三価のタリウム塩を用いた最近の有機合成反応

井口和男*, 山田泰司*

Recent Synthetic Organic Reactions by the Use of Trivalent Thallium Salts

Kazuo IGUCHI* and Yasuji YAMADA*

This review deals with the recent synthetic organic reactions of various types of organic compounds with trivalent thallium salts.

Intramolecular cyclization of olefins, oxidation of phenolic compounds and carbonyl compounds, and substitution reaction of aromatic thallium compounds are mainly described.

1. 緒 言

タリウム (Tl) は周期表Ⅲ族に属する元素で水銀および鉛の中間に位置する重金属である。原子価としては1価および3価をとりうるが、酸化還元電位の値は3価から1価への遷移が好ましいことを示している。

3価のタリウム化合物はLewis酸であり、不飽和化合物に対して親電子試薬として反応する。有機化学反応によく用いられるタリウム塩を次に示した。

これらのタリウム塩の性質は結合している陰イオンの種類に依存しており、同一の基質に対しても異なる反応性を示すことが多い。 $\text{Tl}(\text{OAc})_3$, $\text{Tl}(\text{OCOCF}_3)_3$ は主として有機溶媒中で反応を行い、 $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Tl}_2(\text{SO}_4)_3$, および $\text{Tl}(\text{ClO}_4)_3$ は水溶液中で反応可能な塩である。用いる溶媒の選択もタリウム塩の反応には重要な因子となる。

タリウムが有機化学的に注目され始めたのは非常に新しく、1960年代になってからである。しかしタリウム塩 (特に3価のタリウム塩) を用いた有機化学反応が、古くから研究されている水銀や鉛の化合物を用いる反応と比較してかなり異なることが明らかになるにしたがい、多数の研究者が注目するようになった。特に3価のタリウム塩の酸化能力に着目した反応がオレフィン、芳香族化合物などに対して広範に行われており、最近では天然

物合成への応用例もいくつか報告されている。

ここでは、有機合成反応として有用なものに焦点を絞り、著者らの研究室で得られた知見を加えて最近の3価のタリウム塩を用いた有機化学反応について官能基別に分類し紹介したい。なお従来の総説としては、市川および植村のもの¹⁾, McKillop および Taylor のもの²⁾があるのであわせて参考にされたい。

2. オレフィンとの反応

3価のタリウム塩とモノオレフィン類との反応については広範に研究がなされており、次に示すような経路で反応が進行し、中間体としてオキシタリウム化合物 **1** を經由することが知られている²⁾。すなわち、まず初めに

3価のタリウム塩とオレフィンとの間でπ-錯体が形成され、引続いて親核試薬 (タリウム塩と結合していた陰イオン Y⁻ あるいは溶媒など) がMarkovnikov型の付加を行いオキシタリウム化合物 **1** が中間体として生成する。C-Tl結合はC-Hg結合と比較して切断されやすく、**1** の段階で単離された例はスチレン類³⁾, ノルボルネン類⁴⁾

* 東京薬科大学化学教室 ()

* Tokyo College of Pharmacy ()

などに限られている。1 はさらに C-Ti 結合の切断にもない、グリコール誘導体あるいは転位反応によるカルボニル化合物へ導かれる。代表的な反応例^{5,6)} を次に示した。

オキシタリウム化される段階において、もし分子中に親核性の官能基が存在すれば分子内オキシタリウム化反応が進行して環化生成体が得られると予想される。たとえば OH 基の場合にはエーテル環が、CO₂H 基の場合にはラクトン環が、またジエンあるいはポリエンの場合には炭素環状化合物が生成すると考えられる。最近、筆者らの研究も含めてこのような分子内環化反応がいくつか報告されており、有機合成化学的に注目すべきものが多いのでまずこれから話を進めていきたい。

2.1. 分子内環化反応 分子内の水酸基が関与してテトラヒドロフラン環などが生成するものとしては、次に示した Ouellette らの報告⁷⁾ および Lethbridge らの報告⁸⁾ が代表的なものである。

また植村らはスチレン誘導体 (1) をグリコールと反応させてジオキソラン (2) を得ている⁹⁾。この反応で

は、初めにグリコールが付加した中間体を経由しさらにフェニル基の転位にともない OH 基が分子内環化反応したもので、ジオキソラン環の合成法としてすぐれたものと

いえる。

カルボキシル基が関与したものとしては McKillop らのノルボルネン誘導体 (3) の反応¹⁰⁾ がある。

2.2. ジエンとの反応 (オレフィン環化反応)

ジエンおよびポリエン類の酸触媒などによる環化反応は、環状テルペン類の生合成と関連して古くから広範に研究されている。前節の分子内環化反応に着目すると、ジエンあるいはポリエンにタリウム塩を反応させれば 2 のような中間体が生成し、分子内の残る二重結合が π -錯体部分に攻撃し炭素環状化合物の生成が期待される。

著者らは従来の酸触媒などを用いたいわゆるオレフィン環化反応と比較する意味も含めて、環状テルペン類の生合成中間体であるグラニオール (4) と Ti(ClO₄)₃ との反応を行ったところ、炭素 5 員環を有する環化生成体 (5) および (6) があわせて 60% の収率で、また炭素 6 員環を有する化合物 (7) が 31% の収率で得られた¹¹⁾。

この環化反応は次の図で示すような経路をとると考えることができる。すなわち、(5) および (6) は初めに生成した中間体 3 において分子内に存在する OH 基が π -錯体部分に攻撃し (path a) オキシタリウム化した 8 員環エーテル中間体 3 となり、さらに C-Ti 結合の切断にともない C=C 結合が transannular 攻撃して生成する。

一方、(7)は逆に3においてC=C結合がまず π -錯体部分を直接攻撃し(path b)炭素6員環中間体6を形成し、さらに7を経由して生成したと考えられる。この場合path aの方が優先している。

(4)の水酸基を保護したアセタート(8)と $\text{Ti}(\text{ClO}_4)_3$ との反応では(5)および(6)に相当する炭素5員環を有する生成物は得られず、(7)のアセタート体(9)のみが生成する。

また(4)のジヒドロ誘導体であるシトロネロール(10)に $\text{Ti}(\text{ClO}_4)_3$ を反応させると転位成績体(11)のみが高収率で得られる¹²⁾。この反応においても8員環エーテ

ル中間体8を経由する分子内反応が進行していると考えられる。すなわち(10)のアセタートは同様の条件下ではほとんど(11)に相当する化合物を生成しない。

ゲラニオール(4)の反応においてきわめて特徴的なことは、従来の酸触媒などによる環化反応とは異なり、炭素5員環を有する成績体が主生成物として得られることである。さらに、環化成績体(5)および(6)の炭素骨格はログニン(12)、イリドミルメシン(13)などのようなイリドイド類の炭素骨格と同一であり、イリドイド類がゲラニオールから生合成的に由来することと考えあわせると生体内類似反応の見地から興味深い。

環状ジエンであるシクロオクター-1,5-ジエン(14)

と $\text{Ti}(\text{ClO}_4)_3$ との反応においては、ビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン誘導体(15), (16)および(17)が生成する¹³⁾。この反応においては、transannular環化に先立ち分子間のオキシタリウム化により中間体9が生成する。そして引続くtransannular環化反応によりビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン骨格の中間体10(path a)およびビシクロ〔4, 2, 0〕オクタン骨格の中間体11(path b)が生成し、それぞれの成績体へ導かれるものと考えられる。この反応経路は $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ を用いた(14)の環化反応¹⁴⁾の経路とは全く異なるものである。

1, 6-ジエンとタリウム塩との反応については、Anteunis らの報告¹⁵⁾およびMcQuillin らの報告¹⁶⁾がある。

また、1, 3-ジエンとの反応については Emmer らの報告¹⁷⁾があるが、環化成績体は得られず1, 2-グリコール誘導体および1, 4-グリコール誘導体が生成している。

2.3. スチレン類との反応 植村らはスチレン誘導体(20)においてオキシタリウム化された中間体(21)が単離されることに着目し、(21)に銅塩(1価あるいは2価)の存在下種々の塩を反応させて(22)を合成し

ている¹⁸⁾。この方法はスチレン類の末端の炭素に種々の異なる官能基が導入できる点ですぐれたものといえる。

$\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ をスチレン類と反応させた場合には、転位反応をともなった化合物が主として生成することが知られている。しかし、含水溶媒中では反応が複雑になる場合も多い。最近、McKillopらは $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ を $\text{HC}(\text{OMe})_3$ の存在下(23), (25)などと反応させて転位反応をともなったケタール(24)および(26)が生成することを報告している^{19, 20)}。この反応では副反応が除かれ、反応時間

の短縮とともに収率が向上している。また(27)および(28)にも $\text{HC}(\text{OMe})_3$ の存在下 $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ を反応させて転位反応を行い相当する環拡大したケタールを収率よく得ている²¹⁾。

類似の転位反応を(29)に用いることにより, Autusら²²⁾はイソフラボノイドであるjamaicin(30)を合成している。これはタリウム塩の反応を天然物の合成に巧みに応用した例のひとつである。

2.4. ステロイド, ジテルペンとの反応 Ortalarは(31)に対して $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ を反応させ, アリルアルコール誘導体(32)を得ている²³⁾。この際, 中間体としてアリルカチオンを経由すると報告している。

また藤田らは(33)のようなジテルペンとタリウム塩との反応では(34)および(35)が得られると報告している²⁴⁾。

2.5. その他 オレフィン類におけるその他の反応^{25, 26)}として次のものをあげておく。

3. アセチレン, エナミン, イソニトリルとの反応

$\text{C}=\text{C}$ 二重結合以外の多重結合もタリウム塩と反応する。

3.1. アセチレンとの反応 アセチレン誘導体の反応についてはすでに McKillop らによって基礎的な研究²⁷⁾がなされている。たとえば, (36) からはベンジル(38)が生成することが知られている。この反応においては

$\text{C}\equiv\text{C}$ 結合にオキシタリウム化した中間体(37)を経由している。

植村らは中間体(39)を単離し, これに銅塩の存在下種々の置換基を立体選択的に導入する方法を見出している²⁸⁾。

また, アミンの存在下でアセチレンと反応を行う例も報告されている^{29, 30)}。これはアセチレンからイミンあるいはエナミンを得るよい方法であると思われる。

3.2. エナミンとの反応 エナミンとタリウム塩との反応では, α -ケトール誘導体が生成することがす

に知られている³¹⁾。

最近, 環状エナミド(40)にタリウム塩を反応させ環拡大反応を起した生成物が得られている³²⁾。

3.3. イソニトリルとの反応 イソニトリル(41)との反応³³⁾では(42)が生成している。

4. ケトンとの反応

ケトンとタリウム塩との反応においては、まずケトンがエノール化しその二重結合にタリウム塩がオレフィン類の場合と同様にオキシタリウム化する。たとえば、アセトフェノン(43)からはエステル(44)が生成する³⁴⁾。

環状ケトンの場合は環縮少反応を起す³⁵⁾。

最近、藤田らはジテルペンケトン(45)における興味ある転位反応を報告している³⁶⁾。

5. 芳香族化合物との反応

芳香族化合物はタリウム塩によって核タリウム化され芳香族タリウム化合物が生成することはMcKillopおよびTaylorの総説²⁾に詳述されている。最近の注目すべき進歩としては、フェノール類の酸化反応をあげることができる。

5.1. フェノール類の酸化反応 Schwartzらは(46)および(47)のようなフェノール類にタリウム塩を反応させ、酸化的なC-Cカップリング反応を行って

いる³⁷⁾。これはアルカロイドなどの骨格合成法として注目すべきである。

著者らは(48)、(50)のような

-アルキルフェノールにタリウム塩を低濃度の酸存在下反応させると収率よく相当する

-キノール(49)および(51)が生成することを見出している³⁸⁾。

-キノール類はフェノール類の代謝における初期の中間体と考えられており、生

学的に重要な化合物であるが、従来

-キノール類を効果的に合成する方法は確立されていなかった。たとえば、

-アルキルフェノールをPb(OAc)₄で酸化するとパラ位にOAc基が導入された

-キノール誘導体が得られ、これを加水分解すると

-キノールが得られるが、Pb(OAc)₄による酸化においてはむしろオルト位にOAc基が導入された化合物が主生成物となっている。タリウム塩を用いる方法は、

-アルキルフェノールのパラ位に位置選択的にOH基を導入し直接

-キノール類が得られる点で非常にすぐれたものといえる。

著者らのこの反応を応用して、海綿から得られる抗菌性化合物 (52) を合成することができた³⁹⁾。

またエストロン (53) と $\text{Ti}(\text{ClO}_4)_3$ との反応においてはフェノール部分の酸化に加えて興味ある11位の遠隔酸化が起る⁴⁰⁾。

この反応において11位の酸化された *p*-キノール誘導体 (54) は、デヒドロエストロン (56) を経由する次の反応経路により生成する。(54) は $\text{Zn}-\text{AcOH}$ 還元により容易に11-ケトエストロンへ変換される。従来、エストロンの11位に酸素官能基を導入する方法としては多段階の化学変換によっていたが、タリウム塩を用いるこの反応は11-ケトエストロン誘導体の合成を容易なものと

している。

また、筆者らの研究室で合成したテトラヒドロフルオリン誘導体 (57) と $\text{Ti}(\text{ClO}_4)_3$ との反応では、立体選択的にOH基が導入された *p*-キノール誘導体 (58) が得られる⁴¹⁾。この際、A環のOAc基の隣接基関与が認められている。

さらにグルセオフェノン (59) との反応では酸化的な分子内 C-O カップリング反応が起り (60) が生成する⁴²⁾。

p-クレゾール (48) に $\text{Ti}(\text{ClO}_4)_3$ を反応させる際、

反応温度を上げ、また共存する酸の濃度を高めるとトルキノン (62) が収率よく得られる⁴³⁾。(62) は、初めに

生じた *p*-キノール (49) が存在する酸によりジエノール-フェノール転位を起し、さらにタリウム塩で酸化されて生成したものである。この反応は *p*-アルキルフェノールからアルキル置換基を有するベンゾキノンを合成するのによい方法である。

フェノール類に関する他の反応例としては McKillopらの報告がある⁴⁴⁾。

5.2. 芳香族タリウム化合物の置換反応 芳香族タリウム化合物に置換反応を行い種々の異なる置換基を有する芳香族化合物を得る方法がいくつか開発されている。

Taylor らは (63) に AcONO_2 を反応させニトロ基を位置選択的に導入した後, I_2 を反応させて (64) を高収率で得ている⁴⁵⁾。

植村らは (65) から (66) を定量的に合成している⁴⁶⁾。また, (67) に光照射することによるビフェニル (68) の合成が Taylor らによって報告されている⁴⁷⁾。

6. その他の化合物との反応

6.1. シクロプロパン環の解裂 Ouellette らは (69) にタリウム塩を反応させ, 3員環の開裂した化合物 (70) を高収率で得ている⁷⁾。

シクロプロパン環を有するジテルペン (71) の反応も報告されている⁴⁸⁾。

6.2. 有機イオウ化合物および有機セレン化合物との反応 最近, 有機イオウ化合物および有機セレン化合物における反応が活発になされている。

植村らはチオールの酸化的カップリング反応を報告している⁴⁹⁾。

一方, 藤田らはチオエーテルに対して $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ を反応させるとスルホキンドが, またアルキルチオアセチル化合物 (72) においては Pummerer 型の反応が起り α -オキソアセタールが生成することを報告している⁵⁰⁾。

さらに藤田らは有機セレン化合物に対して同様の反応を行っている⁵⁰⁾。

7. 結 語

以上, 3 価のタリウム塩を用いた有機化学反応の最近の進歩について述べた。今後さらにタリウム塩を用いた新規な反応の開発が期待され, また天然物合成などの分野にもタリウム塩を用いた反応が応用されることが予想される。この小文が何らかの形で合成化学者の役に立つことを願う次第である。(昭和52年12月27日受理)

文 献

- 1) 市川克彦, 植村 栄, 有合化, **29**, 400 (1971)
- 2) A. McKillop, E. C. Taylor, *Advanc. Organomet. Chem.*, **11**, 147 (1973)
- 3) H. J. Kabbe, *Liebigs Ann.*, **656**, 204 (1962)
- 4) K. C. Pande, S. Winstein, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 3393
- 5) P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1957 (1966)
- 6) A. McKillop, J. D. Hunt, F. Kienzle, E. Bigham,

- E.C.Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3635 (1973)
- 7) R.J.Ouellette, R.J.Bertsch, *J. Org. Chem.*, **41**, 2782 (1976)
- 8) A.Lethbridge, R.O.C.Norman, C.B.Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1975**, 2465
- 9) S.Uemura, H.Miyoshi, A.Toshimitsu, M.Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 3285 (1976)
- 10) A.McKillop, M.E.Ford, E.C.Taylor, *J. Org. Chem.*, **39**, 2434 (1974)
- 11) Y.Yamada, H.Sanjoh, K.Iguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 997
- 12) 山田泰司, 三条秀直, 百瀬伝一, 日本薬学会第96年会講演要旨集, p 205 (1976)
- 13) Y.Yamada, A.Shibata, K.Iguchi, H.Sanjoh, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2407
- 14) M.Julia, E.Colomer, *An. Chim.*, **67**, 199 (1971)
- 15) A.Anteunis, A.De Smet, *Synthesis*, **1974**, 868
- 16) F.J.McQuillin, D.G.Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1975**, 2092
- 17) G.Emmer, E.Zbiral, *Tetrahedron*, **33**, 1415 (1977)
- 18) S.Uemura, K.Zushi, A.Tabata, A.Toshimitsu, M.Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 920 (1974)
- 19) A.McKillop, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 463 (1975)
- 20) E.C.Taylor, R.L.Robey, K.T.Liu, B.Favre, H.T.Bozimo, R.A.Conley, C.S.Chiang, A.McKillop, M.E.Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3037 (1976)
- 21) E.C.Taylor, C.S.Chiang, A.McKillop, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1827
- 22) S.Antus, L.Farkas, A.Gottsegen, Z.Kardos-Balogh, M.Nógrádi, *Chem. Ber.*, **109**, 3811 (1976)
- 23) G.Ortar, M.P.Arpiani, A.Romeo, *Steroid*, **27**, 197 (1976)
- 24) E.Fujita, M.Ochiai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1977**, 1948
- 25) E.Maxa, E.Zbiral, G.Schulz, E.Haslinger, *Liebigs Ann.*, **1975**, 1705
- 26) V.G.Aranda, J.Barluenga, F.Aznar, *Synthesis*, **1974**, 504
- 27) A.McKillop, O.H.Oldenzien, B.P.Swann, E.C.Taylor, R.L.Robey, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1296 (1973)
- 28) S.Uemura, H.Taya, M.Okano, K.Ichikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 2263 (1974)
- 29) J.Barluenga, F.Aznar, *Synthesis*, **1975**, 704
- 30) J.Barluenga, F.Aznar, *Synthesis*, **1977**, 195
- 31) M.E.Kuehne, T.J.Giacobbe, *J. Org. Chem.*, **33**, 3359 (1968)
- 32) T.G.Back, O.E.Edwards, G.A.MacAlpine, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2651
- 33) S.Tanaka, H.Kido, S.Uemura, M.Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 3415 (1975)
- 34) A.McKillop, B.P.Swann, E.C.Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3340 (1973)
- 35) J.Salaun, B.Garnier, J.M.Conia, *Tetrahedron*, **30**, 1423 (1974)
- 36) E.Fujita, M.Ochiai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1977**, 1182
- 37) M.A.Schwartz, B.F.Rose, B.Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973)
- 38) Y.Yamada, K.Hosaka, H.Sanjoh, M.Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 661
- 39) Y.Yamada, J.S.Kim, K.Iguchi, M.Suzuki, *Chemistry Lett.*, **1974**, 1399
- 40) Y.Yamada, K.Hosaka, T.Sawahata, Y.Watanabe, K.Iguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2675
- 41) 穂坂邦男, 長岡博人, 山田泰司, 日本薬学会第94年会講演要旨集, p 91 (1974)
- 42) 山田泰司, 穂坂邦男, 未発表
- 43) Y.Yamada, K.Hosaka, *Synthesis*, **1977**, 53
- 44) A.McKillop, D.H.Perry, M.Edwards, S.Antus, L.Farkas, M.Nógrádi, E.C.Taylor, *J. Org. Chem.*, **41**, 282 (1976)
- 45) E.C.Taylor, H.W.Altland, A.McKillop, *J. Org. Chem.*, **40**, 3441 (1975)
- 46) S.Uemura, A.Toshimitsu, M.Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2582 (1976)
- 47) E.C.Taylor, H.W.Altland, A.McKillop, *J. Org. Chem.*, **40**, 2351 (1975)
- 48) H.M.Campbell, P.A.Gunn, A.J.McAlees, R.McCrimble, *Can. J. Chem.*, **53**, 20 (1975)
- 49) S.Uemura, S.Tanaka, M.Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 220 (1977)
- 50) Y.Nagao, M.Ochiai, K.Kaneko, A.Maeda, K.Watanabe, E.Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1345