

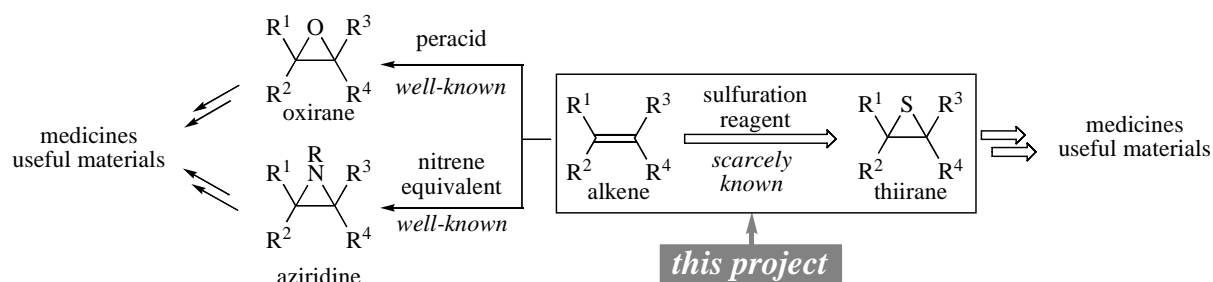
# アルケンを出発物質とするチランの一段階合成法の開発

## One-step Synthesis of Thiiranes from Alkenes

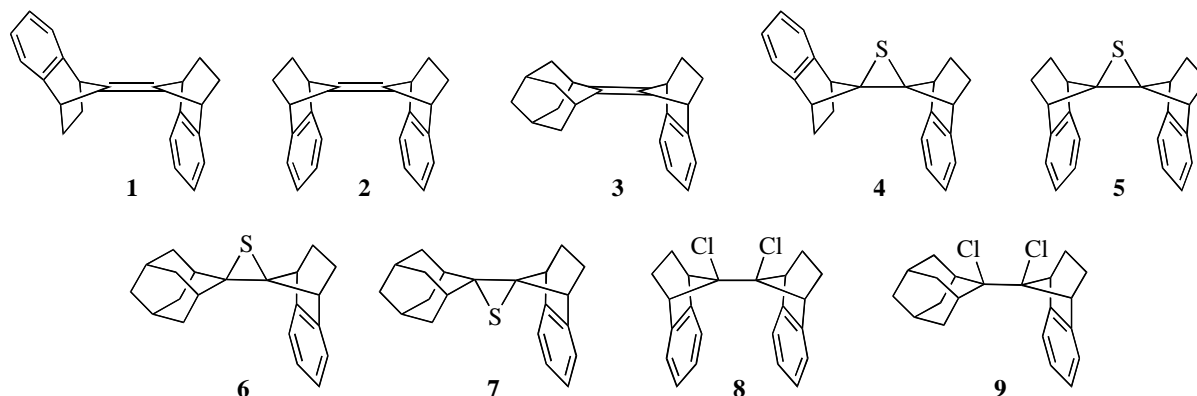
プロジェクト代表者: 杉原 儀昭 (理学部・助教授)

Yoshiaki Sugihara (Faculty of Science・Associate Professor)

**1. 緒言:** 小員性環状化合物は、環に歪みをきたすため、合成することが困難な化学種である。しかしながら、その歪みの解消を反応促進力として働かせられることから、合成中間体として、有用化合物合成へ応用されることが期待されている。3 員性複素環化合物であるオキシランやアジリジン、アルケンに過酸やニトレン等価体などの活性化学種を反応させれば一段階で合成することができ、これまでに多くの医薬品や有用化合物の合成に活用されてきた。チランについても、アルケンからの一段階合成法が現在までにいくつか報告されているが、いずれの方法も、反応が基質特異的である、反応条件下でチランからアルケンへの逆反応が進行する、チランと反応試薬がさらに反応する、などの問題を持ち、一般性に欠けていた。効率的かつ実用性のあるチランの合成法が確立できれば、チランの有用性は現在よりもはるかに高まるであろう。

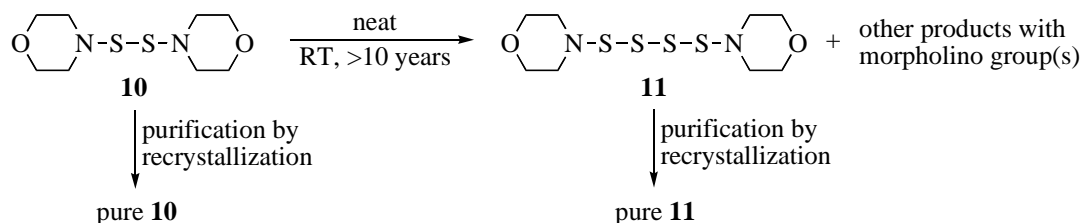


私たちはこれまでに、嵩高い置換基を持つ 9,9'-ビベンゾノルボルネニリデン、**1** と **2**、および 2'-アダマンチリデン-9-ベンゾノルボルネニリデン **3** の硫化反応でチラン **4—7** が得られることを見いだしてきた。また、 $S_2Cl_2$  による **1—3** の硫化反応が穏やかな条件で進行し、チランの混合物と vic-ジクロリド、**8** と **9**、を与えること、および反応条件下で **7** から **6** への異性化が **4** と **5** の異性化に比べ進行しやすいことも明らかにした。**7** が異性化しない硫化条件を見つければ、アルケン上の置換基の数を減らしても、チラン環の開環を伴う副反応が進行しにくくなるであろう。また、 $S_2Cl_2$  の塩素原子を他のヘテロ原子に置き換えれば、チランのみが得られてくるであろう。硫黄原子に直接窒素原子が結合したジスルファンであるジアミノジスルファンは、加硫剤あるいは加硫促進剤として工業的に使用されている化合物で、容易かつ安価に入手することができる。それゆえ、**3** とジアミノジスルファンの反応を検討することとした。



**2. 結果および考察:** まずはじめに、ジアミノジスルファンとしてジモルホリノジスルファン **10** を用いることにした。

研究室で所有していた **10** は、十数年前に入手したものであり、灰白色の粉末であった。しかしながら、本研究を進めていくうちに、**10** が長時間をかけてジモルホリノテラスルファン **11** を含む混合物に変化していることがわかった。以下の実験では、**11** についてはこの混合物を再結晶で精製したものを、**10** については新たに購入したものを再結晶で精製したものを使用した。



**3** と **11** の反応を検討した。**3** と **11** を反応させてもチイランの生成は確認されなかったため、**11** を活性化させるため、Brønsted 酸存在下で反応を行うことにした。**3** に 0.39 モル等量の **11** を 0.5 モル等量の酢酸 ( $pK_a = 4.56$ ) 存在下、塩化メチレン中、室温で反応させたが、**3** が定量的に回収された。しかしながら、酢酸よりも酸性度の高いトリフルオロ酢酸 ( $pK_a = 0.23$ ) 存在下、同様の条件で反応を行うと、**6** と **7** が 53% と 29% の収率で得られ、**3** が 17% の収率で回収された。この結果は、**11** の 3 個の硫黄原子がチイラン化に活用されることを示唆している。トリフルオロ酢酸と酢酸の間の  $pK_a$  値を持つジフルオロ酢酸 ( $pK_a = 1.24$ ) とシアノ酢酸 ( $pK_a = 2.43$ ) を用いた場合にも反応は進行し、**6** と **7** を生成した。一方、*p*-トルエンスルホン酸 ( $pK_a = -1.34$ ) を用いた場合には、トリフルオロ酢酸を用いた場合よりも反応は遅くなったが、**6** と **7** を 42% と 43% の収率で与えた。

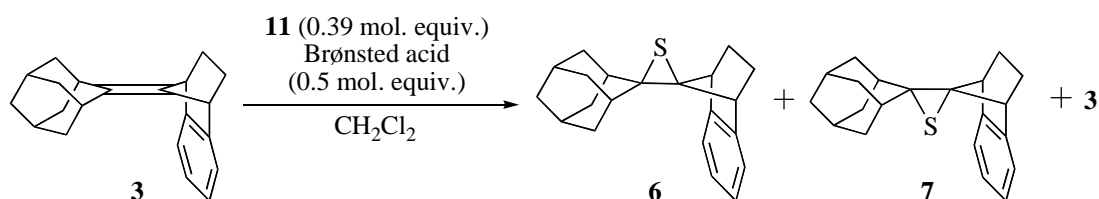


Table 1. Reactions of **3** with **11** in the presence of Brønsted acids (1)

Brønsted acid ( $pK_a$ )	conditions	yields (%)		
		<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
$CF_3CO_2H$ (0.23)	RT, 26 h	53	29	17
$CH_3CO_2H$ (4.56)	RT, 26 h	0	0	quant.
$CHF_2CO_2H$ (1.24)	RT, 240 h	9	3	88
$NCNH_2CO_2H$ (2.43)	RT, 720 h	15	trace	85
$NCNH_2CO_2H$ (2.43)	reflux, 24 h	21	29	50
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H (-1.34)	RT, 50 h	42	43	14

つぎに **11** と酸のモル等量数について検討した。トリフルオロ酢酸を用いた場合には、**11** を 1 等量用いると **6** が定量的に得られ、**3** はすべて消費された (run 1, 2)。また、**11** のモル等量数が減少するほど、**7** の生成割合が多くなった (run 3,4)。いずれの酸を用いた場合にも、**11** の等量費を減少させると、**3** の消費の減少と **7** の生成比が向上することがわかった。

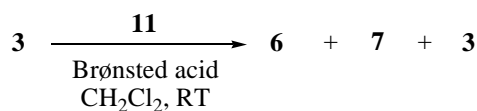
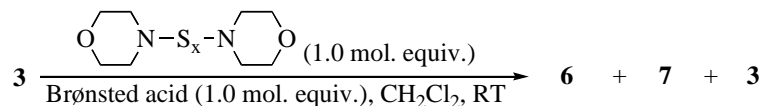
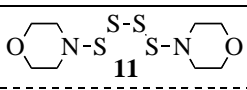
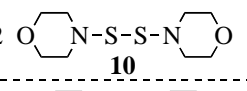
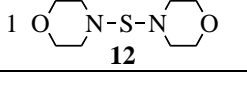


Table 2. Reactions of **3** with **11** in the presence of Brønsted acids (2)

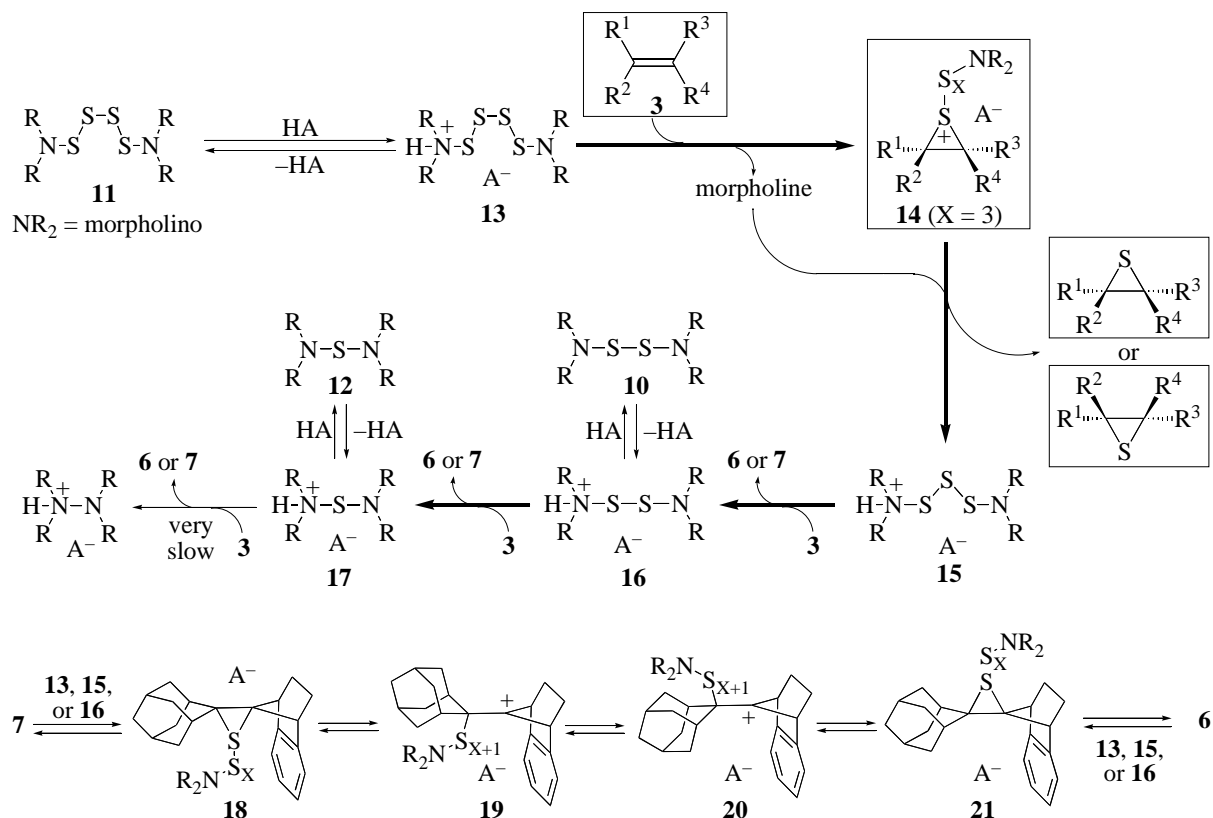
run	mol. equiv. of <b>11</b>	Brønsted acid (mol. equiv.)	reaction time	yields (%)		
				<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
1	1.0	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (1.0)	5 d	quant.	0	0
2	1.0	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	2 d	quant.	0	0
3	0.5	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	5 d	94	2	5
4	0.33	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	7 d	27	38	36
5	1.0	CHF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (1.0)	11 d	23	65	12
6	1.0	CHF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	6 d	42	36	22
7	0.5	CHF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	7 d	26	43	31
8	0.33	CHF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	7 d	9	17	74
9	1.0	NCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (1.0)	11 d	33	48	19
10	1.0	NCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	6 d	20	27	54
11	0.5	NCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	7 d	13	39	48
12	0.33	NCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5)	7 d	20	27	53
13	1.0	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H (1.0)	5 d	61	28	11
14	1.0	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H (0.5)	6 d	29	45	27
15	0.5	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H (0.5)	7 d	37	38	26
16	0.33	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H (0.5)	7 d	46	37	17

ジモルホリノテトラスルファン **11**, ジモルホリノジスルファン **10**, およびジモルホリノスルファン **12** の反応性について検討した. **11** を用いた場合にはトリフルオロ酢酸と *p*-トルエンスルホン酸のどちらを用いても収率良くチイランが生成したが, **10** を用いたときには反応の進行が遅くなった. 一方, **12** を用いると **3** のチイラン化がほとんど進行しないことがわかった.

Table 3. Reactions of **3** with dimorpholinooligosulfane in the presence of Brønsted acids

dimorpholinooligosulfane	Brønsted acid	reaction time	yields (%)		
			<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
$x = 4$  <b>11</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	5 d	quant.	0	0
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	5 d	61	28	11
$x = 2$  <b>10</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	5 d	36	10	54
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	5 d	9	13	78
$x = 1$  <b>12</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	9.5 d	4	0	96
	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	9.5 d	0	0	quant.

以上の結果をもとに, 反応機構を以下のように考察した. まずはじめに, **11** が Brønsted 酸と反応し, アンモニウム塩 **13** が生成する. Brønsted 酸の pKa 値が小さいほど **13** の存在確率が高くなる. **13** がアルケン **3** に反応してチイランニウム塩 **14** (X = 3) 中間体とモルホリンを生成した後, モルホリンが **14** に反応してチイラン **6** あるいは **7** とアンモニウム塩 **15** が生成する. **15** が 2 分子の **3** をチイラン化し, アンモニウム塩 **17** を生成する. Brønsted 酸の pKa 値が小さいほどアンモニウム塩の存在割合が大きくなるので, 反応が進行しやすくなる. **17** の活性が他のアンモニウム塩にくらべ極端に落ちるため, **11** を用いたチイラン化はここで終了する. Table 2 の run 1, 2 で **6** が排他的に生成したのは, 一度生成した **7** が反応系内に存在するアンモニウム塩 (**13**, **15** あるいは **16**) と反応して **18** を生成し, さらに **19—21** を経由して熱力学的に安定な **6** へと変化したためであろう.



これまでに硫化剤として用いた **11** および **10** はいずれも対称構造を持つオリゴスルファンであった。非対称構造を持つオリゴスルファンを用いれば、中心硫黄-硫黄結合が基底状態で分極するため、**11** や **10** よりも反応性が高くなる可能性がある。幸い、2-(4'-モルホリノジスルファニル)ベンゾチアゾール **22** は加硫促進剤として市販されている化合物であり、入手が容易である。それゆえ、**18** を用いたアルケンのチイラン化について検討した。**3** に 1 モル等量の **22** を 1 モル等量の Brønsted 酸存在下で反応させた。**11** や **10** にくらべて顕著な結果は得られなかったが、**22** もアルケンのチイラン化試薬として働くことがわかった。

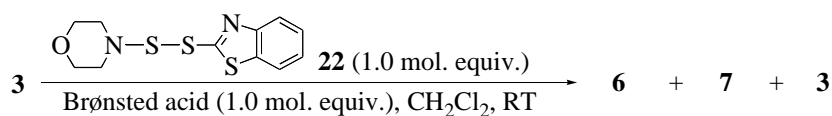


Table 4. Reactions of **3** with 2-(4'-morpholinodisulfanyl)benzothiazole **18** in the presence of Brønsted acids

Brønsted acid	reaction time	yields (%)		
		<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	8 d	41	17	42
CHF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	3.5 d	11	13	76
NCCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	18 d	7	1	92
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	7 d	26	12	62

現在、さらに最適なアルケンのチイラン化反応の条件を探すべく、Lewis 酸を用いた反応や他のチイラン化試薬を用いた反応についても検討している。