

プロピオール酸およびその誘導体の反応

大熊 健太郎¹⁾

(平成25年 5月31日受理)

Reaction of Propiolic Acid and Its Derivatives

Kentaro OKUMA¹⁾

(Received May 31, 2013)

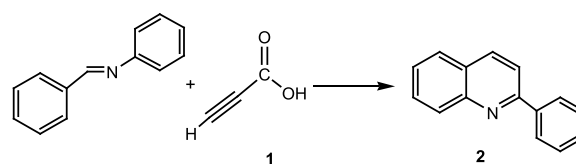
Abstract

Reaction of propiolic acid and its derivatives was reviewed. Treatment of adamantane-2-thione with propiolic acid gave 2,2'-[1,3]oxathiin-6-one in quantitative yield, whereas the reaction of thiobenzophenone with propiolic acid gave two products, [4 π +2 π] adduct and [2 π +4 π] adduct. By using equal amount of dimethyldioxirane as an oxidizing reagent, oxathiin-6-one was converted to the corresponding sulfoxide. When excess amount of dimethyldioxirane was used, S,S-dioxide was obtained in quantitative yield. Treatment of di-*tert*-butyl selenoketone with propiolic acid also afforded 2,2'-[1,3]oxaselenin-6-one in 78% yield, whereas the reaction of di-*tert*-butyl thioketone with propiolic acid recovered starting thioketone almost quantitatively. Other reactions were described.

序

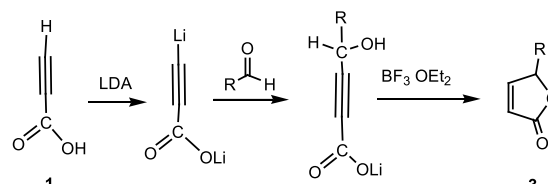
カルボン酸は普遍的な化合物で特に酢酸は古代から調味料、顔料、染色など多方面の用途に用いられ、穀類および酒類の酢酸発酵によって作られてきた。芳香族カルボン酸である安息香酸も食品添加物として用いられている。近代において、フタル酸やテレフタル酸などの芳香族カルボン酸類は種々の工業原料として用いられている。これらの化合物はほとんど全ての有機化学の教科書（マクマリー、ソロモン、ブルース等）に掲載されているが、三重結合とカルボキシル基をもつアセチレンカルボン酸やプロピオール酸 (1) の記述はほとんど見られない。プロピオール酸 1 はアセチレンのナトリウム塩と二酸化炭素を作用させて合成され、沸点144度（分解）、酢酸 (pKa=4.5) より酸性 (pKa=1.8) であり、多くの金属と錯体を生成する。三重結合とカルボキシル基を有する特異な化合物でこれまで多くの有機反応に用いられてきた。アミンとの反応において有用な複素環化合物を合成できるために現在でもよく用いられている。代表的なものはベンジリデンアニリンとプロピオール酸 1 との反応による 2-フェニルキノリン (2) の合成である。収率は高くは

ないがプロピオール酸の酸性度の高さを利用して炭素 2 分子を増やして脱炭酸することにより合成している (Scheme 1)¹⁾。



Scheme 1.

酸性のプロピオール酸に塩基存在下、アルデヒドを付加させルイス酸で環化することによりブテノライド (3) を合成する方法も知られている (Scheme 2)²⁾。



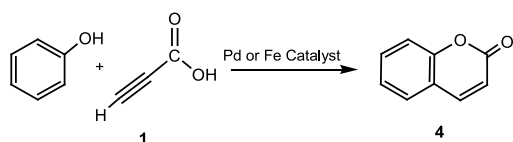
Scheme 2.

最近ではパラジウムや鉄触媒を利用してプロピオール酸とフェノールとの反応によりクマリン誘導体 (4)

1) 福岡大学理学部化学科, 〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1

Department of Chemistry, Faculty of Science, Fukuoka University, Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

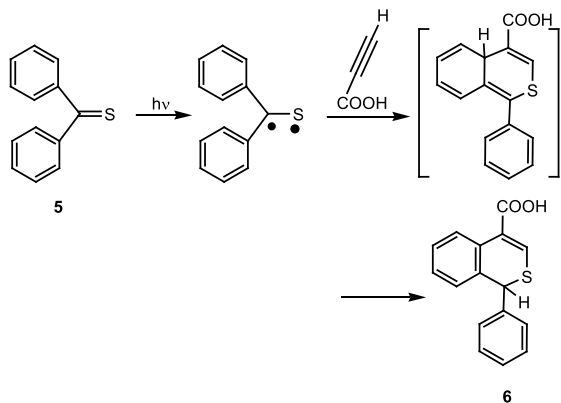
も合成されている (Scheme 3)³⁾. このようにプロピオール酸は種々の酸素や窒素を含む複素環化合物の合成に有用である. 我々もプロピオール酸の反応性に着目した研究を続けてきた. チオケトン類とプロピオール酸との反応を行えば, 硫黄と酸素を含む複素環化合物が合成できる可能性があると考え, プロピオール酸とその誘導体の反応について検討した.



Scheme 3.

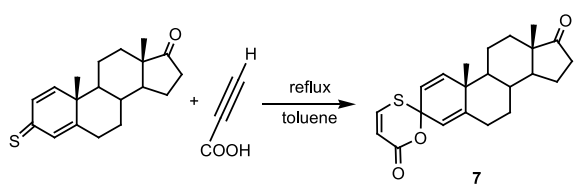
1) プロピオール酸とチオケトン類との反応

ケトンとプロピオール酸との反応は Scheme 2 で述べたように塩基を用いてカルボアニオンを発生させカルボニル化合物との付加により炭素炭素結合反応が進行するが, ケトンとプロピオール酸のみで反応を行った例はなかった. しかしながら不飽和チオケトンについては付加反応をした例がある. 1970年, 大野らはチオベンゾフェノン (5) とプロピオール酸との光反応により相当する環状付加体を得, 1,3-プロトン移動によりジヒドロベンゾチオピラン誘導体 (6) を得ている (Scheme 4)⁴⁾.



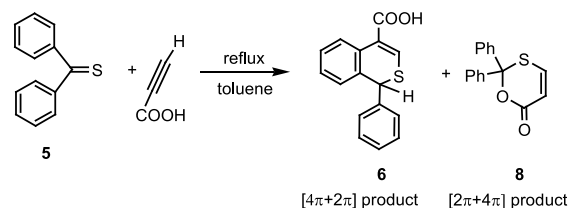
Scheme 4.

1997年, Moeller らはステロイド骨格を持った不飽和チオケトンとプロピオール酸との反応においてチオカルボニル基に付加した生成物 (7) を得たが, 詳しい検討がなされていなかった (Scheme 5)⁵⁾.



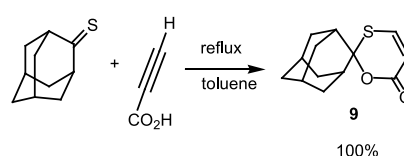
Scheme 5.

我々はこの反応の違いに興味をもちプロピオール酸の新しい可能性について検討することにした. チオベンゾフェノン (5) とプロピオール酸との反応を光反応でなく, トルエン還流条件で反応を行ったところ, 2種の生成物が得られた. チオベンゾフェノンが 4π として作用する生成物 (6) と 2π として作用する生成物 (8) がほぼ 1:1 の比率で得られた. すなわち $[4\pi+2\pi]$ 型の反応と $[2\pi+4\pi]$ 型の反応が同時に起こったのである (Scheme 6)⁶⁾.



Scheme 6.

この結果はプロピオール酸が 4π 型の形式で反応することを意味している. 従って, 単純なチオンであれば $[2\pi+4\pi]$ 型の反応が可能であることを示しているので実際に反応を行った. 単離可能な単純チオンの代表としてアダマンタン-2-チオンを選んだ. トルエン還流下で5時間反応を行うとほぼ定量的に $[2\pi+4\pi]$ 付加体 (9) が生成した (Scheme 7)⁶⁾.



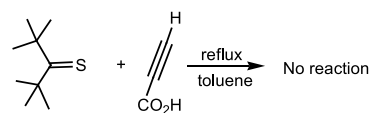
Scheme 7.

単純なチオンを用いても容易にプロピオール酸とクリーンな反応を行うことが示された. この結果を他の単離可能なチオケトンに応用した (Table 1).

Table 1 で示すように, ほとんどのチオンにおいてよい収率で付加体を得ることができた. 反応はイオンの, ラジカル的, 協奏的に進行する可能性が考えられる. チオフェンコンと処理すると1種類の立体異性体のみが生成し, 立体選択的に反応が進行したことからラジカル反応の可能性は否定できる. 最終的に速度論解析により決定した. 重トルエン中アダマンタンチオンとプロピオール酸との反応を 60°C , 80°C , 90°C , 110°C の4点で2次反応の速度を決定した. その結果 60°C で $1.07 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$, 80°C で $1.46 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$, 90°C で $1.87 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$, 110°C で $3.27 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$ という値を得た. 活性化エンタルピーは 21 kJ/mol , 活性化エントロピーは -255 J/K となり遷移状態は込み入った状態である. し

Table 1. Reaction of Thiones with Propiolic Acids

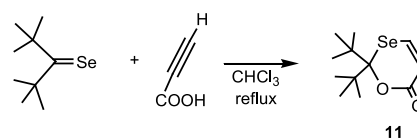
Thione	R	yield / %
	H	100
	Me	68
	Ph	65
	H	78
	H	65
	H	66
	H	70



Scheme 10.

2) プロピオール酸とセレンケトン類との反応

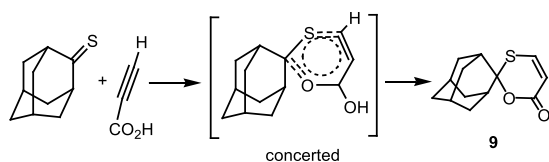
セレンケトン類はチオケトン類に比べて不安定で単離が難しいが、逆に炭素セレン二重結合距離が長く、反応性に富む。この性質を利用してプロピオール酸との反応を検討した。di-*tert*-butyl thioketone はプロピオール酸とは反応しないが、di-*tert*-butyl selenoketone は容易に反応し相当する付加体(11)を与えた (Scheme 11)⁷⁾。



Scheme 11.

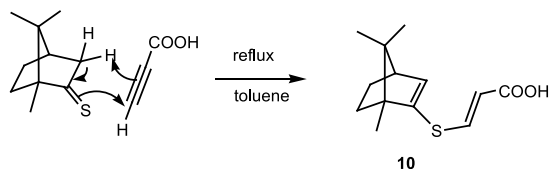
同様にテトラメチルインダンセロン、テトラメチルシクロペンタンセロンにおいても付加体が収率良く得られている。

たがって、この結果は協奏的に反応が進行していることを示している (Scheme 8)。



Scheme 8.

単離可能なチオケトンのうちチオカンファーは α 位に水素があるので上記のような反応は進行せずにエン反応の生成物 (10) を得た (Scheme 9)⁷⁾。

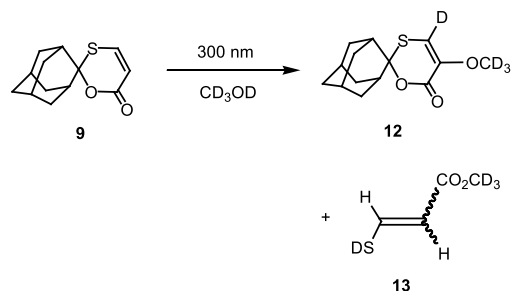


Scheme 9.

さらに単離可能な di-*tert*-butyl thioketone を用いると全く反応が進行せず、原料回収であった。これは *tert*-butyl 基の立体的なかさ高さのためにチオカルボニル部位へプロピオール酸が攻撃できないものと考えられる (Scheme 10)。

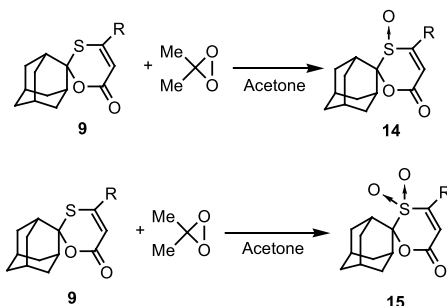
3) プロピオール酸チオン付加体の反応

アダマンタンチオン-プロピオール酸付加体 9 の反応を最初に検討したのは Schmidt 等である。Schmidt と Margaretha は付加体をメタノール溶媒中光反応を行い、二重結合部分にメタノールが付加した生成物 (12) とアルケンのカルボン酸 (13) を得ている。この事実はプロピオール酸の硫黄を 1 分子加えた加メタノール分解が進行したという事になる (Scheme 12)⁸⁾。



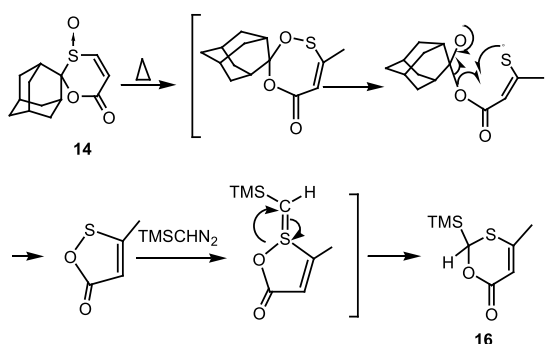
Scheme 12.

我々は化合物を酸化するとどのようになるかをまず検討した。付加体 9 にジメチルジオキシランを酸化剤として作用させるとほぼ定量的にスルホキシド (14) が得られた。過剰量のジオキシランを用いると相当するスルホン (15) が生成する (Scheme 13)⁹⁾。



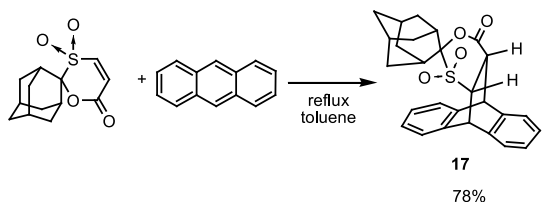
Scheme 13.

得られたスルホキシド**14**は不安定で熱をかけると容易に分解する。トリメチルシリルジアゾメタンと反応させると新しいタイプの付加体（チオジオキセノン）（**16**）に変化する (Scheme 14)。



Scheme 14.

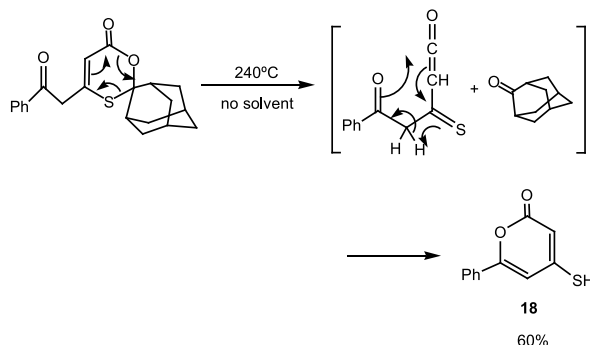
スルホン**15**は電子吸引性のアルケンと見ることもできるので、ジエン類との反応を行った。予想通り相当する Diels-Alder 付加体 (**17**) を得ることができた (Scheme 15)⁹。



Scheme 15.

この化合物を NaOMe で処理すると加メタノール分解が生じ、相当するエステルが生じた。

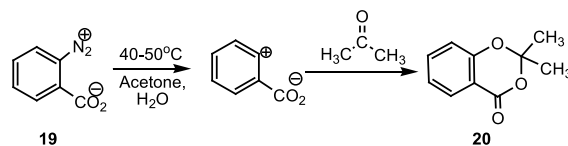
以上のようにプロピオール酸は従来の複素環合成に加えてチオジオキセノン誘導体の合成に大いに役立つ試薬であることが明らかとなった。さらに4-メルカプトピロン (**18**) の合成にも応用することができた (Scheme 16)¹⁰。



Scheme 16.

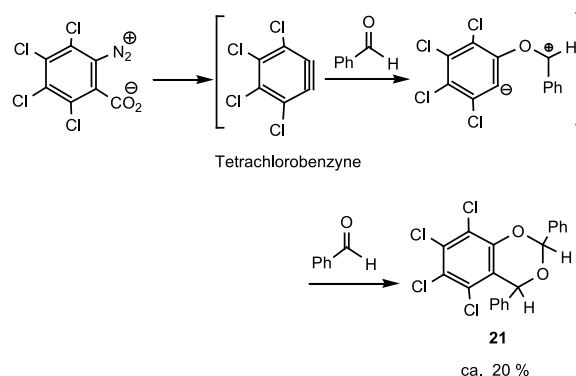
4) アントラニル酸を用いたケトン類との反応

プロピオール酸とケトンとの反応は進行しないが、アントラニル酸の反応で実現している。アントラニル酸を用いてジアゾ化すると、ベンゼンジアゾニウム-2-カルボキシレート (**19**) が生成するが、これはプロピオール酸のベンゼン縮環化合物として反応する。これをアセトン中で加熱するとアセトンが反応した生成物 (**20**) が得られる。この反応は本来ベンザインを発生させ、アセトンとの反応を狙ったものであるが、実際にはカルボキシル基がそのまま残った生成物となる (Scheme 17)¹¹。



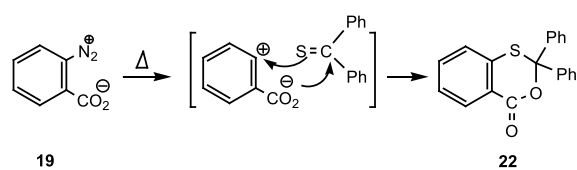
Scheme 17.

電子吸引性の置換基を導入した場合には、想定どおりベンザインとベンズアルデヒドが反応した生成物 (**21**) を与える (Scheme 18)¹²。



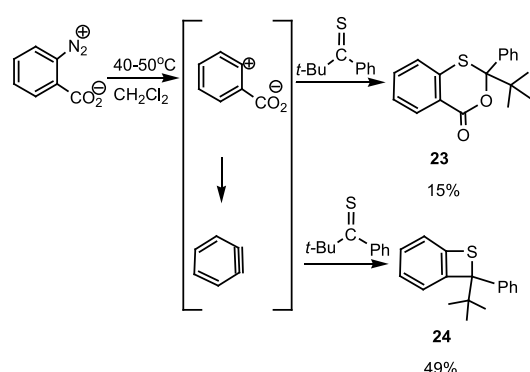
Scheme 18.

チオケトンとこのタイプの反応は Dittmer らにより報告されている。彼らは単離可能なチオベンゾフェノンとベンゼンジアゾニウムカルボキシレート **19** との反応を行い、相当する付加体 (**22**) を得ているが、ベンザインとの生成物は得られなかった (Scheme 19)¹³。



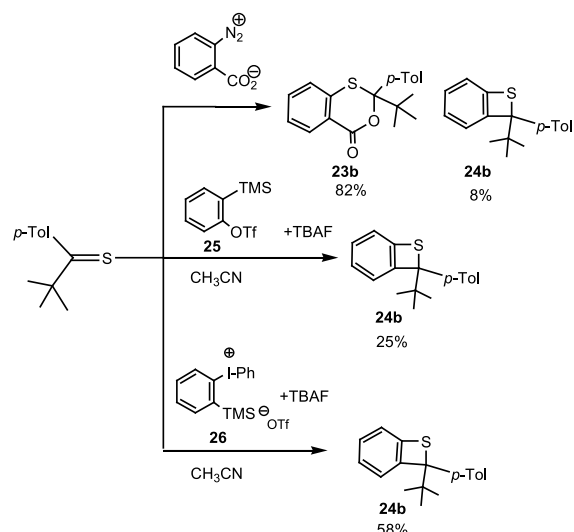
Scheme 19.

我々はこの反応に興味を抱き、ジアゾニウム塩**19**と他のチオンとの反応を行った。チオピロフェノンとジアゾニウム塩**19**をジクロロメタン中、還流条件で反応を行うと2種類の生成物が得られた。Dittmerらの結果と類似の生成物(**23**)と共にベンザインが付加した生成物(**24**)が得られた(Scheme 20)¹⁴。



Scheme 20.

置換基の違いにより生成比は変化するが、両方の生成物が得られる事実は変わらない。ベンザインの生成については多くの前駆体が合成されており、我々は主にジアゾニウム塩、*o*-(trimethylsilyl)phenyl triflate (**25**) phenyl [*o*-(trimethylsilyl) phenyl] iodonium triflate (**26**)を用いて新規反応を見出した。*p*-methylthiopivalophenoneについてまとめると以下のようなものである(Scheme 21)^{14,15}。

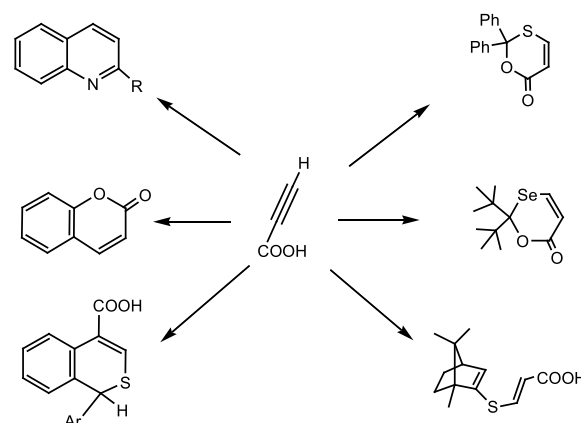


Scheme 21.

チオケトンとベンザインとの反応は本稿では詳しく述べないが興味深い結果が得られている。

結論

プロピオール酸はアミノ基との組み合わせで窒素を含む複素環の合成に有用であるが、その際カルボキシル基は環の中に組み込まれず、脱炭酸により脱離するか環外の置換基として存在するのみであった。本稿ではチオケトンやセレンケトンとの反応により複素環内にカルコゲン原子を含む複素環化合物の合成に有用であることを示した。その特性を生かした新規反応を見だし、チオピラン誘導体の合成に応用することができた。ベンゼンジアゾニウムカルボキシレートとチオンの反応ではプロピオール酸のベンゾ縮環化合物付加体が容易に得られると共にこの反応においてもベンザインが生成することを明らかにした(Scheme 22)。



Scheme 22.

文献

- 1) O. Iwamoto, K. Suzuki, Y. Terao, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, 24, 2409.
- 2) R. M. Carlson, J. R. Peterson, B. J. Hoop, K. J. Jensen, *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 977.
- 3) M. Kotani, K. Oyamada, J. Fujiwara, T. Kitamura, *Synthesis*, **2004**, 1466.
S. Kutubi, T. Hashimoto, T. Kitamura, *Synthesis*, **2011**, 1283.
- 4) A. Ohno, T. Koizumi, Y. Ohnishi, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2025.
- 5) S. Moeller, D. Weiss, R. Beckert, *Liebigs Ann., Recueil*, **1997**, 2347.
- 6) K. Okuma, S. Maekawa, S. Shibata, K. Shioji, T. Inoue, T. Kurisaki, H. Wakita, Y. Yokomori, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3727.
- 7) K. Okuma, S. Maekawa, Y. Nito, K. Shioji, Kosei.

- Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, 77, 1933. K. Okuma, S. Maekawa, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2005**, 180, 1357.
- 8) K. Schmidt, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 1906.
- 9) K. Okuma, M. Koda, S. Maekawa, K. Shioji, T. Inoue, T. Kurisaki, H. Wakita, Y. Yokomori, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2745. K. Okuma, Y. Mori, T. Shigetomi, M. Tabuchi, K. Shioji, Y. Yokomori, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8311.
- 10) K. Okuma, M. Koda, *Heterocycles*, **2008**, 75, 571
- 11) G. P. Chiousoli, C. Venturello, *Chem. Commun.*, **1969**, 771.
- 12) H. Heaney, C. T. McCarty, *Chem. Commun.*, **1970**, 123.
- 13) D. C Dittmer, E. C. Whitman, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2004.
- 14) K. Okuma, K. Shiki, S. Sonoda, Y. Koga, K. Shioji, T. Kitamura, Y. Fujiwara, Y. Yokomori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, 73, 155.
- 15) K. Okuma, K. Shiki, K. Shioji, *Chem. Lett.*, **1998**, 79.