薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (1) 27-35 (1982)

チオモルホリン誘導体の研究 (第 3 報¹⁾) 2-置換-3-oxoperhydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic Acid ならびにその Methyl Ester
と塩化スルフリルとの反応

室 富雄

吉富製薬株式会社中央研究所

Studies of Thiomorpholine Derivatives. III.¹⁾ Reaction of 2-Substituted-3-oxoperhydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic Acids and Their Methyl Esters with Sulfuryl Chloride

TOMIO MURO

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.,
955, Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikugo-gun, Fukuoka

(Received June 19, 1981)

Each diastereomer was isolated from a mixture (Ic) of (2*R*, 5*R*)-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acid (Ic₁) and (2*S*, 5*R*)-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acid (Ic₂), which was derived from L-cysteine, by using thionyl chloride and their stereostructure was clarified by nuclear magnetic resonance. When each diastereomer (Ic₁, Ic₂) was allowed to react with equivalent sulfonyl chloride, (1*S*, 4*R*)-1-phenyl-2-oxa-5-aza-7-thiabicyclo[2.2.2]octa-3,6-dione (Vc) was respectively obtained. The reaction of methyl (5*R*)-2-alkyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylates (VIa, b) with sulfonyl chloride afforded methyl (5*R*)-2-alkylidene-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (IXa, b). The reaction of methyl (5*R*)-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc) with sulfonyl chloride afforded *N,N'*-bis(α-oxophenylacetyl)cystine dimethyl ester (XIIIc) and (2*R*, 5*R*, 2'*S*, 5'*R*)-bis(5-methoxycarbonyl-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazin-2-yl) ether (XIVc). The plausible mechanism of the reaction was also discussed.

Keywords—cysteine derivatives; 2-substituted-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acids; thionyl chloride; sulfonyl chloride; NMR; bridgecyclization; (1*S*, 4*R*)-1-phenyl-2-oxa-5-aza-7-thiabicyclo[2.2.2]octa-3,6-dione; exodehydrogenation; (2*R*, 5*R*, 2'*S*, 5'*R*)-bis(5-methoxycarbonyl-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazin-2-yl)-ether

先に、著者らは 2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acid (Ic) に当モルの塩化スルフリルを反応させると 1-phenyl-2-oxa-5-aza-7-thiabicyclo[2.2.2]octa-3,6-dione (Vc) が得られることを報告した。²⁾ 今回、2 種の diastereomer (Ic₁, Ic₂) の混合物 (Ic) から立体異性体の分離と立体構造を明らかにすることを試みた。さらに、各種 methyl 2-置換-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate と塩化スルフリルとの反応を試みたところ、若干の興味ある知見を得たので報告する。

2-Phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acid (Ic) は L-cysteine と ethyl α-chlorophenylacetate との反応で得られるので、Ic の 5 位は *R* 配置である。2 位の水素は核磁気共鳴スペクトル (NMR) で δ 4.80 と δ 4.60 にほぼ同じ強度で 2 本の singlet として出現することから、2 種の diastereomer (Ic₁, Ic₂) のほぼ等量の混合物である。2 位の絶対配置を決めるため、ethyl *R*-(−)-α-chlorophenylacetate と L-cysteine との反応を試みたが、ethyl (±)-α-chlorophenylacetate を使用したときと同じ結果で、diastereomer (Ic₁, Ic₂) のほぼ等量の混合物 (Ic) しか得られなかった。

次に Ic に過剰の塩化チオニルを作用させると、一方の diastereomer (Ic₁) が未反応で残り、他方の diastereomer (Ic₂) の酸クロライド (IIc₂) が得られる。IIc₂ のトルエン溶液を水と接触させると、加水分解されて Ic₂ が得られる。Ic₁, Ic₂ はそれぞれ dicyclohexylamine 塩にして再び希硫酸で、酸に戻す操作で精製される。NMR

Chart 1

(DMSO- d_6) で Ic_1 の 6 位のメチレンと 5 位のメチンは A_2X 型 ($J_{\text{AX}}=4\text{ Hz}$) の分裂パターンを示すが, Ic_2 では ABX 型 ($J_{\text{AB}}=14\text{ Hz}$, $J_{\text{AX}}=4.0\text{ Hz}$, $J_{\text{BX}}=5.0\text{ Hz}$) の分裂パターンを示す. 一般に cyclohexane 環の 1,4-di 置換体の NMR で, *trans* 体は複離に分裂し, *cis* 体は単純な分裂を示すことが知られている.³⁾ Ic_1 , Ic_2 の phenyl 基を equatorial に固定すると Chart 2 のごとき conformation が考えられる.

Ic_1 のカルボキシル基が塩化チオニルに抵抗すること, NMR で A_2X 型の単純な分裂をすることを考慮すると, Ic_1 には *cis* 体が, Ic_2 は *trans* 体が妥当である. したがって, Ic_1 は (2*R*,5*R*)-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acid で, Ic_2 は (2*S*,5*R*)-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic acid で示される.

Ic_1 , Ic_2 にそれぞれ塩化スルフィルを反応させたところ, いずれもラクトン体 (Vc) が得られた. Vc の生成機構として, 塩化スルフィルで Ic の 2 位がクロル化され, クロル体 (IIIc) を生じ, 2 位のクロル原子が脱離して, カルボカチオンが生じ, 同時に生成する 5 位のカルボキシアニオンとで, ラクトン閉環が起こる機構が推察される.

Bridgedcycle 化合物であるラクトン体 (V) の 4 位は L-cysteine に由来するので *R* 配置である. したがって 1 位は当然 *S* 配置でなければならない.

フェニル基の *para* 位がハロゲン, メチル, メトキシ基で置換された Id—g にそれぞれ, 当量の塩化スルフィルを反応させたところ, ハロゲン置換体の Id, e からはラクトン体 Vd, e が好収率で得られた. しかし, 電子供与基のメチル, メトキシ置換体の If, g からは Beilstein 反応が著しい陽性を示す淡黄色の飴状の油状物しか得られなかった. 赤外線吸収スペクトル (IR) で, $1770\text{--}1790\text{ cm}^{-1}$ 付近にラクトン体 (V) 特有の $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収が

Chart 2

Chart 3

認められないこと、苛性ソーダ水溶液に可溶なことなどから、中間体 IIIf, g と推定される。ラクトン化が起こるか、あるいは起こらぬかは推定される中間体 (III) の 2 位のクロル原子の脱離の難易に依存するのであろう。III d, e の場合は *para* 位のハロゲン原子の電子吸引効果により、2 位のクロル原子の脱離が容易であるので、カルボカチオン IV d, e を生じ、5 位のカルボキシアニオンが 2 位を攻撃してラクトン化が起きるのであろう。

Ic をメタノールに溶かし、冷却下に乾燥塩酸ガスを通入すると、mp 73—83°C, $[\alpha]_D^{20} -54.34^\circ$ (CH₃OH) を示す methyl 2-phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc)⁴⁾ が得られる。この場合、48 時間静置するとほとんどメタノリシスをうけ、S-[α (methoxycarbonyl)benzyl]cysteine methyl ester 塩酸塩 (VII) になる。乾燥塩酸ガスの代わりに、*p*-トルエンスルホン酸を加えて、メタノール中加熱するか Ic をベンゼン-メタノールに溶かし、塩化チオニルを加えて、室温で攪拌する方法でもエステル (VI) は得られる。

VIc を含水メタノールから再結晶すると、mp 115—118°C, $[\alpha]_D^{20} -186.3^\circ$ (CH₃OH) を示す VIc₁ と mp 85—90°C, $[\alpha]_D^{20} +36.1^\circ$ (CH₃OH) を示す VIc₂ がそれぞれ、単離される。NMR (DMSO-*d*₆) で、Ic₁, c₂ の場合と同様に VIc₁ の 6 位のメチレンは A₂X ($J_{AX}=4.0$ Hz) 型の分裂をし、VIc₂ の 6 位のメチレンは ABX ($J_{AB}=15.0$ Hz, $J_{AX}=4.0$ Hz, $J_{BX}=5.0$ Hz) 型の分裂パターンを示す。温度変化による分裂パターンの変化を検討すると

Chart 4

Chart 5

VIc₂は変化しないが, VIc₁の方は150°Cで分裂パターンが変わる. この事実はVIc₁が*cis*体で, 温度変化でconformationが2H_{eq}-5H_{ax}⇌2H_{ax}-5H_{eq}と変化することを示唆する. したがって立体配置は2*R*-5*R*であろう. VIc₂の方は*trans*体で立体配置は2*S*-5*R*であろう.

次に, methyl 2-isopropyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIb)に当量の塩化スルフルルを反応させて処理したところ, 無色の結晶(A)が得られた. IRで, 3300 cm⁻¹にν_{NH}, 1730, 1660 cm⁻¹にエステルとラクタムのν_{C=O}の吸収が認められ3-チオモルホリノン環は保持されている. しかし, 新たにν_{C=C}と思われる吸収が, 1600 cm⁻¹に出現し, massスペクトル(MS)および元素分析値からVIbとの間に水素2原子分の組成差が確認された. これらの事実はVIbと塩化スルフルルとの反応で, 前報¹⁾の酸の場合と同様に, *exo*共役二重結合の生成を示唆する. NMR(CDCl₃)で, δ: 3.45にdoublet(*J*=4.5 Hz)として出現していたVIbの2位のメチンとδ: 2.60にbroadに出現していたイソプロピル基のメチンのシグナルが消失し, 新たにδ: 2.20と1.90に2個のメチル基の吸収が2本のsingletとして出現することから, Aの構造はmethyl (5*R*)-2-isopropylidene-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (IXb)で示されることが明らかである.

Methyl 2-ethyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIa)に当量の塩化スルフルルを反応させると, やはり2位に*exo*共役二重結合が生じて, methyl (5*R*)-2-ethylidene-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (IXa)が得られる. 塩化スルフルルでVIa, bの2位がクロル化され, クロル体(VIIIa, b)を生じ2位のアルキル置換基のα位の水素とて塩化水素が脱離し, methyl 2-alkylidene-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (IXa, b)が生成するのであろう.

Methyl 2-phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc)に当量の塩化スルフルルを反応させるとき, 予想される中間体(Xc)には, 2位のクロル原子に隣接する脱離可能な水素原子が存在しないので, 中間体のクロル体(Xc)の単離が期待される.

そこで, VIcに当量の塩化スルフルルを反応させたところ, 淡黄赤色の油状物が得られた. この反応物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)⁶⁾で検討すると, 約5個のスポットが検出される. その中に, *R_f* 0.093と0.35の2個のmainスポットが認められる. 反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して分離精製すると, 2個のmainスポットの成分がそれぞれ, 無色の結晶として単離される. すなわち, mp 115-118°C, [α]_D²⁰+36.4°(*c*=1.50, CHCl₃)を示すBと, mp 145-146°C, [α]_D²⁰-13.9°(*c*=1.50, CHCl₃)を示すCが得られた. B, Cともに5%炭酸カリウム水溶液には不溶で, かつ, ニトロプルシッド試液で呈色しない. BのIRで, 3300 cm⁻¹にν_{NH}, 1740 cm⁻¹, 1440 cm⁻¹, 1250 cm⁻¹, 1230 cm⁻¹, 1210 cm⁻¹にCOOCH₃, 1660 cm⁻¹にアミドのν_{C=O}の吸収が認められる. NMR(CDCl₃)で, δ: 3.25にメチレンに基づくdoublet(*J*=6 Hz)のsignalが現われ, δ: 4.9にメチンに基づくsignalがtriplet(D₂O添加)として, A₂X型の分裂を示す. IR, NMRなら

びにアルカリに対する挙動から, BにはS-CH₂CH(NHC(=O)OCH₃)-COOCH₃の部分構造が存在し, かつ, そのNMRはチオモルホリノン環が開環し, 鎖状になっていることを示唆する.

MS(Fig. 1)で, *m/e* 105が最も強く現われ, *m/e* 121が認められないことから, Bの構造として, *N,N'*-bis-(α-oxophenylacetyl)cystine dimethyl ester (XIIIc)が適当である. 事実, *m/e* 266, *m/e* 234がかなりの強度で出現し, M⁺(532)が認められる. また, 元素分析値が推定式に一致することから, Bの構造は*N,N'*-bis-(α-oxophenylacetyl)cystine dimethyl ester (XIIIc)で示されることが明白である.

次に, CであるがIRでBと同じく, 3300 cm⁻¹にν_{NH}, 1740, 1440, 1220 cm⁻¹にCOOCH₃の吸収が認めら

Fig. 1. Mass Spectrum of XIIIc

Fig. 2. Mass Spectrum of XIVc

れ、 1660 cm^{-1} にアミドの ν_{CO} の吸収が認められる。NMR (CDCl_3) で $\delta: 3.72\text{--}2.92$ に 2H 分が multiplet として、 $\delta: 4.76$ に 1H 分が multiplet として出現する。このことから C には $\text{S-CH}_2\text{-CH(NHC)}\text{COOCH}_3$ の部分構造が存在し、しかもチオモルホリノン環を保持していることが推察される。 $\delta: 3.84$ と 3.80 に COOCH_3 基に基づく signal が 2 本の singlet として同じ強度に出現し、しかもその積分値が計 6H 分ではなく、3H 分しか示していない。このことは methyl 2-phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc) の 2 分子が何らかの型で連結していることを示唆する。VIc の NMR (CDCl_3) で $\delta: 4.65$ に singlet⁷⁾ として出現する 2 位のメチンの吸収が C では消失していることから、2 位間で、互いに結合している構造が推察される。

MS (Fig. 2) で、 m/e 105 が最も強く出現し、 m/e 121 も認められるので、O, S ケタール ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{O}\text{-S}\text{-}$) の部分構造が存在する。また、 m/e 250, m/e 251 がかなりの強度で出現し、 m/e 266 (m/e 250+O 原子) が認められる。このことから、C の構造は VIc の 2 分子が 2 位間でエーテル結合で連結した bis(5-methoxycarbonyl-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-2-yl) ether (XIVc) が妥当である。事実 m/e 516 の分子イオン (M^+) が認められること、元素分析値が推定式に一致することから明らかである。VIc の 5 位は R 配置であるので、XIVc には、(2S—5R, 2'R—5'R), (2S—5R, 2'S—5'R), (2R—5R, 2'R—5'R) の立体配置を有する 3 種の立体体異性の存在が可能である。XIVc の 6 位と 6' 位の multiplet の 2 個のメチレンの分裂パターンを詳細に検討すると、 A_2X 型と ABX 型の分裂パターンを組み合わせた型をしている。つまり VIc₁ と VIc₂ が 2 位間でエーテル結合した構造であることを示す。このことから XIVc の立体配置は [(2R,5R)-5-methoxycarbonyl-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-2-yl]-[(2'S,5'R)-5'-methoxycarbonyl-2'-phenyl-3'-oxotetrahydro-2H-1',4'-thiazine-2'-yl] ether で示されるべきであろう。

XIIIc と XIVc の生成機構であるが、VIc の 2 位がまず、塩化スルフルルでクロル化され、クロル体 (Xc) が空気中の湿気、あるいは溶媒中の水分で加水分解を受けて、クロル体 (Xc) の一部が水酸基で置換される。生じ

Chart 6

た OH 体 (XIc) が開環し, SH 基が酸化された場合, XIIIc となり, OH 体 (XIc) がクロル体 (Xc) と反応した場合, XIVc が得られるのであろう。

2 種の diastereomer の混合物 (VIc) から単離したエステル VIc₁ ならびに VIc₂ に塩化スルフルルを, それぞれ反応させたところ, いずれからでも mp 115—116°C を示す disulfide (XIIIc) と mp 145—147°C を示す bisether (XIVc) が得られた。その IR, NMR スペクトル, 旋光度も混合物 VIc から得られたものに一致する。

実験の部

融点は未補正, IR スペクトルは日本分光 IRA-2 型, NMR スペクトルは日本電子 C-60 型, PS-100 型で測定 (内部標準, Me_4Si), MS スペクトルは日本電子 JMS-01SG-2 型, 旋光度は日本分光 DIP-180 型で測定した。

2-(p-Bromophenyl)-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylic Acid (Ie) Liq. NH_3 250 ml 中, 攪拌しながら L-cystine 9.6 g と Na 4.2 g の細片を交互に加。L-Cystine を加え終ってから, Na の青紫色を保ったままの状態ですらに 15 min 攪拌後, 過剰の Na を NH_4Cl で分解。得られた cysteine の Na 塩の liq. NH_3 溶液中に methyl (±)- α -chloro(p-bromophenyl)acetate 21.5 g, イソプロピルエーテル 35 ml 混液を約 1 h 要して滴下。減量した liq. NH_3 は適宜, 追加。滴下後, さらに 3 h 攪拌し, liq. NH_3 を揮発させた後, 減圧下に NH_3 を除き, 淡黄色の粉末を得。これに水 200 ml を加え, 氷冷下に濃塩酸にて pH 2 に調製し, 析出する結晶をろ取。含水 MeOH から再結, Ie 18.7 g を mp 198—201°C の無色の結晶として得。 $[\alpha]_D^{20} +15.57$ ($c=2.50$, MeOH). Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 40.63; H, 3.41; N, 4.31. Found: C, 40.61; H, 3.30; N, 4.10. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1720 (C=O), 1660, 1630 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.88—3.28 (2H, two q, d, SCH_2), 4.20 (1H, q, $-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{COOH}$), 4.66, 4.88^b (1H, two s, $-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{S}$), 7.36 (4H, q, p- BrC_6H_4), 8.04 (1H, d, CONH).

2-(*p*-Tolyl)-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic Acid (If) mp 145—148°C, $[\alpha]_D^{20}$ -53.6° ($c=2.50$, MeOH). *Anal.* Calcd $C_{12}H_{13}NO_3S$: C, 57.35; H, 5.21; N, 5.57. Found: C, 57.43; H, 5.27; N, 5.50. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1720 (COOH), 1620 (CONH).

2-(*p*-Methoxyphenyl)-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic Acid (Ig) mp 156—159°C, $[\alpha]_D^{20}$ -54.9° ($c=2.50$, MeOH). *Anal.* Calcd $C_{12}H_{13}NO_4S$: C, 53.92; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 54.18; H, 4.96; N, 4.96. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1720 (COOH), 1640 (CONH).

(2*R*, 5*R*)-2-Phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic Acid (Ic₁) Ic 10.0 g に $SOCl_2$ 50 ml を加, 室温にて 6 h 攪拌後, toluene- $CHCl_3$ (8:2) 混液を加えて, 不液物 (D) を汙取. MeOH-水から再結し, 無色の結晶 4.0 g を得. これを C_2H_5OH 20 ml に溶かし, dicyclohexylamine 3.1 g, C_2H_5OH 10 ml 溶液を加. 約 5°C にて 12 h 静置後, 析出せる結晶を汉去, 汉液を減圧濃縮, 残留物に水を加, 10% H_2SO_4 にて pH 2—3 に調製, 冷却すると無色の結晶が析出, 汉取し, MeOH-水から再結, mp 170—173°C Ic₁ 1.3 g を得. $[\alpha]_D^{20}$ -135° ($c=2.85$, C_2H_5OH). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1710 (COOH), 1610 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 3.0 (2H, d, $-CH_2S$), 4.4 (1H, m, $-CH-COOH$), 4.6 (1H, s, $-CH-S$), 7.3 (5H, s, C_6H_5), 8.1 (1H, CONH).

(2*S*, 5*R*)-2-Phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylic Acid (Ic₂) 前述の Ic と $SOCl_2$ の反応で, 不溶物 (D) を汉去した toluene- $CHCl_3$ 溶液に水 50 ml を加, 氷冷下に 5 h 攪拌後, 析出せる結晶を汉取, MeOH-水から再結, 無色の結晶 3.2 g を得. これを C_2H_5OH 15 ml に溶かし, dicyclohexylamine 2.45 g, C_2H_5OH 5 ml 溶液を加. 5°C にて 12 h 静置後, 析出せる結晶を汉去, 汉液を減圧濃縮, 残留物を Ic₁ と同様に処理し, mp 175—178°C の Ic₂ 0.8 g を得. $[\alpha]_D^{20}$ +34.3° ($c=1.00$, C_2H_5OH). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1720 (COOH), 1630 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 2.8—3.4 (2H, two, q, $J_{AX}=4.0$ Hz, $J_{BX}=15.0$ Hz, $J_{AB}=14.0$ Hz SCH_2), 4.36 (1H, q, $-CH-COOH$), 4.8 (1H, s, $-CH-S$), 7.2 (5H, s, C_6H_5), 7.95 (1H, d, $J=4.0$ Hz, CONH).

Ic₁ と SO_2Cl_2 との反応 Ic₁ 1.2 g, $CHCl_3$ 10 ml 懸濁液に SO_2Cl_2 0.73 g, $CHCl_3$ 5 ml 溶液を加. 3 h 室温にて攪拌後, 反応液を減圧濃縮, 冷却後, 析出せる結晶を汉取, 3% $NaHCO_3$ 水, 次に水で洗い, ACOEt-DMF-石油ベンジン混液から再結, mp 193—195°C の Vc の無色の結晶 0.40 g を得.

Ic₂ と SO_2Cl_2 との反応 Ic₂ 1.2 g, $CHCl_3$ 10 ml 懸濁液に SO_2Cl_2 0.73 g, $CHCl_3$ 5 ml 溶液を加. Ic₁ と SO_2Cl_2 の場合と同様に処理し, mp 193—195°C の Vc の無色の結晶 0.73 g を得.

(1*S*, 5*R*)-1-(*p*-Chlorophenyl)-2-oxa-5-aza-7-thiabicyclo[2.2.2]octa-3,6-dione (Vd) Id 2.72 g を $CHCl_3$ 30 ml に懸濁, $SOCl_2$ 1.40 g, $SOCl_2$ 0.6 g, $CHCl_3$ 15 ml の混液を氷冷下に加, 5 h, 室温で攪拌後, 減圧濃縮し, 淡黄色結晶を得. 汉取し, 3% $NaHCO_3$ 水, 次に水で洗い, 乾燥後, AcOEt-DMF-石油ベンジンの混液から再結, mp 200—205°C (dec.) の Vd の無色の柱状晶 2.3 g を得. $[\alpha]_D^{20}$ +39.8° ($c=2.43$, $(CH_3)_2NCHO$). *Anal.* Calcd $C_{11}H_8ClNO_2S$: C, 48.93; H, 2.99; N, 5.19. Found: C, 48.72; H, 2.92; N, 5.47. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3150, 3060 (NH), 1770 (C=O), 1710 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 3.55 (2H, d, $J=3$ Hz, $-CH_2S$), 4.87 (1H, t, D_2O 添加, $J=3$ Hz, $-CH-CO$), 7.57 (4H, s, $p-ClC_6H_4$), 9.87 (1H, d, $J=6$ Hz, CONH).

(1*S*, 5*R*)-1-(*p*-Bromophenyl)-2-oxa-5-aza-7-thiabicyclo[2.2.2]octa-3,6-dione (Ve) mp 207—210°C (dec.), $[\alpha]_D^{20}$ +37.3° ($c=2.36$, $(CH_3)_2NCHO$). *Anal.* Calcd $C_{11}H_8BrNO_2S$: C, 42.05; H, 2.57; N, 4.46. Found: C, 41.98; H, 2.45; N, 4.53. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3150, 3060 (NH), 1770 (C=O), 1710 (CONH). NMR (DMSO- d_6) δ : 3.57 (2H, d, $J=3$ Hz, $-CH_2S$), 4.87 (1H, t, D_2O 添加, $J=3$ Hz, $-CHCO$), 7.62 (4H, q, $J=9$ Hz, $p-BrC_6H_4$), 9.75 (1H, d, $J=6$ Hz, CONH).

Methyl 2-Phenyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc) a) Ic 2.40 g を benzene 15 ml, CH_3OH 3.5 ml 懸濁し, 氷冷下に $SOCl_2$ 1.5 g を加. 次に室温にて 5 h 攪拌後, 反応液に benzene を加え, 水, 3% $NaHCO_3$ 水で洗い, 再び水洗後, benzene 層を無水 $MgSO_4$ で乾燥, benzene を留去すると淡黄色の油状物 2.3 g を得. 次第に結晶化し, 汉取, benzene-石油エーテルから再結, VIc 1.8 g を mp 73—83°C の無色の結晶として得. $[\alpha]_D^{20}$ -53.47° ($c=2.00$, CH_3OH). *Anal.* Calcd $C_{12}H_{13}NO_3S$: C, 57.35; H, 5.21; N, 5.57. Found: C, 57.60; H, 5.20; N, 5.66. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3175 (NH), 1730 ($COOCH_3$), 1650 (CONH).

b) Ic 5.0 g を CH_3OH 25 ml に溶かし, 氷冷下に, 乾燥 HCl ガス 2.0 g 通入する. 3—5°C にて 2 h 静置後, 減圧濃縮し, 残留物を再び benzene に溶かす. 3% $NaHCO_3$ 水, 次に水で洗い, 無水 $MgSO_4$ で乾燥後, benzene を留去すると, 淡黄色の油状物 4.0 g を得. 結晶化させ, benzene-石油エーテルから再結, VIc 3.5 g を得.

Methyl 2-Ethyl-3-oxotetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIa) bp 140—145°C (0.06 mmHg), $[\alpha]_D^{20}$ -54.34° ($c=2.00$, $CHCl_3$). *Anal.* Calcd $C_8H_{13}NO_3S$: C, 47.27; H, 6.44; N, 6.89. Found: C, 47.13; H,

6.31; N, 6.76.

Methyl 2-Isopropyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIb) bp 150—154°C (0.025 mmHg), $[\alpha]_D^{20} -55.03^\circ$ ($c=2.30$, CHCl_3). *Anal.* Calcd $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: C, 49.75; H, 6.96; N, 6.45. Found: C, 49.87; H, 7.03; N, 6.32. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{cm}^{-1}$: 3250 (NH), 1735 (COOCH_3), 1650 (CONH).

Ic のメタノリシス Ic 5.0 g を CH_3OH 25 ml に溶かし、氷冷下に乾燥 HCl ガス 3.0 g 通入する。3—5°C にて 120 h 静置後、減圧濃縮し、残留物に水を加。不溶物を benzene にて抽出。水層を K_2CO_3 でアルカリ性にし、遊離せる油状物を benzene で抽出、benzene 層を無水 K_2CO_3 で乾燥後、benzene を留去すると、S-(α -methoxycarbonylbenzyl)cysteine methyl ester の油状物 3.2 g を得。Fumarate: $\text{EtOH}-(\text{iso-pr})_2\text{O}$ から再結、mp 120—123°C (dec.) の無色の結晶 3.0 g を得。 $[\alpha]_D^{20} -6.3^\circ$ ($c=2.00$, MeOH). *Anal.* Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$: C, 51.11; H, 5.30; N, 3.50. Found: C, 51.07; H, 5.10; N, 3.55. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3125, 3050 (NH), 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$).

Methyl (2R, 5R)-2-Phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc₁) VIc 4.2 g を CH_3OH -水 (容積比 1:1) 混液 42 ml に溶かし、氷冷すると、mp 95—100°C の柱状晶 2.3 g を得。さらに CH_3OH -水混液 25 ml から再結し、mp 115—118°C の無色柱状晶 VIc₁ 1.3 g を得。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3270 (NH), 1740 (COOCH_3), 1625 (CONH). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.0 (2H, d, $J=4$ Hz, S- CH_2), 3.72 (3H, s, COOCH_3), 4.50 (1H, q, D_2O 添加 t, -CH-COO), 4.60 (1H, s, -CH-S), 7.30 (5H, s, C_6H_5), 8.2 (1H, d, $J=4$ Hz, CONH). $[\alpha]_D^{20} -186.3^\circ$ ($c=2.00$, CH_3OH).

Methyl (2S, 5R)-2-phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc₂) VIc₁ を汙去せる母液に水を加、氷冷すると、mp 80—92°C の無色針状晶を得。さらに、benzene-石油ベンジンから再結、mp 85—90°C の無色針状晶 0.8 g を得。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3330 (NH), 1725 (COOCH_3), 1670 (CONH). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80—3.44 (2H, two q, $J_{\text{AX}}=4.0$ Hz, $J_{\text{BX}}=5.0$ Hz, $J_{\text{AB}}=15.0$ Hz, S- CH_2), 3.76 (3H, s, COOCH_3), 4.50 (1H, q, -CH-COO), 4.83 (1H, s, -CH-S), 7.30 (5H, s, C_6H_5), 8.16 (1H, d, $J=4$ Hz, CONH). $[\alpha]_D^{20} +36.1^\circ$ ($c=2.00$, CH_3OH).

Methyl 2-Isopropylidene-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (IXb) VIb 2.2 g, CHCl_3 25 ml 溶液に SO_2Cl_2 1.4 g, CHCl_3 15 ml 混液を氷冷下に滴下。さらに室温にて 6 h 攪拌後、減圧濃縮すると、無色の結晶を得。Benzene-石油ベンジンから再結し、IXb 1.6 g を mp 79—82°C の無色柱状晶として得。 *Anal.* Calcd $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: C, 50.21; H, 6.09; N, 6.50. Found: C, 49.97; H, 5.80; N, 6.47. $[\alpha]_D^{20} -32.44^\circ$ ($c=2.31$, CHCl_3). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1730 (COOCH_3), 1660 (CONH), 1600 ($-\dot{\text{C}}=\dot{\text{C}}-$). NMR (CDCl_3) δ : 1.90 (3H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, CH_3), 3.42—2.85 (2H, m, S- CH_2), 3.80 (3H, s, COOCH_3), 4.43 (1H, m, D_2O 添加 q, -CHCO), 6.8 (1H, broad, CONH).

Methyl 2-Ethylidene-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (IXa) bp 150—155°C (0.06 mmHg), $[\alpha]_D^{20} +9.9^\circ$ ($c=2.43$, CHCl_3). *Anal.* Calcd $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: C, 47.74; H, 5.51; N, 6.96. Found: C, 47.62; H, 5.65; N, 6.71. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{cm}^{-1}$: 3250 (NH), 1735 (COOCH_3), 1650 (CONH), 1600 ($-\dot{\text{C}}=\dot{\text{C}}-$). NMR (CDCl_3) δ : 1.78 (3H, d, $J=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH=}$), 2.80—3.42 (2H, m, S- CH_2), 3.80 (3H, s, COOCH_3), 4.42 (1H, m, D_2O 添加 q, -CH-CO), 7.05 (1H, q, $J=7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH=}$).

Methyl 2-Phenyl-3-oxotetrahydro-2H-1,4-thiazine-5-carboxylate (VIc) と SO_2Cl_2 の反応 VIc 2.5 g, CHCl_3 25 ml 溶液に SO_2Cl_2 1.4 g, CHCl_3 10 ml 溶液を加。さらに室温にて 7 h 攪拌後、反応液を水洗し、 CHCl_3 層を減圧濃縮すると、淡黄赤色の油状物 3.0 g を得。この残留物をシリカゲル (mallinckrodt, 100 mesh) カラムクロマトグラフィーに付し、精製すると、 CHCl_3 : MeOH (100:2) から先に溶出するものとして、B の無色の結晶を、後れて溶出するものとして C の無色の結晶をそれぞれ得。B を benzene- CH_3OH -石油ベンジンから再結、XIIIc 0.5 g を mp 115—118°C の無色の結晶として得。 $[\alpha]_D^{20} +36.4^\circ$ ($c=1.50$, CHCl_3). *Anal.* Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{NS}$: C, 54.12; H, 4.54; N, 5.26. Found: C, 54.37; H, 4.44; N, 5.32. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1740 (COOCH_3), 1660 (CONH). NMR (CDCl_3) δ : 3.25 (2H, d, $J=6$ Hz, S- CH_2), 3.74 (3H, s, - COOCH_3), 4.9 (1H, m, - $\dot{\text{C}}\text{H-COO}$), 7.2—8.3 (5H, m, C_6H_5).

C を AcOEt -石油ベンジンから再結、XIVc 0.9 g を mp 145—147°C の無色の結晶として得。 $[\alpha]_D^{20} -13.9^\circ$ ($c=1.50$, CHCl_3). *Anal.* Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$: C, 55.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 55.92; H, 4.60; N, 5.54. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1740 (COOCH_3), 1660 (CONH). NMR (CDCl_3) δ : 2.92—3.72 (2H, m, S- CH_2), 3.84 (1.5H, s, $1/2\text{COOCH}_3$), 3.80 (1.5H, s, $1/2\text{COOCH}_3$), 4.76 (1H, m, - $\dot{\text{C}}\text{H-COO}$), 7.10—8.44 (5H, m, C_6H_5).

VIc₁ と SO_2Cl_2 との反応 VIc₁ 1.3 g, CHCl_3 13 ml 溶液に SO_2Cl_2 0.8 g, CHCl_3 5 ml 混液を加。以下、

VIc と SO_2Cl_2 との反応の場合と同様に処理し, mp 115—118°C の XIIIc 0.5 g の無色の結晶と mp 145—147°C の XIVc 0.4 g の無色の結晶を得.

VIc₂ と SO_2Cl_2 との反応 VIc₂ 1.3 g, CHCl_3 13 ml 溶液に SO_2Cl_2 0.8 g, CHCl_3 5 ml 混液を加. 以下, VIc と SO_2Cl_2 との反応の場合と同様に処理し, mp 115—118°C の XIIIc 0.1 g の無色の結晶と mp 145—147°C の XIVc 0.6 g の無色の結晶を得.

謝辞 本研究にあたり有益な御助言を頂いた九州大学名誉教授 田口胤三先生, 当社常務取締役 中西美智夫博士に深謝します. 実験に協力された当社中央研究所の諸氏に感謝致します.

引用文献および注

- 1) 第2報: 中西美智夫, 室 富雄, 薬誌, **91**, 166 (1971).
- 2) 中西美智夫, 室 富雄, 薬誌, **90**, 570 (1970).
- 3) 続実験化学講座, XII 卷 (NMR), 日本化学会編, 丸善, 1967, p. 284.
- 4) NMR から2種の diastereomer VIc₁ と VIc₂ の比は約 1 : 1.20 である.
- 5) 完全に未だ分離されてなく, NMR から VIc₁ を約 8% 含有するものと推定される.
- 6) TLC [silicagel GF 254 (Merck), thickness 0.25 mm plate (200×50 mm) activated at 130°C for 6 h] にてベンゼン: 酢酸エチル (4 : 1) の展開溶媒で約 5 個のスポットを検出. *R_f* 値: 0.082, 0.093, 0.18, 0.35, 0.43 を示す.
- 7) NMR ($\text{DMSO}-d_6$) では δ : 4.83, 4.60 に約 1.2 : 1 の比で2本の singlet として出現する.
- 8) δ : 4.66 と 4.88 に出現する2本の singlet は同じ強度ではなく, 約 1 : 3 の強度比である.