5,5-Disubstituted 2-Thiohydantoin 類の Arylsulfonyl 化反応

小林昭雄, 梅本 進, 景本 昭

大日本製薬株式会社中央研究所¹⁾

Arylsulfonylation of 5,5-Disubstituted 2-Thiohydantoins

AKIO KOBAYASHI, SUSUMU UMEMOTO and AKIRA KAGEMOTO

Central Research Laboratory of Daiinippon Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received May 20, 1970)

Reaction of 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (I) with benzenesulfonyl chloride in the presence of 1.0 equimolar amount of triethylamine resulted solely in the formation of 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (III) in a poor yield, while the presence of excess amine gave solely bis(1-benzenesulfonyl-4,4-diphenyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl) disulfide (IV) in 50% yield.

The formation of IV from I was examined and it was found that the reaction involves ring opening of III to a novel intermediate, triethylammonium salt of N-benzenesulfonyl-2-isothiocyanato-2,2-diphenylacetamide (VI).

著者らは前報²⁾において、5,5-diphenylhydantoin の benzenesulfonyl 化反応について報告したが、この反応を 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (I) に適用したところ、thiohydantoin 環の開裂を含む興味ある知見を得たので報告する。

2-Thiohydantoin 類のアルキル化³⁾ アシル化^{4a)} 反応では S 原子への攻撃が優先し、特に後者の場合には、生成した S-アシル化物が不安定で N-アシル化物に異性化することが知られている。^{4b)}

5,5-ジ置換 2-thiohydantoin 類の arylsulfonyl 化反応についてはいまだ報告がないので、I の benzenesulfonyl 化が S でおこった生成物が生じるのか、N-3 位でおこった生成物が生じるのか興味深い。

われわれはまず前報²⁾ の benzenesulfonyl 化反応に準じて、I のナトリウム塩 (I-Na) と benzenesulfonyl chloride (II) をアセトン中室温で反応 (method a) させて、mp 204—205° (decomp.) の針状結晶 (III) と mp 227—228° (decomp.) の針状結晶 (IV) をそれぞれ 15%, 16% の収率で得た。III は元素分析値が C₂₁H₁₆O₃N₂S₂ に一致し、赤外線吸収 (IR) スペクトルに ν_{NH} (3300 cm⁻¹ (KBr)) の吸収がみられ、異常に高波数に $\nu_{\text{C=O}}$ (1790 cm⁻¹ (KBr)) の吸収を示し、 $\nu_{\text{C=N}}$ の吸収がみられないことから、5,5-diphenylhydantoin の場合と同様に N-3 位が benzenesulfonyl 化された 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin と推定した。この化合物 III はモノクロル醋酸で脱硫⁵⁾ すると、既知の 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenylhydantoin²⁾ を与えることによりその構造を確認した。一方 IV は元素分析値が C₄₂H₃₀O₆N₄S₄ に一致し、IR スペクトルでやはり非常に高波数の $\nu_{\text{C=O}}$ (1780 cm⁻¹ (KBr)) の吸収を示すが、III と異なり ν_{NH} の吸収は認められなかった。R-SH 型化合物は上の条件で R-S-S-R 型化合物を与えること⁶⁾ が知られているので、IV に bis(1-benzenesulfonyl-4,4-diphenyl-5-oxo-2-imidazoline-2-yl)disulfide の構造を推定したが、つぎのようにして確認した。すなわち、IV をチオグリコールで還元すると S-S 結合の切断がおこり III を、逆に III を benzoylperoxide で酸化すると S-S の再結合がおこり IV を、いずれも高収率で得ることができた。以上のごとく I-Na と II の反応においては、もっぱら N-3 位に置換のおこった III と disulfide (IV) が得られることがわかった。

1) Location: Ebie-kami-2-cho, Fukushima-ku, Osaka.

2) 梅本 進, 小林昭雄, 中村恭久, 薬誌, **89**, 1545 (1969).

3) H. Biltz, *Ber.*, **42**, 1792 (1909); H.C. Carrington, W.S. Waring, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 354.

4) a) J. T. Edward, "Organic Sulphur Compounds," Vol. 2, ed. by H. Kahrach and C. Y. Meyers, Pergamon Press, Oxford, 1966, chapter 11; b) J.T. Edward, J.K. Liu, *Can. J. Chem.*, **46**, 71 (1968).

5) T.B. Johnson, G.M. Pfau, W.W. Hodge, *J. Am. Chem. Soc.*, **34**, 1041 (1912).

6) H. Gilman, L.E. Smith, H.H. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 851 (1925).

Chart 1

つぎに I-Na の代わりに, I と II を過剰のトリエチルアミン (Et_3N) の存在でアセトン中室温で反応 (method b) させたところ, III は全く得られず IV のみを 50% の収率で得た. そこで method b につき, 反応温度および Et_3N の使用量を変えて検討 (Table I) した. その結果, この反応は温度に関係なく, Et_3N を過剰 (2 moles) に使用すると IV (50%) のみを, 等モル量以下の場合 (1.0 mole) は III (15%) のみを得ることがわかった.

ところで, I から IV が形成される反応過程には, III を経過するものと III を経ないでまず bis(4,4-diphenyl-5-oxo-imidazoline-2-yl)disulfide (V) ができてから IV が形成される経路が考えられる. これを確認するために, III を Et_3N の存在下 II と反応させると, 高収率で IV を得た. したがって, IV は III を経て形成されたことが明らかになった.

そこで, さらに III から IV の生成過程を検討するために, III をアセトン溶液とし室温で過剰の Et_3N と反応後, n -ヘキサンを加えると mp 92—94° (decomp.) の粉末 (VI) (収率, 65%) を得た. VI は元素分析値が $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_2$ に一致し, IR スペクトルにイソチオシアネート基に特徴的な $\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{S}}$ 2100 cm^{-1} (KBr) の吸収を示すことから, thiohydantoin 環から Et_3N の作用で生じたアニオンが, 環開裂して生成したと考えられる N-benzenesulfonyl- α -isothiocyanato- α,α -diphenylacetamide の Et_3N 塩と推定した. この化合物 (VI) をエタノールと煮沸するか希塩酸で処理すると, Et_3N を失なって定量的にもとの III に戻り, またアセトン中 II と反応させると高収率で IV を得ることで, その構造が確かめられた. この際, 副生の予想される benzenesulfinic acid の存在は確認できなかったが, これが酸化されて二次的に生成したと考えられる benzenesulfonic acid を Et_3N 塩として得た. つぎに Et_3N の代わりに, NaH を用いてジオキサン中 III と反応させた後同様に処理すると, mp 190—191° (decomp.) の粉末 (VII) を 90% の収率で得た. VII は元素分析値が $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}$ に一致し, IR cm^{-1} : $\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{S}}$ 2100 (KBr) を示すこと, 希塩酸および II に対する反応は VI と同様であることから, N-benzenesulfonyl-2-isothiocyanato-2,2-diphenylacetamide のナトリウム塩と決定した. また, III を 1N NaOH と処理しても VII が 90% の収率で得られる. ここで, IV の生成が III から VII を経ておこるものとすれば, I-Na を用いて II と反応させた場合, 未反応の I-Na が生成した III と反応して VII を与えるものと考えられる. これを確認するために, III をアセトンに溶解し I-Na を反応させると, VII を 80% の収率で得た.

以上得られた結果から, I から IV の生成は Chart 2 に示すような反応経路で進行するものと推定される. すなわち, III を経て生成した VI あるいは VII に過剰の II が反応して, 不安定な $\text{S-SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 型中間体 (VIII) を生じ, VIII はすみやかに未反応の VI あるいは VII と反応して, IV とスルフィン酸塩を生成する. 後者は反応中に容易に酸化されてスルホン酸塩として単離されたと考えられる.

最後に, method b にしたがって合成した bis(1-arylsulfonyl-4,4-ジ置換 5-oxo-2-imidazoline-2-yl)disulfide 類 (IVb—g) および, これらをチオグリコールで還元して得た 3-arylsulfonyl-5,5-ジ置換 2-thiohydantoin 類 (IIIb—g) をそれぞれ Table II, Table III に示した.

7) E. Wellish, E. Gipstein, O.J. Sweeting, *J. Org. Chem.*, **27**, 1810 (1962); 大響 茂, “イオウ化学の化学,” 下, 化学同人, 1969, p. 365.

TABLE II.

No.	R R'	Ar	Yield	mp (decomp.) °C	Recryst. solv.	Formula
IVb	Ph Ph	<i>p</i> -Me-Ph	56	240—241	CHCl ₃ -EtOH	C ₄₄ H ₃₄ O ₆ N ₄ S ₄
IVc	Ph Ph	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	60	215—216	CHCl ₃ -EtOH	C ₄₂ H ₂₆ O ₁₀ N ₆ S ₄
IVd	Ph Ph		65	119—121	acetone	C ₅₀ H ₃₄ O ₆ N ₄ S ₄
IVe	Ph Et	Ph	92	154—156	EtOH	C ₃₄ H ₃₀ O ₆ N ₄ S ₄ ^{a)}
IVf	Me Me	Ph	41	224—226	benzene	C ₂₂ H ₂₂ O ₆ N ₄ S ₄
IVg		Ph	39	225—226	benzene	C ₂₈ H ₃₀ O ₆ N ₄ S ₄

	Analysis (%)							
	Calcd.				Found			
	C	H	N	S	C	H	N	S
IVb	62.68	4.07	6.65	15.22	62.68	4.10	6.42	15.11
IVc	55.74	3.12	9.29	14.17	55.48	3.06	9.01	14.40
IVd	65.62	3.75	6.12	14.02	65.71	3.98	5.89	13.63
IVe	56.80	4.21	7.79	17.84	56.53	4.28	7.50	17.83
IVf	46.63	3.91	9.89	22.63	46.31	3.86	9.75	22.42
IVg	51.99	4.68	8.66	19.83	52.12	4.70	8.66	19.62

a) mol. wt. (682) by Isothermal distillation method in CHCl₃ (Calcd. 718.91)
 Ib: R=Ph R'=Et
 Ic: R=Me R'=Me

3) Bis(1-benzenesulfonyl-4,4-diphenyl-5-oxo-2-imidazoline-2-yl)disulfide の生成 a) III の Benzoylperoxide による酸化—III 4.1 g を CHCl₃ 100 ml に溶解し benzoylperoxide 4 g を加え、室温下 1 hr 攪拌、CHCl₃ 減圧留去、残渣をアセトン洗浄、CHCl₃-EtOH より再結晶し mp 227—228° (decomp.) の結晶 3.5 g (85%) を得。本品は I-Na と II の反応で得た IV と混融試験および IR スペクトルの比較で同定した。

b) Et₃N の存在下 III と II の反応—III 2 g (0.005 mole), Et₃N 0.7 g (0.007 mole) をアセトン 25 ml に溶解し、室温下 II 1 g (0.006 mole) を加え 1 hr 攪拌後、沈殿を濾取、水および ether で洗浄後 CHCl₃-EtOH から再結晶し mp 227—228° (decomp.) の結晶 (IV) 1.5 g (75%) を得。

c) VI と II の反応—VI 5.1 g (0.01 mole) のアセトン (50 ml) 溶液に II 2 g (0.011 mole) を加え、室温下 3 hr 攪拌、アセトン留去、残渣を ether および水で洗浄、残渣を CHCl₃-EtOH から再結晶し mp 227—228° (decomp.) の結晶 (IV) 3.2 g (78%) を得。一方水洗浄液を減圧濃縮、残渣にアセトンを加えて濾過、濾液を減圧濃縮、残渣を EtOH-ether から再結晶して mp 118—119° (decomp.) の針状結晶、0.5 g (38%) を得。本品は phenylsulfonic acid の Et₃N 塩と混融試験および IR スペクトルの比較により同定した。

d) VII と II の反応—VII 4.3 g (0.01 mole) のアセトン 50 ml 溶液に II 2 g (0.011 mole) を加え、室温下 3 hr 攪拌、アセトン留去、残渣を前記 c) と同様に処理して mp 227—228° (decomp.) の結晶 (IV), 3 g (73%) を得。さらに水洗浄液を HCl 酸性として減圧濃縮、残渣にアセトンを加えて濾過、濾液を Et₃N と反応後アセトン留去、残渣を EtOH-ether から再結晶して mp 118—119° (decomp.) の針状結晶 0.6 g (43%) を得。本品は前記 c) の標品と同定した。

4) 3-Benzenesulfonyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (III) のモノクロロ醋酸による脱硫反応 III 610 mg (0.0015 mole) を 5% NaOH 20 ml に溶解し、モノクロロ醋酸 2 g (0.02 mole) を加えて 2 hr 加熱還流、冷却後析出結晶を濾取、水洗、EtOH より再結晶し mp 204—206° の針状結晶、250 mg (42%) を得。本品は前報²⁾ で得た 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenylhydantoin と混融および IR スペクトルの比較により同定した。

$$\left(\begin{array}{c} R \\ | \\ C \\ / \quad \backslash \\ R' \quad N=C-S- \end{array} \begin{array}{l} CO-N-SO_2Ar \\ | \\ N \\ | \\ S- \end{array} \right)_2 \xrightarrow[\text{in } CHCl_3]{2 HSCH_2CH_2OH} \begin{array}{c} R \\ | \\ C \\ / \quad \backslash \\ R' \quad NH-CS \end{array} \begin{array}{l} CO-N-SO_2Ar \\ | \\ N \\ | \\ S- \end{array}$$

Nb—Ng IIIb—IIIg

No.	R	R'	Ar	Yield	mp (decomp) °C	Recryst. solv.	Formula
III b	Ph	Ph	<i>p</i> -Me-Ph	85	216—217	EtOH	C ₂₂ H ₁₈ O ₃ N ₂ S ₂
III c	Ph	Ph	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	90	189—190	EtOH	C ₂₁ H ₁₄ O ₅ N ₃ S ₂
III d	Ph	Ph		84	182—183	EtOH	C ₂₅ H ₁₈ O ₃ N ₂ S ₂
III e	Ph	Et	Ph	90	192—193	EtOH	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ N ₂ S ₂
III f	Me	Me	Ph	73	151—153	benzene	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ N ₂ S ₂
III g			Ph	83	201—202	benzene	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂ S ₂

	Analysis (%)							
	Calcd.				Found			
	C	H	N	S	C	H	N	S
IIIb	62.54	4.29	6.63	15.18	62.57	4.11	6.33	15.17
IIIc	55.62	3.33	9.27	14.14	55.98	3.27	9.15	14.33
IIId	65.48	3.96	6.11	13.99	65.71	3.99	5.59	13.58
IIIe	56.65	4.47	7.77	17.79	56.33	4.51	7.66	17.73
IIIf	46.46	4.26	9.85	22.55	46.50	4.20	9.54	22.40
IIIg	51.83	4.97	8.64	19.77	51.60	5.01	8.66	19.63

d) III と I-Na の反応——III 4.1 g (0.01 mole) のアセトン 40 ml の溶液に I-Na 2.9 g (0.01 mole) を加え完全に溶解後、アセトンを留去、残渣を ether 洗浄、不溶物をアセトン-*n*-ヘキサンから再結晶して mp 190—191° の粉末 (VII) を 3.4 g (80%) 得。本品は上記 b) の標品と同定した。

謝辞 本研究にあたり御鞭撻を戴いた当所所長 高松秀二博士，部長 金子秀彦博士，元素分析並びに NMR スペクトルを担当された分析センターの諸氏に感謝する。