チアゾリン誘導体を用いる新規合成反応¹⁾

平井 功一*・岸田 有吉*

A New Synthetic Method using Thiazoline Derivative

Koichi HIRAI* and Yukichi KISHIDA*

近年合成化学の急速な進歩は機器の進歩と相まって、十分な理論的裏づけをもちそれまでは夢想だになかったような方法で、おどろく程複雑な化合物や極度にヒズミのかかった化合物等の合成を可能にしてきた。こうした最先端の学問とは別に従来知られている方法の改良やまた一つの目的（たとえば C₁ unit 導入）に向っているようなアプローチにも多大な努力が払われ、いくつかの優れた試薬の開発をうながしてきたことも事実である。こうした努力は結局 合成化学者がより selectivity の高いそれと同時に経済的な、調整し易い試薬の開発を自己の目標に選んでいたからと思われる。著者も合成有機化学の一学徒として新規合成反応の開発に意をそそぎ、きわめて容易に入手できる「チアゾリン誘導体」を用いて、いくつかの新しい炭素-炭素結合形成反応（ヨードメチル化、ヨードプロペニル化）に成功し、それを利用した天然物の合成（スクワレン、ピペロパチン）やヘテロ環の合成（チアゾロキナゾリン誘導体）に成功した。ここではこうした 研究の経緯を 順を追って述べてみよう。

I. 活性メチレン類との反応²⁾

2-mercapto-2-thiazoline (1)[†] [mp 105°C] は二硫化炭素とエチレンイミンとから容易に合成され、また市販されている化合物である。Chemical Abstract をひもとくと (1) やその誘導体 (2) 等はいずれも加硫剤や殺虫剤としての有用性があると記載されている。(1) の S-ア

ルキル体 (2) は (1) と当モルの RX を THF 中 NEt₃ で処理してきわめて容易にまた、選択的に得られる。(2) は活性メチレン類 ($\begin{smallmatrix} \text{X} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Y} \end{smallmatrix}$) と加熱すると addition-elimination 機構で環外の -SR 基を脱離して高収率でチアゾリン誘導体 (3) を与える。

(3) は強く水素結合した -NH が IR ($\sim 3150\text{cm}^{-1}$) および NMR ($\delta \sim 11.0$) に認められる。その NMR (CDCl₃) は特長的な A₂B₂ パターンが見られる (表 1)。

表 1 チアゾリン誘導体 (3) のケミカルシフト (δ)

	A ₂	B ₂
(3a)	4.05	3.40
(3b)	4.10	3.25
(3c)	4.10	3.25

* 三共株式会社中央研究所 ()

* Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd., ()

[†] 500g: 7 ドル (Aldrich, 1973)

(3d)		3.92	3.05
(3e)		4.10	3.36
(3f)		3.95	3.16
(3g)		3.90	3.55

(3) の二重結合 (ケテン・S,N-アセタール) は接触還元を受けず、強い条件下では分解してしまう。奥留らによれば 表 1 の (3g) に対応する (3h) の C=N 二重結合はアルミニウムアマルガムにて容易に還元され最終的

にはアルデヒド (4) を得たと報告されている³⁾。(3) のうちのあるものはきわめて興味ある反応性を示すが特に (3b) は無水酢酸中 BF_3 -エーテラートと加熱処理すると反応式 [3] に示す機構でフロキザン誘導体 (5) を与

えた。この機構にしたがえばニトロ酢酸エチル (6) 自体も同様条件下 (5) を与えると考えられるが、事実約60%の収率で (5) を与えた。

実験例 1 2-Allylthio-2-thiazoline (2b, R=CH₂・CH=CH₂)

200 ml の丸底フラスコ中、11.9g (0.1 モル) の 2-mercapto-2-thiazoline (1) を 60 ml の THF に溶解し、室温にて 12.1g (0.1 モル) の臭化アリルを加える。5 分後 10.1g (0.1 モル) の NEt_3

を 10 分間に加え、全溶液を 4 時間、加熱還流する。冷後、生じた HBr 塩をろ過し口液の大部分を減圧留去し、残査に 100 ml の酢酸エチルを加えてから 20 ml の 5% KOH 液にて三度洗浄後、水洗、 MgSO_4 上乾燥。溶媒を留去し、蒸留に対し 9.4g (59%) の 2-allylthio-2-thiazoline を得る。

bp 48~51°C (0.01 mm, bath temp. 75~80°C)

n_D^{20} 1.5864, IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1570 cm^{-1} (C=N)。

同様に種々の S-アルキル体 (2) を得る。

実験例 2 チアゾリジン誘導体 (3) の一般合成法²⁾

2-Alkylthio-2-thiazoline (2) (10 mmol) と活性メチレン化合物 (15 mmol) を触媒量の塩化亜鉛または NEt_3 の存在下 100~120°C, 7~9 時間加熱かくはん。冷後生じた結晶をろ過し、冷エーテルにて洗浄後、適当な溶媒から再結晶する。2-(Carboxycyanomethylene)thiazolidine (3a): 収率, 70~80%

mp 125°C (メタノールより再結晶)。IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 3265, 2215 (CN), 1665 cm^{-1} 。

II. アミン、アミノ酸およびアルデヒド類との反応

2-Alkylthio-2-thiazoline (2) 類はアミン類と加熱かくはん (120°~150°C) して 2-alkylamino-2-thiazoline (7) 類を与える。また (8) のような 2-azetidinone (β -lactam) とは低収率 (15%) ながら thiazolo-pyrimidine 誘導体 (9) を与える⁴⁾。

R	R'NH ₂	Yield (%)
Et	C ₆ H ₅ NH ₂	57
"	n-C ₈ H ₁₇ NH ₂	17
"	Cyclo-C ₆ H ₁₁ NH ₂	47
"	C ₆ H ₅ SO ₂ NH ₂	61

反応式 [4] から推察して、アミン部分 (R'NH₂) にカ

ルポン酸基を持つ化合物はさらに反応して thiazolo-quinazoline 誘導体を与えると思われるが、事実(7)生成と同一条件下、アントラニル酸類は(2)と反応し thiazolo-quinazoline 誘導体(10)を収率よく与えた。

一方 2-mercapto-2-thiazoline (1) はアルデヒド類とベンゼン中加熱還流し、生じた水をのぞけば比較的収率よくビニルサルファイト類(11),(12)を与える。

実験例 3 2,3-dihydro-5H-thiazolo [2,3-b]-quinazolin-5-one ((10); X=H)。

2-Methylthio-2-thiazoline 2.7 g とアントラニル酸 3.0 g を 140~150°C, 5時間加熱かくはん。冷後析出した結晶をエタノールから再結晶して 3.3 g の 2,3-dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] quinazolin-5-one を得る。mp 157°

III. アルキル化反応

1. モノアルキル化反応 チオアニソール(13)の SCH₃ 基が *n*-BuLi によりリチウム化され⁵⁾、またジメチルベンジルアミン(14)が同様の試薬により置換基のオルト位が選択的にリチウム化されることが知られている⁶⁾(反応式〔8〕)。

さて、2-methylthio-2-thiazoline (2a) をみると、その CH₃ 基は S に隣り、またリチウム化されたとき(15)に示す如き N を含む五員環のキレート効果が期待できる。

こうしてまず(2a)を無水 THF 中 -20°C, 等モルの *n*-BuLi と処理後臭化ベンジルを加えると 80% の単離収率で 2-phenethylthio-2-thiazoline を与えた⁷⁾。

さらに興味あることは 2-allylthio-2-thiazoline (実験例 1, (2b)) を無水 THF (または 1/10~1/20 の HMPA を含む無水 THF) 中、-60°C にてリチウム化後((2b)の濃度は 10~12% w/v がよい)、臭化ベンジルを反応

させると選択的に S の α 位にベンジル化が起り(16)を与える。これは先に指摘したように五員の強いキレート効果により、二重結合の異性化等が起らず選択的に α 位にベンジル化が起ったものと考えられる。他の代表例を反応式〔11〕に示した。

a. R-H,			b. R= ^β CH=CH ^γ 2		
R	R'X	Yield (%)	R	R'X	Yield (%)
a. H	CH ₃ I	75	b. -CH=CH ₂	CH ₃ I	68
"	<i>n</i> -BuBr	70	"	CH ₂ =CH ₂ Br	60
"	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	67	"	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	78

この五員の強いキレート効果は別に山田教授らによる 2-ピリジルサルファイトのアルキル化の際にも指摘されており、反応式〔12〕に示す如く高い specificity をもち α-アルキル化が起っている⁸⁾。

さらに β -methallyl chloride と (1) から得られる (20) も -60°C 以下にてリチウム化された後、収率よくアルキル化され (21) を与える。

RX: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ (65%), C_8H_7 (63%), $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}$ (70%)

これらアルキル化された化合物 ((17) や (21)) の分離精製は多くの場合シリカゲルカラムクロマトや分取用 TLC ($R_{f, \text{prod.}} > R_{f, \text{s.m.}}$) により容易に遂行される⁹⁾。

実験例 4 2-(4'-Methoxyphenyl-1'-buten-3'-yl) thio-2-thiazoline (78)

低温温度計 (-80°), マグネチックスターラー, ゴムセプタム及び等圧滴加ロートをつけた 100ml の四頸丸底フラスコ中 2g (12.5 mmol) の 2-allylthio-2-thiazoline (2b) を 24 ml の無水 THF (LiAlH_4 存在下還流, よく乾燥した無水の THF), または 1 ml の HMPA を含む 24 ml の無水 THF に溶解し, 全系をアルゴンまたは窒素ガスにて充たし, ドライアイス-アセトンにて $-55 \sim 60^\circ\text{C}$ に冷却する。この溶液によくかくはんしながら, $n\text{-BuLi}$ (1 ml が 1.62 mmol の $n\text{-BuLi}$ を含む) のヘキサン溶液 7.8 ml を注射器にてゴムセプタムから 5 分間で注加する。 $-55 \sim 60^\circ\text{C}$ にて 20 分間かくはん後 2g (12.8 mmol) の p -methoxybenzylchloride (77) の 2 ml THF 溶液を等圧滴加ロートより 5 分間で滴加する。さらに同温にて約 50 分間かくはん後, 内温を約 30 分間 0°C にする。反応液を 70 ml の氷水にかけ, 生成物を 25 ml の酢酸エチルにて 3 度抽出後, 抽出液を 15 ml の飽和食塩水にて 2 度洗浄後 MgSO_4 上乾燥。溶媒を減圧下留去し, 生成物をシリカゲルドライカラムクロマトグラフィーまたは分取用シリカゲル TLC にて分離精製する。

$R_f = 0.5$ (ベンゼン)。56.5~72% の目的物を取る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$: 1645, 1610, 1565, 1520, 1250, 990, 910 cm^{-1} , NMR δ (CDCl_3): 3.20 ($-\text{S}-\text{CH}_2-$, almost t., $J=7.5\text{ Hz}$), 4.14 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$, almost t., $J=7.5\text{ Hz}$), 3.70 ($\text{CH}_3-\text{O}-$, s.), ~ 3.0 (2H, benzyl), 4.2~4.7 (1H, $-\text{S}-\text{CH}$), 5.02 (1H, almost d. of d., $J=10$ and 2 Hz), 5.15 (1H, almost d. of d., $J=17$ and 2 Hz), 5.90 (1H, almost d. of d. of d., $J=17, 10$, and 7 Hz), 6.7~7.2 (4H, A_2B_2)

2. ジアルキル化反応 上述アルキル化反応を二度行なえば, それぞれ異なったアルキル基を導入できる。すなわち (22) を -60°C 無水 THF-HMPA (1/20 量)

RX	Yield (%)
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	42
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}$	56
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	40

中リチウム化し RX と処理してジアルキル化を行なうものである (反応式 [14])。興味あることは反応式 [15] に示す如く (2b) に対して 2 モル当量の $n\text{-BuLi}$ を働かせ, 次に 2 モル当量の RX を作用させれば, 同一の基が同時に導入されたジアルキル化体 (24) が得られる。

RX	Yield (%)
EtBr	40
PrBr	35

3. スクワレン合成への応用⁷⁾ 二重結合が異性化せずアルキル化されることに着目し, この反応をスクワレンの合成に応用した。すなわち (1) と farnesyl bromide より (25) を得, これを -60°C にてリチウム化後, Farnesyl bromide を反応させて約 45% の収率でスクワレン誘導体 (26) を得た。(26) は EtOH-THE (4:

: 1) 中ラネーニッケルにより容易に脱硫されてスクワレンを与えた。

4. アセチレン系への応用 (27a) は (1) と臭化プロパルギルとから容易に合成できる。(27a) を THF 中, -60°C , 2 モル当量の $n\text{-BuLi}$ と処理すると白色の dilithium 塩 (28) を形成する。これに臭化フェニルプロパルギルを反応させると選択的に S の隣りがアルキル化されて 1,5-diyne 誘導体 (29) を収率 70% で与えた¹⁹⁾。

このように S と三重結合とはさまれたカルバニオンが移動しないこと (アレン型化合物を与えないこと) は先に指摘した五員環状のキレート効果によると考えられる。このことはただ (27a) だけではなく他のアセチレン系化合物についてもいえることであり, その代表例を反応式 [18] に示した。

a: R=H ($n\text{-BuLi}$ 2 モル), b: R=C₆H₅, c: R=CH₃ ($n\text{-BuLi}$ 1 モル)

R	R'X	Yield (%)	R	R'X	Yield (%)
a, H	C ₆ H ₅ C≡C-CH ₂ Br	70	b, C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ C≡C-CH ₂ Br	68
"	H-C≡C-CH ₂ Br	65	"	HC≡C-CH ₂ Br	53
"	H ₂ C=CH-CH ₂ Br	50	c, CH ₃	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ Br	59
"	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	72	"	C ₆ H ₅ -CH ₂ Br	63

5. 脱硫条件の検討

上述の如く簡単にアルキル化されたチアゾリン誘導体を脱硫して, 炭化水素部分を得る必要がある。そのためのモデル実験として (31) および (32) について 2, 3 の条件を検討し, その結果を表 2 に示した。

表 2 脱硫条件の検討

Zn in AcOH at r.t., (33) : (34)=78 : 22, (35) : (36)=72 : 28
 Al-Hg in 10% aq. THF at r.t., (33) : (34)=42 : 58, (35) : (36)=42 : 58
 Raney Ni in refluxing EtOH (33)>95%, (35) : (36)=86 : 14

亜鉛-酢酸 (室温, 1 時間) の条件下 1,5-diyne (29) は定量的に脱硫されて (37) と (38) (1 : 8) を与え, それぞれの生成物はシリカゲルクロマトにより容易に分離できた⁹⁾。なお, この反応の際 (1) が再生されるがそれは

亜鉛酢酸の還元がまず亜鉛によるチアゾリン環の N 原子への攻撃にはじまる反応式 [20] のような還元機構により再生したものと考えられる。

6. アルキル化の限界

現在までに著者が得た結果では, 上記の S₂N を含む五員キレート効果を利用してのアルキル化反応は, 次の No. 1~No. 3 については良好な結果を得ているが, No. 4~No. 7 は実験上, 取り扱に難点があるように思われる。No. 8~No. 11 はいずれも $n\text{-BuLi}$ /THF の条件下アルキル化されない。これら成否の理由はアルキル化された生成物の安定性やリ

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

No. 11

チウム化された中間体の *nucleophilicity* と *basisity* の関係等種々考えられるが No. 4~No. 7 は生成物が熱に不安定すぎると考えられまた No. 10 および No. 11 については、そのリチウム体が十分な *nucleophilicity* に欠ける (*basisity* はある) ためと考えている。

IV. α -ハロケトン類との反応

α -ハロケトン類は (1) と容易に反応して α -チオチアゾリノケトン (39) を与える。(39) は反応式 [21] に示す如く NaH 処理後 $R'X$ として活性なものとは室温で反応してケト体 (40) を与え、*n*-臭化ブロムや *n*-臭化

アミルの場合は還流してエノール体 (41) を与える。こうして得られたケト体 (40) は亜鉛酢酸にて容易に脱硫されて (42) 型のケトン体を与える。

一方 (43) は triethylphosphite ($P(OEt)_3$) と $120^\circ C$, 1~2 時間加熱かくはんするだけで高収率でチアゾリジ

ン誘導体 (44) を与え、これらはさらに LAH 還元してアルコール体 (45) となし酸処理でチアゾリン体 (46) を与えた。

V. エピスルフィド類の合成

Dilithium 塩 (28) または (47) にベンズアルデヒドを反応させるとそれぞれ対応する反応生成物 (48), (49), (50) を単離できた。それぞれの構造は物理化学的デー

タにより決定されたが特に (28) の反応生成物である (48a) について記述する。(48a) は NMR より異性体の混合物 (1:1) であり、シリカゲル TLC を繰り返す事によりその *trans*-異性体を単離できた。*trans*-異性体 (48a)-*trans* は IR で $C \equiv C-H$ を 3340 cm^{-1} に示しま

た, MS は M^+ を $160(C_{10}H_8S)$ に base peak を 128 ($M-32$) に示している。NMR は δ 2.25 (1H, d., $J=2$ Hz, $C\equiv C-H$), 3.35 (1H, d. of d., $J=2$ および 5 Hz,

7.0~7.5 (5H, C_6H_5-) である。一方 *cis*-異性体 (48a)-*cis* は NMR で δ 2.04 (1H, d., $J=2$ Hz, $-C\equiv C-H$),

している。さらに (48a) (*cis* および *trans* の混合物) は蒸留条件 ($110^\circ/1$ mm), Sulfur-extrusion して約 53% の収率で二重結合体 (49a) になる ((48a) $\rightarrow$ (49a) は $(C_6H_5)_3P$ 処理でも可)。(51) は NMR および MS 等で存在は確認されているが精製には到らなかった。さて、これらエピスルフィドの生成機構を考えてみると反応式 [25] に示すようなカルビノール中間体 (52) からスピロ中間体 (53) を経由したと考えられるが、こうし

た中間体を通るものはエピスルフィドを生成すると思われるが、事実 (43a) を緩やかに LAH 還元後、放置すると約 60% の収率でエピスルフィド (54) を与えた。

(54) は加熱または $P(C_6H_5)_3$ 処理でスチレン誘導体 (55) を与えた。

VI. 熱転位反応⁽¹¹⁾

アルキル化されたチアゾリン誘導体 (17b) は diethyl-aniline 中 $180\sim 200^\circ C$ にて容易に転位 (3,3-sigmatropic) して *trans*-2-チオン体 (56) を与える (反応式 [27])。

一般に (17b) 型の化合物は IR で 1570 cm^{-1} 付近に非常に強い $\nu_{C=N}$ 吸収が認められるが、(56) 型の化合物はその吸収がなく、代りに UV で 270 nm 付近に極大吸収がある事などから容易にその構造は決められ、特に (56) の二重結合の *trans* であることは NMR の結合定数 ($J=15\sim 16$ Hz) から決定されたが、これらの熱反応はいずれも (57) のような conformation をとって転位してゆくものと考えられる。

また dimethylallylthiothiazoline (58) の場合は蒸留条件下かなり転位を起し、(59), (60) のような生成物を与えるが、(58) を常法通りベンジル化した化合物 (61) は室温に放置しておくと ($\sim 25^\circ C$), mercapto thiazoline (1) とアルキル部分の (62) を生じる。(反応式 [29])。

このように 2-allylthio-2-thiazoline 類が比較的熱転位しやすいことはⅢで示した (17) 型の化合物を蒸留等で長時間加熱 (120~130°C) することはさげなければならないことを示している。

VII. ヨードメチル化およびヨードプロペニル化反応

2-Methylthio-2-thiazoline (2a) のアルキル化により得られる (63) は Corey および Jautelat により報告され

Yield (63)→(64) : R-C₆H₅CH₂CH₂- : 75%; C₆H₅CH₂- : 82%; n-C₁₀H₂₁- : 68%

ている phenylthiomethyl lithium を使う 1 級ハライドの homologation の条件下¹²⁾, 反応式 [30] のような経路で簡単に homologation される¹³⁾。すなわち (63) を CH₃I-DMF-NaI で 70~75°C (外温), 1~2 時間加熱処理するだけで炭素数の一つ増した alkyl iodide (64) が得られるのである (ヨードメチル化)。同様な反応は (17b) のようなアリル誘導体にも起り, この場合は単に MeI-DMF にて加熱するだけで十分であり, 転位を伴って 70~80% の収率で *trans*-allyliodide 誘導体 (65) を与える (ヨードプロペニル化反応)。

Yield	(17b)→(65)
R :	
C ₆ H ₅ CH ₂ -	68.5%
n-C ₁₀ H ₂₁ -	72
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	70
	76
	72

いずれの反応の場合も N-methyl-thiazolidine-2-thione (66) が生成してくるが, 幸なことに (66) は過剰の CH₃I と反応して結晶性の塩 (67) (mp 130°C) を与え, 反応

液から析出してくる。このことはまた, 反応の進行具合を知る目安となる。そしてこの水溶液の塩 (67) は反応液をエーテルで抽出し水洗するだけで除け, ほとんど純粋な (64) や (65) が得られるわけである。これらの反応は (21) や (24) の場合にも同様に起こる (ただし (21) の場合は *cis*-, *trans*-二重結合の混合物を与える (反応式 [33] および [34])¹⁴⁾。

このようにして得られた (65) は DMSO/NaHCO₃, 130~140°C, 5 分間処理して (Kornblum 反応) 対応する *trans*- α , β -不飽和アルデヒド (72) や P(C₆H₅)₃ とベンゼン中反応させて Wittig 試薬 (73) を簡単に形成する (反応式 [35])。

R: C₆H₁₁ mp 98°C
 R: C₁₅H₃₁ mp 50°C
 R: *p*-CH₃OC₆H₄CH₃ mp 123-127°C
 R: C₆H₅CH₂-C₆H₅ 135~137°C

実験例 5 1-Iodo-4-*p*-methoxyphenyl-*trans*-2-bu- tene (79)

20 ml の丸底フラスコ中 実験例 4 により合成した 2-(4'-*p*-methoxyphenyl-1'-buten-3'-yl)thio-2-thiazoline 2 g を 5 ml のヨウ化メチルおよび 2 ml の DMF に溶解し、混合液を窒素の雰囲気中 75~80°C (外温) 1 時間加熱還流する。多くの場合結晶性の塩 (67) を形成する。冷後、塩をろ過ないしはそのまま反応液を 10 ml の水にそそぎ 12 ml のエーテルにて 3 度抽出。抽出液は 8 ml の 1% 水性ハイポ液にて 1 度、さらに同量の水にて 2 度洗浄する。MgSO₄ にて乾燥後溶媒を減圧下 (30°C/100 mm) 留去し、1.56 g (76%) の首記化合物を得る (必要ならばシリカゲル分取用 TLC にて精製可。Rf=0.6 (*n*-hexane))。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$: 1610, 1510, 1250, 1150, 960 cm⁻¹.
 NMR δ (CDCl₃): 3.30 (H, d., J=5 Hz), 3.75 (3H, s., -OCH₃), 3.90 (2H, d., J=6.5 Hz), 5.60~5.95 (2H, m), 6.7~7.2 (4H, A₂B₂)

得られた首記物質 1.4 g を 20 ml のベンゼンに溶解し、1.4 g の triphenyl phosphine を加え、ガラス棒または小スパテルで器壁を摩擦し、2.6 g の triphenyl phosphonium 塩 (80) を得る。mp 123~127°C

実験例 6 *trans*-Cyclohexanecarolein ((72); R=C₆H₁₁) (Kornblum 反応)¹³⁾

Cyclohexyl bromide と (2b) より 実験例 4 および 5 と同様な条件下合成した cyclohexylallyliodide 550 mg を 10 ml の丸底フラスコ中 4 ml の DMSO に溶解し 1 g の NaHCO₃ を加え、前もって 130°C に加熱しておいた油浴上、5 分間加熱かくはんする (発泡終了)。氷水にあげ、エーテル抽後、水洗。MgSO₄ 上乾燥後、減圧下溶媒を留去し、生成物はシリカゲル分取用 TLC⁹⁾ にて分離精製する Rf=0.45 (ベンゼン)。収率 210 mg (69%)。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$: 2720, 1690 および 1640 cm⁻¹, NMR δ (CDCl₃): 9.57 (1H, d., J=7.8), 6.88 (1H, d. of d., J=6 および 16 Hz), 6.10 (1H, d. of d., J=7.8 および 16 Hz), 0.9~2.4 (11H, m.), 2,4-dinitrophenylhydrazon: mp 215°C

VIII. ピペロバチンの合成¹⁵⁾

上述してきたようなヨードプロペニル化反応等を利用して以下 (74), (75), (76) に示すようないくつかの天然物は比較的簡単に合成できると思われる。ここでは特に

CH₃ 基の活性を利用し、ここにハライドやケトン等を反応させて増炭させてゆく反応である¹⁹⁾(反応式〔39〕)。これに関連してチアゾール環 (90) を使って同じような増炭反応を試みられてはいるが、反応行程が煩雑で実用性には欠けるように思える (反応式〔40〕)²⁰⁾。

Corey, Seebach により開発された 1:3-dithian についてはすでに総説²¹⁾もありここで述べるまでもないが、Corey による 1,3-Dithienium fluoroborate (93) を使った cyclopentenone 環 (94) 合成は興味深い²²⁾。

最近小倉, 土橋により精力的に開発された methyl methylthiomethyl sulfoxide (95) はその広い応用性の故に

今後, さらに使用される試薬と思われる (反応式〔42〕)²²⁾。Russel らによる β -ketosulfoxide (98) の α -hydroxy- β -ketosulfide への Pummerer 転位は arylglyoxal への新しい合成法として興味がある (反応式〔42〕)²⁴⁾。

イオウ原子と二重結合にはさまれたカルバニオンの反応を利用した合成は Biellmann による farnesyl thiophenol を用いたスクワレンの合成等²⁵⁾があるが、期せずしてわが国においては広く研究されている。それは前述、向山氏らによるアリル-2-ピリジルスルフィド誘導体を利用する α -cis-bergamotene (101) の合成²⁶⁾であり (反応式〔44〕), 近藤氏らによる環状アリルスルフィドであるジヒドロチオピラン (102) を利用しての幼若ホルモン類の合成²⁶⁾である (反応式〔45〕)。

さらには最近報告された, 山本, 野崎氏による Vinyl thio allyllithium (103) を利用する r, δ -不飽和アルデヒド類の合成がある (反応式〔46〕)²⁷⁾。

その他 Corey により開発された (105)²⁸⁾, (106)²⁹⁾ のような試薬があり, それぞれうまく合成に応用されている。

n-BuLi の代りにより強力な *sec*-BuLi や *t*-BuLi の登場がすばらしい合成反応を生んだ。それはトルエンの 98% selective ω -lithiation であり³⁰⁾〔反応式〔49〕〕エチルビニルエーテルの *t*-BuLi によるビニル水素のリチウム化である (反応式〔50〕)³¹⁾。

山本, 野崎氏によれば 1-(alkylthio)vinyl lithium (110) は対応する ビニルスルフィド (109) を THF : HMPA (9 : 1) 中, -78°C , *sec*-BuLi 処理により形成され, RX, RCHO 等と反応させてそれぞれ得量よく対応する生成物を得ている (反応式〔51〕)³²⁾。

これまで述べてきた反応はいずれもイオウを含む化合物をうまく利用し, 最終的にはイオウは除去され, HやOに置き変っているわけであるが, こうした脱硫反応はカルバニオン経由の反応の場合のみならず非常に研究されており, それらの研究は枚挙にいとまがないが, なかなかコリンやビタミン B₁₂ の全合成中に, Eschenmo-

ser 教授により開発された “sulfur extrusion” 反応³³⁾や “electrophilic methylation” 反応³⁴⁾ はきわめて優れた合成反応といえよう (反応式〔52〕,〔53〕)。

著者の開発したチアゾリン誘導体のような 1 つの炭素原子に 3 つのヘテロ原子の結合した化合物の化学については, 大河原教授らにより非常に広範に研究されており優れた総説³⁵⁾が書かれているので参照されたい。

あとがき

以上で著者がここ 2, 3 年の間に発表したチアゾリン誘導体を利用する有機反応とその関連研究について述べてみましたが, チアゾリン誘導体がきわめて廉価で入手できることやその反応性が非常にユニークであることなどから, これから先もいろいろと興味ある反応が開発される可能性を含んだ試薬と思われる。それはチアゾリン環と P や N との組合せによる新しい試薬としての応用であり, イリドやスルホキンドとしての反応性の研究であろう。

著者にとって, チアゾリン誘導体が読者に少しでも, 身近に考えられまた, その研究過程や考え方が少しでもお役に立てば望外の喜びである。文中, 著者の浅薄な記述のため, 説明不足になってしまった部分も多々あると思いますが, 御容赦願いたく思います。なお本研究に深いご理解を賜った。三共中央研究所長 砂川玄俊博士に謝意を表し, また, 研究助手であった岩野雄次君の献

身的な協力に心からなるお礼を申し上げたい。

(昭和48年8月2日受理)

文 献

- 1) 本稿を Chemistry of 2-Substituted Thiothiazoline. VI とする。Part V: K. Hirai, Y. Kishida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **20** 2067 (1972)
- 2) K. Hirai, H. Matsuda, Y. Kishida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **20** 97 (1972)
- 3) 奥留敏之, 川村博之, 来海正輝, 桜井洋二郎, 佐藤重男, 山口一孝, 第93回日本薬学会(1973年), 講演要旨 II, p. 101
- 4) K. Hirai, H. Matsuda, Y. Kishida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **21** 1305 (1973)
- 5) E.J. Corey, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **31** 4097 (1966)
- 6) F.N. Jones, M.F. Zinn, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.* **28** 663 (1963)
- 7) K. Hirai, H. Matsuda, Y. Kishida, *Tetrahedron Lett.* **1971** 4359
- 8a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Maekawa, M. Furusato, *Bull. Chem. Soc. Japan* **44** 2285 (1971)
- b) K. Narasaka, M. Hayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1972** 259
- 9) Preparative thin layer chromatography (T.L.C) was carried out on Merck TLC-plates silica-gel F₂₅₄ pre-coated, layer thickness: 2mm.
- 10) K. Hirai, Y. Kishida, *Tetrahedron. Lett.* **1972** 2117
- 11) 平井功一, 岸田有吉, 有機イオウ・リン化合物討論会, 講演要旨集 p. 27 (1973, 京都)。
- 12) E.J. Corey, M. Jautelat, *Tetrahedron Lett.* **1968** 5787
- 13) K. Hirai, Y. Kishida, *Tetrahedron Lett.* **1972** 2743
- 14) 平井功一, 第8回天然物化学談話会要旨集 p. 15 (1973年7月)
- 15) 平井功一, 岸田有吉, 第93回日本薬学会(1973年) 講演要旨 II. p. 100
- 16) L. Crombie, *J. Chem. Soc.* **1955** 999
- 17) S.J. Price, A.R. Pinder, *J. Org. Chem.* **35** 2568 (1970)
- 18) A.W. Johnson, "Ylid. Chemistry" p. 305 (1966) Academic Press
- 19) A.I. Meyers et. al., *J. Amer. Chem. Soc.* **91** 763 (1969)
- 20) L.J. Altman, S.L. Richkeimer, *Tetrahedron Lett.* **1971** 4709
- 21) D. Seebach, *Synthesis* **1** 17 (1969)
- 22) E.J. Corey, S.W. Walinsky, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 8932 (1972)
- 23) K. Ogura, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1971** 3151
- 24) G.J. Mikol, G.A. Russell, *Org. Syn.* **41** 38 (1961)
- 25) J.F. Biellmann, J.B. Ducer, *Tetrahedron Lett.* **1969** 3707
- 26) K. Kondo, A. Negishi, K. Matsui, D. Tsumoto, *Chem. Commun.* **1972** 1311
- 27) K. Oshima, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 2693 (1973)
- 28) E.J. Corey, J.I. Shulman, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 5522 (1970)
- 29) E.J. Corey, B.W. Erickson, R. Noyori, *J. Amer. Chem. Soc.* **93** 1724 (1971)
- 30) C.G. Screttas, J.F. Estham, C.W. Kamienski, *Chimia* **24** 109 (1970)
- 31) U. Schöllkopf, P. Hänßle, *Ann. Chem.* **763** 208 (1972)
- 32) K. Oshima, K. Shimogi, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 2695 (1973)
- 33) Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Guldin, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, *Ang. Chem. (Int. Ed.)* **8** 343 (1969)
- 34) A. Eschenmoser, *Quart. Rev.* **24** 366 (1970)
- 35) 中井武, 有合化 **28** 709 (1970)