カルコゲノイミニウム塩：系統的合成と炭素-炭素結合形成反応への応用

武藤雄一郎
村井 利昭*

Chalcogenoiminium Salts: Systematic Synthesis and Applications to Carbon-Carbon Bond Forming Reactions

Yuichiro Mutoh and Toshiaki Murai*

A variety of seleno and telluroiminium salts were obtained by reacting the corresponding seleno and telluroamides with methyl triflate at room temperature for 30 s. X-ray molecular structure analysis, ^{13}C NMR spectra, and molecular orbital calculations of seleno- and telluroiminium salts suggested that the electrons on the chalcogen atom of the salts are somewhat delocalized with respect to the iminium group, and C-Se and C-Te bonds have a partial double-bond character. Aromatic thio- and selenoiminium salts reacted with a lithium acetylide at their iminium carbon atoms, whereas the aromatic telluroiminium salt reacted at the tellurium atom. This difference in reactivity was elucidated by molecular orbital calculations of the model compounds. Based on the reactivity test of a series of chalcogenoiminium salts, two types of new reactions were developed. Alkynylation of thio- and selenoiminium salts led to α,β -unsaturated ketones. The reaction involves the [1,3]-shift of MeS- and MeSe-groups to give aminoallenes as intermediates. Alternatively, the sequential reactions with organolithium and -magnesium reagents selectively gave propargylamines. The wide applicability of these reactions is also shown.

Key words: thioamides, selenoamides, telluroamides, thioiminium salts, selenoiminium salts, telluroiminium salts, alkynylation, [1,3]-shift, organolithium and -magnesium reagent, sequential reaction

はじめに

新しい化学種の創製や性質の解明、さらにそれらを用いた高選択的反応の開発は有機合成化学における重要な課題の1つである。とりわけ、単純かつ汎用な化学種が持つ元素を、周期表の第三周期以降の元素で置き換えることで描かれる化学種の実現は、周期の変化に伴う分子の相違点や類似点に関する知見などを含む新しい概念を創出すると同時に、新しい結合形成反応を探索し、達成できる場となる。たとえば近年、カルボニル化合物の酸素原子を同族の元素で置き換えた様々な化学種の合成が行われている¹⁾。それらは立体保護効果により単離されるもの²⁾や電子的効果により安定性がある程度保持されるもの^{1c-1f)}などがあるが、通常は酸素からイオウ、セレン、テル原子に置き換えることにより、分子は不安定化し、反応性は向上する。筆者らもカルボン酸誘導体の酸素原子をイオウ、セレン原子で置き換えた誘導体について、新しい合成経路を開拓し、合成、単離を行ってきた³⁾。さらに特異な反応性を利用することにより、前例

のないアニオン種^{3c-3g)}やカチオン種を発生させ、またその利用についても検討している。それらのうちここでは、イミニウム塩の炭素原子上にイオウ、セレン、テル原子が置換したカルコゲノイミニウム塩に着目した。

Fig. 1 Chalcogenoiminium salts.

チオイミニウム塩はチオアミドのアルキル化により容易に調製することができる⁴⁾。また、チオイミニウム塩はイミノエステルのイオウ同族体であるチオイミデートの窒素上のアルキル化反応でも導かれる。しかし後者は、チオイミデートの調製が必要であるため、それほど用いられていない⁴⁾。さらにチオイミニウム塩を用いた合成反応についても広く研究されてきた⁵⁾。たとえば、Eschenmoser カップリング反応では、まずチオアミドが、 α -ハロ酢酸エステルやケトンおよびハロゲン化ベンジルのような求電子体によって選択的にイオウ上がアルキル化され、チオイミニウム塩を与える。ついで塩基

* 岐阜大学工学部応用化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Gifu University ()

を用いた脱イオウ，脱プロトン化でアルケン骨格を構築している(スキーム1)。また，チオイミニウム塩を用いる反応は複雑な骨格を有する化合物の合成にも利用されている⁶⁾。

Scheme 1 Eschenmoser coupling reaction.

一般にこれらの合成反応では，チオイミニウム塩は系中で発生させ，単離せずにそのまま次の段階に用いられる。

一方セレノイミニウム塩は，1966年，Jensenらによりいくつかの鎖状誘導体が合成された^{7a)}。低温下，1日から3日間，アミドのセレン同族体であるセレノアミド1を過剰のヨウ化メチルで処理し，対応するセレノイミニウム塩2を得ている(スキーム2)。

Scheme 2

また，セレン原子が環内に位置するセレノイミニウム塩は，ベンソセレナゾールの窒素上のアルキル化反応により合成されている(スキーム3)^{7b)}。

Scheme 3

さらに，テルロイミニウム塩については，スキーム3で得られるセレノイミニウム塩に類似の環状テルロイミニウム塩が1例報告されているのみで⁸⁾，鎖状誘導体については全く報告例がなかった。

このような背景から筆者らは，一連のカルコゲノイミニウム塩の系統的研究に着手した。なお，これらのうちテルル原子を含む活性種については，2p-5p軌道の重なりにより生成する π 結合エネルギーが小さいことや，炭素を含む多重結合へのテルル原子からの電子の非局在化がそれほど期待できないことなどから⁹⁾，分子が不安定化し，単離は困難であることが予想された。それでも，一連のセレノおよびテルロイミニウム塩の効率的合成と単離に成功し，その分子構造や共鳴構造に関する知見を初めて明らかにした。さらに，チオおよびセレノイ

ミニウム塩を経由する新規で特異な炭素-炭素結合形成反応も開発することができた。以下，カルコゲノイミニウム塩の合成，構造，反応について順に述べる¹⁰⁻¹²⁾。

1. カルコゲノイミニウム塩の合成

1.1 セレノイミニウム塩の合成

セレノイミニウム塩の前駆体であるセレノアミドの新しい合成法が，近年数多く開発されている¹³⁾。そこでまず，様々なセレノアミドのセレン上のメチル化による，鎖状のセレノイミニウム塩の合成について検討した。ここでは，より求電子性の高いメチル化剤であるメチルトリフラートを用いた。

三級セレノアミド1に対して1当量のメチルトリフラートを30秒反応させることにより，対応するセレノイミニウム塩2a-2cを高収率で合成，単離した(スキーム4)。分子内にジメチルアミノ基やカルボニル基を有するセレノアミドを用いても，選択的にセレン上がメチル化され，対応するセレノイミニウム塩2b, 2cを高収率で与えた。

Scheme 4 Synthesis of selenoiminium salts from tertiary selenoamides.

次に，二級セレノアミドを用いてセレノイミニウム塩の合成を検討した。すなわちここでは，これまで全く例のない窒素上に水素原子を持つセレノイミニウム塩の合成を検討した。スキーム4と同様に反応は効率良く進行し，対応するセレノイミニウム塩2d-2fを与えた(スキーム5)。これらは出発のセレノアミドの立体化学に

Scheme 5 Synthesis of selenoiminium salts from secondary selenoamides.

関係なくZ体を優先的に与えた。特に，立体異性体混合物である1g, 1hを用いた場合も，Z-セレノイミニウム塩2g, 2hが高立体選択的に形成された。これは，出

発のセレンアミドには *E* 体, *Z* 体の間に平衡があり¹⁴⁾, *Z* 体のメチル化の速度が速いためであると考えている (スキーム 6)。さらに, モデル化合物の分子軌道計算 (B3 LYP/LANL2 DZ) の結果は, *Z* 体の生成物の方が熱力学的に 2.2 kcal/mol 安定であることを示した。

Scheme 6

¹H NMR では, *Z* 体の窒素上のプロトンに由来するシグナルは 12.6 ppm 付近に観測され, これは出発のセレンアミドに比べて約 3 ppm 程度低磁場にシフトしている。さらに, *Z* 体のシグナルは *E* 体よりも低磁場に観測された。⁷⁷Se NMR では, *Z* 体のシグナルは *E* 体よりも高磁場に観測された。

窒素上が一置換のセレンイミニウム塩のいくつかは熱的安定性が低下するが, すべてのセレンイミニウム塩は空气中, 室温で安定に存在する。

1.2 テルロイミニウム塩の合成

テルロイミニウム塩の合成はセレンイミニウム塩と同様に行うこととした。しかし, 前駆体となるテルロアミドの合成法は, セレンアミドのそれとは異なり, 非常に少ない¹⁵⁾。幸運にも筆者らは, セレンイミニウム塩の反応性を調べていたところ, セレンイミニウム塩 2 と, 水素化アルミニウムリチウムとテルルから調製したテルル化反応剤との反応により, テルロアミド 3 を合成できることを見出した (スキーム 7)。この方法を用いることにより, 脂肪族¹⁶⁾, 二級テルロアミド 3b, 3c の合成にも初めて成功した。

Scheme 7 Synthesis of telluroamides from selenoiminium salts.

次に, 得られた様々なテルロアミド 3 とメチルトリフラートとの反応を行った (スキーム 8)。その結果, セレンの場合と同様の反応が進行し, テルロイミニウム塩 4 を高収率で合成, 単離することができた。求核性の高いジメチルアミノ基を有するテルロアミドを用いても選択的にテルル上がメチル化され, 対応するテルロイミニウム塩 4b を高収率で与えた。また, *N*-置換脂肪族誘導体 4c の合成にも成功した。

Scheme 8 Synthesis of telluroiminium salts.

ここで得たすべてのテルロイミニウム塩は空气中, 室温で放置しておくとも 3 日程度で黒色テルルを遊離するが, アルゴン雰囲気下では安定に存在した。

2. カルコゲノイミニウム塩の構造

2.1 セレノイミニウム塩の構造

固体状態の構造を明らかにするために, セレノイミニウム塩 2d の X 線構造解析を行った。ORTEP 図を図 2 に示した。まず, メチルセレネニル基 (MeSe-) のメチル基は芳香環側に位置していた。また, カウンターアニオンの酸素原子と窒素上の水素原子との間には水素結合が存在していた。Se 1-C 1-N 1-C 9 のねじれ角は -4.5 度であり, これらの原子はほぼ同一平面上に存在する。対照的に Se 1-C 1-C 3-C 8 のねじれ角は -121.1 度であり, Se 1, C 1, N 1 を含む平面からずれている。これは, ベンゼン環とイミニウム基が完全には共役していないことを示唆している。Se 1-C 1 の距離は 1.857 Å であり, セレノアミド 1d の二重結合距離 (1.815 Å) より長い, 典型的な C-Se 単結合距離 (1.94 Å)¹⁷⁾ よりも短い。

次に, セレノイミニウム塩 2d と類似の骨格を有するセレンアミド 1d, アンモニウムセレンイミデート 5, メチルセレンイミデート 6 のスペクトルの比較を行った (表 1)。左側に窒素上に電子が局在化した極限構造 1d, 5', 2d', 6' を, 右側にはセレン上に電子が局在化した極限構造 1d', 5, 2d, 6 を示した。

¹³C NMR では, 2d のイミニウム炭素に由来するシグナルは 1d と 6 の間に観測された。⁷⁷Se NMR でも 2d のセレンのシグナルは 1d と 6 の間に観測された。さらに炭素-セレン間の結合定数¹⁸⁾を比較すると, 2d の値は炭素-セレン二重結合を有する 1d と炭素-セレン単結合を

Fig. 2 ORTEP drawing of selenoiminium salt 2d. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Table 1 Spectroscopic properties of selenoamide 1, ammonium selenoimide 5, selenoiminium salt 2d, and methyl selenoimide 6.

		$^1J_{\text{C-Se}}$ [Hz]	^{13}C NMR [ppm]	^{77}Se NMR [ppm]
		210.1	204.0	618.6
		179.9	180.7	240.9
		167.7	198.1	382.9
		138.9	164.3	262.9

有する6の中間であった。すなわち、セレノイミニウム塩のセレン上の電子は、ある程度イミニウム基に非局在化しており、炭素-セレン結合は二重結合性を有していることを示唆している。1d, 2d, 5, 6の炭素-セレン結合の結合定数に基づき、セレン上の電子の非局在化の程度を評価した。その程度は6, 2d, 5, 1d'の順に大きくなっていると類推される。この傾向は以下のことを考えることによって理解できる。すなわち、セレン原子からの、C=N結合の電子受容能が6と2dでは2dが、1d'と5では1d'の方が大きいこと、加えて、セレン原子の電子供与能は、2dと6よりも1d'と5の方が大きい。

2.2 テルロイミニウム塩の構造

テルロイミニウム塩4aについてもX線構造解析を行った。ORTEP図を図3に示した。まず、メチルテルレニル基(MeTe-)のメチル基は芳香環側に位置していた。また、カウンターアニオンとの相互作用はみられなかった。Te1-C1-N1-C9のねじれ角は179.7度であ

り、これらの原子はほぼ同一平面上に存在する。対照的にTe1-C1-C3-C8のねじれ角は89.3度であり、Te1, C1, N1を含む平面とはほぼ直交している。これは、ベンゼン環とイミニウム基は共役しておらず、イミニウム基はテルルのp軌道と共役していることを示唆している。このことはさらに、炭素-テルル間の結合距離からも支持される。Te1-C1の距離は2.093 Åであり、テルロホルムアミド、テルロラクタムの炭素-テルル結合距離(2.043, 2.05 Å)^{15c)}より長く、テルロ尿素のそれとほぼ同じ値(2.09 Å)^{19a)}であるが、テルロイミデートのそれ(2.17 Å)^{19b)}よりも短い。

Fig. 3 ORTEP drawing of telluroiminium salt 4a. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

次に、4aとセレン同族体2aとの構造の比較を行った(図4)。その結果、両者はほぼ同じ構造であった。C2-Te1-C1の角度は94.7度であり、C2-Se1-C1の角度よりも折れ曲がっていた。また、4aのベンゼン環とテルロイミニウム基で作られる二面角を、2aのそれと比べると、より90度に近くなっていた。

Fig. 4 ORTEP drawings of selenoiminium salt 2a (left) and telluroiminium salt 4a (right). Hydrogen atoms and the cationic fragment, trifluoromethanesulfonate anion, are omitted for clarity.

テルロイミニウム塩のNMRスペクトルをテルロアミド、テルロイミデートと比較した(図5)。 ^{13}C NMRでは、テルロイミニウム炭素に由来するシグナルはテルロアミドとほぼ同じ領域に観測された。 ^{125}Te NMRではセレンの場合と同様に、テルロイミニウム塩のテルルのシグナルはテルロアミドとイミデートの間に観測された。さらに炭素-テルル間の結合定数を比較すると、テ

ルロイミニウム塩の値は、炭素-テルル二重結合を有するテルロアミドのそれと炭素-テルル単結合を有するテルロイミデートのその中間であった。

Fig. 5 Spectroscopic properties of telluroamides, telluroiminium salts, and a telluroimide.

すなわち、テルロイミニウム塩のテルル上の電子はある程度イミニウム基に非局在化しており、炭素-テルル結合は二重結合性を有していることを示唆している。テルロアセトアミドから導かれる塩 **4d** の分子軌道計算 (B3 LYP/LANL2 DZ) はこのことを支持していた (図 6)。すなわち、**4d** の HOMO の炭素とテルルの p 軌道は同位相であり、炭素-テルル間の相互作用を示している。

3. カルコゲノイミニウム塩の反応

3.1 有機リチウム反応剤に対する反応性

一連のカルコゲノイミニウム塩の反応性を調べるために、フェニル基を有する塩 **7a**, **2a**, **4a** とブチルリチウムとの反応を行った (スキーム 9)。

Scheme 9 Reaction of chalcogenoiminium salts **7a**, **2a**, and **4a** with BuLi.

まず、チオイミニウム塩 **7a** との反応では、ケトン **8** のみを与えた。対照的に、セレンおよびテルロイミニウム塩 **2a**, **4a** は、イミニウム塩が二分子とブチル基で形成されたケトン **9**²⁰⁾ を優先的に与えた。ケトン **8** はブチ

ルリチウムがイミニウム塩のイミニウム炭素上へ攻撃し形成されていると思われる。一方 **9** は、ブチルリチウムがセレン、テルル上へ攻撃し形成されたものと考えられる。なお、粗生成物の NMR スペクトルはブチルメチルセレンドやテルリドが含まれていることを示していた。

次に、リチウムアセチリドとの反応を行った (スキーム 10)。その結果、先ほどとは異なり、イオウ、セレンで同様の傾向を示した。

すなわち、チオおよびセレンイミニウム塩とリチウムアセチリド **10a** との反応は α, β -不飽和ケトン **11a**, **12a** をそれぞれ 71%, 91% で与えた。一方、テルロイミニウム塩を用いた反応では対応する α, β -不飽和ケトン **13a** は全く得られず、 α -アミノケトン **14**^{21a)} を収率 72% で、アルキニルメチルテルリド **17**^{21b)} を収率 70% で与えた。このテルリドは、リチウムアセチリド **10a** がテルロイミニウム塩 **4a** のテルル原子上へ攻撃したことを示しており、イミニウム炭素上へのみの攻撃が進行したチオおよびセレンイミニウム塩とは全く異なった反応性を示している。 α, β -不飽和ケトン **11a**, **12a** を与える経路については 3.2 で触れる。一方、ケトン **14** は **18** や **19** を經由して最後に加水分解により得られるものと思われる。

また、テルロイミニウム塩 **4a** の特異的な反応様式に関して、モデル化合物 **7b**, **2h**, **4d** (図 6) の分子軌道計算 (B3 LYP/LANL2 DZ) により、これらの構造の最適化を行った。**4d** の場合、NPA (natural population analysis)²²⁾ による電荷分布を見ると、テルル上は +0.81 でイミニウム炭素の +0.03 に比べて、はるかに大きくプラスチャージを帯びていた。

次に、テルロイミニウム塩の分子軌道も特異な反応様式を支持していた (図 6)。**4d** の LUMO は $\pi^*_{\text{Te-C=N}}$ 軌道を主成分として構成されており、LUMO + 1 は $\sigma^*_{\text{C-Te}}$ 軌道を主成分にもつ分子軌道であった。すなわち、イミニウム炭素が隣接する原子と逆位相で連結している LUMO と、 $\sigma^*_{\text{C-Te}}$ 軌道の大きなバックサイドローブを示している LUMO + 1 では、後者の方がカルバニオンの被占軌道との相互作用が有利な軌道位相環境である。さらに、LUMO + 1 のエネルギー順位は、対応するイオウ、セレンのそれに比べて低いこと (**4d**, -0.182 a.u.; **7b**, -0.127 a.u.; **2h**, -0.157 a.u.) や、LUMO と LUMO + 1 のエネルギー差がテルルの場合が最も小さくなっていること (**4d**, 0.039 a.u.; **7b**, 0.098 a.u.; **2h**, 0.087 a.u.) も、 $\sigma^*_{\text{C-Te}}$ 軌道とカルバニオンの被占軌道との相互作用を有利にしていると考えられる。

3.2 アルキニル化反応

先に述べた、 α, β -不飽和ケトンを与えるチオおよびセレンイミニウム塩の反応 (スキーム 10) は形式上、チオおよびセレンカルボニル基のイオウやセレン原子の移

Scheme 10 Reaction of chalcogenoiminium salts **7a**, **2a**, and **4a** with lithium acetylide **10a**.

Fig. 6 Molecular orbitals of **4d** and model compounds.

動を伴って生成するというこれまでにない反応経路を含んでいるため、新しい型の炭素-炭素結合形成反応となる可能性がある。そこで、チオイミニウム塩を用いた反応の適用限界を検討した(スキーム 11)。

Scheme 11 Synthesis of β -methylsulfonyl α,β -unsaturated ketones **11** by the reaction of thioiminium salts **7** with lithium acetylides **10**.

まず、チオイミニウム塩としては芳香族、脂肪族いずれもリチウムアセチリドとの反応が進行し、対応する α,β -不飽和ケトン **11b**–**11d** を与えた。またアセチレンとしてはシリルアセチレンに加えて、脂肪族、芳香族アセチレン、さらにはエンインも用いることができ、対応する生成物を与えた。なお、これらのケトン、一旦 *E*

体として単離することができるものもあったが、徐々に *Z* 体へと異性化が進行した。

次に、この反応にチオホルムアミドから調製したチオイミニウム塩 **7c** を適用したところ、予想していた α,β -不飽和アルデヒドではなく、*S,N*-アセタール **20a** をほぼ定量的に与えた(スキーム 12)。また、芳香族チオイミニウム塩 **7a** とリチウムアセチリドとの反応において、粗生成物の NMR スペクトルはアミノアレノ **22a** が高収率で形成されていることを示していた(スキーム 13)。

Scheme 12 Reaction of thioiminium salts **7c** with lithium acetylide **10a**.

Scheme 13 Reaction of aromatic thioiminium salt **7a** with lithium acetylide **10a** leading to aminoallene **22a** via [1,3]-shift of MeS group in *S,N*-acetal **21a**.

このアミノアレノ **22a** は、中間体の *S,N*-アセタール **21a** が [1,3]-転位して生成しているものと思われる²³⁾。スキーム 12 およびスキーム 13 の結果より、スキーム 11 の反応経路を以下のように考えた(スキーム 14)。

まず、リチウムアセチリド **10** がチオイミニウム塩 **7** のイミニウム炭素へ求核的に付加し、*S,N*-アセタール

21 を形成する。続いてその *S, N*-アセタール 21a の [1, 3]-転位が進行しアミノアレン 22 を与える。最後にシリカゲルカラムでの精製中に加水分解が進行し、 α, β -不飽和ケトン 11 を与えるものと考えている。なお、生成物の立体化学はアミノアレン 22 のプロトン化の段階で決定されていると思われる。

一方、セレノイミニウム塩 2 を用いた同様の反応も広い適用範囲を示した(スキーム 15)。

すなわち、芳香族、脂肪族セレノイミニウム塩 2 は様々なリチウムアセチリド 10 と反応し、それぞれ対応する α, β -不飽和ケトン 12 を与えた。エンインを用いることにより、共役系を 1 つ伸長した 12b や 12d のような $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和ケトンの合成法としても利用できることがわかった。なお、セレノイミニウム塩を用いた場合には、*E* 体からの異性化が速いためか *Z* 体のみが観測された。また、ここで得た生成物の酸素原子とセレン原子の間には、1, 5-非結合相互作用が存在することを X 線構造解析により明らかにしている²⁴⁾。

3.3 有機金属反応剤の連続付加反応

先に(スキーム 12), チオイミニウム塩 7c とリチウムアセチリド 10a との反応は *S, N*-アセタール 20a を与え

ることを述べた²⁵⁾。そこで、チオイミニウム塩 7c と一般的な有機金属反応剤である有機リチウム、マグネシウム反応剤との反応をそれぞれ行った。その結果、2 つの有機金属反応剤の反応性には大きな違いがみられた(スキーム 16)。

すなわち、チオイミニウム塩 7c とアルキニルリチウム 10b との反応はスキーム 12 のように、この条件下で容易に進行し、対応する *S, N*-アセタール 20b を高収率で与えた²⁶⁾。一方、マグネシウム反応剤 23a とは反応しなかった。ここで得た *S, N*-アセタール 20b は、炭素-イオウ、炭素-窒素、炭素-水素、炭素-炭素三重結合など反応性の異なる結合を有しており、塩基や求核体、遷移金属錯体を用いて選択的に切断できる可能性がある。そこで、この *S, N*-アセタール 20b の反応性についても検討した(スキーム 17)。

その結果、*S, N*-アセタール 20b とリチウムアセチリド 10b とをエーテル中で還流しても全く反応が進行しなかった²⁷⁾。対照的に、アルキニルマグネシウム 23a との反応は、メチルスルフェニル基の脱離を伴いアルキニル基が付加した 3-アミノ-1, 4-ジイン 24a²⁸⁾をほぼ定量的に与えた。これらの反応性の違いを利用すると、異なる有機金属反応剤を過剰に加えたとしても、副反応が起こることなく、1 回の操作で 2 つの炭素-炭素結合を形成することが期待される。そこで、チオイミニウム塩にリチウムアセチリド、グリニャール反応剤を連続で加える反応を行った(スキーム 18)。その結果、予期したとおりに反応が進行し、3-アミノ-1, 4-ジイン 24b²⁹⁾を収率 91% で与えた。過剰の有機金属反応剤を用いているにもかかわらず、どちらかが二分子導入された生成物は全く得られなかった。

この新規な反応の適用範囲を調べたところ、様々なチオイミニウム塩、リチウム反応剤、グリニャール反応剤

Scheme 18 Sequential reactions of thioiminium salt **7c** with alkynyllithium and magnesium reagents **10b** and **23b**.

R	R'	R ¹	R ²
H	Me	C≡CPh	C≡CH
H	CH ₂ CH=CH ₂	C≡CC(CH ₃)=CH ₂	Ph
Me	Me	C≡CSiMe ₃	CH ₂ CH=CH ₂
Ph	Me	C≡CCH(OEt) ₂	CH=CH ₂
C ₆ H ₄ -Br-4	Me		Et
Ph	CH ₂ CH=CH ₂		CH ₂ SiMe ₃

Scheme 19 Sequential reactions of thioiminium salts with alkynyllithium and -magnesium reagents.

が利用できた。代表的な例をスキーム 19 に示した。

まず、異なるアルキニル金属反応剤を反応させることで、3-アミノ-6-エン-1,4-ジイン **24c** を効率良く与えた。アルキニルマグネシウム反応剤だけでなく、広範囲の

有機マグネシウム反応剤が中間体の *S,N*-アセタールと反応し、対応するアミンを中程度から高収率で与えた。様々なアルキニルリチウム反応剤を導入することでも、対応するプロパルギルアミン **24d**–**24f**, **24h**, **24j**, **24m**, **24n** を与えた。エンイン骨格は種々の環状化合物を構築できる有用な化合物であるが、今回の反応を利用することで、1,4-および1,5-エンイン **24g**, **24i**, **24k**, **24l**, **24o**, **24p** を容易に得ることができた^{30,31)}。出発のチオアミドとしては、チオホルムアミドだけでなく、脂肪族、芳香族チオアミドにも適用でき、窒素原子の隣の炭素上に3つの異なる置換基を有する三級アミン **24m**–**24p** を与えた。

イミン、イミニウム塩、エナミンに対する単一のアルキニル金属反応剤の付加を経由したプロパルギルアミンの優れた合成法は多く開発されている³²⁾。これらとは対照的に、今回の反応では、2つの異なる有機金属反応剤が、出発のチオアミドのチオカルボニル炭素上へ求核的に1段階で組み込まれている。

なお、この反応様式はチオラクタムおよびセレノアミドにも適用できることや、有機リチウム反応剤としてアルキル、アリールリチウムを用いることができることを明らかにしており、さらに広範囲の三級アミン、環状アミンの合成法として有用な反応系になり得る。

最後に、今回の反応で得たアミンの環化反応を行った(スキーム 20)³³⁾。脱シリル化により得た **24q** を、一酸化炭素雰囲気、ロジウム触媒存在下、ジメチルフェニルシランと反応させるとシリルカルボ環化が進行し、高収率で三置換ピロリジン **25** へ変換することができた。

Scheme 20 Synthesis of trisubstituted pyrrolidines by the silylcarbocyclization.

おわりに

以上、筆者らは一連のカルコゲノイミニウム塩の合成や性質について研究を行ってきた。その結果、それらの分子構造や電子構造の類似性、有機金属反応剤に対する特異的反応性について、典型元素化学に対する貴重な情報を提供できた。さらに、これらの知見をもとに、新規で、かつ高効率な炭素-炭素結合形成反応を開発した。ここで明らかにできた新反応は反応操作の容易さと、得られる化合物の有用性から有機合成化学における基盤的な反応の1つとして展開できるものと期待している。

謝辞 本研究を推進するにあたり、ご指導、ご助言をいただいた京都大学 村上正浩先生、大阪市立大学 山子茂先生に深謝いたします。X線構造解析に関して、岐阜大学 川村尚先生、海老原昌広先生に心より感謝いたします。また、ともに研究を進めていただいた太田幸泰氏にも感謝します。(2005年1月11日受理)

文 献

- (a) N. J. Cooper, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 3, p 355; (b) L. J. Guziec, F. S. Guziec Jr., "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 3, p 397; (c) M. F. Heaney, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 5, p 435; (d) A. Ishii, J. Nakayama, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 5, p 459; (e) T. Murai, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 5, p 493; (f) L. J. Guziec, F. S. Guziec Jr., "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 3, p 573
- たとえば: (a) 時任宣博, 有合化, **52**, 136 (1994); (b) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Polish J. Chem.*, **72**, 971 (1998); (c) R. Okazaki, N. Tokitoh, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 625 (2000); (d) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Adv. Organomet. Chem.*, **47**, 121 (2001)
- たとえば: (a) 村井利昭, 有合化, **55**, 1092 (1997); (b) T. Murai, T. Ezaka, S. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 1193 (1998); (c) T. Murai, T. Kamoto, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9850 (2000); (d) T. Murai, S. Hayakawa, S. Kato, *J. Org. Chem.*, **66**, 8101 (2001); (e) T. Murai, H. Aso, S. Kato, *Org. Lett.*, **4**, 1407 (2002); (f) K. Tani, T. Murai, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5960 (2002); (g) T. Murai, H. Aso, Y. Tatematsu, Y. Itoh, H. Niwa, S. Kato, *J. Org. Chem.*, **68**, 8514 (2003)
- W. Kantelehn, "Comprehensive Organic Synthesis" ed. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 6, p 485
- 最近の例: (a) K. Shiosaki, "Comprehensive Organic Synthesis" ed. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 2, p 865; (b) R. A. Mook Jr., K. Lackey, C. Bennett, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3969 (1995); (c) M. J. Munchhof, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5399 (1995); (d) D. C. Smith, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **60**, 2692, (1995); (e) J. G. Sosnicki, J. Liebscher, *Synlett*, **1996**, 1117; (f) P. J. May, M. Bradley, D. C. Harrowven, D. Pallin, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1627 (2000)
- たとえば: (a) R. Fujimoto, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4197, (1981); (b) C. H. Heathcock, S. K. Davidsen, S. G. Mills, M. A. Sanner, *J. Org. Chem.*, **57**, 2531 (1992)
- (a) K. A. Jensen, P. H. Nielsen, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 597 (1966); (b) H. Quast, S. Ivanova, E. -M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann.*, **1996**, 1541
- I. D. Sadekov, A. A. Maksimenko, V. I. Minkin, *Sulfur Rep.*, **9**, 359 (1990)
- 実験および理論計算の結果は、炭素を含む多重結合とテルル原子の非共有電子対の相互作用は酸素、イオウ、セレンに関するそれよりも弱いことを示唆している。(a) V. M. Bzh-zovskii, D. F. Kushnarev, B. A. Trofimov, G. A. Kalabin, N. K. Gusarova, G. G. Efremova, *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.*, **1981**, 2507; (b) K. Sohlberg, B. L. Baker, S. P. Leary, N. L. Owen, J. C. Facelli, B. A. Trofimov, *J. Mol. Struct.*, **354**, 55 (1995); (c) S. Yamago, K. Kokubo, O. Hara, S. Masuda, J. -i. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **67**, 8584 (2002)
- (a) Y. Mutoh, T. Murai, *Org. Lett.*, **5**, 1361 (2003); (b) *idem*, *Organometallics*, **23**, 3907 (2004)
- Y. Mutoh, T. Murai, S. Yamago, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 16696 (2004)
- (a) T. Murai, Y. Mutoh, S. Kato, *Org. Lett.*, **3**, 1993 (2001); (b) T. Murai, Y. Mutoh, Y. Ohta, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5968 (2004)
- J. Moore, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" ed. by A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier Pergamon, Oxford, 2005, Vol. 5, p 519
- T. Murai, N. Niwa, T. Ezaka, S. Kato, *J. Org. Chem.*, **63**, 374 (1998)
- (a) K. A. Lerstrup, L. Henriksen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 1102; (b) M. Segi, A. Kojima, T. Nakajima, S. Suga, *Synlett*, **1991**, 105; (c) G. M. Li, R. A. Zingaro, M. Segi, J. H. Reibenspies, T. Nakajima, *Organometallics*, **16**, 756 (1997); (d) G. M. Li, R. A. Zingaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 647
- 脂肪族テルロアミドの単離の試みは失敗し、分解した化合物を与えることが報告されている。V. Z. Laishev, M. L. Petrov, A. A. Petrov, *Zh. Org. Khim.*, **17**, 2064 (1981)
- L. Pauling, "The Chemical Bond" Cornell University Press, Ithaca, NY, 1976, pp 135
- (a) H. Duddack, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **27**, 1 (1995); (b) T. M. Klapotke, M. Broschag, "Compilation of Reported ^{77}Se NMR Chemical Shifts" John Wiley & Sons, New York, 1996; (c) H. Duddack, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, **52**, 105 (2004)
- (a) N. Kuhn, G. Henkel, T. Kartz, *Chem. Ber.*, **126**, 2047 (1993); (b) S. Yamago, H. Miyazoe, R. Goto, M. Hashidume, T. Sawazaki, J. -i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 3697 (2001)
- A. R. Katritzky, M. Qi, *J. Org. Chem.*, **62**, 4116 (1997)
- (a) F. Welle, S. P. Verevkin, M. Keller, H. -D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Chem. Ber.*, **127**, 697 (1994); (b) D. B. Werz, R. Gleiter, F. Rominger, *Organometallics*, **22**, 843 (2003)
- A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.*, **88**, 899 (1988)
- アミノアレンを与える *S*, *N*-アセタールの[1, 3]-転位が報告されている。G. Maas, E.-U. Würthwein, B. Singer, T. Mayer, D. Krauss, *Chem. Ber.*, **122**, 2311 (1989)
- 分子の配座を決めている大きな要因として考えられているため、酸素原子とカルコゲン原子間の 1, 5-非結合相互作用に関する理論的、実験的研究が盛んに行われている。最近の報告: (a) O. Niyomura, S. Kato, S. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2132 (2000); (b) M. Spichty, G. Fragale, T. Wirth, *ibid.*, **122**, 10914 (2000); (c) P. Sanz, M. Yáñez, O. Mó, *J. Phys. Chem. A*, **106**, 4661 (2002); (d) P. Sanz, O. Mó, M. Yáñez, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **5**, 2942 (2003); (e) M. Iwaoka, H. Komatsu, T. Katsuda, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5309 (2004)
- アルキニル基を有する *S*, *N*-アセタールは稀少であるが報告されている。(a) I. V. Suvorova, M. D. Stadnichuk, *Z. Obsh. Khim.*, **54**, 132 (1984) (b) ref.10
- 20b のシリカゲルカラムによる精製は分解生成物を与えた。
- これらの試薬の反応の差は、有機リチウムおよびマグネシウム反応剤がカルボニル化合物と競争的に反応するという一般的な理解とは対照的である。なお、環状の *O*, *N*-アセタールと有機リチウム反応剤の反応は進行する。(a) M.-J. Wu, L. N. Pridgen, *J. Org. Chem.*, **56**, 1340 (1991); (b) T. Itoh, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Org. Lett.*, **4**, 2469 (2002)
- A. R. Katritzky, A. Bieniek, B. E. Brycki, *Chem. Scr.*, **29**, 33 (1989)
- (a) D. Mesnard, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, **373**, 1 (1989) (b) N. Gommermann, C. Koradin, P. Knochel,

Synthesis, 2002, 2143

- 30) 3-アミノ-1-エン-4-イン: (a) L. A. Akopyan, S. G. Grigoryan, S. G. Matsoyan, *Z. Org. Khim.*, 9, 2233 (1973); (b) T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett*, 1991, 99; (c) H. Yamanaka, T. Uegaki, T. Ishihara, T. Kubota, J. T. Gupton, *J. Fluorine Chem.*, 97, 101 (1999); (d) H. M. Park, T. Uegaki, T. Konno, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2985 (1999)
- 31) 3-アミノ-1-エン-5-イン: (a) R. W. Jemison, T. Laird, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 556; (b) R. W. Jemison, T. Laird, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1980, 1436; (c) T. Laird, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1980, 1473; (d) T. Laird, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1980, 1477; (e) A. Padwa, D. C. Dean, D. J. Fairfax, S. L. Xu, *J. Org. Chem.*, 58, 4646 (1993); (f) F. Bernaud, E. Vrancken, P. Mangeney, *Org. Lett.*, 5, 2567 (2003)
- 32) 最近の報告例: (a) A. R. Katritzky, S. K. Nair, G. Qiu, *Synthesis*, 2002, 199; (b) C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2535 (2002); (c) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 5638 (2002); (d) J. J. Fleming, K. W. Fiori, J. D. Bois, *ibid.*, 125, 2028 (2003); (e) C. Wei, C.-J. Li, *ibid.*, 125, 9584 (2003); (f) J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.*, 5, 3273 (2003); (g) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 11810 (2004); (h) K. Y. Lee, C. G. Lee, J. E. Na, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 46, 69 (2005)
- 33) I. Ojima, A. T. Vu, S.-Y. Lee, J. V. McCullagh, A. C. Moralee, M. Fujiwara, T. H. Hoang, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 9164 (2002)

PROFILE

武藤 雄一郎 京都大学化学研究所附属元素科学国際研究センター遷移金属錯体化学領域・博士研究員

〔経歴〕2000年岐阜大学工学部応用化学学科卒業、2002年岐阜大学大学院工学研究科博士前期課程応用化学専攻修了、2005年同博士後期課程物質工学専攻修了、現在に至る。〔専門〕有機合成化学。

村井 利昭 岐阜大学工学部・教授

〔経歴〕1982年大阪大学大学院工学研究科石油化学専攻博士前期課程修了、岐阜大学助手、同助教授を経て、2001年より現職。この間、1986-88年米国テキサス大学博士研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

三協化学は皆様の化成品・医薬品の研究・開発をお手伝いします

ピリジン・ビピリジン誘導体

お客様のニーズに合わせて、各種 2-ピリジン誘導体の合成(サンプル・バルク)を承ります。

GMP 管理体制で医薬中間体・原末・治験薬の受託製造を行います

SANKIO
CHEMICAL

三協化学株式会社 <http://www.sankio-chem.co.jp/>

〒104-0031

東京都中央区京橋1-1-1(八重洲ダイビル)

開発部: Tel. 03-3274-2889 E-mail scdd@sankio-chem.co.jp