

| | |
|--------------|---|
| Title | 新合成試薬, トリフェニルホスフィン-チオシアノーゲンに関する研究 |
| Author(s) | 川崎, 知己 |
| Citation | 大阪大学, 1979, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/32233 |
| 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/>

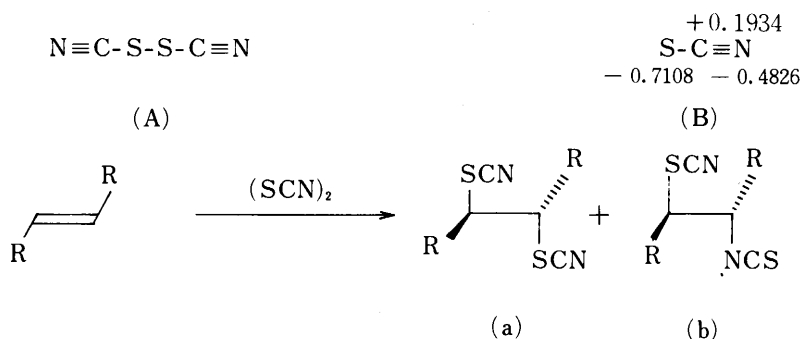
Osaka University

| | |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | 川 崎 知 己 |
| 学位の種類 | 薬 学 博 士 |
| 学位記番号 | 第 4 5 8 6 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 54 年 3 月 24 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 | 新合成試薬, トリフェニルホスフィン-チオシアノーゲン に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 枅井雅一郎 教授 池原 森男 教授 北川 勲 |

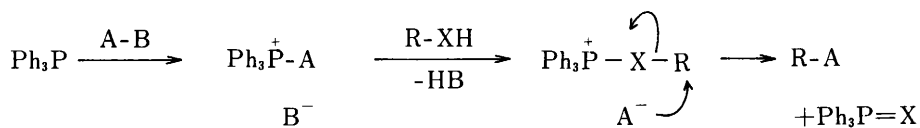
論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

チオシアノーゲン, $(\text{SCN})_2$ は, (A)の構造を有し, ハロゲン類と極めて類似の反応性を示す興味ある試薬であることが知られている。例えば, $(\text{SCN})_2$ がオレフィン類と反応し, 次の反応式で示す様に, トランス付加体(a) (b)を与え, この際に (b)の生成することは, $^{\circ}\text{SCN}$ が(B)の原子電荷で示した様なアンビデント性を有するためと理解されている。



一方、最近、トリフェニルホスフィン(Ph_3P)とハロゲン、ポリハロアルカン、ハロアミド、ジスルフィド、アゾジカルボキシレートなどを組み合わせ用いられる4価のリン試薬は、反応基質に対し高い反応活性を示し、反応を、緩和な条件で収率良くおこなう優れた合成試薬になることが、明らかにされてきた。



A-B ; halogens, polyhalides, N-haloamides disulfides, azodicarboxylates etc.

X ; O, N, C etc.

著者は、 $(\text{SCN})_2$ が興味ある試薬である点と、4価のリン試薬を用いる反応が緩和な条件で収率良く進行するという点に着目し、 $(\text{SCN})_2$ と Ph_3P を用いて新合成試薬トリフェニルホスフィン-チオシアノーゲン(TPPT)を調製しこれを用いた合成的に価値のある新しい反応を開発するとともに、この試薬(TPPT)の反応性を明らかにする目的で本研究をおこなった。

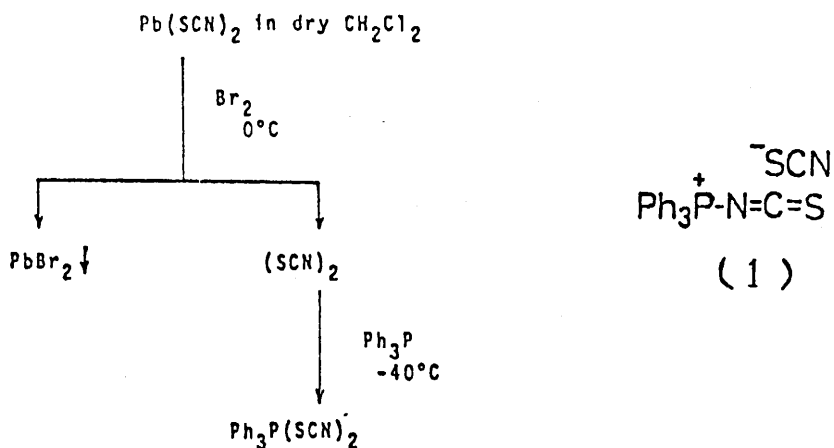
その結果、以下に示した様な興味ある知見を得ることができた。

本 論

1) トリフェニルホスフィン-チオシアノーゲン(TPPT)の調製

新しい合成試薬、トリフェニルホスフィン-チオシアノーゲン(TPPT)*¹は無水 CH_2Cl_2 中、 -40°C で $(\text{SCN})_2$ と Ph_3P を反応させるだけで容易に澄明な淡黄色の溶液として定量的に得られた。

TPPTは、熱や湿気に対し不安定であるため、 -30°C 以下で窒素気流下無水溶媒中反応に用いた。



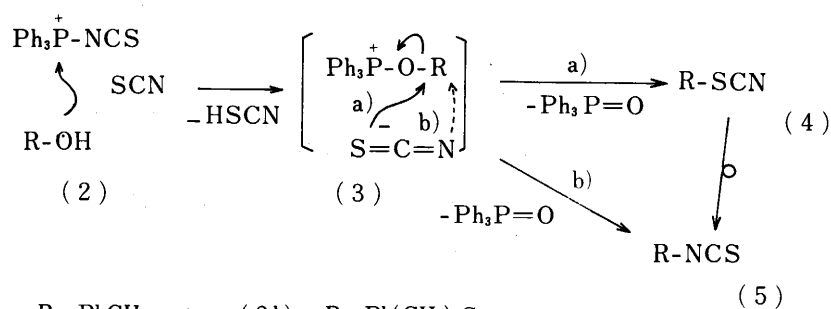
*1 以下、反応式中では、TPPTを $\text{Ph}_3\text{P}(\text{SCN})_2$ と表現する。

著者は、TPPTの構造が、後に述べるアミン類(p5)及び有機金属化合物との反応(p7)より、(1)の様のものであると推察した。このことは、最近、J. Burski 等により、TPPTの -30°C におけるIRと ^{31}P -NMRスペクトルにより確認された。

2) アルコール類のチオシアノ化、イソチオシアノ化反応

アルコール類(2)は容易にTPPTと反応し、収率良くチオシアネート類(4)、イソチオシアネート類(5)を与えることがわかった。即ち、一級アルコール類(2a)をTPPTと -40°C で反応するアルキルチオシアネート類(4a)が収率良く得られた。

一方、三級アルコール類(2b)では対応するイソチオシアネート類(5b)が生成し、二級アルコール(2c)の場合、対応するチオシアネート類(4c)と少量のイソチオシアネート類(5c)とが得られた。



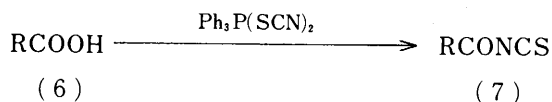
(2a); R=PhCH₂- etc (2b); R=Ph(CH₃)₂C- etc

(2c); R=c-C₅H₉- etc.

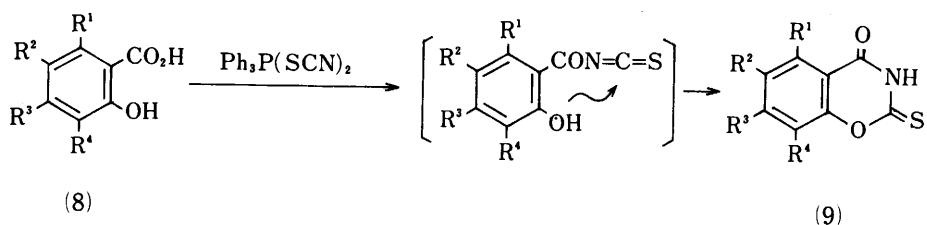
この反応は、アルコキシホスホニウム塩(3)を経由し進行したものと考えられる。一級アルコール(2a)の場合のチオシアネート(4a)の生成は、(3)への $^{\circ}\text{SCN}$ の攻撃により又、三級アルコール(2b)の場合のイソチオシアネート(5b)の生成は、一旦生成した不安定なチオシアネート(4b)の転位(route a)か又は(3)への $^{\circ}\text{NCS}$ の攻撃(route b)のいずれかで考えられるが、明らかではない。

3) カルボン酸類のイソチオシアノ化反応と2-チオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体の合成

三級アルコール(2b)との反応と同様、カルボン酸類(6)から対応するアシルイソチオシアネート類(7)が得られることがわかった。



次に、このカルボン酸(6)の直接のイソチオシアノ化反応をサリチル酸類(8a)及びその関連化合物(8b)に適用し、2-チオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンゾオキサジン-4-オン誘導体(9a)及びその関連化合物(9b)の優れた合成法を確立した。



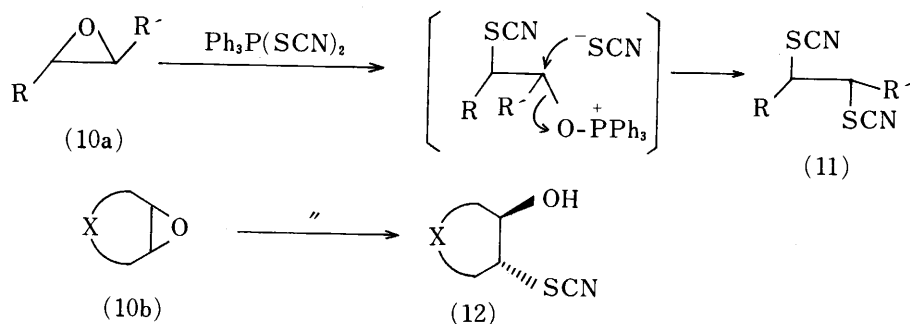
(8)

(8 a); R¹~R⁴=H, Cl, OH etc

(9)

(8 b); R¹~R⁴=CH=CH-CH=CH-

4) エポキシド類のチオシアノ化反応と α -チオシアナト- α, β -不飽和ケトン化合物の合成と反応
 アルコール (2), カルボン酸 (6) の他に, 活性な酸素官能基を有する化合物としてのエポキシド
 類 (10) は TPPT により環開裂され, チオシアノ化されることを明らかにした。即ち, 鎖状のエポキ
 シド (10a) から 1,2-ジチオアネート (11) が生成したが, 環状のエポキシド (10b) からは, 2-
 チオシアナトアルコール (12) が生成した。



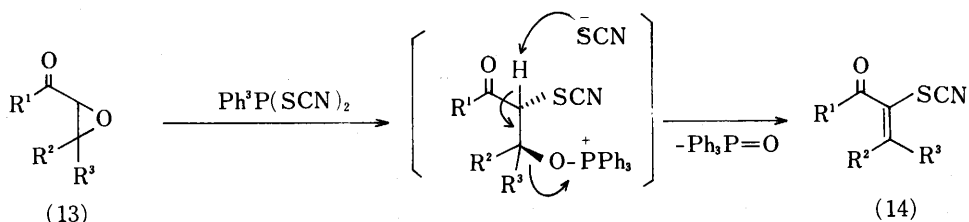
(10a)

(11)

(10b)

(12)

このエポキシ環開裂反応を, α, β -エポキシケトン類 (13) に, 適用したところ新規化合物である
 α -チオシアナト- α, β -不飽和ケトン化合物 (14) が, 一挙に収率良く得られた。



(13)

(14)

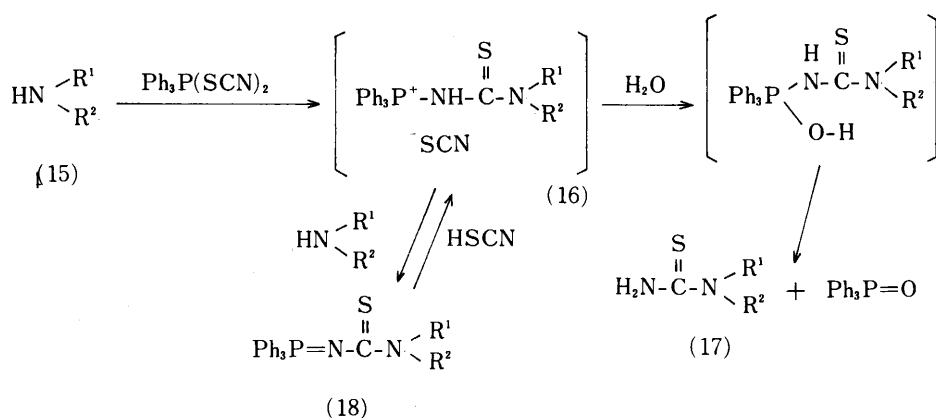
* 2 α -置換エノン類の合成法として α, β -エポキシケトン (13) と種々の求核 ($^-OR, ^-SR, NRR', ^-X, ^-CN$) と
 の反応が知られている。そこで著者は, α -チオシアナト- α, β -不飽和ケトン化合物 (14) の合成を目的として
 金属チオシアネートとの α, β -エポキシケトン (13) との反応をも検討したが, 満足のいく結果は得られな
 かった。

この (14) は、プソイドハライド、スルフェニルシアナイドとしての性質を持つチオシアノ基とエノン構造を同時に有する為有用な合成中間体になることが期待される。実際 MeLi, Me₂CuLi 及びアニリンとの反応を検討したところ、2,3-ジ置換カルボニル化合物及びS原子を含むヘテロ環の有用な合成中間体になることがわかった。

5) アミン類のチオカルバモイル化反応

アミン類 (15) は、上記の反応とは異なり、TPPT と反応しチオカルバモイルアミノホスホニウム塩 (16) を生じ、これが容易に加水分解されN-チオカルバモイル体になることがわかった。

この反応を利用して、1,1-ジ置換チオ尿素類 (17) を、二級アミン類 (15) から一工程で収率良く合成することができた。



この反応は、アミン (15) が TPPT に求核的付加を起こし、アミノホスホニウム塩 (16) が生成し、次いで水と処理することにより、(16) の加水分解反応を経由し、進行したものと考えられる。

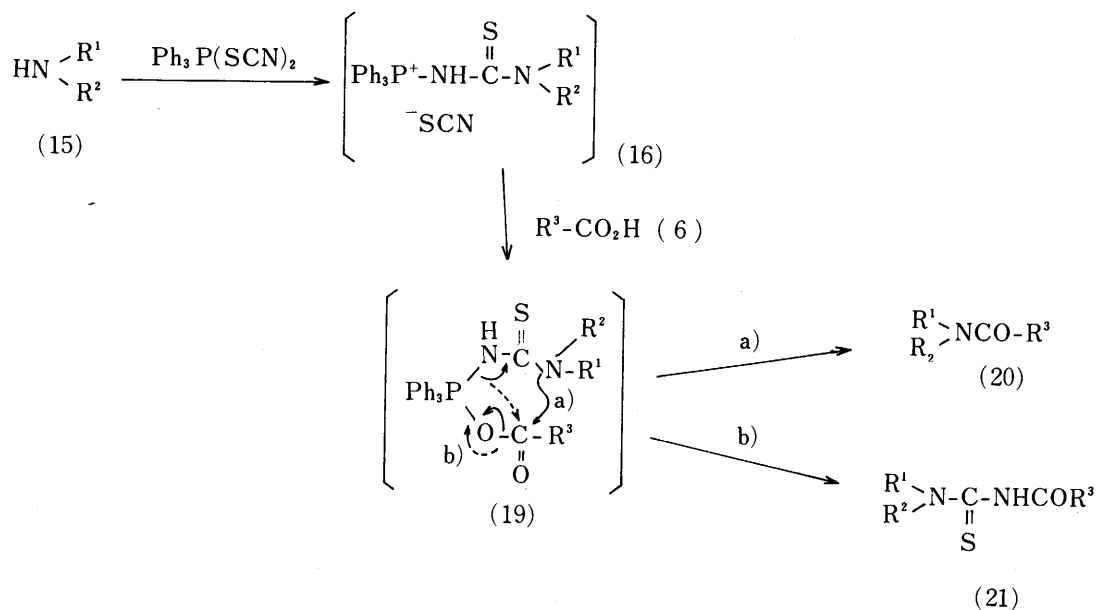
(16) の存在は、TPPT に対し 2 倍モル量のアミン (15) を反応させると、ホスフィンイミン (18) が生成することと、(18) を HSCN 水溶液で処理することにより、容易に対応する 1,1-ジ置換チオ尿素 (17) とトリフェニルホスフィンオキシド、Ph₃P=O が得られたことより確認した。

著者が開発した 1,1-ジ置換チオ尿素類 (17) の合成法は、緩和な条件下、one-pot で、しかも従来最も良いとされている方法よりも一段と収率の良いことがわかった。

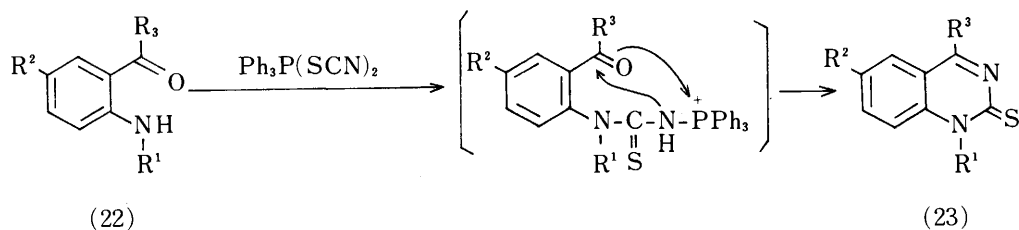
次に、アミン (15) と TPPT の反応で生成する塩 (16) を水で処理する代わりに、カルボン酸類 (6) で処理したところ、対応するアミド類 (20) とアシルチオ尿素類 (21) が生成した。アミン (15) 及びカルボン酸 (6) の R¹R²N と R³ が大きくなるに従って、アシルチオ尿素 (21) の生成比が、大きくなる傾向が見られた。この反応は (16) にカルボン酸 (6) が反応し、中間体 (19) を生じ、これが、a), b) の 2 つの異なる経路で進行し、アミド (20) アシルチオ尿素 (21) を与えたものと考えられる。

6) 2(III)-キナゾリンチオン誘導体の合成

アミン (15) のチオカルバモイル化反応を分子内にアミノ基とカルボニル基を有する o-アシルア

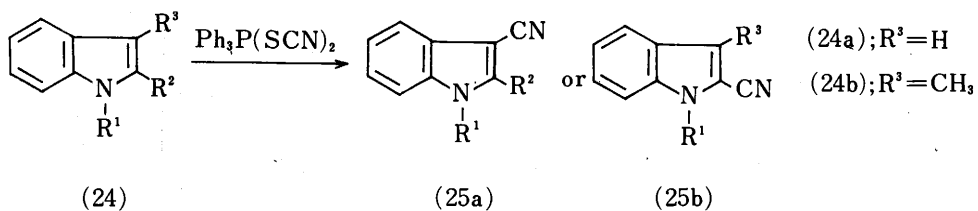


ニリン類 (22) に適用し、2(1H)-キナゾリンチオン誘導体 (23) の優れた合成法を確立した。

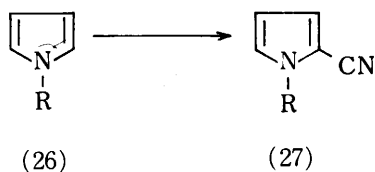


7) インドール、ピロール類のシアノ化反応

インドール類 (24) 又はピロール類 (26) と TPPT の反応では、容易に環がシアノ化されることがわかった。即ち、インドール類 (24) を -40°C で TPPT と反応させるとシアノインドール類 (25) が収率良く得られた。3位が無置換インドール (24a) では、選択的に3位にシアノ化が起り、3-置換インドール (24b) では、次いで活性な2位にシアノ化が起った。



ピロール類 (26) では活性な 2 位にシアノ化が起こり 2-シアノピロール類 (27) が得られた。

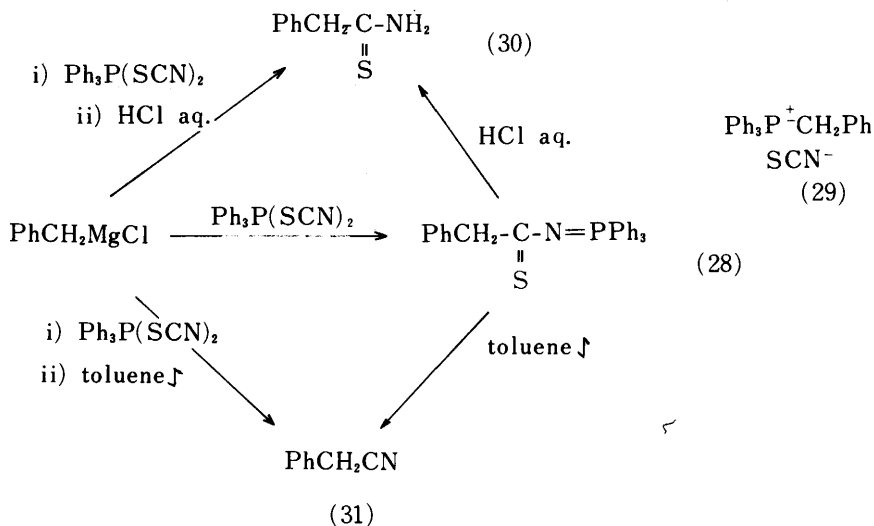


これは、従来知られているインドール、ピロールのシアノ化方法よりも非常に優れた方法になることがわかった。

また、このシアノ化方法は、エナミン類にも適用できた。

8) 有機金属化合物との反応

上記の求核剤以外のものとして有機金属化合物との反応を PhCH₂MgCl を用い検討したところ、ホスフィンイミン (28) と少量のホスホニウム塩 (29) が生成することがわかった。



更に、このホスフィンイミン (28) を酸又は熱処理すると容易に、ベンジルチオアミド (30) 又は、ベンジルシアナイド (31) が生成した。また、これらの反応をホスフィンイミン(28)を単離せず one-

pot でおこなっても同様の結果が得られた。

結 論

トリフェニルホスフィン・チオシアノーゲン(TPPT)が、アルコール類、カルボン酸類、エポキシド類のチオシアノ化、イソチオシアノ化反応、アミン類のチオカルバモイル化反応、インドール、ピロール類のシアノ化反応を、それぞれ選択的におこなえる興味ある試薬になることがわかった。

調製の容易な TPPT を用いるこれらの反応が、アルキルチオシアネート (イソチオシアネート) 類, 2-チオキノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3ベンゾオキサジン-4-オン誘導体, α -チオシアナト- α , β -不飽和ケトン化合物, 1,1-ジ置換チオ尿素類, 2(1H)-キナゾリンチオン誘導体, 並びにシアノインドール (ピロール) 類を, 簡便な操作と緩和な条件で, 収率良く合成する非常に優れた方法になることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

本論文は新しい組合せ試薬トリフェニルホスフィン-チオシアノーゲンが優れた有機合成試薬であることを確立したものである。本試薬は容易に調製でき、アルコール、カルボン酸、エポキシドのチオシアノ化、イソチオシアノ化、アミンのチオカルバモイル化、また、インドール、ピロールのシアノ化などの反応を緩和な条件下に収率よく行なうのが特長である。この試薬を用いることによりアルキルチオシアネート、2-チオキノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾオキサジン-4-オン、 α -チオシアナト- α , β -不飽和ケトン、1,1-ジ置換チオ尿素、2(1H)-キナゾリンチオン、シアノインドールなどの新合成法が確立された。

以上の業績は学位論文として価値あるものと認める。