論文特集「ヘテロ原子の有機化学」

(日本化学会誌, 1987, (7), p.1312~1316)

© 1987 The Chemical Society of Japan

5-オキソおよび 5-ヒドロキシ置換 5,6-ジヒドロ-4H-

1,3,4-チアジアジンの構造と反応性

(1986 年 11 月 4 日 受理)

松原 凱男*・山田 茂治・吉原 正邦・前嶋 俊壽

4-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazin-5(6H)-one [1] および 5,6-dihydro-4-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazin-5-ol [2] の ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR および UV スペクトルの結果, ならびに拡張 Hückel 分子軌道計算を行ない, 結合次数, 電荷分布および HOMO 結合軌道の様子を求めた結果からそれぞれの共鳴安定構造について検討した。[1] の構造は, 硫黄原子から 3-位窒素原子へ, また 4-位窒素からカルボニル酸素へそれぞれ電荷が偏りその結果, $3p\pi-2p\pi-2p\pi$ 系と $2p\pi-2p\pi-2p\pi$ 系と 2 種類の連続した共鳴安定構造の存在が示された。一方, [2] の構造は, 硫黄原子から 4-位窒素原子へ電荷が偏りその結果, プタジエン型 $3p\pi-2p\pi-2p\pi-2p\pi$ 系の大きな共鳴安定構造の存在が示された。

そこでこの共鳴構造の異なりが反応性にどのように影響を与えるかについて検討した。[1] は通常の求核剤, 求電子剤およびラジカル試剤とはまったく反応性を示さなかった。しかし [2] は弱酸およびヨウ化メチルなどの求電子剤と容易に反応を起こし, 分離困難な多くの生成物を与えた。また [2] はアルコール, アミンおよびチオールなどの求核剤とは触媒なしで容易に反応を起こし, それぞれ対応する置換化合物を与えた。このオキソおよびヒドロキシル置換基の違いだけで反応性がまったく異なった結果は共鳴構造の寄与の違いで説明され, また, [2] と求核剤との反応は, ヒドロキシル酸素と 5-位炭素間の切断で生じる 5,6-ジヒドロ-4H-1,3,4-チアジアジニウムカチオン中間体を經由する機構を強く支持した。

1 緒 言

近年, 複素環状化合物の特異的性質を利用して活性アシル化剤などの有用な有機合成試剤の開発が活発に行なわれている^{1)~4)}。著者らも複素環状化合物の特異性に興味をもち隣接窒素 2 個を含むピリダジノンの特異的な反応性, ならびにアシル化, アルキル化および塩素化などの有機合成の反応性試剤としての有用性について検討を行なってきた^{5)~10)}。さらに著者らは, ヘテロ元素の有

用性を求めて隣接窒素 2 個—炭素—硫黄元素を有する鎖状 (ヒドラゾノメチルチオ) アルカン類 ($-\text{N}=\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$) の反応性について種々検討を行なった結果, それら反応挙動は (イミノメチルチオ) アルカン ($-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$) 類とはまったく異なった反応性を示した^{11)~15)}。この特異的反応性の要因は (ヒドラゾノメチルチオ) アルカン類特有のプタジエン型 $3p\pi-2p\pi-2p\pi-2p\pi$ 系共鳴安定構造の寄与が重要であることが明らかとなってきた^{16)~17)}。これらの関連環状化合物である 4-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazin-5(6H)-one [1] および 5,6-dihydro-4-phenyl-4H-1,3,4-thiadiazin-5-ol [2] において, このような共鳴安定構造の寄与が存在するか否か, また, 5-位炭素原子が sp^2 と sp^3 の場合で, この共鳴安定構造がどのように影響を与えるかについて興味をもたれる。そこ

近畿大学理工学部応用化学科 577 東大阪市小若江

- 1) 植野 禎夫, 浅川 史郎, 井本 英二, 日化, 89, 101(1968).
- 2) T. Sakann, Y. Mori, T. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1973, 713.
- 3) T. Mukaiyama, R. Matsuda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 1801.
- 4) 日本化学会編, 向山 光昭, 化学総説 No. 19, “新しい有機合成反応”, 東京大学出版会(1978) p. 45.
- 5) Y. Matsubara, M. Noguchi, M. Yoshihara, T. Maeshima, *Chem. Lett.*, 1973, 601.
- 6) 松原 凱男, 吉原 正邦, 前嶋 俊壽, 日化, 1974, 2186.
- 7) 松原 凱男, 江田 恒人, 吉原 正邦, 前嶋 俊壽, 日化, 1975, 720.
- 8) Y. Matsubara, N. Narakino, M. Yoshihara, T. Maeshima, *J. Macromol. Sci.-Chem.*, 19, 1433(1975).
- 9) Y. Matsubara, M. Yoshihara, T. Maeshima, *J. Polym. Sci. Chem. Ed.*, 14, 899(1976).

- 10) 江田 恒人, 松原 凱男, 吉原 正邦, 前嶋 俊壽, 日化, 1980, 33.
- 11) Y. Matsubara, T. Nakamura, M. Yoshihara, T. Maeshima, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 3389(1982).
- 12) Y. Matsubara, M. Yoshihara, T. Nakamura, T. Maeshima, *Phosphorus Sulfur*, 16, 89(1983).
- 13) Y. Matsubara, S. Yamada, M. Yoshihara, T. Maeshima, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 1590(1984).
- 14) Y. Matsubara, S. Yamada, M. Yoshihara, T. Maeshima, *Phosphorus Sulfur*, 22, 41(1985).
- 15) Y. Matsubara, T. Nakamura, M. Yoshihara, T. Maeshima, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 3009(1985).

Table 1 Spectroscopic data of [1] and [2]

Compd	¹ H-NMR (ppm) ^{a)}	¹³ C-NMR (ppm) ^{b)}		IR Spectra (cm ⁻¹) ^{c)}	UV Spectra (nm) ^{d)}	
	-CH=	-CH=	J _{CH}		λ _{max} (ε _{max})	
[1]	7.73	136	204	1640	240(12000)	300(2800)
[2]	7.10	124	208	1590	250(12000)	285(14600)

a) Chemical shifts, δ values, in CDCl₃(TMS).b) Chemical shifts, δ values and coupling constants, Hz in CDCl₃.

c) KBr disk.

d) In cyclohexane.

で [1] および [2] の構造について ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, および UV スペクトルの検討を行なった。さらに、軌道の混成、正味の電荷、NMR 化学シフトなどを間接的定性的に見積ることができる拡張 Hückel 法を用いた分子軌道計算を行ない、構造論的に考察を行なった。さらにこの構造変化が反応性にどのように影響するかを見るために [1] および [2] と求電子剤および求核剤との反応を行ないそれら反応性の違いと構造論との妥当性について考察した。

2 結果と考察

2.1 [1] および [2] の構造

表 1 に [1] および [2] の ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR および UV スペクトルの結果を示した。また、図 1 および 2 に [1] および [2] の X 線結晶解析により得られた単結晶状態における各結合距離¹⁶⁾を、またその分子座標をもちいて拡張 Hückel 分子軌道計算を行ない、結合次数、電荷分布および HOMO 結合軌道の様子を求めた結果をそれぞれ示した。

Fig. 1 Bond distance of [1] and [2]

Fig. 2 Extended Hückel calculation

2-位のメチンプロトンの ¹H-NMR シグナルは [2] の方が [1] とくらべて約 0.6 ppm 高磁場側にシフトした。2-位メチン炭素 (δ_{-CH=}) の ¹³C-NMR シグナルおよびその s 性を示す結合定数 J_{CH}において、[2] のメチン炭素のシグナルは [1] とくらべて 12 ppm 高磁場側にシフトし、J_{CH}は [1] とくらべて [2] が 4 Hz も高い値を示した。IR スペクトルにおける [2] の C=N の伸縮振動 (ν_{C=N}) は通常の ν_{C=N} とくらべかなり低波数側にシフトしており [1] は通常の ν_{C=N} と同様な値を示した。UV スペクトルにおいて、[2] は [1] とくらべて 5-位炭素原子が sp² から sp³ に変化したにもかかわらず長波長側に π→π* 遷移と思われる強い吸収を示した。単結晶状態における各結合距離において、[2] の硫黄原子とメチン炭素原子間および窒素-窒素原子間の距離は [1] のそれとくらべて短くなり、一方、[2] の C=N 間距離は [1] のそれとくらべて長くなっている。これらの結果は明らかに [1] と [2] の電子状態が異なっていることを示している。拡張 Hückel 分子軌道計算による結合次数ならびに IR スペクトルによる C=N 伸縮振動にも結合距離と対応している。計算による、2-位炭素の電荷密度は、¹H-NMR スペクトルにおけるメチンプロトンのシグナルおよび ¹³C-NMR スペクトルにおけるメチン炭素のシグナルの化学シフトとよく対応している。これら得られたスペクトル結果および結合次数、電荷密度を満足に説明しうる [1] および [2] の構造は次式に示した。[1] の構造は、硫黄原子から 3-位窒素原子へ、また、4-

位窒素からカルボニル酸素へそれぞれ電荷が偏りその結果、3 pπ-2 pπ-2 pπ 系と 2 pπ-2 pπ-2 pπ 系の相互作用が比較的小さい局部共鳴安定構造が存在していると思われる。このことは ¹³C-NMR スペクトルにおける結合定数 J_{CH}ならびに UV スペクトルにおける吸収波長および吸収強度により支持され、HOMO 結合軌道の様子とよく一致している。[2] の構造は、硫黄原子から 4-位窒素原子へ電荷が偏りその結果、プタジエン型 3 pπ-2 pπ-2 pπ 系の共鳴安定構造が存在しているものと思われる。この

16) 松原凱男, 伴 崇, 中村年之, 吉原正邦, 前嶋俊壽, 日化, 1987, 1304.

17) 松原凱男, 中村年之, 吉原正邦, 前嶋俊壽, 日化, 1987, 1308.

ことは ^{13}C -NMR スペクトルにおける結合定数 J_{CH} ならびに UV スペクトルにおける吸収強度の増大により支持され、HOMO 結合軌道の様子とよく一致している。これらの結果から〔1〕および〔2〕では環内の電子状態が相当異なっていることがわかる。そこでこの構造の違いが反応性にどのような影響を与えるかについて〔1〕および〔2〕と求核剤および求電子剤との反応を行なった。

2.2 〔1〕および〔2〕と求核剤および求電子剤との反応

〔1〕の類似体であるピリダジノンは求核剤との反応性は乏しいが求電子剤との反応では容易にイミニウム塩が生成することを報告した¹⁰⁾。一方、〔1〕はさらに環内に硫黄原子を有しているためその反応性に興味もたれる。そこで〔1〕とヨウ化メチル、カトルエンスルホン酸メチルおよび塩化アセチルなどの求電子剤との反応、アルコール、アミンおよびチオールなどの求核剤との反応、過酸化ベンゾイルとの反応を試みたが、いずれも長時間還流あるいは所定の条件で行なったにもかかわらず、すべて原料回収であった。ところが〔2〕は酢酸およびフェノールなどの弱酸および無水酢酸、ヨウ化メチル、カトルエンスルホン酸メチル、塩化アセチル、ヨウ化メチルなどの求電子剤と容易に反応を起こし、分離困難な多くの生成物を与えた。一方、アルコール、アミ

ンおよびチオールなどの求核剤とも容易に反応を起こし、この場合には 5-位での置換化合物をほぼ定量的に与えることはすでに報告した¹⁴⁾。しかし、その反応様式の解明にはいたっていなかった。一般的にアルコールの脱水酸基反応は Lewis 酸および強酸

などを用いるのが通常であるのに対し、〔2〕のヒドロキシル基はアルコール、アミンおよびチオールなどの求核剤とは触媒なしで容易に置換する。一方、〔2〕の類似体である 2,3,4,6-tetrahydro-2-phenyl-3-pyridazinol ではまったくこのような反応性を示さない。このことから〔2〕の反応様式に非常に興味もたれる。

この反応の可能な反応様式は、脱離能の類似している求核剤でも置換反応が進行することから、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型置換反応ではなくつぎの 3 種類の反応様式、(1) ヘミアセタールの互変異性により生じるアルデヒド基への求核攻撃の機構、(2) 脱離で生じるオレフィンへの求核攻撃機構、(3) ヒドロキシル酸素と 5-位炭素間の切断で生じる 5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazinium ion 中間体を経由する $\text{S}_{\text{N}}1$ 機構が考えられる。そこで〔2〕のエタノールおよびエタンチオールとの反応でそれぞれ 5-ethoxy- および ethylthio-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazine〔3〕および〔4〕を合成したのち、さらに〔3〕をエタンチオールと、一方、5-エチルチオ体〔4〕をエタノールと反応させると〔3〕から〔4〕に、〔4〕から〔3〕にそれぞれ定量的に反応した。さらに〔2〕とメタノール- d_4 との反応において、生成物の 5-, 6-位に重水素の導入は認められなかった。5-, 6-位のプロトンが H-D 交換しないことから脱離で生じたオレフィンへの求核攻撃機構(2)が否定できるが、(1)あるいは(3)の機構を支持するにはいたらなかった。しかしながら〔2〕の拡張 Hückel 法による分子軌道計算結果から、5-位炭素原子はかなり正電荷を帯びていて、さらに 5-位炭素原子と置換基酸素原子間の結合次数と 5-位炭素原子と 4-位窒素原子間の結合次数にくらべてみると、はるかに 5-位炭素原子と置換基酸素原子が切断されやすいことを示している。これらのことからおそらく(1)の機構よりも〔2〕のヒドロキシル酸素と 5-位炭素間の切断で生じる 5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazinium ion 中間体を経由する $\text{S}_{\text{N}}1$ (3) 機構で進行するものではないかと思われる。そこでこの 5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazinium ion 中間体の生成のしやすさ、および安定性を見積るために、拡張 Hückel 法を用いたチアジアニウムカチオンの分子軌道計算を行なった。その結果チアジアニウムカチオンの構造は、硫黄原子から 3-位窒素原子へ、また 4-位窒素から 5-位炭素へそれぞれ電荷が偏りその結果、 $3p\pi-2p\pi-2p\pi$ 系と $2p\pi-$

(1)

(2)

(3)

Fig. 3 Extended Hückel calculation

2 π 系と 2 種類の連続した共鳴安定構造が存在しうることを示した。

以上の結果, [1] の構造は, 3 π -2 π -2 π 系と 2 π -2 π -2 π 系と 2 種類の連続した共鳴安定構造が存在し, このため, 環内全体の安定化をはかっているものと思われる。したがって, 求核剤, 求電子剤およびラジカル試剤との反応性はきわめて低いことと一致している。一方, [2] の構造は 1-位硫黄原子から 4-位窒素原子までブタジエン型の 3 π -2 π -2 π -2 π 系共鳴安定構造の寄与を取り, さらにヒドロキシル酸素と 5-位炭素間の分極程度を大きくしていることを示している。したがって弱酸および求電子剤との反応は, 数多くの生成物の生成機構については不明であるが, まずオキソニウム塩が生じることから反応が進行するものと思われる。一方, 求核剤との反応は, アルコキシル酸素あるいはアルキルチオ硫黄と 5-位炭素間の切断で生じる 5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3,4-チアジアジニウムカチオン中間体を経由する S_N1 機構で進行することを強く支持した。

3 実験

$^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは日本電子 FX-200 核磁気共鳴装置を用い, $^1\text{H-NMR}$ は 200 MHz で $^{13}\text{C-NMR}$ は 50. 182 MHz で測定した。質量スペクトルデータは島津 KLB-9000 質量分析計で測定した。IR スペクトルは日本分光 IR-AI 赤外分光光度計を用い, 液膜法および KBr 錠剤法で測定した。融点はすべて未補正である。

3.1 試薬

3.1.1 4-phenyl-4*H*-1,3,4-thiadiazin-5(6*H*)-one [1] の合成: [1] の合成は前報と同様な方法で合成した¹²⁾。mp 77~78°C。

3.1.2 5,6-dihydro-4-phenyl-4*H*-1,3,4-thiadiazin-5-ol [2] の合成: [2] の合成は前報と同様な方法で合成した¹⁴⁾。mp 73~75°C。

3.2 反応

3.2.1 [1] と求電子剤, 求核剤およびラジカル試剤との反応: 求電子剤との反応は, 窒素気流中, [1] (100 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし, ヨウ化メチル, *p*-トルエンスルホン酸メチルあるいは塩化アセチルなどの求電子剤 (12 mmol) を加えて加熱還流した。アルコール, アミンおよびチオールなどの求核剤との反応は, 窒素気流中 [1] (10 mmol) をそれぞれアルコール, アミンおよびチオール (2 ml) に溶かし加熱還流した。過酸化ベンゾイルとの反応は窒素気流中, [1] (10 mmol) をベンゼン (2 ml) に溶かし過酸化ベンゾイル (12 mmol) を加えて

70°C で 24 時間反応を行なった。その結果いずれの系においても反応生成物はまったく認められなかった。

3.2.2 [2] との弱酸および求電子剤との反応: 弱酸との反応は, 窒素気流中, [2] (10 mmol) をエーテル (2 ml) に溶かし, 酢酸およびフェノール (10 mmol) を加えて室温で 3 時間反応を行なった。その結果, 分離不可能の数多くの生成物を与えた。求電子剤との反応は, 窒素気流中, [2] (10 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし, 無水酢酸, ヨウ化メチル, *p*-トルエンスルホン酸メチル, 塩化アセチル, ヨウ化メチルなどの求電子剤 (12 mmol) を加えて加熱還流した。その結果, 分離不可能の数多くの生成物を与えた。アルコール, アミンおよびチオールなどの求核剤との反応およびメタノール- d_4 との反応は, 前報¹⁴⁾と同様に窒素気流中 [2] (1 mmol) をそれぞれアルコール, アミンおよびチオール (1 ml) に溶かし室温で反応を行なった。反応生成物の分離精製および構造の決定は前報¹⁴⁾と同様に行なった。

3.2.3 5-ethoxy- および 5-ethylthio-5,6-dihydro-4*H*-1,3,4-thiadiazine [3] および [4] を用いた [3] から [4], [4] から [3] への相互変換: 窒素気流中 [3] および [4] (1 mmol) を 5-エトキシ体 [3] はエタノール (1 ml) と, また 5-エチルチオ体 [4] はエタノール (1 ml) に溶かし室温で反応を行なった。その結果, 5-エトキシ体 [3] は 5-エチルチオ体 [4] に, 5-エチルチオ体 [4] は 5-エトキシ体 [3] にそれぞれ定量的に変換した。反応生成物の分離精製および構造の決定は前報¹⁴⁾と同様に行なった。

3.3 拡張 Hückel 法による分子軌道計算

[1] および [2] は前報¹⁴⁾の X 線結晶解析結果の単結晶状態における分子座標を, またチアジアジニウムカチオンは [2] を参考に分子座標を作成し, それらを用いて北浦らの MICRO COMPUTER VERSION OF QCPE PROGRAM # 0344¹⁸⁾ により拡張 Hückel 分子軌道計算を行ない, 結合次数, 電荷分布および HOMO 結合軌道を求めた。

18) Quantum Chemistry Program Exchange, Chemistry Department, room 204, Indiana University, Bloomington, Indiana 47401(1965).

Special Articles on
Organic Chemistry of Heteroatoms

The Structure and Reactivity of 5-Oxo- and 5-Hydroxy-substituted
5,6-dihydro-4-phenyl-4 *H*-1,3,4-thiadiazines

Yoshio MATSUBARA*, Sigeji YAMADA, Masakuni YOSHIHARA
and Toshihisa MAESHIMA

*Faculty of Science and Engineering, Kinki University;
Kowakae, Higashi-Osaka-shi 577 Japan*

The structures of 5-oxo- and 5-hydroxy-substituted 5,6-dihydro-4-phenyl-4 *H*-1,3,4-thiadiazine, [1] and [2], were discussed in terms of resonance stabilization based on the spectral data and the extended Hückel molecular orbital calculations. The structures of [1] is best interpreted by weak combination of two adjacent, local resonance structures of $3p\pi-2p\pi-2p\pi(-S-C=N-)$ and $2p\pi-2p\pi(-N-C=O)$. On the other hand, [2] takes single butadiene-type resonance structure of $3p\pi-2p\pi-2p\pi-2p\pi(-S-C=N-N)$.

As to the chemical properties, while [1] was inert to electrophiles, nucleophiles and radical reagents, [2] was unstable to weak acids and other electrophiles giving hardly separable complex mixtures. Treatment of [2] with alcohols, thiols and amines readily gave, however, the corresponding 5-alkoxy-, 5-alkylthio- and 5-alkylamino-4-phenyl-5,6-dihydro-4 *H*-1,3,4-thiadiazines in almost quantitative yield.

The high reactivity of [2] towards electrophiles and nucleophiles may be ascribed to the resonance stabilization of the carbocation intermediate, 5,6-dihydro-4 *H*-1,3,4-thiadiazinium cation, formed by heterolysis of the carbon-oxygen bond.

~~~~~