

Title	9-置換チオキサンテンスルフィルイミンおよびスルホニウムメチリドの転位反応に関する研究
Author(s)	向, 智里
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32785
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/>

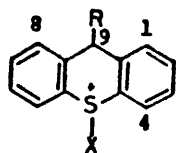
Osaka University

氏名・(本籍)	向 智 雄
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5258 号
学位授与の日付	昭和 56 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	9-置換チオキサンテンスルフィリイミンおよびスルホニウム メチリドの転位反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 栢井雅一郎

論文内容の要旨

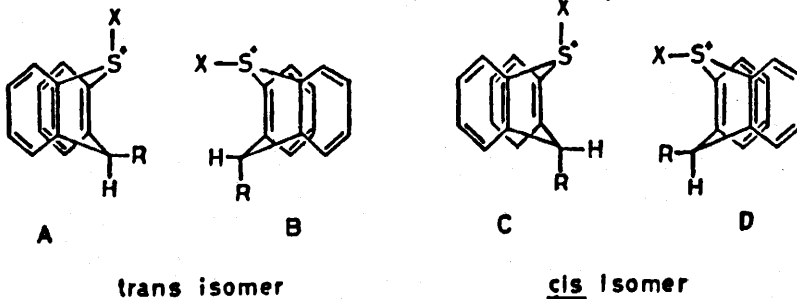
緒言

Thioxanthene 分子は対称な分子であり、硫黄原子を含む 6 員環がボート型で存在していることが知られている。この 2 価の硫黄原子が親電子剤と反応して、3 価に酸化された状態即ちスルホニウム



1 X=Ar and alkyl, 2 X=O
3 X=NR, 4 X=CR₂

塩 1, スルホキシド 2, スルフィリイミン 3, スルホニウムメチリド 4 においては、硫黄原子は安定なピラミッド構造をとり、例えば 9-置換 thioxanthene の場合 configuration 及び Conformation に基づく 4 つの異性体の存在が可能となる。スルホニウム塩 1 については Mislow¹⁾ や堀ら²⁾ によってその反応性* が研究されており、またスルホキシド 2 についてはその立体化学的挙動が Ternay³⁻⁵⁾ によって明らかにされ



* スルホニウム塩 1 を強塩基で処理すると X が 9 位に転位した成績体が得られ、その反応機構として協奏的 1,4 転位機構が提出されている。

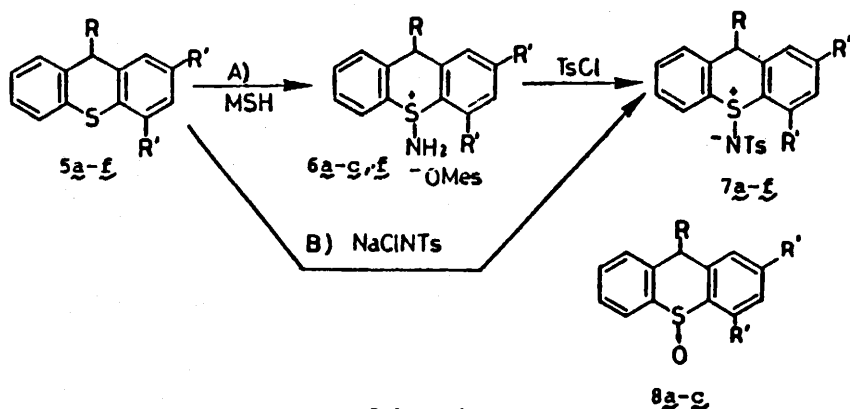
ている。しかしながらスルフィリミン **3** 及びスルホニウムメチリド **4** に対する研究は、現在までのところほとんどされていない*。そこで著者はスルフィリミン **3** とスルホニウムメチリド **4** について研究を行い、それらの立体化学的挙動を明らかにすると共に、反応性についてもスルホキシド **2** では見られなかった**興味ある知見を得ることができた。

9-置換 Thioxanthene-N-tosylsulfilimine の合成、立体化学及び転位反応

スルフィリミン **7a-f** を塩基で処理するとトシルアミド基が容易に9位に転位することが判明した。またこの転位反応は中間に thioxanthylum ion **9a-f** を経由する反応であること、更に転位の速度がスルフィリミン **7a-f** の立体構造に大きく左右される興味ある反応であることを明らかにすることができた。以下に **7a-f** の合成、立体化学及び転位反応について述べる。

合成

スルフィリミン **7a-f** は Scheme 1 に示した様に2つの方法により合成した。即ち対応する thioxanthene **5a-c, f** と O-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH)⁹⁾ との反応によって得られる S-アミン塩 **6a-c, f** のトシル化 (A法) 或いは **5a-f** とクロラミン T との反応 (B法) によりスルフィリミン **7a-f** を合成した。その結果を Table 1 にまとめた。尚B法において、対応するスルホキシド **8a-c** の副生が認められた。



立体化学

Ternay ら³⁻⁵⁾ はスルホキシド **8a-c** の立体化学について 1) configuration と conformation に基づく4つの異性体が考えられること、2) 9位置換基Rがメチル (**8a**) の場合、スルフィニル基がエクアトリアル位をとった conformer が優位で、*trans*-**8a** では conformer A を、また *cis*-**8a** では conformer Cをとること、3) Rがメチルより大きなエチル、イソプロピル (**8b, c**) ではRとペリ位水素(C₁-HとC₉-H)との立体相互作用のためにRがアキシアル位をとった conformer が優位で *trans*-**8b, c** では conformer A を、また *cis*-**8b, c** では conformer Dをとることを明らかにし、更に4)

*) 著者が本研究に着手する以前に、田村ら⁹⁾ により thioxanthene-N-tosylsulfilimine の合成とその塩基性条件下での転位反応が報告されていた。

**) スルホキシド **2** は酸性条件下で Pummerer 反応⁷⁾ を起こすが塩基に対しては安定で反応しない。

Table 1

<u>S</u>	R	R'	Method A		Method B		
			<u>6</u> (%) (cis/trans)	<u>cis-7</u> (%)	<u>trans-7</u> (%)	<u>7</u> (%) (cis/trans)	<u>8</u> (%)
<u>a</u>	Me	H	91(ca.3/5) ^{a)}	39	37	53(ca.1/5)	19 ^{c)}
<u>b</u>	Et	H	76(ca.1/4) ^{b)}	12	41	68(<u>trans</u> only)	trace
<u>c</u>	i-Pr	H	73(trans only)	—	35	68(<u>trans</u> only)	trace
<u>d</u>	Me	Me	—	—	—	79(<u>trans</u> only) ^{d)}	—
<u>e</u>	Et	Me	—	—	—	67(<u>trans</u> only) ^{e)}	—
<u>f</u>	Ph	H	81(ca.1/1) ^{b)}	25	25	41+40(ca.1/1) ^{f)}	—

- a) After separation by fractional recrystallization, each isomer was tosylated.
b) This mixture was directly converted into two isomeric sulfilimines, which were separated by column chromatography.
c) Interestingly, the cis isomer was not detected.
d) Refluxing trans-7d in benzene gave an equilibrium mixture consisting of cis/trans=ca. 3/2.
e) trans-7g was completely isomerized to cis-7e in refluxing benzene.
f) Each isomer was purified by column chromatography.

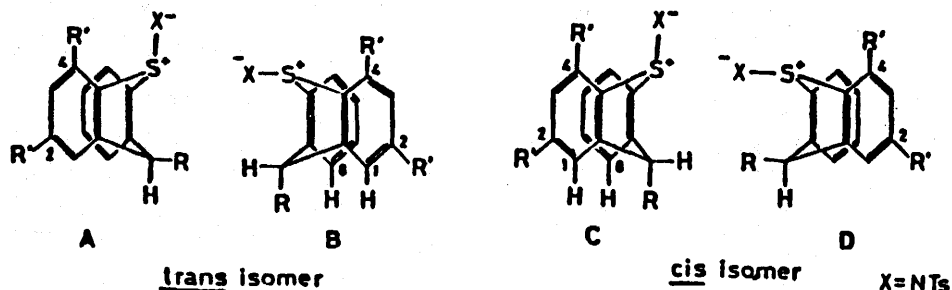
Table 2

compd.	R	R'	sulfilimines			compd.	R	R'	sulfoxides		
			preferred conformer	C ₉ -H	R				preferred conformer	C ₉ -H	R
<u>cis-7a</u>	Me	H	C	3.86(q)	1.90(d)	<u>cis-8a</u>	Me	H	C	3.68(q)	1.90(d)
<u>trans-7a</u>	Me	H	A	4.35(q)	1.43(d)	<u>trans-8a</u>	Me	H	A	4.25(q)	1.36(d)
<u>cis-7b</u>	Et	H	D	3.80(t)	2.28(m) 1.04(t)	<u>cis-8b</u>	Et	H	D	3.78(t)	2.28(m) 1.08(t)
<u>trans-7b</u>	Et	H	A	4.06(t)	1.69(m) 0.87(t)	<u>trans-8b</u>	Et	H	A	3.98(t)	1.62(m) 0.88(t)
—	—	—	—	—	—	<u>cis-8c</u>	i-Pr	H	D	3.49(d)	2.70(m) 0.93(d)
<u>trans-7c</u>	i-Pr	H	A	3.72(d)	1.75(m) 0.82(d)	<u>trans-8c</u>	i-Pr	H	A	3.64(d)	1.61(m) 0.80(d)

<u>cis-7d</u>	Me	Me	D	4.15(q)	1.89(d)						
<u>trans-7d</u>	Me	Me	B	5.14(q)	1.81(d)						
<u>cis-7e</u>	Et	Me	D	3.78(t)	2.35(quin) 0.98(t)						
<u>trans-7e</u>	Et	Me	B	4.51(t)	2.02(quin) 1.00(t)						
<u>cis-7f</u>	Ph	H	C	4.95(s)	—						
<u>trans-7f</u>	Ph	H	A	5.56(s)	—						

^1H NMR スペクトルにおける 8a-c 各異性体の C₄-H 及び C₉-アルキル基のケミカルシフトの帰属を明らかにしている (Table 2)。

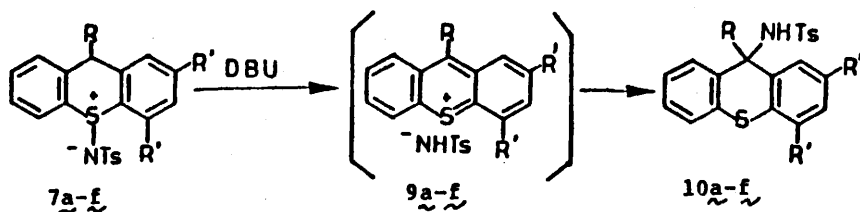
スルフィリイミン 7a-c の ^1H NMR スペクトルにおける C₄-H と C₉-アルキル基のケミカルシフトが対応するスルホキシド 8a-c のそれらとよく一致することから、7a-c の立体構造を容易に決定することができた (Table 2)。また熱異性化反応 (ベンゼン中加熱還流すると *cis*-7a, *trans*-7a は共に *cis/trans* = ca. 1/2 の平衡混合物を与え、*cis*-7b は一方的に *trans*-7b に異性化した。*trans*-7b, c は同条件下安定でまったく変化しなかった) の結果は Table 2 に示した 7a-c の立体構造をよく支持している。



4 位にメチル基を有する 7d, e の場合は対応するスルホキシド 8d, e が報告されていないため、 ^1H NMR スペクトルの詳細な検討と熱異性化反応 (ベンゼン中加熱還流すると *trans*-7d は *cis/trans* = ca. 3/2 の平衡混合物を与え、*trans*-7e は一方的に *cis*-7e に異性化した) の結果より、*trans*-7d, e は conformer B で、*cis*-7d, e は conformer D で存在していることが明らかとなった。尚、*trans*-7d の X 線結晶解析を行ったところ、溶液状態 (CDCl₃ 中) と同様、結晶状態においても conformer B で存在していることが判明した。一方、9-フェニル体 7f の場合は 9-perdeuteriophenyl 誘導体との ^1H NMR スペクトルの比較及び熱異性化反応 (ベンゼン中加熱還流すると *cis*-7f, *trans*-7f は共に *cis/trans* = ca. 1/3 の平衡混合物を与えた) の結果より、*trans*-7f は conformer A で、*cis*-7f は conformer C で存在していることが明らかとなった。

転位反応

スルフィリイミン 7a-f をベンゼン中室温で (但し *trans*-7c, *cis*-7e は加熱還流) 1,8-diazabicyclo [5, 4, 0]undec-7-ene (DBU) と処理すると収率よくトシルアミド基が 9 位に転位した成績体 10a-f を与えた⁶⁾ (Scheme 2, Table 3)。

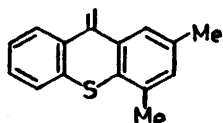


Scheme 2

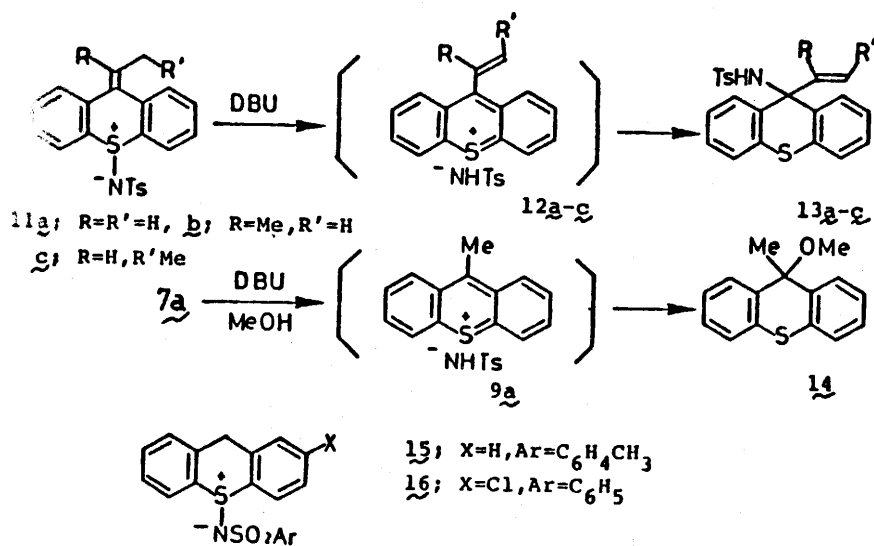
Table 3

compd.	R	R'	condition	10 (%)
<u>cis-7a</u>	Me	H	r. t.	82
<u>trans-7a</u>	Me	H	r. t.	87
<u>cis-7b</u>	Et	H	r. t.	94
<u>trans-7b</u>	Et	H	r. t.	95
<u>trans-7c</u>	i-Pr	H	reflux	85
<u>trans-7d</u>	Me	Me	r. t.	65 ^{a)}
<u>cis-7e</u>	Et	Me	reflux	89
<u>trans-7e</u>	Et	Me	r. t.	90
<u>cis-7f</u>	Ph	H	r. t.	94
<u>trans-7f</u>	Ph	H	r. t.	85

a) isolated as 2, dimethyl-9-methylenethioxanthene



この転位反応は中間に thioxanthylum ion 9a-f を経る反応であることが次の事実より判明した。即ち、1) 7a をメタノール中 DBU で処理すると 10a はまったく得られず、9a に溶媒のメタノールが攻撃したと思われる 14 が得られた。2) 11a-c* を DBU で処理すると 13a-c が得られた。3) 15、16 を用いた交叉実験において、DMF の様な極性溶媒中では交叉成績体得られ、ベンゼンの様な非極性溶媒中ではまったく交叉成績体は得られなかった (Scheme 3)。



Scheme 3

*) 11a-c は対応する 9-alkyldeneethioxanthene とクロラミン T との反応により合成した。

ところで¹HNMRを用いCDCl₃中ピペリジンを塩基として、原料7a-fの半減期を測定したところ、この転位反応の速度は9位の置換基の大きさ及びスルフィリミンの立体構造に著しく左右されることが判明した(Table 4)。

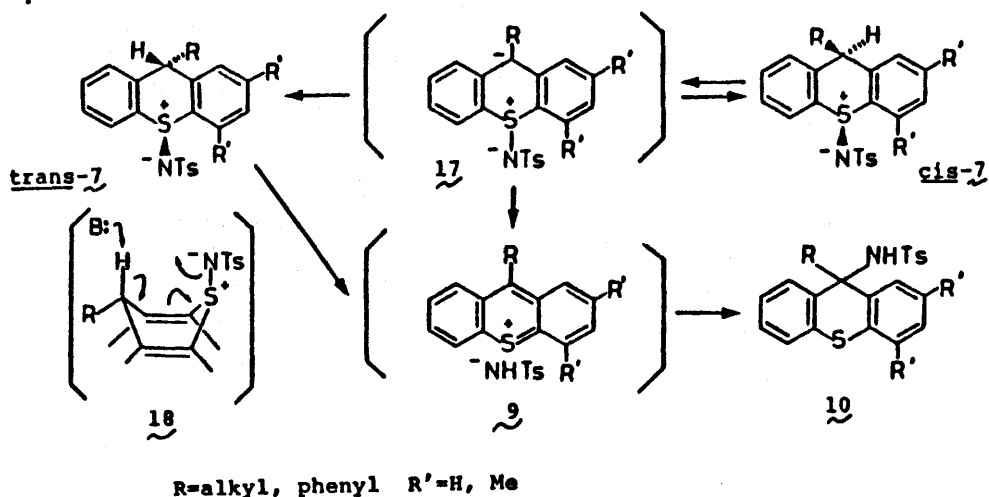
Table 4

compd.	preferred conformer	t _{1/2}	compd.	preferred conformer	t _{1/2}
<u>trans-7a</u>	A	<1 min.	<u>cis-7a</u>	C	ca.85 min.
<u>trans-7b</u>	A	ca.5 min.	<u>cis-7b</u>	D	no reaction ^{a)}
<u>trans-7c</u>	A	no reaction ^{b)}	—	—	—
<u>trans-7d</u>	B	<30 sec.	—	—	—
<u>trans-7e</u>	B	<30 sec.	<u>cis-7e</u>	D	no reaction ^{a)}
<u>trans-7f</u>	A	<1 min.	<u>cis-7f</u>	C	ca.45 min.

a) This compound rearranged with DBU as base at room temperature.

b) This compound rearranged by using DBU as base in refluxing benzene.

Thioxanthylum ion 9 が生成した段階ではもはや立体的因子は消失するため、7から9への段階で立体的因子が働いているものと考えることができる。7a-fいずれの場合にも *trans* 体の方が対応する *cis* 体 に比べてより速く転位 (*trans-7c, d*は除く) し、しかも *trans-7d, e*(conformer B)が *trans-7a-c, f*(conformer A) に比べて速く転位することより、Scheme 4に示した機構が考えられる。即ち *trans* 体の中でも conformer B で存在しているものは、直接理論的に有利とされている^{9,10} 18の様な協奏的1,4-syn脱離¹¹ によって9となり、conformer A で存在しているものは一旦 conformer B



Scheme 4

となった後1,4-syn脱離により9となる。一方 *cis* 体は直接 conformer B となり得ず、カルバニオン17を経て *trans* 体に異性化した後に9となるか、或いは17から ElcB 機構¹²⁾ によって9となるため、*trans* 体に比べて速度が遅いものと推察することができる。また9位置換基の大きさが増大するに従い conformer B 或いは17から9に至る遷移状態において、9位置換基とペリ位水素との立体相互作用が増大したものと考えれば、9位置換基が大きくなるにつれて反応が遅くなる事実を説明することができる。

以上まとめると *trans*-7は協奏的1,4-syn脱離で、*cis*-7はカルバニオン17を経由して *trans* 体に異性化するか或いは ElcB 機構で thioxanthylum ion 9 を生成する。続いてトミルアミドアニオンが用いた溶媒の極性に依じて分子内或いは分子間で9の9位を攻撃して転位成績体を与えたものと結果することができる。

9-置換 Thioxanthenium Biscarbomethoxymethylide の合成、立体化学及び転位反応

スルホニウムメチリド19a-eもスルフィリイミン7a-fと同様DBUとの処理により、マロネート基が9位に転位した成績体20a-eを与えることが明らかとなった。以下に19a-eの合成、立体化学及び転位反応について述べる。

合成

スルホニウムメチリド19a-eは対応する thioxanthene 5a-eを無水硫酸銅の存在下、dimethyl diazomalonate と加熱¹³⁾ することにより合成した。Table 5 に示した様に5a-c, eの場合には、いずれの場合にも *trans*-19a-c, eのみが得られたが、5dの場合には *cis/trans* = ca.1/3の混合物が得られた。

立体化学

スルホニウムメチリド19a-eの¹HNMRスペクトル(Table 6)を対応するスルホキシド 8a-c³⁻⁵⁾ やスルフィリイミン7a-eの¹HNMRスペクトル(特にC₉-HとC₉-アルキル基のケミカルシフト; Table 2参照)と比較することにより、19a-c, eは *trans* 体であり、しかも conformer A で存在していることが明らかとなった。また19dの場合には *trans* 体は conformer A で、*cis* 体は conformer C で存在していることが明らかとなった。

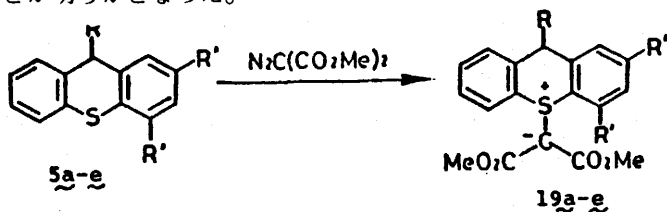


Table 5

5	R	R'	19 (%)	(<i>cis/trans</i>)
a	Me	H	84	(<i>trans</i> only)
b	Et	H	76	(<i>trans</i> only)
c	i-Pr	H	72	(<i>trans</i> only)
d	Me	Me	60	(ca.1/3)
e	Et	Me	76	(<i>trans</i> only)

スルホニウムメチリド19はスルホキシド8やスルフィリイミン7とは少し異なった挙動を示す。例えばthioxanthene分子の4位にメチル基が導入されると、スルフィリイミン(7d, e)のS⁺-N⁻Ts基はC₄-メチルとの立体相互作用を避けてアキシアル位をとるが、スルホニウムメチリドの場合はC₄-メチル基の有無にかかわらずビスカルボメトキシメチル基はエクアトリアル位をとる。尚、結晶状態においてもtrans-19eはconformer Aで存在していることがX線結晶解析により判明した。

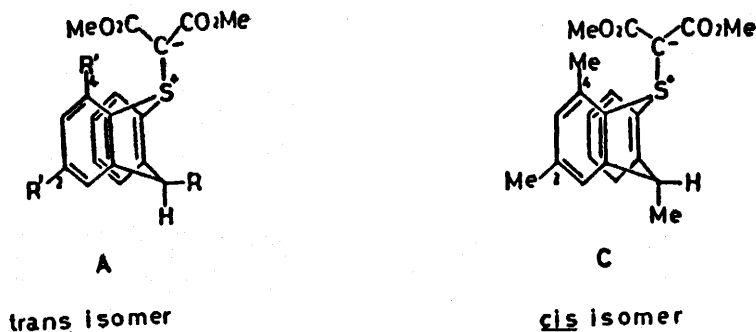


Table 6

compd.	R	R'	preferred conformer	C ₉ -H	R
<u>trans-19a</u>	Me	H	A	4.39 (q)	1.51 (d)
<u>trans-19b</u>	Et	H	A	4.09 (t)	1.85 (m), 0.92 (t)
<u>trans-19c</u>	i-Pr	H	A	3.62 (d)	1.85 (m), 0.85 (d)
<u>cis-19d</u>	Me	Me	C	4.11 (q)	1.99 (d)
<u>trans-19d</u>	Me	Me	A	4.39 (q)	1.39 (d)
<u>trans-19e</u>	Et	Me	A	4.13 (t)	1.68 (m), 0.69 (t)

転位反応

スルホニウムメチリド19a-eをスルフィリイミン7の場合と同様室温でDBUと反応させたが、転位はまったく起こらなかった。しかしトルエン中加熱還流すると転位が起こって、転位成績体20a-e(但し、trans-19cを除く)が好収率で得られた(Table 7)。

trans-19a-eのみが得られcis-19a-eが得られなかった(19dを除く)こと及び転位に高温を必要としたため立体構造の違いによる反応性の差を調べることはできなかったが、以下の結果よりこの転位反応はthioxanthylum ion 25を経由する反応であることが明らかとなった。即ち、1) 19aとDBUを溶媒にメタノールを用い封管中150°に加熱すると14のみが得られた。2) 22, 23を用いDMF中交叉実験を行うと交叉成績体を得られたが、トルエン中では交叉成績体は得られなかった(Scheme 5)。

上述の結果に加え、MeOD中19aをDBUと処理すると9位がD化された21が得られたことより、この反応はScheme 6に示したルートで反応が進行しているものと思われる。先ず塩基により9位水

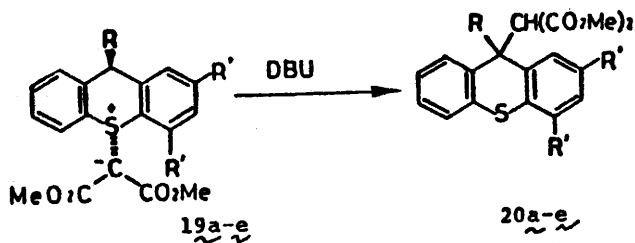
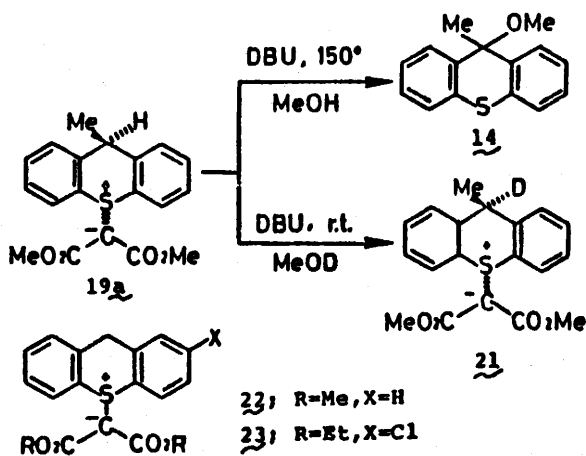


Table 7

compd.	R	R'	20 (%)
<u>trans-19a</u>	Me	H	71
<u>trans-19b</u>	Et	H	62
<u>trans-19c</u>	i-Pr	H	no reaction
<u>19d^{a)}</u>	Me	Me	70
<u>trans-19e</u>	Et	Me	65

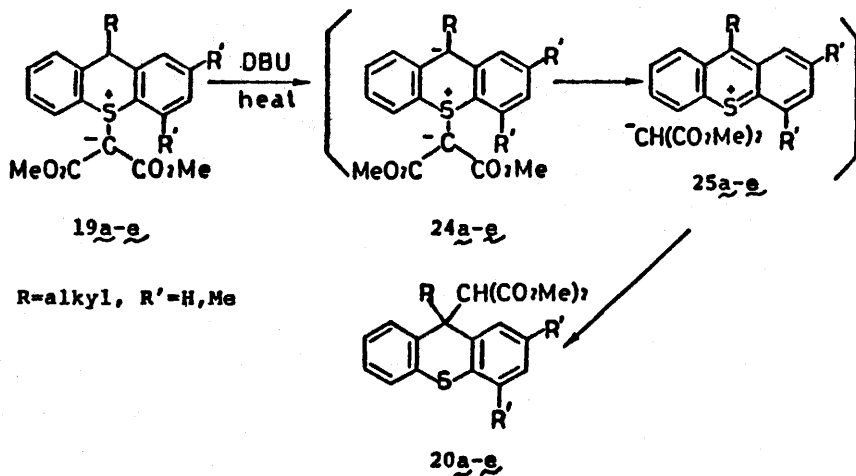
a) A mixture of trans-19d and cis-19d (ca. 3/1) was used.



Scheme 5

素が引き抜かれてカルバニオン 24 が生成し、続いて炭素—硫黄結合の開裂により thioxanthylum ion 25 となる。 25 の9位ヘマロネートアニオンが用いた溶媒の極性に依じて分子内或いは分子間で攻撃して $20a-e$ を与えたものと思われる。

尚 $19c$ は非常に安定な化合物で、キシレン中加熱還流したがまったく転位は起こらなかった。



Scheme 6

結 論

著者は9-置換 thioxanthene-N-tosylsulfilimine及び9-置換 thioxanthenium biscarbomethoxymethylide を合成し、合成したスルフィルイミンとスルホニウムメチリドの立体構造をNMR スペクトルの考察により決定した。またスルフィルイミンとスルホニウムメチリドが塩基と反応して1,4転位を起こした成績体を与えることを見出し、更にこの転位反応はいずれも thioxanthylum ion を経由する反応であることを明らかにすることができた。特に著者はスルフィルイミンの転位反応を詳細に検討して、*trans* 体の場合には協奏的1,4-*syn*脱離で、*cis* 体の場合にはカルバニオンを経由して一旦 *trans* 体に異性化するか或いはE1cB機構で thioxanthylum ion を生成していると結論することができた。

引用文献

- 1) C. A. Maryanoff, K. S. Hayes, and K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4412 (1977), and references cited therein.
- 2) M. Hori, T. Kataoka, and H. Shimizu, *Chem. Lett.*, **1974**, 1117, and references cited therein.
- 3) A. L. Ternay, Jr., and S. A. Evans, *J. Org. Chem.*, **39**, 2941 (1974).
- 4) A. L. Ternay, Jr., L. Ens, J. Herrmann, and S. Evans, *ibid.*, **34**, 940 (1969).
- 5) S. A. Evans and A. L. Ternay, Jr., *ibid.*, **40**, 2993 (1975), **43**, 5026 (1978).
- 6) (a) Y. Tamura, K. Sumoto, M. Ikeda, M. Murase, and M. Kise, *Chem. Commun.*, **1976**, 507; (b) Y. Tamura, Y. Nishikawa, K. Sumoto, M. Ikeda, M. Murase, and M. Kise, *J. Org. Chem.*, **42**, 3226 (1977).
- 7) (a) H. J. Shin and L. Hughes, *ibid.*, **31**, 3142 (1966); (b) D. W. Chasar, A. L. Ternay, Jr., L. Hughes, H. J. Shin, and S. A. Evans, *ibid.*, **40**, 1737 (1975).
- 8) Y. Tamura, H. Matsushima, J. Minamikawa, M. Ikeda, and K. Sumoto, *Tetrahedron*, **31**, 303 (1975).
- 9) N. G. Anh, *Chem. Commun.*, **1968**, 1089.

- 10) K. Fukui and H. Fujimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., **39**, 2116 (1966).
- 11) R. K. Hill and M. G. Bock, J. Am. Chem. Soc., **100**, 637 (1978).
- 12) S. J. Cristol, Acc. Chem. Res., **4**, 393 (1971).
- 13) W. Ando, T. Yagihara, S. Tozune, I. Imai, J. Suzuki, T. Toyama, S. Nakaido, and T. Migita, J. Org. Chem., **37**, 1721 (1972).

論文の審査結果の要旨

向君は9-置換チオキサンテン-N-トシルスルフィリミンの立体化学を明らかにするとともに、これらスルフィリミンの9-(N-トシルアミノ)チオキサンテンへの塩基触媒転位反応について研究した。その結果、スルフィリミンの立体構造が転位速度に著るしい影響を与えることを見出して、この転位反応の機構を実験化学的に明らかにした。更に、同君は上記スルフィリミンと等価の構造を有する9-置換チオキサニウム・ビスカルボメトキシメチリドも同様の転位反応を起すことを明らかにした。

これらの業績は環状硫黄イリドの興味ある性質を明らかにしたもので学位論文に価するものと認める。