アルケニルスルフィドを利用する新しい 炭素-炭素結合生成反応

武田 猛*

New Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Utilizing Alkenyl Sulfides.

Takeshi TAKEDA*

Synthesis of alkenyl sulfides and their application to carbon-carbon bond forming reactions are described. Both (*E*) and (*Z*)-alkenyl sulfides were prepared stereoselectively by the following sequence of reactions: 1) the reaction of electrophiles with 1-(phenylthio)vinyl lithium reagents prepared by the treatment of 2-methoxy-alkyl sulfides with twice molar amounts of BuLi, 2) photo-isomerization of alkenyl sulfides, 3) the coupling reaction of Grignard reagents with β -(phenylthio)- β,γ -unsaturated alcohols. New methods for carbon-carbon bond formation at both α and β to the phenylthio group of alkenyl sulfide via thionium ion or 2-(phenylthio)alkyltitanium intermediates were developed. Further alkenyl sulfides were found to be useful intermediates for the preparation of γ -oxoesters, furans, 1-cyclobutenyl ketones, and allenes. The related reactions such as the desulfurization of sulfides and the synthesis and reactions of cyclobutyl sulfides are also described.

1. はじめに

選択性の良い、そして効率的な炭素-炭素結合生成反応の開発は生理活性物質、有機電子材料など有用な有機化合物を合成するうえで最も重要な課題の一つである。この課題を解決するために様々なアイデアに基づく反応設計が行われ、そしてそれを実現するために新しい反応試薬、多様な合成中間体が続々と開発されている。新しい反応を開発する場合、最も有力な手段の一つはヘテロ元素に特徴的な性質を反応設計に生かすという考え方であり、著者らはこのような観点から有機硫黄化合物を活用する新合成反応の開発を行っている。

さて、ケトン、アルデヒドなどのカルボニル化合物は、カルボニル炭素への求核反応、そしてカルボニル基の α 位での親電子反応により有機化学では中心的な役割を果たしている。カルボニル化合物の誘導体のうち、エナミン、シリルエノールエーテルなどのエノール誘導体は特に後

者の反応に関連して極めて有用な合成中間体として利用されている。一方、エノールの硫黄誘導体に相当する化合物であるアルケニルスルフィドには上記の類縁体に比較して、これまで余り活躍する機会がなかったように思われる。これは、1)ケトン、アルデヒドからの直接の合成が容易でない、2)加水分解によるケトンへの変換が比較的困難、3)エノールエーテル、エナミンに比較してその二重結合の求核性が小さい、といった理由によるものであろう。それではどのような工夫をすればこれらの問題点を克服し、またこれらの点を逆に生かしてアルケニルスルフィドに特徴的な合成反応を開発することが出来るのか。本稿ではこの課題を中心に著者らが行ってきたアルケニルスルフィドの立体選択的合成法、アルケニルスルフィドを中間体とする新しい炭素-炭素結合生成反応の開発、およびこれらの研究から発展した幾つかの関連するスルフィド類を利用する新合成反応について述べてたい。

2. アルケニルスルフィドの立体選択的合成

前述のように合成中間体として取り上げられることが少なかったアルケニルスルフィドではあるが、これを極めて有効に有機合成に利用した例も報告されている。な

* 東京農工大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Technology, Tokyo University of Agriculture and Technology ()

かでも武井らにより開発されたニッケル錯体触媒を利用するアルキルチオ基の脱硫のアルキル化反応による置換オレフィンへの変換法¹⁾は注目に値する。この反応はアルケニルスルフィドの立体配置を保持したまま進行するので多置換オレフィンの立体選択的合成に役立つ。しかし、肝心のアルケニルスルフィドの合成については多くの反応が報告されているものの²⁾、アルキル二置換体の立体選択的な一般合成法については研究例が極めて少なく、僅かにアルケニルスルホキシドの α -チオカルバニオンのアルキル化、およびスルホキシドの還元による(E)-二置換アルケニルスルフィドの選択的合成が報告されているにすぎない^{1b,3)}。著者らは初めにこのアルケニルスルフィドの簡便な、そして立体選択的な合成法の開発を試みた。

2.1. (E)-二置換アルケニルスルフィド(E-1)の立体選択的合成 1,2-二置換アルケニルスルフィド(1)のなかでもE体の合成は比較的容易であると予想される。それは熱力学的に安定な β -置換ビニルスルフィドのトランス体(2)を出発物質として、その立体配置を保持したまま1-(アルキルチオ)ビニルリチウム(3)に変換し適当な親電子試薬と反応させることにより合成できると考えられるからである。そこで、アルデヒドから容易に合成できる2-メトキシアルキルスルフィド(4)⁴⁾を2の前駆体として選り3をone-potで調製することを試みた。TMEDA存在下、4に二当量のブチルリチウムを作用させるとメトキシ基の脱離とリチオ化が順次進行

し3が生成する。3にアルデヒド、ケトン、ハロゲン化アルキル、そしてオキシランを反応させると好収率で対応する1,2-二置換アルケニルスルフィド(E-1)が得られた。予想したとおりこの反応は立体選択的に進み、E体のアルケニルスルフィドのみが生成することが確認された(式1)⁵⁾。

2.2. (Z)-二置換アルケニルスルフィド(Z-1)の立体選択的合成 上述のE体の合成を検討している間に極めて興味深い実験事実が見いだされた。即ち、得られる(E)-二置換アルケニルスルフィド(E-1)は光照射により異性化しやすく、例えばフラスコに入れたスルフィドを窓際に放置しただけでE,Z異性体の混合物を与えることが判かった。オレフィンの光異性化反応は広く研究され、また合成の手段としても利用されているが、このアルケニルスルフィドでは異性化が極めて迅速に進むことからE体のアルケニルスルフィドの光異性化によって選択的合成が困難なZ体(Z-1)を得ることを試みた。

E体のアルケニルスルフィドの光異性化反応を詳細に検討したところ、1-(アルキルチオ)ビニルリチウム(3)とアルデヒド、ケトンとの付加物であるアリル位に水酸基を持つアルケニルスルフィド(E-1a)の場合には適当な増感剤存在下に高圧水銀灯により光照射すると高選択的にZ体(Z-1a)を与えることを見いだした(式2, 表1)。

これに対して、水酸基を持たないアルケニルスルフィド(E-1b)、あるいは水酸基をメチル化したアルケニルスルフィド(5)では照射時間にかかわらず、約1:1の

Table 1 The photo-isomerization of (E)- β -(phenylthio)- β , γ -unsaturated alcohols (E-1a).

R ¹	R ²	R ³	Sensitizer	Time (h)	Recovery (%)	E-1a : Z-1a
CH ₃ CH ₂ (CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	H	acetophenone	18	65	4 : 96 ^{a)}
	Ph	H	benzophenone	0.7	66	14 : 86
	Ph(CH ₂) ₂	H	2-acetonaphnone	1.5	52	0 : 100
	CH ₃ CH ₂	H	2-acetonaphnone	1.5	75	5 : 95
	CH ₃	H	acetophenone	18	70	4 : 96 ^{a)}
	-(CH ₂) ₅ -	H	2-acetonaphnone	1.5	57	0 : 100
Ph(CH ₂) ₂	CH ₃ CH ₂	H	2-acetonaphnone	1.5	42	0 : 100

a) Preparative scale experiment.

立体異性体の混合物を与えることが判かった(式3)⁶⁾。

このように、*E* 体の光異性化反応によりアリル位に水酸基を持つ *Z* 体の二置換アルケニルスルフィド (*Z*-1a) を選択的に合成することが出来たが、アルキル二置換体(1b)にはこの方法は適用できない。そこで次に *E*、および *Z*-1a を出発物質としてグリニャール試薬とのカップリング反応により (*Z*)-アルキル置換アルケニルスルフィド (*Z*-1b) を合成することを検討した。通常アリルアルコールとアルキル金属試薬のカップリング反応では適当な縮合試薬を使用する。この目的に用いられるヨウ化 *N*-メチル-*N*-フェニルアミノホスホニウム⁷⁾、2-フルオロピリジニウム塩⁸⁾、 α -クロロロエナミン⁹⁾等の縮合剤は市販されておらず、また合成も必ずしも容易ではない。そこで有機ケイ素化合物を合成する際の最も基本的な出発物質として安価に市販されている四塩化ケイ素を縮合剤として利用することを併せて検討した(式4)。

初めに、二重結合の β 位に置換基を持たないアルケニルスルフィド ($R^2=H$) とグリニャール試薬の反応を試みた。このアルケニルスルフィドに触媒量の *N*-トリメチルシリルイミダゾール存在下、トリエチルアミンと四塩化ケイ素を作用させると対応するトリクロロシリルエーテル(6)が生成する。6 を単離することなくヨウ化

第一銅、グリニャール試薬を反応させると S_N2' 型生成物(8)を優先的に与えることが判かったが、新たに生成する二重結合に関しては *Z* 体が優先するもののその選択性は十分ではなかった。一方、 β 位にアルキル基を持つ場合には反応の位置選択性は用いるアルケニルスルフィドの二重結合の立体配置に完全に依存しており、また反応は高立選択的に進むことが認められた(表2)。即ち、*E* 体 (*E*-1a) とグリニャール試薬の反応では S_N2' 反応により *Z*-8 が生成し、一方 *Z* 体 (*Z*-1a) では二重結合の位置、および立体配置を保持したまま反応が進み、*Z*- S_N2 型生成物(7)が選択的に得られる¹⁰⁾。

一方、Trost らは環状の β -(フェニルチオ)- β,γ -不飽和アセテートとジアルキル銅リチウムとのカップリング反応を報告している¹¹⁾。そこで *E*, *Z*-1a をアセチル化した後、ジアルキル銅リチウム試薬との反応を行ったところ、それぞれトリクロロシリルエーテルを経由した場合と同様の選択性を示すことが判かった。従って、この

Table 2 The one-pot coupling reaction of β -(phenylthio)- β,γ -unsaturated alcohols (1a).

R	<i>E</i> or <i>Z</i>	R ¹	R ²	R ³	Temp (°C)	Yield (%)	Ratio of products <i>E</i> -7 : <i>Z</i> -7 : <i>E</i> -8 : <i>Z</i> -8
CH ₃	—	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	Ph	r. t.	84 ^{a)}	8 : 92 ^{b)}
CH ₃	—	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₇	r. t.	56	13 : 31 : 56
Ph	<i>E</i>	CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	r. t.	80	< 1 : 3 : < 1 : 97
				CH ₃ (CH ₂) ₃	r. t.	76	< 1 : 2 : < 1 : 98
				CH ₃ CH ₂	r. t.	70	< 1 : 2 : 2 : 96
Ph	<i>Z</i>	CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	-78-r. t.	76	< 1 : 86 : < 1 : 14
	(<i>E</i> : <i>Z</i> = 96 : 4)			CH ₃ (CH ₂) ₃	-78-r. t.	75	< 1 : 86 : < 1 : 14
				CH ₃ CH ₂	-78-r. t.	53	< 1 : 81 : < 1 : 19
Ph	<i>E</i>	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	r. t.	74	< 1 : 1 : 1 : 98
Ph	<i>Z</i>	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	-78-r. t.	76	< 1 : 90 : < 1 : 10
	(<i>E</i> : <i>Z</i> = 96 : 4)						

a) The isolated trichlorosilyl ether (6) was used. b) A mixture of stereoisomers.

ような位置、立体選択性はフェニルチオ基を持つアリルアルコール (1a) の構造に特有なものと考えられる (式 5)¹⁰⁾。

3. アルケニルスルフィド(1)を利用する炭素-炭素結合生成反応

前述の塩化ニッケルホスフィン錯体によるグリニャール試薬とのカップリング反応¹⁾、また Trost らによりパラジウム触媒を利用する β 位のアリール化反応¹²⁾、アリル位のアセチル化¹¹⁾、プロム化¹³⁾を経由する諸反応が開発されているとはいえ、アルケニルスルフィド(1)を炭素骨格の形成、炭素鎖の延長反応に応用した例は少ない。しかし図1に示したように、アルケニルスルフィド(1)には合成中間体としての様々な可能性があることが判かる。即ち、1) アルキルチオ基の α 位での求核試薬との反応、2) アルキルチオ基の β 位での親電子試薬との反応、3) “保護されたカルボニル基”の部分構造、4) 電子供与基であるアルキルチオ基を持つ二重結合、5) アルキルチオ基の還元除去によるオレフィンへの変換である。そこでこれらの可能性を考慮しながら、アルケニルスルフィド(1)を合成中間体とする新反応の開発を試みた。またこれらの研究により見いだされた手法を、さらに他のスルフィド類に拡張することも併せて検討した。

3.1. アルケニルスルフィド(1)の α 位での求核試薬との反応 硫黄原子の α 位での炭素-炭素結合形成反応としては同位置のカルバニオンと親電子試薬の反応がいろいろ開発されている¹⁴⁾。これに対して、最近 α 位の

カルボカチオン(チオニウムイオン)(9)を中間体とする反応も報告されている。チオニウムイオンの調製には、1) α -クロロスルフィドのルイス酸による活性化¹⁵⁾、2) チオアセタールのジメチル(メチルチオ)スルホニウムテトラフルオロボラート¹⁶⁾、あるいはトリチルテトラフルオロボラート¹⁷⁾による活性化といった手法が開発されている。これらの諸反応に較べてアルケニルスルフィド(1)からチオニウムイオン(9)を調製することは極めて容易である。即ち、1の二重結合に対するプロトン化によりこの様な活性中間体が生成するものと期待される。しかし炭素求核試薬をその後の反応に用いることを考えると、過剰量のプロトン酸を使用するような一般的な方法を採用することは出来ない。そこで、当量のプロトン源により効率的にプロトン化する手段として一当量の適当なアルコール(メタノール、あるいは *t*-ブタノール)と四塩化チタンを組み合わせる方法を考案した。-23°Cでアルコールと四塩化チタンの混合物にアルケニルスルフィド(1b)を作用させ9を調製した後、シリエンールエーテルを反応させると β -(フェニルチオ)ケトン(10)が好収率で得られた(式6)¹⁸⁾。

この反応はカルボニル化合物等価体である1とシリエンールエーテルのクロスアルドール型反応と考えることが出来る。後で述べるように一般に加水分解が困難なアルケニルスルフィド(1)を加水分解すること無く、直接ケトンと同様にシリエンールエーテルのような求核試薬との反応に利用できることは、合成中間体としての

Fig. 1

アルケニルスルフィドの利用範囲を大きく拡大するものと期待される。実際、このようにして調製した9にアリルシラン、シリルシアニド、シリルスルフィドを作用させると各々対応するホモアリルスルフィド(11), α -(フェニルチオ)アルカンニトリル(12), チオアセタール(13)が得られる(式7)¹⁹⁾。

3.2. アルケニルスルフィド(1)の β 位での親電子試薬の反応 前項に α 位での炭素-炭素結合形成法を述べたが、それではアルケニルスルフィド(1)の β 炭素から同様に炭素鎖を延長しアルキルスルフィドに変換することは可能であろうか。著者らはこれを実現する手段として、(式8)に示す四塩化チタン-トリエチルシランをヒドロメタル化剤とする新しいヒドロチタン化反応を開発した。

-78°C でアルケニルスルフィド(1b)に四塩化チタンとトリエチルシランを作用させた後、反応を水で停止すると対応するアルキルスルフィド(14)が好収率で得られた²⁰⁾。更に重水を用いた場合にはフェニルチオ基の β 位が重水素化された14が得られることから、中間に β -(フェニルチオ)アルキルチタン化合物(15)が生成しているものと予想し、15とカルボニル化合物の反応を検討した。15と脂肪族アルデヒドの反応では満足な結果は得られなかったが、芳香族アルデヒドの反応では γ -ヒドロキシスルフィド(16)が好収率で生成した。一方、 α,β -不飽和ケトンとの反応では選択的に Michael 反応が進行して δ -(フェニルチオ)ケトン(17)が得られた(式9, 10)²¹⁾。これらの結果から判かるように、アルケニル

スルフィドを硫黄原子の β -アニオン等価体(15)に変換することにより親電子試薬との反応が可能になる。

3.3. アリル位に水酸基を持つアルケニルスルフィド(1a)の γ -ケトエステル(18), 置換フラン(19)への誘導 アルケニルスルフィドは加水分解によりケトンを与えるが、この反応はプロトン酸触媒では通常極めて過酷な反応条件を必要とする²²⁾。そのため塩化水銀^{23,23)}, 四塩化チタン²⁴⁾等の試薬が開発されているもののアルケニルスルフィドの構造によっては加水分解が困難な場合があり、 α -クロロスルフィド²⁵⁾, チオアセタール^{25,26)}へ一旦変換するなどの改良法が考案されている。これに対して(式11)に示す合成ルートでは中間体(20)の分子内のカルボニル基の隣接基関与によってアルケニルスルフィドの加水分解が容易になるものと期待して、1aの γ -ケトエステル(18), 置換フラン(19)への変換を試みた。

アリルアルコール(1a)は酸触媒存在下では α -(フェニルチオ)ケトン(21)に異性化することが知られているが²⁷⁾, ピバリン酸を触媒として用いた場合にはオルトエステル, ビニルエーテルと反応し, クライゼン転位生成物(20)を好収率で与えた。予想されたように20はメタノール中硫酸, 塩酸, あるいは p -トルエンスルホン酸等のプロトン酸により容易に加水分解され, γ -ケトエステル(18), 置換フラン(19)が得られた²⁸⁾。

3.4. 硫黄原子が置換したシクロブタンの合成と反応

3.4.1. アルケニルスルフィドとビニルケトンの[2+2]環化付加反応(1-シクロブテニルケトン(22)の合成) エナミン, シリルエノールエーテルなど電子供与基が置換したオレフィンと α,β -不飽和カルボニル化合物など電子吸引基を持つオレフィンの[2+2]環化付加反応はシクロブタン誘導体を合成する手段として極めて有用であり, これらを利用した様々な化合物の合成法が開発され

ている。ところが、 α,β -不飽和ケトンを利用したこのような反応例は知られていない。これは Fleming らがエナミンとの反応の結果から結論しているように²⁹⁾、双極性中間体(23)に於てケトンのカルボニル基の求核性が大きく、シクロブタン(25)に優先してジヒドロピラン誘導体(24)を生成するためと考えられる(式12)。

ところが、アルケニルスルフィド(1b)とビニルケトンの環化付加反応を塩化アルミニウム、四塩化チタンを触媒として行ったところ、好収率でシクロブタン(26)が得られることが判かった(式13、表3)。

表3の実験結果から判かるように、この環化付加反応は *E* 体を用いた場合には収率良く進行するが、対応する *Z* 体場合には同一条件下では全く付加物は得られずアルケニルスルフィドが回収される。この事実はアルケニルスルフィドの環化付加反応が双極性中間体(23)ではなく、むしろ図2に示す *cisoid* 型の遷移状態を経由して進行することを示している。

Fig. 2

26 を酸化してスルホン(27)とした後、LDA、あるいは KH で処理するとフェニルスルホニル基の β 脱離により 1-シクロブチルケトン(22)を合成することが出来た(式14)³⁰⁾。

22 の合成についてはシクロブチルケトンのフェニルセレン化-酸化- β 脱離³¹⁾、アセチレンケトンとオレフィンの環化付加反応³²⁾が報告されているが、前者は適用範囲が限定されており、後者の反応は *ene* 反応が主反応になるため極めて収率が低く、アルケニルスルフィドを利用する本反応は 22 の実用的合成法として初めての例である。

3.4.2. トリメチルシリル基の転位反応を利用するシクロブタンの合成 前項の 26 を経由する 1-シクロブチニ

Table 3 [2+2] Cycloaddition of alkenyl sulfide (1b) with α,β -unsaturated ketone^{a)}.

<i>E</i> or <i>Z</i>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Time (min)	Yield (%)
<i>E</i>	CH ₃ (CH ₂) ₇	Ph(CH ₂) ₂	H	CH ₃	60	78
<i>Z</i>	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	CH ₃	80	0
<i>E</i>	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	CH ₃	60	66
<i>Z</i>	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	60	0 (82) ^{b)}
<i>E</i>	CH ₃ (CH ₂) ₇	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CH ₃	90	78
<i>E</i>	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	180	71
<i>E</i>	CH ₃ (CH ₂) ₇	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	180	71

a) The reaction was carried out in the presence of AlCl₃ (0.2 equiv.) at -78°C.

b) Recovered alkenyl sulfide.

ルケトンの合成の例から判かるように適当な脱離基を持つシクロブタンは興味深い合成中間体である。著者らはこのようなシクロブタンの合成法として、(式15)に示すトリメチルシリル基の転位を利用する反応を開発した。即ち、 α, α -ビス(トリメチルシリル)フェニルチオメチルリチウム(28)にクロロメチルオキシランを作用させると開環の後、トリメチルシリル基の転位によりアニオン(29)が生成する。更に、29の分子内閉環反応によりフェニルチオ基が置換したシクロブタノール(30)が得られる³³⁾。

α -(トリメチルシリル)スルフィド構造を持つ30はアセチル化した後、酸化(MCPBA), sila-Pummerer転位により2-シクロブテノン(31)を与える(式16)³⁴⁾。

また30は合成困難な β -メチレンケトン(32)の合成にも役立つ。30をスルホン(33)とした後リチウムアルコキシドとすると、トリメチルシリル基が炭素から酸素へ1,4-転位しカルバニオン(34)が生成する。34をアルキル化した後、再びカリウムアルコキシドに変換すると開環反応により β -メチレンケトン(32)が80%以上の選択性で得られる(式17)³⁵⁾。

このように3-(フェニルスルホニル)シクロブタノールは開環によりメチレン化合物に変換できることを考え

ると、シクロブタノン(35)はアシルカチオン(36)と合成的に等価であり α -メチレン- γ -ブチロラクトン(37)の合成に利用出来る(式18)³⁶⁾。

3.5. トリブチルスズ金属化合物を利用する脱硫的還元反応

3.5.1. アリル位に水酸基を持つアルケニルスルフィド(1a)の置換アレン(38)への変換 置換アレンの合成についてはプロパルギル誘導体に対する求核付加反応をはじめ、多くの合成法が開発されているが³⁷⁾アセチレンの副生等のため特に多置換アレンの合成には問題が多い。この多置換アレン(38)をアルケニルスルフィドのトリブチルスタニルリチウムを利用する脱硫還元により合成することを試みた(式19)。

即ち、 β -(フェニルチオ)- β, γ -不飽和アルコール(1a)をメチル化、酸化(MCPBA)するとスルホキシド(39)が得られる。39に -17°C でトリブチルスタニルリチウムを作用させると脱硫的還元反応が進み、選択的に38を合成することが出来た³⁸⁾。

3.5.2. スルフィド類の脱硫的メタル化反応 上述のアルケニルスルホキシドの脱硫還元反応は落合らにより報告されているアルケニルスルホンの脱硫還元³⁹⁾と同様、スズアニオンのMichael付加、 β 脱離反応の組み合わせにより進行しているものと考えられる。これに対して、 sp^3 炭素に硫黄原子が置換した一般のスルフィド、チオアセタールに対してスズアニオンはどのような反応挙動を示すのか、そしてそれは有機合成にどのように役立つのかという問題は、 α -チオカルバニオンと親電子試薬と

の反応生成物の利用法の問題とも関連して、極めて興味深い。そこでこれらのスルフィド類とトリブチルスズ金属化合物との反応を詳細に検討した。

スルフィド類とトリブチルスズ金属化合物との反応で脱硫還元反応が進行する場合、メタル化型および、スズ化型の二種類の還元様式が可能である(式 20)。

表 4 に例を示すようにチオアセタール(40)、 α, α -ビス(トリメチルシリル)アルキルスルフィド(41)、2-(アルキルチオ)アルカンニトリル(42)に THF 中、トリブチルスタニルリチウムを作用させると選択的にリチオ化反応が進行する。生成したリチウム塩にハロゲン化アルキル、アルデヒドを作用させると好収率で対応する生成物が得られた(式 21)。これらの脱硫的リチオ化反応と α -

チオカルバニオンの反応の組み合わせは効率的な合成プロセスを提供するが、特に 42 の脱硫的リチオ化反応はアルカンニトリルのアルキル化では選択的に合成することが困難な α, α -二置換アルカンニトリルの合成に有用である⁴⁰⁾。

一方、アリルスルフィド(43)とトリブチルスタニルリチウムの臭化第一銅存在下の反応では専ら後者の反応が

進み、アリルスタナン(44)が得られた(式 22, 表 5)⁴¹⁾。このスタニル化反応は多くの場合位置選択的に進行し、フェニルチオ基の置換位置にかかわらずアリル系の立体障害の少ない側にトリブチルスタニル基が導入される。また、このような脱硫的スタニル化反応はフェニルスルフィドばかりではなく 2-ピリジルスルフィドなど含窒素複素環を持つアリルスルフィドの場合にも同様に進行する。

アリルスルフィドのアリルスタナンへの変換については上野、大河原らによりトリブチルスズヒドリドを利用する反応が報告されているが⁴²⁾、この反応は末端二重結合を持つアリルスルフィドに適用範囲が限られている。これに対して、このトリブチルスタニルリチウムの反応は多置換体についても有効であるのが利点であり、アリルスルフィドのアルキル化が位置選択的に進行することから、最近新しい合成試薬として注目されているアリルスタナンの一般合成法として有用である。

選択的な脱硫的スタニル化は α, β -不飽和チオアセタール(45)⁴³⁾、プロパルギルチオアセタール(46)、プロパルギル *S*, *O*-アセタール(47)⁴⁴⁾とトリブチルスタニルリチウム、トリブチルスタニル銅試薬の反応でも認められ、それぞれ γ -(アルキルチオ)アリルスタナン(48)、 γ -(フェニルチオ)アレニルスタナン(49)、 γ -エトキシアレニルスタナン(50)が得られる(式 23)。

Table 4 Desulfurizative lithiation of thioacetals (40), α, α -bis(trimethylsilyl) alkyl sulfides (41), and 2-alkyl-2-(ethylthio) alkanenitriles (42).

R ¹ S	R ²	X	Y	Temp (°C)	Time (min)	E	Yield (%)
PhS	CH ₃	Ph	PhS	0	15	PhCHO	86
PhS	CH ₃	Ph	PhS	0	15	CH ₃ CH ₂ CHO	81
PhS	CH ₃	Ph	PhS	0	15	CH ₃ (CH ₂) ₇ I	79
PhS	CH ₃ CH ₂	Ph	PhS	0	15	CH ₃ I	76
PhS	CH ₃ (CH ₂) ₇	Ph	PhS	0	15	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	78
PhS	CH ₃ (CH ₂) ₃	(CH ₃) ₃ Si	(CH ₃) ₃ Si	-78	120 ^{a)}	PhCHO	74 ^{b)}
PhS	PhCH ₂	(CH ₃) ₃ Si	(CH ₃) ₃ Si	-78	30 ^{a)}	PhCHO	76 ^{b)}
EtS	Ph	CH ₃	CN	-78	20	CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	81
EtS	Ph	CH ₃	CN	-78	20	PhCH ₂ Br	94
EtS	CH ₃ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	CN	-78	60	CH ₂ =CHCH ₂ Br	75
EtS	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Ph(CH ₂) ₂	CN	-78	40	CH ₃ I	96
EtS	-(CH ₂) ₅ -		CN	-78	50	Ph(CH ₂) ₂ Br	75

a) The lithiation was carried out in the presence of HMPA. b) The yield of β -alkyl- β -(trimethylsilyl) styrene.

Table 5 The desulfurizative stannylation of allyl phenyl sulfides (43)^{a)}.

R ¹	R ²	R ³	CuBr (equiv.)	Temp (°C)	Time (h)	Product	Yield (%)
H	H	Ph(CH ₂) ₂	4.4	r. t.	3	44 b	78
H	H	PhCH ₂	4.4	0	3	44 b	83
H	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	4.0	r. t.	3	44 b	51
H	Ph(CH ₂) ₂	H	2.0	0	3	44 a	77
H	PhCH ₂	H	2.0	0	3	44 a	83
H	CH ₃	PhCH ₂	2.0	0	3	44 a, 44 b ^{b)}	83
CH ₃	CH ₃	Ph(CH ₂) ₂	0.05	r. t.	4.5	44 a	72
CH ₃	CH ₃	PhCH ₂	0.05	r. t.	2	44 a	78
CH ₃	CH ₃	CH ₃	0.1	r. t.	overnight	44 a	56

a) 4.0 equiv. of Bu₃SnLi were used. b) 44 a : 44 b = 53 : 47

これらのスズ化合物は合成試薬として興味深いが、実際アレニルスタナン(49)は四塩化チタン存在下にアセタールと反応してプロパルギルスルフィド(51)を選択的に与えた(式24)⁴⁴⁾。

このようなトリブチルスズ金属化合物による選択的なスタニル化反応は硫黄化合物に限らず α, β -不飽和化合物に共通する特徴のようであり、シアノ基を脱離基とする α -アルコキシニトリル(52, 53)とトリブチルスタニルリチウムとの反応でもそれぞれ γ -アルコキシアリルスタナン(54)⁴¹⁾、アレニルスタナン(55)⁴⁵⁾が得られてい

る(式25)。

4. おわりに

上述のように、有機硫黄化合物にケイ素、スズ、チタン等の金属試薬を組み合わせる利用する、あるいは硫黄とこれらの元素を導入することにより新しい合成中間体をデザインするという手法により、幾つかの新しい炭素-炭素結合生成反応を開発することが出来た。有機硫黄化合物に限らずヘテロ元素化合物を利用する合成については既に多くの研究が行われているとはいえ未だ魅力ある分野であり、今後さらに多くの斬新かつ有用な合成反応が開発されるものと期待される。

最後に本研究の遂行に献身的に協力して頂きました藤原 徹技官、そして学生諸君(引用文献に記載)に感謝いたします。

(昭和62年10月12日受理)

文 献

- 1a) H. Okamura, M. Miura, H. Takei, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 43
- b) H. Takei, H. Sugimura, M. Miura, H. Okamura, *Chem. Lett.*, 1980, 1209
- 2a) I. Shahak, J. Almong, *Synthesis*, 1969, 170
- b) T. Mukaiyama, T. Kumamoto, S. Fukuyama, T. Taguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43, 2870 (1970)
- c) E.J. Corey, J.I. Shulman, *J. Org. Chem.*, 35, 777 (1970)
- d) K. Oshima, K. Shimozi, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2694 (1973)
- e) T. Mukaiyama, M. Shiono, T. Sato, *Chem. Lett.*, 1974, 37
- f) W. Dumont, A. Krief, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, 1980, 673
- g) T. Oida, S. Tanimoto, H. Ikehira, M. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 959 (1983)
- h) B. Bartels, R. Hunter, C.D. Simon, G.D. Tomlinson, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2985 (1987) and references cited therein
- 3) H. Okamura, Y. Mitsuhiro, M. Miura, H. Takei, *Chem. Lett.*, 1978, 517
- 4) E.J. Corey, D. Seebach, *J. Org. Chem.*, **31**, 4097 (1966); D.J. Peterson, *ibid.*, **32**, 1717 (1967)
- 5) T. Takeda, H. Furukawa, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1982, 593; T. Takeda, T. Furukawa, M. Fujimori, K. Suzuki, T. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1863 (1984)
- 6) 武田 猛, 鈴木幸一, 藤原 徹, 日化第 49 春季年会, 東京, 講演予稿集 11, p.789 (1984)
- 7) Y. Tanigawa, H. Ohta, A. Sonoda, S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4610 (1978)
- 8) T. Mukaiyama, M. Imaoka, T. Izawa, *Chem. Lett.*, 1977, 1257
- 9) T. Fujisawa, S. Iida, H. Yukizaki, T. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5745 (1983)
- 10) T. Fujiwara, H. Yanagihara, T. Yamada, T. Takeda, *Chem. Lett.*, 1985, 1629
- 11) B.M. Trost, Y. Tanigawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4413 (1979)
- 12) *idem*, *ibid.*, **101**, 4743 (1979)
- 13) B.M. Trost, A.C. Lavoie, *ibid.*, **105**, 5075 (1983)
- 14) E. Negishi, "Organometallics in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, N.Y., Vol.1, p.91 (1980)
- 15) I. Fleming, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 327 (1983); T.V. Lee, J.O. Okonkwo, *ibid.*, **24**, 323 (1983); M. Wada, T. Shigehisa, K. Akiba, *ibid.*, **24**, 1711 (1983); M. Wada, T. Shigehisa, H. Kitani, K. Akiba, *ibid.*, **24**, 1715 (1983)
- 16) B.M. Trost, T. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 719 (1985) and references cited therein
- 17) M. Ohshima, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1985, 1871
- 18) T. Takeda, Y. Kaneko, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3029 (1986)
- 19) T. Takeda, Y. Kaneko, H. Nakagawa, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1987, 1963
- 20) T. Takeda, T. Tsuchida, T. Fujiwara, *ibid.*, 1984, 1219
- 21) T. Takeda, T. Tsuchida, I. Nakagawa, S. Ogawa, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5313 (1985)
- 22) J.H.S. Weiland, J.F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **79**, 1293 (1960); B.S. Kupin, A.A. Petrov, *Zh. Org. Khim.*, **3**, 975 (1967); T. Mukaiyama, S. Fukuyama, T. Kumamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3787
- 23) E.J. Corey, B.W. Erickson, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1724 (1971)
- 24) T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3723 (1972)
- 25) A.J. Mura, Jr., G. Majetich, P.A. Grieco, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4437
- 26) V. Reutrakul, P. Poochaivatananon, *ibid.*, **24**, 535 (1983)
- 27) R.C. Cookson, P.J. Persons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 821; M. Braun, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 3695
- 28) T. Takeda, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1982, 1113
- 29) I. Fleming, M.H. Karger, *J. Chem. Soc., C*, 1967, 226
- 30) T. Takeda, T. Fujii, K. Morita, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1986, 1311
- 31) H.J. Reich, J.M. Renga, I.L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5434 (1975)
- 32) B.B. Snider, L.A. Brown, R.S. Eichen, T.A. Killinger, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 2831
- 33) T. Takeda, S. Naito, K. Ando, T. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 967 (1983)
- 34) T. Takeda, T. Tsuchida, K. Ando, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1983, 549
- 35) T. Takeda, K. Ando, T. Fujiwara, *ibid.*, 1983, 1285
- 36) 武田猛, 森田浩一, 藤原徹, 日化第 52 春季年会, 東京, 講演予稿集 11, p.1559 (1986)
- 37) D.J. Pasto, G.F. Hennion, R.H. Shults, A. Waterhouse, S.K. Chou, *J. Org. Chem.*, **41**, 3496 (1976); P. Crabbe, E. Barreiro, J.M. Dollat, J.L. Luche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 183; T. Mukaiyama, K. Kawata, *Chem. Lett.*, 1978, 785; S.L. Buchwald, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5490 (1983) and references cited therein
- 38) T. Takeda, K. Suzuki, H. Ohshima, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1985, 1249
- 39) M. Ochiai, T. Ukita, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 619
- 40) T. Takeda, K. Ando, A. Mamada, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1985, 1149
- 41) T. Takeda, S. Ogawa, N. Ohta, T. Fujiwara, *ibid.*, 1987, 1967
- 42) Y. Ueno, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1893 (1979); Y. Ueno, S. Aoki, M. Okawara, *ibid.*, **101**, 5414 (1979)
- 43) T. Takeda, H. Oshima, T. Fujiwara, unpublished results
- 44) T. Takeda, H. Ohshima, M. Inoue, A. Togo, T. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1987, 1345
- 45) T. Takeda, K. Ando, H. Ohshima, M. Inoue, T. Fujiwara, *ibid.*, 1986, 345