The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	3-置換2-(N-シアノイミノ)チアゾリジンの求核試薬との反応及び複素環化合物合成への応用
Author(s)	藤本, 導太郎
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39380
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/

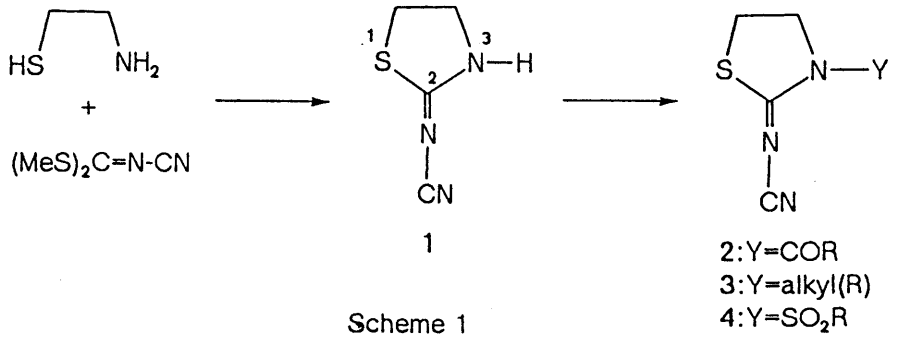
The University of Osaka

【 13 】

氏　　名	藤　本　導太郎（ふじもと みちたろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　11672　号
学位授与年月日	平成7年2月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	3－置換2－(N－シアノイミノ)チアゾリジンの求核試薬との反応及び複素環化合物合成への応用
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 今西 武　教授 大森 秀信　教授 北 泰行

論文内容の要旨

2－(N－シアノイミノ) チアゾリジン (1) (以下 NCT と略す) は小さな分子ながら3位窒素、2位イミノ基、及びニトリル基等，種々の反応活性部位を有する興味ある化合物である。また，このものは3位窒素原子上に多様な置換基の導入が可能であり，これらは合成試薬あるいは様々な複素環化合物合成の中間原料となり，新たな医薬品開発への利用が期待される。



Scheme 1

1は1972年 Neidlein らによりシステアミンとジメチルシアノジチオイミドカーボネートから合成されたが，その誘導体の合成の報告はなく，またその反応性について報告は全くなされていない。そこで，著者は種々の誘導体を合成すると同時にそれらの反応性を検討した (Scheme 1)。

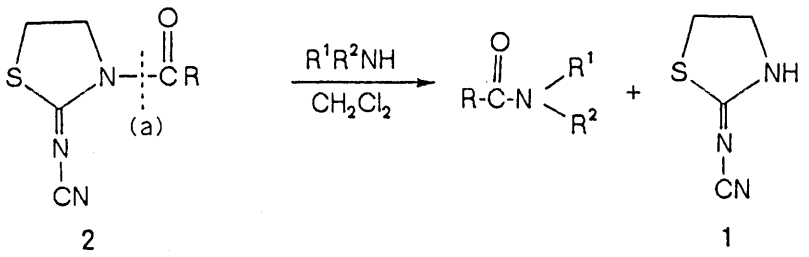
その結果，3－置換－NCT は3位置換基の種類，あるいは求核試薬の種類により，反応位置が選択的に変化することを見出した。

1) 3－置換2－(N－シアノイミノ)チアゾリジンの合成

NCT 誘導体の反応性を検討するための原料として，3－アシル体 (2)，3－アルキル体 (3)，及び3－スルホニル体 (4) を高収率で合成した。

2) 3－アシル－NCT (2) とアミン，アルコール，及びチオール類との反応

3－アシル体とアミン類とはスムーズに反応が進行し，高収率で対応するアミドが得られ，次に，アルコールとの反応はアミン酸に比較してかなり遅いが，触媒量のナトリウムエトキシドあるいは水酸化ナトリウムを加えると反応はスムーズに進行し，対応するエステルが高収率で得られ，チオール類とも同様に反応して対応するチオールエステルが高収率で得られた。(Scheme 2)。



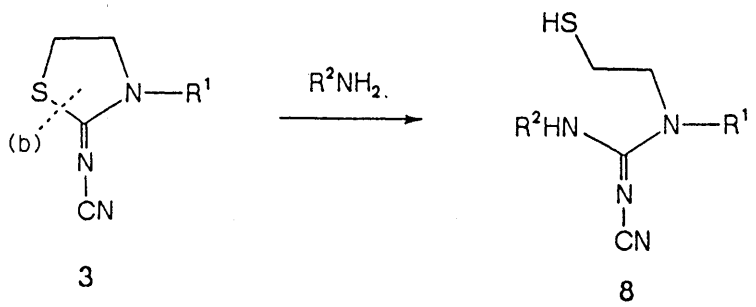
Scheme 2

以上のように，NCT は優れた脱離基として働き，N (3)－CO 結合 (a) で選択的に開裂し，アミン，アルコール，及びチオールの優れたアシル化剤となることが判明した。

3) 3－アルキル－NCT (3) とアミン類，及びアルコキシド類との反応

3－1，2) アミン類との反応

3－アルキル－NCT とアミン類との反応性を検討したところ，3－アシル体とは異なりC (2)－S結合 (b) が開裂して，高収率でシアノグアニジン誘導体が得られた (Scheme 3)。

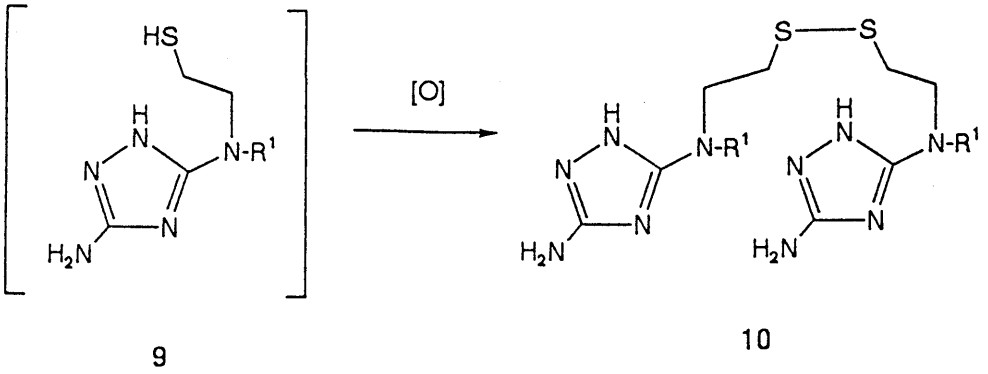


Scheme 3

二官能性のヒドラジンとの反応では同様にC (2)－S結合 (b) の開裂をおこし，その後，ヒドラジンのもう一つのアミノ基が分子内でニトリル基を攻撃して，閉環し，1，2，4－トリアゾール誘導体が生成した。このものはチオール部で空気酸化されてジスルフィド体として単離された。(1，2，4－トリアゾール誘導体の新規合成法の開発) (Scheme 4)

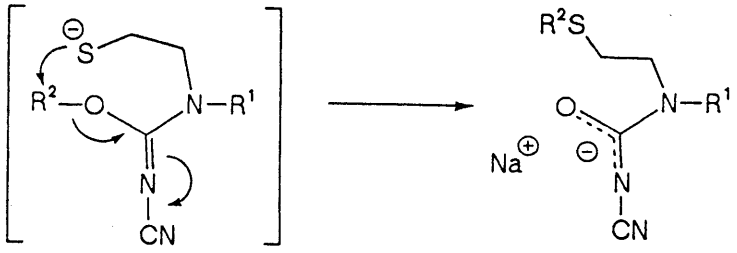
3－3) 3－アルキル－NCT (3) とアルコキシド類の反応

3－アルキル－NCT とアルコキシドとの反応では，アミンとの反応と同様にC (2)－S結合 (b) の開裂後，求核性の強いメルカプチドが生成することから，異なる反応性が期待される。



Scheme 4

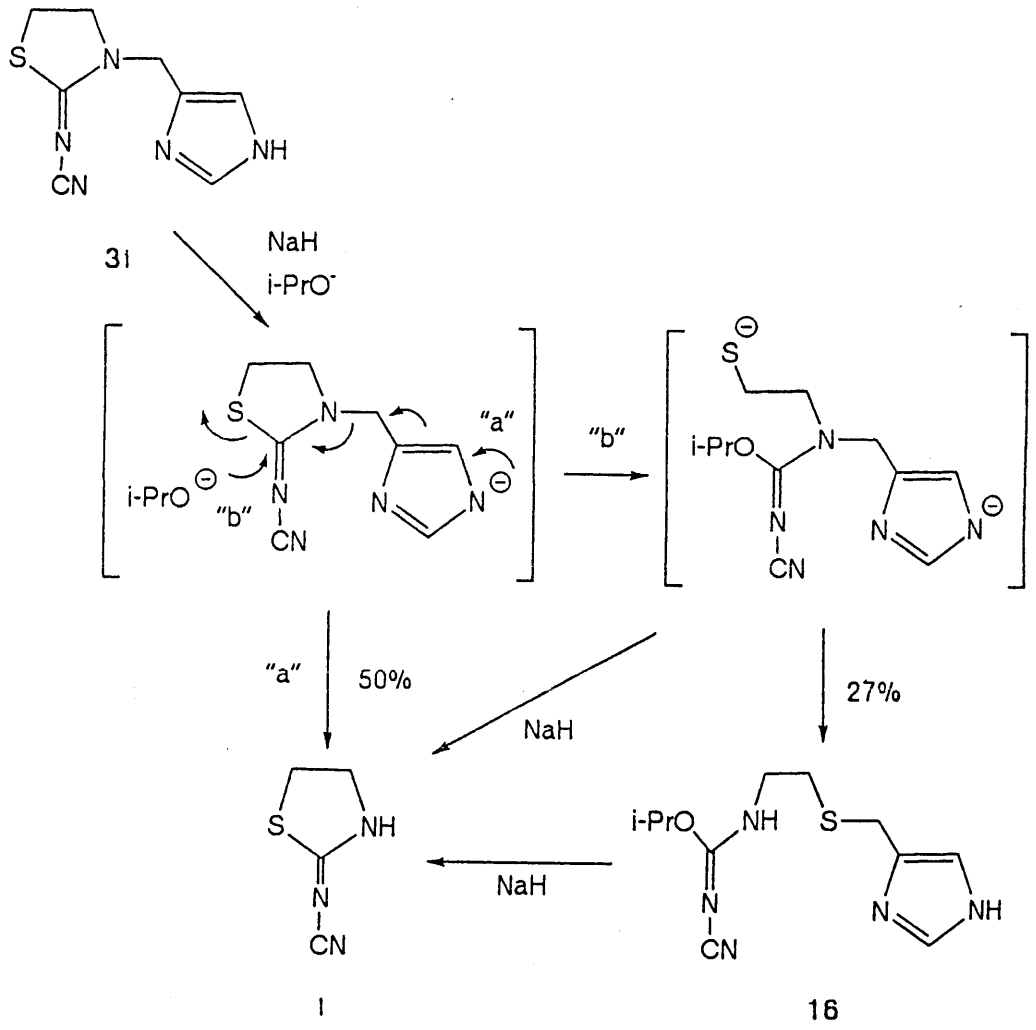
そこで，3－アルキル体をDMF 中1当量のアルコキシド（R^2ONa）と反応させると，C(2)－S結合（b）の開裂によりメルカプチドが生成し，このメルカプチドが分子内で反応し，アルキル基が転位した化合物を安定なナトリウム塩として与えた。すなわち，メルカプチドがシアノイミノ基の電子吸引性のため，R^2－O結合で開裂し，用いたアルコキシドのアルキル基がイオウ原子上に転位する興味ある反応を見出した。このものの構造は，ベンジルブロミドで1－ベンジル－1－シアノウレアが生成し，また酸加水分解により1，1－ジ置換ビウレットが得られることから確認決定した（Scheme 5）。



Scheme 5

3－4） 3－(4－イミダゾリルメチル)－NCT とアルコキシドの反応

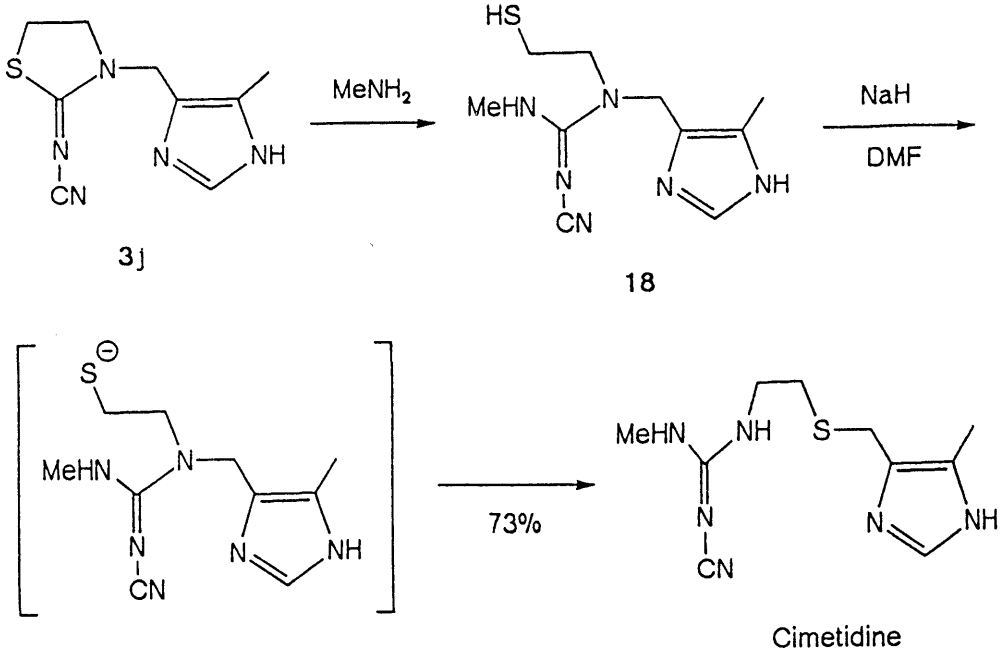
3位置換基がイミダゾリルメチル基の場合には，アルコキシドとの反応において，3－3）とまったく異なる反応性を示すことが判明した。3－(4－イミダゾリルメチル)－NCT にイソプロピルアルコールと過剰の水酸化ナトリウムをDMF 中で反応させるとNCT（1）とイミダゾリルメチル基が硫黄原子上に転位した化合物が得られた。すなわち，3－(4－イミダゾリルメチル)－NCT においてはNCT（1）の脱離とアルコキシドによるC(2)－S結合（b）の開裂，及び生じたメルカプチドへのイミダゾリルメチル基の転位が競争的に起こることが判明した（Scheme 6）。



Scheme 6

3－5）シメチジンの別途合成

次に，イミダゾリルメチル基が硫黄原子上に転位した化合物の構造で，イソプロピルオキシ基がメチルアミノ基へ置換し，イミダゾリルメチル基が5－メチル－イミダゾリルメチル基へ置換した構造の化合物はシメチジンであることから，3－1，2）でシアノグアニジン誘導体が得られたこと，及び3－4）でのイミダゾリルメチル基がイオウ原子上へ転位した結果を応用してシメチジンの新規合成法を開発した。すなわち，3－[(5－メチル－4－イミダゾリル)メチル]－NCT を，まず，メチルアミンと反応させて，C(2)－S結合（b）を開裂した後，得られたチオール化合物をナトリウムメルカプチドとして加熱処理すると，3位窒素上のイミダゾリルメチル基がイオウ上に転位することにより，シメチジンが得られた（Scheme 7）。

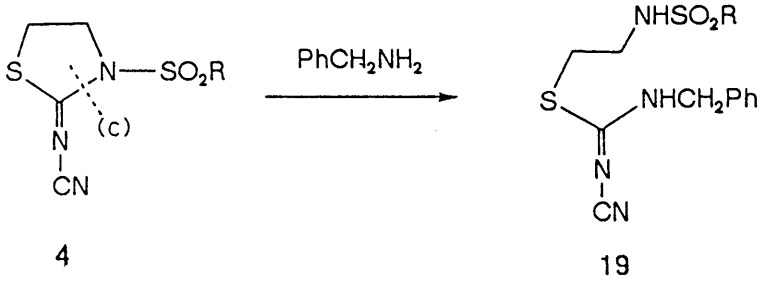


Scheme 7

4）3－　スルホニル－NCT（4）とアミン類との反応

4－1，2）アミン類との反応

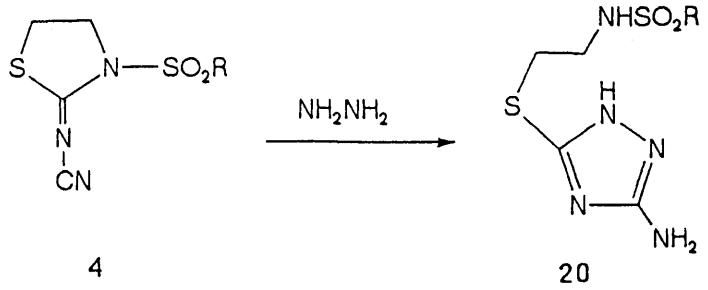
3－スルホニル－NCTは，スルホニル基の強い電子吸引性，及びスルホンアミド結合の強固さから3－アシル体及び3－アルキル体とは異なる反応性が期待される。ベンジルアミン類と反応させると，C(2)－N(3) 結合（c）が選択的に開裂し，イソチオウレア誘導体が得られることが判明した（Scheme 8）。



Scheme 8

また，ヒドラジンとの反応では，同様にC(2)－N(3) 結合 (c) の開裂後，ヒドラジンのもう一つのアミノ基が分子内のニトリル部と反応して，1，2，4－トリアゾール誘導体を与えた。(1，2，4－トリアゾール誘導体の新規合成法を開発)

以上のように，3－スルホニル体は3－アルキル体とは異なり，C(2)－N(3) 結合 (c) で選択的に開裂がおこることが判明した (Scheme 9)。

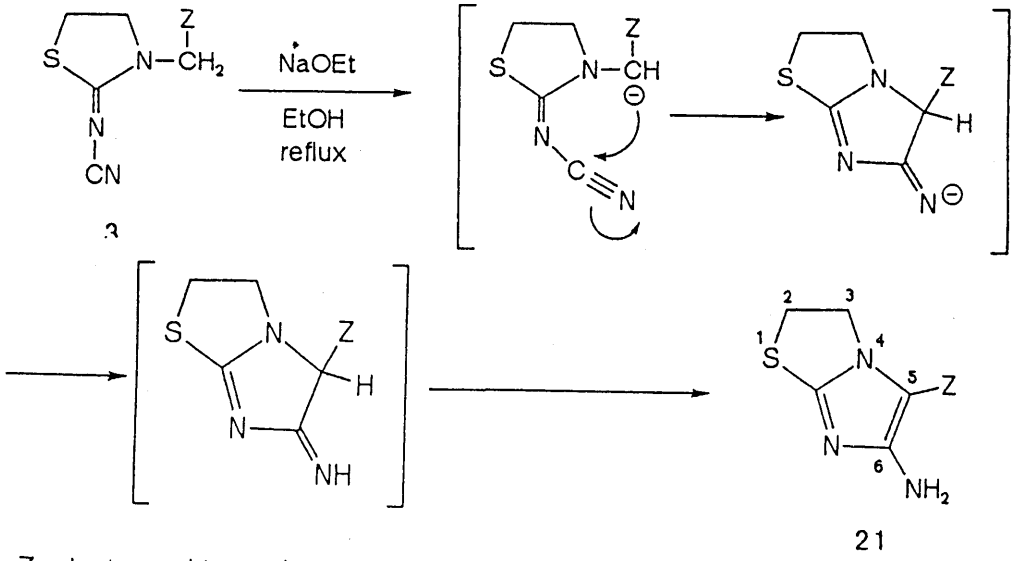


Scheme 9

5) 3－アルキル－NCT (3) の分子内閉環反応

5－1) イミダゾ [2，1－b] チアゾール類の新規合成法

3－アルキル－NCTの合成された化合物中，シアノメチル基及びエトキシカルボニルメチル基が置換したような，活性メチレン基を有する化合物の場合には異なる反応が期待される。すなわち，アルコキシドとを用いて反応させると，C(2)－S結合 (b) が開裂するのでなく，活性メチレン基がカルバニオンになり，分子内のニトリル部と反応して閉環し，新規イミダゾ [2，1－b] チアゾール誘導体を与えた (Scheme 10)。



Z: electron withdrawing group

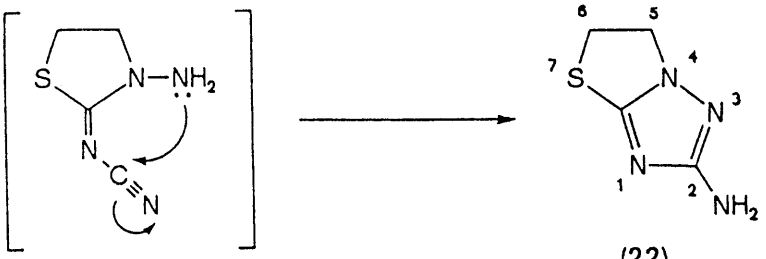
Scheme 10

5－2) 2－アミノ－5，6－ジヒドロチアゾロ [3，2－b]－1，2，4－トリアゾールの新規合成法

一方，NCT の3位窒素のアミノ化反応を検討したところ，直接チアゾロトリアゾール誘導体が得られることを見出した。

すなわち，NCT を Na塩とした後，アミノ化試薬として，*o*－(2，4－ジニトロフェニル) ヒドロキシアミンを用

いて反応させると，3位窒素のアミノ体は単離されず分子内閉環した化合物（2－アミノ－5，6－ジヒドロチアゾロ［3，2－b］－1，2，4－トリアゾール）が得られた（Scheme 11）。



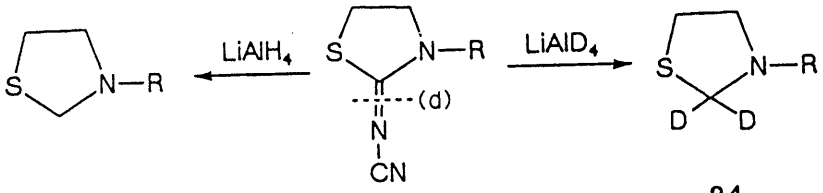
(22)

Scheme 11

6）3－アルキルNCT（3）及び3－スルホニル－NCT（4）の水素化金属による還元反応

6－1）3－アルキル－NCT（3）の水素化アルミニウムチウム（$LiAlH_4$）による還元反応

求核試薬の一つとして，$LiAlH_4$を3－アルキル－NCTと反応させると，C(2)＝N結合（d）が還元的に開裂し，3－アルキルチアゾリジンが得られた。還元反応において，$LiAlD_4$を用いた場合，2位炭素が二つとも重水素化された3－アルキルチアゾリジンが得られたことから，ヒドリドが二度C(2)を攻撃していることが明らかとなった。（Scheme 12）。



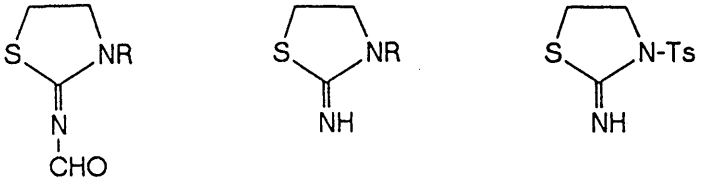
23　3　24

Scheme 12

6－2）3－アルキル－NCT（3）及び3－スルホニル－NCT（4）の水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAH）による還元反応

次に還元剤をDIBAH に替えて検討した。3－アルキル－NCTの場合にはニトリル部分が還元された，ホルミルイミノ体及びイミノ体が，一方，3－スルホニル－NCTではイミノ体のみが得られた。

DIBAH 還元では$LiAlH_4$とは異なり，C(2)＝N結合（d）では反応せず，ニトリル部で選択的に反応がおこることが明らかになった（Scheme 13）。



25　26　28

Scheme 13

論文審査の結果の要旨

有機合成化学の分野において利用価値の高い合成素子の開発は多くの研究者の標的となっている。本論文は分子内に数ヵ所の反応活性を持った官能基を併せ持った化合物として3－置換－2－(N－シアノイミノ)－チアゾリジンを選び，主に求核剤との反応について種々検討し，3－アシル体が優れたアシル化剤となること。また，N－置換基および求核試薬の違いにより位置選択的に環開裂すること。さらに引き続き転位，閉環等により新しい複素環が形成されることを見出した。特に現在使用されている抗潰瘍薬シメチジンの新合成法を開発することができた。

以上の成果は，薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。