



Title	2-Thioxo-4-oxo-thiazolidine- $\Delta$ 5, $\alpha$ -acetic Acid 誘導体の合成と反応に関する研究
Author(s)	長瀬, 弘始
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31351">https://hdl.handle.net/11094/31351</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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)	長 瀬 弘 始
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 1 4 7 号
学位授与の日付	昭和49年5月13日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	2-Thioxo-4-oxo-thiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetic Acid 誘導体の合成と反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 滝浦 潔 教授 吉岡 一郎

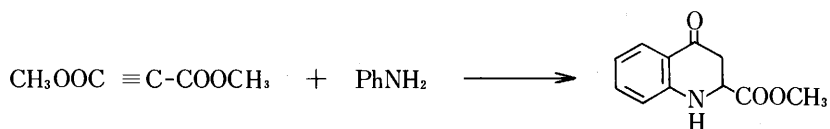
### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 緒 論

炭素間三重結合は求核試薬に対し二重結合より強き活性を示すが、特に三重結合に隣接して-COR、COOR、CN、SO<sub>2</sub>Rなどの電子吸引基がある場合にその活性が強められる。したがって、これまでこれら活性アセチレン化合物を用いたヘテロ環式化合物の合成研究が多数報告されている。

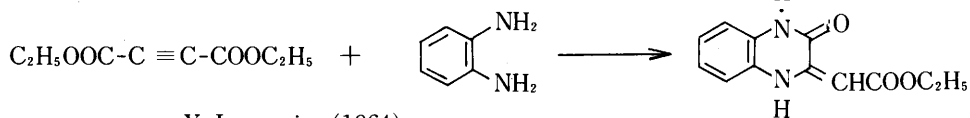
活性アセチレン化合物のうちacetylenedicarboxylic acid および ester 類の反応に関しては大きく分けて、次の四つの型に分類することができる。

- ① RO<sup>1</sup>CO-C<sup>2</sup>≡C<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> の1, 3位炭素の参与した環化反応



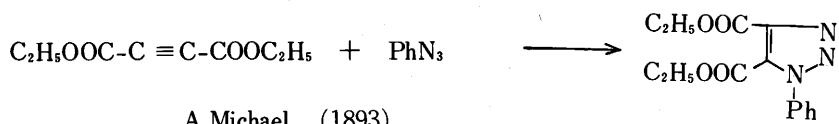
E. C. Taylor et al. (1967)

- ② RO<sup>1</sup>CO-C<sup>2</sup>≡C<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> の1, 2位炭素の参与した環化反応



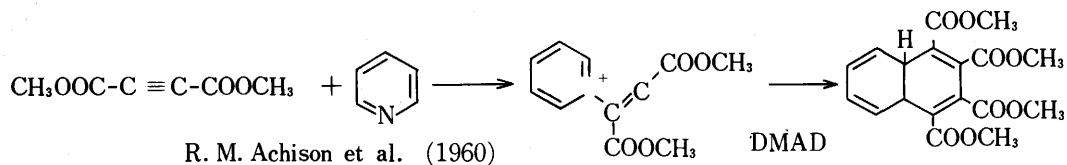
Y. Iwanami (1964)

- ③ RO<sup>1</sup>CO-C<sup>2</sup>≡C<sup>3</sup>-COOR<sup>4</sup> の2, 3位炭素と1,3-双極子化合物との1,3-双極性付加反応



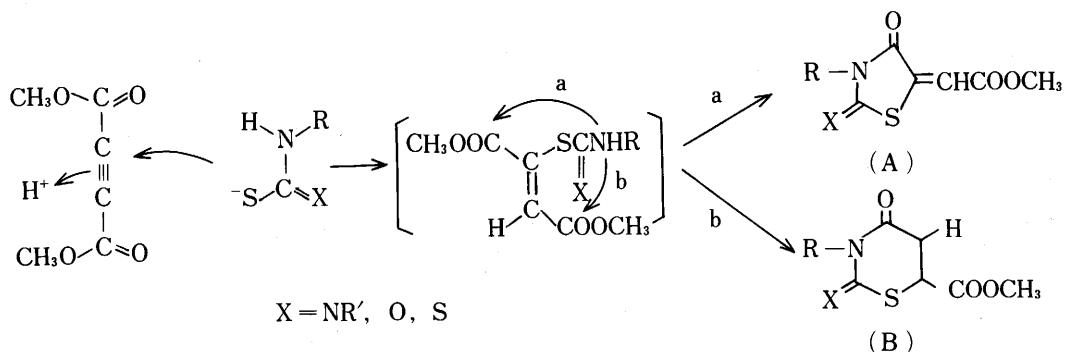
A Michael (1893)

④  $\overset{1}{\text{R}}\text{OCO}-\overset{3}{\text{C}}\equiv\overset{4}{\text{C}}-\text{COOR}$  : ヘテロ芳香族化合物 = 2 モル : 1 モルの反応

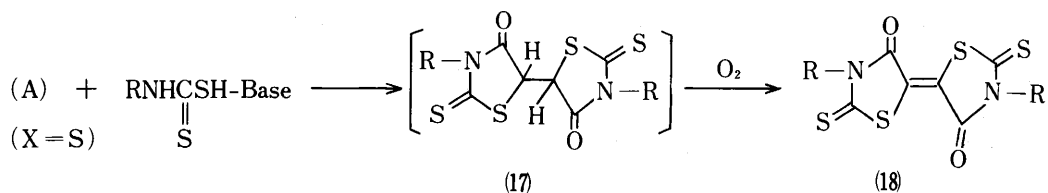


R. M. Achison et al. (1960)

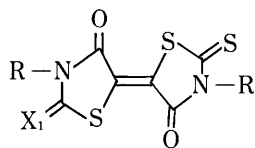
著者は、抗カビ作用を有することで知られる 2-thioxo-4-oxo-thiazolidine 誘導体のうち 2-thioxo-4-oxo-thiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetic acid 誘導体 (A) がほとんど知られていないことに注目し、DMAD とチオ炭酸誘導体との反応による合成法を検討した結果、上記②の反応様式により三重結合に対する求核付加反応生成物が (path a) の閉環を起こし目的物 (A) が得られる事を明らかにした。



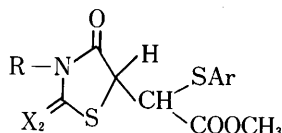
さらに DMAD と過剰の dithiocarbamate 類 (X=S) を反応させた場合には (A : X=S) にさらに dithiocarbamate 類が反応し  $\Delta^{5,\alpha}$ -bi-2-thioxo-4-thiazolidone 類 (18) が生成した。



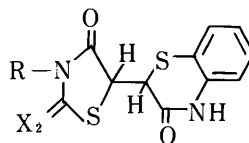
上述のごとく (A : X=S) の側鎖の二重結合が活性であることが明らかにたったので、さらに (A : X = NR', O, S) に対する求核付加反応および Diels-alder 反応について検討し、下図に例示した如き種々の化合物を得ることが出来た。



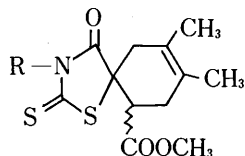
(27/29)

X<sub>1</sub> = NR', O, S

(30/33)

X<sub>2</sub> = O, S

(34)



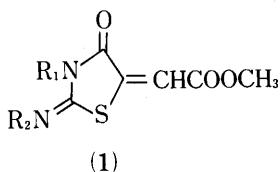
(37)

本 論

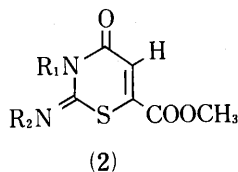
## § 1 2-Thioxo-4-oxo-thiazolidine-4-acetic acid 誘導体の合成

### 1-1) Dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) と thiourea 類との反応

DMAD と thiourea 類との反応に関し若干の報文があるが、反応生成物の構造として Lown らはスペクトルデータの解析にもとづき、Mushkals らの(1)式を否定し新たに(2)式を提出した。(2)式が一般に受け入れられている。



(1)



(2)

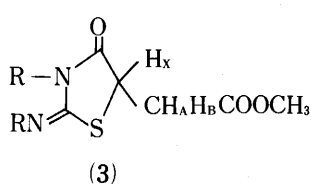
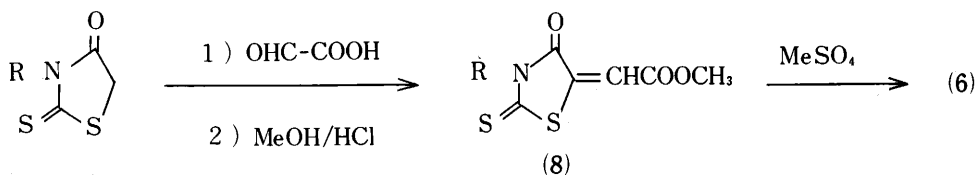
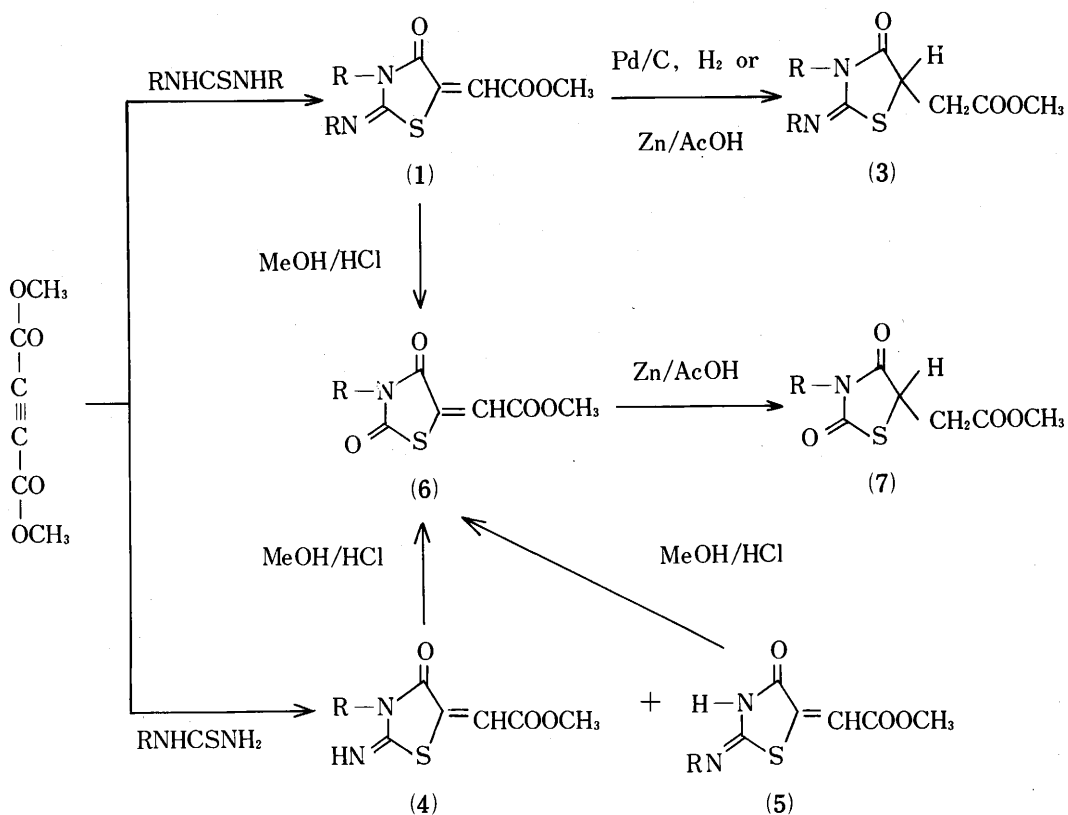
著者は、DMAD と他のチオ炭素誘導体  $\begin{matrix} \text{(HS-C-NR)} \\ \parallel \\ \text{X} \end{matrix}$  との反応検討と関連して Lown らの提出した(2)式に疑問をおぼえ再検討した結果、(1)式が正しい構造式であることを明らかにする事が出来た。なお DMAD と thiourea との反応結果については Short らの合成化学的知見を支持する結果が得られた。

DMAD と thiourea 類とは methanol 中容易に反応し、次図に示した如き(1, 4, 5)の化合物が得られる事が、反応生成物を MeOH/HCl と加熱すると(6)を生成することから証明された。(6)は構造の確実な(8)の脱硫化により得た標品と完全に一致した。

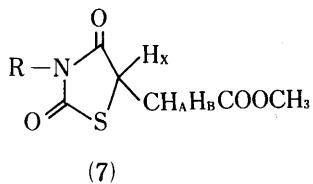
さらに Lown らが(2)式の根拠としている dihydro 体の NMR および Mass スペクトルについて検討した結果、dihydro 体の構造が(3)式であることを支持するデータを得た。

① NMR スペクトル—Lown らは dehydro 体が ABX pattern を示し J<sub>AX</sub> が約 9 cps の大きい値をとることから(9)式の如く -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>- 部分が環内に組み込まれ rigid な構造を取ることによって H<sub>A</sub> と H<sub>X</sub> が trans 配位を保った構造を提出した。

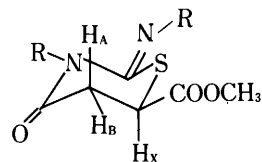
しかし(6)の還元により得た(7)も次図の如く大きい J<sub>AX</sub> 値を示していることでも明らかごとく、(3)および(7)が大きい J<sub>AX</sub> 値を示すのは、側鎖の CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> の自由回転がおさえられ H<sub>A</sub> と H<sub>X</sub> が trans 配位に近い立体構造をとっているためと解釈される。



$J_{AB} : 17.0 \sim 17.5 \text{ cps}$   
 $J_{AX} : 7.5 \sim 9.0 \text{ cps}$   
 $J_{BX} : 4.0 \sim 4.5 \text{ cps}$



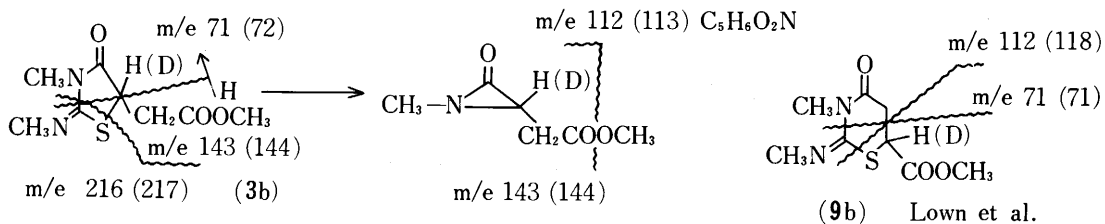
$J_{AB} : 17.0 \sim 18.0 \text{ cps}$   
 $J_{AX} : 7.5 \sim 8.5 \text{ cps}$   
 $J_{BX} : 4.5 \text{ cps}$



(9)

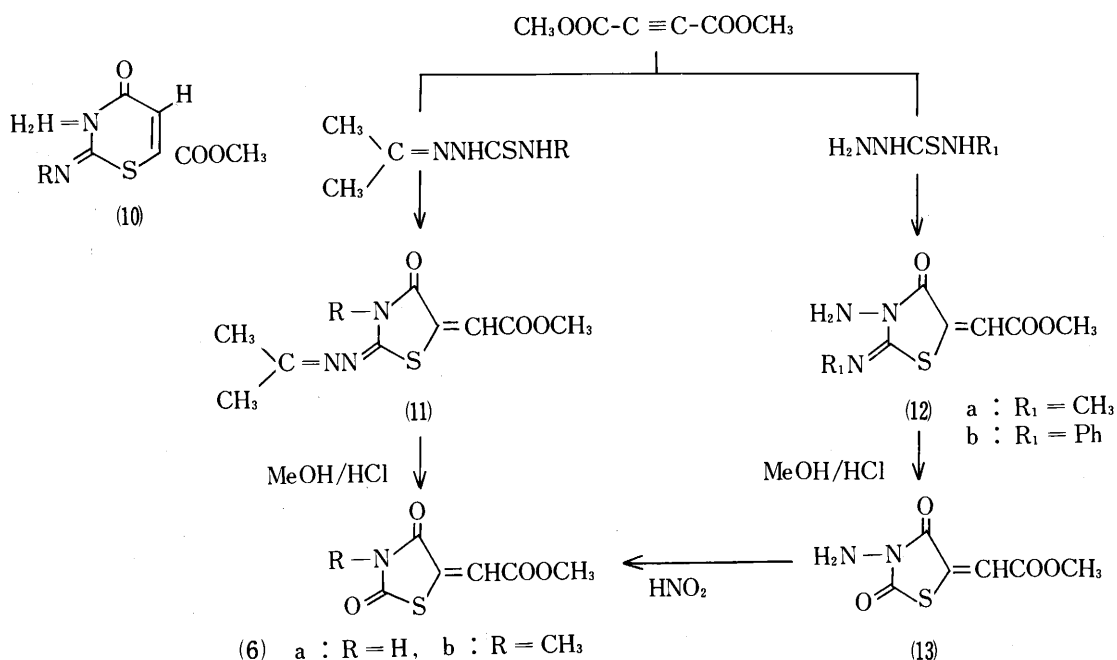
② Mass スペクトル——(3)と(7)のmass スペクトルを比較すると fragmentation に共通性がみられ両者が同一骨格を有することが示される。さらに (3b) のmass スペクトルを精査すると base peak の m/e 71 は mono 重水素化により m/e 72 に移動することから次図のごとき fragmentation により生成すると推定され、(9b) の構造では説明出来ない。また Lown らは m/e 112 が次図 (9b) の fragmentation

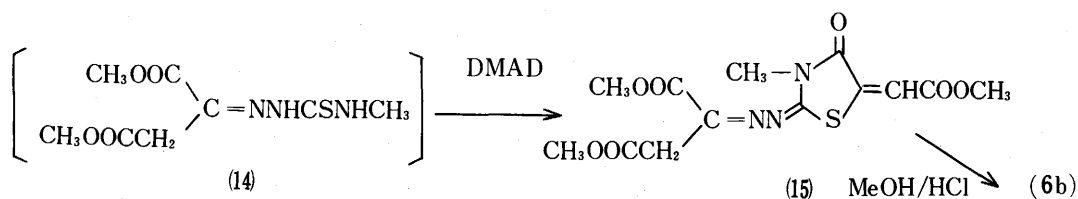
によるとしているが、著者は  $m/e$  112 の元素組成が  $C_5H_6O_2N$  であり、モノ重水素化により  $m/e$  113 に移動することを確認することにより、下図の如き (3b) の fragmentation が正しいことを明らかにした。



### 1-2) Dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) と thiosemicarbazide 類および thiosemicarbazone 類の反応

DMAD と thiosemicarbazide 類との反応も thiourea 類と同様の反応様式により進行し、生成物は (10) ではなく (12) が得られることが明らかになった。さらに thiosemicarbazone 類との反応では (11) が得られた。(11) および (12) の構造は、MeOH/HCl と加熱すると各々 (6) および (13) が得られることから明らかである。DMAD と 4-methylthiosemicarbazide との反応では (12a) とともに少量の (15) が副生した。これは、DMAD と 4-methylthiosemicarbazide との反応で生成した (14) にさらに DMAD が反応し生成したものと推定される。

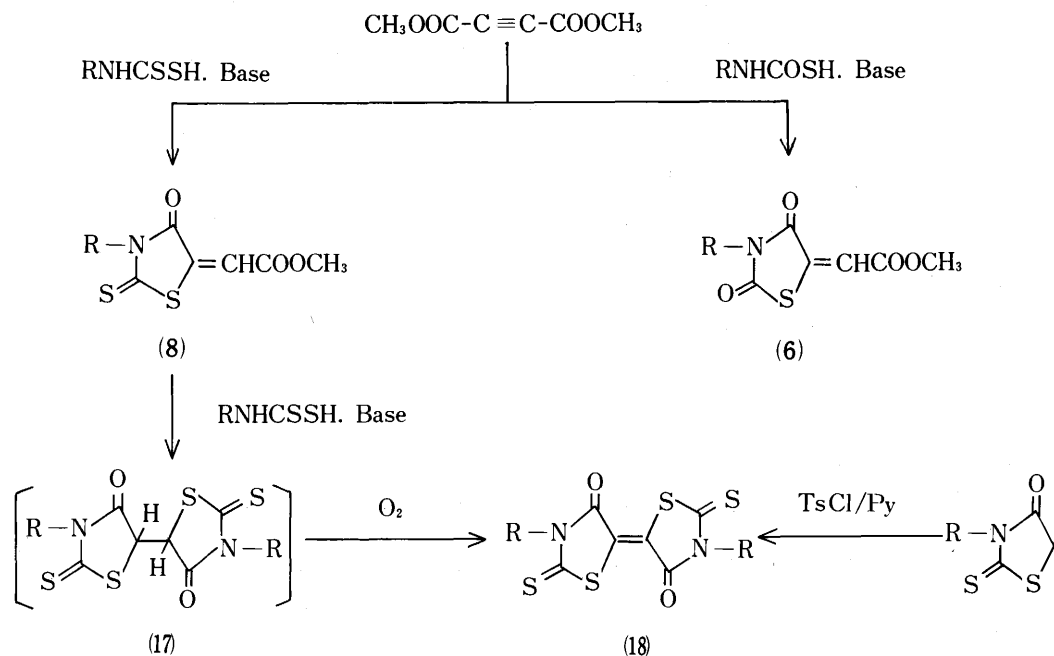




### 1-3) Dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) と dithiocarbamate 類および thiolcarbamate 類との反応

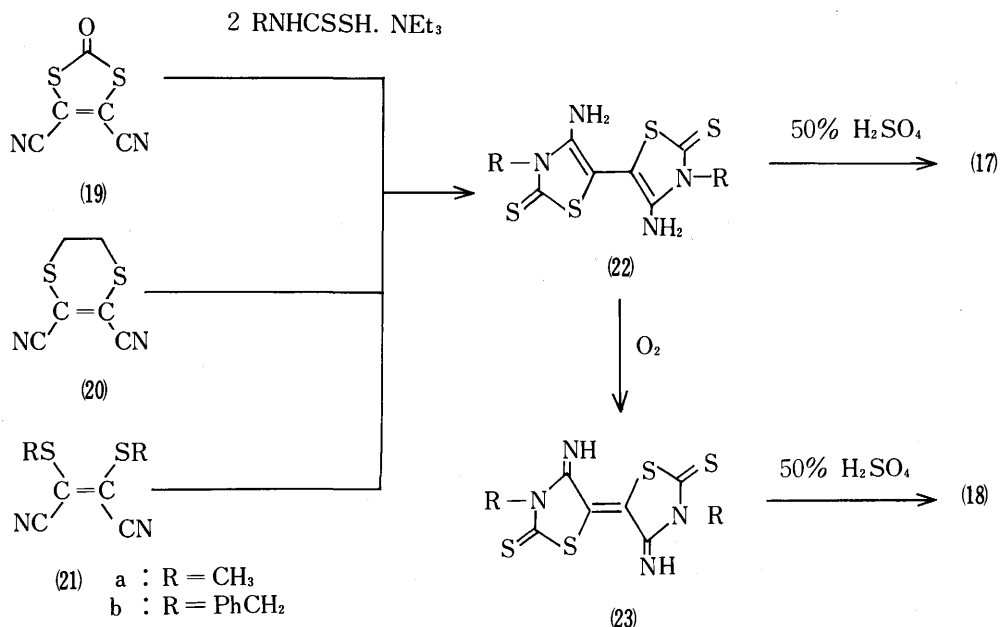
DMAD と dithiocarbamate 類および thiolcarbamate 類との反応も thiourea 類と同様の反応様式により進行し、各々(8)および(6)が生成する。(8)および(6)は、1-1) に於て得た標品と完全に一致した。

さらに DMAD と過剰の dithiocarbamate 類を反応させた場合には、(8)の exo-double bond にさらに dithiocarbamate 類が反応し(18)を生成した。(18)は(17)の空気酸化により生成したと推定される。(18)を Zn/AcOH 還元すると(17)が得られるが、(17)の acetone 溶液に触媒量の  $\text{NEt}_3$  を加えると直ちに空気酸化を受け(18)を生成する。

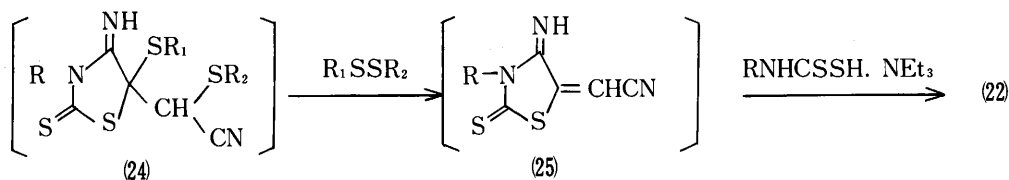


### 1-4) 4,5-Dicyano-2-oxo-1,3-dithiole (19), 2,3-dicyano-5,6-dihydro-1,4-dithiin (20) および bis-(alkylthio)-maleonitrile (21) と dithiocarbamate 類の反応

dicyanoacetylene の最も簡便な合成法として(19)の熱分解があげられるが、(19)と dithiocarbamate 類との反応では、両者を acetone 中加熱還流させるのみで容易に thiol 残基の脱離が起こり(22)が生成した。(19)の代りに(20)および(21)を用いても同様の結果が得られた。



(22)の生成機構としては反応が比較的低温で進行することから、最初付加体(24)が生成した後 thiol 残基の脱離により(25)が生成し(25)にさらに dithiocarbamate 類が反応し(22)が生成すると推定している。



(22)の acetone 溶液に触媒量の NEt<sub>3</sub> を加え放置すると(23)が生成する。(22)および(23)は50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で加水分解すると各々(17)および(18)を生成する事から構造が明らかとなった。

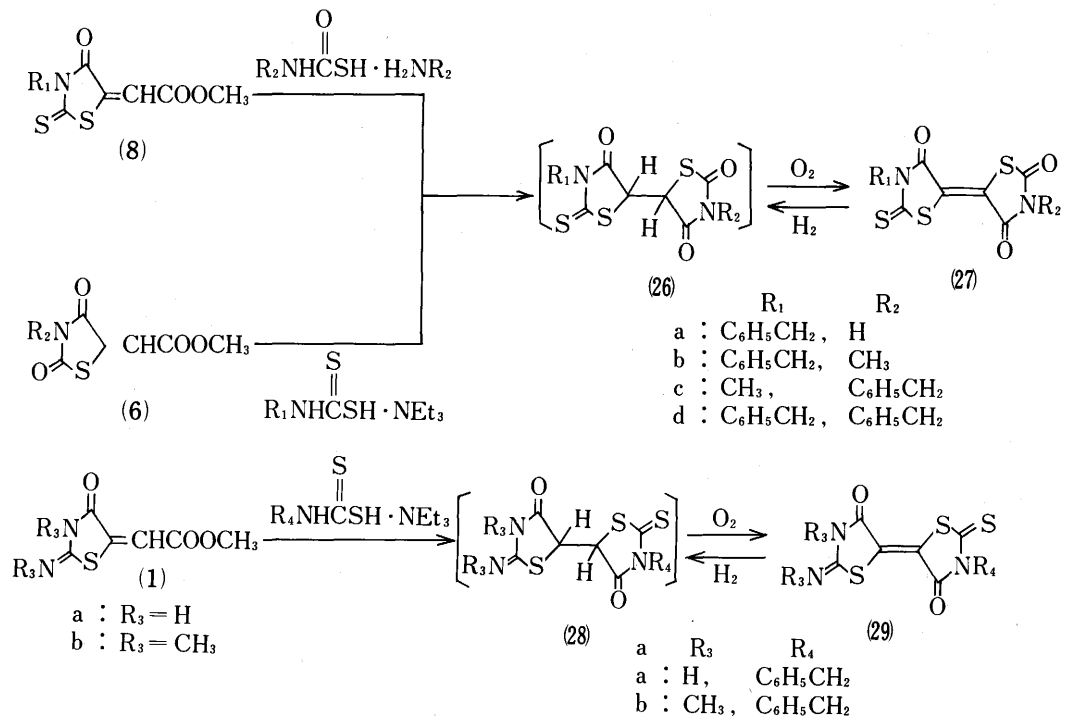
## § 2 2-Thioxo-4-oxo-thiazolidine-Δ<sup>5,α</sup>-acetic acid 誘導体 (1, 6, 8) の反応について

### 2-1) Dithiocarbamate 類および thiolcarbamate 類との反応

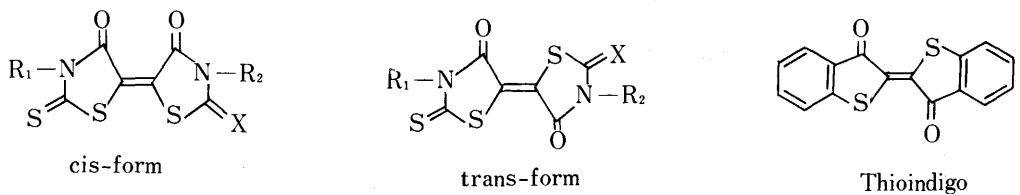
化合物(8)の exo-double bond が活性であることを1-3)で明らかにしたが、さらに(1)および(6)と dithiocarbamate 類との反応により(29)および(27)を得ることが出来た。(27)および(29)は、各々(26)および(28)の空気酸化によって生成したと推定されるが、事実(27)および(29)の Zn/AcOH 還元にて合成した(26)および(28)は acetone 中触媒量の NEt<sub>3</sub> を加えて放置すると(27)および(29)に酸化される。

また(27)は(8)と thiolcarbamate 類との反応によっても得られた。しかし(1)および(6)は thiolcarbamate 類と methanol 中加熱しても反応しなかった。

Δ<sup>5,5'</sup>-bi-4-thiazolidone 誘導体 (18, 27 および 29) には下図の如く二種類の幾何異性体が可能であるが、CHCl<sub>3</sub> 中の IR スペクトルで光異性化の現象がみられることから、いずれも trans-form をとって



いると推定される。即ち(18)では  $CHCl_3$  中 IR スペクトルでカルボニル基の吸収が  $1700cm^{-1}$  にあるが、白熱電球にて照射すると  $1700cm^{-1}$  の吸収強度が減少し、新たに  $1750cm^{-1}$  に吸収が現われる。 $1750cm^{-1}$  の吸収は  $CHCl_3$  溶液を放置するとほとんど消失し  $1700cm^{-1}$  の吸収のみとなる。この様な IR スペクトルの変化は構造類似の thioindigo についても報告されて居り、安定な trans-form が照射によって cis-form に変化するためであるとされている。同様の現象が(27)および(29)についても見られる。

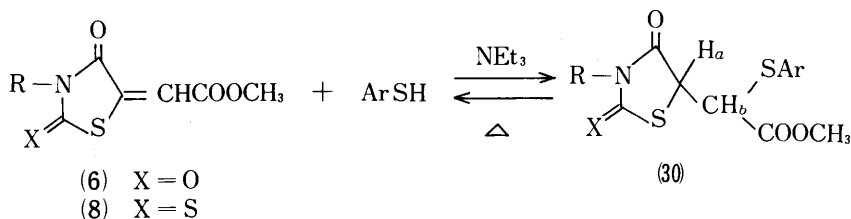


(18)  $X=S$  ; (27)  $X=O$  ; (29)  $X=NR_2$

### 2-2) Thiol 類との反応

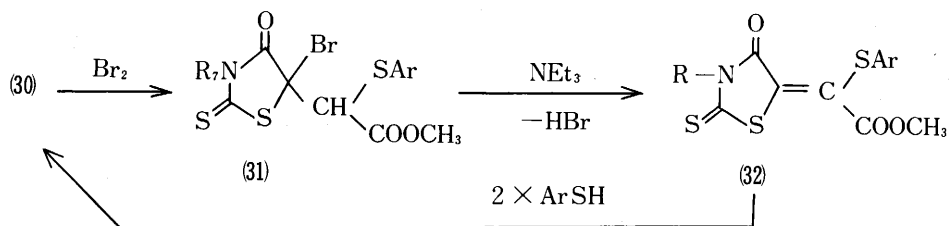
(6)および(8)は  $NEt_3$  の存在下 thiol 類と反応し  $\alpha$ -位への付加生成物(30)を生成する。(30)の構造は NMR スペクトルにて  $J_{H\alpha H\beta}$  が  $4.0 cps$  と小さい値を示すことから、 $HaHb$  が vicinal であると推定し決定した。

体加体(30)は融点以上に加熱するか acetone などに溶かすと容易に解離し(6)および(8)を再生する。



(30)はBr 化後 NEt<sub>3</sub> で脱 HBr すると(32)が得られる。(32)にさらに thiol 類を反応させると付加体は生成せず(32)の還元により(30)が生成した。

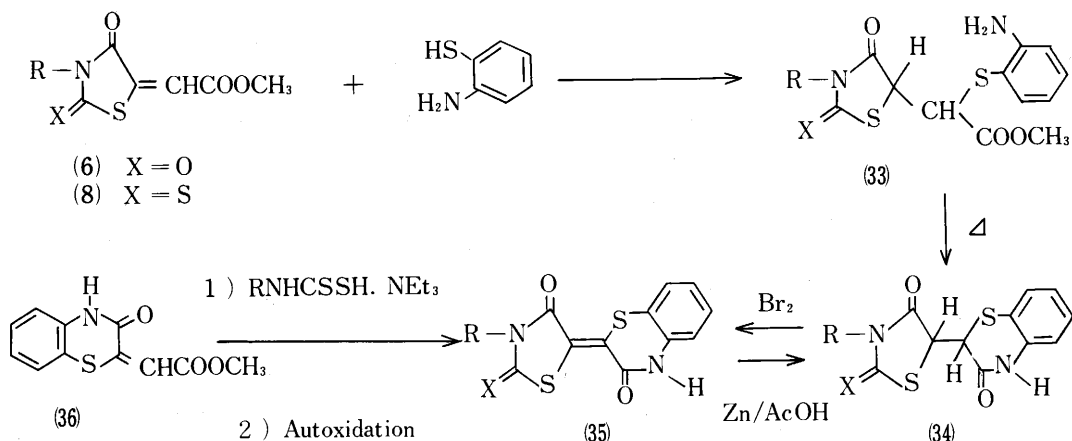
(32)は光照射により IR スペクトルでカルボニル基の吸収が短波長シフトした幾何異性体を生成することから下図の如く trans-form をとっていると推定される。



### 2-3) o-Aminobenzenethiol との反応

(6)および(8)は NEt<sub>3</sub> の存在下 o-aminobenzenethiol と反応し、付加体(33)を生成するが、(33)は加熱により閉環反応をおこし(34)を生成する。(33)および(34)は NMR スペクトルで J<sub>H<sub>a</sub>H<sub>b</sub></sub> が 3.5~5.0 cps の値を示すことからその構造が証明される。

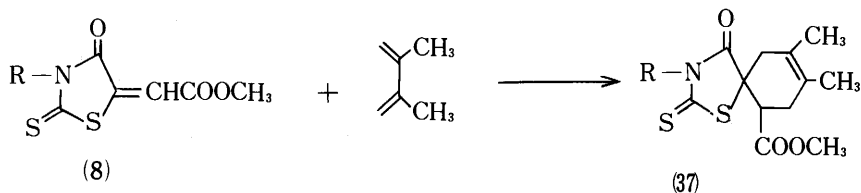
(34)は空気酸化(X=S のときのみ)あるいは Br<sub>2</sub> との反応で(35)を生成する。(35)は別途に(36)に dithio-carbamate 類を反応させることによって得られた。(35)は IR スペクトルの検討にもとづき、(18)と同様の光異性化を行なうことが明らかになったので図示した様な trans-form をとっていると推定される。



## 2-4) 2,3-Dimethylbutadiene との反応

(8)の側鎖の二重結合の dienophile としての活性をみるため2,3-dimethylbutadiene との反応を検討した。

両者を乾燥 dioxane 中約16時間加熱することにより1 : 1 の付加体(37)を得ることが出来た。



### 結 論

- 1) DMAD とチオ炭酸誘導体( $\text{HS}-\overset{\text{X}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}'$ ;  $\text{X}=\text{NR}', \text{O}, \text{S}$ )との反応では、三重結合に対するSの求核付加後、閉環反応によりthiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetic acid 誘導体が生成することを明らかにした。
- 2) DMAD と過剰の dithiocarbamate 類との反応では、最初生成した2-thioxo-4-oxo-thiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetate 類がさらに dithiocarbamate 類と容易に反応し  $\Delta^{5,5'}$ -bi-2-thioxo-4-thiazolidone 類が生成することを明らかにした。
- 3) 4,5-dicyano-2-oxo-1,3-dithiole, 2,3-dicyano-5,6-dihydro-1,4-dithiine および bis(alkylthio) maleonitrile と dithiocarbamate 類との反応では thiol 残基の脱離をともなう付加閉環反応により5,5'-bi-2-thioxo-4-aminothiazoline 類が生成することを明らかにした。
- 4) 2-Thioxo(oxo or imino)-4-oxo-thiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetate 類の側鎖の二重結合に対する dithiocarbamate 類, thiocarbamate 類, thiol 類, 2,3-dimethylbutadiene などの付加反応について検討し種々の付加反応生成物を得た。さらに側鎖二重結合の活性は  $\text{X}=\text{S} > \text{O} > \text{NR}'$  の順に低下することを明らかにした。

### 論文の審査結果の要旨

本論文はチオ炭酸誘導体とアセチレンジカルボン酸メチル(DMAD)との反応を詳細に研究したもので、

- 1) チオ炭酸誘導体とDMADとの反応で得られる成績体の構造に関して、従来、文献に混乱がみられていたが、この成績体がthiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetic acid 誘導体であることを決定し、また
- 2) 2-thioxo-4-oxothiazolidine- $\Delta^{5,\alpha}$ -acetic acid 誘導体の一般合成法を確立し、その反応性を明らかにした。

以上の研究は合成化学に寄与するところ大で、学位論文に値するものと認める。