

電解還元法により発生する硫黄求核種を用いた閉環反応

松井栄樹*¹、尾崎茂子²

¹福井工業高等専門学校 物質工学科 (〒916-8507 福井県鯖江市下司町)
*eiki@fukui-nct.ac.jp

²大阪大学大学院 薬学研究科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)

Synthesis of Cyclic Sulfides by Nickel(II) Complex-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Thiolates

Eiki Matsui¹ and Shigeko Ozaki²

¹Department of Chemistry and Biology Engineering, Fukui National College of Technology
(Geshi, Sabae, Fukui 916-8507, Japan)

²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
(1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

(Received May 20, 2008; Accepted June 6, 2008)

Abstract

We investigated the intramolecular heterocyclization of thiolates generated *in situ* by the nickel complex-catalyzed electroreduction of thioacetates. First, functionalized cyclic sulfides with four- to six-membered rings were synthesized by the cyclization of thiolates, which have suitably placed electrophilic olefins or acetylenes. Secondly, five- to seven-membered cyclic sulfides were synthesized in good to high yields by regioselective epoxide cleavage. These approaches are very mild and convenient, and they are expected to become a general method for the provision of functionalized cyclic sulfides.

Key words: Nickel Complex, Indirect Electroreduction, Thioacetates, Cyclization, Cyclic Sulfides

1. 緒論

環状スルフィド構造は、抗生物質をはじめとする多くの生理活性物質の部分構造に含まれること、また有用な合成中間体として炭素-硫黄結合に特有な反応性を示すこと等から興味を持たれている[1]。合成中間体として用いられる高度に官

能基化された環状スルフィドの合成法としては、保護されたチオール類の塩基や酸、還元剤を用いた脱保護により分子内炭素-炭素多重結合に閉環させる方法や、不飽和スルフィドを基質として用いたハロサイクリゼーション等、鎖状化合物の閉環反応を用いた例が報告されている[2]。しかしながら、硫

黄求核種を用いた閉環反応の例は酸素求核種や窒素求核種を用いた例に比べ極端に例が少なく、報告されている方法についてもそれぞれに問題点を有している。

一方、チールラジカルを用いた含硫黄ヘテロ環形成反応による環状スルフィドの合成は、一般に分子内に炭素-炭素多重結合を有するチオールを基質として、光照射や加熱或いはラジカル開始剤によりチールラジカルを発生させて行われているが、基質が非常に不安定で低温でも速やかにポリマー化を起こすため合成反応への応用は困難であり、系統的な研究はあまり行われていない[3]。

そこで著者は、基質として硫黄原子を含む安定で保存可能な物質を用いて、ニッケル錯体を電子移行触媒とする結合開裂反応により[4]、チオールやチオラート等の硫黄求核種を発生させ、閉環反応に応用できるかどうか検討を行った。

2. 硫黄原子を含む結合の開裂反応の検討

硫黄原子を含む結合開裂による含硫黄ヘテロ環形成反応を行うにあたり、まずチオアセタート部位の硫黄-炭素結合およびチオスルホナート部位の硫黄-硫黄結合へのニッケル錯体からの電子移行が起こるかどうか CV を用いて検討した。基質としてフェニルチオアセタートおよびフェニルチオスルホナートを用いて検討を行った結果、チオアセタート部位 (S-COCH₃) へは -2.10 V に可逆波を示す Ni(bae)、チオスルホナート部位 (S-Ts, Ts: *p*-Toluenesulfonyl) へは -0.70 V に可逆波を示す Ni(CR)(ClO₄)₂ を用いた場合に電子移行が起こることが明らかとなった。今回の実験に使用したニッケル錯体の構造と可逆的な酸化還元電位を示す (Chart 1)。

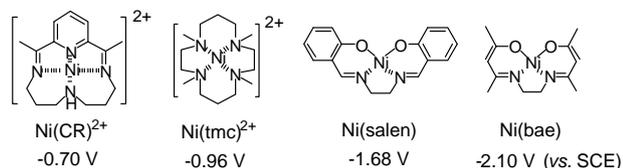


Chart 1

続いて、生じる硫黄求核種のアクセプターとしてプロピオール酸エチルを 2 当量、ニッケル錯体を 1/20 当量用い、溶媒には DMF 10 ml、支持塩に TEAP 1 mmol を用い、陰極に

graphite 板、陽極に Pt 板を用い、電解電流 1.5 mA の二槽定電流電解 (C.C.E.) で窒素気流下、室温で行った (Table 1)。その結果、どちらの基質の場合にもニッケル錯体からの一電子移行に伴った結合開裂反応が起こり、硫黄求核種の発生および分子間付加反応が起こることが明らかとなった。

Table 1. Free-Radical Addition of Electroreductively Generated Benzenethiol to Ethyl Propiolate

$$\text{PhS-PG} + \text{H-C}\equiv\text{C-CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{Ni(II) complex}]{\text{C.C.E.}} \text{PhS-CH}_2\text{-CH=C-CO}_2\text{Et}$$

Entry	PG	Ni(II) complex	Yield (%) ^{a)}	Isomer ratio ^{b)} (Z : E)
1	COMe	Ni(bae)	83	81 : 19
2	Ts	Ni(CR) ²⁺	68	58 : 42

a) Isolated yield based on substrate.

b) Determined by ¹H-NMR integration of vinyl proton.

3. 電解還元により発生した硫黄求核種の多重結合へのヘテロ環形成反応

ニッケル錯体を用いた電解還元により、チオアセタート部位およびチオスルホナート部位から硫黄求核種が発生することが示されたので、次に、分子内に炭素-炭素多重結合を有するチオアセタート体およびチオスルホナート体をそれぞれ合成し、ニッケル錯体を電子移行触媒とする含硫黄ヘテロ環形成反応について検討を行った (Chart 2)。

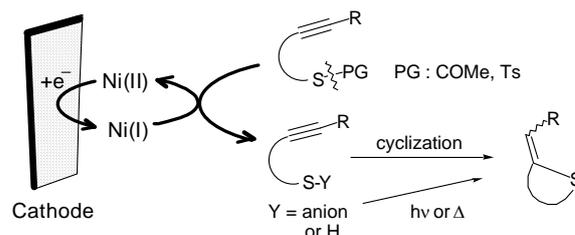


Chart 2

例えばチオアセタート体 **1a** やチオスルホナート体 **1g** は CV での検討により、それぞれ **15a** : -2.32 V, **15g** : -1.84 V (vs. SCE) に還元波を示し、チオアセタート体 **1a** は Ni(salen) を用いた場合に、また、チオスルホナート体 **1g** はより還元電位の低い錯体である Ni(tmc)(ClO₄)₂ を用いた場合にでも電子移行が起こることが明らかとなった。

次に、合成したこれらを基質として電解還元による含硫黄

ヘテロ環形成反応の検討を行った (Table 2)。

電解は DMF 10 ml にチオアセタート体 **1** を 0.5 mmol、ニッケル錯体を 0.2 mmol、支持塩として TEAP 1 mmol を加え、陰極に graphite 板、陽極に Pt 板を用い、3 mA の電流で二槽定電流電解で窒素気流下、室温で行った。

最初に、基質 **1a** について電解を行うと、5-*exo* 閉環した生成物 **2a** が収率 56% で得られた (Entry 1)。また、ニッケル錯体を用いずに電解を行った場合には反応は進行せず、81% で原料を回収した (Entry 2)。

フェニルエチニル基を有するチオアセタート **1d** を用いて電解を行うと、5-*exo* 閉環体を得られた (Entry 5)。続いて、4-*exo*, 6-*exo*, 7-*exo* 閉環する場合について検討したところ (Entries 4, 6, 7)、4-*exo*, 6-*exo* 閉環は 5-*exo* 閉環と同様に効率よく進行し、Z-体が選択的に得られたが、7-*exo* 閉環は進行せず、対応するジスルフィドのみが収率 52% で生成した。

次に、チオスルホナートを用いた場合について検討した (Entries 8-12)。その結果、エチニル基に電子吸引性のケトンやエステル基が置換した場合には閉環反応が効率良く進行したが (Entries 8, 9)、Ph 基が置換した場合にはジスルフィドのみを生成した (Entries 10, 12)。しかしながら、エチニル基

Table 2. Electroreductive Cyclization of Thioacetates or Thiosulfonates

Entry	Substrate	R	X	Y	n	Ni(II) complex	Product	Yield (%) ^{a)} (Z : E) ^{b)}
1	1a	CO ₂ Et	CH ₂	COMe	1	Ni(salen)	2a	56 (3:1)
2	1a						2a	0 ^{c)}
3	1b	CO ₂ Et	CH ₂	COMe	2	Ni(salen)	2b	45 (1:1)
4	1c	MeCO	Et	Ph		Ni(salen)	2c	82 (Z only)
5	1d	Ph	CH ₂	COMe	1	Ni(salen)	2d	58 (Z only)
6	1e	Ph	CH ₂	COMe	2	Ni(salen)	2e	61 (Z only)
7	1f	Ph	CH ₂	COMe	3	Ni(salen)	2f	0 / 3f 52
8	1g	<i>t</i> -BuCO	CH ₂	Ts	1	Ni(tmc) ²⁺	2g	81 (4:1)
9	1h	CO ₂ Et	S	Ts	1	Ni(CR) ²⁺	2h	71 / 3h 14
10	1i	Ph	CH ₂	Ts	1	Ni(CR) ²⁺	2i	0 / 3i 94
11	1i					Ni(CR) ²⁺	2i	17 ^{d)}
12	1j	Ph	CH ₂	Ts	2	Ni(CR) ²⁺	2j	0 / 3j 96

a) Isolated yield based on the thioacetate or thiosulfonate.

b) Determined by ¹H-NMR integration of vinyl proton.

Major isomer was assigned as Z based on NOE difference stereoscopy.

c) Electrolysis without nickel complex.

d) Electrolysis with 2 equiv. of Ph₂PH.

に Ph 基が置換した場合でも、水素原子供与体として 2 当量のジフェニルホスフィン (Ph₂PH) を加えると収率は低いが閉環体を得られた (Entry 11) [5]。これらの結果はラジカル的な反応機構により閉環反応が進行することを示している。

4. 電解還元により発生した硫黄求核種の

分子内エポキシド開裂によるヘテロ環形成反応

ヘテロ原子求核種による分子間のエポキシドの開裂反応は数多く報告されており、官能基化された光学活性アルコールの有用な合成法の一つとなっている。一方、分子内のヘテロ原子求核種によるエポキシドの開裂反応は、酸素求核種については天然物のエーテル環構築の際に多く用いられているが、硫黄求核種についての研究例は極めて少なく、硫化ナトリウム (Na₂S) と C₂ 対称なビスエポキシド体を用いた thiosugar の合成例が報告されている程度である[6]。

そこで、分子内多重結合への閉環反応の際と同様にチオアセタート部位への電子移行に伴う炭素-硫黄結合の開裂反応により生じた硫黄求核種を用い、分子内エポキシドの開裂反応を伴う環状スルフィドの合成を計画した (Chart 3)。

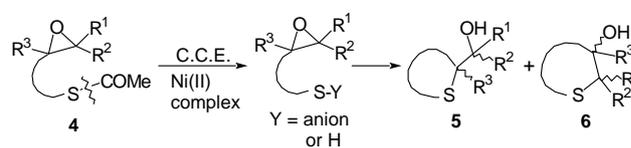


Chart 3

合成したチオアセタート体 **4** を基質として電解還元を行い、生じた硫黄求核種の分子内エポキシド開裂反応による環状スルフィドの合成について検討を行った。

まず CV による検討を行い、Ni(bae) がこれらのチオアセタート体 **4** に対して電子移行触媒となることを明らかにし、先ほどと同様の条件で電解還元を行った (Table 3)。

まず、基質 **4a** の電解を行ったところ、分子内エポキシドの開裂を伴った 5-*exo* 閉環反応が選択的に進行した (Entry 1)。次に、基質 **4b-4f** について検討を行ったところ (Entries 3-7)、R¹ が H の場合 (Entry 3) には 7-*endo* 閉環体 **6b** の副成も見られるが、R¹ が Me 基や Ph 基の場合 (Entries 4, 5) および R¹, R² が *n*-Bu 基の場合 (Entry 6) には 6-*exo* 閉環体 **5e** のみが選

択的に得られた。また、 R^1, R^2 が H の場合 (Entry 7) には収率の低下が見られるが、7-endo 閉環体 **6f** のみが生成した。得られた *exo*-閉環体 **5a-5c** のジアステレオマーの比 (d. r.) は、基質 **4a-4c** の比を保持していることが示された。このことは、チオアセタートの電解還元により生じた硫黄求核種がエポキシドに対して S_N2 反応を起こして生成物を与えることを示している。

一方 *endo*-閉環体 **6** は、基質 **4** の R^1 が H の場合にのみ生成し (Entries 2, 3, 7)、 R^1 が H 以外の置換基を有する場合には *endo*-閉環体は全く生成しないことが明らかとなった。また、側鎖にエーテル結合を有する基質 **4g** の場合 (Entry 8) には 6-*exo* 閉環体と共に、7員環スルフィド **7g** が収率 30% で生成し、予想した 7-*endo* 閉環体 **6g** は得られなかった。得られた *endo* 閉環体の立体化学については、 1H -NMR の NOE (核オーバーハウザー効果) の測定により決定した。

Table 3. Electroreductive Cyclization of Epoxy Thioacetates **4**

Entry	Substrate			X	n	(d. r.) ^{b)}	Product		Yield % ^{a)}		
	R ¹	R ²	R ³				5	6			
1	4a	Ph	H	H	CH ₂	1	(100 : 0)	5a	85 (100 : 0)	6a	0
2	4a	Ph	H	H	CH ₂	1	(80 : 20)	5a	84 (80 : 20)	6a ^{c)}	5
3	4b	H	Ph	H	CH ₂	2	(60 : 40)	5b	57 (65 : 35)	6b ^{c)}	15
4	4c	Me	Ph	H	CH ₂	2	(65 : 35)	5c	88 (65 : 35)	6c	0
5	4d	Ph	Ph	H	CH ₂	2		5d	86	6d	0
6	4e	Bu	Bu	H	O	2		5e	73	6e	0
7	4f	H	H	Ph	CH ₂	2		5f	0	6f	47
8	4g	H	Ph	H	O	2	(100 : 0)	5g	52 (100 : 0)	7g	30

a) Isolated yield based on substrate.

b) Ratio of the stereoisomers was determined by 1H -NMR.

c) Stereochemistry of product was assigned as *trans* based on NOE.

5. 結論

ニッケル錯体を電子移行触媒として用いた電解還元による含硫黄ヘテロ環形成反応は、中性条件下、室温という緩和な条件で、チオアセタート部位の結合開裂反応により系内にチオレート(チオール)を徐々に発生させることができるため、チオールを基質とした光反応の場合に問題となるダイマーやポリマーの副成を起こさずに多重結合への閉環反応が効率良

く進行することが明らかとなった。また、その機構は、電極で1価に還元されたニッケル錯体からのチオアセタート部位への一電子移行、続く水との反応によりチオールが生成し、このチオールから光、或いは熱によりチルラジカルが発生し、分子内多重結合にラジカル的に *exo*-閉環しているものと考えられる。また、電解還元により生じた硫黄求核種のエポキシド開裂反応による環状スルフィドの合成反応は、基質の構造を考慮することで位置選択的に反応を進行させることができ、5員環から7員環スルフィドを選択的に効率よく得ることが可能であることを明らかにした。このように電解還元の特徴を生かし、系中の硫黄求核種の濃度をコントロールすることで、これまでの反応では難しかった含硫黄ヘテロ環形成反応を効率良く進行させることが可能となった。

引用文献

- 1) W. E. Barnette and R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3472-3840 (1981).
- 2) a) R. A. Bunce, C. J. Peebles, P. B. Jones, *J. Org. Chem.*, **57**, 1727-1733 (1992); b) X.-F. Ren, E. Tuross, C. H. Lake, M. R. Churchill, *J. Org. Chem.*, **60**, 6468-6483 (1995); c) E. Vedejs, G. A. Krafft, *Tetrahedron*, **38**, 2857-2881 (1982).
- 3) a) C. Dupy, M.-P. Crozet, J.-M. Surzur, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, **1980**, 361-373; b) G. Bastien, J.-M. Surzur, *ibid.*, **1982**, 84-88.
- 4) a) S. Ozaki, H. Matsushita, H. Ohmori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1120-1122; b) *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 649-651; c) *idem, ibid.*, **1993**, 2339-2344; d) S. Ozaki, E. Matsui, H. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 198-201 (1997); e) S. Ozaki, E. Matsui, J. Waku, H. Ohmori, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2705-2708 (1997).
- 5) H. C. Helvenston, C. E. Castro, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8490-8496 (1992).
- 6) a) K. C. Nicolaou, C. V. C. Presad, P. K. Somers and C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5330-5334 (1989); b) M. Fuzier, Y. L. Merrer, J.-C. Depazay, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6443-6446 (1995).