含硫黄脱離基を活用する新有機合成

藤 田 榮 一*・長 尾 善 光*

New Synthesis Utilizing Sulfur-containing Leaving Groups.

Eiichi FUJITA* and Yoshimitsu NAGAO*

We have developed new reactions utilizing sulfur-containing leaving groups and attempted to use them for the synthesis of the biologically active natural products.

As shown in Fig. 1, their leaving mode is classified into two types.

As the application of the type 1 reactions, conversion of thioethers into ethers, dethioacetalization, C-C bond formation at the β -position of 3,4-dimethoxy-*E*- β -nitrostyrene, protection of the double bond, synthesis of γ -ketosulfoxides, selective formation of sulfoxides and sulfones, and synthesis of α -oxodimethylacetals and ketals are described.

As the application of the type 2 reactions, synthesis of ketenedithioacetals, synthesis of α -oxodimethylketals and α -diketones *via* bisulfenylation of α -oxomethylenes, monitored reduction of carboxylic acids, synthesis of amides through monitored aminolysis, synthesis of macrolactams, and synthesis of macrocyclic spermidine alkaloids are described.

1. はじめに

過去 30 年来有機硫黄化合物に関する研究は間断なく発展してきた。とりわけ有機硫黄化合物を活用した新反応開発研究の成果が続々と報告され、有機硫黄化合物の合成化学分野での有用性が実証されてきた¹⁾。著者らは抗腫瘍活性天然物の多数が SH 化合物と非触媒中性条件下あるいは生理条件下で高い反応性(付加および置換反応)を示すことに着目し、SH 酵素、補酵素阻害を作用機序とする抗腫瘍活性化合物への有機化学的アプローチについて報告した²⁾。これを契機として著者らは有機硫黄化合物を利用する新反応、なかでも含硫黄脱離基を活用する新反応の開発研究を実施してきた。2 価の硫黄原子は“Soft-species”であることから新反応の企画や試薬の選定はもっぱら Hard Soft Acids and Bases Principle による“Soft-Soft specific affinity”という概念に基づいて行った^{3,4)}。これによって反応の必要条件である三つの選択性[chemo(化学)-, regio(位置)-, および stereo(立体)-selectivity]のうち、化学および位置選択性が期待されたからである。目指す新反応としては、硫黄原子の特

性(被酸化の容易なこと、高い分極能、隣接アニオンの安定化など)を利用した酸化反応、置換反応、電荷反転(“Umpolung”^{1d)})などに着目し、合成標的化合物としては主として SH 酵素、補酵素阻害作用が期待される官能基系を有する化合物²⁾を選んだ。以下現在までに得られた著者らの研究成果を中心に述べる。

2. 含硫黄脱離基の脱離様式

著者らが開発した新反応の根幹ともいえるべき含硫黄脱離基の脱離様式は、次に示す二様式(表 1, 2)に分類される(図 1)。

すなわち、Type 1 は electrophilic thiophile (以下 T_E と略す) の助けによって X-S 結合を切断する反応であり、Type 2 は含硫黄脱離基の脱離能が重要な要因とな

Fig. 1

* 京都大学化学研究所 ()

* Institute for Chemical Research, Kyoto University ()

って X-⑤ 結合が切断される様式である。

さて **Type 1** では T_B 試薬の選択が問題となるが、著者は従来硫黄化合物との反応について組織的に検討されていなかった $Tl(III)$ 化合物、硝酸第二タリウム $Tl(ONO_2)_3 \cdot 3H_2O$ (以下 TTN*¹ と省略する) に注目した。なぜなら、 $Tl(III)$ は $Pb(IV)$ および $Hg(II)$ と等電子構造を持つ 6 周期の元素であり、 Tl^{3+} は Pb^{4+} 、 Hg^{2+} と同様に soft acid であり (soft 性順位: $Hg^{2+} > Tl^{3+} > Pb^{4+}$)^{3,4,5)}、従って十分に硫黄原子との "Soft-Soft specific affinity" が期待されたからである。さらに Tl^{3+} はかなりの酸化能⁶⁾ (酸化能順位: $Pb^{4+} > Tl^{3+} > Hg^{2+}$) を有しているため、硫黄原子が容易に酸化されやすい性質を有するのといまわって、新しいタイプの Pummerer 様反応への展開が期待されたからである。その他の試薬として、 Hg^{2+} 系で従来硫黄化合物との反応が検討されていなかった $Hg(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$ (以下 MPC*² と省略する) や古典的な試薬である $NaIO_4$ や過酸も利用された。なお Trost ら^{1f,7)} は各種有機硫黄化合物に対して $Pb(OAc)_4$ をた

くみに利用して種々の有用新反応を開発している。また正宗ら⁸⁾ は $Hg(CF_3COO)_2$ をオキシチオエステルに活用し大環状ラクトン化に成果をあげている。

さて **Type 2** の反応では含硫黄脱離基の選択が問題となるが、著者らが望む新反応では "Pull-Push" 機構に重点が置かれたため、脱離性がよいのみならず、さらに bifunctional effect が期待される脱離基を選んだ。

3. Type 1 脱離を活用する諸反応

3.1. チオエーテルのエーテルへの変換⁹⁾ チオエーテル **1** を室温下各種アルコール中あるいは THF- H_2O 中 TTN あるいは MPC¹⁰⁾ で処理すると、速やかに高収率で各種エーテル **2** あるいはアルコールが得られる。(TTN の場合は $TlONO_2$ の白色沈殿をとまう)。本反応では図 2 に示すようにフェニル基のパラ位の MeO 基による +M 効果が関与している。

成績体 **2**: $R^2=H$ は各種エタノールアミン系アルカロイド¹¹⁾ 合成に利用され得る。

Fig. 2

Fig. 3

*1 Thallim TriNitrate

*2 Mercuric PerChlorate

3.2. 脱チオアセタール化反応¹²⁾ チオアセタール体はカルボニルの電荷反転等価体として、また保護カルボニル体として利用価値の高い化合物である。チオアセタールは通常のアセタールよりも酸性加水分解を受けにくく、脱チオアセタール化のよい方法が強く望まれている。著者らは、室温下短時間に脱チオアセタール化を果すことを期待して、TTN および MPC を検討した。すなわち各種チオアセタール 3~12 およびヘミチオアセタール 13 につき種々の溶媒中、TTN および MPC のメタノール溶液と処理したところ、5~30 分で対応するカルボニル化合物を高収率で捕捉することができた。本法は分子内に三重結合を有するチオアセタールにも利用でき、原山ら¹³⁾は chamaecynone 15 の全合成の最終段階で著者らの方法を利用して好収率で 14 の脱チオアセタール化に成功している(図 3)。

反応機構の詳細については、原報¹²⁾を参照されたい。このように TTN および MPC を用いる脱チオアセタール化は多種類の官能基に損傷を与えず、速やかに反応が進行し、白沈 (TlONO₂) あるいは白濁の観察によって反応の終末点が容易に判断できるなどの利点があり、利用価値の高い方法である。

3.3. 3,4-ジメトキシ-*E*-β-ニトロステレンのβ位で

の C-C 結合反応¹⁴⁾ ニトロステレン類は抗菌活性や抗腫瘍活性を示す興味ある化合物である¹⁵⁾。著者らは以下に述べる方法で簡単なニトロステレンを出発原料としてその同族体の合成を行った。ところでα,β-不飽和ニトロ化合物はすぐれた Michael 受容体であり、ニトロアルカンアニオンはすぐれた Michael 供与体であることはよく知られている。著者らは Michael 受容体 16 を Michael 供与体に変えるためにエチルチオエーテル体 1: R¹=H に導いた。ジイソプロピルアミン触媒下、1: R¹=H をメチルビニルケトン、アクリロニトリル、アクロレイン、アクリル酸メチルエステルと処理したところ、70~83% の好収率で Michael 付加体 17 を *dl*-threo および *dl*-erythro 異性体の混合物として得た。17 は過安息香酸、つづいてトリエチルアミンと処理すると立体選択的にβ-アルキル化 3,4-ジメトキシ-*E*-β-ニトロステレン 18 を単一成績体として高収率で与えた。18 の幾何異性は 18 からベンゼン中高圧水銀灯照射によって誘導された *Z*-ニトロステレン体 19 との Ha プロトンのケミカルシフトの差 [$\Delta\delta$ (*E*-*Z*)=1.60~1.69 ppm] によって決定された¹⁵⁾。成績体 18 において芳香環とアルキル置換基が、予想に反してたがいにシス配置を占めるのは興味深い。ジアステレオマーの混合物からの *E*-異性体 18 の立体選択的形成は、共

Fig. 4

Fig. 5

通の遷移状態 **21** を経過しているのであろうと考えられる。**21** は 3,4-ジメトキシフェニル基とニトロネイトアニオンの静電的反発か、ニトロネイトアニオン・ Et_3NH^+ コンプレックスの立体障害によって好ましくなっているのではなかろうか。

18: $\text{R}=\text{COMe}$ は熱酢酸中亜鉛還元により, 1,4-ジケトン **20** に導かれる(図4)。

以上 **16**→**18** の全反応と **18**→**20** の反応を通して, アニオン **22** は仮説的アニオン **23**, **24** と合成化学的に等価とみなすことができる。さらにアニオン **24** は **25** のホルミル基のカルボニルの電荷反転したものに相当する。またエタンチオールによってニトロオレフィンの二重結合を保護したことにもなる(図5)。

3.4. 二重結合の保護¹⁶⁾ 抗腫瘍活性²⁾ならびに抗菌活性ジテルペン, oridonin¹⁷⁻¹⁹⁾ **26** および enmein¹⁷⁻¹⁹⁾ **27** は EtSH と室温無触媒下に反応して容易に Michael 付加体 **28**, **29** を好収率で与える。**28**, **29** を MPC-メタノールで処理すると好収率で **26**, **27** が再生する。本法は α, β -不飽和カルボニル系の二重結合の保護, 脱保護を実施したことになる。これを利用してシソ科のクロバナヒキオコシ(*Rabdosia trichocarpa*)の抗癌不活性な dihydro-enmein¹⁷⁾ **30** 混在の enmein **27** から純粋の **27** を生産的に分離することに成功した²⁰⁾。(従来 **30** と **27** の完全分離は達成されていなかった。) すなわちクロバナヒキオコシから抽出分離された粗 enmein (**27** と **30** の混合物) をエタノール中 EtSH と処理すると **27** は **29** に変換され, クロマトで完全に **30** から分離し得る(図6)。

チオール付加体からの類似の脱保護は, Kupchan²¹⁾ や Grieco²²⁾ らも 1) CH_3I 処理, 2) 重曹処理, あるいは 1) NaIO_4 , 2) 加熱処理により行われている。化合物 **1** と同様な置換様式をもつ **31** では, ベンジル位のカチオン

Fig. 8

が α -ヒドロキシフェニル基によって安定化されるので, **1** と同様 MPC/MeOH 処理により置換反応によってエーテル体を与える(3.1. 参照)(図7)。

3.5. α -ケトスルホキシドの合成²³⁾ ビニルケトン類 **32** は古くから Michael 型付加反応, Robinson 環化反応, Diels-Alder 反応などに広く利用される。それゆえに天然物合成の際の炭素骨格の形成にしばしば有用であ

Fig. 9

Fig. 10

る。しかしながら、ビニルケトンそのものは増炭および環化反応の条件下で重合するなどの副反応を起し、目的の成績体が低収率でしか得られない場合がしばしば起る。そこで多くの場合ビニルケトン等価体 **33~36** が活用されている²⁴⁾。

著者らは **34** の異性体で、より RS→O 基の脱離能がよい γ -ケトスルホキシド **38** を、入手容易なアクロレインから合成した。その工程および収率などを図 8 に示す。

化合物 **38** のビニルケトン等価体としての応用性を確かめるために、 γ -ケトスルホキシド **38** ($R^2 = \text{Et}$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ -*p*) をアミン系塩基触媒下ジメドンあるいはニトロエタンと処理したところ、好収率で Micheal 付加体 **39, 40** が得られた(図 9)。以上の反応を総合すると、**38** は **41** と等価になり、**37** から生成したアニオンは **42** は仮定的アクロレインアニオン **43** と等価と見なされ、アクロレインのホルミル基の電荷反転を行ったことになる(図 10)。

著者らを取り扱った γ -ケトスルホキシド **38** はすべて結晶性であり、油状のビニルケトン類と比較して処理が簡便である。

3.6. スルホキシドおよびスルホンの選択的合成²⁵⁾

電子吸引力あるいは電子供与性置換基をもたない脂肪族あるいは芳香族チオエーテル **44** を室温でクロロホルム—酢酸(3:1)中 TTN の酢酸溶液と処理すると、高収率でスルホキシド **45** のみが得られる。他方 **44** を室温でク

Fig. 11

ロロホルム—無水酢酸(3:1)中 TTN の無酢溶液と処理するとスルホン **46** のみが高収率で得られた。

TTN によるスルホキシド化反応が必ずしも 2 電子酸化機構のみで進行するものではなく 1 電子機構も関与してよいであろうとの予想のもとに、容易な反応性とラジカルカチオン中間体の安定性が期待される 2,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロ-1,4-ダイサイイン **47** を合成した。**47** を室温でクロロホルム—メタノール(1:1)中 TTN と処理すると、はじめ褐色に着色し次いで緑色に変色した後、約 30 秒で退色し 72% の収率でスルホキシド **48** が得られた。その際 TlONO_2 の沈殿を生ずる。本反応をジメトキシエタン中 -80°C で実施し、ESR 測定を行ったところ、明らかにラジカルカチオン中間体 **49** の存在が確認された²⁶⁾。その g 値 (2.0070 ± 0.0005) は thianthrene 類 **50**²⁷⁾ やジアリールスルフィド **51**²⁸⁾ の濃硫酸との処理により生ずるカチオンラジカル中間体のそれに近い値を示した。

Fig. 12

このようにしてスルフィド **44** の TTN によるスルホキシド **45** への変換には図 13 に示すように 2 電子および 1

Fig. 13

電子機構の二通りの経路が考えられることになった。

反応溶媒の違いによる酸化反応の選択性は図14に示すように二次成績体の硝酸の関与によって説明され得る。すなわち酢酸溶液中では、45が硝酸によって捕捉されて52となるのに対して、一方無水酢酸中では硝酸と無酢とが混酸無水物を形成して硝酸がトラップされるので²⁹⁾、スルホキシド45はさら酸化を受けてスルホン46になると考えられる。

3.7. α -オキシジメチルアセタールの合成²⁵⁾ 前述の TTN によるスルフィドのスルホキシドへの変換は TTN による β -オキソスルフィド55の新Pummerer様反応の可能性を強く示唆した。そこで各種 β -オキソスルフィド55を図15に示すように β -オキソハロゲン化物54とタリウム(I)チオラート53とから合成した。55は本方法により高収率(70~100%)で得られる。なお53a~gは植村らの方法³⁰⁾に従って合成された。

このようにして得た各種オキソスルフィドをメタノール中あるいはメタノール-クロロホルム中2.2モル当量(あるいは4.4モル当量)の TTN と処理すると, $TIONO_2$ の白沈を生じ一挙に対応する α -オキシジメチルアセタール56を好収率(53~91%)で得た(表1)。

本反応機構として, 反応の初期の段階で二種の経路,

すなわち, スルホキシド中間体57を経由するルート(path 1)と経由しないルート(path 2)が考えられるが, 種々詳細に検討した結果, path 2を経由するルートの正しい

Fig. 14

Fig. 15

Table 1

β -oxosulfide 55	α -oxodimethylacetal 56 R^1	yield (%)
55a	<i>p</i> -BrPh	80
55b	"	77
55c	"	78
55d	"	85
55e	Ph	91
55f	"	89
55i	CH(OMe) ₂	55
55j	OMe	53

ことを明らかにすることができた³¹⁾(図 16)。 α -ケトアルデヒドは抗ビールス活性を示すことが報告されている³²⁾。その等価体である α -ケトジメチルアセタールに関する本簡便合成法はその意味でも興味深い。

なお 56 はすでに *N*-プロモコハク酸イミド処理により α -ケトエステル 58 に導かれている³³⁾ので上述の合成は 58 の合成に有用となる(図 17)。

3.8. α -オキシジメチルケタール*³の合成³⁴⁾ 前項で述べた新 Pummerer 様反応を α -オキシジメチルケタール 60 および α -ジケトン 61 の一般合成に発展拡大させた。その一般式を図 18 に示す。

*3 IUPAC の命名法では従来アセタール、ケタールと区別されていたのを総合していずれもアセタールと呼ぶことになったが、本総説においては特に区別して使う方が便宜な場合、あえて従来のケタールという呼び方を用いた。

Fig. 17

Fig. 18

Fig. 19

β -ケトスルフィド 55f をメチル化して得られた 62 をメタノール中 TTN で処理し、シリカゲルカラムクロマトで精製すると一挙に α -ジケトン 63 が得られる(図 19)。

フラボノール 67 も 2-ヒドロキシアセトフェノン 64 から誘導された α -ケトスルフィド 65 を TTN-メタノール処理により高収率でジメチルケタール 66 に導き、それを

Fig. 16

Fig. 20

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 23

酸処理することによって合成された(図20)。

本法はエチルチオ酢酸メチル **55j** からジメチルケタールとして保護された α -ケトエステル **68** の合成にも、図21に示すように、応用できる。

次に著者らは α -エチルチオ- γ -ブチロラクトンに対する本法の応用性を検討した。二種類の α -エチルチオ- γ -ブチロラクトン **69** ならびに **72** を、図22に示すように、それぞれ別の方法で合成した。すなわち前者は γ -ブチロラクトンの活性位にリチウムジイソプロピルアミド(LDA)の存在下にジエチルジスルフィドと処理するこ

とによってエチルチオ基を導入し、これを合成した^{1f)}。後者は宇田らの方法³⁵⁾に従って、ジアニオン **71** にオキシランを反応させてこれを合成した。**69** および **72** は室温下メタノール中 TTN (2.2 モル当量) 処理によりおのの対応するジメチルケタール **70** および **73** を期待通り好収率で与えた。

以上、本項での反応を総括すると次のようになる。すなわちアニオン **59** はアニオン **74** ならびに仮定上のアニオン **75** と合成化学上等価となり、従って α -ケトアルデヒド **76** のホルミル基の電荷転移を行ったことになる

(図23)。

なお Trost らによって類似の反応が報告されている³⁶⁾。すなわち図24に示されるように、 β -ケトスルフィド77がベンゼン中還流下に四酢酸鉛と処理することによりヘミチオケタール78に誘導され、これを熱メタノール中ヨードと処理することにより α -ケトジメチルケタール79が得られている。

Fig. 24

4. Type 2 脱離法を活用する諸反応

4.1. ケテンジチオアセタールの合成³⁷⁾ カルボン酸のピリジン-2-チオールエステル80のピリジン-2-チオ基の bifunctionality を活用し、Young³⁸⁾、向山³⁹⁾らはすぐれたペプチド結合形成法を開発した。また Corey ら⁴⁰⁾はその手法を大環状ラクトン形成へと拡大発展させた(図25)。

Fig. 25

著者らもピリジン-2-チオ基の bifunctional 効果に着目し、新しいケテンジチオアセタール83の合成法を開発した(図26)。81はアルデヒドとプロパンジチオールから、あるいは各種1級ハライド類と 2-lithio-1,3-dithiane から¹⁴⁾容易に得られる。81を *n*-ブチルリチウム(1.2 モル当量)と処理して完全に2-置換-2-lithio-1,3-dithiane を形成させ、 -70° で2,2'-ジピリジルジスルフィド(1.2 モル当量)のテトラヒドロフラン溶液を加えると一挙に目的のケテンジチオアセタール83が高収率で得られた。

同様の反応は2,2'-dithio-bis(benzothiazole)84でも4,4'-ジピリジルジスルフィド85でも成功した。しかしジフェニルジスルフィドの場合にはオルトチオエステル86を与えるのみであった。以上の結果82のような機構だけでなく、好ましい脱離基であれば2個のS原子の非共有電子対との間の“Pull-Push”効果87で同様の反応が進行するものと考えられる。

Fig. 26

いずれにせよ、本法では求電子の付加につづいての電子対をともなつての脱離が起つたわけで、酸化反応($-H_2$)が進行したことになる。なお本反応はアクロレインから合成された37にも応用され、高収率で88を与える。88はLDA処理後 R^2X を作用させて90に誘導された。著者らは90の92への変換、および89 $\rightarrow$ 91 $\rightarrow$ 93の変換を検討中である(図27)。それを完成することによって89の synthons 94, 95 としての利用性を確立したい。

Fig. 27

Fig. 28

4.2. α -オキシメチレンのビスルフェニル化を経由する α -オキシジメチルケタールおよび α -ジケトン合成⁴¹⁾

α -オキシジメチルケタールおよび α -ジケトンは天然物全合成の重要な synthon としてのみならず、生物活性化合物を合成するための synthon ("biologically active synthon")²⁾ として注目される。そこでこれらの化合物の合成を、カルボニル化合物の α 炭素のビスルフェニル化によって実施した。さてスルフェニル化剤としては塩化スルフェニル **96**⁴²⁾、チオスルホナート **97**, **98**⁴³⁾、チオ硫酸 *S*-ブチルナトリウム **99**⁴⁴⁾、スルフェンアミド **100**⁴⁵⁾、チオシアン酸エチル **101**⁴⁶⁾、対称型ジスルフィド **102**^{1f)} などが過去に開発され利用されている。

著者らは独自にナトリウムヒドリド (NaH) のような簡便な塩基でスルフェニル化が可能な試薬として、アルキル 2-ニトロフェニルスルフィド **105** に着目した。なぜならば次のような利点が考えられたからである。1) bifunctional effect **103** が期待される。2) 塩化 2-ニトロフェニルスルフェニル **104** を原料として **105** を合成するので多種のチオール類を利用することが可能である。3) ビスルフェニル化後生成するナトリウム 2-ニトロベンゼンチオラートをかなり水層中に除くことができる。

さて各種アルキル 2-ニトロフェニルスルフィド **105 a-i** は **104** のテトラヒドロフラン (THF) 溶液中へ 0°C、窒素気流中各種チオールを加えて反応させることにより好収率で得られた (図 29)。化合物 **105 f** や **105 g** の場合にはチアゾリジン-2-チオンやピリジン-2-チオールそのものを用いるよりは、各々のタリウム (I) 塩すなわち **53 f**, **53 h** と **104** とで合成した方がはるかによい収率が得

られた。すなわち前者で 86%，後者で 74% の収率が得られた。

Fig. 29

ビスルフェニル化ならびに α -オキシジメチルケタールあるいは α -ジケトンへの選択合成について、エストロンメチルエーテル **106** を代表例として詳しく述べると、THF 中 **106** と **105 a** (2.2~2.4 モル当量) を NaH (2.2~2.4 モル当量) と 50°C で 6 時間反応させ **107** を 89% の収率で得た。**107** を TTN-メタノールで処理すると α -オキシジメチルケタール **108** が、一方 **107** を THF 中 MPC と処理すると α -ジケトン **109** が好収率で得られた (図 30)。その他の類例については表 2 に示す。

Fig. 30

Table 2

carbonyl compound	α -oxodimethylthioketal	α -oxodimethyl ketal or α -diketone
110	83%	83% or 69%
84%	70% or 69%
71%	111 95% or 71%
R = H R = OMe	R = H 70% R = OMe 57%	R = H 91% R = OMe 63%
57%	52%

γ -ブチロラクトン **112** については、試薬 **105a** で成功しなかったためメチル2,4-ジニトロフェニルジスルフィド **113** と反応させたところ47%の収率ながら目的のビススルフェニル化物 **114** が得られた。**114** を常法に従ってTTN-メタノールと処理するとジメチルケタール体 **115** が63%の収率で得られた(図31)。

次に本法の応用例について述べる。 α -ケトジメチルケタール **108**, **111** にメチルマグネシウムブロミドを反応させた後、図32に示す工程で生物活性の期待される α -メチレンシクロペンタノン系化合物^{2, 18, 19)} **116**, **117** に誘導した。

Fig. 31

Fig. 32

Fig. 33

本項での全反応の特徴をまとめると次のようになる。

- 1) メタンチオールの MeS^+ への電荷反転。
- 2) 置換反応を経由する活性メチレンの酸化。
- 3) α -ジケトン の位置選択的保護。
- 4) カルボニル基の 1,2-移動(図 33)。

4.3. カルボン酸のモニター還元^{47, 48)} カルボン酸の半還元によるアルデヒドへの変換ならびに完全還元によるアルコールへの変換は合成化学上非常に有用であるため、従来種々の方法が開発され報告されている。著者らも含イオウ脱離基活用新反応の開発研究の一端として本主題に注目した。そこでチアゾリジン-2-チオンのタリウム(I)塩 **53f** とカルボン酸塩化物との反応成績体(当初誤ってチオエステル構造 **118** を帰属させた⁴⁷⁾) が黄色に着色することを利用して、**118** のジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAH)および水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)によるモニター還元を計画した。還元は期待どおりモニターされ、しかも高収率で進行し成功したのであるが、同じ頃向山らは著者らと異なる方法で合成したアミド **119** を DIBAH で還元しアルデヒドを得たと報告した⁴⁹⁾。そこで **53f** と塩化 *p*-ブロモベンジルあるいはアジピン酸二塩化物とから合成した二種の成績体の X 線解析を行った結果、いずれもアミド構造 **120**⁵⁰⁾, **121**⁵¹⁾ であることが証明された。

その後 X 線解析によって証明された化合物 **120**, **121** を基準として **53f** の種々のハロゲン化物との反応成績体の構造を ^{13}C NMR を利用して詳細に検討し、 ^{13}C NMR がチアゾリジン-2-チオンならびに 2-チアゾリジン-2-チオール誘導体の構造決定に極めて有効な手段であることを立証した⁵¹⁾。すなわち前者の誘導体なら 200 ppm 付近にチオカルボニル炭素 ($>\text{C}=\text{S}$) の特徴的なシグナルが現れ、後者の誘導体なら $>\text{C}=\text{N}-$ の炭素のシグナルが 164 ppm 前後に現われる。なお **53f** は **53h** や **123** と異なり ambident な性質を有し、求電子試薬によって二通りの反応性を示す。すなわちハロゲン化アシルと反応するとともにアミド **119** を生じ β -オキソハロゲン化物と反応するとともにチオエーテル **124** を生ずる(図 34, 35)。

Fig. 34

Fig. 35

53f $\rightarrow$ **124** は "Soft-Soft specific affinity" により、**53f** $\rightarrow$ **119** は "Hard-Hard specific affinity" により制御されていると考えれば、それらの選択性を理解することができる。

また X 線解析の結果から **120**, **121** のアミド結合の長さは通常のアミド **122**⁵²⁾ のそれよりも長く、代りにチアゾリジン環の 2,3 位 C-N 結合が、**120**, **121** のチアゾリジン環の 3,4 位 C-N 結合あるいは **122** の同じく 2,3 位 C-N 結合よりも短くなっている。この事実はアミドの窒素原子の非共有電子対がカルボン酸残基のカルボニルとよりもむしろチオカルボニル基と共役していることを示しており、目的の成績体がチオエステル **118** でなくアミド **119** であっても、そのカルボニル基が十分活性化さ

れていることが理解される。アミド **119** はカルボン酸とチアゾリジン-2-チオンとを、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) の存在下に縮合させても好収率で得られる。

さて **119** の THF 溶液中へ、 $-50 \sim -20^\circ\text{C}$ で窒素気流下 DIBAH のヘキサン溶液を攪拌下滴加し、黄色が消失したところで反応液を処理すると好収率でアルデヒド **125** が得られた。また **119** の THF 溶液に NaBH_4 (3 モル当量) の含水 THF 溶液を加え、黄色が消失したところで処理すると高収率で目的のアルコール **126** を得た (図 36)。

Fig. 36

本反応を 3-シンナモイルチアゾリジン-2-チオン **127** に応用すると二重結合が水素添加されずにアルデヒドあるいはアルコールが得られた。また本法はヘミカルボン酸 **128**, **129** のカルボキシル基のみを選択的にアルコールに還元するのにも利用できる (図 37)。

4.4. モニターアミノリシスアミドの合成⁵³⁾ 3-アシルチアゾリジン-2-チオン **119** は各種アミン類と処理すると緩やかな条件下にアミノリシスを受け、高収率でアミドを与える。本反応も還元と同様に **119** の黄色の消失によって反応の終結を知ることができる。3-ヘキサデカノイルチアゾリジン-2-チオン **119**: $\text{R}^1 = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$ を例にとって実験法を述べると次のとおりである。**119**: $\text{R}^1 = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$ のジクロロメタン溶液中へアミン (1.1 モル当量) の同溶液を攪拌下に滴加し、反応液が黄色から無色になった時点で反応をやめ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残査を 10% 硝酸銀含有シリカゲルクロマトにかけ

ると遊離のチアゾリジン-2-チオンが効率よく除かれ、目的のアミドのみが好収率で得られる (図 38)。結果は表 3 に示す。

本アミノリシスの反応速度は窒素原子の電子密度とア

Fig. 38

Table 3

amine		reaction time	yield (%)
R^2	R^3		
<i>n</i> -Bu	H	1 min	96
<i>sec</i> -Bu	H	30 min	97
<i>ter</i> -Bu	H	70 hr	98
cyclohexyl	H	5 min	92
PhCH_2	H	2 min	96
Ph	H	95 hr	91
<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	H	150 hr	93
<i>n</i> -Bu	Me	5 min	98
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	15 min	99
cyclohexyl	Me	10 min	99
PhCH_2	Me	8 min	95
$-(\text{CH}_2)_4-$		1 min	98
$-(\text{CH}_2)_5-$		1 min	99
$-(\text{CH}_2)_6-$		1 min	99

Fig. 37

chothele sphaerica の dolichoteline **141**, *Maytenus chihuashana* の maytenine **143**, *Zea mays* の極微量成分 *N*-ferulyltryptamine **144** を好収率で合成した⁵³⁾(図 40)。

140 の合成の際, チアゾリジン-2-チオンとカルボン酸の縮合を Steglich の方法⁵⁴⁾, すなわち触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンの存在下 DCC を用いて行くと, DCC のみの場合よりはるかに早く反応が進行した。

4.5. 大環状アミドの合成^{55, 56)} 著者らは最近ポリア

ミン (スベルミジン, ホモスベルミジン, スベルミンなど) が生理活性を有することと, それらの大環状アミド構造を有するアルカロイドが近年多数単離されていることに非常に興味を覚えている⁵⁷⁾。そこで 3-アシルチアゾリジン-2-チオン **119** の特徴あるアミノリシスの大環状アミド類合成への応用を考え, 種々検討を試みた。まずジカルボン酸のチアゾリジン-2-チオンとのアミド体を図 41 に示されるように三通りの方法 (A, A'-A, B) で合

Fig. 40

Fig. 41

成した。

次に大環状アミドの環形成は次のような高度希釈法によって行われた。すなわち **145** (0.80 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 中の黄色溶液ならびにジアミン **146** (0.96 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を窒素気流中室温で、2個の注射筒装備電動注射器を使用して攪拌下ジクロロメタン (130 ml) 中へ2時間かけて滴下する。無色反応溶液を減圧下に濃縮して、残査を Sephadex LH-20 カラム上にメタノールで溶出し精製すると大環状ジアミド **147** および/あるいはテトラアミド **148** を好収率で得る(図42; 表5)。

Fig. 42

Fig. 43

Table 5

145 $\text{X}=(\text{CH}_2)_m$	diamine 146 or spermidine 142	macrocyclic diamide		macrocyclic tetraamide	
		[ring size]	yield (%)	[ring size]	yield (%)
$m=2$	146 : $n=2$	147a [8]		148a [16]	84
$m=2$	146 : $n=3$	147b [9]		148b [18]	83
$m=4$	146 : $n=3$	147c [11]		148c [22]	89
$m=4$	146 : $n=4$	147d [12]		148d [24]	80
$m=4$	146 : $n=6$	147e [14]	34	148e [28]	37
$m=8$	146 : $n=6$	147f [18]	66	148f [36]	12
$m=12$	146 : $n=6$	147g [22]	83	148g [44]	8
$m=8$	142	149a [20]	89	150a [40]	
$m=12$	142	149b [24]	85	150b [48]	5

中へ電動注射器を使用して2時間かけて滴加する。スペルミジン **142** の滴加完了付近で初期の黄色は完全に消え、望ましいジアミド **149a** が上述の同時滴加法 (89%) に匹敵する高収率 (83%) で得られた。このような結果は、本アミノリシスの初期の段階で形成された成績体 **149a** の第2級アミノ基が過剰に残っている **145**: $X=(CH_2)_m$; $m=8$ と反応し難いことを示しており非常に興味深い。これは **149a** 分子内のアミドの水素と第2級アミノ基の孤立電子対とで6員環の水素結合を形成し、第2級アミノ基の求核性を減少しているからであろう (**151** を見よ)。スペルミジン **142** そのものにもこのような効果が予測される。このような情報はスペルミジナルカロイド合成に極めて有益である。

また炭素鎖の長さが極端に異なる原料同志、すなわち **145**: $X=(CH_2)_m$; $m=12$ と **146**: $n=2$ との反応を試みたところ 18 員環ジアミドが 69% の収率で得られた。このさい同時に 36 員環テトラアミドが 18% の収率で得られた。 **145**: $X=(CH_2)_m$; $m=14$ と **146**: $n=4$ との反応では 22 員環ジアミドが 64% の収率で得られた。同時に 44 員環テトラアミドが 17% の収率で得られた。

一般的に本環化反応が環状遷移状態におけるそのひずみに支配されていることが、表 5 に示された結果から強く支唆される。すなわちひずみのエネルギーの大きい 8~12 員環のジアミドは全く得られていない⁵⁸⁾。

本法を利用してエーテル系導入大環状アミドならびに芳香環を導入した ansamacrocyclic amides をも合成し

Fig. 44

た (図 44)。これらは金属とりこみ⁵⁹⁾や NAD モデル⁶⁰⁾などに利用できる可能性をもつ。

4.6. 大環状スペルミジナルカロイドの全合成研究⁵⁵⁾ 前項で述べた大環状アミド合成法の応用として、スペルミジナルカロイドで米国において *Codonocarpus australis* から単離構造決定された codonocarpine **152**⁶¹⁾ の合成に着手した。その合成経路の概略は図 45 に示されたとおりで、芳香環の水酸基をアセチル化したのはスペルミジン **142** の位置選択的攻撃を期待したからである。現在最終成績体を微黄色板状晶として、ジアセタート **153** を無色針状晶として得ているが、天然物の標準サンプルが入手不能のため決定的な結論を得るに至っていない⁶²⁾。

著者らはこれと平行して、*Lunaria biennis* からフランスにおいて単離構造決定された lunarine **157**⁶³⁾, lunaridine **158**⁶³⁾ の全合成のモデル実験として、それらのテトラヒドロ体 **155**, **156** の合成を試みた。その全工程は図 46 に示される。

Fig. 45

Fig. 46

本合成において大環状アミド化は好収率で進行したが、最終成績体は **155** と **156** のほぼ等量混合物であることが、200 MHz NMR スペクトルから判明した⁶⁴⁾。しかしながら天然の lunarine **157** と lunaridine **158** とはアルミナカラムクロマトグラフィーによって分離され得ることが報告されているので、現在本法を用いる天然物そのものの全合成を鋭意実施中である。

5. おわりに

含硫黄脱離基を活用する新有機合成と題して著者らの研究を中心に紹介してきたが、本主題に関してほかにも多数の有用反応が開発され報告されている。今日どの有機合成関係の学術誌を開いても、有機硫黄化合物に関する報告が見当たらないものが無いほどである。これら多くの成果の蓄積によって硫黄の化学が有機化学、とくに合成化学の分野で動かし難い重要な地位を占めているといっても過言ではない。著者らも本総説の巻頭で述べたようなきっかけから硫黄の化学に興味を持って研究をはじめ現在に至っているが、今後基礎的単位反応として本主題をますます拡大し発展させるとともに、それらを応用して各種大環状アミドアルカロイドの全合成、SH 酵素、補酵素阻害生物活性天然物の全合成、さらに核酸や核酸系天然物合成へと展開してゆきたい。

終りに本主題に関する研究の熱心な協力者、金子喜三好修士(現新潟薬大)、川端浩二修士(現藤沢薬工中研)、瀬野 薫修士(大学院博士課程)、宮坂忠与学士(大学院修士課程)、河野辰彦修士(日本新薬中研)、高尾佐知子博士、落合正仁博士に深謝する。また関連研究の一部は文部省科学研究費一般研究(B)、がん特別研究等により補助を受けた。併せて謝意を表する。

(昭和55年5月26日受理)

追 記

最近われわれは codonocarpine **152** ($m=3, n=4$) およびその異性体 **152** ($m=4, n=3$) の全合成に成功した⁶⁵⁾。ひきつづき *dl*-lunarine **157** および *dl*-lunaridine **158** の全合成にも独自の環化法(環化収率: 38%)を利用して成功した⁶⁶⁾。

文 献

- 1a) S.Patai(Ed.), "The Chemistry of the Thiol Group Parts 1, 2" in "The Chemistry of Functional Groups", John Wiley & Sons, New York (1974)
- b) S.Oae(Ed.), "Organic Chemistry of Sulfur",

- Plenum Press, New York (1977)
- c) D.R. Hogg, "Organic Compounds of Sulfur, Selenium, and Tellurium Vol. 5", The Chemical Society, London (1979)
- d) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis*, 357 (1977)
- e) L. Field, *ibid.*, 713 (1978),
- f) B.M. Trost, *Chem. Rev.*, **78**, 363 (1978)
- 2) E. Fujita, Y. Nagao, *Bioorg. Chem.*, **6**, 287 (1977)
- 3) R. G. Pearson, "Hard and Soft Acids and Bases", Dowden, Hutchinson, & Ross, Inc., Stroudsburg, Pennsylvania (1973)
- 4) T.-L. Ho, "Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry", Academic Press, New York (1977)
- 5) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968)
- 6) A. McKillop, E.C. Taylor, *Chem. in Britain*, **9**, 4 (1973)
- 7) 広井邦雄, 有合化, **35**, 265 (1977)
- 8) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 585 (1977)
- 9) Y. Nagao, K. Kaneko, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 202
- 10) 長尾善光, 金子喜三好, 藤田栄一, 未発表
- 11) D. Della Casa de Marcano, M. Hasegawa, A. Castaldi, *Phytochemistry*, **11**, 1531 (1972)
- 12) E. Fujita, Y. Nagao, K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1115 (1976); *idem, ibid.*, **26**, 3743 (1978)
- 13) T. Harayama, H. Cho, Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3273; *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1201 (1978)
- 14) Y. Nagao, K. Kaneko, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1215
- 15) 長尾善光, 金子喜三好, 前田昭夫, 藤田栄一, 第3回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集, P. 33 (1976)
- 16) 藤田栄一, 長尾善光, 河野辰彦, 未発表
- 17) E. Fujita, Y. Nagao, M. Node, *Heterocycles*, **5**, 793 (1976)
- 18) E. Fujita, Y. Nagao, M. Node, K. Kaneko, S. Nakazawa, H. Kuroda, *Experientia*, **32**, 203 (1976)
- 19) E. Fujita, Y. Nagao, K. Kaneko, S. Nakazawa, H. Kuroda, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2118 (1976)
- 20) 長尾善光, 藤田栄一, 第13回和漢薬シンポジウム・**13**, 79 (1980)
- 21) S. M. Kupchan, T. J. Giacobbe, I. S. Krüll, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2859
- 22) P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.*, **40**, 1181 (1975)
- 23) Y. Nagao, K. Seno, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3167
- 24) 亀谷哲治, 根本英雄, 福本圭一郎, 有合化, **35**, 1009 (1977)
- 25) Y. Nagao, M. Ochiai, K. Kaneko, A. Maeda, K. Watanabe, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1345
- 26) 同様のカチオンラジカル**49** は -80°C , AlCl_3 の

- 存在下 CH_2Cl_2 中でも観察された。K. Watanabe, Y. Nagao, E. Fujita, K. Ishizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 2141 (1979)
- 27) H. J. Shine, C. F. Dais, R. J. Small, *J. Org. Chem.*, **29**, 21 (1961)
- 28) S. Oae, N. Kunieda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 696 (1968)
- 29) D. P. N. Satchell, *Quart. Rev.*, **17**, 160 (1963)
- 30) S. Uemura, S. Tanaka, M. Okano, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, **55**, 273 (1977)
- 31) 長尾善光, 金子喜三好, 藤田栄一, 未発表
- 32a) B. D. Tiffany, J. B. Wright, R. B. Moffett, R. V. Heinzelman, R. E. Strube, B. D. Aspergren, E. H. Lincoln, J. L. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1682 (1957)
- 32b) R. B. Moffett, B. D. Tiffany, B. D. Aspergren, R. V. Heinzelman, *ibid.*, **79**, 1687 (1957)
- 33) J. B. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4883 (1955)
- 34) Y. Nagao, K. Kaneko, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4115
- 35) K. Iwai, H. Kosugi, H. Uda, M. Kawai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 242 (1977)
- 36) B. M. Trost, G. S. Massiot, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4405 (1977)
- 37) Y. Nagao, K. Seno, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4403
- 38) K. Lloyd, G. T. Young, *Chem. Commun.*, **1968**, 1400
- 39) T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1901
- 40) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5614 (1974)
- 41) Y. Nagao, K. Kaneko, K. Kawabata, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5021
- 42) S. Murai, Y. Kuroki, K. Hasegawa, S. Tsutsumi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 946
- 43) R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *J. Org. Chem.*, **36**, 1137 (1971)
- 44) S. Hayashi, M. Furukawa, Y. Fujino, T. Nakao, S. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1557 (1971)
- 45) T. Kumamoto, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 866 (1972)
- 46) M. Mkosza, M. Fedoryński, *Synthesis*, **1974**, 274
- 47) Y. Nagao, K. Kawabata, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 330
- 48) Y. Nagao, K. Kawabata, K. Seno, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, in press
- 49) T. Izawa, T. Mukaiyama, *Chemistry Lett.*, **1977**, 1443
- 50) R. F. Bryan, P. Hartley, S. Peckler, E. Fujita, Y. Nagao, K. Seno, *Acta Cryst.*, **B36**, 1709 (1980)
- 51) E. Fujita, Y. Nagao, K. Seno, S. Takao, T. Miyasaka, M. Kimura, W. H. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, in press
- 52) R. Parthasarathy, B. Paul, W. Korytnyk, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6634 (1976)
- 53) Y. Nagao, K. Seno, K. Kawabata, T. Miyasaka, S. Takao, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 841 (1980)
- 54a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.*, **90**, 556 (1978)
- 54b) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 569 (1978)
- 55) 長尾善光, 瀬野 薫, 宮坂忠与, 川端浩二, 高尾佐知子, 藤田栄一, 第22回天然有機化合物討論会講演要旨集, P. 554 (1979)
- 56) Y. Nagao, K. Seno, T. Miyasaka, E. Fujita, *Chemistry Lett.*, **1980**, 159
- 57) 藤田栄一, 有合化, **38**, 333 (1980)
- 58) E. M. Engler, J. D. Andose, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8005 (1973)
- 59) G. R. Newkome, J. D. Sauer, J. M. Roper, D. C. Hager, *Chem. Rev.*, **77**, 513 (1977)
- 60) J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2759 (1979)
- 61) R. W. Doskotch, A. B. Ray, W. Kubelka, E. H. Fairchild, C. D. Hufford, J. L. Beal, *Tetrahedron*, **30**, 3229 (1974)
- 62) 長尾善光, 瀬野 薫, 藤田栄一, 未発表
- 63a) C. Poupat, H.-P. Husson, B. Rodriguez, A. Husson, P. Potier, M.-M. Janot, *Tetrahedron*, **28**, 3087 (1972)
- 63b) C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon, P. Potier, *ibid.*, **28**, 3103 (1972)
- 64) 長尾善光, 高尾佐知子, 宮坂忠与, 藤田栄一, 未発表
- 65) Y. Nagao, K. Seno, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, in press
- 66) Y. Nagao, S. Takao, T. Miyasaka, E. Fujita, submitted to *Tetrahedron Lett.*