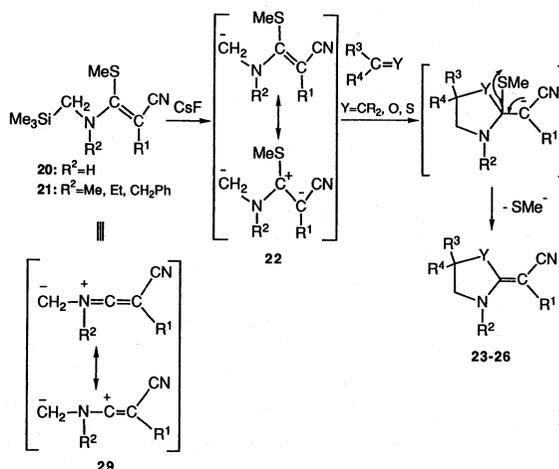
これまで1,3-双極子を用いる環化付加反応によるアルキリデン基を持つ含窒素5員環性化合物の一段階合成は知られていない^{12,13)}。前節の手法を用いてアルキリデンアゾメチンイリドを得るには、その前駆体のケイ素原

子のγ位に効果的な脱離基を導入するか、脱シリル化した中間体においてγ位の炭素原子がカチオン性を帯びておればよい。これらの点を考慮して立案したのがトリメチルシリルメチルアミノ基を持つケテン *S,N*-アセタール誘導体(20, 21)である(スキーム5)¹⁵⁾。これら *S,N*-アセタールは、いわゆる push-pull 型アルケンとして電子供与性基と電子吸引力基が互いに異なったアル

ケン炭素上にあるのでその二重結合が大きく分極している。ケテン *S,N*-アセタール(20 a-e)は対応するケテンジチオアセタール(27 a-e)¹⁴⁾とトリメチルシリルメチルアミン 28 とをメタノール中 10 分間加熱還流して容易に、しかも高収率で得ることができる。なお、*N*-アルキル体(21 a-d)は適当なハロゲン化アルキルとアセトン中、炭酸カリウムの存在下、室温で 24 時間攪拌して容易に得ることができる(式 4)。



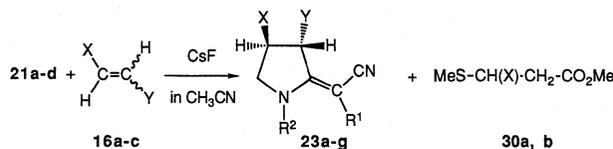
このようにして得た化合物 21 を用いてフッ化セシウム存在下アセトニトリル中各種活性アルケン類との 1,3-双極性環化付加反応を行った。結果を表 2 に示す¹⁵⁾。アクリル酸メチルの場合、位置選択的に進行し、一方の化合物 23 b のみを与えた。また、マレイン酸ジメチルとの反応の場合、得られた環化付加体(23 a)はトランス体のみであった。反応条件下でマレイン酸ジメチルがフマル酸ジメチルに異性化することが別途確かめられたの



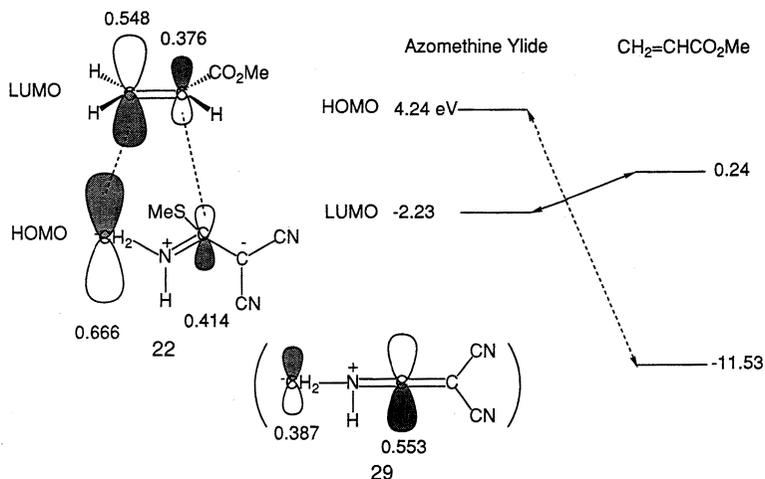
Scheme 5

で、恐らく異性化後環化付加反応が進行したものと思われる。以上の反応では脱離基として効果的に働いたメチルチオ基のマイケル付加体(30 a, b)が生成する。このため反応には 2 当量以上の親双極子反応剤を必要とする。活性化剤としてトリフルオロ酢酸(TFA), Me₃SiOTf, フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF), AgF 等を使用した芳しい結果は得られない¹⁵⁾。

マレイン酸ジメチルに対する反応の立体化学の結果は、本反応が一見段階的な反応により[3+2]環化付加生成物を与えているように思える。しかしながら、反応条件下ではアルケンの異性化が起こることが確かめられ、また一般にフマル酸エステルに対する反応がマレイン酸エステルに対する反応よりも速いことから、トランス体のみが生成していることは、本反応がむしろ協奏的な反応で進行していると考えられる。さらにアクリル酸メチルに対して位置選択的な環化付加反応が起こることにつ

Table 2 Reactions of ketene *S,N*-acetals with activated alkenes.

Product	R ¹	R ²	X	Y	Yield (%)
23a	CN	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	68
b	CN	Me	H	CO ₂ Me	48
c	CN	Et	CO ₂ Me	CO ₂ Me	47
d	CN	CH ₂ -Ph	CO ₂ Me	CO ₂ Me	36
e	CO ₂ Me	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	55

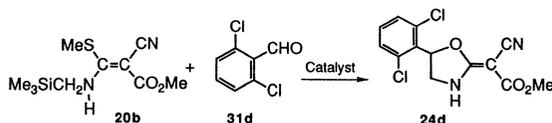


Scheme 6 Frontier orbital correlation diagram (MNDO calculation).

いても、このことが示唆される。実際、20, 21 から Me_3SiSMe の 1,3-脱離により生成すると考えられるアルキリデンアゾメチンイリド 29 や、 MeS 基を保持したまま 20, 21 から単にフルオロデシリレーションした中間体 22 では元々アルキリデン部は push-pull アルケンとしてかなり分極した構造をもつため、それ自身が 1,3-双極子反応剤として働く。このいずれが活性種として考えられるかを知るために、各々について MNDO 計算を行ったところスキーム 6 のように 22 の HOMO とアクリル酸メチルの LUMO の相互作用を考えると妥当であることがわかった。(スキーム 5 に示すように 22 に対する

環化付加体からの MeS^- の脱離によりアルキリデン基が生成する。)このように必ずしも当初目的としたアルキリデンアゾメチンイリド(29)が初めから生成しているとは限らないが、20, 21 は最終的には 29 の等価体として働いていると見做せる。後に述べるヘテロ親双極子反応剤との位置特異的な [3+2] 環化付加反応に対しても MNDO 計算から同様に 22 が関与していると結論できる。

次に、ヘテロ親双極子反応剤として各種カルボニル化合物との環化付加反応を行った。親ヘテロジエンとして種々のカルボニル化合物が Diels-Alder 反応に用いられ

Table 3 Reaction of ketene *S,N*-acetal (20b) with 2,6-dichlorobenzaldehyde (31d)^{a)}.

Entry	20b (mmol)	31d (mmol)	Catalyst ^{b)}	Yield (%) ^{c)}
1	0.50	0.50	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	0
2	0.50	0.50	AgF	0
3	0.50	0.50	TBAF	25
4	0.50	0.50	CsF	30
5	0.75	0.50	CsF	46
6	0.50	1.00	CsF	61
7	0.50	1.50	CsF	74

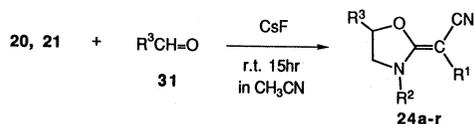
^{a)}All reactions were carried out at rt for 15h in CH_3CN , unless otherwise noted. ^{b)}Catalyst : 0.5 mmol. ^{c)}Isolated yield.

ているが、親双極子反応剤としては殆ど利用されていない¹⁶⁾。この種の反応が可能であれば2つのヘテロ原子を含んだ5員環状複素環化合物の効果的な合成法となる。

まず、2,6-ジクロロベンズアルデヒドを用いて本反応の最適条件の検討を行ったところ(表3), AgF や TFAA では全く環化反応は起こらなかった。フッ化物イオン源

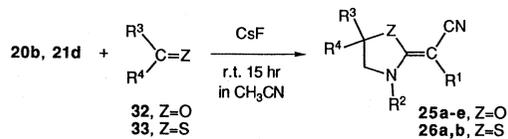
として TBAF も使用可能であるが、収率においてやや CsF に劣る。また、アルデヒドの使用量は活性オレフィンと同様3当量の場合が最も好い結果を与えた。従って以下の反応は CsF と3当量のアルデヒドを使用して行った。表4には各種置換ベンズアルデヒド類との反応の結果を示す。電子吸引基を有する場合にやや収率の低

Table 4 Reactions of ketene *S,N*-acetals with aldehydes.



Product	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Yield (%)
24a	CN	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	273	68
b	CN	H	4-NCC ₆ H ₄	234	27
c	CN	H	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	143	48
d	CO ₂ Me	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	279	74
e	CO ₂ Me	H	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	201	66
f	CO ₂ Me	H	4-NCC ₆ H ₄	230	30
g	CO ₂ Me	H	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	97	41
h	CO ₂ Et	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	232	61
i	CONH ₂	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	288	37
j	SO ₂ Ph	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	188	57
k	CN	Me	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	232	54
l	CN	Me	C ₆ H ₅	129	42
m	CN	Me	4-ClC ₆ H ₄	209	60
n	CN	Me	2-MeOC ₆ H ₄	138	53
o	CN	Et	C ₆ H ₅	105	54
p	CN	CH ₂ Ph	C ₆ H ₅	—	32
q	CO ₂ Me	Me	C ₆ H ₅	137	18
r	CO ₂ Me	Me	2-Furyl	104	21

Table 5 Reactions of ketene *S,N*-acetals with ketones and thioketones.



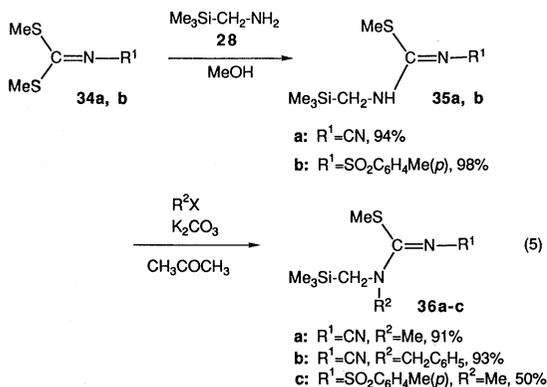
Product	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	mp (°C)	Yield (%)
25a	CO ₂ Me	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Me	209	36
b	CO ₂ Me	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	121	55
c	CO ₂ Me	H	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	—	38
d	CO ₂ Me	Me	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	190	24
e	CO ₂ Me	Me	4-ClC ₆ H ₄	Me	—	20
26a	CO ₂ Me	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	184	61
b	CO ₂ Me	H	C ₆ H ₅	2-benzo [b] thienyl	197	77

下が見られるが、置換基に大きく影響されずに反応は進行する。またシナムアルデヒドのように共役二重結合が存在しても優先的にカルボニル基のみに環化付加した生成物(24g)が得られる。また、各種ケトンやチオケトン化合物からもそれぞれ対応するオキサゾリジン(25a-e)とチアゾリジン誘導体(26a, b)を与える(表4, 5)。アゾメチンイリドと一般の親双極子反応剤との反応では反応生成物が複雑になるので *N*-アルキル体を用いたが、アルキリデンアゾメチンイリドの場合には無置換(NH)体でも反応はきれいで、比較的良好な結果を与えた¹⁵⁾。

4. イミノアゾメチンイリド等価体の合成と反応

前述のアルキリデンアゾメチンイリド等価体を得る手法は、炭素-炭素二重結合を炭素-ヘテロ原子二重結合に代えることによりイミノアゾメチンイリド合成等価体に対しても応用できる。イミノ基を導入するために、ケテンジチオアセタールと同様活性な親電子反応剤である *N*-ビス(アルキルチオ)メチレン誘導体(34a, b)を用いた¹⁷⁾。

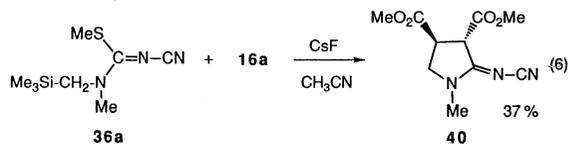
出発物質となるイソチオ尿素誘導体(35b)は、それぞれ *N*-ビス(メチルチオ)メチレンシアナミド(34a)および *N*-ビス(メチルチオ)メチレン-*p*-トルエンスルホンアミド(34b)とトリメチルシリルメチルアミン(28)との置換反応により高収率で合成できる。また、化合物35をヨウ化メチルや臭化ベンジルで *N*-アルキル化すると高収率で対応する *N*-アルキル化体(36a-c)を得ることができる(式5)¹⁸⁾。



まず、*N*-ベンジルイソチオ尿素誘導体(36b)と2,6-ジクロロベンズアルデヒドとの反応を用いて条件の検討を行ったところ、アセトニトリル中 CsF の存在下室温で20時間攪拌するという条件が最もよい結果を与えた。

この時アルデヒドは3当量用いた。活性化剤として TBAF を用いた場合40%の収率であった。他にも $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Me_3SiOTf , およびトリフルオロ酢酸等の酸性触媒下でも行ったが全く環化付加生成物は得られなかった。種々のカルボニル化合物との反応の結果を表6に示す。使用したカルボニル化合物は電子供与性および電子吸引性のクロロ基、メトキシ基、ニトロ基を持つ種々の置換ベンズアルデヒド、共役アルデヒドであるシナムアルデヒド、脂肪族の *n*-バレロアルデヒド、およびケトンとしてベンゾフェノン、ベンジルである。いずれの化合物からも55-86%の収率で対応する1,3-双極性環化付加生成物、オキサゾリジン誘導体(37g-q, 38a-d)を得ることができた。またチオケトン(33)との反応でも含硫複素環化合物、チアゾリジン誘導体(39)を得ることができた。これら一連のイミノアゾメチンイリドとヘテロ親双極子反応剤との反応は前記のアルキリデンアゾメチンイリドでの反応と同様NH体でも進行し対応するオキサゾリジン誘導体(37a-f)を与える¹⁸⁾。

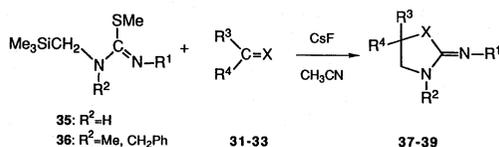
活性アルケンとの反応は、現在のところ単一の環化付加生成物のみを得る条件を見いだすには至っていないが、フマル酸ジメチル(16a)との反応では37%の収率で2-イミノピロリジン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル体(40)が得られた(式6)。



5. 不安定化チオカルボニルイリド等価体の合成と親双極子反応剤との反応

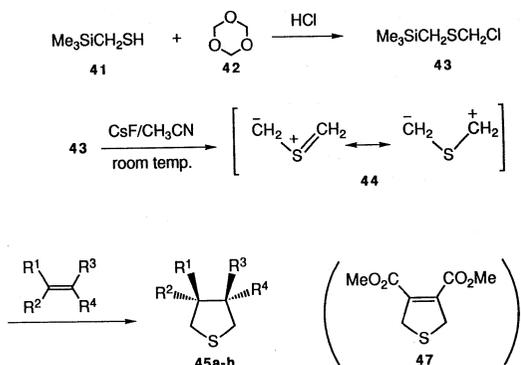
チオカルボニルイリドは、アゾメチンイリドと同様、理論および合成化学の両面から非常に興味あるが、最近になるまで、その母体の合成法を含め合成化学的付加価値の高い方法は見いだされていなかった¹⁹⁾。著者らは不安定化アゾメチンイリドの生成と反応に関する研究過程で、新たにクロロメチル(トリメチルシリルメチル)スルフィド(43)がチオカルボニルイリド等価体として働くことを見いだした²⁰⁾。スルフィド43はトリメチルシリルメタンチオール(41)と *s*-トリオキサン(42)との混合物に0°C以下で乾燥塩化水素ガスを導入することにより収率よく得ることができる(スキーム7)²⁰⁾。

アゾメチンイリドの反応の場合と同様、43と活性ア

Table 6 Reactions of *N*-(trimethylsilylmethyl)isothiourea derivatives with carbonyl compounds^{a)}.

Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Product	Yield ^{b)} (%)
1	CN	H	H	C ₆ H ₅ (31a)	O	37a	41
2	CN	H	H	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ (31b)	O	b	62
3	CN	H	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (31c)	O	c	84
4	SO ₂ C ₆ H ₄ Me (<i>p</i>)	H	H	C ₆ H ₅ (31a)	O	d	42
5	SO ₂ C ₆ H ₄ Me (<i>p</i>)	H	H	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ (31b)	O	e	45
6	SO ₂ C ₆ H ₄ Me (<i>p</i>)	H	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (31c)	O	f	61
7	CN	Me	H	C ₆ H ₅ (31a)	O	g	77
8	CN	Me	H	4-ClC ₆ H ₄ (31d)	O	h	74
9	CN	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄ (31e)	O	i	86
10	CN	Me	H	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (31c)	O	j	78
11	CN	Me	H	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ (31b)	O	k	81
12	CN	Me	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (31f)	O	l	55
13	CN	Me	H	1-naphthyl (31g)	O	m	63
14	CN	Me	H	(<i>E</i>) C ₆ H ₅ CH=CH (31h)	O	n	60
15	CN	Me	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ (31i)	O	o	70
16	CN	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅ (31a)	O	p	66
17	SO ₂ C ₆ H ₄ Me (<i>p</i>)	Me	H	C ₆ H ₅ (31a)	O	q	52
18	CN	Me	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ (31a)	O	38a	40
19	CN	Me	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅ (32a)	O	b	35
20	CN	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ (32b)	O	c	48
21	SO ₂ C ₆ H ₄ Me (<i>p</i>)	Me	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ (32c)	O	d	34
22	CN	Me	4-MeOC ₆ H ₄ , 2-benzo [b] thienyl (33b)		S	39	38

^{a)}All reactions were carried out in a system of 35 or 36 (0.5 mmol), 31, 32, or 33 (1.5 mmol), and CsF (0.6 mmol) in CH₃CN. ^{b)}Yield after isolation by silica gel column chromatography.



Scheme 7

ルケンとを、アセトニトリル中、室温でCsFを活性化剤として反応させると1,3-環化付加反応が進行し、好収率でテトラヒドロチオフェン誘導体(45 a-h, 47)を与えた。結果を表7に示す。化合物43は、アクリル酸誘導体やメチルビニルケトンのような電子吸引基のついた一置換のアルケンだけでなく、フマル酸ジメチル、ケイ皮酸メチル、ベンザルアセトンのような二置換アルケンとも容易に反応して、立体特異的に対応するテトラヒドロチオフェン誘導体(45 a-h)を高収率で与えた。また、炭素-炭素三重結合を有するアセチレンジカルボン酸ジメチルとも反応してジヒドロチオフェン(47)を与えた。

本反応は前節の反応と同様、スルフィドからのクロロシランの1,3-脱離を経るチオカルボニリド生成の

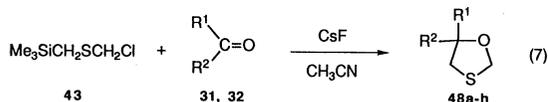
Table 7 Reactions of 43 with activated alkenes and alkyne.

Entry	Dipolarophile (16)	Product (45, 47)	Yield (%)
1	Dimethyl fumarate (16a)	$R^1=R^4=CO_2Me$, $R^2=R^3=H$ 45a	83
2	Dimethyl maleate (16b)	$R^1=R^3=CO_2Me$, $R^2=R^4=H$ 45b	84
3	Methyl acrylate (16c)	$R^1=CO_2Me$, $R^2=R^3=R^4=H$ 45c	86
4	Benzalacetone (16f)	$R^1=COMe$, $R^2=R^3=H$, $R^4=Ph$ 45d	58
5	Methyl cinnamate (16g)	$R^1=CO_2Me$, $R^2=R^3=H$, $R^4=Ph$ 45e	81
6	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl acrylate (16h)	$R^1=CO_2SiMe_2t-Bu$, $R^2=R^3=R^4=H$ 45f	78
7	<i>l</i> -Menthyl acrylate (16i)	$R^1=CO_2-l$ -menthyl, $R^2=R^3=R^4=H$ 45g	78
8	<i>l</i> -Bornyl acrylate (16j)	$R^1=CO_2-l$ -bornyl, $R^2=R^3=R^4=H$ 45h	65
9	Dimethyl acetylenedicarboxylate (46)	47	56

全く新しい方法であり、しかも、これまで知られていない構造化学的にも興味ある母体のチオカルボニリドの合成が可能になった。このようにスルフィド43はチオカルボニリド等価体として働く²⁰⁾。

6. クロロメチル(トリメチルシリルメチル)スルフィドとヘテロ親双極子反応剤との反応。 1,5-双極性環化反応

前節で示したように化合物43がチオカルボニリド等価体(44)として働き活性アルケン類と容易に反応することを明らかにした。さらに、この化合物はカルボニル化合物や含窒素芳香族複素環化合物などとも反応するため2つのヘテロ原子を含む5員環状複素環化合物の好適の合成素子ともなることもわかった(式7)。

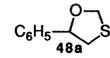
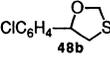
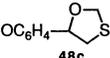
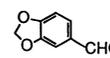
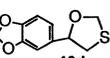
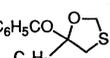
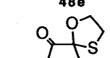
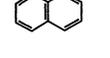
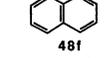
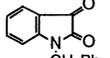
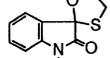


アセトニトリル中フッ化物イオン存在下、スルフィド43はカルボニル化合物と容易に反応して対応する1,3-オキサチオラン(48a-h)誘導体を与える(表8)。本反応はチオカルボニリド単位がカルボニル化合物の炭素-酸素二重結合を持つヘテロ親双極反応剤に対して導入された初めての例である。 α -ジケトンのようなカルボニル化合物とも反応し、かなりの収率で[3+2]型環化付加生成物(48e-h)を得ることができた。

スルフィド43はカルボニル化合物、特に、芳香族アルデヒド、 α -ケトアミド、および α -ジケトンなどに対して高い活性を示す。中でもアセナフテキノンやイサチンとの反応の場合のように、スピロ型複素環化合物が得られることは興味深い²¹⁾。

含窒素芳香族複素環化合物がハロゲン化アルキル等と

Table 8 Reaction of sulfide (43) with carbonyl compounds^{a)}.

Entry	Carbonyl Compound	Time/h	Product	Yield ^{b)} (%)
1	C_6H_5CHO	94		35
2	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4CHO$	194		54
3	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4CHO$	71		83
4		192		49
5	$C_6H_5CO-C(=O)C_6H_5$	38		61
6		19		76
7		22		86
8		44		66

^{a)} Reaction was carried out with 2 equiv. of 43 and cesium fluoride at room temperature in CH_3CN . ^{b)} Yield after isolation by TLC. All the products gave satisfactory NMR, IR, and mass spectra.

容易に4級塩を生成し様々な反応を示すことはよく知られている。この塩類に適当な脱塩剤の存在下求核反応剤を反応せるとその α 位に反応する²²⁾。特に、これらの性質を利用した1,5-双極性環化反応は縮合多環性複素環

Table 9 Synthesis of 1,3-thiazolidines 51^{a)}.

Entry	49	Yield (%) ^{b)} of 50	Reaction Time, h ^{c)}	51	Yield (%) ^{d)} of 51
1		94	25		96
2		91	70		91
3		98	45		95
4		98	48		91
5		96	48		92
6		75	234		43

a) The synthesis of the salts 49 was conducted at 60 °C for 1 h. All reactions of 49 with cesium fluoride were carried out in CH₃CN at room temperature. b) Isolated yield. Not optimized. c) Reaction time for cyclization. d) Isolation yield by TLC. Not optimized. All products showed satisfactory spectral data.

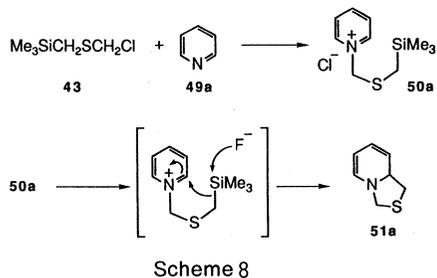
化合物の合成法としてよく知られている²³⁾。著者らは、これら4級塩とケイ素化合物のフッ化物イオンによる脱シリル化反応を巧みに利用する新しい縮合多環状の1,3-チアゾリジン誘導体の合成法を開発することができた(スキーム8)²⁴⁾。1,3-チアゾリジンは生理活性、薬理活性を示す化合物群として重要である²⁵⁾。アセトニトリル中、トリメチルシリルメチル(クロロメチル)スルフィド(43)を乾燥フッ化セシウム存在下ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、フェナンスリジンなどの含窒素芳香族複素環化合物(49 a-f)と反応させることによ

り、対応する多環性1,3-チアゾリジン誘導体(51 a-f)を収率よく得ることができた(表9)。本反応では、まず、ピリジニウム塩やキノリニウム塩などのオニウム塩(50)が生成し、双極性1,5-環化反応による新しい型の脱シリル化環化反応によって生成物を与える。実際、予めオニウム塩(50)を合成単離した後、フッ化セシウムを作用させることにより、環化生成物である1,3-チアゾリジン(51)が得られた(スキーム8, 表9)。

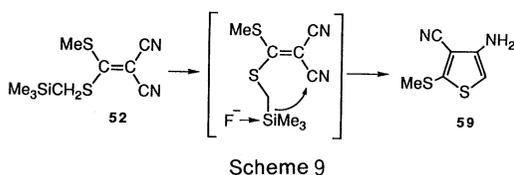
7. アルキリデンおよびイミノチオカルボニルイリド等価体の合成と反応²⁶⁾

前述したようにアルキリデンおよびイミノアゾメチンイリドの合成法は当然他のヘテロ原子を含む1,3-双極子反応剤の生成にも応用可能と思われる。そこで、ヘテロ原子として窒素の代わりに硫黄を導入し、含硫黄5員環状複素環化合物合成に利用した。

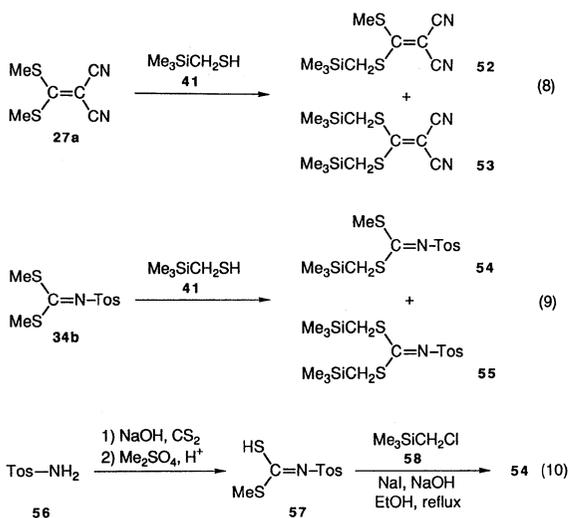
前駆体の3-(トリメチルシリルメチルチオ)アクリロニトリル誘導体(52)はジシアノケテンジチオアセタール(27 a)とトリメチルシリルメチルメルカプタン(41)との



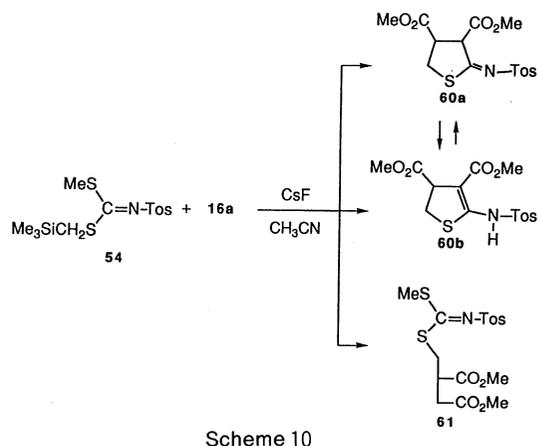
メルカプト基交換反応によって容易に合成できる。この場合両方のメルカプト基の交換が起こり、二置換体(53)を副生した(式8)。しかしながら、52はフッ化物イオンの存在下脱シリル化反応は進行するが、活性アルケンを初めその他種々の親双極子反応剤との反応は全く起こらなかった。この反応では脱シリル化した最初のケテンジチオアセタール(27a)が得られると同時に、分子内で閉環を起した2-メチルチオ-3-アミノチオフェン誘導体(59)が得られてくる(スキーム9)。この反応は脱シリル化反応によるチオカルバニオン種の分子内反応として興味深い²⁶⁾。



そこで分子内閉環の恐れのないイミノチオカルバニオン前駆体(54)の合成を計画した。まず、*N*-ビス(メチルチオ)メチレン-*p*-トルエンスルホンアミド(34b)とトリメチルシリルメチルメルカプタン(41)との置換反応によって合成しようとしたが、どのような条件下でも二置換体(55)の生成を伴い、一置換体(54)のみを得ることはできなかった(式9)。しかしエタノール中、メチル*N*-ジチオカルバメート(57)と、トリメチルシリルメチルクロリドとをヨウ化ナトリウムとカセイソーダの存在下加熱還流して54を収率よく合成することができた(式10)。



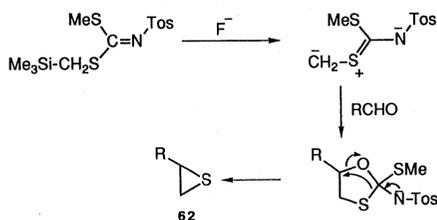
化合物(54)をアセトニトリル中、乾燥 CsF の存在下フマル酸ジメチル(16a)と反応させたと、目的としたチオフェン誘導体(60)が互変異性体の混合物として得られた。この反応の場合、少量ではあるが Michael 型の付加体(61)も得られた。マレイン酸ジメチル(16b)との反応も同様の結果を与えた(スキーム10)。



イミノアゾメチンイリドと同様、親ヘテロ双極子反応剤であるカルボニル化合物との環化付加反応を試みたところ、目的とする2-イミノ-1,3-オキサチオラン誘導体は得られず、代わりにチオカルボニルイリド活性種が発生し、1,3-双極子環化付加反応を経てチイラン誘導体(62)がかなりの収率で得られた(表10)²⁷⁾。恐らく、チイラン(62)はスキーム11に示すような反応によって生成したものと思われる。

Table 10 Synthesis of thiranes (62).

Product	R	Yield (%)
62a	C ₆ H ₅	44
b	4-MeC ₆ H ₄	47
c	3-MeC ₆ H ₄	64
d	4-MeOC ₆ H ₄	75
e	2-MeOC ₆ H ₄	73
f	3-MeOC ₆ H ₄	65
g	2, 6-Cl ₂ C ₆ H ₃	29
h	4-C ₆ H ₃ C ₆ H ₄	58
i	1-naphthyl	48



Scheme 11

8. おわりに

ケイ素化合物は他の有機金属反応剤と異なり、安定で取り扱いが容易で、しかも単離保存も可能であり、必要な時に取り出して使用できる利点がある。特に、他の方法では得難い不安定中間体(化学種)を得たい場合には、それらを合成等価体の形で安定な有機ケイ素化合物の中に一旦閉じ込めておき、必要なときに取り出すことができる。この論文ではケイ素原子の特性を活かして新反応の開発とその有機合成への応用について若干の知見を得ることができた。特に、この論文で示したような他の方法では得難い各種アゾメチンイリドやチオカルバニオン種を利用する5員環状複素環化合物は、各種生理活性化合物のlead化合物として期待される。本研究は引用文献に示した学生諸君の努力の結晶である。また、本研究は文部省科学研究費重点領域研究(複合系高次制御, 有機異常原子価)および一般研究B, 松籟科学技術振興財団の助成に基づくものである。さらに有機ケイ素化合物の原料は信越化学工業株式会社, チッソ株式会社, 東レダウコーニング株式会社より提供して頂いた。記して謝意を表す。

(平成3年8月5日受理)

文 献

- 1a) E. W. Colvin, "Silicon in Organic Synthesis", Butterworths, London (1981)
- b) W. P. Weber, "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer-Verlag, Berlin (1983)
- c) E. W. Colvin, "Silicon Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, London (1988)
- d) S. Patai, Z. Rappoport, "The Chemistry of Organic Silicon Compounds", Part 1, 2, John Wiley & Sons, Chichester (1989)
- 2a) A. Hosomi, K. Otaka, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2881 (1986)
- b) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 863 (1980)
- c) A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 30, 43 (1987)
- d) A. Hosomi, Y. Araki, H. Sakurai, *J. Org. Chem.*, 48, 3122 (1983)
- e) A. Hosomi, K. Hoashi, S. Kohra, Y. Tominaga, K. Otaka, H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1570
- f) A. Hosomi, K. Hoashi, K. Ogata, S. Kohra, Y. Tominaga, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 3637 (1988). 総説として G. G. Furin, O. A. Vyazankina, B. A. Gostevsky, N. S. Vyazankin, *Tetrahedron*, 44, 2675 (1988)
- 3a) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.*, 21, 200 (1988)
- b) 細見 彰, 高良真也, 富永義則, 有合化, 47, 831 (1989)
- 4a) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1295
- b) A. Hosomi, M. Endo, H. Sakurai, *Chem. Lett.*, 1978, 499
- 5a) R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron*, 37, 3899 (1981)
- b) H. Sakurai, K. Sasaki, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, 22, 745 (1981)
- c) A. Hosomi, S. Iijima, H. Sakurai, *ibid.*, 23, 547 (1982)
- 6) A. Hosomi, K. Sakata, H. Sakurai, *Chem. Lett.*, 1983, 405
- 7) A. Hosomi, K. Sakata, H. Sakurai, *ibid.*, 1983, 409
- 8) A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai, *Carbohydrate Research*, 171, 223 (1987)
- 9) A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 25, 2383 (1984)
- 10) E. Vedejs, F. G. West, *Chem. Rev.*, 86, 941 (1986)
- 11a) A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai, *Chem. Lett.*, 1984, 1117
- b) A. Hosomi, *Adv. Pharm. Sci.*, 5, 80 (1989)
- 12) アゾメチンイリドの総説:
 - a) R. M. Kellogg, *Tetrahedron*, 32, 2165 (1976)
 - b) J. W. Lown, *Rec. Chem. Prog.*, 32, 51 (1971)
 - b) C. G. Stuckwisch, *Synthesis*, 1973, 469
 - d) 今井信行, 寺尾良保, 阿知波一雄, 有合化, 43, 862 (1985)
 - e) R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, 41, 403 (1976)
- 13) A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, 54, 644 (1979)
- 14) ケテンジチオアセタールの総説:
 - a) M. Kolb, "Ketene Thioacetals", "The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds, Part 2", ed. by S. Patai, John Wiley & Sons, New York, Chap. 16, p. 669 (1980)
 - b) Y. Tominaga, 有合化, 47, 413 (1989)

- 15) A. Hosomi, Y. Miyashiro, R. Yoshida, Y. Tominaga, T. Yanagi, M. Hojo, *J. Org. Chem.*, **55**, 5308 (1990)
- 16) "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", A. Padwa, ed., Wiley-Interscience, New York, Vol.1, 2, 1984
- 17a) Y. Tominaga, S. Motokawa, Y. Shiroshita, A. Hosomi, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1365 (1987)
b) R. Gompper, M. Gang, F. Saygin, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1885
- 18) Y. Tominaga, K. Ogata, S. Kohra, M. Hojo, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5995 (1991)
- 19a) R.M. Kellogg, S. Wassenaar, J. Buter, *ibid.*, 4689 (1970)
b) J. Buter, S. Wassenaar, R.M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **37**, 4045 (1972)
c) Y. Terao, M. Tanaka, N. Imai, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3011 (1985)
d) Y. Terao, M. Aono, I. Takahashi, K. Achiwa, *Chem. Lett.*, **1986**, 2089
- 20) A. Hosomi, Y. Matsuyama, H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1074
- 21) A. Hosomi, S. Hayashi, K. Hoashi, S. Kohra, Y. Tominaga, *ibid.*, **1987**, 1443
- 22) E.F.V. Scriven, "Pyridines and Their Benzo Derivatives: (ii) Reactivity at Ring Atoms", in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A. Katritzky, C. Rees, Pergamon Press, Oxford, p.165, 1984
- 23) E.D. Taylor, I.J. Turchi, *Chem. Rev.*, **79**, 181 (1979)
- 24) A. Hosomi, S. Hayashi, K. Hoashi, S. Kohra, Y. Tominaga, *J. Org. Chem.*, **52**, 4423 (1987)
- 25) M. Sainsbury, "Five-Membered Heterocyclic Compounds with Two Different Hetero-Atoms in the Ring", in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Vol. IVc, S. Coffey, M. Ansell., Elsevier, Amsterdam, p.399 (1986)
- 26) Y. Tominaga, K. Ogata, S. Kohra, M. Hojo, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5995 (1991)
- 27) Y. Tominaga, H. Ueda, K. Ogata, S. Kohra, M. Hojo, M. Ohkuma, K. Tomita, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, in press

次 号 予 定

巻 頭 言

越える.....島 武男

総説および総合論文

先導的バイオサイエンスのための有機合成化学的展開.....市原 耿民

合成化学的見地から見た最近のβ-lactam 環形成反応の進歩Ⅱ.....平井 功一

最近の当研究室におけるアンスラサイクリン系抗生物質誘導体の合成.....高木 泰ら

インカルバサイクリンの合成研究.....田中 利男

黒住 精二

低毒性殺虫剤エトフェンプロックスの研究開発.....沼田 智ら

ラウンジ

半世紀を振り返り 21 世紀の合成化学に望む.....野崎 一

ケミカルス覚え書き

アセトアニリド.....藤本 武男

十 字 路

生体マトリックス.....市原 耿民

三成分連結反応.....田中 利男

黒住 精二

ノックダウン効果 }沼田 智

リサージェンス現象 }

REVINDEX, 新しい合成, ほか