

Generation of selenoaldehydes via retro diels-alder reaction and the cycloaddition with enophiles

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	http://hdl.handle.net/2297/3674

逆 Diels-Alder 反応による セレンアルデヒドの発生と 各種エノフィルとの反応

千木 昌人*

*Generation of Selenoaldehydes via Retro Diels-Alder Reaction and the
Cycloaddition with Enophiles*

Masahito Segi*

Selenoaldehydes have been generally considered to be highly reactive species as a dienophile for cycloaddition reactions because of long bond length and poor overlap in the carbon-selenium π bond, so they are one of the important intermediates in the synthesis of selenium-containing heterocycles. Selenoaldehydes, directly generated by the reaction of aromatic and aliphatic aldehydes with bis(dimethylaluminum) selenide as a selenating reagent, were *in situ* effectively trapped by anthracene to give [4 + 2]cycloadducts (**1**) in good yields as a stable solid in the most cases. **1** decomposed quantitatively *via* thermal retro Diels-Alder reaction to regenerate the corresponding selenoaldehydes under neutral conditions. Thus **1** can serve as convenient and clean precursors of selenoaldehydes. Cycloadducts **1** were heated with 2-trimethylsilyloxy-1, 3-butadiene in toluene at reflux temperature, followed by addition of trifluoroacetic acid to afford a mixture of 3- and 4-selenacyclohexanones in good yields. The regiochemistry in this cycloaddition reaction was influenced by electronic character of a substituent on selenoaldehydes. Thermally generated selenoaldehydes from **1** reacted with 2-methoxyfuran to give 5-substituted penta-2, 4-dienoates as a mixture of four geometrical isomers in excellent yields along with the deposition of elemental selenium. On the other hand, the reaction of selenoaldehydes with 5-alkoxyoxazoles afforded 1 : 1 adducts having 3-selenazoline structure as a mixture of diastereomers in good yields, regioselectively. Furthermore, aromatic selenoaldehydes reacted with nitrile oxides or nitrile imines under neutral conditions to afford the [3 + 2] cycloadducts with a complete regioselectivity in excellent yields.

Key words: selenoaldehyde, carbon-selenium double bond, dienophile, enophile, retro Diels-Alder reaction, [3 + 2] cycloaddition, selenacyclohexanone, heterocyclic compound

はじめに

カルボニル基は今日の有機合成化学において極めて重要な官能基の1つであり、これらを有する化合物は様々な有用な反応の基質として幅広く利用されている。そのカルボニル基の酸素原子をセレン原子に置き換えたセレンカルボニル化合物に関する研究は、近年のヘテロ元素化学の重要性と相まって活発に行われるようになってきているが、チオカルボニル化合物と比べまだ十分になされていないのが現状である¹⁾。それらの中で、アルデヒド同族体のセレンアルデヒドにおける炭素とセレンの二重結合は、その結合間距離が長いことと π 電子の重なりが小さいため、著しく不安定であると言われている^{2,3)}。しかしながら、逆の見方をすればセレンアルデ

ヒドは潜在的に高い反応性を持っており、有機合成における有用な鍵中間体として利用されることが期待される。最近、DFT 計算によるセレンアルデヒドの Diels-Alder 反応における理論的研究が報告され、その環化付加反応はセレンアルデヒドの LUMO とジエンの HOMO が関与する協奏的な遷移状態を経て進行することが述べられている⁴⁾。従って、セレンアルデヒドはジエノフィル性が極めて高い化合物であり、様々な官能基を有する共役ジエン類との環化付加反応により、セレン原子を含む複素環化合物の新しい合成ルートが期待できる。

筆者らはこれまで、カルボニル基を一段階でセレンカルボニル基に変換できるセレン化試薬として、ビス(ジメチルアルミニウム)セレニドを合成し⁵⁾、これを用いた様々なセレンカルボニル化合物の合成およびそれらと共役ジエン類との環化付加反応について報告してきた^{6,7)}。しかしながら、このセレン化試薬はルイス酸性の強いアルミニウム化合物を使用しているため、酸素や窒素原子を含む共役ジエン類を直接反応系中に用いることができないという問題点があった。酸素や窒素原子上の非共有

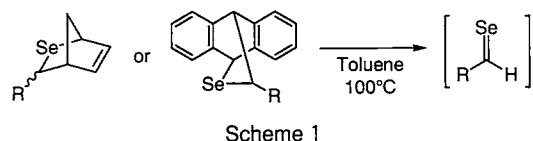
* 金沢大学大学院自然科学研究科機能開発科学専攻
(920-8667 金沢市小立野 2-40-20)

* Department of Applied Science, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University
(2-40-20 Kodatsuno, Kanazawa 920-8667, Japan)

電子対がアルミニウムに配位してしまうためである。そこで、これらの反応を効率よく進行させるため、中性条件下でのセレンアルデヒドの生成法が必要となった。一般に Diels-Alder 反応は可逆反応であるため⁸⁾、セレンアルデヒドを共役ジエン類により一旦捕捉し単離した後、その環化付加体の熱分解による逆 Diels-Alder 反応によってセレンアルデヒドを再生することを検討した。本稿では筆者らの行った研究結果を中心に、この手法により発生させたセレンアルデヒドと酸素や窒素原子を含む共役ジエン類との反応について紹介する。

1. 安定なセレンアルデヒド前駆体の合成とその逆 Diels-Alder 反応

イソプレンや 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンのような鎖状 1,3-ジエンとセレンアルデヒドとの [4+2] 環化付加体は 160 °C に加熱しても逆 Diels-Alder 反応は全く進行しなかった。これに対し、環状ジエンであるシクロペンタジエンおよびアントラセン⁹⁾との環化付加体はトルエン中 100 °C 程度の加熱で容易に逆 Diels-Alder 反応が進行した(スキーム 1)。



シクロペンタジエンとの環化付加体を用いていくつかのジエン共存下種々検討した結果、次の 2 つの問題点があることが明らかとなった。1 つは、この環化付加体はほとんどの場合粘性の高い液体であり、秤量および反応容器への移動など取り扱いが困難なため、収率等にロスが生じてしまう点である。もう 1 つは、逆 Diels-Alder 反応によりセレンアルデヒドの再生と同時にシクロペンタジエンも生成し、これが 4π ジエンとして作用すれば再び元の環化付加体へ戻るだけであるが、2π 系のジエノフィルとして挙動すると、ジエンに対しセレンアルデヒドと競争反応を起こして、目的生成物の収率低下の原因となった。

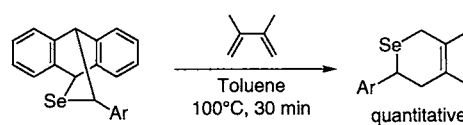
一方、アントラセンとの環化付加体(1)はほとんどの場合 100 °C 以上の融点をもつ固体であり、冷ヘキサンで洗浄するかあるいは再結晶により容易に精製することができた(表 1)。また、室温下極めて安定な化合物であり、長期間の保存も可能である。さらに、芳香族置換基をもつ 1 のトルエン溶液に 2 当量の 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを加え、30 分間加熱還流させた後、溶媒等の低沸点留分を除去し残留混合物の ¹H NMR を測定した結果、1 のシグナルは完全に消失し、セレンアルデヒドと 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとの環化付加体およ

びアントラセンのシグナルのみが観測された。従って、この条件下で逆 Diels-Alder 反応が極めて効率よく進行し、ほぼ定量的にセレンアルデヒドが系中に発生していることを示しており(スキーム 2)、1 はセレンアルデヒドの極めて優れた安定な前駆体であると言える。一方、脂肪族置換基を有する 1 の場合は 140 °C 以上の熱で同様に逆 Diels-Alder 反応が効率よく進行した。

Table 1 [4+2] Cycloaddition of selenoaldehydes with anthracene.

R	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	M.p. (°C)
Ph	4.0	85	134-135
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	4.0	66	120-121
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	4.0	96	142-143
<i>p</i> -MeSC ₆ H ₄	4.0	73	144-145
<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	4.0	90	157-158
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	4.0	91	116-117
<i>n</i> -Pr	6.0	60	106-108
PhCH ₂ CH ₂	6.0	40	140-142

a) Isolated yield.



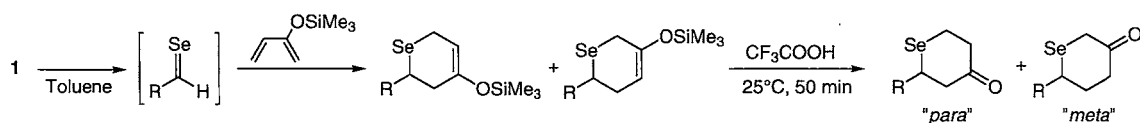
2. セレンアルデヒドと酸素官能基を側鎖にもつ 1,3-ブタジエン類との反応

2.1 2-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエンとの反応

1 と 2-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエンとのトルエン溶液を 110 °C あるいは 160 °C で加熱した後、室温でトリフルオロ酢酸を加え、加水分解による脱シリル化を行いカルボニル基に変換した。種々の置換基について反応を行った結果、いずれも高収率でセレンシクロヘキサノンが 2 つの位置異性体の混合物として生成した(表 2)。すなわち、セレン原子とカルボニル基が“*para*”タイプに置換したものと“*meta*”タイプに置換したものである。

R が芳香族置換基の場合この位置異性体の割合は、*para* 位置置換基の電子的な特性が影響を及ぼしている。電子求引性のシアノ基の場合“*meta*”タイプの割合が優先したが、電子供与性のメトキシ基の場合は“*para*”タイプが優先し、電子求引性の大きい置換基から電子供与性置換基へと順に“*para*”タイプの生成物の割合が増加している。一方、電子供与性のアルキル置換基の場合 160 °C の反応温度で効率よく生成物が得られ、その位置異性体

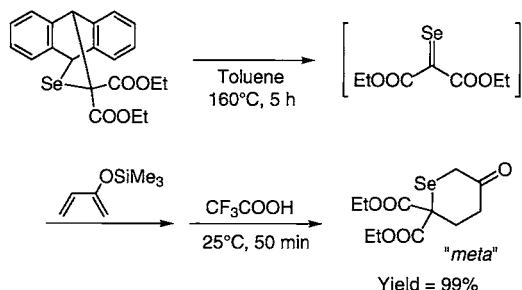
Table 2 Reaction of selenoaldehydes with 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene.



R	Temp. (°C)	Time (h)	Total yield (%) ^{a)}	"para" : "meta" ^{b)}
<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	110	5.0	89	41 : 59
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	110	5.0	83	49 : 51
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	160	3.0	93	50 : 50
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	110	5.0	88	58 : 42
<i>p</i> -MeSC ₆ H ₄	110	5.0	89	58 : 42
Ph	110	5.0	87	60 : 40
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	110	4.0	80	64 : 36
<i>n</i> -Pr	160	5.0	85	77 : 23

a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

比は 77 : 23 と "para" タイプの生成物がより優先し、上記の芳香族置換基の傾向と一致した。逆に電子求引性のエチルエステル基を 2 つ有するセレンケトンと 2-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエンとの 160 °C での反応は、"meta" タイプの環化付加体を完全な位置選択性でしかも定量的に与えた(スキーム 3)。



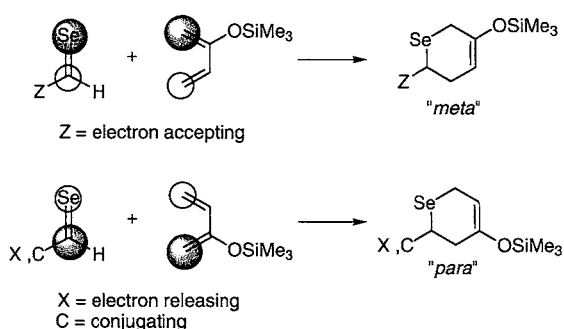
Scheme 3

セレンアルデヒドの環化付加反応の位置選択性に関する分子軌道計算によると、セレンアルデヒドの置換基が電子求引性基の場合はセレン上の軌道係数が大きくなり、"meta" タイプの付加体が優先し、一方、芳香族などの共役系や電子供与性基の場合には "para" タイプの付加体が優先することが報告されている(スキーム 4)¹⁰⁾。上記反応で得られた結果はこれらの軌道係数からの予測と一致した。

上記の環化付加反応で得られた化合物は、環内にセレン原子を含む 6 員環ケトンであり、それらの金属水素化物還元のアステレオ選択性に興味もたれる。一般にシクロヘキサノンのヒドリド還元はアキシャル攻撃が優先するが¹¹⁾、興味深いことに 3 位にセレン原子をもつ 3-セレンシクロヘキサノンの同様の還元では、エクアトリアル攻撃が 90% 近くの割合で優先することが友田らにより報告されている¹²⁾。

2.2 Danishefsky ジエンとの反応

次に Danishefsky ジエンを用い、1 の逆 Diels-Alder 反応で生成させたセレンアルデヒドとの反応後、室温で



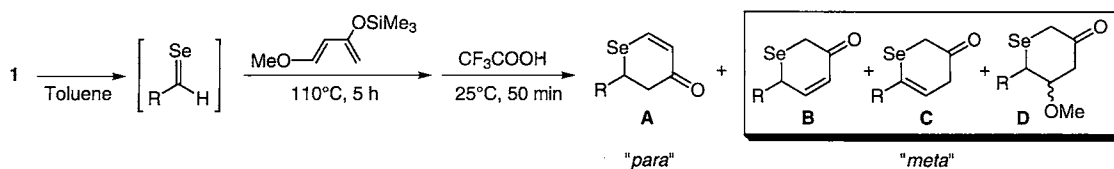
Scheme 4

トリフルオロ酢酸による脱シリル化の結果、4 種類(A-D)の生成物が得られた(表 3)¹³⁾。そのうちの 3 つはセレン原子とカルボニル基が "meta" タイプの化合物であり、これらは同一の中間体から生成したと考えられる。従って、この環化付加反応の位置選択性は A : (B+C+D) の割合とみなすことができる。置換基 R が電子求引性の *p*-シアノフェニル基の場合、"meta" タイプが優先し、電子供与性のメトキシ基が置換した場合には "para" タイプが大きく優先した。この傾向は 2-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエンとの反応結果と同様であるが、その置換基の電子的な影響はかなり大きなものであった。

2.3 1,4-ジアセトキシ-1,3-ブタジエンとの反応

対称ジエンである *trans, trans*-1,4-ジアセトキシ-1,3-ブタジエン¹⁴⁾とセレンアルデヒドとの反応も良好な収率で対応する [4+2] 環化付加体を与えた¹³⁾。この場合エンド付加に対応するシス体が優先して生成した。得られた化合物はモノセレンアセタール部位を有しており、構造および反応性の面で興味を持たれる。そこで、置換基 R がメトキシカルボニル基の化合物に対し、環内の二重結合を四酸化オスミウムで酸化しシス-1,2-ジヒドロキシル化を行った後、ピリジン中還流下でアセトキシ基の脱離を起こさせ、セレン原子を環内に含む不飽和 6 員環化合物に変換した(スキーム 5)¹⁵⁾。この化合物はラセミ

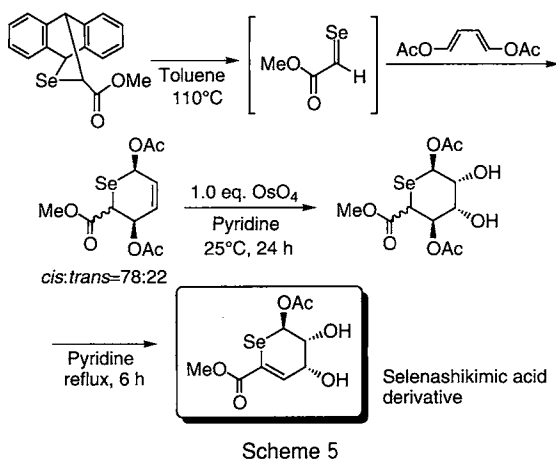
Table 3 Reaction of selenoaldehydes with Danishefsky diene.



R	Total yield (%) ^{a)}	"para" : "meta" (B : C : D (trans : cis)) ^{b)}
<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	87	30 : 70 (10 : 3 : 57 (26 : 74))
Ph	75	71 : 29 (10 : 0 : 19 (49 : 51))
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	72	86 : 14 (4 : 0 : 10 (24 : 76))

a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

体ではあるが、Selenashikimic acid 誘導体の初めての合成例であり、現在他の誘導体の合成等を検討中である。このように、本手法を利用することにより環の内部にセレン原子を含むセレン糖関連化合物の合成が達成できるものと考えられる¹⁶⁾。



Scheme 5

3. セレノアルデヒドと2-アルコキシフラン誘導体との反応

フラン化合物は酸素原子を含む環状共役ジエンとして環化付加反応に幅広く利用されている¹⁷⁾。しかしながら、シクロペンタジエンに比べ反応性が低く、高温やルイス酸等の添加物が必要となる場合が多い。実際、セレノアルデヒドと無置換フランあるいはアルキル基やアリール基の置換したフラン誘導体との反応を試みたが、環化付加反応は全く進行しなかった。一方、フラン環の2位に電子供与性のアルコキシ基が置換すると、HOMOのエネルギー準位が高くなり、環化付加反応に対する反応性が增大することが知られている^{17,18)}。そこで、酸素官能基を有する共役ジエンに対するセレノアルデヒドの反応性をより明らかにする目的で、1の逆Diels-Alder反応を利用し、2-アルコキシフラン誘導体との反応を検討した。

3.1 2-メトキシフランとの反応¹⁹⁾

1と2-メトキシフランをトルエン中2-3時間加熱し

た結果、予期したDiels-Alder環化付加体は得られず、単体セレンの析出を伴い、ペンタ-2,4-ジエン酸メチルエステル²⁰⁾がジエン部位の4種類の幾何異性体混合物として高収率で得られた(表4)。芳香族置換基の場合、反応温度が90℃では2*Z*, 4*E*体が70-80%、160℃では2*E*, 4*E*体がほぼ90%の割合で生成した。異性体割合に対するベンゼン環のパラ位置置換基の電子的な影響はほとんど観測されなかった。一方、脂肪族置換基をもつ1は逆Diels-Alder反応が起こるのに140℃以上の熱が必要であるため、160℃での反応の結果、2*E*:2*Z*が60:40となり、芳香族置換基の割合とやや異なった。

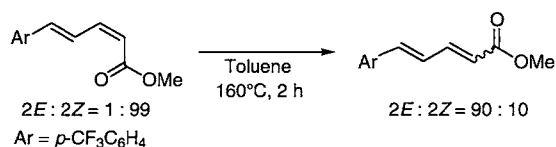
Table 4 Reaction of selenoaldehydes with 2-methoxyfuran.

R	Temp. (°C)	Yield (%) ^{a)}	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>):(2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>):(2 <i>Z</i> ,4 <i>E</i>):(2 <i>Z</i> ,4 <i>Z</i>) ^{b)}
Ph	90	88	11 : 1 : 78 : 10
Ph	160	87	88 : 3 : 8 : 1
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	90	91	18 : 3 : 67 : 12
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	160	98	89 : 4 : 6 : 1
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	90	91	18 : 2 : 72 : 8
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	160	91	88 : 2 : 10 : 0
PhCH ₂ CH ₂	160	95	51 : 10 : 36 : 3
<i>n</i> -Pr	160	65	50 : 9 : 39 : 2

a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

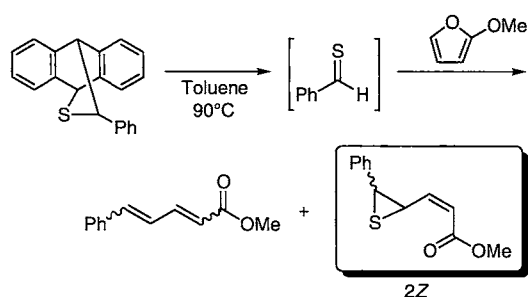
この反応温度による異性体割合の違いを明らかにする目的で、ほぼ純粋な2*Z*体のエステルをトルエン中160℃で2時間加熱した結果、2*E*:2*Z* = 90:10となり2*E*体への異性化が明らかとなった(スキーム6)。従って、セレノアルデヒドと2-メトキシフランとの反応では、まず2*Z*体が速度論的に生成した後、反応系中で熱異性化を起こし、熱力学的に安定な2*E*体を与えたものと考えられる。

上記反応でセレンの脱離がどの段階で起こるのかを明らかにするため、同族のイオウ化合物を用いトルエン中90℃で反応させた結果、イオウの脱離したジエン酸メチルエステルとともに、イオウを含むチラン化合物が



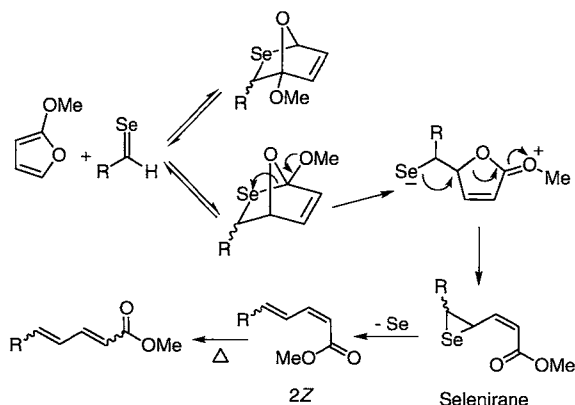
Scheme 6

2種類の異性体混合物として得られた(スキーム7)。チラン化合物の二重結合部分はいずれも 11.2 Hz のカップリング定数をもつシス体であった。また、メジャーな異性体の方はチラン環上のプロトンのビシナルカップリング定数が 4.9 Hz のためトランス体であると推測される²¹⁾。これらの結果より、前述のセレン化合物の反応では3員環のセレンラン中間体²²⁾を経て進行しているものと考えられる。



Scheme 7

本反応は現在のところスキーム8に示すような機構で進行していると考えている。まず、通常の Diels-Alder 反応が起こり、2種類の環化付加体が生成するが、逆反応により相互に変換可能である。このうちオルトエステル構造をもつ異性体の方の炭素-セレン結合が選択的に開裂し、ベタイン中間体を経てセレンアニオンが分子内求核攻撃を起こすと同時に5員環が開き、セレンラン中間体を与える。このセレンラン化合物は熱により容易にセレンを脱離し、2Z体の2,4-ジエン酸メチルエステルを与え、さらに熱異性化により最終的に4種類の異性体混合物が得られたものと考えられる。



Scheme 8

3.2 2-(トリメチルシリロキシ)フランとの反応

一般に、シリロキシ基は加水分解による脱シリル化に

より水酸基の等価体として利用されている。そこで1を用い、セレンアルデヒドと2-(トリメチルシリロキシ)フランとの反応を行った結果、上記の2-メトキシフランとの反応と同様、単体セレンの析出が起こり、ペンタ-2,4-ジエン酸誘導体が4種類の異性体混合物として高収率で得られた(表5)。この場合、反応温度による異性体割合の傾向は2-メトキシフランとほぼ同様であった。

Table 5 Reaction of selenoaldehydes with 2-(trimethylsilyloxy) furan.

R	Temp. (°C)	Yield (%) ^{a)}	(2E,4E):(2E,4Z):(2Z,4E):(2Z,4Z) ^{b)}
Ph	90	73	53 : 3 : 40 : 4
Ph	160	86	98 : 1 : 1 : 0
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	90	83	4 : 1 : 86 : 9
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	160	88	75 : 16 : 6 : 3
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	90	89	10 : 2 : 75 : 13
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	160	91	71 : 1 : 28 : 0
<i>n</i> -Pr	160	75	54 : 9 : 34 : 3

a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

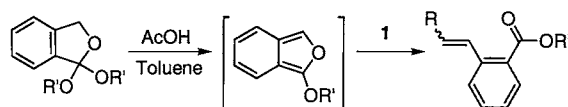
3.3 1-アルコキシイソベンゾフランとの反応²³⁾

セレンアルデヒドと1-メトキシおよび1-エトキシイソベンゾフランとの反応結果を表6に示す。これらのイソベンゾフランとセレンアルデヒドはともに不安定であるため、1,1-ジメトキシあるいはジエトキシフタランに酢酸を添加し、1とともに加熱することで系中に両化合物を同時に発生させた²⁴⁾。得られた化合物はセレンを含まない*o*-アルケニル安息香酸エステルの2種類の異性体混合物であった。反応温度や置換基を変化させて反応を行ったが、いずれの場合も異性体割合に大きな差は見られず、高収率でトランス体を70-80%の割合で優先して与えた。生成したトランス体とシス体それぞれをトルエン中160°Cに加熱したが、二重結合部位の異性化は全く観測されなかった。従って、表6の異性体割合は反応における立体選択性を示していると言える。また、同族のチオアルデヒドを用いた90°Cでの反応では、上述の2-メトキシフランと同様チラン化合物を与えたが、これを160°Cに加熱すると単体イオウを脱離し、*o*-アルケニル安息香酸エステルに変換された。

4. セレンアルデヒドと5-アルコキシオキサゾール類との反応

5-アルコキシオキサゾールは上述の2-メトキシフランの4位炭素を窒素原子に置き換えた化合物に相当し、環状2-アザジエンである。一般に、5-アルコキシオキサゾールとオレフィンやアセチレン化合物との反応は[4+2]環化付加中間体を経て、ピリジンやフラン誘導体

Table 6 Reaction of selenoaldehydes with 1-alkoxyisobenzofurans.



R	R'	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	trans : cis ^{b)}
Ph	Me	90	3.0	70	84 : 16
Ph	Me	160	2.0	91	84 : 16
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	160	2.0	90	88 : 12
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	160	2.0	88	85 : 15
<i>p</i> -MeSC ₆ H ₄	Me	160	2.0	77	84 : 16
<i>n</i> -Pr	Me	160	3.0	76	71 : 29
Ph	Et	90	3.0	72	82 : 18
Ph	Et	160	2.0	86	80 : 20
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	90	3.0	60	69 : 31
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	160	2.0	90	69 : 31
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Et	90	3.0	62	83 : 17
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Et	160	2.0	89	83 : 17
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Et	160	2.0	84	76 : 24
<i>p</i> -MeSC ₆ H ₄	Et	160	2.0	77	80 : 20
<i>n</i> -Pr	Et	160	3.0	83	68 : 32
PhCH ₂ CH ₂	Et	160	3.0	96	68 : 32

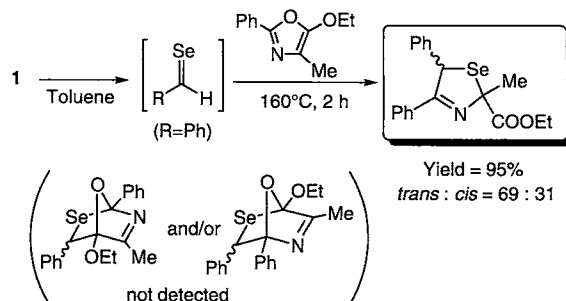
a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

を与えることが知られている²⁵⁾。一方、井畑らは TCNE のような電子求引基の置換したオレフィンやニトロソベンゼン、カルボニル化合物との反応はオキサゾール環の開環を伴い、形式的な[3+2]環化付加体を位置選択的に与えることを報告している²⁶⁾。さらに、Vedejs らはチオアルデヒドと 5-アルコキシオキサゾール類との反応を行い、イオウと窒素原子を含む 3-チアゾリン誘導体が位置選択的に得られることを報告した²⁷⁾。以上のように 5-アルコキシオキサゾールはヘテロ原子を含む二重結合と容易に反応し、興味ある結果が数多く得られている。

そこでまず、フェニル基の置換した 1 と 5-エトキシ-4-メチル-2-フェニルオキサゾールをトルエン中 160 °C で 2 時間加熱攪拌した後、生成物をシリカゲルのカラムクロマトにより分離した結果、得られた化合物は Diels-Alder 型環化付加体ではなく、3-セレナゾリン骨格を有する化合物であり、69 : 31 のジアステレオマー混合物として収率 95% で生成した(スキーム 9)。IR スペクトルにおいて 1735 cm⁻¹ にエステルカルボニル基に由来する吸収が認められ、またマスマスペクトルでは分子イオンピークが 373 であった。

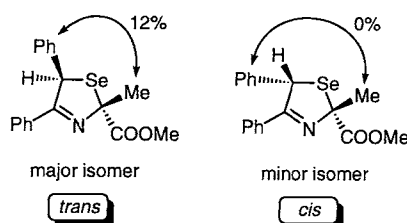
得られた 3-セレナゾリンの立体化学について ¹H NMR の NOE 測定を行った結果、メジャー異性体においてフェニル基とメチル基の間で NOE が観測された(スキーム 10)。一方、マイナー生成物の同様の測定では NOE は全く観測されなかった。従って、フェニル基とエステル基の位置関係でこれらの化合物を表すと、メ

ジャー異性体はトランス体であり、マイナー異性体はシス体であると帰属された。



Scheme 9

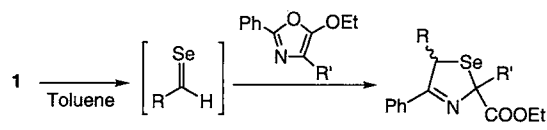
noe measurement



Scheme 10

1 の置換基を種々変えて 2 種類の 5-エトキシオキサゾールと 160 °C で反応させた結果、いずれの場合もオキサゾール環の切断とともに骨格の組み替えが起こり、セレン原子と窒素原子とともに環内に含む 3-セレナゾリン誘導体が、トランス体優先の異性体混合物として良好な収率で得られた(表 7)²⁸⁾。フェニル基上のパラ位置置換基の電子的効果は、収率および異性体割合にほとんど影響を与えなかった。

Table 7 Reaction of selenoaldehydes with 5-alkoxyoxazoles.

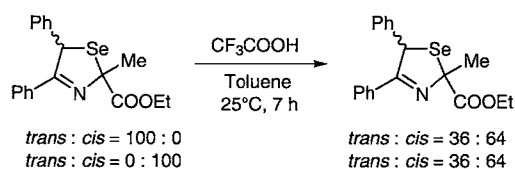


R	R'	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	trans : cis ^{b)}
Ph	Me	90	4.0	65	85 : 15
Ph	Me	160	2.0	95	69 : 31
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	160	2.0	91	70 : 30
<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	Me	160	2.0	88	78 : 22
PhCH ₂ CH ₂	Me	160	3.0	96	69 : 31
<i>n</i> -Pr	Me	160	3.0	67	67 : 33
<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	H	160	2.0	95	71 : 29
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	160	2.0	88	69 : 31
PhCH ₂ CH ₂	H	160	3.0	91	80 : 20

a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

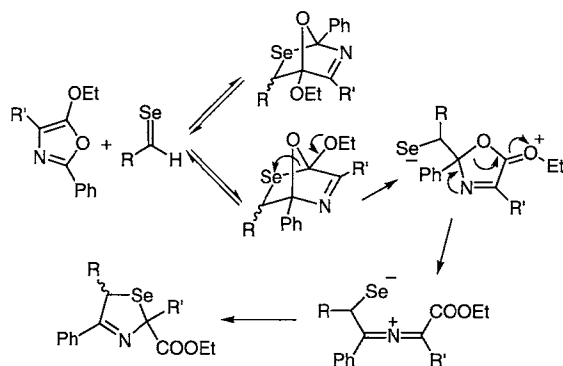
3-セレナゾリン誘導体は重クロロホルム中で一晩放置すると、ジアステレオマー割合に変化が生じ、酸性条件下で異性化することが示唆された。単離精製した 3-セレナゾリン化合物のシス体とトランス体それぞれに対し、トルエン中室温でトリフルオロ酢酸を加え 7 時間攪

拌した結果、いずれの異性体からもトランス：シス = 36：64 の割合の混合物を与えた(スキーム 11)。このことは酸性条件下で異性化が進行し、その平衡値が 36：64 のシス体優先であることを示している。



Scheme 11

セレンアルデヒドと 5-アルコキシオキサゾールとの反応機構はいくつかのルートが考えられるが、可能なルートとして上述の 2-メトキシフランの場合と同様、セレンアルデヒドとオキサゾールとの協奏的な [4+2] Diels-Alder 反応により 2 つの位置異性体が生成し、それらは加熱条件下で相互に変換可能である。オルトエステル構造をもつ異性体の炭素-セレン結合が選択的に開裂し、ベタイン中間体を与える。ここで 2-メトキシフランの場合とは異なり、不安定なセレンラン中間体を与えるよりも環内の窒素原子上の非共有電子対の流れ込みによる 5 員環の開環が優先的に起こり、さらにセレンアニオン部位の分子内求核攻撃により 3-セレンアゾリン誘導体を与えたものと考えられる(スキーム 12)。



Scheme 12

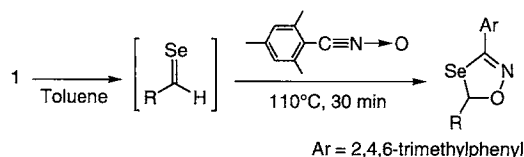
5. セレンアルデヒドとニトリルオキシドおよびニトリルイミンとの [3+2] 環化付加反応

セレンアルデヒドと共役ジエン類との Diels-Alder 反応はこれまで数多く報告されているが¹⁾、1,3-双極子との [3+2] 環化付加反応に関しては筆者の知るかぎり報告例はわずかしかない^{3c, 10b)}。本研究では 1 の逆 Diels-Alder 反応を利用し、ニトリルオキシドおよびニトリルイミンとの反応を試みた。

芳香族置換基をもつ 1 と 2,4,6-トリメチルベンズニトリル *N*-オキシドとをトルエン中 110 °C で 30 分間加熱した結果、対応するセレンアルデヒドとニトリルオキシドとの [3+2] 環化付加体が安定な化合物として良好な

収率で得られた(表 8)。いずれのマススペクトルにおいても、分子イオンピークから対応するアルデヒド分子を脱離したフラグメントピークが、セレンを 1 つ含む同位体パターンとして表れており、このことは炭素と酸素原子の結合をもつ生成物であることを示している。従って、この [3+2] 環化付加反応は位置選択的に進行し、1,4,2-オキサセレンアゾールが生成したことになる。残念ながら、脂肪族置換基をもつセレンアルデヒドとニトリルオキシドとの反応では目的の環化付加体は得られなかった。

Table 8 [3+2] Cycloaddition of selenoaldehydes with 2,4,6-trimethylbenzonitrile oxide.



R	Yield (%) ^{a)}
Ph	85
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	74
1-Naphthyl	96
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	85
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	65

a) Isolated yield.

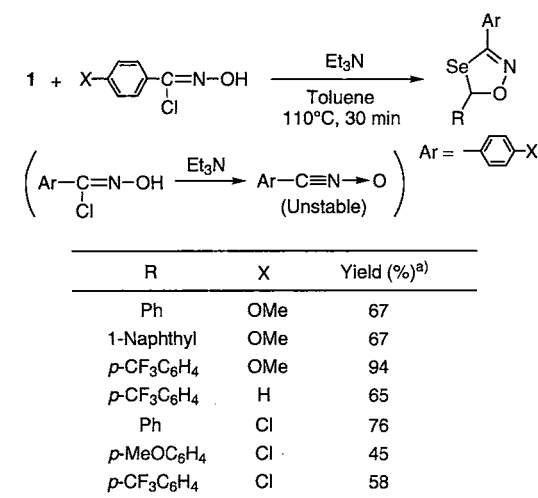
不安定なニトリルオキシドとしていくつかのパラ置換ベンズニトリルオキシドを用い、種々の芳香族セレンアルデヒドとの反応を行った。すなわち、1 とヒドロキシモイルクロリドとのトルエン溶液にトリエチルアミンを加え 110 °C で 30 分間加熱し、系中に対応するニトリルオキシドとセレンアルデヒドを同時に発生させた²⁹⁾。結果を表 9 に示す。いずれの場合も良好な収率で目的の [3+2] 環化付加体を位置選択的に与えた³⁰⁾。

さらに、*N*-フェニルヒドラゾノイルクロリドとトリエチルアミンから系中で対応するニトリルイミンを生成させ、セレンアルデヒドとの反応を行った結果、良好な収率で 1,3,4-セレンアゾール誘導体が上述のニトリルオキシドの場合と同様に位置選択的に得られた(表 10)³⁰⁾。

おわりに

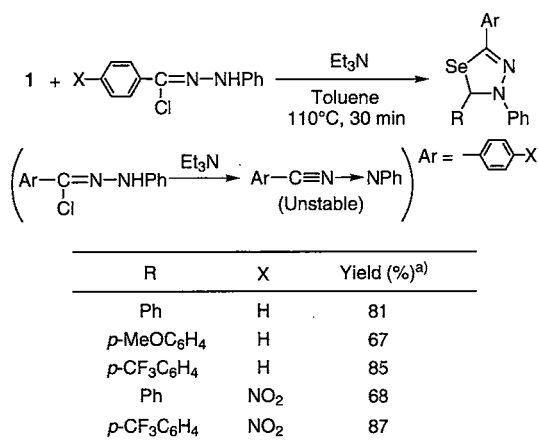
以上のように、本研究で出発原料として用いたアントラセンとの環化付加体 1 はいずれも安定な固体であり、加熱による逆 Diels-Alder 反応により、中性条件下対応するセレンアルデヒドをほぼ定量的に生成できるため、酸素および窒素原子を含む共役ジエン類や 1,3-双極子との反応が効率よく進行した。反応後副生するアントラセン自身は目的の環化付加反応を妨害することなく、また最終的にはカラムクロマトにより容易に生成物と分離

Table 9 [3+2] Cycloaddition of selenoaldehydes with nitrile oxides.



a) Isolated yield.

Table 10 [3+2] Cycloaddition of selenoaldehydes with nitrile imines.



a) Isolated yield.

可能である。そのため、本稿で示したいずれの反応も収率よく生成物を与えたものと思われる。今後はさらにこの手法を用いて様々なエノフィルとの反応を検討し、セレンアルデヒドのジエノフィルとしての反応性をより明らかにしたいと考えている。

最後に、本研究を遂行するにあたり、様々な助言と暖かい励ましをいただき、またこのような研究を自由にさせていただきました金沢大学工学部の中島正名名誉教授に深く感謝いたします。また、これらの研究は日夜精力的に実験を遂行してくれた数多くの学生諸君の努力の賜物であり、ここに改めて厚く感謝の意を表します。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金の助成を受けたものであり、ここに感謝いたします。

(2003年2月10日受理)

文 献

- 1) (a) C. Paulmier, "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis" ed. by J. E. Baldwin, Pergamon Press,

Oxford, 1986, p 58; (b) F. S. Guziec, Jr., "Organoselenium Chemistry" ed. by D. Liotta, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1987, p 277; (c) F. S. Guziec, Jr., "The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds" ed. by S. Patai, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1987, Vol. 2, p 215; (d) F. S. Guziec, Jr., "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" ed. by G. Pattenden, Pergamon, Oxford, 1995, Vol. 3, p 381; (e) T. Murai, S. Kato, "Topics in Current Chemistry (Organoselenium Chemistry)" ed. by T. Wirth, Springer, Berlin, 2000, Vol. 208, p 177

- 2) セレノアルデヒドの総説: (a) 岡崎廉治, 有合成, 46, 1149 (1988); (b) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Pol. J. Chem.*, 72, 971 (1998)
- 3) セレノアルデヒドの合成に関する最近の文献: (a) H. Fischer, C. Kalbas, R. Stumpf, *Chem. Ber.*, 129, 1169 (1996); (b) K. Shimada, N. Jin, M. Kawaguchi, K. Dobashi, Y. Nagano, M. Fujimura, E. Kudoh, T. Kai, N. Saito, J. Masuda, M. Iwaya, H. Fujisawa, S. Aoyagi, Y. Takikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 70, 197 (1997); (c) N. Takeda, N. Tokitoh, R. Okazaki, *Tetrahedron*, 53, 12167 (1997); (d) P. Bhattacharyya, J. D. Woollins, *Tetrahedron Lett.*, 42, 5949 (2001)
- 4) (a) S. M. Bachrach, S. Jiang, *J. Org. Chem.*, 64, 8248 (1999); (b) H.-Y. Liao, M.-D. Su, S.-Y. Chu, *Chem. Phys.*, 261, 275 (2000); (c) G. Orlova, J. D. Goddard, *J. Org. Chem.*, 66, 4026 (2001)
- 5) 千木昌人, 須賀操平, 有合成, 48, 1064 (1990)
- 6) 千木昌人, 中島正, 有合成, 53, 678 (1995)
- 7) M. Segi, T. Nakajima, S. Suga, S. Murai, I. Ryu, A. Ogawa, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1976 (1988); (b) M. Segi, T. Koyama, T. Nakajima, S. Suga, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, 30, 2095 (1989); (c) M. Segi, T. Koyama, Y. Takata, T. Nakajima, S. Suga, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8749 (1989); (d) M. Segi, A. Kojima, T. Nakajima, S. Suga, *Synlett*, 1991, 105; (e) M. Segi, M. Kato, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, 32, 7427 (1991); (f) G. M. Li, M. Segi, T. Nakajima, *ibid.*, 33, 3515 (1992); (g) M. Segi, T. Takahashi, H. Ichinose, G. M. Li, T. Nakajima, *ibid.*, 33, 7865 (1992); (h) G. M. Li, R. A. Zingaro, M. Segi, J. H. Reibenspies, T. Nakajima, *Organometallics*, 16, 756 (1997); (i) G. M. Li, S. Niu, M. Segi, R. A. Zingaro, H. Yamamoto, K. Watanabe, T. Nakajima, M. B. Hall, *J. Org. Chem.*, 64, 1565 (1999)
- 8) D. L. Boger, S. N. Weinreb, "Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis", Academic Press, Inc., London, 1987, p 120
- 9) F. Fringuelli, A. Taticchi, "Dienes in the Diels-Alder Reaction", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1990, p 262
- 10) (a) P. T. Meinke, G. A. Krafft, *Tetrahedron Lett.*, 28, 5121 (1987); (b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 8671 (1988)
- 11) 金子主税, 佐藤雅之, 永嶋信也, 栗本歩, 化学, 48, 338 (1993)
- 12) (a) S. Tomoda, J. Zhang, D. Kaneno, M. Segi, A. Zhou, *Tetrahedron Lett.*, 41, 4597 (2000); (b) S. Tomoda, *Chem. Rev.*, 99, 1243 (1999); (c) 友田修司, 金野大助, 有合成, 59, 219 (2001)
- 13) M. Segi, H. Yamamoto, T. Hori, T. Nakajima, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 136, 137&138, 599 (1998)
- 14) R. M. Carlson, R. K. Hill, *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, 1988, 196
- 15) M. Segi, H. Yamamoto, unpublished results
- 16) (a) M. A. Lucas, O. T. K. Nguyen, C. H. Schiesser, S.-L. Zheng, *Tetrahedron*, 56, 3995 (2000); (b) M. W. Carland, R. L. Martin, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.*, 42, 4737 (2001)
- 17) C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron*, 53, 14179 (1997)
- 18) (a) O. Arjona, F. Iradier, R. M. Manas, J. Plumet, X. Grabuleda, C. Jaime, *Tetrahedron*, 54, 9095 (1998); (b) A. De la Hoz, A. Diaz-Ortiz, J. M. Fraile, M. V. Gomez, J. A. Mayoral, A. Moreno, A. Saiz, E. Vazquez, *Synlett*, 2001, 753; (c) T. Takahashi, Y. Yamakoshi, K. Okayama, J. Yamada, W. Y. Ge, T.

- Koizumi, *Heterocycles*, 56, 209 (2002)
- 19) A. Zhou, M. Segi, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, 44, 1179 (2003)
- 20) ペンタ-2,4-ジエン酸エステル誘導体の合成に関する最近の文献: (a) R. Giovannini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.*, 39, 5827 (1998); (b) D. Naskar, S. Roy, *Tetrahedron*, 56, 1369 (2000); (c) X. Wei, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, 65, 616 (2000)
- 21) E. Pretsch, P. Buhlmann, C. Afolter, "Structure Determination of Organic Compounds", Springer, Berlin, 2000, p 214
- 22) (a) W. Ando, Y. Kumamoto, N. Tokitoh, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2867 (1987); (b) S. Watanabe, T. Kawashima, R. Okazaki, *Chem. Lett.*, 1994, 1289
- 23) A. Zhou, M. Segi, T. Nakajima, unpublished results
- 24) (a) L. Contreras, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.*, 58, 2573 (1980); (b) M. A. Makhlof, B. Rickborn, *J. Org. Chem.*, 46, 2734 (1981)
- 25) (a) H. C. Van der Plas, "Ring Transformation of Heterocycles", Academic Press, London, 1973, Vol. 1, p 314; (b) I. J. Turchi, M. J. S. Dewar, *Chem. Rev.*, 75, 389 (1975)
- 26) (a) T. Ibata, Y. Isogami, S. Nakano, H. Tamura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1692; (b) T. Ibata, Y. Isogami, H. Nakawa, H. Tamura, H. Suga, X. Shi, H. Fujieda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 1771 (1992); (c) H. Suga, K. Ikai, T. Ibata, *J. Org. Chem.*, 64, 7040 (1999); (d) H. Suga, X. Shi, T. Ibata, A. Kakehi, *Heterocycles*, 55, 1711 (2001)
- 27) E. Vedejs, S. Fields, *J. Org. Chem.*, 53, 4663 (1988)
- 28) N. Ueda, A. Zhou, M. Segi, T. Nakajima, unpublished results
- 29) K. B. G. Torrsell, "Nitrile Oxides, Nitrons, and Nitronates in Organic Synthesis", VCH Publishers, Inc., New York, 1988, p 55
- 30) M. Segi, M. Kojima, K. Tanno, T. Nakajima, 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Abstract Part 2, ORGN, 1606 (2000)

PROFILE



千木昌人 金沢大学大学院自然科学研究科・助教 工学博士
 [経歴] 1980年金沢大学大学院工学研究科修士課程修了。同年金沢大学工学部助手, 1990年金沢大学工学部講師, 1993-94年米国カリフォルニア大学サンタバーバラ校化学科博士研究員 (B. H. Lipshutz 教授), 1995年金沢大学工学部助教授, 2002年より現職。
 [専門] 有機合成化学, 有機ヘテロ元素化学。
 [連絡先] e-mail: segi@t.kanazawa-u.ac.jp