vic-ジスルホキシド結合をもつ 化合物の合成と性質

石井 昭彦*

Syntheses and Properties of vic-Disulfoxides

Akihiko Ishii*

vic-Disulfoxides have been recognized as very unstable intermediates in the electrophilic oxidation of disulfides. In 1999, we succeeded in the isolation and structure determination of tetrathiolane 2,3-dioxide **11**, which was the first isolable compound having an -S(O)-S(O)- moiety. After this study, we could prepare 1,2,4-trithiolane 1,2-dioxides **12-14**, 7,8-dithiabicyclo[4.2.1]nona-2,4-diene 7,8-dioxide **15**, and dithiirane 1,2-dioxide **16**. The -S(O)-S(O)- moieties of **11-16** reside in a 5- or 3-membered ring, which should contribute to the stability of vic-disulfoxide bonds. Here we report the syntheses of vic-disulfoxides isolable under ambient conditions and their chemical and physical properties.

Key words: vic-disulfoxide, disulfide, thiosulfinate, thiosulfonate, oxidation, tetrathiolane, 1,2,4-trithiolane, dithiirane

はじめに

ジスルフィドに等モル量の酸化剤を反応させるとチオスルフィナートが得られる(スキーム1)。このチオスルフィナートを過酸などの求電子的酸化剤で酸化すると酸化はどちらの硫黄原子に起こるだろうか。電子密度の高い二価硫黄が酸化されると考えるのが自然であり、例えば、古くはシスチン(Cys-S-S-Cys)の二酸化物として、Cys-S(O)-S(O)-Cysの構造が考えられていた時期もあった(実際にはCys-SO₂-S-Cysである)^{1a)}。1957年、BarnardはPhS(O)S(O)Phの合成を試みたもののその単離には至らず、vic-ジスルホキシドは非常に不安定な

中間体であり、素早くより安定なチオスルホナートに異性化すると提案した²⁾。

Kiceらはフッ素化されたジアリールジスルフィド**1**(図1)の酸化反応を¹⁹F NMRで追跡したが、vic-ジスルホキシド**2**の観測には成功せず、-20℃でも**2**が不安定であると考えられることから、**2**の硫黄-硫黄結合の結合エネルギーは20 kcal mol⁻¹以下と推定している³⁾。一方、大饗らは¹⁸O標識したチオスルフィナート**3**の過酢酸酸化を検討した(スキーム2)⁴⁾。最終的に得られるチオスルホナート**4**には¹⁸Oが70%保持され、**4**のうちの少なくとも70%はvic-ジスルホキシド**5**経由であること示唆する結果となった。

Scheme 1 Oxidation of disulfides with electrophilic oxidants.

Fig. 1 Structures of **1** and **2**. Scheme 2 Oxidation of ¹⁸O-labeled thiosulfinate **3**.

このような経緯から vic-ジスルホキシドは“幻の化合物”とも呼ばれていたが^{1c)}、1980年代になって、FreemanとAngeletakisがジアリールジスルフィドを2モル当量のメタクロロ過安息香酸(MCPBA)で酸化して

* 埼玉大学理学部基礎化学科

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Saitama University ()

生成する *vic*-ジスルホキシドの低温 NMR 観測に成功し、その実在が直接的に証明された(スキーム 3)⁵⁾。Folkens と Harpp も 4,5-ジチアピシクロ[3.2.1]オクタン 4-オキシド 6 の酸化を ¹H NMR により追跡し、環状 *vic*-ジスルホキシド 7 を低温から 25 °C までの範囲で観測することに成功している⁶⁾(スキーム 4)。7 は最終的には環拡大生成物 8 やチオスルホナート 9 に異性化する。

Scheme 3 Acyclic *vic*-disulfoxides observable by ¹H and ¹³C NMR.

Scheme 4 Bicyclic *vic*-disulfoxide observable by ¹H NMR.

このように、*vic*-ジスルホキシドはジスルフィドの酸化における不安定中間体であり、通常はより安定なチオスルホナートへと異性化するが、この他にも、[3,3]シグマトロピー転位(スキーム 5)や環状 *vic*-ジスルホキシドの開環反応(スキーム 6)が Block⁷⁾、中山⁸⁾らにより報告されている。

Scheme 5 [3,3]-Sigmatropic rearrangement of a *vic*-disulfoxide intermediate.

Scheme 6 Ring opening of a four-membered *vic*-disulfoxide intermediate.

vic-ジスルホキシドは理論化学的にも興味をもたれ、その安定性、異性化の過程、*R*^{*}, *R*^{*}-体と *R*^{*}, *S*^{*}-体(図 2)それぞれの安定配座などについて検討が行われている^{1a, d, 9)}。

私たちはこれまで環状硫黄化合物の合成と反応性について研究を行ってきたが、その研究の中で、1999 年、

Fig. 2 Diastereomers of *vic*-disulfoxides.

テトラチオラン 10 をジメチルジオキシランで酸化することで、2,3-ジオキシド 11 の単離と構造決定に成功した¹⁰⁾。これは *vic*-ジスルホキシド結合をもつ化合物として初めて安定に単離されたものである。これを端緒に、1,2,4-トリチオラン 1,2-ジオキシド 12–14¹¹⁾、二環式 *vic*-ジスルホキシド 15¹²⁾、ジチラン 1,2-ジオキシド 16¹³⁾の単離、構造決定にも成功した(図 3)。本稿ではこれらの合成、構造、および反応性について述べる。

Fig. 3 Tetrathiolane 10 and isolable *vic*-disulfoxides 11–16.

1. テトラチオラン 2,3-ジオキシド

1.1 単離と構造決定

5-(1-アダマンチル)-5-*t*-ブチルテトラチオラン 10¹⁵⁾ をジクロロメタン中−78 °C で、ジメチルジオキシランのアセトン溶液(以下 DMD と略す)¹⁴⁾を用いて酸化し、室温まで昇温するとジチランオキシド 17 が得られた(スキーム 7)。

Scheme 7 Oxidation of 10 with DMD.

この研究の当初の目的はジチランオキシド 17 の合成であったが¹⁶⁾、17 の前駆体の構造を明らかにするため、この反応の経路について詳細に検討した。テトラチオラン 10 を 4 モル当量の DMD で酸化した後、−20 °C で溶媒を留去し、−10 °C で ¹³C NMR を測定したところ、 δ 154 にテトラチオラン環の炭素が観測された(中間体 I)(スキーム 8)。プローブの温度を室温まで上げると、最終的にこのシグナルは消失し、ジチランオキシド 17、スルフィン 18、出発のテトラチオラン 10 およ

Scheme 8 Observation of intermediate I.

びケトン 19 に由来するシグナルが現れた。

興味深いことに、等モル量の DMD で酸化した場合には、低温 ^{13}C NMR において δ 125.6 と 125.7 にシグナルが観測され(中間体 II と III)、室温まで昇温するとこれらのシグナルの消失とともにチオケトン 20 のシグナルが現れた(スキーム 9)。

Scheme 9 Observation of intermediates II and III.

同様の実験を 5,5-ジ(1-アダマンチル)テトラチオランについて行くと、DMD 等モル量の場合は δ 127.85 に、4 モル当量の場合は δ 156.9 にシグナルが観測された。以上の実験結果から、テトラチオランのモノオキシド (II と III) からはチオケトン 20 が生成し、ジチイランオキシド 17 の前駆体はジオキシド(あるいはそれ以上の酸化物)であると考えられた(スキーム 10)。

Scheme 10 Decomposition of I, II, and III.

反応混合物を低温($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 程度)で再結晶すると淡黄色の単結晶を得ることができ、この結晶は、室温下、空气中で数時間安定、赤外吸収スペクトルでは 1109 および 1135 cm^{-1} に $\text{S}=\text{O}$ 伸縮振動に由来する強い吸収を示した。元素分析の結果から二酸化物であることがわかり、最終的にその構造は X 線結晶構造解析により、テトラチオラン 2,3-ジオキシド 11 と決定した(図 4)。

2,3-ジオキシド 11 の 2 つの酸素は $\text{S}(2)-\text{S}(3)$ 結合に関してトランスであり [$\angle \text{O}-\text{S}-\text{O}$ $165.6(2)^{\circ}$], $\text{S}(2)-\text{S}(3)$ 結合長は $2.301(1)\text{ \AA}$ であった。これはテトラチオラン 10 の $2.052(2)\text{ \AA}$ から約 12% 伸長している。

中間体 I の構造が 11 であることがわかったので、モノオキシド II と III の構造を 21a, b のように帰属した

Fig. 4 ORTEP drawing of 2,3-dioxide 11.

Fig. 5 Structures of II and III.

(図 5)。

鎖状のポリスルフィド(トリスルフィド以上)では炭素に隣接している硫黄がまず酸化されるのが通常である。テトラチオラン 10 において位置選択的に 2 位の硫黄が酸化されたのはかさ高い置換基の立体障害によるものと考えられる。

1.2 分解反応

純粋なテトラチオラン 2,3-ジオキシド 11 は重クロロホルム中 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上で分解し、ジチイラン 1-オキシド *cis*-17 (53%) と *trans*-17 (39%), テトラチオラン 10 (8%) および単体硫黄に分解した(スキーム 11)。

Scheme 11 Decomposition of 2,3-dioxide 11.

この分解反応では 11 から S_2O が脱離して 17 が生成すると考えられたので、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとノルボルネンを共存させて 11 の分解を行い、 S_2O など活性硫黄種の捕捉を検討した。結果をスキーム 12 にまとめた。2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを共存させた場合、確かに S_2O 捕捉体である 3*H*, 6*H*-ジヒドロジチイン 1-オキシド 22 が高収率で生成した¹⁷⁾。他に *cis*-17 (53%), *trans*-17 (33%), チオケトン 20 (11%), テトラチオラン 10 (3%) が生成した。一方、ノルボルネンを

共存させると S_3 捕捉体 **23**¹⁸⁾ が高い収率で生成し、他に *cis*-17 (50%), *trans*-17 (38%), **20** (10%), **10** (2%) が生成した。 S_2O の不均化により S_3 が生成することは知られており¹⁹⁻²¹⁾, 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとノルボルネンの両方を共存させると S_2O 捕捉体 **22** が 72% の収率で生成したことから、この反応では、まず S_2O が発生しその不均化により S_3 が生成していると考えられる。また、2,3-ジオキシド **11** の分解では少量ながらテトラチオラン **10** が生成する。これは副反応で生成したチオケトン **20** と S_3 の反応によるものと考えられる。

Scheme 12 Generation of S_2O from **11** and its disproportionation to S_3 and SO_2 .

2,3-ジオキシド **11** の半減期は重クロロホルム中 25 °C で 15 分であり、一次の速度式によく従った。その速度定数は濃度や、ブタジエンおよびノルボルネンの存在にほとんど依存せず (表 1), **11** の分解は一分子反応であると考えられる。

Table 1 Kinetics of decomposition of **11**.

Additive	c 10 ⁻² M	Temp. K	k 10 ⁻⁴ s ⁻¹
None	2.75	297.5±0.3	6.83
None	0.40	297.3±0.5	6.22
2,3-Dimethyl-1,3-butadiene	3.75	297.7±0.1	6.40
Norbornene	2.63	297.5±0.6	5.98

2,3-ジオキシド **11** には酸素の立体配置により 3 つの異性体が考えられるが (図 6), 実際に観測, 単離されるのはアキシアル (ax), アキシアル (ax)-体のみである。その異性化も観測されないことから ax, ax-体は速度論的にも熱力学的にも有利な構造と考えられる。熱力学的安定性の理由としては、隣の二価硫黄のローンペアが関与する立体電子効果 (アノマー効果; $n_S \rightarrow \sigma_{S=O}^*$)²²⁾ が考えられる。 $S=O$ 基がエクアトリアル (eq) 位にある場合にはこの安定化効果を受けられない。

Fig. 6 Stereoisomers of tetrathiolane 2,3-dioxide.

2. 1,2,4-トリチオラン 1,2-ジオキシド

テトラチオラン 2,3-ジオキシド **11** は分子内に *vic*-ジスルホキシド結合をもっているが、その両端には硫黄原子が結合している。この硫黄原子の立体電子効果による *vic*-ジスルホキシド結合の安定化が考えられる。そこで次に、四置換 1,2,4-トリチオラン^{23,24)} の酸化反応²⁵⁾ について検討した。

2.1 シス四置換 1,2,4-トリチオランの酸化

シス四置換トリチオラン **24a** を 4 モル当量の DMD で酸化したところ、目的の 1,2-ジオキシド **25a** が 42% の収率で得られた (スキーム 13)。25a の赤外吸収スペクトルでは 1164 と 1104 cm^{-1} に強い吸収が観測された。同様に **24b** の酸化でも **25b** が 60% の収率で単離され、良質の単結晶が得られた **25b** について X 線結晶構造解析を行い、その構造を決定した (図 7)。25b の 2 つの酸素原子はともに擬エンベロップ形 5 員環の eq 位を占め、二面角 C-S-S-C と O-S-S-O はそれぞれ 57.3 (2)° と 73.6 (3)°, S-S 結合長は 2.249 (2) Å であった。ちなみに置換基は異なるが、**24a** の S-S 結合長は 2.024 (2) Å である²³⁾。1,2-ジオキシド **25** は結晶状態では冷蔵庫中で長期間安定であるが、溶液にすると室温で徐々に対応するチオケトンに分解した。

Scheme 13 Oxidation of **24** with DMD.

Fig. 7 ORTEP drawing of 1,2-dioxide **25b**.

1,2-ジオキシド **25** の生成経路を明らかにするために、**24** の段階的酸化について調べた。**24a** を 1.2 モル当量の DMD で酸化すると、2 つのモノオキシド **26** と **27** が生成した (スキーム 14)。それぞれの構造は X 線結晶構造

解析により決定した。26の酸素原子はPh基に対しシスでありeq位を占めている。一方、27の酸素はPh基に対しトランスでax位を占めていた。3,3,5,5-テトラフェニル-1,2,4-トリチオランのMCPBA酸化が報告されており、生成する1-オキシドの酸素原子はax配向である^{25b)}。

Scheme 14 Formation of monoxides 26 and 27.

得られた26を-20℃で2モル当量のDMDで酸化すると1,2-ジオキシド25aが定量的に生成した(スキーム15)。一方、27の酸化は26の酸化に比べて進行が遅く、同様の条件下4モル当量のDMDを要した。しかも生成物は25aではなく、1,1-ジオキシド28であった。28は溶液中室温ですばやくチオケトン29へと分解した。

Scheme 15 Oxidation of monoxides 26 and 27.

モノオキシド27が26に比べ反応性が低いのは、2位の硫黄原子の立体電子効果により-S-S(O)-基部分が安定化されているためと考えられる。現在のところ1,1-ジオキシド28が、S=O基の直接酸化により生成するのか、2位が酸化されて生成する1,2-ジオキシド(25aの立体異性体)の素早い異性化によって生成するのかは明らかではないが、次項の結果と考え合わせると、S=O基の直接酸化が起こっているのではないかと考えられる。

通常はチオスルホナートの方がvic-ジスルホキシドよりもずっと安定であるから、1,1-ジオキシド28と比較した場合、1,2-ジオキシド25は異常なほどの安定性をもっているといえる。25aを還流重クロロホルム中で分解させると、2モル当量のチオケトン29が生成した(スキーム16)。2つの酸素原子はSO₂として脱離した

Scheme 16 Thermal decomposition of 1,2-dioxide 25a and one of possible intermediates.

と考えられる。25aが28に異性化した後、あるいはOS-スルフェニルスルフィナート30を経由して29とSO₂に分解したと考えられる。

2.2 トランス四置換1,2,4-トリチオランの酸化

トリチオラン31を小過剰のMCPBAおよびDMDで酸化した(スキーム17)。いずれの酸化でも2つのモノオキシド32と33が生成したが、DMDの場合、33の方が有利に生成した。これは立体障害のより大きいDMDの酸化が、より空いているPh基側から有利に起こったためと考えられる。

Scheme 17 Oxidation of 31 with MCPBA and DMD.

酸素原子がax配向のモノオキシド32の酸化は先述の27の酸化と同様に遅く、4モル当量のDMDを用いて7時間を要した(スキーム18)。しかしこの場合には、1,1-ジオキシド35(71%)に加えて、1,2-ジオキシド34(20%)が単離された。酸化剤としてトリフルオロ過酢酸を用いた場合には選択性が逆転し、34が主生成物となった。S=O基の酸素にプロトン化が起こることによって硫黄上の電子密度が下がり、1位の反応性が低下したためと考えられる。

Scheme 18 Oxidation of monoxide 32.

1,2-ジオキシド34の赤外吸収スペクトルでは1075と1129 cm⁻¹にS=O伸縮振動による吸収が観測された。その構造は最終的にX線結晶構造解析により決定された(図8)。結晶中では半イス形の配座をとりS-S結合長は2.241(1) Å、二面角C-S-S-Cは62.3(1)°であった。2つの酸素のうち、隣のPh基に対しトランスのものはax配置、シスのものはeq配置で二面角O-S-S-Oは62.2(2)°であった。

もうひとつのモノオキシド33の酸化は2モル当量のDMDを用いて2時間で完結し、34に加えてその立体異

Fig. 8 ORTEP drawing of 1,2-dioxide 34.

Scheme 19 Oxidation of monoxide 33.

Fig. 9 ORTEP drawing of 1,2-dioxide 36.

性体の 1,2-ジオキシド 36 が主生成物として得られた (スキーム 19, 図 9)。

結晶中で 36 のトリチオラン環部は半イス形の配座をとり, S-S 結合長は 2.237(1) Å, 二面角 C-S-S-C は 72.4(1)° であった。2 つの酸素原子はとも eq 位にあり, 二面角 O-S-S-O は 59.8(2)° であった。

1,1-ジオキシド 35 は還元重クロホルム中, 定量的にチオケトン 29 に分解した。一方, 1,2-ジオキシド 36 の分解は複雑であり, 29 の他にスルフィン 37, ジチイランオキシド 38, トリチオラン 24a, ケトン 39 が生成した (スキーム 20)。

2.3 1,2-ジオキシド 34 と 36 の相互異性化

1,2-ジオキシド 34 と 36 は溶液中室温で互いに異性化した (スキーム 21)。純粋などちらから出発しても数日後には 34/36=5/95 の混合物になった ($\Delta G_{295} = 1.7$ kcal mol⁻¹)。DFT 計算 (B3LYP/6-31G* レベル) でも 36 の

Scheme 20 Thermal decomposition of 1,2-dioxide 36.

Scheme 21 Mutual isomerization between 34 and 36.

方が 1.5 kcal mol⁻¹ 安定であった。

この異性化の速度論について検討したところ, 34 から出発した場合, 少なくともその半減期の 3 倍まで可逆一次の速度式に従い, また, 溶媒効果は見られなかった (表 2)。ラジカル禁止剤の DPPH を添加しても影響はなかったが, トリフルオロ酢酸を加えた場合には異性化速度は 1/3 程度に遅くなった。これは 1,2-ジオキシドの酸素原子とトリフルオロ酢酸の水素結合により基底状態が安定化されたためと考えられる。

Table 2 Isomerization rate constants of 34 to 36 (k_1) and 36 to 34 (k_{-1}) at 295 K.

Solvent	Additive	k_1 (10 ⁻⁵ s ⁻¹)	k_{-1} (10 ⁻⁶ s ⁻¹)
CDCl ₃	none	3.94 ± 0.01	2.08 ± 0.01
CD ₃ CN	none	4.44 ± 0.02	2.34 ± 0.01
CD ₃ OD	none	5.51 ± 0.03	2.90 ± 0.02
CDCl ₃	DPPH	4.89 ± 0.01	2.58 ± 0.01
CDCl ₃	CF ₃ CO ₂ H	1.43 ± 0.01	0.75 ± 0.04

295 K から 318 K の範囲で, 34 の減少速度から近似的に活性化パラメーターを求めたところ, $\Delta E^\ddagger = 29.6 \pm 0.2$ kcal mol⁻¹, $\Delta H^\ddagger = 29.0 \pm 0.2$ kcal mol⁻¹, $\Delta S^\ddagger = 19.8 \pm 0.7$ eu となった。環状ではないが, チオスルフィナート 40²⁶⁾, スルフィニルスルホン 41²⁷⁾, vic-ジスルホン 42²⁸⁾ の硫黄-硫黄結合の均等開裂の活性化パラメータ ($\Delta H_H^\ddagger$ と $\Delta S_H^\ddagger$) が求められており, ほぼ同様の値になっている (図 10)。

Folkins と Harpp は二環式 vic-ジスルホキシド 7 の異性化を低温 ¹H NMR で観測しており, ラジカル機構で起こると提案している (スキーム 22)⁶⁾。また, 以前私たちは, ジチイラン 1-オキシド 43 と 44 の相互異性化では, DPPH を添加することでその異性化が起こらなくなることから, 系中に存在する何らかのラジカル種によりこの異性化が触媒されていると提案した²⁹⁾。

Fig. 10 Activation parameters of homolysis of S-S bonds in 40–42.

Scheme 22 Mutual isomerization between 7 and 7'.

Scheme 23 Mutual isomerization between 43 and 44.

スキーム 21 の反応では、溶媒の極性やラジカル禁止剤の影響を受けず、活性化エントロピーの値も比較的大きいことから、硫黄-硫黄結合の均等開裂により生成するビラジカル中間体 45 を経由して異性化が起これと考えている (図 11)。ちなみにこの異性化では、1,1-ジオキシド 35 や 1,2-ジオキシドのもう 1 つの立体異性体 46 に帰属できるようなシグナルは現れなかった。

Fig. 11 Structures of 45 and 46.

3. 7,8-ジチアビシクロ[4.2.1]ノナ-2,4-ジエン 7,8-ジオキシド

シクロヘプタトリエンと S₈O³⁰⁾をジクロロメタン還流下で反応させると、S₂O 移動³¹⁾が起こって 7,8-ジチアビシクロ[4.2.1]ノナ-2,4-ジエン 7-*exo*-オキシド (二環式チオスルフィナート, 47) が生成する¹²⁾。47 を -50 ~ -30 °C で 1.5 モル当量の DMD を用いて酸化すると、*vic*-ジスルホキシド 15 が 48% の単離収率で得られた (原料回収 31%) (スキーム 24)。この時、少量 (5%) のチオスルホナート 48 と転位生成物 49 も得られた。

チオスルホナート 48 は反応処理中に *vic*-ジスルホキシド 15 が異性化して生成したもので、実際に単離した 15 の重クロロホルム溶液を室温に置いておくと徐々に 48 へと異性化した。脱硫-転位生成物 49 の生成機構を

a: S₈O, CH₂Cl₂, refl.; b: DMD (1.5 equiv), CH₂Cl₂, -50 ~ -30 °C; c: CHCl₃, rt; d: DMD (3 equiv), 0 °C, 3 h.

Scheme 24 Preparation and reaction of 15.

調べるため、15 をさらに 3 当量の DMD を用いて酸化したところ、49 が高収率 (83%) で生成した。この酸化反応では、まずトリオキシド 50 が生成すると考えられる (スキーム 25)。そこから SO₂ が脱離して生じる 51 または 52 からの転位により 53 が生成し、それがさらに酸化されて 49 が生成すると考えられる。実際に、53 が単離されることもあり、それを酸化すると 49 が得られた。

Scheme 25 Mechanism of oxidation of *vic*-disulfoxide 15.

vic-ジスルホキシド 15 の構造は X 線結晶構造解析により決定した (図 12)。独立二分子の平均の二面角 O-S-S-O と C-S-S-C の値は、それぞれ 4.1 (3)° と 5.0 (3)° であり、S-S 結合に関してほぼ重なり形になっていることがわかった。S-S 結合長は 2.341 (2) Å であり、これまでに得られた *vic*-スルホキシドの中で最も長い。赤外吸収スペクトルでは 1095 と 1039 cm⁻¹ に S=O 伸縮振動が観測された。

Fig. 12 ORTEP drawing of *vic*-disulfoxide 15.

チオスルフィナート 47 の酸化では選択的に 15 が生成し、立体異性体の *endo*, *exo*-ジオキシド 54 (図 13) は生成しなかった。また、47 を Lawesson 試薬 (LR) で脱酸素して得られるジスルフィド 55 を DMD で酸化すると、定量的に 47 が生成した (スキーム 26)。いずれの場合も、*exo* 側からの攻撃が優先して起こる。*vic*-ジスルホキシド 15, 54, 56 について DFT 計算 [B3LYP/6-311+G(3df)] を行うと、15 は 54, 56 よりもそれぞれ 2.68 と 6.41 kcal mol⁻¹ 安定であった (図 13)。54, 56 の不安定性は主として *endo*-S=O 基の酸素原子と炭素原子 (C_{endo}) の立体反発のためと考えられる。

Fig. 13 Stereoisomers of 15 and their relative energies.

Scheme 26 Preparation and oxidation of 55.

ちなみに、ジスルフィド 55 は橙色オイルとして単離される。ジクロロメタンなどに溶かした状態で保存できるが、濃縮された状態では数時間でポリマー化する。55 では二面角 C-S-S-C が小さいために隣接する硫黄原子上のローンペア間の反発が大きく、それが不安定性の理由と考えられる (橙に色づく理由でもある)。その 2 つの硫黄が酸化されている 15 ではローンペア間の反発は解消されているが、酸素原子間の反発が新たに生じる。ブタジエン骨格で後ろを縛ることで硫黄-硫黄結合の開裂が抑えられていると考えられる。

4. ジチラン 1,2-ジオキシド

以前に私たちはジチラン 1-オキシド 44 を MCPBA で酸化すると、二環式 1,4,2-ジオキサチオラン 2-オキシド 57 が生成することを報告した (スキーム 27)³²⁾。

本研究では、分子内にカルボニル基をもたないジチラン 1-オキシド 17 (図 14) の酸化を検討した。

cis-17 をジクロロメタン中 -20 °C で 5.7 モル当量の DMD を用いて酸化した。溶媒留去、残留物のヘキサン洗浄、再結晶を低温 (-20 °C 以下) で行い、目的の 1,2-ジオキシド 16 を 80% の収率で単離することに成功した (スキーム 28)。*trans*-17 を DMD で酸化した場合も

Scheme 27 Oxidation of 44.

Fig. 14 3-(1-Adamantyl)-3-*t*-butylthiirane 1-oxides.

42% の単離収率で 16 を得た。また、酸化剤としてトリフルオロ過酢酸を用いた場合も 16 が高い収率で生成した。

Scheme 28 Oxidation of dithiirane 1-oxide *cis*-17.

1,2-ジオキシド 16 の構造は最終的に X 線結晶構造解析により決定した。結晶格子内に独立した二分子を含んでいたため図 15 にはその二分子を示した。S-S 結合長の平均値は 2.242(2) Å であり、この値は 1,2,4-トリチオラン 1,2-ジオキシド 12-14 の 2.237-2.245 Å とほぼ同じであり、テトラチオラン 2,3-ジオキシド 11 の 2.301(1) Å、二環式 *vic*-ジスルホキシド 15 の 2.341(2) Å より短い。ジチラン炭素をはさむ 2 つの置換基の間の角度 (C 2-C 1-C 3) は 123.6(5)° まで広がっており、二面角 O 1-S 1-S 2-O 2 は 149.6(3)° であった。かさ高い 2 つの置換基の立体反発により、∠S 1-C 1-S 2 の拡大、すなわち硫黄-硫黄結合の伸長が抑えられ、それがこの化合物の安定化に寄与していると考えられる。

Fig. 15 ORTEP drawing of dithiirane 1,2-dioxide 16.

ジチイラン 1,2-ジオキシド **16** は結晶状態では比較的安定であるが溶液中室温ではゆっくりと分解する。重クロロホルム溶液を 9 日間ほど放置して ^1H NMR を測定したところ、ほとんどすべてがスルフィン **18** へと分解していた。次に還流重クロロホルム中で **16** の熱分解を行った(スキーム 29)。主生成物はスルフィン(*E*)-**18** と(*Z*)-**18** であったが、他にジチイランオキシド *cis*-**17** と *trans*-**17**, およびチオケトン **20** とケトン **19** が生成しており、 ^1H NMR の積分比から求めたそれらの比は 26/44/10/10/11/2 であった。

Scheme 29 Thermal decomposition of dithiirane 1,2-dioxide **16**.

スルフィン **18** が主に生成することから、**16** は主として **18** と一酸化硫黄(SO)に分解すると考えられる(式 1)。一方、ジチイラン 1-オキシド **17** とチオケトン **20** の生成は、式 2 と式 3 に示した反応が起こっていることを示唆する。すなわち、1,2-ジオキシド **16** が 1,1-ジオキシド **58** へと異性化し、そこから SO_2 が脱離してチオケトン **20** が生成する。このチオケトンは式 1 で生成した SO と反応して **17** を与える、という経路である。

Fig. 17 Relative energy (kcal mol^{-1}) of intermediates and transition states in decomposition of 3,3-di-*t*-butylthiirane *trans*-1,2-dioxide **64**, calculated at the B3 LYP/6-311++G** level including zero-point vibrational energy corrections: — singlet potential energy surface; --- triplet potential energy surface.

そこで、SO の捕捉剤としてしばしば用いられる 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン³³⁾を共存させて **16** の熱分解を行った。その結果、目的の SO 捕捉体 **59** が 19% の収率で生成した(スキーム 30)。また、ジ-1-アダマンチルチオケトン **60** の存在下での熱分解では、ジチイラン 1-オキシド **61** が 41% の収率で生成し、SO の発生(式 1)とチオケトンと SO の反応(式 3)が確かめられた。なお、チオケトンとして *t*-ブチル フェニル チオケトン **29** やインダンチオン **62**(図 16)を用いた場合にも、対応するジチイラン 1-オキシド **38** と **63** がそれぞれ 24% と 21% の収率で生成した。

Scheme 30 Trapping of sulfur monoxide (SO).

Fig. 16 Structures of **62** and **63**.

この熱分解反応について、ジ-*t*-ブチルジチイラン 1,2-ジオキシド **64** をモデル化合物として DFT 計算を行った(図 17)。その結果、硫黄-硫黄結合を伸長していくと、一重項ポテンシャルエネルギー面から三重項ポテンシャルエネルギー面への項間交差(ISC)が起こり、低い活性化エネルギーでスルフィン **65** と ^3SO を生成する経路があることがわかった(経路 A)。一方、1つの S=O 基をジチイラン環の外側(経路 B)あるいは内側(経路 C)へ回転する経路には高いエネルギー障壁がある。経路 B では最も高いエネルギー障壁を経て *cis*-1,2-ジオ

キシド **66** が生成する。経路 C のエネルギー障壁は経路 B のそれよりも低く、**64** は環拡大した 2,1,3-オキサジチエタン 1-オキシド **67**, ジチイラン 1,1-ジオキシド **68** を經由してチオケトン **69** と SO₂ に分解する。実際の実験でも経路 A が主反応, 経路 C が副反応であるから, この計算は実験を良く再現していると言える。経路 A では三重項状態 SO が発生する。チイランオキシド(エピスルホキシド)のエチレンと SO の分解においても同様に三重項 SO の発生が提案されている³⁴⁾。

おわりに

本研究によって合成された *vic*-ジスルホキシドの S-S 結合長と 2 つの二面角を, いま一度表 3 にまとめた。硫黄-硫黄結合の長い順に並べてある。通常の硫黄-硫黄結合長は 2.03–2.05 Å であるから, *vic*-ジスルホキシドになることによって十数%の伸長が起こっていることがわかる。

Table 3 S-S bond lengths and C-S(O)-S(O)-C and O-S-S-O dihedral angles of *vic*-disulfoxides.

<i>vic</i> -disulfoxide	S-S Å	C-S(O)-S(O)-C deg	O-S-S-O deg
15 2.341(2)	5.0(3)	4.1(3)
11 2.301(1)	45.5(1) (S-S(O)-S(O)-S)	165.6(2)
12 2.249(2)	57.3(2)	73.6(3)
16 2.242(2)	0	149.6(3)
13 2.241(1)	62.3(1)	62.2(2)
14 2.237(1)	72.4(1)	59.8(2)

以上のように私たちが合成した 6 つの *vic*-ジスルホキシドは, いずれも骨格の堅い 5 員環あるいは 3 員環構造の中に -S(O)-S(O)- 結合を有している。この環状構造が, *vic*-ジスルホキシドの安定化に大きく寄与していることは間違いないであろう。一方, 未だ単離例のない鎖状 *vic*-ジスルホキシドについても, 酸化剤や単離条件を再検討することにより, 室温で単離可能なものが出てくるのではないかと期待され, 今後検討していきたいと考えている。

謝 辞 本研究の実施にあたり, 丁寧な実験を行っていただいた, 金伊男博士, 中林政昭修士(テトラチオラン 2,3-ジオキシド), 鴛田英明博士(1,2,4-トリチオラン 1,2-ジオキシド), 柏浦智史修士(二環式 *vic*-ジスルホキシド), 松本后世修士, 大石真之学士(ジチイラン 1,2-ジオキシド)に深く感謝いたします。ジチイラン 1,2-ジオキシドの分解に関する計算は, 高柳敏幸博士(埼玉大学理学部助教授)に行っていただきました。ここに感謝いたします。最後になりましたが, 本研究全体を通して有益なご助言を賜りました, 中山重蔵埼玉大学教授に感謝します。

(2005 年 10 月 31 日受理)

文 献

- 1) 総説: (a) F. Freeman, *Chem. Rev.*, **84**, 117 (1984); (b) E. Clennan, K. L. Stensaas, *Org. Prep. Proced. Int.*, **30**, 551 (1998); (c) S. Oae, *Kagaku*, **33**, 240 (1978); (d) S. Oae, T. Takata, *ibid.*, **34**, 891 (1979); (d) S. Lacombe, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, ed. by S. Oae, Myu, Tokyo, 1999, vol. 21, 1
- 2) D. Barnard, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 4673
- 3) M. M. Chau, J. L. Kice, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7711 (1976)
- 4) S. Oae, Y. H. Kim, T. Takata, D. Fukushima, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1195
- 5) (a) F. Freeman, C. N. Angeletakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6232 (1981); (b) *idem, ibid.*, **104**, 5766 (1982); (c) *idem, ibid.*, **105**, 4039 (1983)
- 6) P. L. Folkins, D. N. Harpp, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8998 (1991)
- 7) E. Block, T. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4584 (1990)
- 8) J. Nakayama, A. Mizumura, Y. Yokomori, A. Krebs, K. Schütz, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8583 (1995)
- 9) D. D. Gregory, W. S. Jenks, *J. Phys. Chem.*, **107**, 3414 (2003)
- 10) (a) A. Ishii, M. Nakabayashi, J. Nakayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7959 (1999); (b) A. Ishii, M. Nakabayashi, Y.-N. Jin, J. Nakayama, *J. Organomet. Chem.*, **611**, 127 (2000)
- 11) (a) H. Oshida, A. Ishii, J. Nakayama, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5033 (2002); (b) *idem, J. Org. Chem.*, **69**, 1695 (2004)
- 12) A. Ishii, S. Kashiura, H. Oshida, J. Nakayama, *Org. Lett.*, **6**, 2623 (2004)
- 13) A. Ishii, M. Ohishi, K. Matsumoto, T. Takayanagi, *Org. Lett.*, **8**, 91 (2006)
- 14) (a) W. Adam, J. Bialas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.*, **124**, 2377 (1991); (b) W. Adam, L. Hadjiarapoglou, A. Smerz, *ibid.*, **124**, 227 (1991)
- 15) (a) A. Ishii, Y.-N. Jin, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Chem. Commun.*, **1996**, 2681; (b) Y.-N. Jin, A. Ishii, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Heterocycles*, **44**, 255 (1997)
- 16) Y.-N. Jin, A. Ishii, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3525 (1998)
- 17) R. M. Dodson, V. Srinivasan, K. S. Sharma, R. F. Sauers, *J. Org. Chem.*, **37**, 2367 (1972)
- 18) T. Ghosh, P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7499 (1988)
- 19) (a) S.-Y. Tang, C. W. Brown, *Inorg. Chem.*, **14**, 2856 (1975); (b) A. G. Hopkins, S.-Y. Tang, C. W. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3486 (1973)
- 20) R. Steudel, Y. Steudel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 3513
- 21) J. Nakayama, S. Aoki, J. Takayama, A. Sakamoto, Y. Sugihara, A. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9085 (2004)
- 22) (a) D. N. Harpp, J. G. Gleason, *J. Org. Chem.*, **36**, 1314 (1971); (b) E. Juaristi, M. Ordoñez, "Organosulfur Chemistry" ed. by P. Page, Vol. 2, Academic Press, San Diego, 1998, Chapter 3, p 63

- 23) A. Ishii, H. Oshida, J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 319 (2002)
- 24) K. Okuma, S. Shibata, K. Shioji, Y. Yokomori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 1535
- 25) (a) S. J. Wratten, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **41**, 2465 (1976); (b) W. Weigand, R. Wunsch, K. Polborn, G. Z. Mloston, *Anorg. Allg. Chem.*, **627**, 1518 (2001)
- 26) P. Koch, E. Ciuffarin, A. Fava, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5971 (1970)
- 27) J. L. Kice, N. E. Pawlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4898 (1964)
- 28) J. L. Kice, N. Favstrisky, *J. Org. Chem.*, **35**, 114 (1970)
- 29) A. Ishii, S. Nakamura, T. Yamada, J. Nakayama, *Tetrahedron*, **53**, 12203 (1997)
- 30) R. Steudel, J. Latte, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 603 (1974)
- 31) A. Ishii, T. Kawai, K. Tekura, H. Oshida, J. Nakayama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1924 (2001)
- 32) A. Ishii, T. Akazawa, M.-X. Ding, T. Honjo, T. Maruta, S. Nakamura, H. Nagaya, M. Ogura, K. Teramoto, M. Shiro, M. Hoshino, J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 509 (1997)

- 33) (a) R. M. Dodson, R. F. Sauers, *Chem. Commun.*, **1967**, 1189; (b) I. A. Abu-Yousef, D. N. Harpp, *J. Org. Chem.*, **62**, 8366 (1997); (c) R. Huang, J. H. Espenson, *ibid.*, **64**, 6374 (1999); (d) R. S. Grainger, A. Procopio, J. W. Steed, *Org. Lett.*, **3**, 3565 (2001)
- 34) P. Chao, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 920 (1973); (b) D. M. Lemal, P. Chao, *ibid.*, **95**, 922 (1973)

PROFILE

石井昭彦 埼玉大学理学部基礎化学科・教授
理学博士

〔経歴〕1987年東京大学大学院理学系研究科
博士課程修了, 同年埼玉大学理学部助手,
1994年同助教授, 2004年同教授, 現在に至
る。〔専門〕有機テロ原子化学, 有機化学。

〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

次号予定

特集号 生体機能の解明を指向した有機合成化学

巻頭言

生命現象を制御する活性小分子.....山村 庄亮

総説および総合論文

- 生理活性物質の全合成とその実践的展開の重要性.....竜田 邦明
- 海洋由来の生物活性物質の探索.....上村 大輔ら
- シアル酸分子多様性を網羅する糖鎖合成法の開拓—シアロ糖鎖多機能性の分子理解を
目指して—.....木會 真ら
- 有機合成化学による糖タンパク質糖鎖の機能解明.....伊藤 幸成ら
- 誘導体および同位体標識化合物を用いたアンフォテリシン B イオンチャンネル構造の解明松森 信明ら
- プロテインキナーゼ C (PKC) の構造と活性化機構の解明を目指した
- 新規 C1 ドメインリガンドの創製.....袖岡 幹子ら
- 合成化合物を起爆剤としたケミカルバイオロジー.....上杉 志成ら
- タンパク質複合体制御機構の解析を指向した多環状グアニジン系天然物の全合成研究.....長澤 和夫ら
- 微生物代謝物からの医薬品探索研究.....市村 通朗
- プロゲステロンレセプターアゴニストおよびアンタゴニストの創製—微生物代謝産物
- PF 1092 C からの展開—栗原 健一ら

十字路

- セレクトイン.....安藤 弘宗
- 分子シャペロン.....萩原 信也
- プロトンキャリアー.....松森 信明
- RNA 干渉法川添 嘉徳ら

新しい合成ほか