

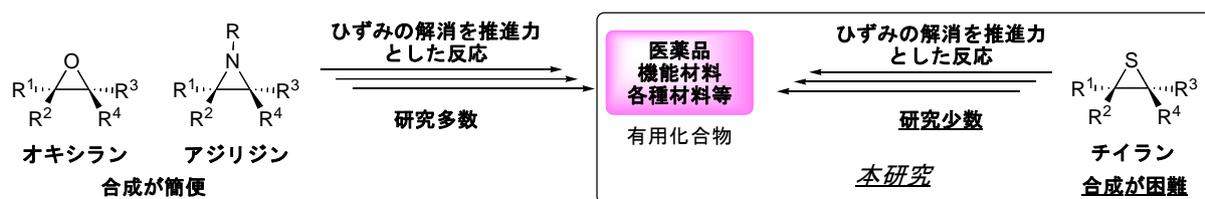
小員性複素環化合物の環ひずみの解消を推進力にした 硫黄と窒素原子を含む複素環化合物の新規合成法の開発

Study on Synthesis of Heterocycles with Sulfur and Nitrogen Atoms Taking Advantage of Strain of Small Ring

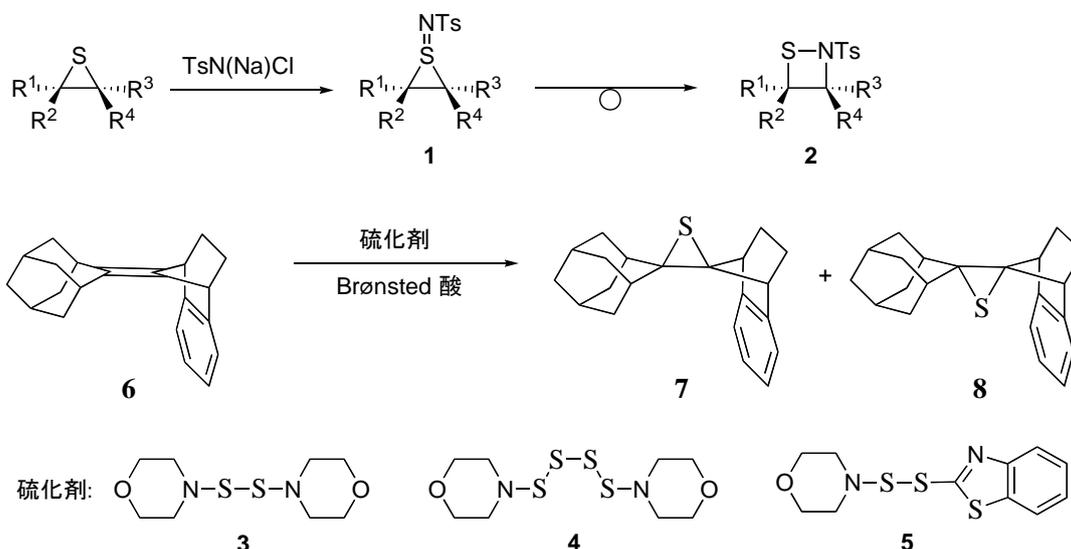
プロジェクト代表者: 杉原 儀昭 (理工学研究科・助教授)

Yoshiaki Sugihara (Graduate School of Science and Engineering • Associate Professor)

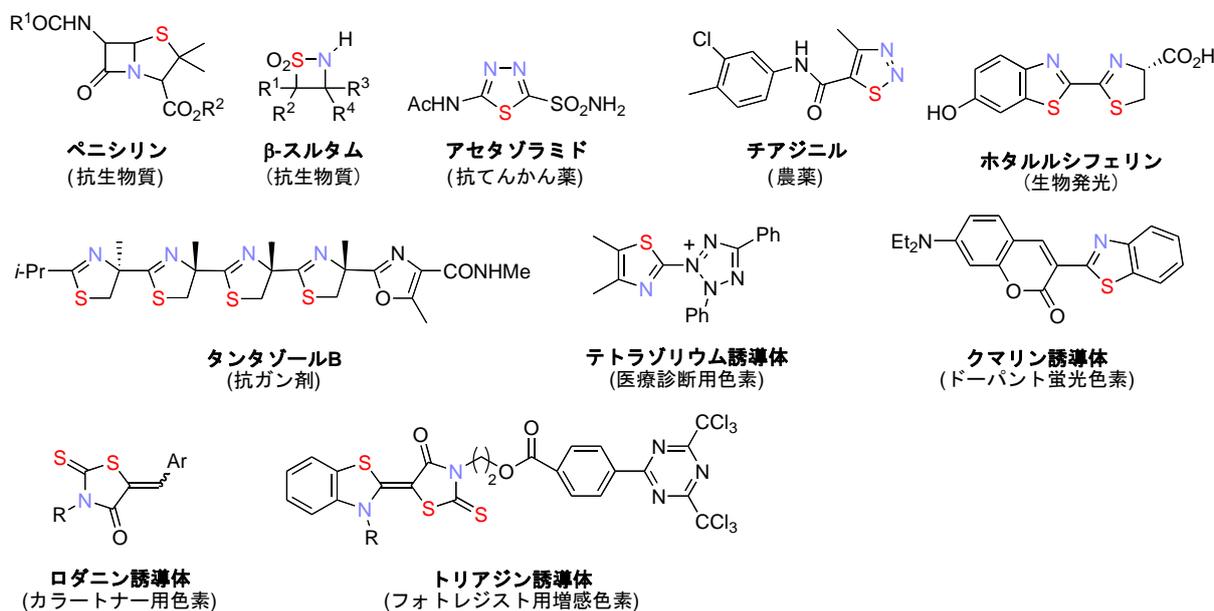
1. 緒言: 小員性複素環化合物は、合成、構造、反応性の観点から、これまでに多くの注目を集めてきた。これら化合物の小員環部分に生じるひずみの解消を推進力とする反応がこれまでに開発され、数多くの医薬品や機能材料などの有用化合物の合成に応用されてきた。これら化合物のうち、重点的に研究されてきたのはオキシランとアジリジンであったが、それは入手容易な化合物からの合成が簡便なためであった。チイランについての同様の研究は、チイランの簡便合成法が確立されていないことから、これまでにあまり多くは行われていなかった。



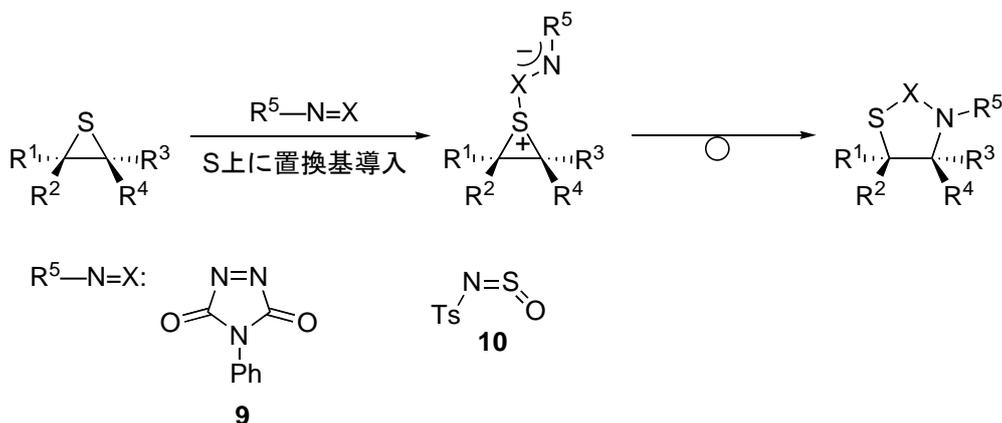
私たちは、このような時代背景のもと、チイランの化学、特に簡便合成法の開発と他の有用化合物への変換反応を開発することを目的に検討を行ってきている。これまでに、チイラン 1-イミド **1** の初めての合成・単離に成功し、環拡大反応が立体化学を保持して進行し、対応する 1,2-チアゼチジン **2** が収率よく得られることを見いだしている。また、安価で入手用意な加硫剤である 4,4'-ジチオジモルホリン **3**, **3** から容易に誘導できる 4,4'-テトラチオジモルホリン **4**, 加硫促進剤である 2-(4'-モルホリノジスルファニル)ベンゾチアゾール **5** を Brønsted 酸存在下、アルケン **6** を反応させると対応するチイラン **7** と **8** が収率よく得られることを見いだしている。



一方、硫黄と窒素原子を含む複素環化合物は、医薬と機能材料の両分野で実際に多くのものが活用されている。それらの例の一部を以下に示した。これら化合物の合成を簡便にできれば、材料としてのコストパフォーマンスはさらに高いものになるであろう。



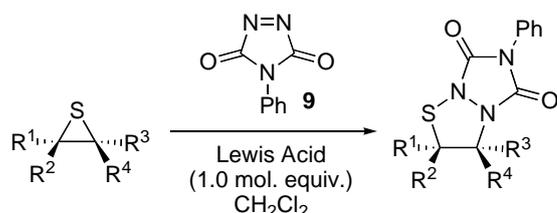
チイランから硫黄と窒素原子を含む複素環化合物が簡便に合成できれば、チイランの有用性はさらに増すであろう。このようなことから、私たちは、**1** から **2** の反応と同様、チイランの硫黄原子上に含窒素原子置換基を導入し、環拡大反応を行うことを検討した。置換基導入に PTAD (4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン) **9** と *N*-スルフィニル-*p*-トルエンスルホンアミド **10**を用いることにした。



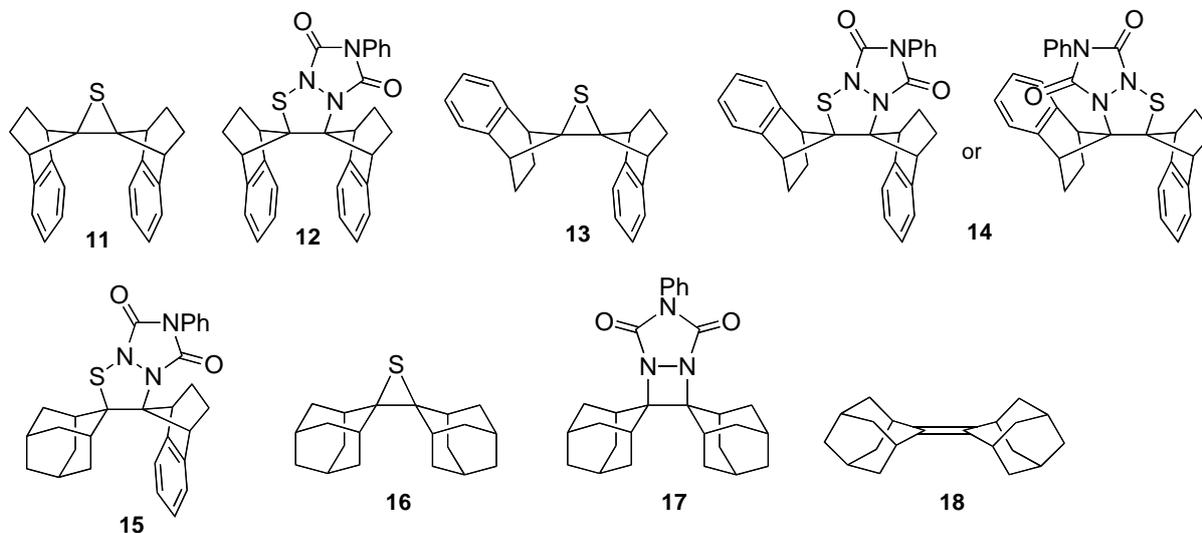
2. 結果および考察: まずはじめに PTAD **9** とチイラン **11** の反応を検討した (Table 1). **11** と PTAD を沸騰塩化メチレン中で反応させたが、**11** が定量的に回収されるのみであった。この反応液を $-18\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却したのち、PTAD を活性化させるため、1 モル当量のトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) を加えると、環拡大反応は瞬時に進行し、対応する 1,2,3-チアジアゾリジン **12** が 86% の収率で得られた (entry 1). 同温度で、TMSOTf の代わりに 1 モル当量の三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) を加え反応を行うと、**12** が 76% の収率で得られ、**11** が 25% の収率で回収された (entry 2). 一方、**11** の立体異性体である **13** に同様の条件下、1 モル当量の TMSOTf を反応させると、**12** と **14** がそれぞれ 30% と 47% の収率で得られた

(entry 3). チイラン **11** の反応では立体選択的に環拡大反応は進行したが, **13** の反応では立体選択性は減少した. 反応温度, TMSOTf の量, PTAD の量が環拡大反応の立体選択性に及ぼす影響を調べるため **13** の反応をさらに検討したが, 顕著な選択性の変化は見られなかった (entries 4–6). チイラン **7** の反応では 1,2,3-チアジアゾリジン **15** が 38% の収率で得られ, **7** が 51% の収率で回収された (entry 7). 一方, 2,2'-ビアダマンチリデンスルフィド **16** の反応では, 対応する 1,2,3-チアジアゾリジンは得られず, 1,2-ジアゼチジン **17** と 2,2'-ビアダマンチリデン **18** がそれぞれ 39% と 7% の収率で得られ, **16** が 44% の収率で回収された (entry 8).

Table 1



Entry	Thirane	Lewis Acid (mol. equiv.)	Mol. equiv. of 9	Temp. (°C)	Products (yield)
1	11	TMSOTf (1.0)	1.0	-18	12 (86%)
2	11	BF ₃ OEt ₂ (1.0)	1.0	-18	12 (76%), 11 (25%)
3	13	TMSOTf (1.0)	1.0	-18	14 (47%), 12 (30%)
4	13	TMSOTf (1.0)	1.0	-30	14 (45%), 12 (22%)
5	13	TMSOTf (0.1)	1.0	-18	14 (41%), 13 (21%), 12 (24%), 11 (2%)
6	13	TMSOTf (1.0)	2.0	-18	13 (47%), 11 (34%)
7	7	TMSOTf (1.0)	1.0	-18	15 (38%), 7 (51%)
8	16	TMSOTf (1.0)	1.0	-18	17 (39%), 18 (7%), 16 (44%)



次に *N*-スルフィニル-*p*-トルエンスルホンアミド **10** との反応について検討した. **11** に 1 モル等量の TMSOTf 存在下, **10** を沸騰塩化メチレン中で反応させた. 望む環拡大生成物 **19** は得られず, **11** が定量的に回収された.

