

# Recent progress in carbon bond forming reactions with $\alpha$ -Thiocarbocations

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/3680">http://hdl.handle.net/2297/3680</a>

## 硫黄原子に隣接する炭素陽イオンを用いる 炭素-炭素結合形成反応の新しい展開

石橋 弘 行\*・池田 正 澄\*

### Recent Progress in Carbon-Carbon Bond Forming Reactions with $\alpha$ -Thiocarbocations.

Hiroyuki ISHIBASHI\* and Masazumi IKEDA\*

Considerable attention has recently been directed towards the use of  $\alpha$ -thiocarbocations to accomplish carbon-carbon bond forming reactions. In this article, our recent studies in this field are reviewed, dividing into four major topics: 1) electrophilic aromatic substitution, 2) ene reaction, 3) polar cycloaddition, and 4) olefin cyclization. Emphasis has been placed to the difference in reactivity between  $\alpha$ -chlorosulfides and sulfoxides employed as precursors of the  $\alpha$ -thiocarbocations. Applications of these methods to the natural products synthesis are also presented.

#### 1. はじめに

2価の硫黄原子はその $\alpha$ 位の炭素陽イオンを安定化する。この性質を用いる反応が天然物合成を含む有機合成に広く用いられているのは周知のとおりである。ところが、これらの反応は意外と気まぐれで、こちらの望み通りに進行しないことがしばしばある。分子間の炭素-炭素結合形成反応に限って言えば、反応試剤の選択および反応条件の設定が反応の成否を分ける重要なポイントになる。例えば、 $\alpha$ -クロロスルフィド1を用いる反応ではルイス酸の選択が決定的なカギを握っているし、また、スルホキシドのPummerer反応を利用する場合には、イオン対2を用いるか、または転位反応成績体3を用いるかの選択が重要である。

我々は約10年前からこの硫黄原子に隣接する炭素陽

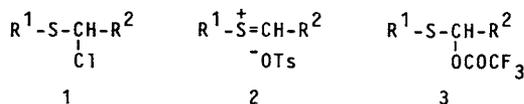


Fig. 1

イオン( $\alpha$ -チオカルボカチオン)を用いる炭素-炭素結合形成反応に関する研究を行ってきたが、数多くの反応を調べているうちに、その使い方のノウハウが次第に明らかになってきた。本稿では、この魅力あるカチオン種をいかに使うかという点に重点を置いて、今日までに我々の研究室で得られた成果をまとめてみたいと思う。なお、1982年までの結果については本誌<sup>1)</sup>に詳しく述べているので、これも併せて参照していただきたい。

#### 2. 芳香族求電子置換反応

2.1.  $\alpha$ -クロロスルフィドのFriedel-Crafts反応  
クロロスルフィド4のベンゼン溶液を室温下SnCl<sub>4</sub>で処理すると、Friedel-Crafts反応(以下、F-C反応と略)成績体5(Ar=Ph)が定量的に得られる<sup>2,3)</sup>。ところが、エステル基をもたないクロロスルフィド7とベンゼンとのF-C反応の収率は35%と報告されている<sup>4)</sup>。実際やってみるとその再現さえなかなかむづかしい。また一方、メチルチオ基のないクロロ酢酸エチルとベンゼンとのF-C反応ではポリエチルベンゼンが得られるだけである<sup>5)</sup>。

なぜクロリド4が収率良くF-C反応成績体5を与えるのであろうか。正確な答えは未だ不明である。しかし、我々は次のように考えている。クロリド7と4の反応性の違いは、7から生成する炭素陽イオンが硫黄原子によ

\* 京都薬科大学(〒607 京都市山科区御陵中内町5)

\* Kyoto Pharmaceutical University (Misasagi, Yamashina, Kyoto 607, Japan)

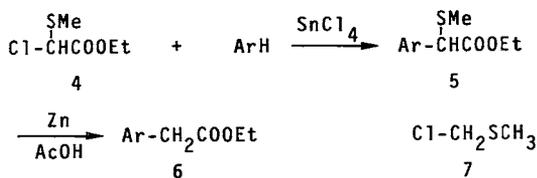


Fig. 2

る安定化のみを受けているのに対して、4 から導かれる炭素陽イオンはメチルチオ基による安定化と同時に、電子求引性基であるエステル基による不安定化を受けて、安定になりすぎてもいないし不安定すぎることもない、ちょうどバランスのとれた状態になっているのであろう。この  $\alpha$  位の電子求引性基の有無は F-C 反応における活性中間体の性質に影響を与えているに違いない。すなわち、エステル基のないクロリド 7 の場合、ルイス酸とからなる F-C 反応錯体は硫黄原子の安定化により完全なイオン対 8 を形成している可能性が大きい。一方、クロリド 4 の場合には、電子求引性基であるエステル基が存在するためにイオン対にはならず、9 のような非イオン性錯体となっていると思われる。結果的には、 $\alpha$ -クロロスルフィドの F-C 反応においてはイオン対よりも非イオン性錯体の方が好ましいということの意味している。従って、反応を成功させるには、なるべく非イオン性錯体を經由するように反応をコントロールすれば良いということになる。例えば、8 のようなイオン対を形成し易い場合には硫黄原子上の置換基を電子求引性のものに変えてチオ基による安定化の度合を下げるとか、ルイス酸の活性を弱めるとか、あるいはクロロ原子をより不活性な脱離基に変えるなどの工夫をすれば良いであろう。このような作業仮説が我々の後の研究を進めるにあたっての大きな指針となった。

アセチル、シアノ、およびホスホリル基などの強い電子求引性基を有する  $\alpha$ -クロロスルフィドの場合にも、チオ基の電子供与性を高めるために S 上の置換基はメチル基が良い。即ち、クロリド 10a,b,c はベンゼンとの反応で対応する F-C 反応生成体 11 a(Ar=Ph)<sup>3,6)</sup>、11 b(Ar=Ph)<sup>6)</sup>、および 11 c(Ar=Ph)<sup>7)</sup> を高収率で与える。

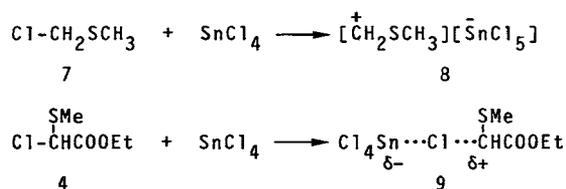


Fig. 3

ここで、S 上の置換基をフェニル基に変えると反応速度は遅くなり収率もやや低下する<sup>8)</sup>。一方、シリル基を有するクロロスルフィドの場合には、シリル基が  $\alpha$  位の炭素陽イオンをそれほど不安定化しないので、硫黄原子による炭素陽イオンの安定化をむしろ抑えるために、硫黄原子上の置換基をメチル基からフェニル基に変えた方が良く、化合物 13 のように *p*-クロロフェニル基にした方がさらに良い結果を与える<sup>9,10)</sup>。

これらクロリド類と等モルの芳香族化合物との反応は通常、塩化メチレン中、室温ないし氷冷下で行う。ルイス酸としては一般に SnCl<sub>4</sub> が良好な結果を与えるが、anisole とか furan など電子豊富な化合物との反応では TiCl<sub>4</sub> または ZnCl<sub>2</sub> のような比較的活性の弱いルイス酸を用いる方が好ましい。しかし、veratrole との反応で TiCl<sub>4</sub> を用いると、F-C 反応成績体は殆ど得られない。TiCl<sub>4</sub> が veratrole の二つのメトキシ基の間に配位することにより、veratrole とともに TiCl<sub>4</sub> 自身も不活性化されるものと思われる。この場合は SnCl<sub>4</sub> を用いたほうが良い結果を与える。

$\alpha$ -クロロスルフィド類の F-C 反応の最大の特徴は等モルの芳香族化合物との反応でもモノアルキル化体のみを与えることである。ルイス酸が 16 のように F-C 反応成績体のメチルチオ基とエステル基の間に配位することにより、導入された置換基が強い電子求引性基として働き、芳香環が不活性化されるためと考えている。これらの反応でルイス酸が等モル必要なことと考へ併せると、 $\alpha$ -クロロスルフィド類の F-C 反応はアルキル化反応でありながら、Friedel-Crafts アシル化反応に大変良く似ていると言える。*p*-xylene との F-C 反応成績体 17 にもう 1 分子のクロリド 4 を反応させても 2 個目は導入され

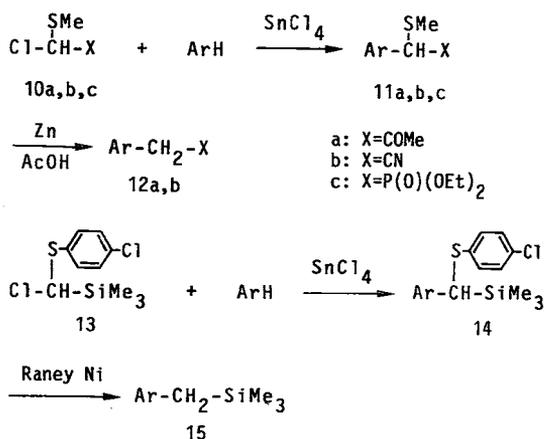


Fig. 4

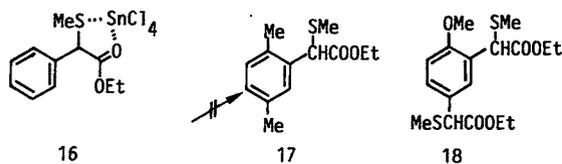


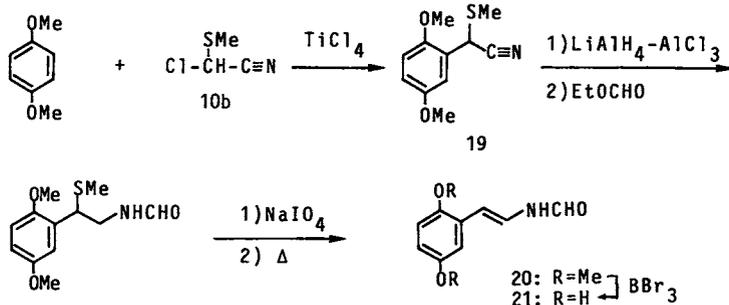
Fig. 5

ない<sup>3)</sup>。しかし、より活性な anisole に 2 分子のクロリド 4 を反応させると化合物 18 が得られる。

F-C 反応成績体 5, 11 a, b, および 14 はラネーニッケル

ルまたは亜鉛末-酢酸で脱硫することにより、それぞれフェニル酢酸エチル 6, フェニルアセトン 12 a, フェニルアセトニトリル 12 b およびベンジルトリメチルシラン 15 を与える。11 a のラネーニッケルによる還元はケトンも還元されることがあるので亜鉛末-酢酸を用いる方が望ましい。

1,4-dimethoxybenzene とクロリド 10 b との F-C 反応成績体 19 は EGF レセプターの自己リン酸化を阻害する erbstatin (21) へと導くことができた(スキーム 1)<sup>11)</sup>。



Scheme 1

α 位にさらにもう 1 個の置換基をもつ α-クロロスルフィドの場合には、電子豊富な芳香族化合物と収率良く F-C 反応を行う。メチル基をもつクロリド 22 は SnCl<sub>4</sub> 存在下 2-methoxynaphthalene との反応で成績体 23 を与える。23 は脱硫、ケン化を経て、有力な抗炎症薬とし

て知られるナプロキセン(24)へと導くことが出来る<sup>12)</sup>。クロリド 25 は *p*-cresole との反応でベンゾフラン 26 を与える<sup>13)</sup>。また、クロリド 27 と veratrole との反応ではジアリール体 28 が得られる<sup>14)</sup>。これらのクロリド類はいずれもベンゼンやトルエンとは殆ど反応しない。

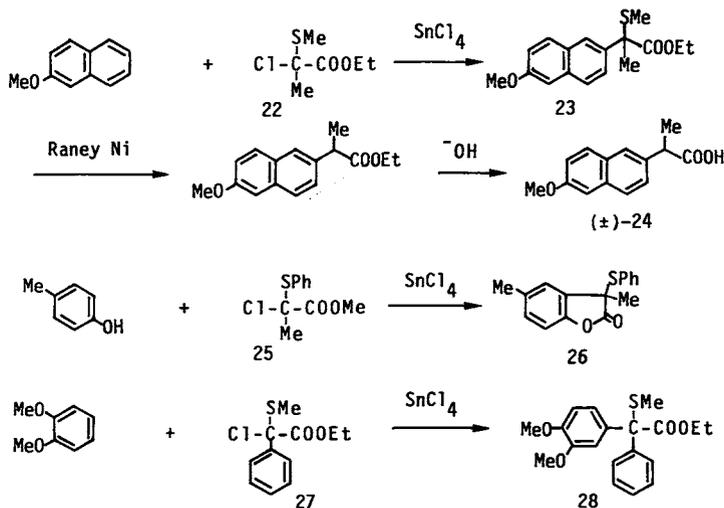
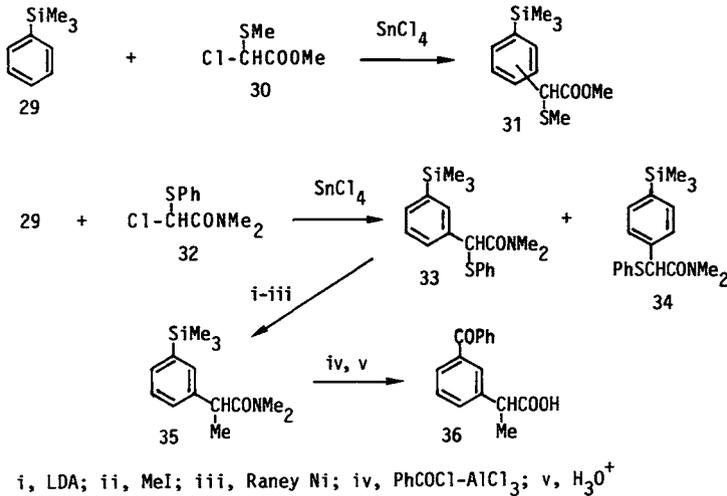


Fig. 6

一般に、シリルベンゼン 29 と種々の親電子試薬(例えば,  $H^+$ ,  $I^+$ ,  $NO_2^+$ ,  $RCO^+$ ) との反応はシリル基に隣接する芳香環の炭素上で起こり, いわゆる *ipso*-置換反応成績体を与えることが知られている。F-C アルキル化反応においても同様である。ところが,  $\alpha$ -クロロスルフィド 30 とシリルベンゼン 29 との反応では *ipso*-置換体ではなく通常の F-C アルキル化反応成績体 31 が得られた<sup>15)</sup>。しかも *meta*-アルキル化体が主成績体 ( $o : m : p = 4 : 67 : 29$ ) であった。また, シリルベンゼン 29 と

クロリド 32 との反応を  $SnCl_4$  存在下還流ジクロロエタン中で行うと, *m*-体 33 と *p*-体 34 の混合物 (73 : 27) が 62% の収率で得られた。再結晶により純品とした *m*-体 33 は, 化合物 35 を経て抗炎症薬ケトプロフェン 36 へと導くことが出来た(スキーム 2)<sup>16)</sup>。 $\alpha$ -クロロスルフィドとシリルベンゼンとの反応で, なぜ *meta*-置換成績体を主生成物として与えるのかについては色々議論のあるところで, ここでは省略する。



Scheme 2

2.2. Pummerer 反応を利用する芳香族求電子置換反応 スルホキシドの Pummerer 反応を利用して上と同様の反応を行うにはどのような工夫が必要であろうか。スルホキシド 37 のベンゼン溶液を, 結晶水を除いた等モルの *p*-トルエンスルホン酸(以下, PTSA と略)存在

下加熱還流すると, 目的物 5 ( $Ar=Ph$ ) とジチオアセタール 38 がほぼ同量得られる。

化合物 38 はスルホキシド 37 の Pummerer 反応中間体であるイオン対 39 から生成したヒドロキシスルフィド 40 の不均化反応により生じたものと思われる。それで

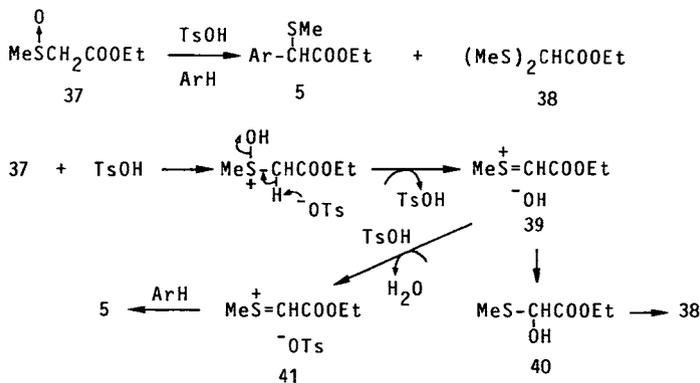


Fig. 7

は、成績体5 (Ar=Ph) はイオン対39にベンゼンが反応して生成したのであろうか。求核性の高い対イオンである水酸化物イオン(OH<sup>-</sup>)と競合してベンゼンが反応したとは考え難い。水酸化物イオンがPTSAによって中和され、トシレートイオンを対イオンとする41が新たに生じ、これにベンゼンが反応したと考える方が妥当であろう。そこでイオン対39から41への中和反応を促進させるためにPTSAをもう1当量加えたところ、予期通り、化合物5 (Ar=Ph) が88%という高収率で得られた<sup>17)</sup>。37とnaphthalene等電子豊富な芳香族化合物との反応は2当量のPTSA存在下ジクロロエタン中加熱することによって行う。しかし、成績体5の収率は、クロリド4を用いたときよりも一般に低い。

$\alpha$ -スルフィニルアセトアミド42a,b,cはベンゼン中PTSA存在下加熱しても置換成績体を与えない。しかし、1,3-benzodioxoleとの反応では、PTSA存在下ジクロロエタン中加熱することにより、対応する置換成績体43a,b,cが得られる<sup>18)</sup>。

一方、スルホキシド37とトリフルオロ酢酸無水物(以下、TFAAと略)から得られるPummerer反応成績体45

に塩化メチレン中SnCl<sub>4</sub>存在下芳香族化合物を反応させることによって、F-C反応成績体5が得られる<sup>19)</sup>。同様に44のPummerer反応成績体46は11cを与える<sup>20)</sup>。

2.3. 芳香環へのモノメチル化法 クロリド7と芳香族化合物とのF-C反応の収率は2.1、で述べたように大変低い。この反応が効率良く進行すれば、成績体を脱離することにより本法は芳香環へのモノメチル化法となる。Hendricksonはルイス酸としてZnCl<sub>2</sub>を用いることによりクロリド7が、化合物47のように活性化された芳香族化合物と反応し、F-C反応成績体48を与えることを見出した<sup>21)</sup>。クロリド7の活性が強すぎるのでZnCl<sub>2</sub>のような弱い酸でクロロ原子を穏やかに引き抜いたと解釈される。

StamosはジメチルスルホキシドとTFAAとのPummerer反応成績体49がSnCl<sub>4</sub>存在下収率良く芳香族化合物と反応し化合物50を与えることを報告した<sup>22)</sup>。池上、鳥沢らはMT-スルホン51がAlCl<sub>3</sub>という強いルイス酸存在下芳香族化合物と反応し、50を与えることを明らかにした<sup>23)</sup>。これらはいずれもクロリド7のクロロ原子を、ルイス酸存在下で脱離性の悪い置換基に変える

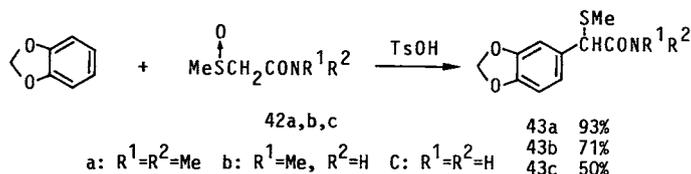


Fig. 8

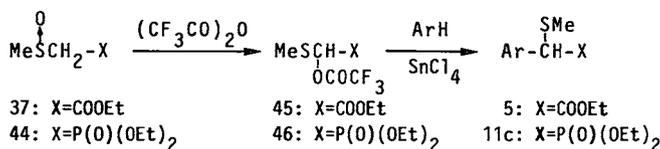


Fig. 9

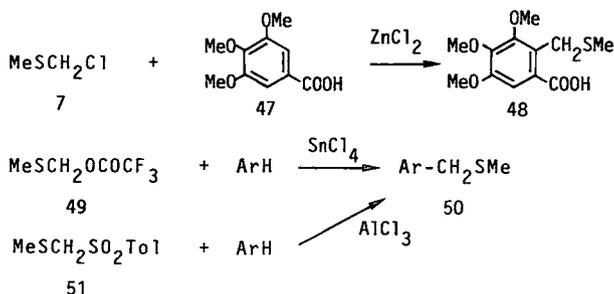


Fig. 10

ことによって反応試剤の活性を落としたものとして理解される。

我々はより一般性の高いモノメチル化法を開発するため、前述の指針に基づき、クロリド7の硫黄原子上の置換基を電子求引性のものに変えることにした。数種の置換基を検討した結果、化合物52が塩化メチレン中

SnCl<sub>4</sub> 存在下等モルのベンゼンと反応して、F-C 反応成績体53 (Ar=Ph) を83%の収率で与えることを見出した<sup>24)</sup>。化合物54を用いると、成績体55 (Ar=Ph)の収率はさらに91%と向上することが判った<sup>25)</sup>。成績体53および55を脱硫することにより芳香環へのモノメチル化法が確立された。

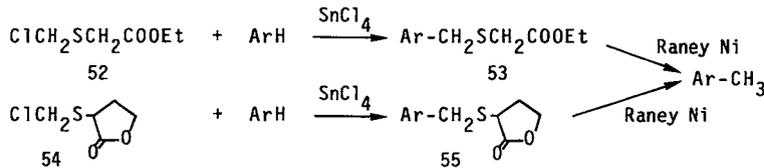


Fig. 11

2.4. 分子内芳香族求電子置換反応 1971年及川、米光ら<sup>26)</sup>によって開発されたスルホキシドのPummerer反応を利用する分子内芳香族求電子置換反応は、天然物合成等の領域に現在広く利用されている。

分子内芳香族求電子置換反応を行う場合、スルホキシドのPummerer反応と $\alpha$ -クロロスルフィドの反応のいずれを用いるのが良いかは、原料の得易さとか反応基質の性質により使い分けが必要である。

$\beta$ -ケトスルホキシドはエステルとジメチルアニオンから容易に得られるので、芳香環に縮環するシクロヘキサノン合成時には、このPummerer反応を用いるのが大変便利である。ただ一つの欠点は電子豊富な芳香環としか反応しないということである。即ち、スルホキシド56をPTSAやTFAAで処理してもジチオアセタール57が得られるだけである。しかし、 $\alpha$ -クロロスルフィド58をZnCl<sub>2</sub>で処理すると環化体59が好収率(72%)で得られる<sup>8)</sup>。

化合物60aのようなアセトアミド誘導体の場合には、芳香環がそれほど電子豊富でなくても、Pummerer反応により環化体62aが生成する(79%)<sup>27)</sup>。しかし、この

場合でもクロリド61aを用いた方がより良い結果(91%)を与える。また、NH体のスルホキシド60bは環化体62bを8%の収率でしか与えないが、クロリド61bを用いると、収率は55%に向上する。

スルホキシド63を塩化メチレン中TFAAで処理するとベンズアゼピン誘導体64がほぼ定量的に得られる<sup>28)</sup>。しかし、63の芳香環上のジメチル基を除くと環化体が得られなくなる。しかし、クロロスルフィド65をSnCl<sub>4</sub>で処理すると66が55%の収率で得られる。

花岡、安田らは上記の6-および7-員環形成反応を制御することによりプロトベルペリンアルカロイド69を



a: R=Me b: R=H

Fig. 13

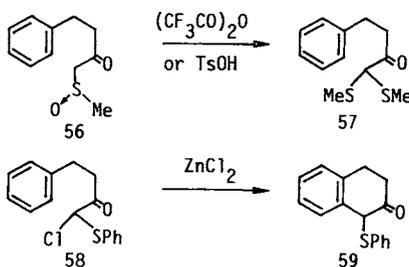


Fig. 12

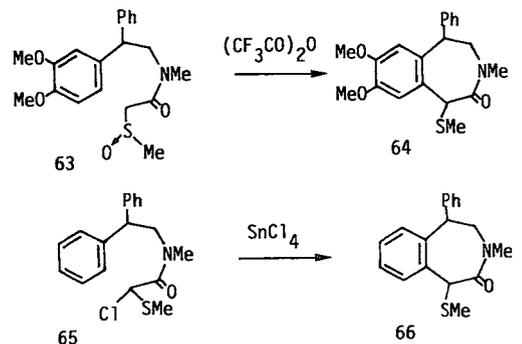


Fig. 14

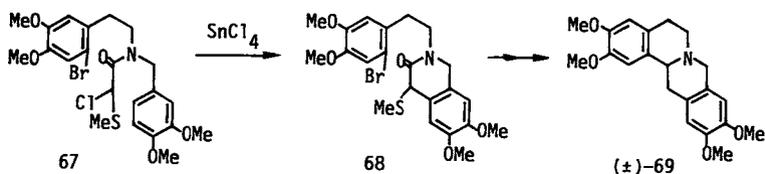


Fig. 15

合成した<sup>29)</sup>。クロリド67のようにホモベラトリルアミン側の芳香環にプロモ原子を導入すると7員環の生成が阻害され、6員環ラクタム68のみが得られる。

### 3. エン反応

クロリド4を塩化メチレン中SnCl<sub>4</sub>存在下1-アルケン70と反応させると、 $\gamma,\delta$ -不飽和エステル71が好収率で得られる<sup>30)</sup>。この際、痕跡程度の1,2-付加体72も得られる。71の生成機構は次のように考えられる。クロリド4と1-アルケン70との炭素-炭素結合形成反応により先ずカチオン73が生じ、次いで、73の硫黄原子が6員環遷移状態を経て位置選択的にプロトンを引き抜くと71を与える。カチオン73にクロロアニオンが付加すると72を与える。化合物71の生成は形式上、アルケン70とチオニウムイオン74とのエン反応と見なすこと

が出来るので、この反応を'エン反応'と呼ぶことにする。

スルホキシド37とTFAAとのPummerer反応成績体45をトリフルオロ酢酸(以下、TFAと略)中、1-アルケン70と反応させるとエン反応成績体71( $E/Z=ca. 85:15$ )のみが得られる<sup>31)</sup>。45とアルケン70の塩化メチレン溶液にTFAを加えてもエン成績体71は得られないことから、このエン反応はTFAを溶媒として用いることが必須である。スルホキシド37とTFAAとのPummerer反応はTFA中でも容易に起こるので、この反応はスルホキシド37のTFA溶液にTFAAと1-アルケン70を順次加えることによりone-potで行うことが出来る。

75とエノン76とのエン反応成績体77はスルフィド78を経てqueen substance(79)へと変換できた(スキーム3)<sup>32)</sup>。

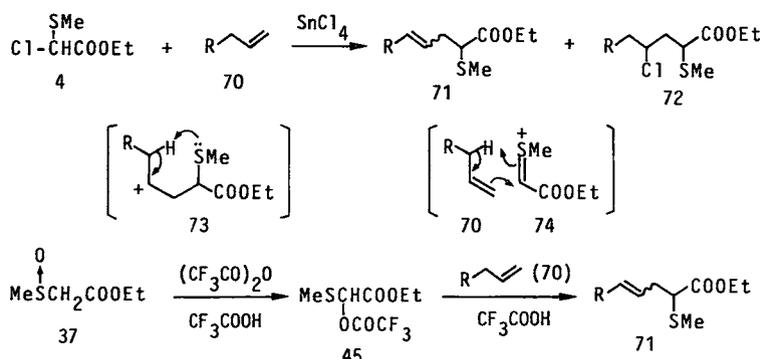
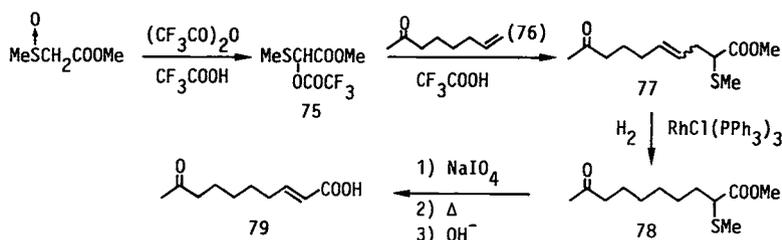


Fig. 16



Scheme 3

アミド基またはホスホリル基を有するスルホキシド 42 および 44 も TFA 中 TFAA および 1-アルケンを順次加えることによって、対応するエン成績体 80<sup>33)</sup> および 81<sup>7)</sup> を与える。

シリル基を有するトリフルオロアセテート 83 のエン反応を調べるために、先ずスルホキシド 82 を TFA 中 TFAA で処理したところ、目的の 83 ではなくシリル基の脱離した化合物 84 のみが得られることが判った<sup>34)</sup>。この反応を  $\text{CF}_3\text{COOD}$  中で行っても 84 に重水素が取り込まれないことから、84 は 83 の脱シリル化により生成したのではないことは明らかである。スルホキシド 82 と TFAA との反応によって最初に生じたアシルオキシスルホニウム塩 85 のシリル基に  $\text{CF}_3\text{COO}^-$  が攻撃することによってチオニウムイオン中間体 86 が生じ、86 の再結合により 84 が得られたものと考えられる。85 から 86 への反応はケイ素原子と酸素原子との強い親和性によりなされたものと理解される。この反応はシリル基の脱離を伴う Pummerer 反応の最初の例である。

そこで、上記で得られなかった 83 の代わりにクロリド 13 を用いて塩化メチレン中  $\text{SnCl}_4$  存在下 1-アルケン 70 と反応させたところ、エン成績体 87 ( $E/Z=88:12$ ) が好収率で得られた<sup>10)</sup>。化合物 87 は lithium naphthalenide で脱硫することによりホモアリルシラン 88 に、またフッ素アニオンで処理することによりホモアリルスルフィド 89 へと導くことが出来る。

化合物 84 のように、その  $\alpha$  位にエステル基等の置換基をもたないトリフルオロアセテートが上記と同様にエン反応を行えば、その有用性はさらに拡大するものと期待される。84 はスルホキシド 90 を塩化メチレン中 TFAA で処理することにより定量的に得られる。84 を 1-アルケン 70 に対して 2 倍モル用い、TFA 中で反応させると、エン成績体 91 ( $E/Z=4:1$ ) が収率良く (77-86%) 得られた<sup>35)</sup>。84 はその不均化反応により徐々にジチオアセタール 94 を与えるので、1-アルケン 70 に対して 84 を 2 倍量用いたのである。また、スルホキシド 90 と TFAA との Pummerer 反応は TFA 中室温下で

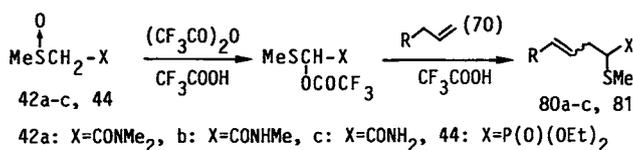


Fig. 17

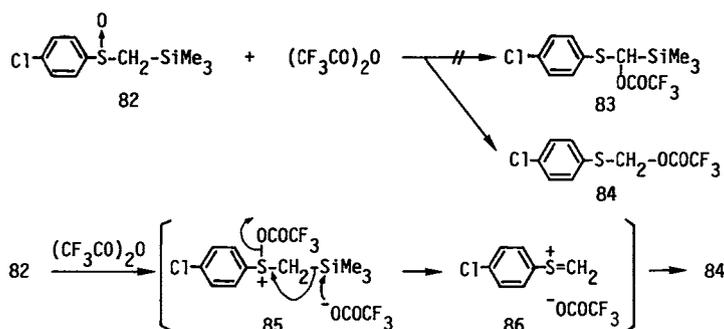


Fig. 18

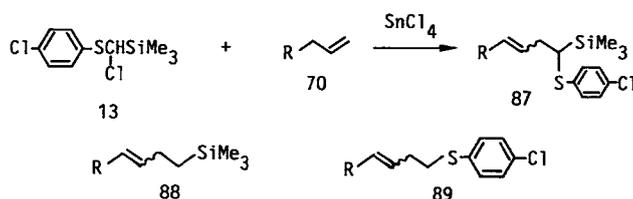


Fig. 19

は起こらないので、このエン反応は TFA 中 one-pot で行うことは出来ない。

硫黄原子上の置換基としてフェニルまたはメチル基を有する化合物 95 または 49 と 1-pentene とのエン反応の収率はそれぞれ 52%, 27% と低収率であった<sup>36)</sup>。

エン成績体 91 をスルホキシドとし、熱分解を行うと末端 1,3-ジエン 92 が得られる。92 [R = (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>Me] はさらに還元、アセチル化を経て red bollworm moth の

性フェロモン 93 へと変換することが出来た<sup>35)</sup>。興味深いことに、合成品 93 の E/Z 比 (81 : 19) は、昆虫の作り出すフェロモンのそれ [80 : 20 (±5%)] と大変良く一致した。

また、エン成績体 91 [R = (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>Me] はカイコの性フェロモンとして知られる bombykol (97) の重要合成中間体 96 に導くことが出来た (スキーム 4)<sup>36)</sup>。

84 は TFA 中 2/3 当量の 1,7-octadiene (98) と反応し

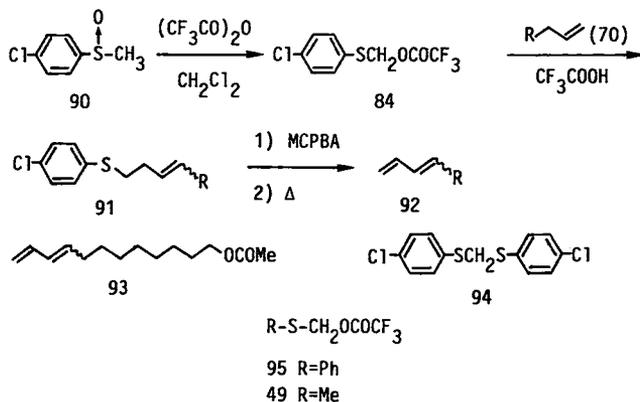
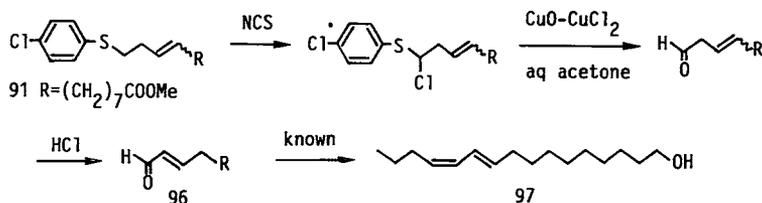
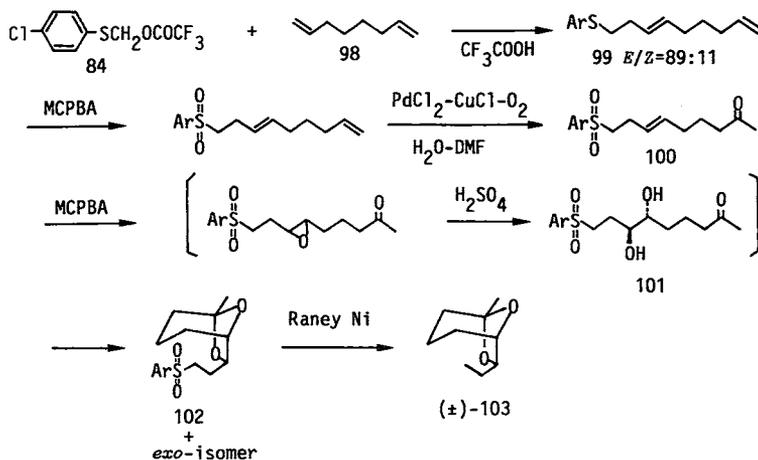


Fig. 20



Scheme 4



Scheme 5

てエン成績体 99 を 50% の収率で与える。99 はキクイムシの集合フェロモンである (±)-*endo*-brevicomine (103) へと変換することが出来た。即ち、99 をエノン体 100 とした後、エポキシ化、加水分解するとジオール 101 の分子内のアセタール化により、化合物 102 とその *exo*-異性体の結晶性混合物 (89:11) が得られた。この比 (89:11) はエン成績体 99 の *E/Z* 比を意味する。再結晶により純品とした 102 をラネーニッケルで脱硫すると 103 が得られた (スキーム 5)<sup>37)</sup>。

#### 4. 極性環化付加反応

極性環化付加反応 (polar cycloaddition)<sup>38)</sup> とは正または負電荷をもつイオン成分と中性分子との環化付加反応のことで、反応が段階的に進行する点で Diels-Alder 反応や 1,3-双極子付加反応とは区別される。 $\alpha$ -クロロスルフィドはルイス酸存在下、アルケン、アルキン、ジエン等諸種の不飽和化合物と種々の極性環化付加反応を行う。これらの反応は  $[3^++2]$  型 (Type I)、 $[4^++2]$  型 (Type II)、および  $[2^++4]$  型 (Type III) の三種の反応に分類される。

4.1.  $[3^++2]$  型極性環化付加反応  $\alpha$ -クロロスルフィド 4 は  $\text{SnCl}_4$  存在下 2-methyl-2-butene (104) との反応で、エン成績体 105 のほかに  $\gamma$ -ブチロラクトン 106 を与える<sup>39)</sup>。ルイス酸によって 4 と 104 が炭素-炭素結合形成反応を行うと先ずカチオン 107 が生じ、この

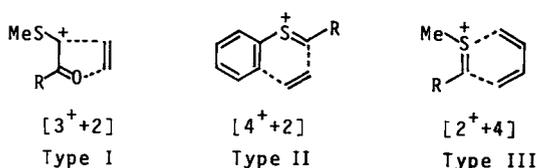


Fig. 21

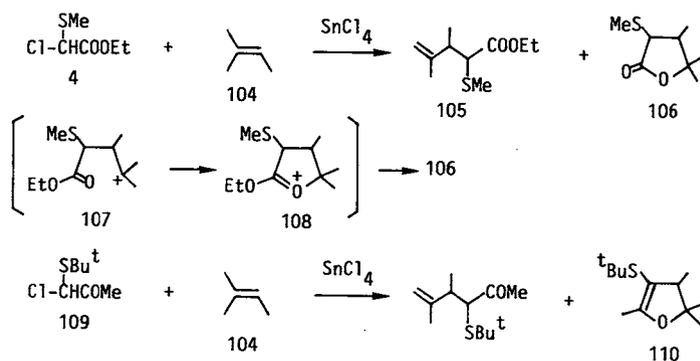


Fig. 22

107 から脱プロトン化が起こるとエン成績体 105 が得られる。一方、107 のカルボニル酸素がカチオン中心に分子内攻撃すると 108 を経て 106 が得られる。ラクトン 106 の生成は上記 Type I の  $[3^++2]$  型極性環化付加反応に分類される。

この環化反応は 1,1-ジ置換アルケンとの反応でも起こるが、1-アルケンおよび 1,2-ジ置換アルケンとの反応では起こらないことから、107 のような安定な第 3 級カチオンが中間体として生じることがこの反応には必須と思われる。

ケトンをもつクロリド 109 はアルケン 104 との反応でジヒドロフラン 110 を主成績体として与える<sup>39)</sup>。

クロリド 10a とアルキン 111 との反応を  $\text{SnCl}_4$  存在下で行うと、ビニルカチオン 112 を経てフラン 113 が 40-52% の収率で得られる<sup>40)</sup>。また、クロリド 30 とアルキン 111 a との反応は  $\text{SnCl}_4$  存在下では進行しないが、 $\text{AlCl}_3$  によってフラン 114 を与える (55%)。30 とアルキン 111 c との反応は  $\text{AlCl}_3$  を用いても起こらないが、111 c をシリル化し 115 とすることにより、低収率 (26%) ながら脱シリル化を伴ったフラン 116 を与える。

4.2.  $[4^++2]$  型極性環化付加反応 上記クロリド 4 の硫黄原子上の置換基をメチル基からフェニル基に変えると、別のタイプの環化反応が起こる。即ち、クロリド 117 は  $\text{SnCl}_4$  存在下 2-methyl-2-butene (104) と反応してチオクロマン誘導体 119 を与える<sup>41)</sup>。119 はクロリド 117 とアルケン 104 との炭素-炭素結合形成反応によって最初に生じたカチオン 118 に硫黄原子上の芳香環が求核攻撃することによって生成したものと考えられる。この環化反応は Type II の  $[4^++2]$  型極性環化付加反応に分類される。この際  $\gamma$ -ラクトン体は殆ど得られないので、この  $[4^++2]$  の反応は上記の  $[3^++2]$  の反応より速い

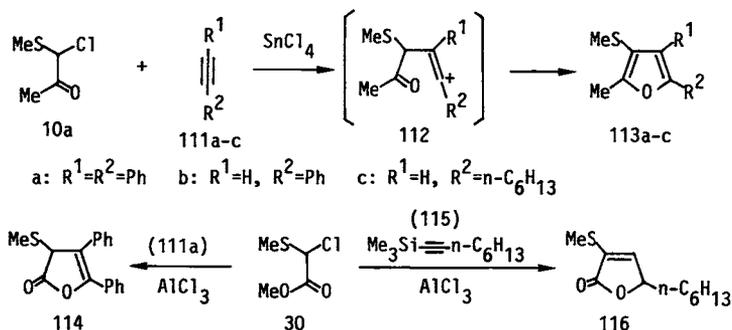


Fig. 23

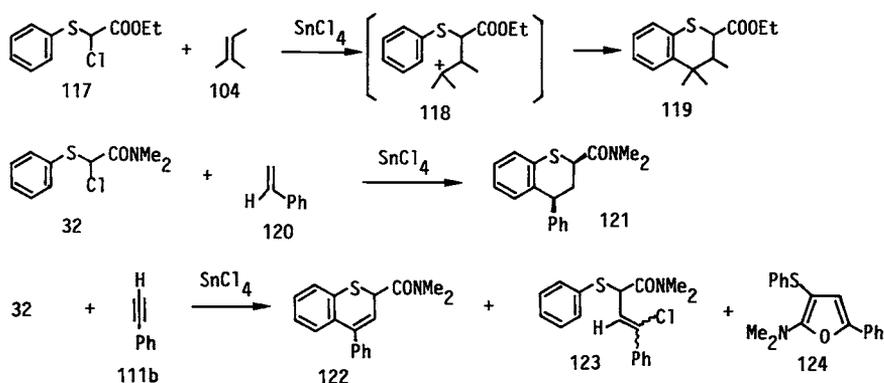


Fig. 24

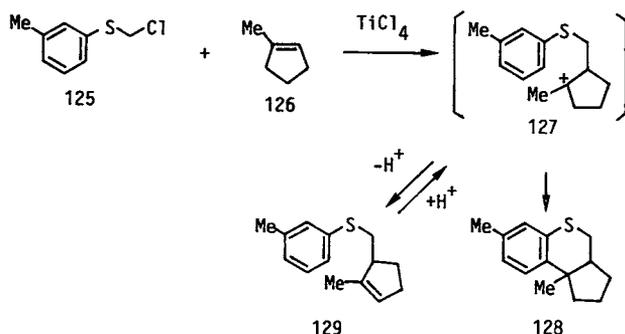


Fig. 25

と考えられる。

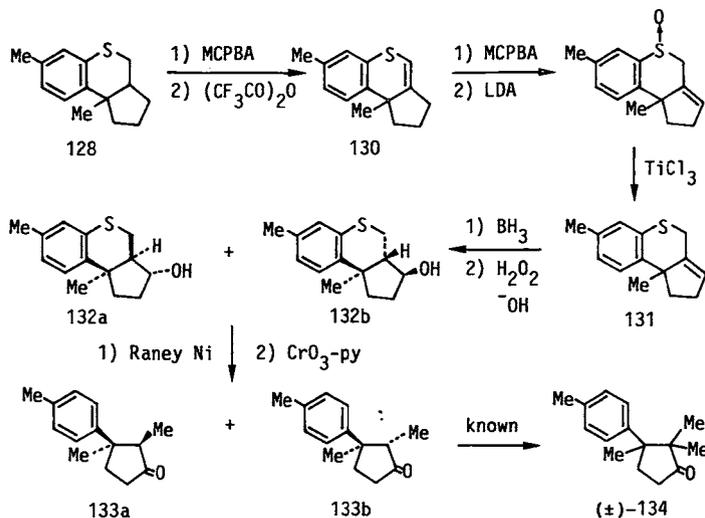
クロリド 32 は styrene (120) との反応で 121 を与え、また、phenylacetylene (111 b) との反応では  $[4^+ + 2]$  付加体 122 (23%) の他に、1,2-付加体 123 (13%) および  $[3^+ + 2]$  付加体 124 (13%) も与える<sup>42)</sup>。

クロリド 125 と 1-methylcyclopentene (126) との反応を塩化メチレン中  $\text{TiCl}_4$  存在下  $0^\circ\text{C}$  で行くと、 $[4^+ + 2]$

付加体 128 とエン反応成績体 129 の混合物 (3 : 2) が 68% の収率で得られる。エン成績体 129 はルイス酸によって再びカチオン 127 を生じ、128 に環化することが期待されるので、上の反応を  $0^\circ\text{C}$  で 10 分、室温で 1 時間行ったところ、 $[4^+ + 2]$  付加体 128 のみを 62% の収率で得ることが出来た<sup>43)</sup>。この反応で  $\text{SnCl}_4$  を用いると、収率がやや低下する。

環化付加体 128 はスキーム 6 に示すルートにより (±)- $\alpha$ -cuparenone (134) に導くことができる。即ち, 128 をビニルスルフィド 130 とし, さらに, アリルスルフィド 131 に変換し, これをヒドロホウ素化, 酸化すると二つ

のアルコール体 132 a,b の混合物 (3 : 2) が得られた。次いで, 132 a,b を脱硫, 酸化するとケトン体 133 a,b の混合物が得られた<sup>43)</sup>。化合物 133 a,b から 134 への変換反応はすでに知られている<sup>44)</sup>。



Scheme 6

クロリド 125 は四置換アルケン 1,2-dimethyl-cyclopentene (135) と反応し [4<sup>+</sup>+2] 付加体 136 を与える。この場合, ルイス酸の選択が大変重要である。即ち, TiCl<sub>4</sub> (36%), SnCl<sub>4</sub> (33%), AlCl<sub>3</sub> (27%), Et<sub>2</sub>AlCl (37%) を用いたときは低収率であったが, EtAlCl<sub>2</sub> を用いることにより 136 の収率は 60% と飛躍的に向上した。この反応もエン成績体 138 を経由するので, 反応は 0°C で 10 分, さらに室温で 1 時間行う。チオクロマン誘導体 136 をラネーニッケルで脱硫すると, 芳香族セスキテルペン (±)-cuparene (137) が一挙に得られた<sup>45)</sup>。このように本反応は連続する第四級炭素を有する化合物の優れた合成法となることが判った。

4.3. [2<sup>+</sup>+4] 型極性環化付加反応  $\alpha$ -クロロスルフィド 30 と 2,3-dimethylbutadiene (139) との反応を塩化メチレン中 SnCl<sub>4</sub> 存在下 -20°C で行い, 次いで反応液をトリエチルアミンで処理するとビニルシクロプロパン 143 が 71% の収率で得られる<sup>46)</sup>。

143 の生成は次のように考えられる。まず, クロリド 30 がルイス酸触媒によりジエン 139 の一方のオレフィン を攻撃しアリル陽イオン 140 を生成する。次に, 140 の硫黄原子が S<sub>N</sub>1' 機構でもう一つのオレフィンを攻撃しスルホニウム塩 141 を与える。さらに, 141 をトリエチルアミンで処理するとイリド 142 が生成し, その [2,3] シグマトロピー転位により 143 が得られたものと考えら

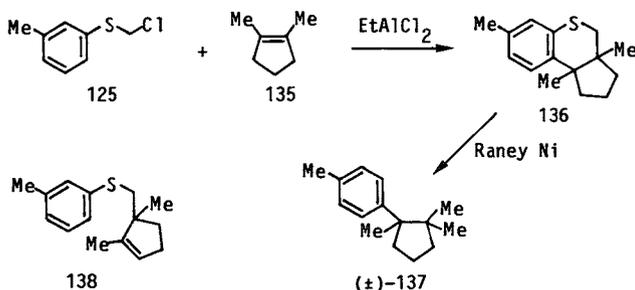


Fig. 26

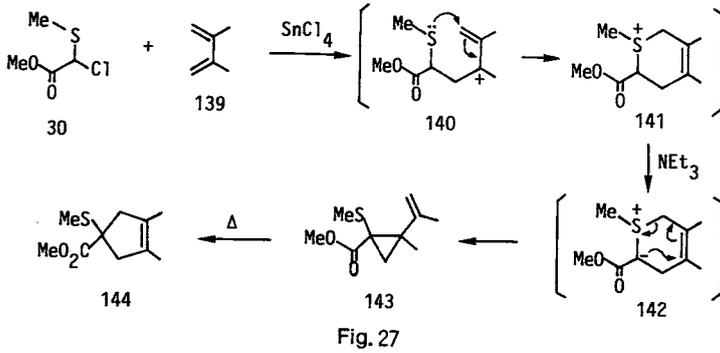


Fig. 27

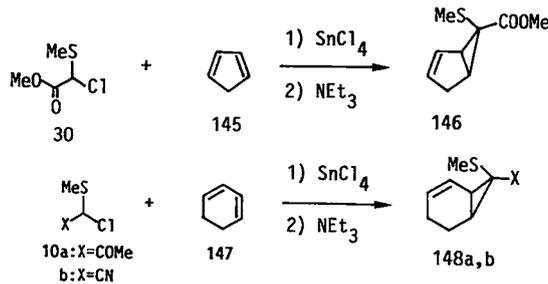


Fig. 28

れる。スルホニウム塩 141 の生成は <sup>1</sup>H-NMR スペクトルによっても確認された。141 の生成は Type III の [2<sup>+</sup>+4] 型極性環化付加反応に分類される。

化合物 143 をベンゼン中で加熱 (220-240°C) するとシクロペンテン誘導体 144 が好収率で得られる<sup>47)</sup>。

クロリド 30 と cyclopentadiene (145) との反応では二環性化合物 146 が得られる。また、クロリド 10 a, b と 1,3-cyclohexadiene (147) との反応では化合物 148 a, b が

得られる<sup>47)</sup>。

4.4. シリル基によって制御されたカチオン転位を伴うビニルスルフィドの合成 シリル基を有するクロリド 149 を SnCl<sub>4</sub> 存在下 2-methyl-2-butene (104) と反応させると、チオクロマン誘導体 153 a のほかにビニルスルフィド 154 a がほぼ同量得られた。クロリド 149 がルイス酸触媒によりアルケン 104 と反応するとカチオン 151 を生ずるが、このカチオンに硫黄原子上の芳香環が求核

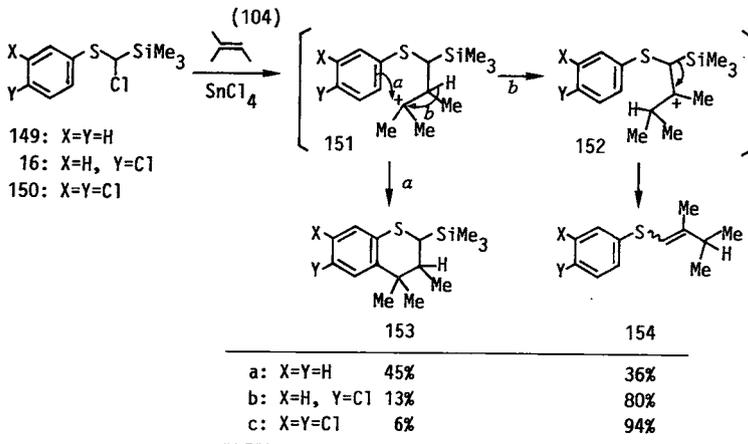
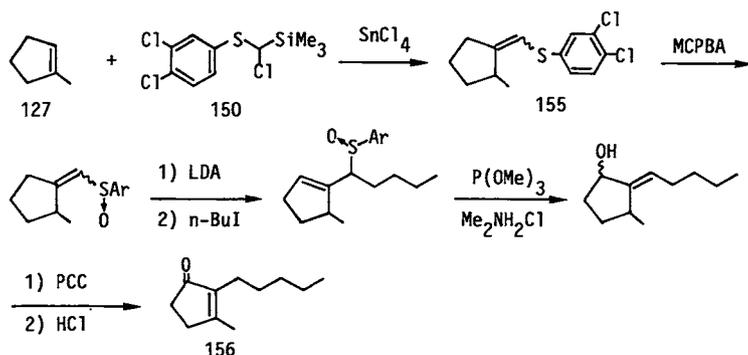


Fig. 29

攻撃すると $[4^+ + 2]$ 付加体 153 a を与える[path a]。一方、ケイ素原子は $\beta$ 位のカチオンを安定化する性質をもっている。これがdriving forceとして働き、シリル基の $\gamma$ 位に位置するカチオン 151 が1,2-ヒドリドシフトを経て $\beta$ 位のカチオン 152 に転位し(path b), 次いで、シリル基が脱離することによりビニルスルフィド 154 a が得られたものと考えられる。

硫黄原子上の芳香環の求核性を落とせば, path a の経路が抑えられ, ビニルスルフィドの生成が増大するものと考えられる。実際, 3,4-ジクロロ体 150 はビニルスルフィド 154 をほぼ選択的に与えた<sup>48)</sup>。クロリド 150 と 1-methylcyclopentene (127) との反応により得られるビニルスルフィド 155 は dihydrojasnone (156) へと変換できた(スキーム 7)<sup>48)</sup>。



Scheme 7

## 5. オレフィン環化反応

$\alpha$ -クロロスルフィドまたはスルホキシドは酸存在下分子内オレフィンと多様な閉環反応を行い, 種々の環状化合物を与える。

5.1. 5-*Exo-trig* 型環化反応 トリフルオロアセテート 157 を TFA で処理すると, 5員環ラクタム 160 (9%) と 162 (39%) が得られる<sup>49)</sup>。157 の環化様式には第 1 級カチオン 159 を与える 5-*exo-trig* 型の反応と, 第 2 級カチオン 163 を与える 6-*endo-trig* 型の反応が考えられるが, 化合物 160 および 162 は前者の反応様式により生成したものである。不安定な第 1 級カチオン 159 を経て反応が進行することは大変興味深い。

一方, クロリド 158 を塩化メチレン中  $\text{SnCl}_4$  で処理すると 161 (42%) と 162 (18%) が得られる<sup>49)</sup>。157 の反応と比較して付加体 161 の生成が相対的に増したのは,  $\text{Cl}^-$  が  $\text{CF}_3\text{COO}^-$  より求核性が高いためと考えられる。

この 5 員環ラクタム合成法はピロリジジナルカロイド(-)trachelanthamidine (169) の合成に応用することができた。即ち, S-プロリノール(164)より合成したスルホキシド 165 を塩化メチレン中 TFAA で処理したところ, Pummerer 反応成績体 166 はただちに分子内エン型反応を行い, ピロリジジジン誘導体 167 を 92% の収率で与えた。166 のオレフィン部がジ置換であるため求核性に富み, そのため TFA を用いることなく塩化メチレン中でも環化反応がスムーズに進行したのであろう。

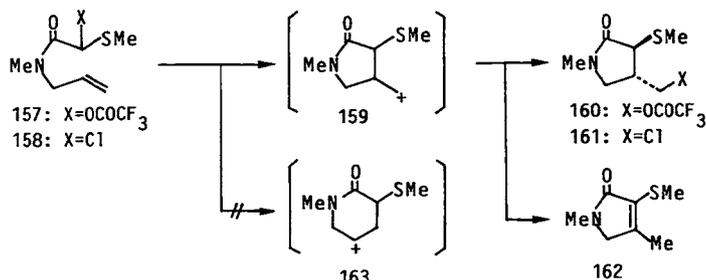
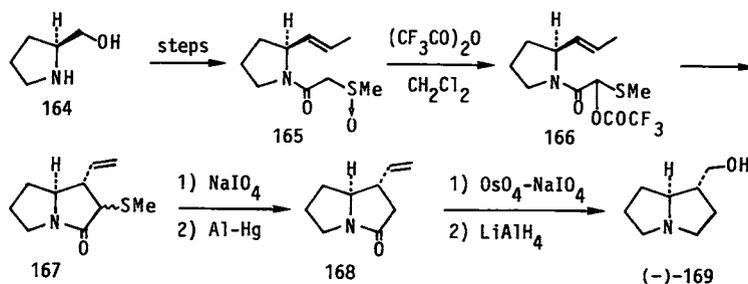


Fig. 30

167 は 4 : 1 のジアステレオマーの混合物であるが、スルホキシドとした後、アルミニウム-アマルガムで還元

すると単一の異性体 168 が得られた。168 は 169 に導くことが出来た(スキーム 8)<sup>50)</sup>。



Scheme 8

$\beta$ -ケトスルホキシド 170 a を塩化メチレン中 TFAA で処理すると、シクロペンタノン 171 a (*trans/cis*=76 : 24) が 78% の収率で得られる<sup>51)</sup>。また、170 b は 171 b (52%) と 172 (12%) を与える。しかし、スルフィニルエステル 173 を同様に処理してもラク톤は得られず、ジチオアセタール 174 のみが得られた。

5.2. 6-*Endo-trig* 型環化反応 スルホキシド 175 を塩化メチレン中 TFAA で処理すると 6 員環ラクタム 177 (43%) と 178 (35%) が得られる<sup>49)</sup>。第 3 級カチオン 176 の高い安定性に基づき上記の 5-*exo-trig* 型反応が完全に抑えられたのであろう。 $\beta$ -ケトスルホキシド 179 の Pummerer 反応成績体 180 も塩化メチレン中でスムーズに環化反応を行い 6 員環ケトン 181 (33%) と 182 (24%) を与えた<sup>51)</sup>。

5.3. 7-*Endo-trig* 型環化反応 トリフルオロアセテート 157 のホモアリル体 183 を TFA で処理すると 7 員環ラクタム 186 (12%) が得られる<sup>49)</sup>。また、クロリド 184 を  $\text{SnCl}_4$  で処理すると 187 (36%) と 188 (8%) が得ら

れる。いずれの成績体も 7-*endo-trig* 型反応によって生じた第 2 級カチオン 185 から生成したものである。6-*exo-trig* 型反応によって生ずる第 1 級カチオン 189 に由来する化合物は全く検出できなかった。また、 $\beta$ -ケトスルホキシド 190 を塩化メチレン中 TFAA で処理すると、7 員環ケトン 191 が 54% の収率で得られた<sup>51)</sup>。

5.4. 5-*Endo-trig* 型環化反応  $\alpha$ -チオカルボカチオンは従来反応例の少ない 5-*endo-trig* 型の反応も効率良く行う。

5.4.1. エリスリナアルカロイドの合成 スルホキシド 192 を還流ベンゼン中 2 当量の PTSA で処理すると、エリスリナン誘導体 195 が一挙に得られる (51%)<sup>52)</sup>。 $\alpha$ -チオカルボカチオン 193 の 5-*endo-trig* 型環化反応によりまずアシルイミニウムイオン 194 が生じ、次いで、その分子内芳香族求電子置換反応により 195 が得られたものと考えられる。この反応を TFAA を用いて行うと複雑な混合物を与える。

化合物 195 は erysotrine (197) の重要合成中間体であ

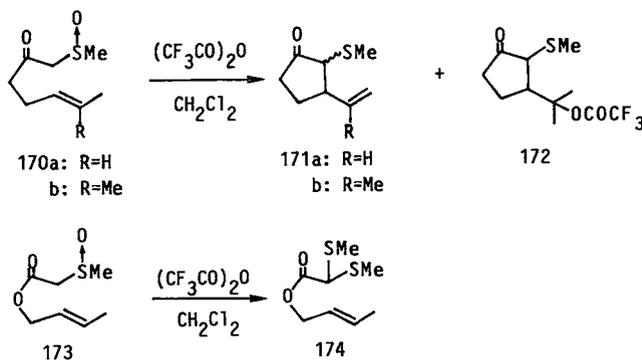


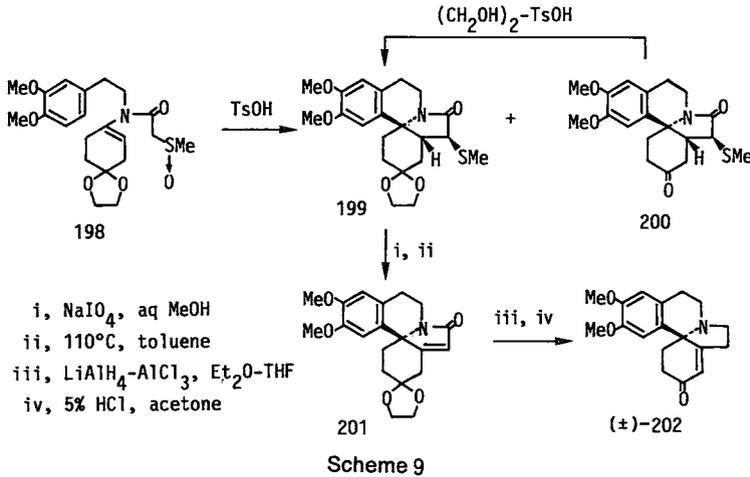
Fig. 31



る化合物 196 へと変換することが出来た<sup>52)</sup>。

スルホキシド 198 を還流ベンゼン中 PTSA で処理するとアセタール 199 とケトン 200 がそれぞれ 19% および 53% の収率で得られる。ケトン 200 をエチレングリ

コールで再び保護し、次いで、199 をスルホキシドとし、熱分解を行うと不飽和ラクタム 201 が得られる。201 は還元、脱保護をへて (±)-3-demethoxyerythratidinone (202) へと導くことができた (スキーム 9)<sup>53)</sup>。



一方、エナミノケトン 203 を PTSA で処理するとエリスリナン誘導体ではなく二環性化合物 205 が得られた。エナミノケトン構造を有する 205 の高い安定性のため、アシルイミニウムイオン中間体 204 が芳香環の求核攻撃を受ける前にプロトンを失って、205 を与えたものと考えられる。しかし、205 を 85% リン酸中加熱するとエリスリナン誘導体 206 (53%) とその脱 MeSH 体 207 (15%) が得られた。また、205 を 99% ギ酸中加熱すると 207 (43%) が得られた。そこで、スルホキシド 203 を直接 99% ギ酸中で加熱したところ 206 と 207 がそれぞれ 7% および 47% の収率で得られた<sup>54)</sup>。

#### 5.4.2. ピロリジジナルカロイドの合成 スルホキシ

ド 208 を PTSA で処理すると複雑な混合物を与える。しかし、塩化メチレン中 TFAA で処理するとその Pummerer 反応成績体 209 が徐々に環化を起こし、ピロリジジン誘導体 210 を与える<sup>55)</sup>。次いで、210 をラネーニッケルで還元するとラクタム 211 が得られる。211 は LiAlH<sub>4</sub> による還元を経て (±)-isoretronecanol (212) へと導くことが出来る。

5.4.3. 置換シクロペンテノン類の合成 β-ケトスルホキシド 213 を還流ベンゼン中 PTSA で処理するとシクロペンテノン誘導体 215 (56%) が得られる<sup>56)</sup>。この反応を塩化メチレン中 TFAA を用いて行うと、215 の収率は低い (27%) し、トリフルオロアセテート 216 も少量

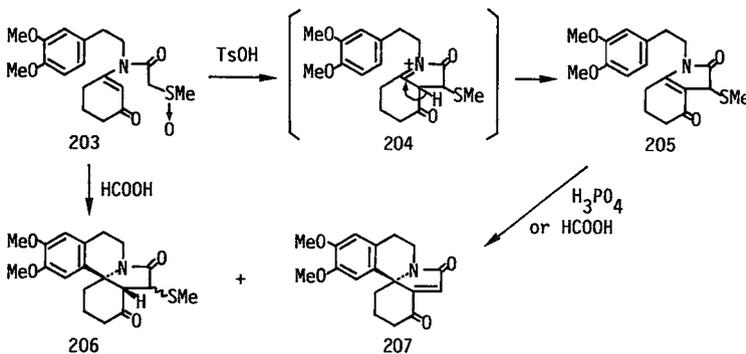


Fig. 35

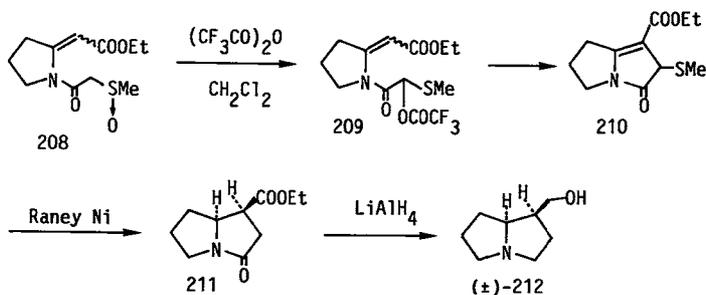


Fig. 36

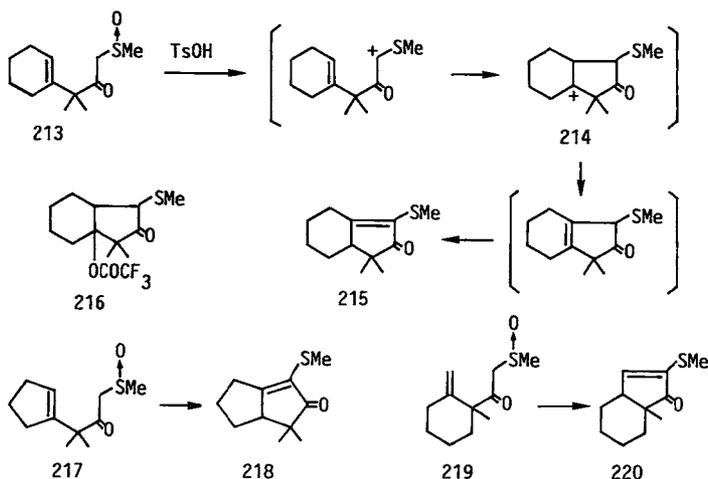


Fig. 37

(7%)得られる。216はカチオン中間体214に $\text{CF}_3\text{COO}^-$ が攻撃することによって生成したものと考えられる。217および219はそれぞれ218(40%)および220(34%)を与えた。

新しい反応に果敢にチャレンジし、惜しまぬ努力を払われた多くの共同研究者の方々に心より感謝の意を表します。

(昭和63年10月21日受理)

## 6. おわりに

以上のように、 $\alpha$ -チオカルボカチオンは種々の不飽和化合物と多様な炭素-炭素結合形成反応を行うことが明らかとなった。 $\alpha$ -クロロスルフィドやスルホキシドの使い分けの仕方が多少は判ってきたような気がする。新しい反応をさらに手掛けようとするときには、まだまだやって見なければ判らない、という線が残らないわけではないが、少なくとも上記の知見が、反応条件の検討などに費やす労力を半減してくれることは間違いないと思う。この反応を使ってみようと思われる方のために本稿が少しでもお役に立てれば、望外のしあわせである。

おわりに臨み、終始暖かな激励とご助言を賜りました大阪大学名誉教授田村恭光先生に深謝致します。また、

## 文 献

- 1) 田村恭光, 石橋弘行, 有合化, 40, 658 (1982)
- 2) Y. Tamura, H.D. Choi, H. Shindo, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 915 (1982)
- 3) H. Ishibashi, M. Ikeda, H.D. Choi, H. Nakagawa, Y. Ueda, Y. Tamura, *ibid.*, 33, 5310 (1985)
- 4) H. Gross, G. Matthey, *Chem. Ber.*, 97, 2606 (1964)
- 5) I.R. Tsukervanik, I.V. Terent'eva, *Dokl. Acad. Nauk SSSR*, 50, 257 (1945)
- 6) Y. Tamura, H.D. Choi, M. Mizutani, Y. Ueda, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 3574 (1982)
- 7) H. Ishibashi, T. Sato, M. Irie, M. Ito, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1987, 1095
- 8) M.A. McKervey, P. Ratananukul, *Tetrahedron*

- Lett.*, 24, 117 (1983)
- 9) H. Ishibashi, H. Nakatani, Y. Umei, M. Ikeda, *ibid.*, 26, 4373 (1985)
  - 10) H. Ishibashi, H. Nakatani, Y. Umei, W. Yamamoto, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 589
  - 11) H. Ishibashi, I. Takamuro, M. Okano, T. Kenri, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 投稿中
  - 12) K. Arai, Y. Ohara, T. Iizumi, Y. Takakuwa, *Tetrahedron Lett.*, 24, 1531 (1983)
  - 13) M. Kennedy, A.R. Maguire, M.A. McKervey, *ibid.*, 27, 761 (1986)
  - 14) S. Kano, T. Yokomatsu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 340 (1985)
  - 15) H. Ishibashi, H. Sakashita, S. Morita, S. Mitani, M. Ikeda, *Chem. Lett.*, in press
  - 16) 石橋弘行, 坂下弘, 森田里子, 池田正澄, 日本薬学会第108年会(広島)講演要旨集, p.93 (1988)
  - 17) Y. Tamura, H.D. Choi, H. Shindo, J. Uenishi, H. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, 22, 81 (1981)
  - 18) 石橋弘行, 三木裕美子, 柴川緑, 岡田基文, 原田鈴美, 池田正澄, 日本薬学会第108年会(広島)講演要旨集, p.103 (1988)
  - 19) I.K. Stamos, *Tetrahedron Lett.*, 26, 477 (1985)
  - 20) I.K. Stamos, *ibid.*, 27, 6261 (1986)
  - 21) J.B. Hendrickson, P.M. DeCapite, *J. Org. Chem.*, 50, 2112 (1985)
  - 22) I.K. Stamos, *Tetrahedron Lett.*, 26, 2787 (1985)
  - 23) Y. Torisawa, A. Satoh, S. Ikegami, *ibid.*, 29, 1729 (1988)
  - 24) Y. Tamura, T. Tsugoshi, H. Annoura, H. Ishibashi, *Synthesis*, 1984, 326
  - 25) Y. Tamura, H. Annoura, M. Fuji, K. Okura, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 540 (1986)
  - 26) Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 555
  - 27) Y. Tamura, J. Uenishi, H. Maeda, H.D. Choi, H. Ishibashi, *Synthesis*, 1981, 534
  - 28) H. Ishibashi, S. Harada, M. Okada, M. Somekawa, M. Kido, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, in press
  - 29) S. Yasuda, T. Hirasawa, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2399 (1987)
  - 30) 石橋弘行, 崔洪大, 赤井周司, 山下博司, 田村恭光, 第12回有機硫黄・リン化合物討論会(大阪)講演要旨集, p.5 (1984)
  - 31) Y. Tamura, H.D. Choi, H. Maeda, H. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1343 (1981)
  - 32) H. Ishibashi, M. Ohnishi, T. Senda, M. Ikeda, *Synth. Commun.*, in press
  - 33) Y. Tamura, H. Maeda, H.D. Choi, H. Ishibashi, *Synthesis*, 1982, 56
  - 34) H. Ishibashi, H. Nakatani, K. Maruyama, K. Minami, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1443
  - 35) H. Ishibashi, H. Komatsu, K. Maruyama, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5791 (1985)
  - 36) H. Ishibashi, H. Komatsu, M. Ikeda, *J. Chem. Res. (S)*, 1987, 296
  - 37) H. Ishibashi, C. Uehara, H. Komatsu, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 2750 (1987)
  - 38) R.R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 12, 212 (1973)
  - 39) M. Wada, T. Shigehisa, H. Kitani, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.*, 24, 1715 (1983)
  - 40) H. Ishibashi, S. Akai, H.D. Choi, H. Nakagawa, Y. Tamura, *ibid.*, 24, 3877 (1983)
  - 41) 石橋弘行, 中谷浩, 池田正澄, 未発表データ
  - 42) H. Ishibashi, M. Okada, K. Sato, M. Ikeda, K. Ishiyama, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 90 (1985)
  - 43) 石橋弘行, 中谷浩, 南健二郎, 池田正澄, 日本薬学会第108年会(広島)講演要旨集, p.58 (1988)
  - 44) P. Eilbracht, E. BalB, M. Acker, *Chem. Ber.*, 118, 825 (1985)
  - 45) H. Ishibashi, T.S. So, H. Nakatani, K. Minami, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 827
  - 46) H. Ishibashi, Y. Kitano, H. Nakatani, M. Okada, M. Ikeda, M. Okura, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4231 (1984)
  - 47) H. Ishibashi, M. Okada, H. Nakatani, M. Ikeda, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1986, 1763
  - 48) H. Ishibashi, H. Nakatani, H. Sakashita, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 338
  - 49) H. Ishibashi, M. Ikeda, H. Maeda, K. Ishiyama, M. Yoshida, S. Akai, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 1099
  - 50) H. Ishibashi, H. Ozeki, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 654
  - 51) H. Ishibashi, S. Harada, M. Okada, M. Ikeda, K. Ishiyama, H. Yamashita, Y. Tamura, *Synthesis*, 1986, 847
  - 52) H. Ishibashi, K. Sato, M. Ikeda, H. Maeda, S. Akai, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 605
  - 53) H. Ishibashi, T. Sato, M. Takahashi, M. Hayashi, M. Ikeda, *Heterocycles*, 27, 2787 (1988)
  - 54) H. Ishibashi, S. Harada, K. Sato, M. Ikeda, S. Akai, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 5278 (1985)
  - 55) H. Ishibashi, K. Sato, K. Maruyama, M. Ikeda, Y. Tamura, *ibid.*, 33, 4593 (1985)
  - 56) H. Ishibashi, M. Okada, H. Komatsu, M. Ikeda, Y. Tamura, *Synthesis*, 1985, 643