

セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について (1)

三重結合への付加環化反応

指 田 春 喜

On the Synthetic Study of Selenium- and Tellurium-Containing Heterocycles (1)

Cycloaddition Concerning with a Triple Bond

Haruki Sashida

セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について (1) 三重結合への付加環化反応

指田 春喜*

On the Synthetic Study of Selenium- and Tellurium-Containing Heterocycles (1) Cycloaddition Concerning with a Triple Bond

Haruki Sashida*

Received November 21, 2012

Abstract

The author's advances from 1990 until now concerning the synthesis of heterocycles containing elemental selenium, tellurium and others based on the intramolecular cyclization of telluroles, selenols and related compounds to a triple bond as the synthetic strategy are reviewed.

Contents

1. はじめに
2. 3-ベンゾテルレピン類
3. 1-ベンゾテルレピン類および1-ベンゾセレネピン類
4. 他のヘテロ原子を含む6および7員複素環
- 4.1. 1-ベンゾチエピン類
- 4.2. 1-ベンゾスタネピン類
- 4.3. (*E*)-2-メチリデンシクロクロメン類
5. 5-endo-dig mode 環化反応
- 5.1. ベンゾ[*b*]-テルロフェン類, -セレノフェン類および-チオフェン類
- 5.2. [1]ベンゾテルロ[3,2-*b*][1]ベンゾテルロフェン関連化合物
6. カルボン酸誘導体の環化反応
- 6.1. (*Z*)-2-メチリデン-テルロフタリド類および-セレノフタリド類
- 6.2. イソクマリン類およびフタリド類
- 6.3. イソキノロン類
7. テルロクロモン類およびセレノクロモン類
8. 1,5-ベンゾテルラアゼピン類
9. イソテルロクロメン類およびイソセレノクロメン類
10. おわりに

*薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences

1. はじめに

1991年、英国王立化学会の速報誌 *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* に「3-Benzotellurepines: The First Examples of Tellurepines」と題する著者このシリーズ (Studies on Chalcogen-Containing Heterocycles) 最初の論文が掲載された^[1]。これは、テルル (Te) 原子を含む共役系を持つ 7 員複素環が比較的安定に存在することを示す世界で最初の例であり、著者がその後、このテルルという有機化学の教育・研究者でもあまり馴染みのない (なかった)、そして<学部の有機化学の講義ではまず出てこない>この原子などを含む複素環化合物の合成とその機能性解明の研究をその後行っていくことを大きく勇気づけてくれた。

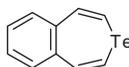


Fig. 1. 3-Benzotellurepine (Sashida, 1991)

1976年4月、北陸大学薬学部 (当時はまだ薬学部のみであった) に奉職し、1984年8月に窒素 (N) 原子を含む複素環化合物の骨格変換に関する研究で学位 (薬学博士) を取得した。その後、当時はまだその風習が残っていたのである。そして、上司の教授も当然のこととして、しばらくは教授の興味を持つ研究テーマのお手伝い、いわゆる“お礼奉公”をした。上記の1991年まで、この間がやや長くなった理由は色々あるが、その1つは、学位取得テーマが完全に終わっていなかったこと、2つ目は“お礼奉公テーマ”に当方のアイデアを組み込むうちに当方以外ではその研究が推進できなくなってしまったこと、そして、3つ目は、本稿の表題であるセレン (Se) やテルル原子を含む複素環化合物の合成研究を公 (おおやけ) にはじめるタイミングを計っていたのである。当然、遅くなった理由として3番目の理由が最も大きい、なかなか上手くいかなかったことに加え、これまでの研究テーマと全く異なる本テーマについては、できれば別の大学・研究機関ではじめたいという思いが強かったのであるが、その経緯についてはここでは触れない。

有機硫黄化学は、現代有機化学の中でももっとも大きく発展した分野のひとつであり、国内外の研究者も多く、その専門学会・会議や専門国際雑誌もいくつかある。これに対して、硫黄 (S) と同属 (16族) であり、周期表で硫黄の下に位置する元素であるセレン、テルルの有機化学は、硫黄と比べるとこれまで大きく遅れをとっていた。さらに複素環化学の舞台にこのセレンおよびテルル元素が登場することはほとんどなく、まったく未開拓の分野であったと言っても過言ではなかった。1980年半ば、国内外の一部の有機硫黄化学者は、硫黄の化学と比較するべくセレン元素をその研究対象として、触手を伸ばしはじめて来ていた。著者は学位論文作成中にヘテロ元素として、窒素に加え、一部硫黄原子を含む複素環合成を行っており、窒素とは大きく異なる硫黄元素の有機化学が気にはなっていた。しかしながら、今からこの分野に一人で入り込むのは遅過ぎるし、あまりに非力であるのを痛感させられていた。さらに、多くの有力な有機硫黄化学者がその研究対象として、周期表の硫黄から下に降りてくるのは時間の問題であり、当方がこれからセレンに手を伸ばしても、直ぐに追いつかれてしまうのは明らかであった。“多勢に無勢で敵うはずがない”ことは明白であった。そこで思いきって、その下のテルルを研究対象にした。国内外の有機硫黄研究者が周期表のセレンの下のテルルを研究対象にするまでにはまだ時間があり、その間に多少でも仕事ができるであろうと考えた訳である。

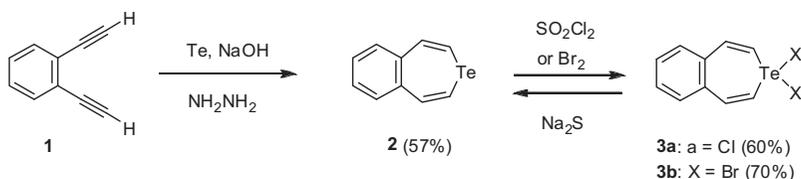
研究に着手するに当たり、Chemical Abstracts、日本薬学会および日本化学会の欧文・日本語両学会誌と両学会の年会要旨集の発行されているすべてのものをチェックした。その結果、それまで国内の有機化学者がテルル原子を含む複素環合成を研究対象にしていないこと、そして、薬学畑の有機化学者がテルルをまったく取り扱った形跡がないことが確認できた。検索手段の発達した昨今では、以上のことはそれ程大変なことではないかもしれないが、1980年代半ば、人知れず、しかも一人でこれを完璧に行うのは結構手数のかかる作業であった。なお余談ながら、周

期表でテルルの下の元素はポロニウム (Po) であり、これは放射性元素である。つまり通常、我々有機化学者の手には負えない。

本稿では標題につき、1990 年ぐらいから約 25 年間にこれまでに著者が行ってきた研究およびその関連事項の主要部を 3 回に分けて概説し、3 回目には、その後の追補・訂正を含める予定である。なお、本稿では、研究内容の紹介だけでなく、これまでの研究論文には通常書かれていないような事柄や失敗談、エピソードなどにも触れてみたい。ちなみに、元素名テルルはラテン語“Tellus (地球)”に由来し、セレンは月を意味するギリシャ語“Selene”にちなんで命名された。

2. 3-ベンゾテルレピン^[1]

上述のように本化合物は、1991 年にその合成に成功したが、その簡単な構造、そして既知化合物から一工程 (市販の購入試薬から三工程) という極めて単純な合成法にもかかわらず、その合成には、実験をはじめてから 1 年半ほどかかってしまった。その間、修士課程に入学間もない大学院生と失敗の連続であった理由は色々あるが、何せテルルという元素を含む有機化合物および無機試薬の取り扱い、安定性 (そんなものが存在するかどうか皆目見当がつかないという次元である) など、指導する当方が何もわからず、関連文献もあまりなく、文字通りの“手探り状態”であった。当然、聞く人も誰も (世界中に) いるはずがない。それより何より、その生成を期待している目的物が空气中、室温で安定に単離できる保証がまったくないのである。そこで、研究開始前から担当大学院生の研究テーマとしてのタイム・リミットは、2 年生の夏休み前と設定していた。その大学院生には文献に沿って原料の σ ジエチニルベンゼン (1) の合成を担当してもらい、当方は目的物 3-ベンゾテルレピン (2) への環化反応を行うべく、試薬・反応条件など検討するのであるが、なかなか原料 (1) ができない。毎週末に行われる実験報告ゼミのときには、当時の教授から“ヤンヤの催促”であり (自分では研究のアイデアは全く出さなくせに結果だけは、すぐ出せと催促するのである)、それがあまり厳しいと大学院生が大学・実験室に来なくなってしまうことが度々あった。そしてその教授は終いには、「全部、サンダ君がやってやればいいじゃないか！○○ (大学院生の氏名) がやるのなんか、待っていたって、できやしないよっ！」などと大学院教育、そっちのけのようなことを平気で言い出す始末であった。それでも 1 年以上かかり、二工程ではあるが、原料の補給にも目途が立ち、タイム・リミット直前、梅雨の晴れ間の 7 月のある日、やっとのことで目的物である 3-ベンゾテルレピン (2) の合成・単離に成功することができた。



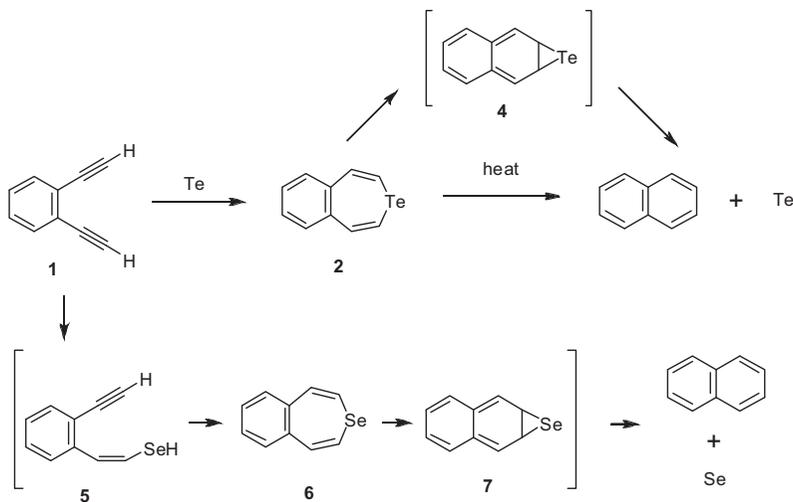
Scheme 1

σ ジエチニルベンゼン (1) のベンゼン溶液とテルル粉末、NaOH、抱水ヒドラジン、および水との混合物を相間移動触媒の存在下反応させると、期待した 3-ベンゾテルレピン (2) が生成した。反応条件を詳細に検討した結果、アセチレン化合物 (1) 以外の混合物をあらかじめ 60 °C で一夜攪拌しておき、その後、1 のベンゼン溶液を加え、相間移動触媒として、塩化トリオクチルメチルアンモニウムを使用して、25 °C で反応させた場合に最も高収率 (単離収率 : 57%) で 3-ベンゾテルレピン (2) が黄色油状物質として、比較的安定に得られることが判明した。2 を

塩化スルフリルおよび臭素と反応すると 3,3-ジクロロ (**3a**) および 3,3-ジプロモテルレピン (**3b**) が高収率で得られた。これらのハロゲン体 (**3**) は硫化ナトリウムで処理すると元のテルレピン (**2**) にほぼ定量的に戻った。

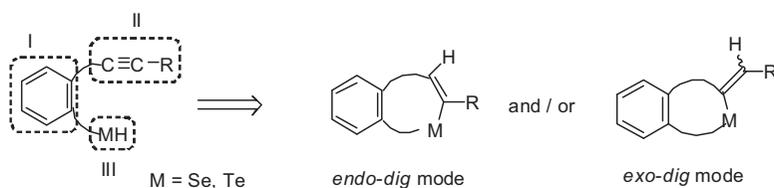
例年、年度末の 3 月末、あるいは 4 月はじめに開催される日本薬学会年会が、その年は北海道 (110 年会) で行われるために春ではなく夏であったのが幸いし、大学院生自身がその成果を発表することができた。さらには翌年 (1991 年)、大阪で開催された国際学会、6th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST-6)において、この成果は当方が発表した。その後、この国際学会には連続参加 (世界各地で 3、4 年に 1 度の割合で開催されている) することになり、国内外にこの分野の多くの研究者の知己が増えたことは、誠に嬉しいかぎりである。

テルレピン類 (**2**, **3**) の合成に成功して、すぐ同様な手法でセレンアナログである 3-ベンゾセレンネピン (**6**) の合成を検討したが、何度やっても上手くいかなかった。3-ベンゾセレンネピン (**6**) は、対応するテルレピン (**2**) よりかなり不安定であり、このままの無置換体では単離できないことがわかった。この時点で同様に無置換の 3-ベンゾチエピンも不安定に単離できないこともわかっていて、それでは何故、テルレピン (**2**, **3**) だけが安定に単離できたのであろうか。通常、周期表の下の方の元素は、原子半径が大きくなり、結合炭素原子との距離が長くなるためにより不安定になることは有機化学の言わば“常識”である。これが実は“落とし穴”であった。炭素とテルルの二重結合 (C=Te) は、確かにセレンや硫黄のそれら (C=Se, C=S) に比べ、長くなり、不安定であることは、カルボニル基 (C=O) のアナログと考えると納得がいく。しかしながら、この部分が 7 員環に組み込まれると様相が一変する。すなわち、テルルの場合にはその炭素との結合長が長くなるために 7 員環部分の歪が小さく、環は平面に近くなる。これに対して、ヘテロ原子・炭素間の結合長がより短くなるセレン、硫黄の場合には 7 員環部分の歪が大きくなり、環は平面性を保ちづらくなり、セリナノルカラジエン (**7**)^[2]を経て、ナフタレンに分解してしまう。



Scheme 2

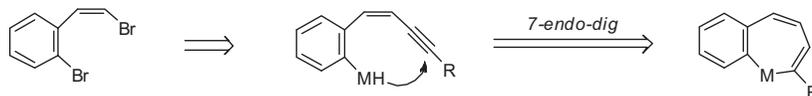
3-ベンゾテルレピン (2) 生成、および 3-ベンゾセレンネピン (6) については不安定でその単離には至らなかったが、それらの生成機構を考慮して、テルルおよびセレン原子を含む複素環化合物の今後の合成戦略を以下の Scheme 3 のように設定した。^{13, 4)}すなわち、(I) 生成物の安定性と原料の供給の容易さを考え、ヘテロ原子を含むヘテロ環にベンゼン環を縮環させる。(II) ヘテロ原子含有官能基の付加・環化部位である炭素不飽和結合は、最も酸化段階の高い三重結合とする。三重結合の sp 炭素と他の sp あるいは sp^2 炭素との結合形成には、この研究開始時の数年前から急速に進歩・発展し、我が国の有機合成化学がその先頭を走ってきた得意分野である遷移金属触媒を用いる「クロス・カップリング」が利用でき、その合成原料の入手が近年各段に容易になって来ている。余談ながら、このクロス・カップリング反応の開発と応用により、北海道大学・鈴木 章名誉教授、パデュー大学・根岸英一教授らが 2010 年ノーベル化学賞を受賞している。(III) ヘテロ元素をテルル、セレン以外の他の 16 属以外の元素にも応用可能とさせるためにその前駆体は、ハロゲン化合物およびその等価体とする。なお、これらテルル、セレン、硫黄の 16 属 3 元素を一般に「カルコゲン (chalcogen) 元素」と呼ぶ。ちなみに、17 属元素は「ハロゲン」であり、これは一般にもなじみ深い。



Scheme 3 Synthetic strategy for the preparation of heterocycles

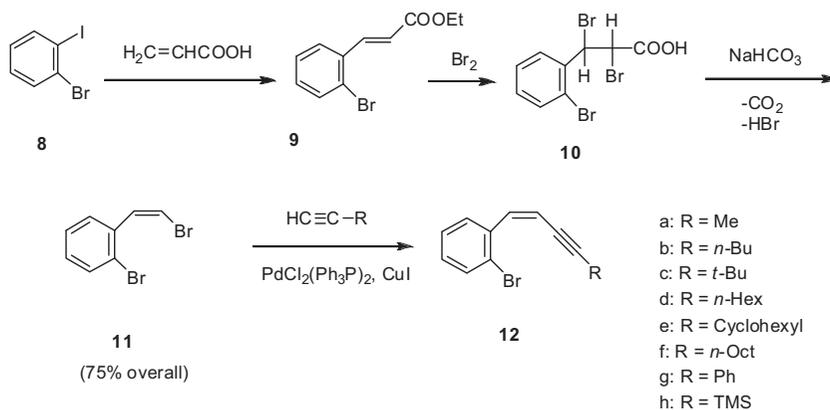
3. 1-ベンゾテルレピン類および 1-ベンゾセレンネピン類^{5, 6)}

3-ベンゾテルレピン (2、3) の位置異性体である 1 位にテルル原子をもつ 1-ベンゾテルレピン類の方が対応するノルカラジエン構造を取りにくくなるためにより安定であることが予想される (後述、Scheme 8)。そこで、その合成を検討するにあたり、他の元素や他のリング・システムへの応用などを考慮して、その合成戦略を Scheme 4 のように設定した。すなわち、 σ ジプロモスチレンを出発原料としてアセチレン類とのクロス・カップリングによりその炭素鎖を延長し、ベンゼン環上の臭素原子を足がかりにして、ヘテロ元素を導入し、閉環することにした。

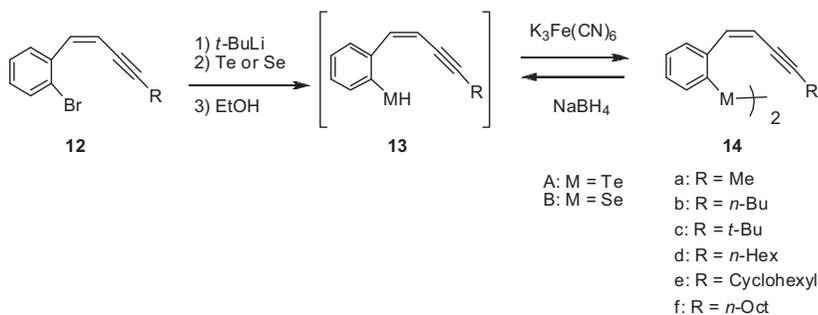


Scheme 4

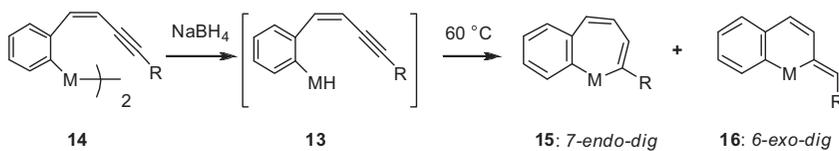
鍵化合物ジプロモスチレン (11) は、文献記載の方法を応用して、 σ プロモヨードベンゼン (8) から 9、10 を経て三工程、通算収率 75% で得ることができた。得られた 11 を Sonogashira 反応に付し、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 CuI 触媒存在下、一置換アセチレン類を直接カップリングさせ、高収率 (77-93%) で σ プロモフェニルエンイン類 (12) が合成できた。



Scheme 5



Scheme 6



A: M = Te
 B: M = Se

a: R = Me
 b: R = *n*-Bu
 c: R = *t*-Bu
 d: R = *n*-Hex
 e: R = Cyclohexyl
 f: R = *n*-Oct

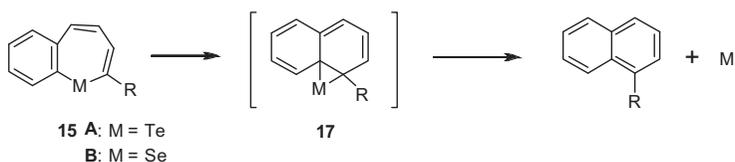
Product (yeild, %)	
Aa (8)	Aa (5)
Ab (22)	Ab (13)
Ac (48)	Ac (15)
Ad (22)	8Ad (24)
Ae (20)	Ae (51)
Af (19)	Af (11)
Ba (0)	Ba (0)
Bb (12)	Bb (10)
Bc (31)	Bc (45)
Bd (13)	Bd (17)
Be (11)	Be (66)
Bf (18)	Bf (10)

Scheme 7

12 をアルゴン気流下 THF 中、*t*-BuLi でリチオ化し Te 末と処理、ついで加水分解と同時にフェリシアン化カリウム酸化を行い、赤色油状物質としてジテルリド (14A) を合成した (収率: 55-83%)。このとき、アセチレンの末端の置換基が Ph および TMS 基の場合には、対応するジテルリド (14A) は得られなかった。14A を EtOH-THF (1:1) の混合溶媒中、アルゴン気流下 NaBH₄ 還元すると Te-Te 結合が還元的に切断され、生成したテルロール (13A) は 60° C に加温すると、分子内の三重結合にヒドロテルレーションした (7-*endo-dig*)。

本法により、目的とする 1-ベンゾテルレピン類 (15A) の初の合成に成功した。同時に 6-*exo-dig* により 2-メチレデンテルロクロメン類 (16A) も副生した。この手法をセレン元素に応用することにより、やはり新規な複素環である 1-ベンゾセレネピン類 (15B) の合成に成功するとともに 2-エキソメチレン化合物 (16B) を得た。

テルレピン類 (15A) およびセレネピン類 (15B) は、予想どおり 2 位の置換基によりその安定性が大きく左右され、嵩高い置換基を持つ 2-*t*-Bu 体 (15c) が最も安定である。15Ac、15Bc は室温で数週間は分解せず、冷蔵庫内での長期の保存が可能であるが、他の一級アルキルを持つものは、加熱あるいは室温での放置により、ノルカラジエン体 (17) を経て、ナフタレン類とテルルあるいはセレンに徐々に分解した。

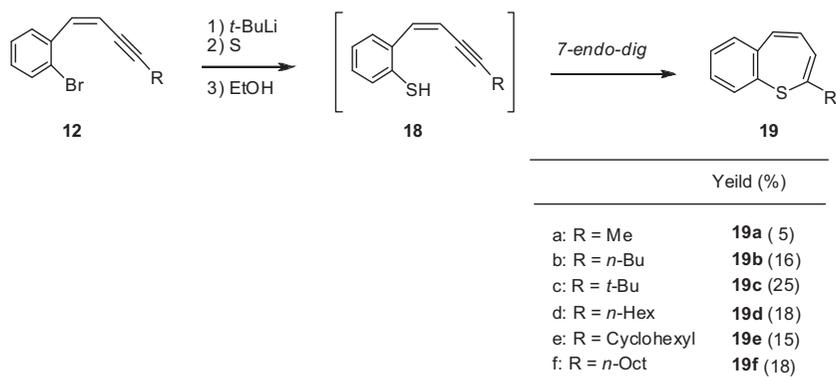


Scheme 8

4. 環化反応による他のヘテロ原子を含む 6 および 7 員複素環合成

α プロモフェニルエンイン類 (12) は、共役不飽和結合を有するその構造から、一見不安定のように予想されるが、実際はかなり安定な化合物であり、通常の取り扱いが可能である。しかも大量に合成できることから、12 を出発原料として他の複素環合成への応用を検討した。

4.1. 1-ベンゾチエピン類^[6]

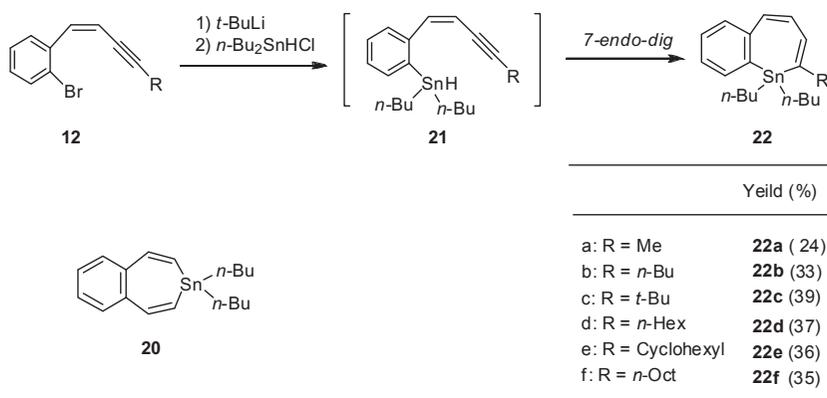


Scheme 9

まず、同族の硫黄に応用し、1-ベンゾチエピン類 (**19**) の合成を検討した。詳細は省略するが、Te の代わりに S を使用することにより同程度の収率で *7-endo-dig* 付加化合物であるチエピン類 (**19**) が得られた。1-ベンゾチエピン類は既に別ルートで合成されており、その安定性についても検討が行われている。このとき、*6-exo-dig* 生成物は得られなかった。

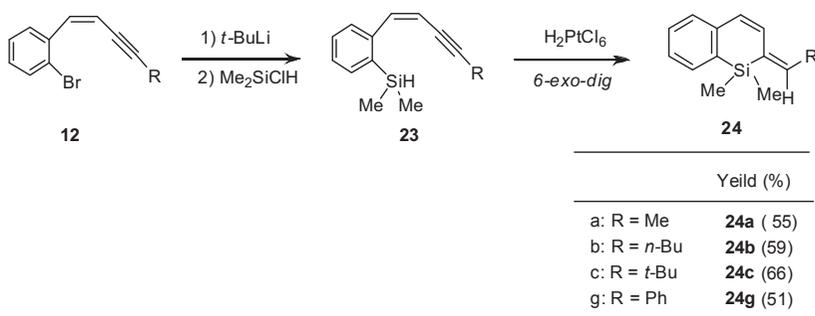
4.2. 1-ベンゾスタネピン類^[7,8]

この表題化合物の位置異性体である、3-ベンゾスタネピン類 (**20**) は 35 年ほど前に合成されているにもかかわらず、その位置異性体である 1-ベンゾスタネピン類 (**22**) が今日に至るまで合成されていないのは誠に不思議である。**12** を同様に *t*BuLi でリチオ化し、*n*Bu₂SnHCl (*n*BuSnH₂ および *n*BuSnCl₂ から用時調製) と反応させると、**21** は単離されることなく、*7-endo-dig* 付加し、期待した 1-ベンゾスタネピン類 (**22**) が生成した。このときも *6-exo-dig* 生成物は得られなかった。



Scheme 10

4.3. (*E*)-2-メチリデンシラクロメン類^[9]



Scheme 11

つぎにこの反応系をケイ素に応用した。**12** を同様に *t*BuLi でリチオ化し、1 当量の Me₂SiHCl を作用させたところ、**23** が単離された。そこで、この環化条件を種々検討した結果、白金錯体

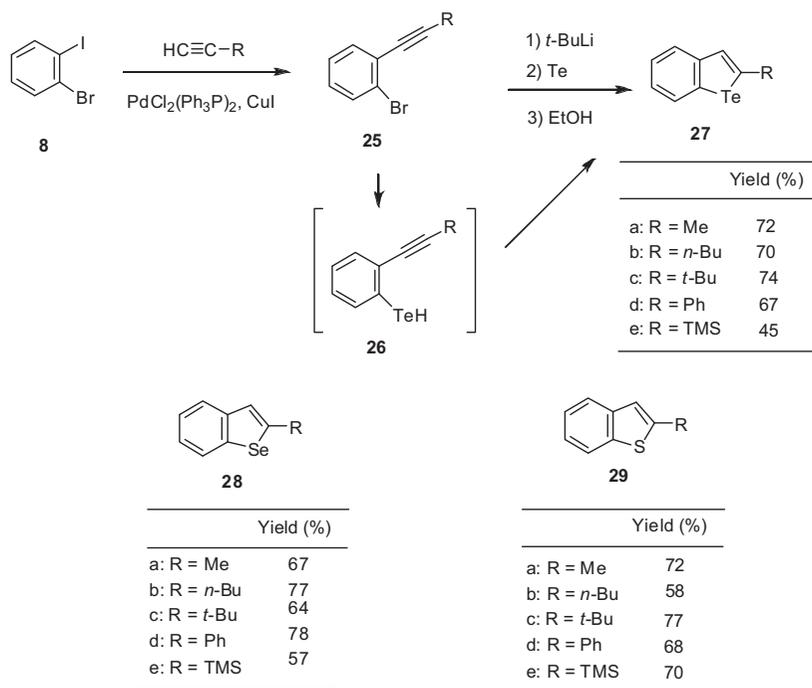
H_2PtCl_6 を触媒として用いると *6-exo-dig* 環化が進行することがわかり、6員環化合物(**D**)-2-メチリデンシラクロメン類 (**24**) が得られた。本条件下、*7-endo-dig* 環化物はまったく得られず、他のパラジウム触媒などでは良い結果を与えなかった。

5. *5-endo-dig* mode 環化反応

前項においてテルロールおよびその関連化合物が分子内三重結合に効率良く付加することがわかった。そこで、これを他の系に応用すべく、最も単純な反応系に応用し、まず 5員複素環の合成を検討した。

5.1. ベンゾ[*b*]-テルロフェン類、-セレンフェン類および-チオフェン類^[10]

原料の σ エチニルベンゼン類 (**25**) は σ ブromoヨードベンゼン (**8**) にパラジウム触媒を用いて、一置換アセチレン類を直接カップリングさせ合成した。**25** を THF 中、*t*-BuLi を用い-78°C でリチオ化し、Te 末を作用させた後 EtOH を加え、徐々に昇温させたところ、**26** は閉環し、三工程がワン・ポットで比較的好収率でベンゾ[*b*]テルロフェン類 (**27**) が単一の生成物として得られた。また本反応は、同族のセレンおよび硫黄にも適用でき、ここにベンゾ[*b*]セレンフェン (**28**) およびベンゾ[*b*]チオフェン (**29**) の簡便な一般合成法が確立できた。

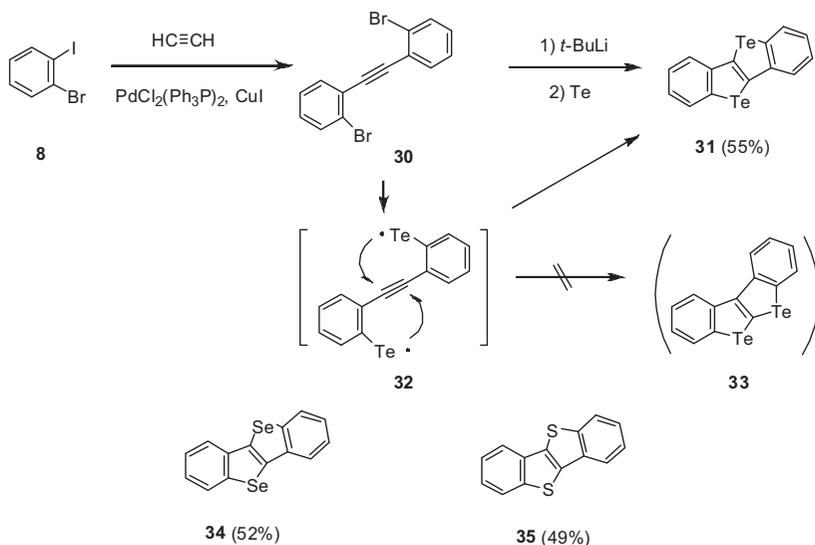


Scheme 12

5.2. [1]ベンゾテルロ[3,2-*b*][1]ベンゾテルロフェン 関連化合物^[11]

さらに、この簡便な環化反応を 1,2-ビス(2-ブromoフェニル)アセチレン (**30**) に発展させ検討したところ、一挙に四環性化合物 (**31**) が生成した。すなわち、Sonogashira 反応により **8** とアセチレンから容易に得られるジブromo体 (**30**) を *t*-BuLi ついで Te 末と処理すると、

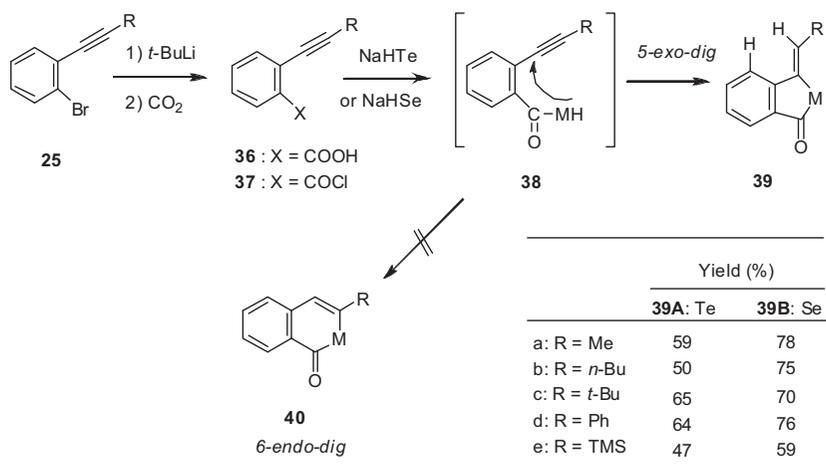
少量 (10%) のジフェニルアセチレンと共に **31** が 55% の収率で生成した。先の 1-ベンゾテロフェン類 (**27**) の場合とは異なり、ここでは EtOH などのプロトン源の添加を必要としないことから **31** の生成は **32** を経るラジカル機構で進行しているものと推定している。このとき、**31** の異性体である **33** はまったく得られず、テルル末の代わりにセレン、硫黄を用いればほぼ同程度の収率で対応する四環性化合物 (**34**、**35**) が得られた。



Scheme 13

6. カルボン酸誘導体の環化反応

6.1. (*Z*)-2-メチリデン-テルロフタリド類、および-セレンフタリド類^[12]

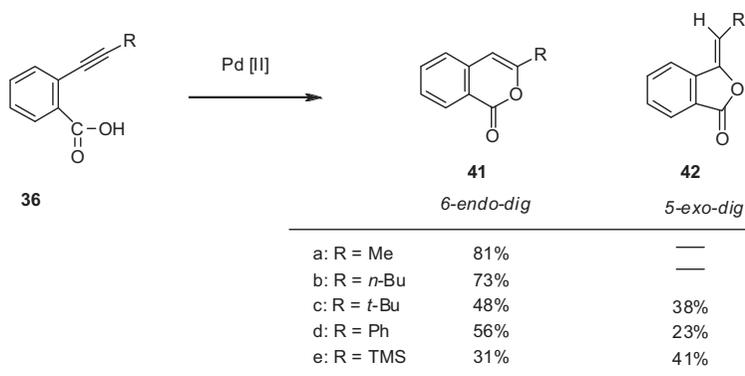


Scheme 14

これまでテルルやセレンを含むラクトン型の化合物の合成は少なく、数例が知られるにすぎない。そこで、 σ プロモエチニルベンゼン類 (**25**) の供給が容易であるので、**25** からその合成を検討した。*t*-BuLi でリチオ化し、炭素源としてドライアイスを作用させ、エチニル安息香酸 (**36**) とした後、これを酸クロリド体 (**37**) に導いた。**37** を水-トルエンの二層系溶媒中、相間移動触媒として Bu₄NHSO₄ 存在下、NaHTe (NaBH₄+Te により用時調製) を作用させると、反応は速やかに進行し、生成する **38** は位置 (*5-exo-dig*) および立体特異的に (*2*)-2-メチリデンテルロフタリド類 (**39A**) を与えた。このとき、*6-endo-dig* 環化生成物 (**40**) は得られなかった。この反応に NaHSe を用いれば、同様に (*2*)-2-メチリデンセレンオフタリド類 (**39B**) が得られた。

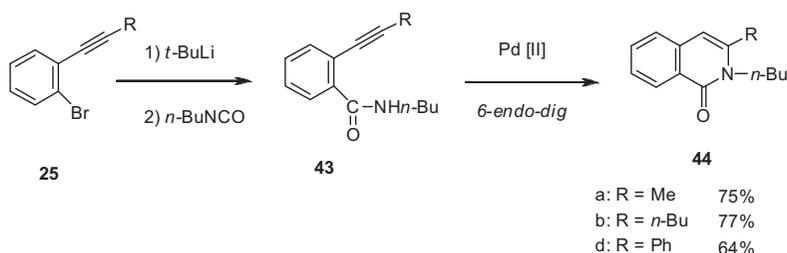
6.2. イソクマリン類およびフタリド類^[13]

38 の酸素アナログであるカルボン酸 (**36**) について、その環化反応を検討した。**36** は、パラジウム錯体 PdCl₂(MeCN)₂ を触媒に用いることにより同様に分子内の三重結合に環化付加し、三重結合末端の置換基の種類によりその環化様式に違いがあるものの *5* および *6* 員環各種ラクトン類 (**41**、**42**) が生成した。



Scheme 15

6.3. イソキノロン類^[13]



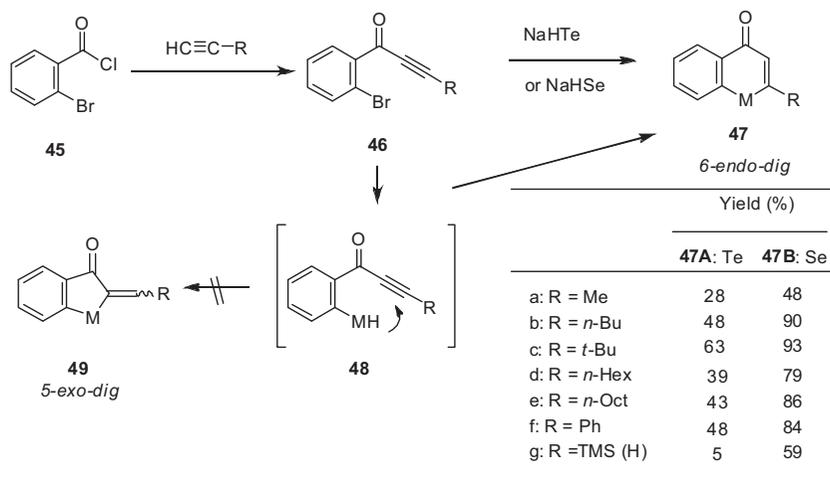
Scheme 16

窒素アナログ、ベンズアミド類 (**43**) は、 σ プロモエチニルベンゼン (**25**) をリチオ化後、イソシアナートを作用させると、容易に得られた。その環化は、触媒としてパラジウム錯体 PdPhCH₂Cl(Ph₃P)₂ を用いたときに最も収率良く、*6-endo-dig* mode 環化反応のみが進行し、*6* 員環ラクタム類 (**44**) のみが選択的に効率良く生成し、カルボン酸 (**36**) との環化様式の違い

が観察された。

7. テルロクロモン、セレンクロモン類^[14]

σ -ブromoフェニルエチルケトン類 (46) からはテルルおよびセレンを含むクロモン類 (47) が一工程で効率良く得られた。原料の 46 は、ベンゾイルクロリド (45) と一置換アセチレン類とのパラジウム触媒によるカップリングで容易に得られた。TMS 体 (46g) においては、この方法では得られず、スズ化合物との Stille 反応により合成した。46 を DMF 中、小過剰の NaHTe (NaBH₄+Te により用時調製) と 100 °C に加熱すると、テルロクロモン類 (47A) が生成した。

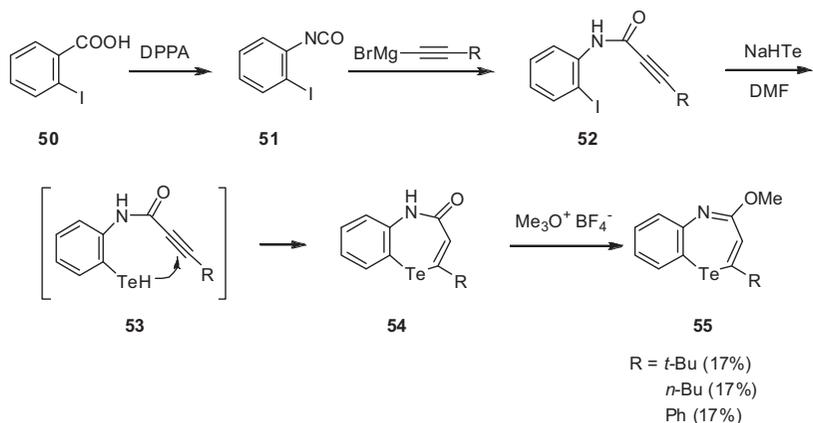


Scheme 17

この生成機構は以下のように考えられる。一般にベンゼン環上の臭素原子は置換反応に対して活性が低く、HTe アニオンと置換されないが、46 ではカルボニル基の電子求引性によりオルト位が活性化されるために容易に置換し、テルロール類 (48A) が生成する。48A の三重結合への付加はマイケル型に進行し、5-exo-dig 付加物 (49A) が生成することなく、6-endo-dig 成績体 (47A) のみを得られたと推定した。本反応はセレンクロモン類 (47B) の合成にも適用可能であり、しかもかなりの高収率で得ることができ、極めて一般性の高い合成法である。

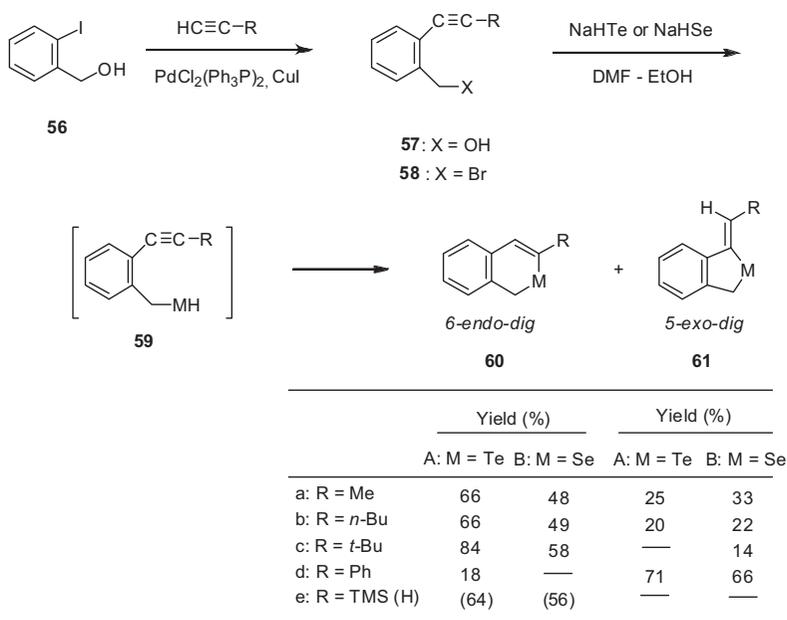
8. 1,5-ベンゾテルラアゼピン類^[15, 16]

つぎに上述の環化反応系に窒素原子を組み込んだエチルアニリド類 (53) からの環化を検討した。ヨード安息香酸 (50) を塩入・山田の方法を用いて、ジフェニルリン酸アジド (DPPA) によりイソシアナート (51) に導いた。これにグリニヤール試薬 (R-C≡CMgBr) を作用させると、sp-sp²炭素結合が形成され、目的の出発アニリド類 (52) が一挙に収率 60-64% で合成できた。先と同様に 52 を DMF 中、小過剰の NaHTe と処理すると生成する 53 は単離されることなく、低収率 (約 17%) ながら環化し、新規なリング・システムである 1,5-テルラアゼピン類 (54) が得られた。54 は Me₃O⁺ BF₄⁻ 処理により完全共役系を有する 1,5-テルラアゼピン類 (55) に容易に変換できる。



Scheme 18

9. イソテルロクロメン、イソセレノクロメン類^[17-19]



Scheme 19

次にベンゼン環とテルロール (-TeH) 部位の間にメチレンを有する σ エチニルベンジルテルロール類 (59A) の閉環を検討した。本環化様式は、アセチレンの末端の置換基の種類により大きな差がみられた。ベンジルアルコール (56) を Sonogashira 反応に付し 57 としたのち、ベンジルブロミド類 (58) に導いた。58 に氷冷下、DMF 中、小過剰の NaHTe を反応させ EtOH

を添加後、加熱するとイソテルロクロメン類 (**60A**: *6-endo-dig* 成績体) および *5-exo-dig* 環化体 (**61A**) の双方が得られた。置換基 R がアルキル基の場合には、**60A** の生成が優先し、とくに *t*-Bu においてはイソクロメン (**60Ac**) のみが得られた。これに対して、Ph 基では、5 員環 (**61A**) が主成 (66%) した。なお、TMS 基はこの条件で還元的に脱離した無置換イソテルロクロメン (R=H) **60Ae** のみが得られ、5 員環 (**61Ae**) は生成しなかった。NaHSe を使用すれば、同様にイソセレンクロメン **60B** のみが得られるが、一般に 6 員環イソクロメン類 (**60**) の生成はテルルの場合の方が収率が良い。

10. おわりに

以上、3-ベンゾテルレピンの合成に端を発し、セレンオールおよびテルロール類の分子内三重結合への環化反応を基盤とする含セレン、テルル複素環、およびその関連化合物の合成について、1990 年以降 2000 年ぐらいまでの著者の仕事を概説した。最近の有機セレン、テルル化学の進歩は、目をみはるものがあるが、このセレン、テルルも複素環化学の分野では、まだ不十分の感が否めず、今後の発展が大いに期待される。各項目において得られた複素環化合物の機能性・骨格変換を含めた反応性については、次回 (セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について (2)) 以降に述べる予定である。

謝 辞

本研究は、本稿文頭にも記したように北陸大学薬学部において、1990 年頃 (当時、薬化学講座) より行われたものであり、大学年次配当予算の他、特別研究費 (The Specific Research Fund of Hokuriku University)、科学研究費 (A Grant-in Aid for Scientific Research from the Ministry of education, Japan)、および寄付金 (株式会社千賀創薬研究所) より支弁された。また、箕浦真生 (北里大学理学部准教授)、大柳賀津夫 (金沢大学薬学部講師)、要 衛 (北陸大学薬学部講師)、鈴木宏一 (北陸大学薬学部助教) 各博士の他、原著論文に名前が記された大学院生および 4 年次卒業研究配属実習生、5、6 年次総合薬学研究配属生の協力のもとに遂行されたものである。厚く感謝申し上げます。

構成論文

本総説を構成している原著論文・総説を以下にまとめる。

- [1] **Haruki Sashida**, Hideshi Kurahashi, Takashi Tsuchiya, 3-Benzotellurepines: the first examples of tellurepines, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 802.
- [2] 指田 春喜, 十字路: ノルカラジエン構造, 有機合成化学協会誌, **2001**, 59, 377.
- [3] **Haruki Sashida**, Koichi Ito, Takashi Tsuchiya, Synthesis of the first examples of 1-benzotellurepines and 1-benzoselenepines, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1493-1494.
- [4] **Haruki Sashida**, Synthesis of tellurium-containing heterocycles by intramolecular hydrotelluration of tellurols to a triple bond, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, **2001**, 22, 59-78 (Review) .
- [5] 指田 春喜, テルロールおよび関連化合物の分子内三重結合への環化付加による複素環合成, 有機合成化学協会誌, **2001**, 59, 355-362 (総説) .
- [6] **Haruki Sashida**, Koichi Ito, Takashi Tsuchiya, Synthesis of the group 16 1-benzoheteroepines involving the first examples of 1-benzotellurepines and 1-benzoselenepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 19-25.
- [7] **Haruki Sashida**, Atsuhiko Kuroda, Takashi Tsuchiya, 1-Benzostannepines: first synthesis and novel conversion into 1-benzoborepines, -stibepines and -tellurepines, *Chem. Commun.*, **1998**, 767-688.
- [8] **Haruki Sashida**, Atsuhiko Kuroda, An alternative general preparation of

- 2-alkyl-1-benzostannepines and their novel conversion into 1-benzostibepines and 1-benzoborepines *via* a tin-metal exchange, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1965-1969.
- [9] **Haruki Sashida**, Atsuhiko Kuroda, A stereospecific preparation of (*E*)-1,1-dimethyl-2-methylidenesilachromenes by platinum catalyzed intramolecular hydrosilylation, *Synthesis*, **1999**, 921-923.
- [10] **Haruki Sashida**, Kunio Sadamori, Takashi Tsuchiya, A convenient one-pot preparation of benzo[*b*]-tellurophenes, -selenophenes and -thiophenes from *o*-bromoethynylbenzenes, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 713-727.
- [11] **Haruki Sashida**, Syuji Yasuike, A simple one-pot synthesis of [1]benzotelluro[3,2-*b*][1]benzotellurophene and its seleno- and sulfur- analogues from 2,2-dibromodiphenylacetylene, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 725-726.
- [12] **Haruki Sashida**, Atsushi Kawamukai, An efficient stereospecific preparation of (*Z*)-3-methylideneselenophthalides and (*Z*)-3-methylidenetellurophthalides, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 165-167.
- [13] **Haruki Sashida**, Atsushi Kawamukai, Palladium-catalyzed intramolecular cyclization of *o*-ethynylbenzoic acids and *o*-ethynylbenzamides: Preparation of isocoumarins and isoquinolines, *Synthesis*, **1999**, 1145-1148.
- [14] **Haruki Sashida**, An alternative facile preparation of telluro- and seleno-chromones from *o*-bromophenyl ethynyl ketones, *Synthesis*, **1998**, 745-748.
- [15] **Haruki Sashida**, First construction of benzotellurazepine ring system, 4-methoxy-1,5-benzotellurazepines, *Heterocycles*, **1998**, 48, 631-634.
- [16] **Haruki Sashida**, Hirohito Satoh, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 22. Tellurazepine ring system: Preparation of 1,5-benzotellurazepin-4-ones and their conversion into fully unsaturated 1,5-benzotellurazepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 413-417.
- [17] **Haruki Sashida**, Kaduo Ohyanagi, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part 10. 2-Benzotelluropyrylium salts: first preparation and reactions with Grignard reagents, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2123-2124.
- [18] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Reaction of 2-benzoselenopyrylium salts with nucleophiles: formation of 1-functionalized isoselenochromenes, *Heterocycles*, **1999**, 51, 17-20.
- [19] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Mao Minoura, Kin-ya Akiba, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 18. Synthesis and structure of 2-benzotelluropyrylium salts and 2-benzoselenopyrylium salts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 606-612.

