



Title	2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン誘導体の合成化学的活用研究
Author(s)	謝, 芳
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41968">https://hdl.handle.net/11094/41968</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">大阪大学の博士論文について</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	謝 芳
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 8 7 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬品科学研究科 薬学専攻
学 位 論 文 名	2-( <i>N</i> -シアノイミノ) チアゾリジン誘導体の合成化学的活用研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田 中 徹 明 (副査) 教 授 北 泰 行    教 授 大 森 秀 信    教 授 今 西 武

## 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1972年に Neidlein らによってシステアミンとジメチル *N*-シアノジチオイミノカルボナートから合成され、小分子ながらアミノ基、イミノ基、ニトリル基、さらには硫黄原子が独特の共役系を形成している多官能性化合物である。当研究室では既に、NCT(1)およびその誘導体[3-アシル体(2)、3-アルキル体(3)、3-スルホン体(4)] (Figure 1)の多機能性合成素子としての可能性に着目し、その反応性について検討した結果、本化合物は3位置換基の種類により、また用いる試薬

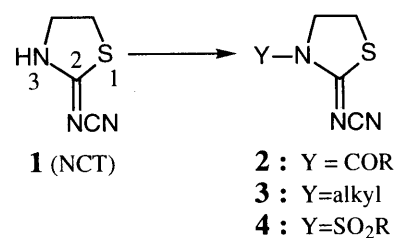


Figure 1

の種類により反応部位が選択的に変化する合成化学上非常に興味深い化合物であることを明らかにし、合成試薬或いは数多くの複素環化合物の合成中間体となることを見いだしている。しかしながら、これまで用いた反応はその殆どが求核剤との反応であり、親電子剤との反応は、一部の強力なアルキル化剤との反応がニトリル窒素上で起こることを見いだしているのみである。また、NCT 誘導体の合成試薬としての活用研究としては、3-アシル体(2)がアミン、アルコール、チオール類のアシル化剤として利用されているのみであり、他の合成試薬として、さらには不斉合成試薬としての利用は行われていなかった。

そこで今回著者は、1位硫黄原子が直接反応に関与する反応の開発、およびその応用について検討した。また、NCT 誘導体の合成試薬としての活用研究の一環として3-スルフェニル体の合成およびそれを用いたスルフェニル化反応について検討した。さらに、その光学活性な誘導体 4-置換-3-フェニルスルフェニル-NCT、4-置換-3-アシル-NCT の合成とその不斉合成試薬としての応用を検討した。

### 1) 3-アルキル-2-(*N*-シアノイミノ) チアゾリジン1-オキシドの合成と環拡大反応

著者は多様で特異な反応が期待できる1位硫黄原子の求核性に着目し、種々検討した結果、酸化反応が硫黄原子上で選択的に起こることを見いだした。得られたスルホキシド体(3-アルキル-2-(*N*-シアノイミノ) チアゾリジン1-オキシド)がトリフルオロ酢酸無水物との反応(Pummerer conditions)により環拡大反応を起こし新規な複素環化合物

1,2,4-チアジアジン-3-オン誘導体 (Figure 2) を与えることを見いだした。また、中間体 (1,2,4-チアジアジン-3-イル 2,2,2-トリフルオロアセタート体) の存在を確認することにより、この新規環拡大反応の機構を考察した。さらに、この新規化合物 1,2,4-チアジアジン-3-オン誘導体の反応性について若干の検討を加えた。

2) 3-フェニルスルフェニル-2-(*N*-シアノイミノ)チアゾリジンの合成とスルフェニル化剤としての応用

著者は、NCT の合成試薬としての可能性の拡大を目的として 3 位硫黄置換化合物に着目した。3 位硫黄置換化合物である 3-スルフェニル体および 3-スルフィニル体においては、シアノイミノ基の電子吸引性により、NCT が 3-アシル体の時と同様優れた脱離基として働き、スルフェニル化試薬やスルフィニル化試薬として活用できるのではないかと考えた。

3-スルフェニル体 (Figure 3) は NCT から容易に高収率でかつ安定な結晶として合成できた。次に 3-スルフェニル体のスルホキシドへの酸化反応を試みたが、生成した 3-スルフィニル体が非常に不安定で、反応中、容易に 3 位窒素と硫黄との結合が切断され、NCT が回収されるという結果に終わった。そこで 3-スルフェニル体のスルフェニル化剤としての応用に目的を絞って検討を行った。

3-スルフェニル体を 1 級或いは 2 級アミンで処理すると、対応するスルフェンアミドが高収率で得られた。また 3-スルフェニル体とチオール類との反応により対応する非対称ジスルフィドを高収率で得ることに成功した。

また、3-スルフェニル体を用いて、種々の条件でケトンや α 位に対するスルフェニル化反応を検討し、エナミンやシリルエノールエーテルに対して収率良く目的物を得ることが可能であることを見いだすことにより、ここに新規なスルフェニル化剤を開発することができた。

### 3) 光学活性 4-置換-NCT の合成とその応用

3-アシル-NCT と 3-フェニルスルフェニル-NCT はそれぞれ優れたアシル化剤、スルフェニル化剤であることを見いだしたので、さらに不斉合成試薬への展開を目的に 4 位に立体的に嵩高い置換基であるジフェニルメチル基を導入した光学活性 4-置換-NCT (Figure 4) を合成し、その 3-フェニルスルフェニル体、3-アシル体を合成した。

4) (4*R*)-4-ジフェニルメチル-3-フェニルスルフェニル-2-(*N*-シアノイミノ)チアゾリジンを用いたエナンチオ選択的スルフェニル化反応

(4*R*)-4-ジフェニルメチル-3-フェニルスルフェニル-2-(*N*-シアノイミノ)チアゾリジン (Figure 5) を用いてケトン類のエナンチオ選択的 α-スルフェニル化反応を検討した。鎖状、或いは 5~8 員環の β-ケトエステルにおける α 位のエナンチオ選択的なスルフェニル化反応を検討した。本反応においては低温、短時間、かつ高収率で α-スルフェニル体を得られ、その選択性は鎖状、5、7、8 員環の β-ケトエステルでは低いが、6 員環の β-ケトエステルでは、96% *e.e.* という非常に高い選択性が得られることを見いだした。また、6 員環の β-ケトエステルに対して非常に高い選択性が発現する理由について若干の考察を行った。

5) (4*R*)-3-ベンゾイル-4-ジフェニルメチル-2-(*N*-シアノイミノ)チアゾリジンのアミン類の速度論的光学分割への応用

著者は光学活性な 3-ベンゾイル-NCT (Figure 6) を用いて (±)-1-フェニルエチルアミンの不斉アシル化を試みたところ、反応はエナンチオ選択的に進行することが分かった。さらにこのアシル化反応において用量の影響、溶媒効果、温度効果など検討したところ、アセトニトリル溶媒中、-50℃で 0.1 当量の 3-ベンゾイル-NCT を用いた場合は (*S*)-*N*-(1-フェニルエチル)ベンズアミド体を 78% *e.e.* で得ることに成功した。化学的手法としてはこれまでで最高の値である。さらに、他のアミンについて不斉アシル化を行ったところ、基質によってエナンチオ選択性に大きな相違が見られた。

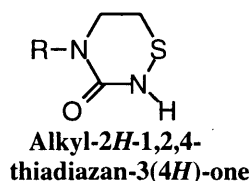


Figure 2

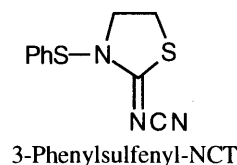


Figure 3

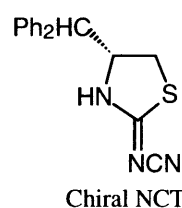


Figure 4

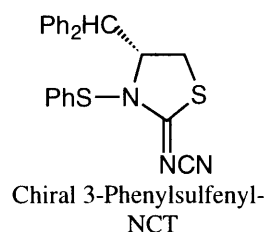


Figure 5

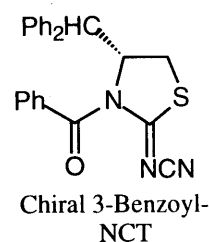


Figure 6

各種アミンの不斉アシル化の結果から本アシル化反応において試薬或いは基質の選択性の発現に芳香環部が大きな役割 ( $\pi$ - $\pi$  相互作用或いは CH/ $\pi$  相互作用) をしていることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

多官能性化合物である 2-(*N*-シアノイミノ)チアゾリジン誘導体は、3 位の置換基により、また用いる試薬の種類により反応部位が選択的に変化する、合成化学上非常に興味深い化合物である。従って、様々な複素環化合物の合成中間体として、あるいは合成試薬としての応用が期待されている。

このような背景の下、申請者は、先ず 3 位硫黄原子から始まる反応の開発を行ない、新たな環拡大反応を見いだした。得られた複素環化合物チアジアジノン誘導体は、骨格自体が珍しい上に、1 位硫黄原子が 2 価の化合物として初めての例である。

さらに、合成試薬としての可能性の拡大を目的として、3 位硫黄置換化合物に着目し、新規スルフェニル化試薬の開発を計画した。先ず、3-フェニルスルフェニル体を合成し、このものがアミン類の優れたスルフェニル化剤となること、また、各種チオールとの反応により非対称ジスルフィドを高収率で与えること、さらにカルボニル化合物の優れた  $\alpha$  位スルフェニル化剤となることを見いだした。

次いで、チアゾリジン環部分に不斉を導入した化合物を合成し、その 3-スルフェニル体および 3-アシル体を合成し、不斉スルフェニル化試薬あるいは不斉アシル化試薬としての可能性を検討した。その結果、前者は 6 員環  $\beta$  ケトエステルに対し、非常に高いエナンチオ選択性で  $\alpha$ -スルフェニル体を与えることを見だし、後者はラセミ体のアミンの速度論的光学分割において、既知の不斉アシル化剤をしのぐ高いエナンチオ選択性を示すことを見いだした。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。