

Title	N, N-Dibromosulfonamide類のOlefinに対する付加反応に関する研究
Author(s)	寺内, 弘実
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31751
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	寺 内 弘 実
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 6 4 5 号
学位授与の日付	昭和 51 年 4 月 5 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	N,N-Dibromosulfonamide類のOlefinに対する付加反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 吉岡 一郎 教授 池原 森男 教授 榎井雅一郎

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

N-haloamideのうち、N-bromosuccinimide (NBS) は、特に allyl 位臭素置換反応 (Wohl-Ziegler 反応) の試薬として古くから知られている。^{1,2)}

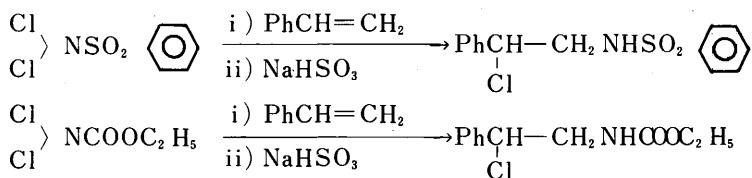
一方 N-haloamide 類の別種の反応に olefin への付加反応があるが、最近に至るまで Kharaseh の報告その他 2~3 の例^{*P 32)} が見られるにすぎなかった。³⁾

すなわち、Kharasch⁴⁾ は、1939年 N, N-dibromo-p-toluenesulfonamide の styrene への付加反応を報告している。

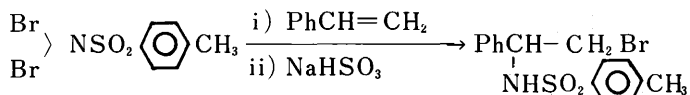
著者は、N-haloamide の反応のうち、この付加反応に興味をもち、さらに付加の成積体が aziridine や β -置換アミンの合成に有用な中間体と考えられることに着目して本研究を開始した。

まず N, N-dibromobenzenesulfonamide (DBBS), N, N-dichlorobenzenesulfonamide (DCBS) を合成し、これと alkene 類との反応をおこなわせると、予想通り、付加生成物を得た。これとともに、副生成物をも精査し、さらに付加のメカニズムについて考察を加えた。

このような付加反応については著者の報告につづいて Theilacker ら⁵⁾ が、DBBS の cyclohexene への付加反応を報告している。その後 Daniher らは、⁶⁾ Styrene などに対する DCBS の付加反応をおこなない、anti-Markownikoff 型に付加した生成物を与えることを報告しているし、Foglia ら⁷⁾ も N, N-dichlorourethan (DCU) が、styrene などに付加して、1:1 モル比で anti-Markownikoff 型に付加した生成物を与えることを報告している。^{**P 32)} (Table 1)



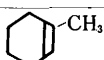
興味あることに、Kharaschら⁴⁾によれば、N,N-dibromo-p-toluenesulfonamideは、styreneに対し、上の例と反対にMarkownikoff型に付加すると報告している。(Table 1)。



そこで著者は、このN,N-dibromosulfonamideのstyreneへの特異な付加が一般的に非対称オレフィンにも拡張できるならば、これを利用してDCBS, DCUとは逆の配向性をもつβ-haloamideの合成が可能となるであろうと考え非対称オレフィンに対する付加反応を、DCBS, DCUの反応性と比較した結果をTable 1に示す。これから明らかなようにDBBSは、DCUとは全く逆の配向性を示す。

これに対し、DCBSは、オレフィンの種類によっては、Markownikoff型の付加生成物を副生することがある。これらの付加反応のメカニズムに関しては、DCUは、ラジカル付加を行なうとされているが、⁷⁾ DBBSについては、未だ明らかでなく、今後検討すべき興味ある問題と考えられる。

Table 1

Asymmetric Olefins	Ratios of Adducts		
	DCU ⁷⁾ A : M	DCBS ⁶⁾ A : M	DBBS A : M
PhCH=CH ₂	100 : 0	100 : 0	0 : 100 ⁴⁾
(CH ₃) ₂ CH-CH=CH ₂ CH ₃	100 : 0	—	0 : 100
(CH ₃) ₂ C=CH=CH ₂	100 : 0	—	—
(C ₆ H ₅) ₂ C=CHCH ₂ CH ₃	—	—	0 : 100
	—	—	0 : 100
CH ₃ CH=CH ₂	100 : 0	88 : 15	—

A: anti-Markownikoff Adduct M: Markownikoff adduct

*) 1958年 Shelton¹¹⁾らが低収率ながらNBSのdihydropyranへの付加反応が4位臭素置換反応と併発すること、Zalkowらがbicyclo [2.2.1]-5-heptene-2,3-dicarboxylic anhydrideへNBSが付加すること、¹²⁾ norbornyleneへのN,N-dibromobenzenesulfonamideの異常付加¹³⁾を報告している。

**) 活性ハロゲンをもつN,N-dihaloamideの付加において、陽性のハロゲン原子がHXの親電子付加におけるプロトンの付加と同じ炭素に結合する場合をMarkownikoff型付加とし、逆の場合をanti-Markownikoff型とした。

本論文では、著者はこのような、DBBSの付加の特徴を β -置換アミンの合成に応用することを目的とし、スルホニル基がより緩和な条件で脱離しやすいbenzyl groupをもつ付加体を得るために、N,N-dibromobenzylsulfonamideを、またその付加体が容易に加水分解されると期待されるN,N-dibromo-*o*-carbomethoxybenzenesulfonamideを合成し、その付加反応が、やはり、Markownikoff型であることを再確認し、付加体からのスルホニル基の除去の方法を検討した。

以下に著者の行なったN,N-dibromosulfonamide類のolefinに対する付加反応と、そのアミン類合成への応用に関する研究を詳述する。

1) CycloalkeneとN,N-Dihalobenzenesulfonamideの付加反応

DCBS, DBBSは無極性溶媒中、cyclohexene, cyclopenteneに付加して、1:1モル比の付加生成物として、それぞれ(2), (3), (8)を与えることを見出した (Scheme 1, 2)。

これらの付加生成物では、DBBSにあった2個の臭素原子のうち付加にあずからない臭素原子も、後述するようにアミド窒素から脱離しNHとなっている。

このNHの水素原子のsourceも明らかでなかった。そこであらためて、(1)を合成し、これをcyclohexeneと反応させたところ、(2b)と共に(4b), (5), (6), (7)を生成したことからDBBSのcyclohexeneへの付加反応は、2段階、すなわち、

1 付加反応によるNBr中間体(1)の生成

2) NBr中間体のアルケンへの臭素付加と別のアルケンの脱水素を経て進行することがわかった (Scheme 3)。

2) ギ酸中 α, β -不飽和カルボン酸エステルとDBBSの付加反応


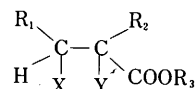
DBBSやDCUは、 α, β -不飽和カルボン酸エステルにも付加するが、*1これがイオンの付加であるならば中間体プロモニウムイオンに $\text{XN}^{\ominus}\text{SO}_2$  が攻撃したと考えられる。そこでギ酸中では、

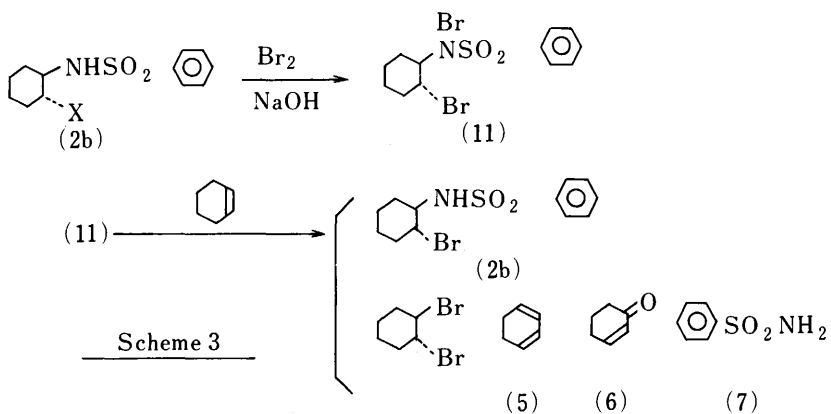
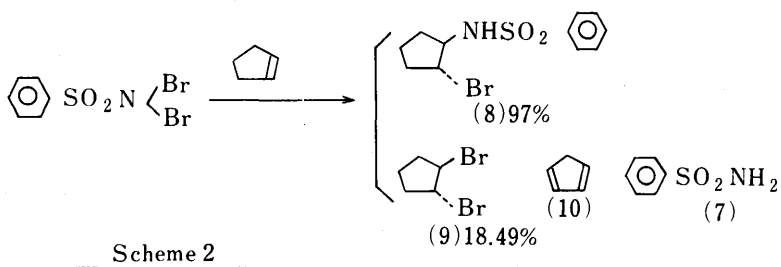
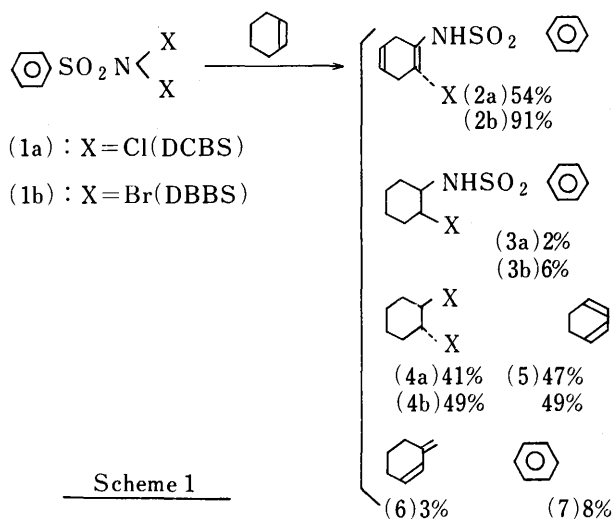
Table 2. Reaction products of α, β -unsaturated Esters with DBBS and Formic Acid



Unsaturated ester	Product No.	Product					bp $^{\circ}\text{C}$ (mmHg) or (mp $^{\circ}\text{C}$)	Yield %
		R ₁	R ₂	R ₃	X	Y		
CH ₂ =CH-COOCH ₃	(12)	H	H	CH ₃	OCHO	Br	77-79(5)	72.5
CH ₃ -CH=CH-COOC ₂ H ₅ (trans)	(13)	CH ₃	H	C ₂ H ₅	OCHO	Br	95-98(7)	80
C ₆ H ₅ -CH=CH-COOC ₂ H ₅ (trans)	(14)	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	OCHO	Br	155-156(5)	90
CH ₃ -CH=C(CH ₃)COOCH ₃ (trans)	(15)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCHO	Br	80-81(7)	77
CH ₂ =C(CH ₃)COOCH ₃	(16)	H	CH ₃	CH ₃	OCHO	Br	74-76(5)	85
	(17)	H	CH ₃	CH ₃	Br	OCHO		
CH ₂ =C(C ₆ H ₅)COOCH ₃	(18)	H	C ₆ H ₅	CH ₃	Br	OCHO	135-138(4) (mp 45-46)	69.5

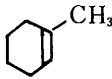
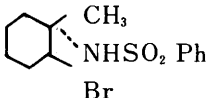
*1) § 3

*2) DBBSは、ギ酸中アルケンと反応させると bromoformyloxy体を与えることは上農らにより報告されている。(Chem. Pharm. Bull. 20, 2707 (1972)).



Yields were calculated from 1.

Table 3

Unsaturated Compound	Addition Product	Yield (%)
		35 (19)
$\text{CH}_3 \rangle \text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3 \rangle \text{CHC}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2 \text{Br}$ NH SO ₂ Ph	16 (20)
$\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{CH}(\text{Br})-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH} \\ \text{SO}_2 \text{ Ph} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	22 (21)
$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{COOCH}_3$	$\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{Br})-\text{COOCH}_3$ NH SO ₂ Ph	59 (22)
	$\text{CH}_3 \text{OCOC}(\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2)$ Br CH ₃ CH ₃ OCOC(—CH ₂) Br	NSO ₂ Ph (23)
$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$	$\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{Br})\text{COOCH}_3$ NH SO ₂ P	69 (24)
	$\text{CH}_3 \text{OCOC}(\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{HCH}_2)$ Br CH ₃ OCOC(—CH ₂) Br	NSO ₂ Ph (25)
$\text{CH}_3 \text{CH}=\text{CHCOOCH}_3$ (trans)	$\text{CH}_3 \overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{Br})-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_3$ NH SO ₂ Ph (erythro)	30 (26)
	$\text{CH}_3 \overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{Br})-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_3$ NH SO ₂ Ph	3 (27)

Yields were calculated from DBBS.

ギ酸が競争的に求核試薬として働くかどうかを検討した。^{*2}

DBBSはギ酸中、 α, β -不飽和カルボン酸エステルと反応させると bromo-formyloxylation を起こすことが判った。この反応により、 α -halo-3-formyloxycarboxylic acid ester が従来の方法⁸⁾ に比べて容易に好収量で得られた (Table 2)。

またDBBSの代りに Br₂ を用いて同条件下で比較したところこの β -bromoformyloxylation は起らず単なるブロム付加が起ったにすぎなかった。

3) 非対称アルケンとDBBSの付加反応

DBBSがstyrene⁴⁾以外の非対称アルケンに対しても、Markownikoff型に付加したβ-bromobenzenesulfonamideを与えることを明らかにし、反応の一般性を確立した。

緒言にも述べた通りDBBSは、DCBS、DCUとは明らかに付加の配向性が異なり、現在までのところN,N-dibromosulfonamideに特異的であると考えられる。

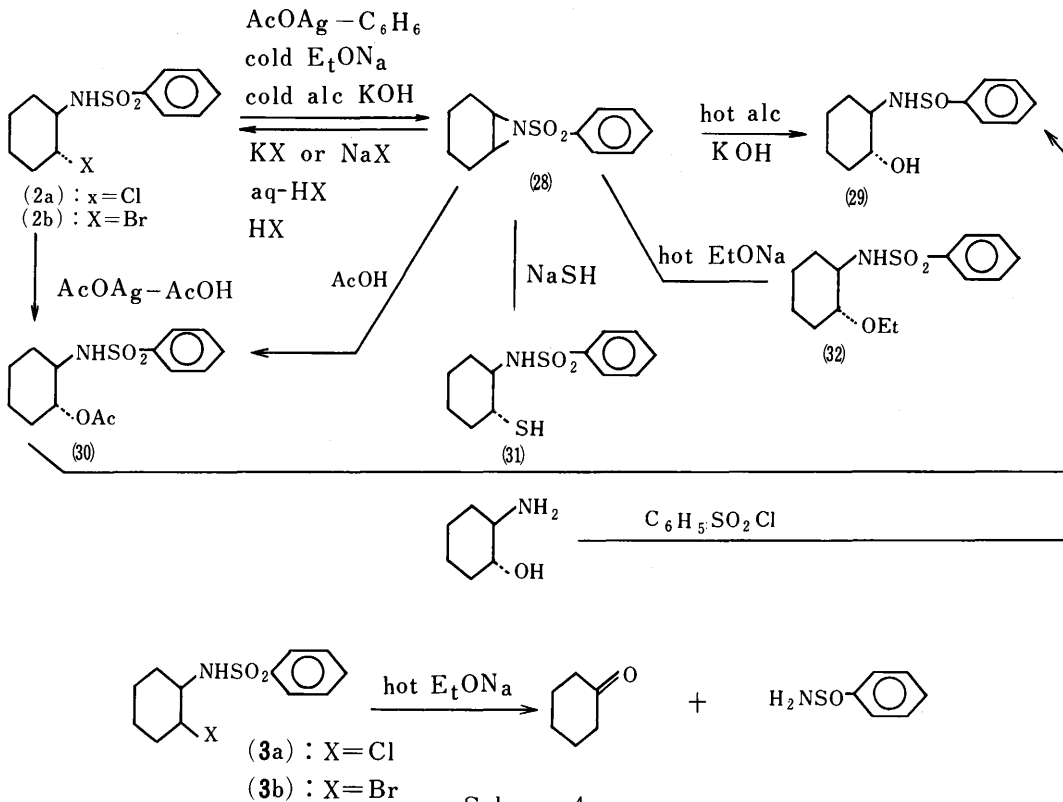
またDBBSは、α,β-不飽和カルボン酸エステルに対しては、主生成物として、DCUと同じ配向性のα-bromo-β-benzenesulfonamideを与えるが基質によっては、(23)、(25)のようなbis付加体、および配向性の異なる(27)がそれぞれ低収率ながら得られた (Table 3)。

4) Aziridine (28)を経て数種のβ-置換スルホンアミドの合成

DBBSのolefinへの付加生成物は、塩基の存在下で容易にaziridineを与え、これを用いて、種々のβ-置換スルホンアミドが合成できる。(Scheme 4)。

そこでDBBSとcyclohexeneの反応成績体であるtrans付加体(2)より、aziridine (28)に導き求核試薬でこれを開環することにより高収率で数種のβ-置換スルホンアミドに導くことができた。(Scheme 4)。

(2)のcis-isomer (3)はaziridineに閉環しなかった。

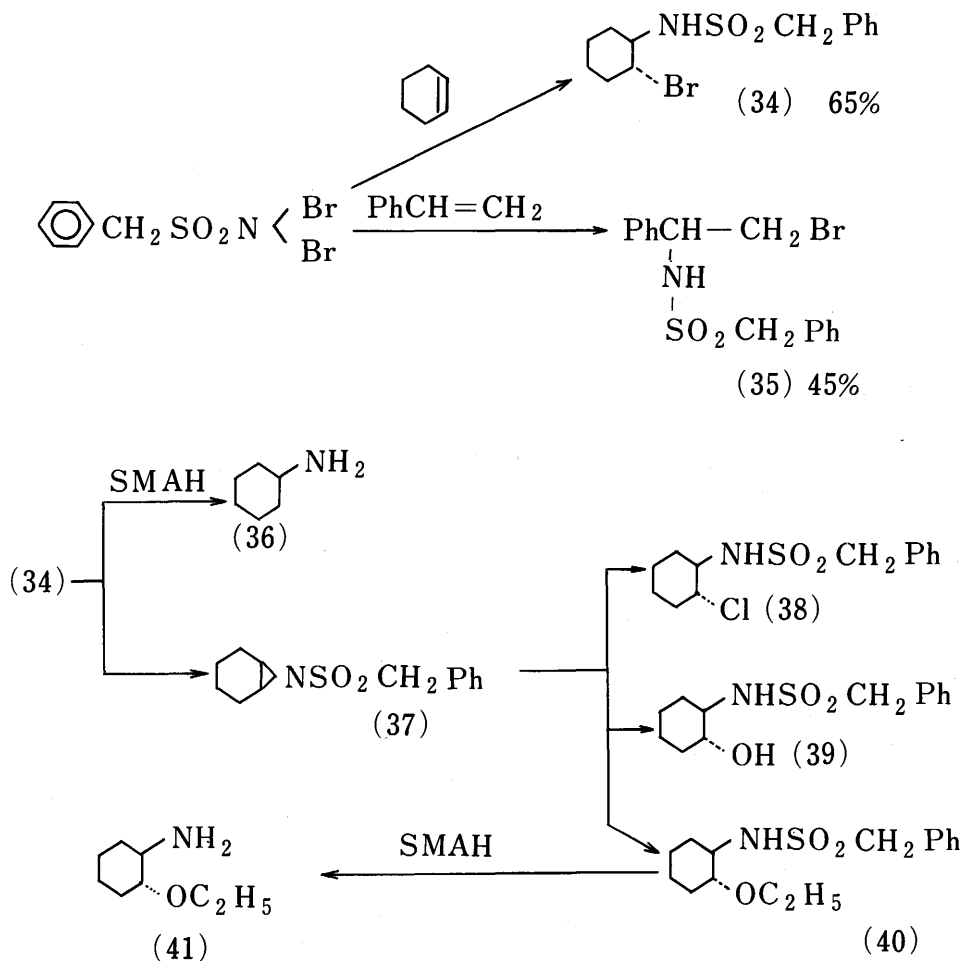


Scheme 4

5) Cyclohexene, StyreneとN,N-Dibromobenzylsulfonamideの付加反応及び付加生成物より Sulfonyl groupの除去

以上のようにDBBSを用い付加の配向性を確立しさらに付加体からβ-置換スルホンアミドが容易に導かれることを明らかにしたのでβ-置換アミンの簡易な合成法を確立するため sulfonyl groupの除去の条件を検討した。これには、より除去されやすいとされている benzyl基を選んだ。

N,N-dibromobenzylsulfonamide (33)は cyclohexene, Styreneと反応し、DBBSと同様1:1モル比の付加体(34), (35)を与えた。(Scheme 5).



Scheme 5

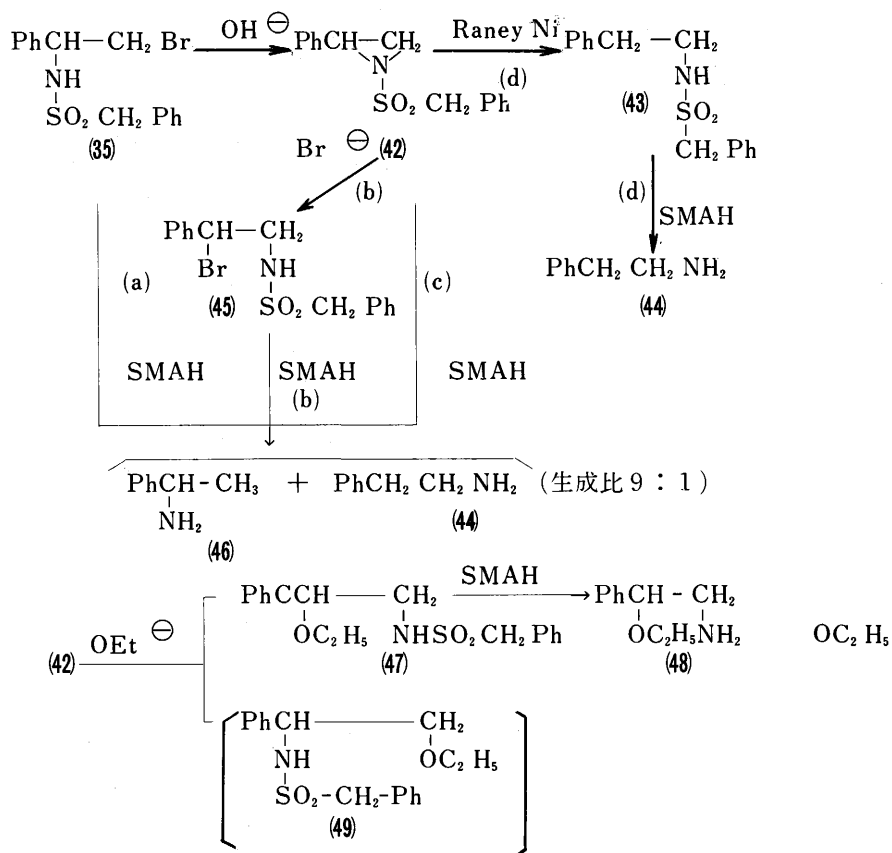
また aziridine(37), (42)を経て数種のβ-bromosulfonamide類を合成し、これらの付加生成物から sodium dihydro-bis (2-methoxyethoxy)-aluminate (SMAH)^{*9)} とベンゼン中還流することにより、sulfonyl groupを除去し、β-置換アミンを得た。

(42)をラネーニッケルで還元的に開環した(43)を SMAHで還元することにより、2-phenethylamine(44)が、(35), (42), (45)を直接 SMAHで還元することにより主として、1-phenethylamine(46)が得られ10%の

*) Goldら⁹⁾は、Sulfonyl groupを除去する目的で、sodium dihydro-bis (2-methoxy)-aluminate (SMAH)を還元剤として用いている。

を副生した。

すなわち、付加生成物(35)を出発物質として、コース(a), (b), (c)を経るならば amine(46)が、コース(d)を経るならば amine(44)が得られた。(Scheme 6)。



Scheme 6

6) Cyclohexene, Styrene と N, N-Dibromo-o-carbomethoxybenzenesulfonamide の付加反応および付加生成物より Sulfonyl group の除去

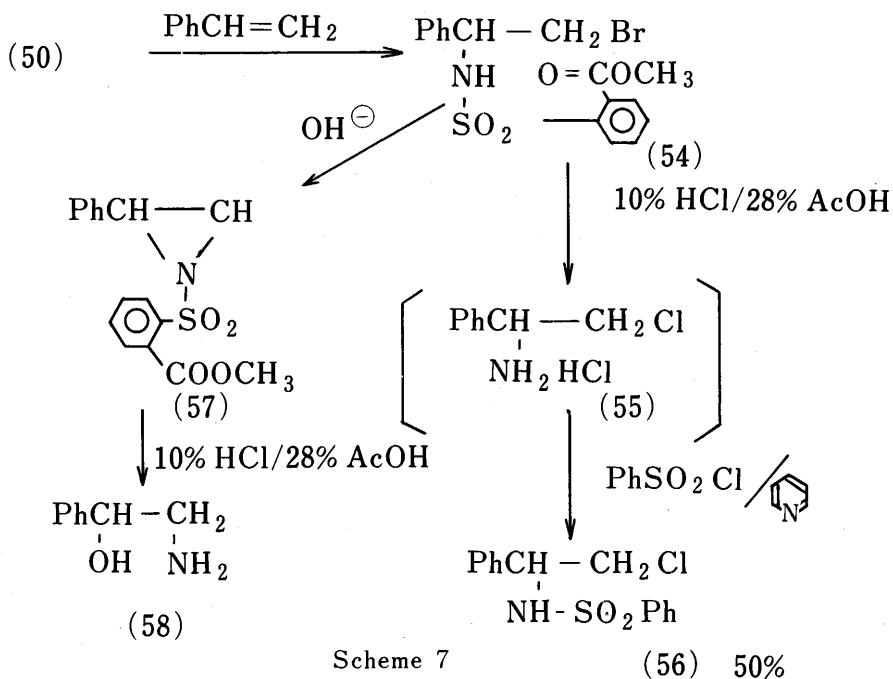
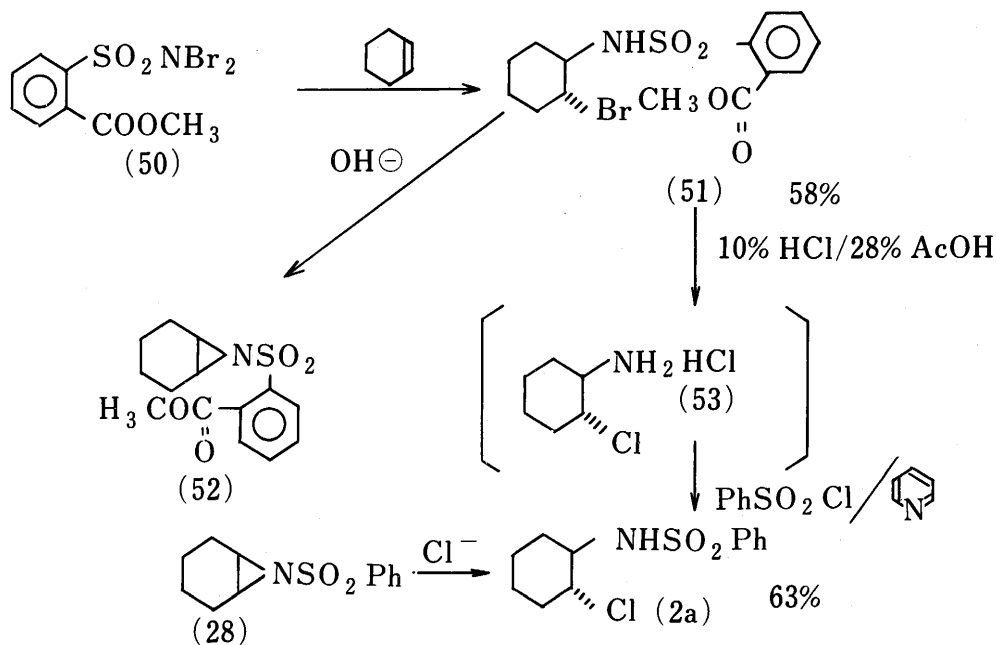
§ 5 の脱スルホニル反応は、アルカリの条件下で行なうため付加生成物、 β -bromosulfonamide は、aziridine を生成する。そのため、ハロゲンが脱離し、また生成した amine の amino 基は、出発物質の sulfonamide 基の位置とは変る場合がある。

そこで酸性の緩和な条件下で、スルホニル基を除去すれば、ハロゲンの脱離を伴うことなく、さらにまたハロゲンと amino group の配向性を変えることなく β -haloamine を合成できるのではないかと考えた。

Wagenaar ら¹⁰⁾ は、N-methyl-N-phenyl-o-carboxybenzenesulfonamide の hydrolysis がオルト位の carboxyl group により促進されることを報告している。著者は、このことに着目し、N, N-dibromo-o-carbomethoxybenzenesulfonamide を合成し、これが、DBBS 同様 cyclohexene, styrene に対し、付加反応を行なうことを確認し、付加体の加水分解条件を検討し、緩和な条件下で β -

haloamineへ誘導できる routeを開発した。

また(51), (54)の加水分解により, (2a), (56)を得る過程で halogeneがBrからClに変換する。この経過については, 中間体として aziridine を経ていない— amino group はもとの amide の位置にある— ことを(54), (57)の hydrolysis の比較により実験的に証明し, この halogene 置換を伴う hydrolysis のメカニズムについて考察した (Scheme 7)。



Scheme 7

(56) 50%

結 論

N, N-Dibromosulfonamide類のオレフィンに対する付加反応を検討し、さらに付加生成物より β -置換アミンの新しい合成法を確立するため、スルホニル基の脱離法を検討した。すなわち、

1. N, N-Dibromobenzenesulfonamide (DBBS) および N, N-Dichlorobenzenesulfonamide (DCBS) のオレフィンへの付加反応、特に DBBS と cyclohexene との反応において、副生成物を精査するとともに、中間体の存在を明らかにし、付加のメカニズムについて考察を加えた。
2. N, N-Dibromosulfonamide 類は、非対称オレフィンに付加する場合、Dichlorourethan (DCU), DCBS とは異なり、Markownikoff 型に付加する反応の一般性を確立した。
3. N, N-Dihalosulfonamide 類とオレフィンとの付加生成物は、収率よく aziridine 体に誘導でき、この aziridine 体を求核試薬と反応させることにより、好収率で β -置換スルホンアミドが得られることを示した。
4. N, N-Dibromobenzylsulfonamide も DBBS と同様、Markownikoff 型の付加をおこなうことを明らかにし、この付加体から還元法を選択することにより、アミノ基の位置を異にするアミンが得られることを示した。
5. さらに N, N-Dibromo-o-carbomethoxybenzenesulfonamide を用い、その付加体の加水分解により、もとの付加体と同じ位置に窒素原子をもつ β -ハロアミンが得られることを見出した。

引用文献

- 1) A. Wohl, Ber., **52**, 51 (1919).
- 2) K. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, Ann., **551**, 80 (1942).
- 3) 竹村庄司, 化学, **26**, 241 (1971).
- 4) M. S. Kharasch, H. Priestley, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3425 (1939).
- 5) W. Theilacker, H. Wessel, Ann., **703**, 34 (1967).
- 6) a) F. A. Daniher, P. E. Butler, J. Org. Chem., **33**, 4336 (1968); b) F. A. Daniher, M. T. Melchiov, P. E. Butler, Chem. Comm., 931 (1968).
- 7) T. A. Foglia, D. Swern, J. Org. Chem., **31**, 3625 (1966); **32**, 75 (1967); **33**, 766 (1968).
- 8) a) F. Boerwinkle, A. Hassner, Tetrahedron Letters, **1968**, 3921; b) D. R. Dalton, R. C. Smith, Jr., D. G. Jones, Tetrahedron, **26**, 575 (1970). c) E. Schmidt, R. Schumacher, R. Asmus, Ber., **56**, 1240 (1923); d) K. Morita, S. Noguchi, H. Kono, T. Miki, Chem. Pharm. Bull., **11**, 90 (1963); e) T. R. Carrington, S. Eardley, J. Elks, G. F. H. Green, G. I. Gregory, A. G. Long, J. C. P. Sly, J. Chem. Soc., **1961**, 4560.
- 9) E. H. Gold, E. Babad, J. Org. Chem., **37**, 2208 (1972).
- 10) A. Wagenaar, A. J. Kirby, J. B. F. N. Engberts, Tetrahedron Letters, 3735 (1974).
- 11) J. R. Shelton, C. Cialdella, J. Org. Chem., **23**, 1128 (1958).
- 12) L. H. Zalkow, C. D. Kennedy, J. Org. Chem., **29**, 1290 (1964).
- 13) A. C. Oelshlager, L. H. Zalkow, Tetrahedron Letters, 2663 (1964); A. C. Oelshlager,

L. H. Zalkow, C. D. Kennedy, J. Org. Chem., **31**, 1682 (1966).

主論文

- 1) Y. Ueno, S. Takemura, Y. Ando, H. Terauchi, Chem. Pharm. Bull., **13**, 1369 (1965).
- 2) Y. Ueno, S. Takemura, Y. Ando, H. Terauchi, Chem. Pharm. Bull., **15**, 1193 (1967).
- 3) Y. Ueno, S. Takemura, Y. Ando, H. Terauchi, Chem. Pharm. Bull., **15**, 1198 (1967).
- 4) S. Takemura, H. Terauchi, Y. Ando, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **15**, 1328 (1967).
- 5) Y. Ueno, A. Yamasaki, H. Terauchi, S. Takemura, Chem. Pharm. Bull., **22**, 1646 (1974).
- 6) H. Terauchi, A. Yamasaki, S. Takemura, Chem. Pharm. Bull., **23**, 3162 (1975).
- 7) S. Takemura, H. Terauchi, Y. Ando, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **15**, 1322 (1967).
- 8) H. Terauchi, S. Takemura, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **23**, 640 (1975).
- 9) H. Terauchi, S. Takemura, Chem. Pharm. Bull., **23**, 2410 (1975).

参考論文

- 1) S. Takemura, Y. Ando, H. Terauchi, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **15**, 1331 (1967).
- 2) S. Takemura, H. Terauchi, Y. Kamiya, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **17**, 523 (1969).
- 3) H. Terauchi, S. Takemura, Y. Kamiya, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **18**, 213 (1970).
- 4) H. Terauchi, T. Irino, S. Takemura, Chem. Pharm. Bull., **20**, 1821 (1972).
- 5) H. Terauchi, S. Takemura, Y. Ueno, Chem. Pharm. Bull., **20**, 2477 (1972).

論文の審査結果の要旨

本論文はN, N-dibromosulfonamideとオレフィンとの反応を詳細に研究したもので、この反応でN, N-dibromosulfonamideがオレフィンにMarkownikoff型に付加した β -bromosulfonamideを与えること、さらに、この成績体よりaziridine, β -bromoamine及びそれらの誘導体を容易に合成できることなどを明らかにし、N, N-dibromosulfonamideがオレフィンに対する有用な試薬であることを示した。合成化学に寄与するところ大で学位論文に価するものと認める。