



Title	新アミノ化剤0-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミンの合成と反応性に関する研究
Author(s)	南川, 純一
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31215
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

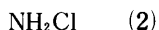
The University of Osaka

氏 名 ・ (本籍)	みなみ かわ じゆん いち 南 川 純 一
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 3 2 8 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 3 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	新アミノ化剤 O-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン の合成と反応性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田村 恭光 (副査) 教 授 池原 森男 教 授 吉岡 一郎 教 授 枘井雅一郎

論 文 内 容 の 要 旨

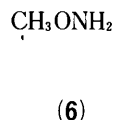
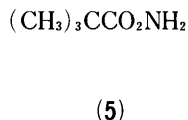
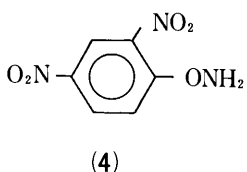
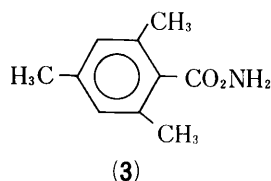
緒 論

ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(HSA) (1)やクロルアミン(2)は, OSO_3H 基や Cl 基が脱離基として働くために, 強い求電子性を有し, 種々の求核剤に対してアミノ化反応を行なうことが古くから知られている。例えば, アミン類, スルフィド類, イミドアニオン, カルバニオン等の求核剤がこれら試薬によってアミノ化される。又, HSA やクロルアミンはアミンとしての求核的な性質も持っており, ケトン, シッフ塩基, 有機ホウ素化合物とも反応することが知られている。



この様な HSA やクロルアミンの求電子的なアミノ化剤としての性質は求核的なアミノ化剤であるアンモニアに対応するものであって, その合成化学的な意義は大きい。しかも, 最近これらアミノ化反応によって得られた一部の成績体, 例えば, ヒドラジニウム塩 (第三級アミンとの反応で得られる) や S-アミノスルホニウム塩 (スルフィドとの反応で得られる) が種々の有機合成に於ける中間体として重要であることが示され, これら試薬に対する関心は急速に高まっている。

※ これまでに(3)~(6)の化合物がアミノ化剤として開発されている。



しかしながら、これらの試薬には重大な欠点のあることが古くから指摘されている。例えば、HSAは有機溶媒には溶け難いために、その応用範囲には制約があるし、又クロルアミンは有毒なガスであって取り扱いにくく、その上アミノ化力も弱い。著者はこれら HSA やクロルアミンの持つ欠点を解消した新しいアミノ化剤を開発することを目的に本研究に着手した。

HSA やクロルアミンの改良はすでに著者以前にも数人の人達によって試みられている^{*}。しかしこれらの研究は、二級アミン、イミドアニオン、カルバニオンに対するアミノ化剤の開発に関するものばかりである。そこで著者はこれらとは少し観点を変え、これまで全く研究されていなかったピリジン等の含窒素芳香族複素環化合物や三級アミン、スルフィド、ホスフィン等の求核試薬に対するアミノ化剤の開発に焦点をしばって検討を行なった。その結果以下に示した様な興味ある知見を得ることが出来た。

本 論

1. O-アシル及び O-アリールヒドロキシルアミンの合成と性質

先ずアミノ化反応を検討するに必要な O-アシル及び O-ニトロフェニルヒドロキシルアミンの合成を行なった。

これら化合物の一般合成法としては、これまで二つの方法が知られている。その一つは t-Butyl N-hydroxycarbamate (7) を原料として用いる Carpino 等による方法である。この方法は1969年に開発されて以来、これまでに、種々の O-カルボニル、O-スルホニル、O-アリールヒドロキシルアミンの合成に応用されている。もう一つの方法は、アセトヒドロキサム酸エチル(8)を原料とする Zinner 等による方法であるが、この方法は Carpino 法とほぼ時を同じくして発表されたにもかかわらず、その応用は O-カルボニルヒドロキシルアミンの合成に限られてしまっている。著者は Zinner 法が加水分解条

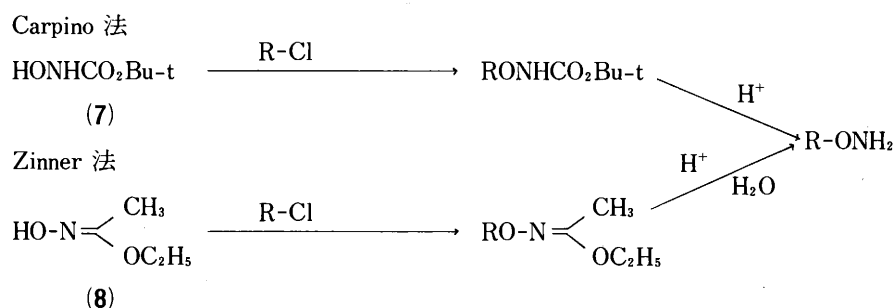
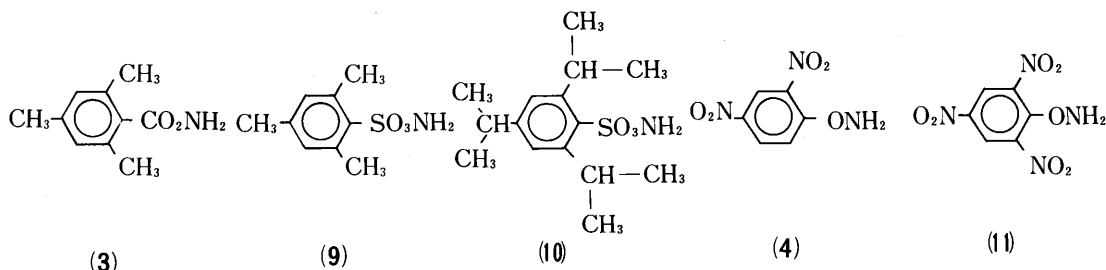


Chart 1

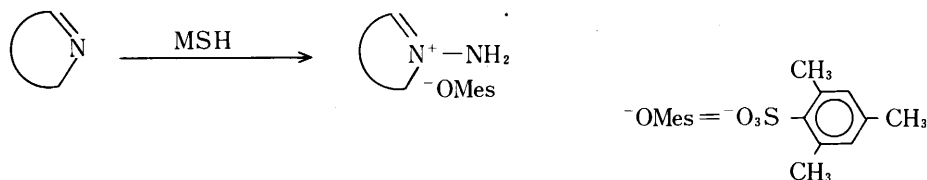
件を塩酸から過塩素酸に代えることにより、O-スルホニルや O-アリールヒドロキシルアミンの合成にも適用出来ることを見出した。この方法は Carpino 法よりも原料が簡単に合成出来るという点で有利である。O-置換ヒドロキシルアミン誘導体が合成化学上試薬として用いられるためには、保存に耐えるだけの安定性、十分な反応活性、そして使用する溶媒に対する溶解度などの条件が充たされねばならない。著者は上記で合成した種々の O-置換ヒドロキシルアミンの中、この様な条件を充たしていると考えられる O-メジトイルヒドロキシルアミン(3)、O-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン

(MSH) (9), O-(2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル)ヒドロキシルアミン(10), O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(4), O-ピクリルヒドロキシルアミン(11)の5つを選び、種々の求核試薬との反応について検討した。



2. ピリジン等の含窒素芳香族複素環化合物のアミノ化

芳香族アミンN-オキサイドと等電子化合物であるN-イミンは、最近種々の複素環化合物の合成中間体として有用であることが示され、その重要性を増している。従来、これらのN-イミンは対応するN-アミン塩に塩基を作用させて得るのが常法であり、そのアミン塩は一般に Gösl らによる HSA を用いる方法で合成されている。しかしこの方法では HSA が有機溶媒に溶け難いために水に難溶性の原料アミンでは反応が全く進行しない事や収率の低いこともあり、又副反応の起こった例も数多く報告されている。著者は上記で得た各種ヒドロキシルアミン誘導体がピリジンのN-アミノ化反応を行なうことを見出し、その中でも特に MSH がすぐれた結果を与えることを知った。そこでこの反応



Parent Heterocycles	M. p.	Yield (%)	Parent Heterocycles	M. p.	Yield (%)
pyridine	125-126°	80	2-benzoylpyridine	178-179°	78
2-picoline	120-121°	94	4-benzoylpyridine	178-179°	93
2,6-lutidine	180-181°	89	2-chloropyridine	116-117°	61
2-cyanopyridine	236-237°	57	3-nitropyridine	169-170°	68
3-cyanopyridine	181-182°	72	pyridazine	154-155°	68 ^{a)}
4-cyanopyridine	196-197°	90	quinoline	132-133°	67
2-carbomethoxypyridine	136-137°	84	quinaldine	201-202°	83
3-carbethoxypyridine	132-133°	86	isoquinoline	134-135°	70
4-carbethoxypyridine	57-58°	87	1-methylisoquinoline	175-176°	61
3-carboxypyridine	183-184°	74	benzo[h]quinoline	254-255°	93
3-acetylpyridine	152-153°	98	benzo[f]quinoline	195-196°	99

a) mono-N-amine salt.

Table. 1

を他のピリジン誘導体にも適用したところ、きわめて良好な結果が得られた。その収率を Table. 1 に示す。

このアミノ化反応は、従来の HSA を用いる方法に比べて次の様な利点を持っている。1) 収率が HSA の場合より高い。2) これまで HSA では困難であった電子吸引基のついたピリジン誘導体とも容易に反応する。3) アミンと MSH を等モル用いて反応を行なうのでアミンの損失が少ない(HSA の場合アミンを過剰に用いることが多い)。4) 反応温度が低い(HSA では70~80°に加熱する必要がある)。5) 反応時間が短い(2~3分)。6) 反応操作がきわめて簡単である。7) 副反応の起こることが少ない。8) 純度の高い N-アミン塩が一気に得られる。

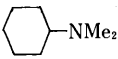
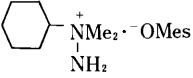
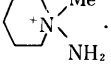
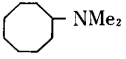
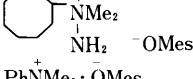
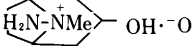
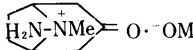
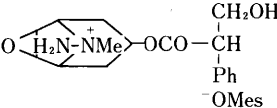
以上の様な利点に加えて、MSH はアゾール類やジアジン類の N-アミノ化剤としてもすぐれていることが最近報告され、この反応の応用範囲の広い事が示された。

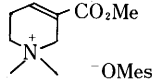
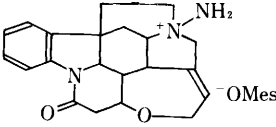
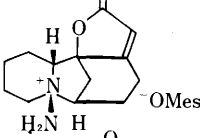
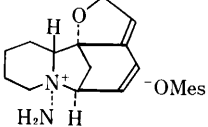
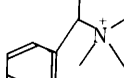
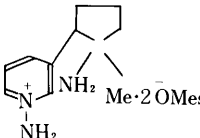
MSH の出現によって、従来 N-イミンの研究で最大のネックとされていた合成法の問題がこれでは解決されたことになり、その化学の今後の進展が期待される。

3. 三級アミンの N-アミノ化と成績体の若干の反応

上記 MSH は三級アミンの N-アミノ化剤としてもすぐれていることが分った。そこで著者はこの反応をこれまで全く知られていなかったアルカロイド類の N-アミノ化に適用した。(Table. 2 参照)

Table. 2

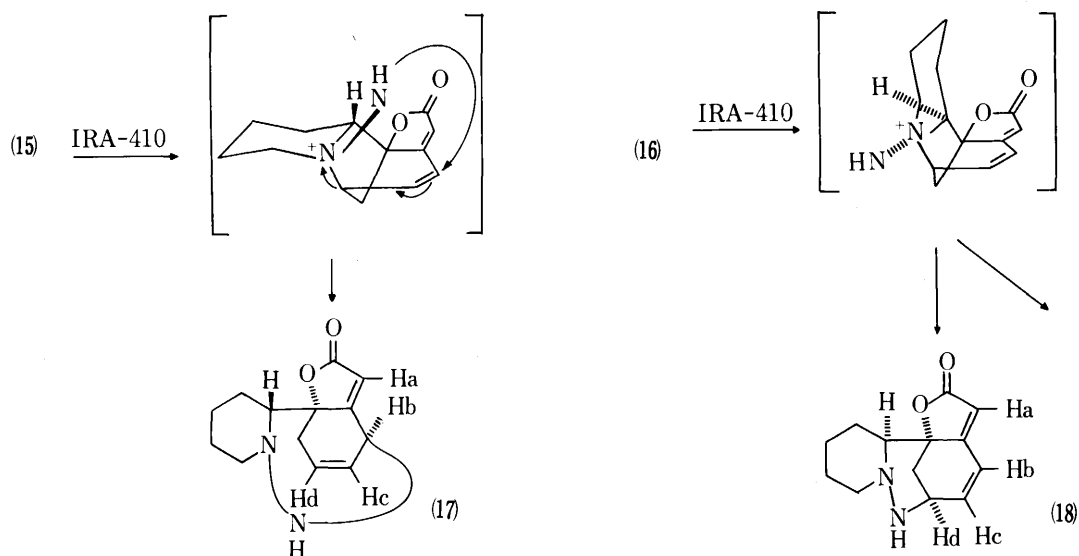
amine	product	Yield (%)
$(n\text{-Bu})_3\text{N}$	$(n\text{-Bu})_3^+\text{NNH}_2^-\text{OMes}$	87
$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (12) NH_2^-OMes	77
$\text{Ph}_2\text{CHOCH}_2\text{-CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{Ph}_2\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (13) NH_2^-OMes	94
	 OMes	91
	 OMes	87
	 OMes	96
PhNMe_2	PhNMe_2 NH_2^-OMes	89
tropine	 OH^-OMes	86
tropinone	 O^-OMes	86
scopolamine	 CH_2OH Ph OMes	99

amine	product	Yield (%)
arecoline	 OMes	77
strychnine	 OMes	78
securinine	 OMes	97
allosecurinine	 OMes	93
nicotine	 OMes	54
	 $\text{Me} \cdot 2 \text{OMes}$	40 ^{a)} 65 ^{b)}

a) モノアミン塩に1モルのMSHを反応させた時の収率

b) nicotine に2モルのMSHを反応させた時の収率

ここで注目される点を二、三挙げると、(i) tropinone のように分子内に三級アミンとケトン基を同時に有する場合、1 モルの MSH と反応させると一方的に三級アミンとのみ反応する。(ii) nicotine の様に三級アミンとピリジン窒素がある場合、1 モルの MSH はまず塩基性の高いピロリジン窒素に反応しピリジン窒素は2 モル目の MSH によってアミノ化される。(iii) セクリニンとアロセクリニンの N-アミノ化は立体特異的に進行し、その立体化学は N-アルキル化と同じである。これはアミン塩(15)、(16)を塩基処理すると全く異なった転位反応成績体(17)、(18)が得られたことから明らかとなった。すなわち、(15)から(17)の生成はよく知られている[2, 3] シグマトロピー反応が起こったものであり、一方(16)はこの様な転位反応を起こすにはイミノ基が不都合な配位をとっているために別の経路をとり、stevens 型の転位反応(18を生成)か脱アミノ化反応を起こしたものと考えられる。以上の結果(15)、(16)のアミノ基の配位は図に示した如くに決められる。



(iv) (12), (13), (14) の様な N-アミン塩を Et₂O 中 t-BuOK と処理するとヒドラジニウム基の脱離が起こりオレフィンが得られることが分った。この反応はアミン N-オキサイドでよく知られている Cope 脱離と同様の機構（五員環遷移状態を経る）で進んでいるものと考えられる。(14) から得られたシクロオクテンがほとんどシス体のみであった事実は(19)の Cope 脱離で得られている結果とよく一致し、この機構を強く支持している。

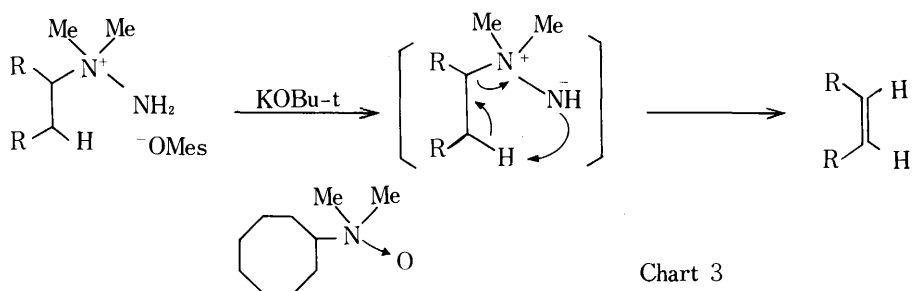
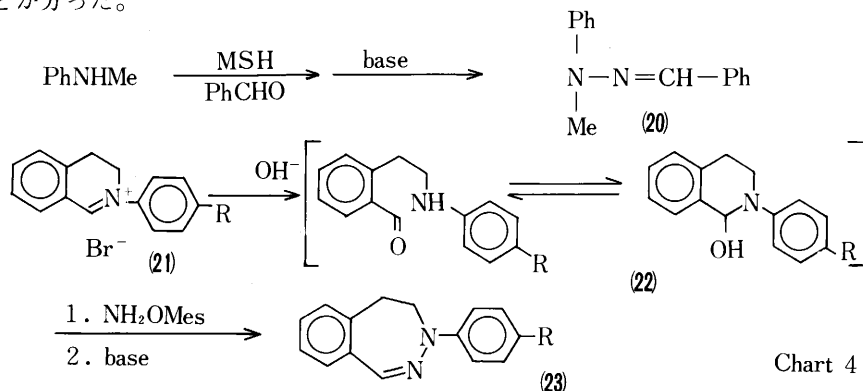


Chart 3

4. 3-アリール-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体の合成

MSH と二級アミンを反応させると激しい発泡を伴って反応が進行するが、得られる成績体は単なる原料アミンのメジチレンスルホン酸塩であってヒドラジンではない。しかしベンズアルデヒドの存在下にメチルアニリンの様な二級アミンを MSH と反応させた時にはヒドラゾン (20) が40%の収率で得られた。そこでこの反応を分子内にアルデヒドとアミンを同時に有する化合物である 2-[2-(phenylamino)ethyl]・benzaldehyde (pseudo base) (22) に適用したところ、一挙に2,3-ベンゾジアゼピン誘導体 (23) の得られることが分った。



この反応は HSA では行ない得ない事がその後 Streith らによって明らかにされている。従ってこれは MSH 特有の反応と考えられる。

5. スルフィド、スルホキサイドの S-アミノ化並びにトリフェニルホスフィンの P-アミノ化

スルフィリイミン、スルホキシイミンを用いる有機合成が最近盛んであるが、著者は、これ等化合物の前駆物質である S-アミン塩 (24, 25) が MSH とスルフィド、スルホキサイドとの反応できわめて容易に得られる事を種々検討の結果見出した*。

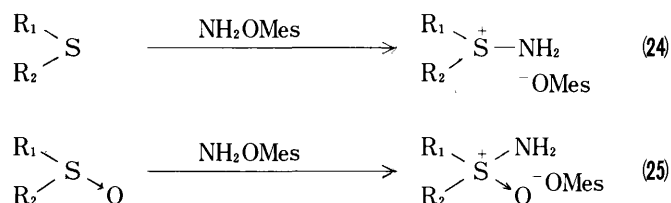


Table. 3

	R ₁	R ₂	M. p.	Yield (%)		R ₁	R ₂	M. p.	Yield (%)
24a	Et	Et	137-138°	85	25a	Me	Me	176-178°	72
b	-(CH ₂) ₃ -		92-93°	77 ^a	b	-(CH ₂) ₄ -		151-153°	100
c	-(CH ₂) ₄ -		150-151°	79	c	-(CH ₂) ₅ -		167-169°	64
d	-(CH ₂) ₅ -		168-169°	86	d	Me	Ph	207-209°	93
e	PhCH ₂	PhCH ₂	172-174°	84	e	Ph	Ph	179-182°	65
f	Me	Ph	110-111°	72					
g	Ph	Ph	119-120°	90					

a) Reaction was carried out at -20°.

この反応はNに置換基を持たないスルフィリイミン、スルホキシイミンの合成法として重要であり、その後、Stoss や Johnson 等によって環状スルフィドのスルフィリイミンや光学活性なスルホキシイミンの合成にも応用されている。

トリフェニルホスフィンも又、各種ヒドロキシルアミン誘導体によって P-アミノ化されることが分った。



6. イソシアナート類と MSH の反応

MSH とイソシアナート類との反応を行ない付加物(26)を得、そのものの構造を明らかにするとともに、この化合物がアミノイソシアナート又はジアジリジノンの前駆物質となり得ることを明らかにした。

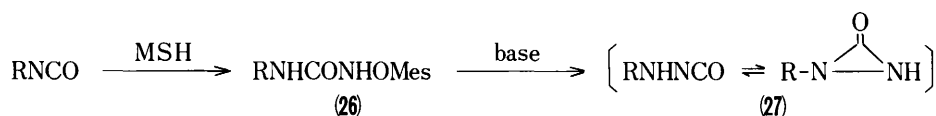
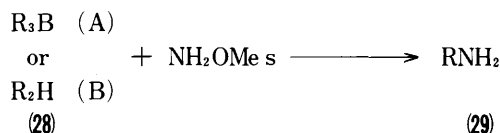


Chart 5

7. アルキルホウ素化合物と MSH の反応

Brown らはオレフィンからハイドロボレーションによって得られる有機ホウ素化合物が HSA 又はクロルアミンと反応して1級アミンを与えることを報告している。この反応はオレフィンを一級アミンに変換する方法として有機合成上重要である。彼等は特に HSA の場合の溶媒の選択に苦心を払い、結局 diglyme 中100℃ に加熱するという条件を見い出している。クロルアミンの場合は収率の点で HSA の結果より劣る。著者はもしここでこれら無機試薬の代りに MSH を用いるならば、さらに緩和な条件で反応が進行するものと予想して検討したところ、室温でしかもエーテル中でも HSA との場合とほぼ同程度の収率で一級アミンの得られることが分った。



又、ノルボルネンにハイドロボレーションを行なうと立体特異的に exo- 付加したアルキルボランが得られるが、これに MSH を反応させると立体配位はそのまま保持され、exo-ノルボルアミンのみが得られた。

8. 芳香環の直接アミノ化反応

ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素が塩化アルミ存在下にクロルアミンや HSA で直接アミノ化される反応は合成的な価値こそ低いが反応機構的にはきわめて興味深く、これまでもかなりくわ

前ページ*) この反応に関連して、最近田村らはチオケタールに MSH を反応させると高収率で脱チオケタール反応が起こりケトンを生産することを報告している。

Table. 4

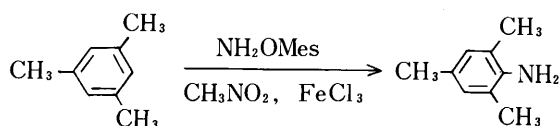
olefin	amine (29)	Yield ^{a)} (%)
1-decene ^{b)}	1-decylamine	24
cyclohexene ^{b)}	cyclohexylamine	31
cyclooctene ^{b)}	cyclooctylamine	40
α -methylstyrene ^{b)}	2-phenyl-1-aminopropane	43
norbornene ^{b)}	exo-norbornylamine	49

a) Yields based on the starting olefins.

b) Trialkylborane (A) was an intermediate.

c) Dialkylborane (B) was an intermediate.

しく研究されている。著者はこの反応を MSH とメジチレンを用いて検討したところ、 CH_3NO_2 中、 FeCl_3 存在下という条件で目的のメジチルアミンが約40%の収率で得られることを見出した。



結 論

O-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン (MSH) が各種ピリジン類、キノリン、イソキノリンや脂肪族三級アミン並びにスルフィド、スルホキサイドに対する最もすぐれたアミノ化剤であることを確立した。これら反応によって得られた N-アミン塩、S-アミン塩は N-イミン、スルフィリイミン、スルホキシイミンの前駆物質であり、有機合成中間体としてきわめて重要である。又、MSH を用いる 2,3-ベンゾジアゼピン誘導体の合成法、アミノイソシアナート前駆物質の合成法や有機ホウ素化合物より一級アミンを得る反応等を見出した。

論文の審査結果の要旨

本論文は O-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン (MSH) がピリジン、キノリン、イソキノリン等の含窒素芳香族複素環化合物、脂肪族三級アミン、スルフィド及びスルホキサイド等に対する極めてすぐれたアミノ化試剤であることを確立したものである。これら反応によって得られた N-アミン塩、S-アミン塩は N-イミン、スルフィリイミン、スルホキシイミンの前駆物質であり、有機合成中間体として重要性が注目されている化合物である。又、本論文で明らかにされた MSH を用いる 2,3-ベンゾジアゼピン誘導体の合成法、有機ホウ素化合物より一級アミンを得る反応等も合成化学的に興味深い。

以上、南川君の研究は有機合成化学に寄与するところ大で学位論文として価値あるものと認める。