

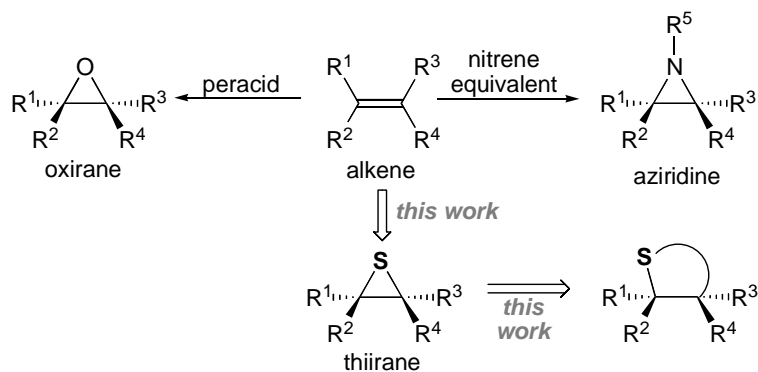
チイランの新規合成法の開発と複素環化合物合成への応用

Development of New Method for Synthesis of Thiiranes and Its Application to Synthesis of Heterocycles

プロジェクト代表者: 杉原 儀昭 (理工学研究科・准教授)
Yoshiaki Sugihara (Graduate School of Science and
Engineering, Associate Professor)

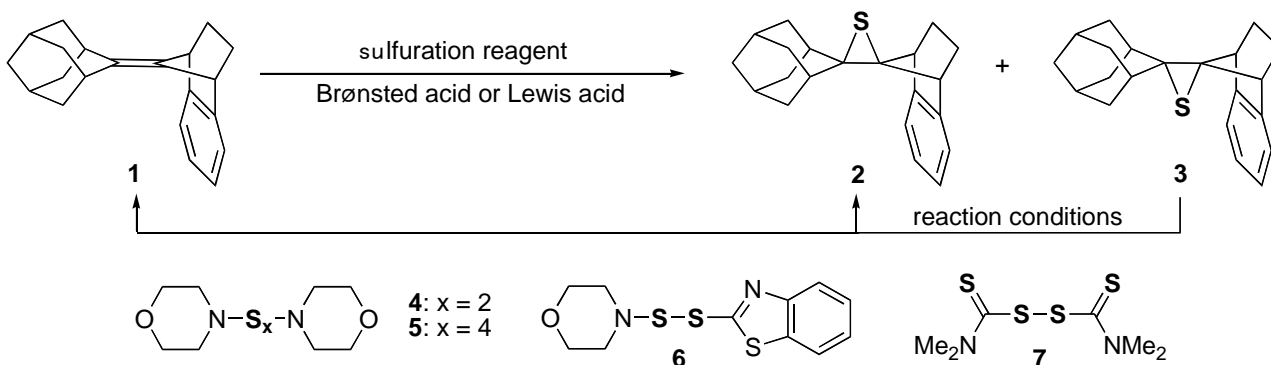
1. 緒言

三員性複素環化合物は、環に歪みを持つ小員環を有し、それに起因する特異な性質を持つため多くの興味を持たれており、これまでに合成、構造、反応性、および有機合成への応用の観点から幅広く研究が行われてきた化合物である。炭素原子二つと窒素原子一つあるいは酸素原子一つからなる三員環化合物であるアジリジンやオキシランは、アルケンにニトレン等価体や過酸を反応させることで容易に合成できる。簡便且つ汎用性の高い合成法がほぼ確立され、多種の化合物が研究対象となり幅広い研究が展開されたことから、これら化合物の化学に関する研究は今まさに成熟期を迎えており、多くの化学者の興味は、専ら光学活性体の排他的合成法の開発と機能材料や生理活性化合物など有用化合物合成への応用など実用的な研究に向けられている。一方、オキシランの硫黄アナログであるチイランは、窒素原子や酸素原子にくらべ幅広い官能基導入を可能にする硫黄原子を含むため、アジリジンやオキシランよりも優れた合成前駆体と成りうる化合物である。これまでにチイランの合成に関しては多くの方法が報告されてきたが、オキシランやアジリジンの合成法にくらべて汎用性があり且つ簡便であるものではなく、オキシランを経由するアルケンからチイランの二段階合成法やカルボニル化合物を Barton-Kellogg 法に付し三段階でチイランを合成する方法が一般に用いられている。このような研究背景のため、チイランおよび関連化合物の化学に関する知見は、重要度が高いにも拘わらず、量・質ともにアジリジンやオキシランの足元にもおよばないものであった。効率的かつ汎用性のあるチイランの簡便合成法が確立されれば、チイランおよび関連化合物の化学はアジリジンやオキシランの化学に優るとも劣らぬ発展をするであろう。このような考えのもと、私たちは、アルケンからチイランの一段階合成を可能にする試薬の開発とその反応を鍵とする複素環化合物の新規合成法の開発を目的として、以下の研究を検討した。



2. 4,4'-オリゴチオジモルホリンと酸無水物を用いたアルケンのチイラン化反応

私たちは、これまでに 2'-アダマンチリデン-9-ベンゾノルボルネニリデン **1** をモデルアルケンに選び、アルケンのチイラン化反応の条件探索を行ってきた。硫化試薬として 4,4'-ジチオジモルホリン **4**, 4,4'-テトラチオジモルホリン **5**, 2-(4'-モルホリノジチオ)ベンゾチアゾール **6**, テトラメチルチウラムジスルフィド **7** を用い、これらを Brønsted 酸や Lewis 酸で活性化させる方法を検討してきた。4-7 を用いても **1** をチイラン化することができたが、反応条件下でチイラン **3** の **2** への異性化や **1** への分解が観測される場合があった。本プロジェクトでは、**3** の **2** への異性化や **1** への分解が観測されない硫化試薬の活性化法として、酸無水物を用いることを検討した。

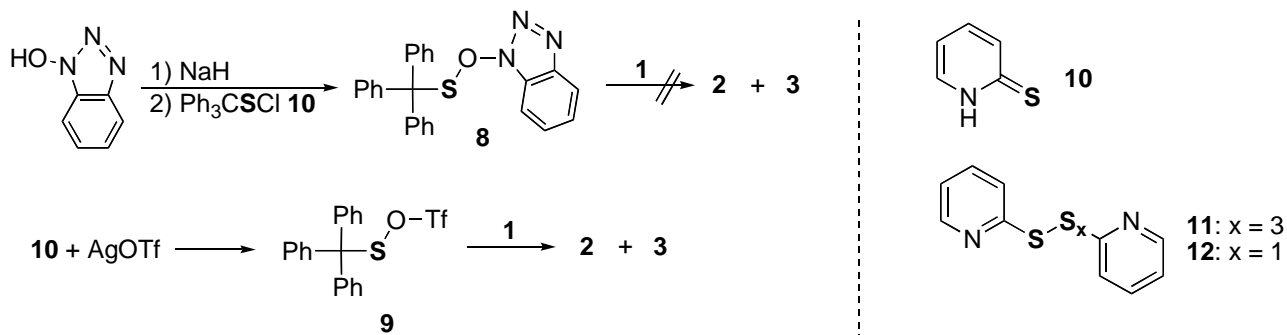


1 に 1 モル当量の 4,4'-ジチオジモルホリン **4** と 1 モル当量の Tf_2O ($\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$) を CH_2Cl_2 中、 -30°C で反応させると、**2** が 70% の収率で得られ、**1** が 20% の収率で回収された。1 モル当量の $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Tf}$ や $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$ を活性化試薬として用いた場合も **2** が収率良く得られたが、少量の **3** も観測された。しかしながら、1 モル当量の Ac_2O ($\text{Ac} = \text{CH}_3\text{CO}$) を活性化試薬として用い CH_2Cl_2 中で反応を行った場合には室温以下の温度で反応はほとんど進行しなかった。 Ac_2O を溶媒として用いると、 -15°C でも反応は進行し、**2** と **3** がそれぞれ 14% と 84% の収率で得られた。この反応条件では、**3** から **2** への異性化と **1** への分解は観測されなかった。

		acid anhydride (mol. equiv.)	conditions	2	3	1
1 $\xrightarrow{\hspace{1em}}$ 2 + 3 4 (1 mol. equiv.) acid anhydride		Tf_2O (1.0)	CH_2Cl_2 , -30°C , 6 h	94%		
		$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Tf}$ (1.0)	CH_2Cl_2 , -30°C , 9 h	76%	8%	
		$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1.0)	CH_2Cl_2 , -30°C , 24 h	75%	8%	
		Ac_2O (1.0)	CH_2Cl_2 , RT, 45 h		3%	92%
		Ac_2O (excess)	-15°C , 45 h	14%	84%	2%

2. トリフェニルメタンスルフェニル基を持つ新規チラン化試薬の開発

トリフェニルメタンスルフェニルに脱離能に優れる 1-ベンゾトリアゾリルオキシ基が結合した **8** や TfO 基が結合した **9** の合成と、それらと **1** の反応を検討した。THF 中、室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールに NaH を反応させた後、 Ph_3CSCl **10** と反応させると **8** が生成した。**8** の精製が困難であったため、単離することなしに **1** と反応させたが、**8** の分解が観測されるのみであった。一方、塩化メチレン中、 -70°C で **10** と TfOAg を反応させ **9** を調製後、**1** と反応させると、チラン **2** と **3** が 5% と 14% の収率で得られた。**9** に **1** を反応させた後、直ちに -15°C に昇温すると、**2** と **3** が 10% と 16% の収率で生成した。



3. 2-ピリジノンや 2-メルカプトピリジンを利用した新規チラン化試薬の開発

ピリジン 2-チオン **10** から 2,2'-ビピリジルテトラスルファン **11** の合成を検討した。**10** に塩基を反応させた後、一塩化硫黄を反応させたが、望む **11** は得られず、2,2'-ビピリジルジスルファン **12** が得られるのみであった。

4. アルケンのチラン化反応を用いる複素環化合物の新規一段階合成法の開発

アルケンにアセトニトリル中、**5** あるいは **7** と酸を反応させた。複雑な混合物が得られ、望む 1,3-チアゾリジンを得ることはできなかった。