ノ ー ト

光学活性チオリンゴ酸及び N,N' -ジメチルシスチンの合成

野崎 研二・吉原 正邦・松原 凱男・前嶋 俊寿

近畿大学理工学部応用化学科 (東大阪市小若江 3-4-1)

Synthesis of Optically Active Thiomalic Acid and N,N' -Dimethylcystine

Kenji NOZAKI, Masakuni YOSHIHARA*, Yoshio MATSUBARA,
and Toshihisa MAESHIMADepartment of Applied Chemistry, Faculty of Science & Engineering, Kinki University
(3-4-1, Kowakae, Higashi-Osaka)

Optically active thiomalic acid and N,N' -dimethylcystine were synthesized by a reaction of thioacetic acid with fumarylbis[(2*S*)-2-prolinanilide] (**1**) and (6*S*)-4-methyl-3-methylene-2,5-dioxo-1,4-azabicyclo[4.3.0]nonane (**2**), respectively.

1 緒 言

先に我々はクロトン酸 *l*-メンチルあるいはフマル酸ジ-*l*-メンチルとチオ酢酸などのラジカル付加反応によって不斉誘起反応が生起することを報告した^{1),2)}。しかしこれら反応での光学純度は最高で 10% 程度と低く、その理由として、反応中心の二重結合と不斉源が立体化学的に固定されていない事によるものと考えた。そこで今回、この点を考慮して、分子内水素結合によって二重結合の固定が期待されるフマロイルビス [(2*S*)-2-プロリンアニリド] (**1**)、及び環状構造によってオレフィン部が固定された (6*S*)-4-メチル-3-メチレン-2,5-ジオ

キソ-1,4-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン (**2**) を合成してチオ酢酸あるいはベンゼンチオールとの反応を試みたところ、求核的付加反応によって反応が進行し、光学活性なチオリンゴ酸 (**3**) 及び N,N' -ジメチルシスチン (**4**) を得ることができたので報告する。

2 実 験

2.1 試 薬

反応溶媒及び反応試剤は常法により脱水精製したものを用いた。

2.2 分 析

IR スペクトルは日本分光 IRA-1 型及び IRA-2 型を

使用し, NaCl セル液膜法及び KBr 錠剤法により測定した。¹H-NMR スペクトルは日立 R-40 (90 MHz), ¹³C-NMR スペクトルは日本電子 JEOL-FX200 を使用し, 溶媒は重クロロホルム, 内部標準としてテトラメチルシランを用いて測定した。旋光度は日本分光 JASCO-DIP-140 デジタルポーラリメーターを用いて測定した。

2.3 フマロイルビス [(2*S*)-2-プロリンアニリド]

(1) の合成

向山ら³⁾の方法によって合成した (2*S*)-2-プロリンアニリド 15 g (0.078 mol) をジクロロメタン 100 ml に溶かし, 塩化フマロイル 6 g (0.039 mol) のジクロロメタン溶液 (50 ml) を氷冷下, 滴下した。その後徐々に室温まで上げて一昼夜かくはんした後, 反応溶液を氷水に注ぎ, 水洗, 炭酸水素ナトリウム飽和溶液で中和, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧濃縮すると白色の粉末が得られた。このものをアセトン-メタノールで再結晶して (1) を 15.2 g (85%) の収率で得た。mp 149~150°C; IR (KBr) 3,300, 1,680, 1,600 cm⁻¹; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 168.59, 164.74, 138.11, 132.09, 128.76, 124.38, 119.83, 61.26, 47.83, 27.33, 24.87; [α]_D²⁵: -317.58° (C=0.79, CHCl₃)

2.3.2 (6*S*)-4-メチル-3-メチレン-2, 5-ジオキソ-1, 4-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン (2) の合成

(2) は Bycroft⁴⁾の方法に従い合成した。収率 78%; mp 74~75°C (lit. 73~74°C)

2.4 (1) 及び (2) とチオールとの反応

2.4.1 チオリンゴ酸 (3) の合成

(1) (1 mmol) をジクロロメタン 4 ml に溶かし, ジクロロメタン 1 ml に溶かしたチオ酢酸 (1 mmol) を室温で加え, 6 h 放置した。反応終了後, 溶媒を減圧下で濃縮し, 残分をカラムクロマトグラフィーにより精製した。付加物を 6 N HCl-酢酸溶液 10 ml に溶かし, 脱気封管後 60°C, 8 h 放置した。その後反応液を減圧下濃縮し, 残分をエーテルで抽出し, 硫酸マグネシウムで乾燥濃縮すると白い結晶が析出した。収率 70%; mp 148~150°C (148~149°C)⁵⁾; IR (KBr) 2,900, 1,690, 1,410, 1,300, 1,180 cm⁻¹。

2.4.2 *N*, *N'*-ジメチルシスチン (4) の合成

(2) にチオ酢酸 5 ml を加え, 室温下反応させた。反応終了後, 減圧下濃縮し, 残分をカラムクロマトグラフィーにより精製した。付加生成物を 6 N HCl 溶液 10 ml に溶かし, 脱気封管後 80°C 10 h 放置した。その後, 減圧濃縮し, 炭酸ナトリウム 5% 溶液で中和し 12 h 空気酸化すると (4) が白色結晶として析出した。収率 68%; mp 215~217°C (217°C)⁶⁾。

2.4.3 *N*-メチル-*S*-フェニルシステイン (5) の合成

チオフェノール 5 ml と (2) (1 mmol) を 45°C, 6 h

反応させた。未反応のチオフェノールを留去後, 残分をカラムクロマトグラフィーによって精製し, 付加生成物を 6 N HCl 溶液 10 ml に溶かし, 脱気封管して 80°C 10 h 放置した。反応終了後減圧下で濃縮してエーテルで抽出し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮すると (5) が析出した。収率 70%; mp 198~200°C; IR (KBr) 3,050, 1,570, 1,560, 1,380, 1,130 cm⁻¹。

3 結果及び考察

チオ酢酸と (1) との反応は室温で容易に進行した。ラジカル反応で進行している可能性を確認する目的でヒドロキノン存在下 NMR スペクトルにて反応を追跡してみたところ, 禁止効果が見られなかった。そこで反応がイオン反応機構で進行していることが判明した。付加生成物を加水分解してチオリンゴ酸とし, その収率, 比旋光度などの結果を Table-1 に示した。光学純度 (O.P.) は用いた溶媒によって若干差が見られ, 特に DMF では O.P. は 37% であった。また温度が低い方が若干光学純度が上昇した。なお得られたチオリンゴ酸が *R* 体であったことからチオラートアニオンは (1) の二重結合の *re*-面を攻撃していることが判明した。

Table-1 Asymmetric addition of thioacetic acid to (1).

Solvent	Temp. (°C)	Product	Yield (%)	[α] _D ²⁵ (c, EtOH)	O.P. (%)
ClCH ₂ Cl	22	(3)	70	+8.48° (0.45)	13
MeOH	0	(3)	68	+18.26° (2.16)	32
MeOH	22	(3)	72	+11.60° (2.00)	20
CH ₃ CN	22	(3)	69	+21.02° (1.47)	30
DMF	22	(3)	62	+25.88° (1.09)	37

このように (1) とチオ酢酸との反応によって不斉誘起が生じたがプロリン環と二重結合には自由回転が可能であってこれが比較的低い光学収率となって現れているものと考えられる。

そこで, その回転を固定した系として (2) を合成し, チオ酢酸及びチオフェノールとの反応を行った。この場合も反応は室温で容易に進行し, ヒドロキノンによる反応禁止効果が見られず (1) の場合と同様にイオン反応機構で進行していることが判明した。各付加生成物を加水分解後, チオ酢酸との生成物はさらに酸化してジスルフィド体として単離した。結果は Table-2 に示した。

Table-2 Asymmetric addition of thiol to (2).

RSH R	Temp. (°C)	Product	Yield (%)	[α] _D ²⁵ (c, N HCl)	O.P. (%)
CH ₃ CO	5	(4)	68	-60.85° (1.04)	80
CH ₃ CO	22	(4)	65	-58.76° (1.03)	76
C ₆ H ₅	45	(5)	70	+18.37° (1.03)	—

表から明らかなように N, N' -ジメチルシスチンの化学収率も光学純度も極めて良好で、この反応が合成的に有用であることが判明した。また温度の低い方が良い結果を与えている。なおベンゼンチオールとの反応によって合成した N -メチル- S -フェニルシステイン (5) については文献例がなく光学純度を求めている。

いずれにしてもチオ酢酸との反応では R 体の N, N' -ジメチルシスチンが得られたことから、チオラートアニオンが (2) を攻撃して生成した中間体アニオンの re-面にプロトンが反応していると思われる。

以上、チオ酢酸あるいはベンゼンチオールと光学活性な原子団を有するオレフィンとの反応において、オレフィン部を固定することによって高い面区別性が発現することが判明した。

(昭和 59 年 7 月 11 日受理)

文 献

- 1) M. Yoshihara, K. Nozaki, H. Fujihara, T. Maeshima, *J. Macromol. Sci-Chem.*, **A18**(3), 411 (1982)
- 2) K. Nozaki, M. Yoshihara, Y. Matsubara, T. Maeshima, *Phosphorus & Sulphur*.
- 3) M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51** (6), 1869 (1978)
- 4) B.W. Bycroft, G.R. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 988
- 5) S. Yamada, Y. Murakami, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1968** (12), 1501
- 6) K. Bloch, H.T. Clarke, *J. Biol. Chem.*, **125**, 275 (1938)