

不飽和チオン炭酸エステルの連続ペリ環状反応と関連反応
—計算機支援による分子設計と反応機構解析—

原野 一 誠

Cascade Reactions of Unsaturated Xanthates and Related Reactions: Computer-assisted
Molecular Design and Analysis of Reaction Mechanisms

Kazunobu HARANO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,
5-1 Oe-honmachi, Kumamoto 862-0973, Japan

(Received March 11, 2005)

Chugaev reaction provides access to olefins from alcohols without rearrangement through pyrolysis of *O*-alkyl *S*-alkyl dithiocarbonates (xanthates) via *cis* elimination. Xanthates having no β -hydrogens undergo thione-to-thiol rearrangement to give *S,S*-dialkyl dithiocarbonates (thiolcarbonates). Based on these backgrounds, we intended to use the dithiolcarbonates as precursors of thiols. Xanthates could be converted to the corresponding dithiolcarbonates by Lewis-acid catalysis. Pyridine *N*-oxides and 4-dimethylaminopyridine also catalyzed the rearrangement reaction. On the other hand, *O*-(2-alkenyl) *S*-alkyl dithiocarbonates undergo [3,3]-sigmatropic rearrangement to give the allylically rearranged *S*-(2-alkenyl) *S*-alkyl dithiocarbonates. The homoallylic xanthates gave the corresponding dithiolcarbonates on heating with phenols. Pyrolysis of allylic dithiolcarbonates caused retro-ene type reaction to give the allylic sulfides in which allylic rearrangement also occurs. Coupling of these pericyclic reactions with intramolecular Diels–Alder reaction affords a one-pot synthetic method for the construction of hydroisobenzothiophenes. The mechanisms of the cascade and related reactions are demonstrated by location of the transition states using molecular orbital calculation method at various levels of theory involving density functional theory (DFT).

Key words—allylic xanthate; [3,3]-sigmatropy; retro-ene; allylic thiol; cascade reaction; molecular orbital calculation

1. はじめに

一昔前までは大型計算機センターの汎用計算機で実行していた科学技術計算がパーソナルコンピュータで実行できる時代を迎えた。化学領域における分子軌道計算も例外ではなく、非経験的分子軌道計算 (*ab initio*) を実験室の片隅で実行している有り様である。計算“器”化学と呼ばれるようになった所以である。

筆者らは、長年合成反応において、反応基質の反応性や生成物予測あるいは反応機構解析に分子軌道法を利用してきたが、半経験的分子軌道計算法におけるパラメータの改善、さらには 1998 年ノーベル

化学賞を授賞した密度汎関数法¹⁾プログラムパッケージの開発により分子軌道計算が本格的実用化の段階に入ったと実感するに至った。

本稿では、thione-to-thiol 転位反応を機軸として、ペリ環状反応を連続的に配置したカスケード反応を例に、計算機化学の有用性を紹介したい。

2. チオン炭酸エステル類の熱反応

有機合成における著名な反応を集めた人名反応集に Chugaev 反応と呼ばれる反応がある。²⁾

本来オレフィン合成反応であるが、最近ではほとんど利用されることはない。この反応は、alcohol から容易に合成することができる xanthate (*O*-alkyl *S*-alkyl dithiocarbonate) を加熱分解してオレフィンを作るというものである (Chart 1 及び Fig. 1)。

本反応は、熱分解反応としては比較的緩やかな条件でシス脱離反応を起こすため、alcohol の配置を決める手段として利用されたことがある。³⁾ 種々の構造の alcohol の xanthate の熱分解物 (オレフィン)

熊本大学医学薬学研究部創薬基盤分子設計学分野
(〒862-0973 熊本市大江本町 5-1)

現住所 崇城大学薬学部医薬品化学研究室 (〒860-0082 熊本市池田 4-22-1)

e-mail: harano@ph.sojo-u.ac.jp

本総説は、平成 16 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

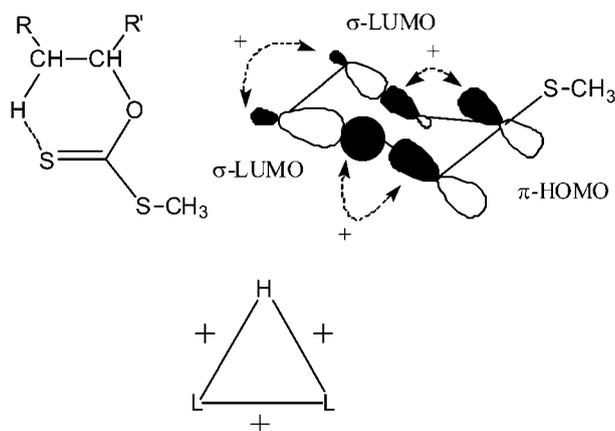
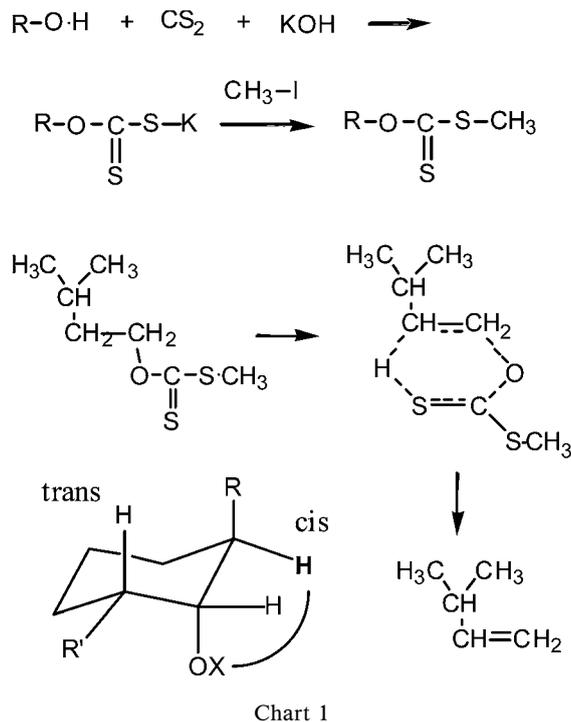


Fig. 1. FMO Three System Interaction for Retro-ene Reaction

の構造からシス脱離反応であることはほぼ受け入れられていたが、最終的には、反応速度論的研究によりその反応機構が解明された。⁴⁾ すなわち、1次反応であること、活性化エネルギー値の類似性、活性化エントロピーが負の値を持つこと、溶媒や置換基、ラジカル阻害剤などの影響を受けにくいことなどから協奏的な nonionic な環状遷移状態を経る反応であることが明らかにされた。⁵⁾ 現在では、遷移状態構造を分子軌道計算で求め、ディスプレイ上で三次元的に視覚的に確認することができる。その

際、遷移状態から原系や生成物に繋がる反応路を辿らせてアニメーションのように分子の細かい動きを確認することも可能である。

一般に、遷移状態構造が算出できるか否かで想定した反応機構が妥当であるか否か判断できるといっても過言ではない。遷移状態構造に近い姿を探すのは簡単ではないが、本例ではチオカルボニル基の硫黄原子を β 位の水素に次第に接近させ、そのエネルギー変化から遷移状態に近い構造を見出した。最終的構造最適化は遷移状態計算のためのオプション (TS) を用いて精密化した。求めた遷移状態が真であり、原系、生成系に繋がっていることは振動計算及び固有反応座標計算で確かめる必要がある。

Figure 2 には、*O*-ethyl *S*-methyl dithiocarbonate について、半経験的分子軌道計算 (AM1)⁶⁾ によって求めた基底状態及び遷移状態構造を初期座標とした DFT (B3LYP/6-31G(d)) 法⁷⁾ によって求めたエネルギー及びそれぞれの構造を示した。活性化エネルギーは実測値 (cholesterol xanthate の値) より少し高いが、真空中のモデル計算であることを考慮すれば妥当な値といえる。また、1級 alcohol の xanthate は分解しにくい事実も再現できている。

Chugaev 反応は比較的緩和な熱分解条件で、オレフィンを立体選択的に作る反応であるが、その特異性はペリ環状反応 (pericyclic reaction) として説明できる。FMO 論⁸⁾ では、 $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ の retro-ene 反応と考えることができる (Fig. 1)。

本反応において、 β 位に水素を持たない xanthate においては脱離反応は起きず、チオン炭酸エステルから thiol 炭酸エステルへ転位する (Chart 2(A)).⁹⁾ *O*-Ethyl *S*-methyl dithiocarbonate が転位すると仮定して求めた反応障壁は、脱離反応と較べて、AM1 計算では 4.6 kcal/mol, DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d)) では 2 kcal/mol 程度高いだけであり (Fig. 2), xanthate 類を硫黄導入手段に用いる可能性を示唆している。

Xanthate 類の転位反応の系統的研究としては田口らの隣接基関与の研究がある。¹⁰⁾ β 位にジアルキルアミノ基¹¹⁾ やアルキルチオ基が置換した xanthate はジチオール炭酸エステルへ転位する。一对の位置異性体から共通の転位体を得られることなどから、イオン対経由の反応であることが明らかになった。¹²⁾ 同種の転位反応は xanthate だけでなく、

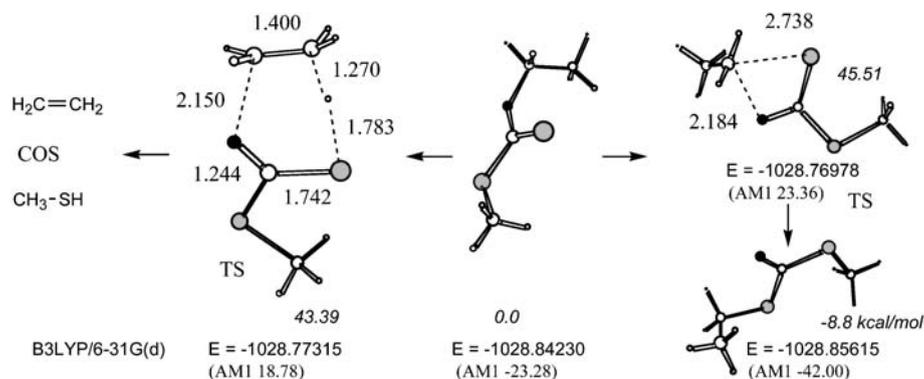


Fig. 2. Transition Structures of Chuguev and S_{Ni} -type Thione-to-thiol Reaction for *O*-ethyl *S*-methyl Dithiocarbonate (B3LYP/6-31G(d))

Relative energies are given in italic.

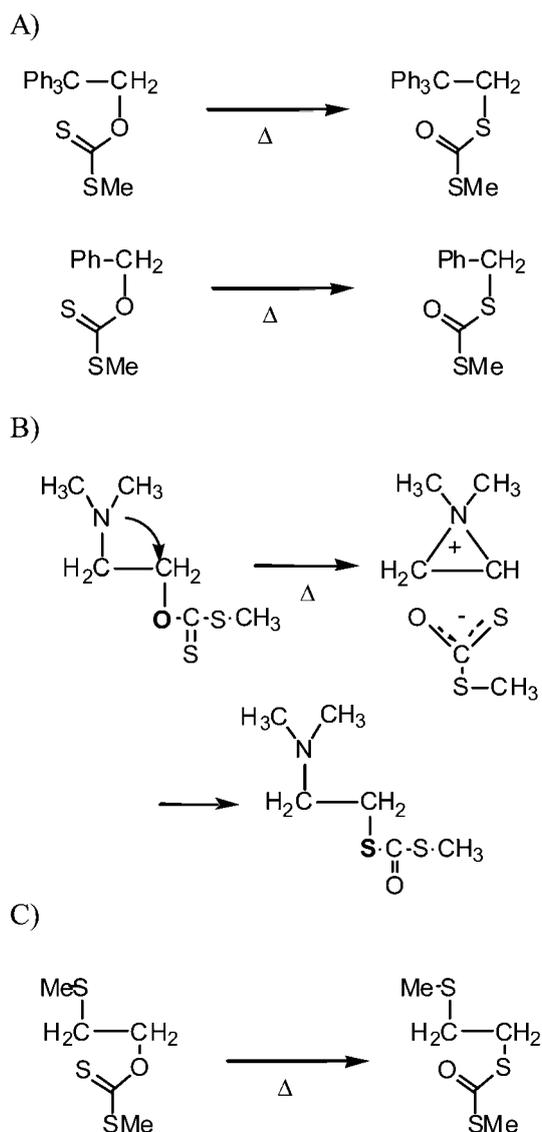


Chart 2

thionocarbonate や thionobenzoate 類でも起こることが判明した. さらに, 脂環状の xanthate では *trans* 脱離が起きることなどが明らかにされた.

最近, 分子軌道法を用いて再検討し, 一对の異性体から共通の転位体が生成するイオンペア中間体経由の反応であること, さらに遷移状態, 中間体の構造の詳細が明らかになった. イオンペア中間体 (IM) の構造 (in gas phase) においてカチオンの三員環 (aziridine) 平面とジチオ炭酸アニオン平面は直交している (Figs. 3 and 4).¹³⁾

イオンペア中間体を経由する反応は, 溶媒の極性が上がるとイオン化が促進され, 転位速度は大きくなる. 溶媒極性の尺度である E_T 値や Kamlet-Taft パラメータに対してプロットすると良好な直線関係が得られる (Fig. 5). 本反応の各種溶媒における反応速度の対数値を新しい溶媒極性の尺度とすることができる.

最近実用段階に入った溶媒効果を加味した分子軌道計算法 [PM3/COSMO (conductor like screening model)] によって反応障壁 (生成熱の差) を計算すると溶媒極性 (誘電率) の増大に伴い, 反応障壁は大幅に低下する結果が得られた.

Figure 6 に示すように, 後述する協奏的転位機構 ([3,3]-sigmatropy) を経る *O*-allyl *S*-methyl dithiocarbonate においてはほとんど変化がないことが分かる. むしろわずかに反応障壁が高くなる傾向を示した. これは基底状態の脱溶媒和に対応するものであり, 協奏反応の特徴を再現している. 遷移状態では電子の非局在化が起こり, その結果ダイポールモーメントが減少するため, 基底状態より溶媒の影

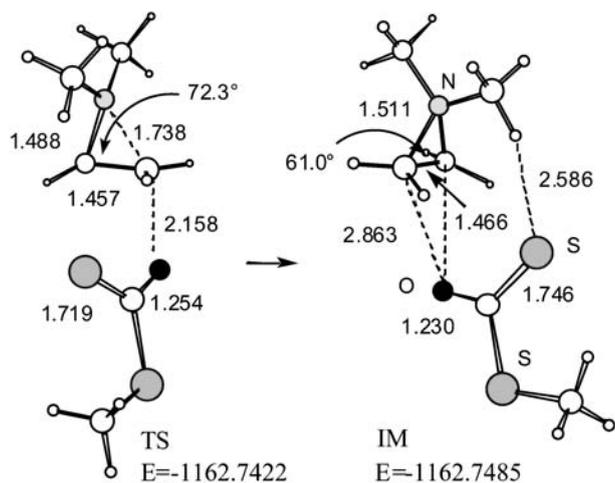


Fig. 3. TS and IM for Thione-to-thiol Rearrangement of *O*-(2-dimethylaminoethyl) *S*-methyl Dithiocarbonate (B3LYP/6-31G(d))

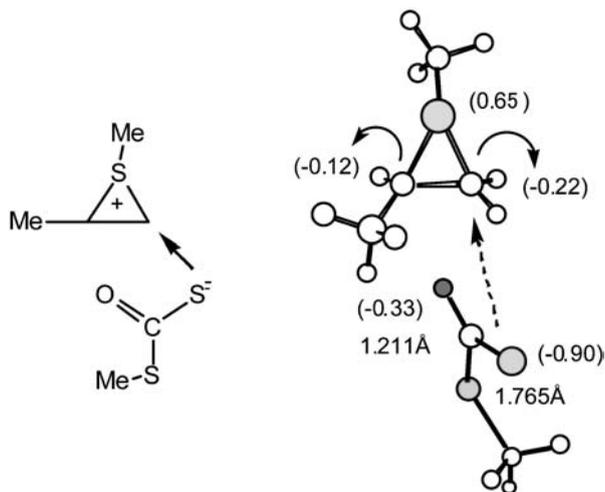


Fig. 4. TS for Thione-to-thiol Rearrangement of *O*-(2-methylthioethyl) *S*-methyl Dithiocarbonate (B3LYP/6-31G(d))

響を受けにくくなることを意味している。

3. Allylic Xanthate の転位反応

O-Allyl *S*-methyl dithiocarbonate (allyl *S*-methyl xanthate)¹⁴⁾は、1909年に合成されているが、蒸留後の化合物が *S*-allyl *S*-methyl dithiocarbonate へ thion-to-thiol 転位していることは筆者らが赤外線吸収スペクトルを測定するまでは気付かれることはなかった。¹⁵⁾

ところで、thiol 類は alcohol のハロゲン体にチオ尿素を作用させ thiuronium 塩を経て合成される。Chart 3 には、置換反応によって合成する場合の異性体を示した。

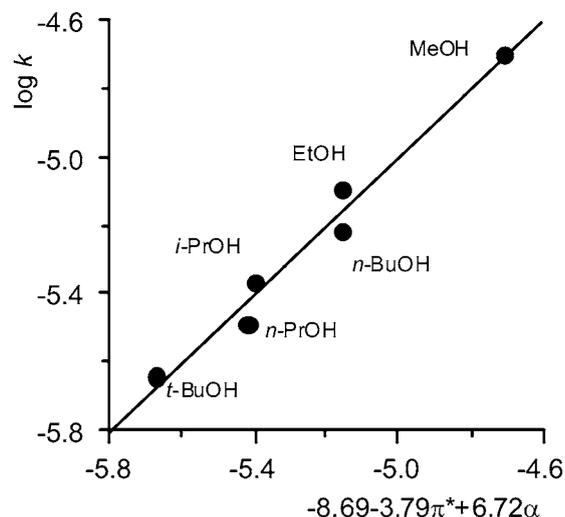


Fig. 5. Correlation with Kamlet-Taft Parameters for the Rearrangement in Protic Solvents

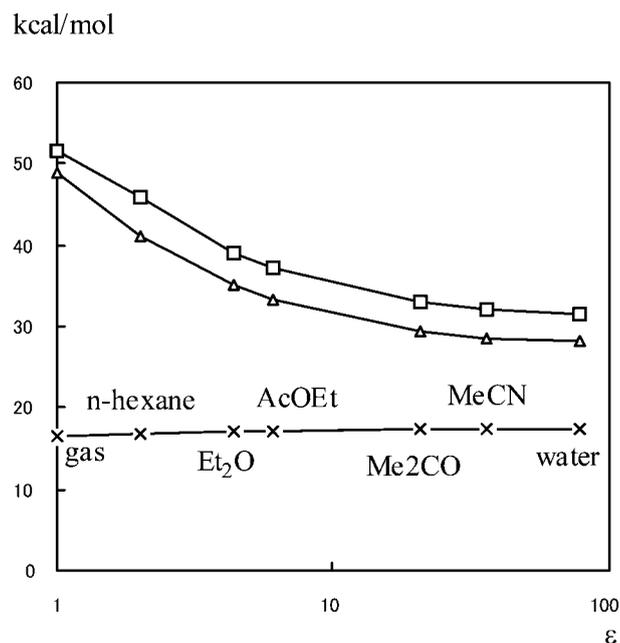


Fig. 6. PM3/COSMO Reaction Barrier for the Rearrangement of Some *S*-methyl Xanthates in Several Solvents
□ : *O*-(2-dimethylaminoethyl), △ : *O*-(2-methylthioethyl), × : *O*-allyl.

その際、ハロゲン体、thiol 体のそれぞれにレジオ異性体、幾何異性体が存在し、熱力学的に安定な生成物しか得ることはできない。筆者らは、allylic alcohol から立体選択的に allylic thiol を合成する手法が確立されていないことに着目し、本転位反応の詳細な応用研究を展開した。

その結果、本反応は前述の ionic な反応とは異なる

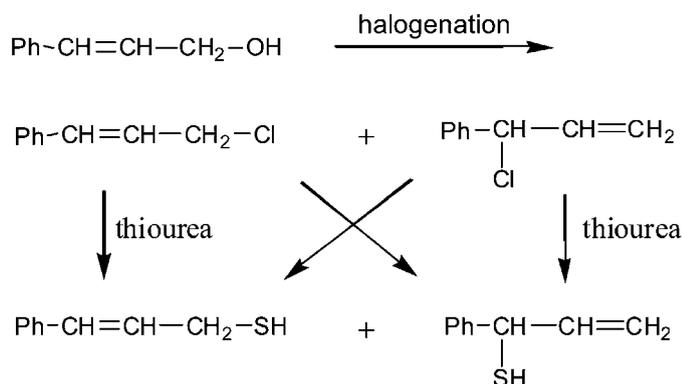


Chart 3

る機構¹⁶⁾で進行し、置換反応では得にくい脂環状¹⁷⁾を含む allylic thiol を容易に合成できることが判明した (Chart 4)。

Cinnamyl alcohol (3-phenylallyl alcohol) をアセトン中で KOH, CS₂ で処理するとキサントゲン酸塩が沈殿する。これをアセトン中 CH₃I でアルキル化すると *O*-cinnamyl *S*-methyl dithiocarbonate が結晶として得られる。これを融点以上に加熱すると炭素骨格が 3-phenylallyl から 1-phenylallyl に転位した *S*-(1-phenylallyl) *S*-methyl dithiocarbonate が定量的に得られる。*S*-cinnamyl *S*-methyl dithiocarbonate は 1-phenylallyl alcohol から同様の方法で合成することができる (Chart 5)。

目的とする不飽和 thiol を得るには allylic 異性体の関係にある alcohol の xanthate から合成する。Alcohol は不飽和カルボン酸の LAH 還元や Grignard 反応から純粋に合成することができる。

Allylic thiol 類は強烈なニンニク臭を有しているため、非常に取扱いにくい転位体にてタノールアミンを作用させることで蒸留トルベンのみを用いて用時調製が可能である。¹⁸⁾

また、thiol の結晶誘導体を作る際に、2,4-dinitrochlorobenzene (2,4-DNB) を用いることがあるが、thiol を単離する必要はない。転位体を過剰のエタノールアミンで加熱処理したのち、2,4-DNB のエタノール溶液を加えると高収率で得ることができる (Chart 6)。¹⁹⁾

O-Allyl *S*-methyl xanthate の遷移状態構造 (PM3)

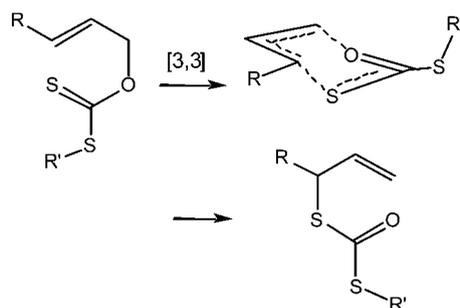


Chart 4

を Fig. 7 に示す。遷移状態はボート型の方が椅子型よりわずかに安定であることが判明した。本転位反応は、典型的なペリ環状反応の1つである Cope 転位と類似の反応であり [3,3]-sigmatropy の範疇に入る。FMO 法の三体相互作用により熱許容の反応であることが説明できる (Fig. 8)。

O-Cinnamyl *S*-methyl dithiocarbonate においてチオカルボニルの硫黄原子が C3 位を攻撃する反応過程 (PM3) を図示した (Fig. 9)。

Figure 10 に PM3, *ab initio* 及び DFT のそれぞれの計算法における TS 構造を示した。レベルの高い計算では、C-O, C-S 原子間距離は PM3 に較べるとかなり長い。²⁰⁾

本反応の遷移状態のエネルギー (半経験的分子軌道法では生成熱) を溶媒の誘電率を変えて生成熱、ダイポールモーメントを計算した結果,²¹⁾ 上記の隣接基関与による転位反応の場合は反応障壁が溶媒極

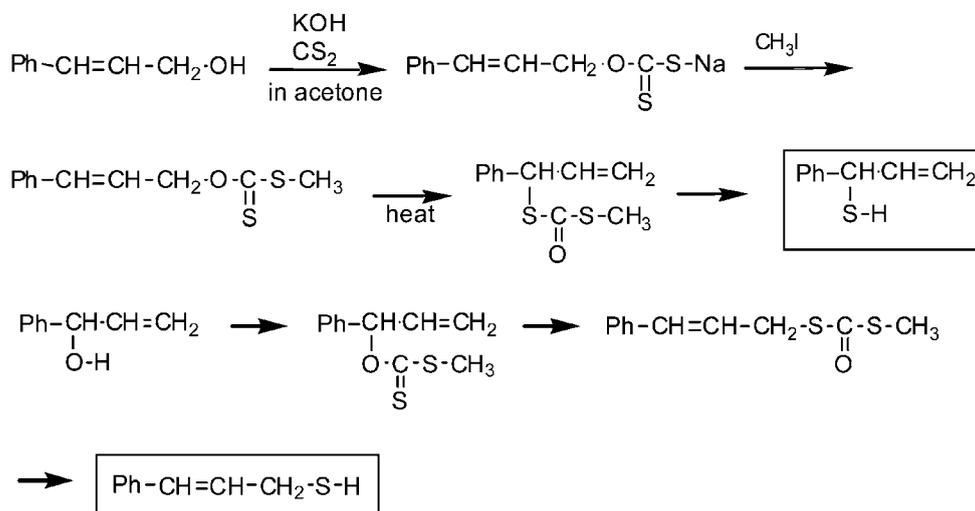


Chart 5

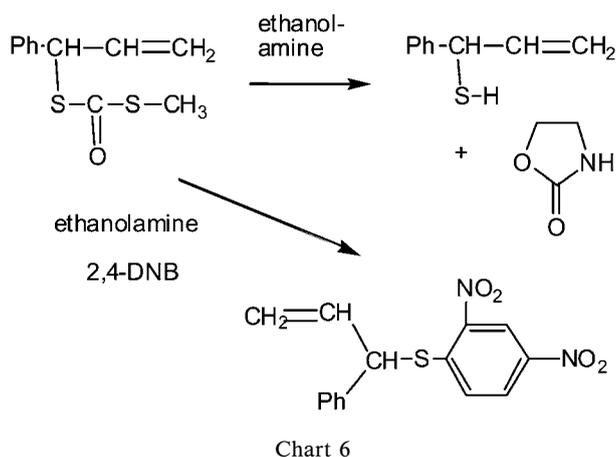


Chart 6

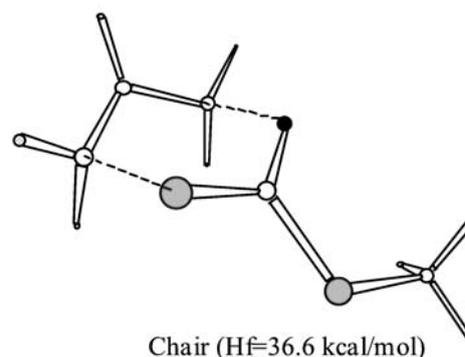
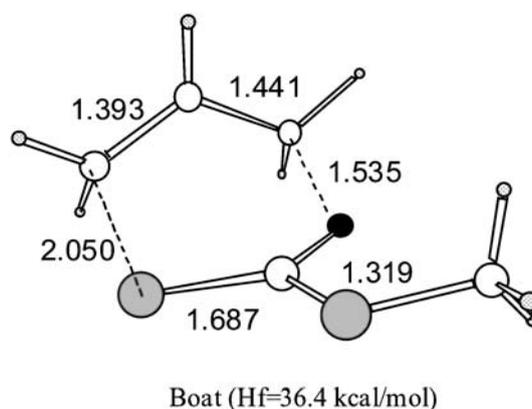


Fig. 7. Transition Structures for the [3,3]-Sigmatropic Rearrangement

性的上昇とともに低下し、ダイポールモーメントは大きくなるが、協奏的機構を経る *O*-cinnamyl *S*-methyl dithiocarbonate の場合は両者ともほとんど変化しない。本反応の溶媒効果とよく符合する結果が得られた (Fig. 5)。

不飽和 xanthate の転位反応の転位速度を溶媒極性の尺度である E_T 値や Z 値に対してプロットすると、aprotic 溶媒と protic 溶媒では異なる直線が得られる (Fig. 11).²²⁾

これはチオカルボニルに対する水酸基の特殊溶媒和が起きていることを意味する。事実、 $n \rightarrow \pi^*$ 遷移の浅色移動が認められる。分子軌道計算では、水素結合形成により 1.1 kcal/mol (PM3) 安定化する。その脱溶媒和のため基底状態が安定化し反応障壁が高くなる。

Homoallylic 電子系を有する *O*-cholesteryl *S*-

methyl dithiocarbonate は水素結合力の強い phenol と加熱すると、立体化学を保持して定量的に dithiolcarbonate へ転位する。²³⁾ *p*-Chlorophenol の場合、少量ではあるが、cyclopropane 骨格を有する転位体が得られた (Chart 7)。

このことは、電子的に等価な cyclopropylmethyl

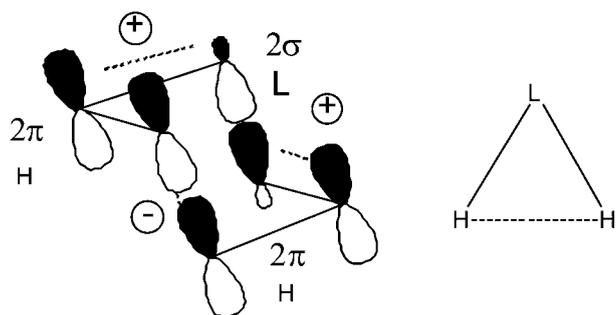


Fig. 8. FMO Three System Interaction for [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of *O*-allyl *S*-methyl Dithiocarbonate

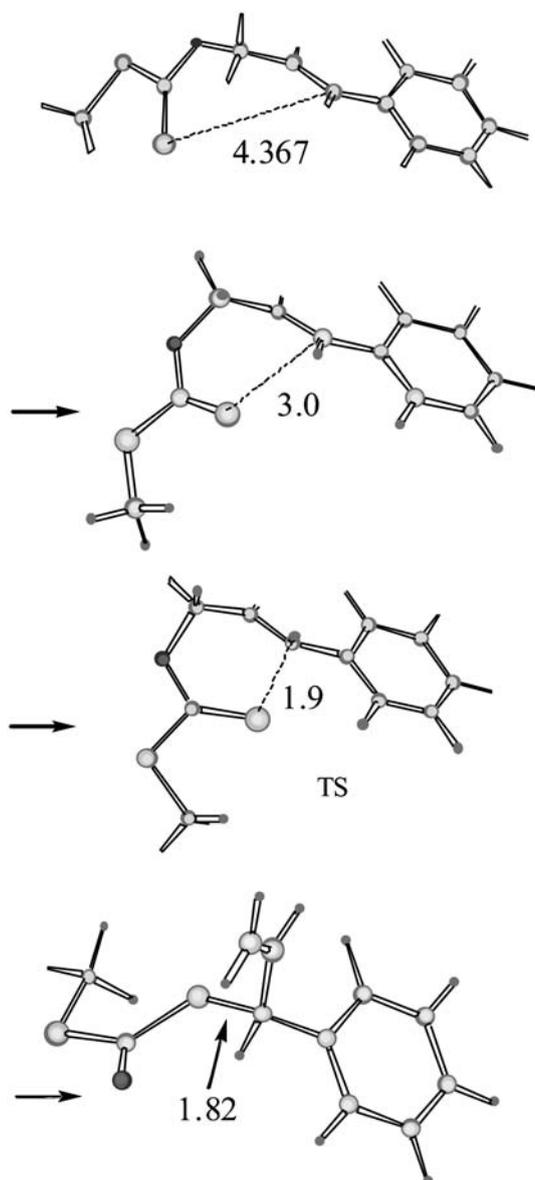


Fig. 9. Calculated Reaction Pathway

も thione-thiol 転位することを意味し、事実 *O*-(1-cyclopropylethyl) *S*-methyl xanthate は極性の低い溶媒では安定に存在するが、極性溶媒中ではたちどころに転位を起こす。²⁴⁾ *p*-Nitrophenol は解離を促進し、cyclobutane 環を与えた。²⁵⁾

4. Allylic Xanthogenate の熱転位

Allylic xanthate と同様な転位が xanthogenate (塩) の段階で起これば、 CH_3I などの試薬を使用することなく、allylic thiol 類が合成できるはずである。DFT (B3LYP/6-31G(d)) 法でアニオン状態の反応障壁を計算すると 26.8 kcal/mol (PM3 18.3 kcal/mol) であり、容易に転位が起こることが予想された。

無水ベンゼン中 cinnamyl alcohol, NaH, CS_2 で xanthogenate を作り、そのままベンゼン還流温度で加熱すると、対称型の trithiocarbonate が得られた (Chart 8).²⁶⁾

本反応は一般的であり、脂環式 allylic alcohol 類をベンゼン中、NaH, CS_2 と加熱すると対応する trithiocarbonate 類が高収率で得られる。LAH で処理して得られる thiol の構造は原料 alcohol が thiol に変換したものに相当する。

本反応では、[3,3]-sigmatropy 転位体を得られないことから、 S_Ni のような転位反応が進行したように思えるが、DFT (B3LYP/6-31G(d)) 計算では [3,3]-sigmatropy (後者はレトロエン反応と見なすことができる) が 2 度起こることを示唆する結果が得られている (Chart 9)。DFT 計算による反応障壁は 22.3 kcal/mol である。

Trithiocarbonate は dithiolcarbonate 塩に過剰の CS_2 が反応すれば生成する。

Dithiolcarbonate アニオンにおいて allyl 転位が起こることは、最終化合物である trithiocarbonate においても平衡が存在し、熱力学的に安定な allylic 異性体のみを与えることを意味している。*S*-Allyl *S*-methyl trithiocarbonate の allyl 転位の反応障壁は 23.4 kcal/mol (B3LYP/6-31G(d)) である。例えば 1-phenylallyl 体が生成してもフェニル基との共鳴により安定な 3-phenylallyl 体へ転位すると考えられる (Chart 10)。他の allylic alcohol 類の実験事実もこのことを支持している。熱力学的に安定な allylic thiol を得たい場合は、原料の allylic alcohol を NaH, CS_2 と加熱 (ベンゼン還流) し、得られた

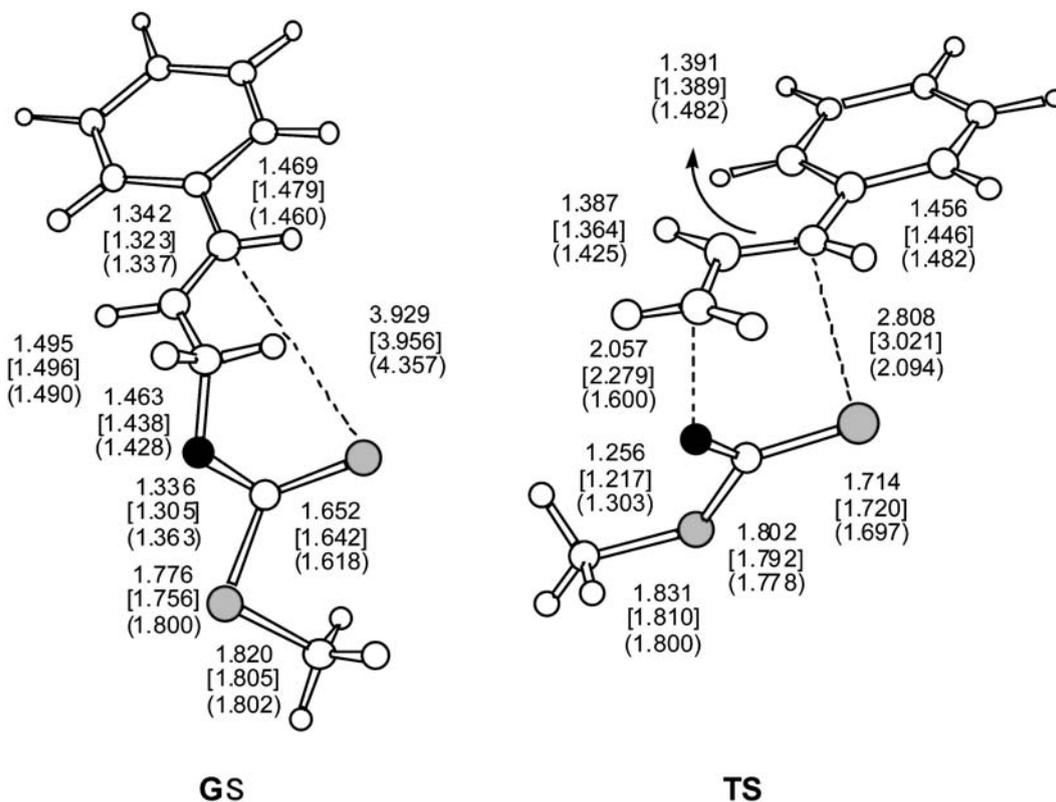


Fig. 10. B3LYP/6-31G*, RHF/6-31G* and PM3 Optimized Structures of GS and TS
RHF/6-31G* and PM3 calculated values in parentheses [] and (), respectively.

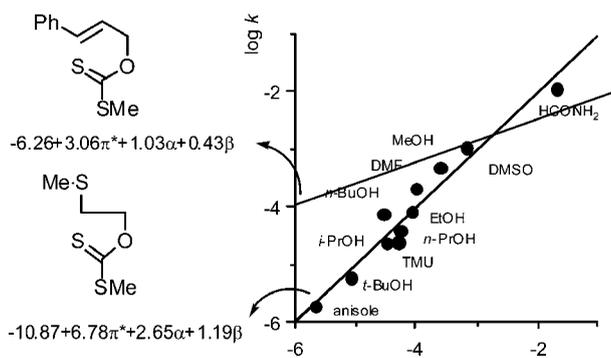


Fig. 11. Correlation with Taft Parameters for the Rearrangement

The Kamlet-Taft LSER treatment provided a good result expressed by the equation where π^* , α and β are indices of solvent dipolarity/polarizability, solvent hydrogen-bond donation ability (acidity) and hydrogen-bond acceptance ability (basicity), respectively.

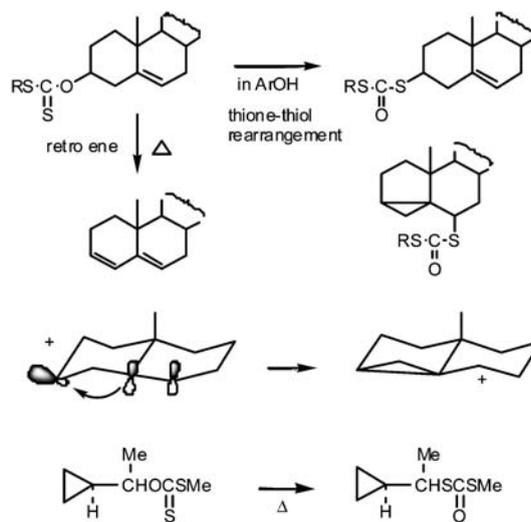


Chart 7

trithiocarbonate をエタノールアミンで処理すればよい。

キサントゲン酸塩の段階で allyl 転位が進行することが判明したが、この転位が水溶液中で進行すれば理想的な allylic thiol の合成法になるはずである。

5. 触媒による Thione-Thiol 転位反応

隣接基関与などのない 1 級 alcohol の xanthate は、触媒として AlCl_3 ²⁷⁾ や $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ²⁸⁾ などの Lewis 酸を用いると室温条件下で thione-to-thiol 転位し、収率よく対応する dithiolcarbonate を与える (Chart

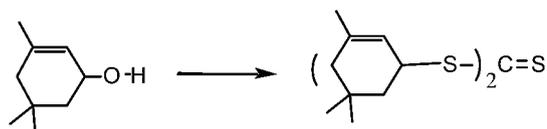
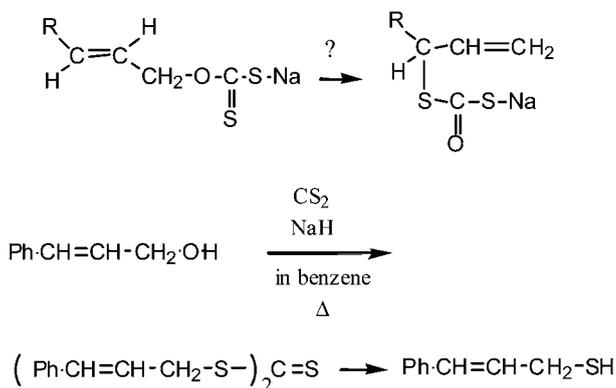


Chart 8

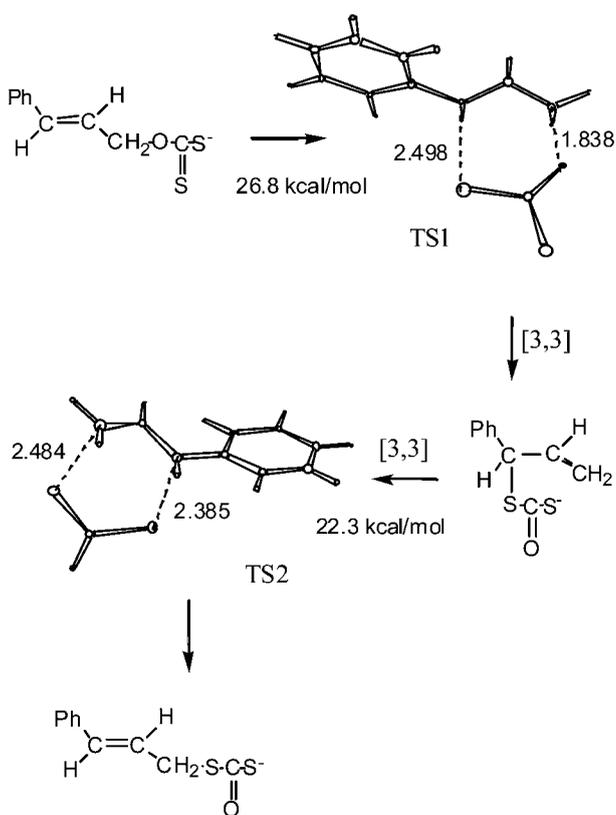


Chart 9

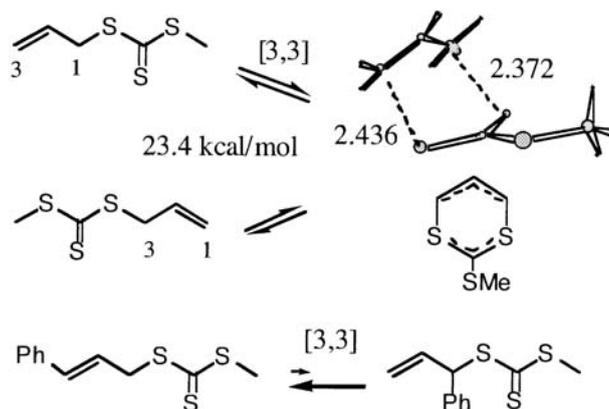


Chart 10

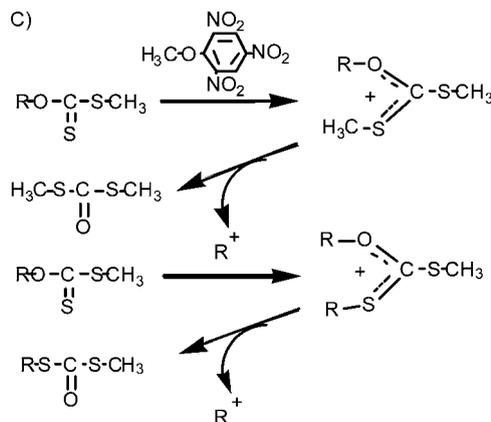
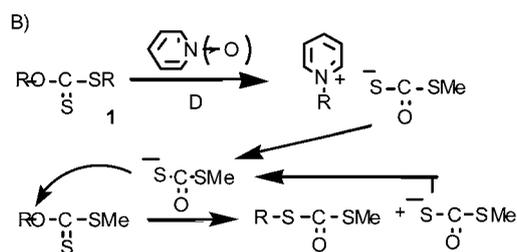
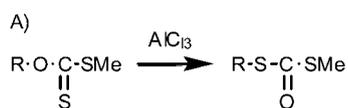


Chart 11

11(A)). 2級 alcohol の xanthate は脱離反応が起こり収率が低い。Lewis 酸の代わりに、*p*-nitrophenol のようなフェノール類を用いても転位するが加熱が必要である。¹⁷⁾

Pyridine *N*-oxide²⁹⁾ や 3 級アミン³⁰⁾ と反応させると thione-to-thiol 転位が起こる。本反応の機構の初期の段階は計算機によって再現できる。³¹⁾ 遷移状態を Chart 12 に示す。S_N2 反応に類似した機構である。

4-Dimethylaminopyridine (4-DMAP) は特に触媒活性が強い。³²⁾ 4-DMAP の場合、どちらのアミン

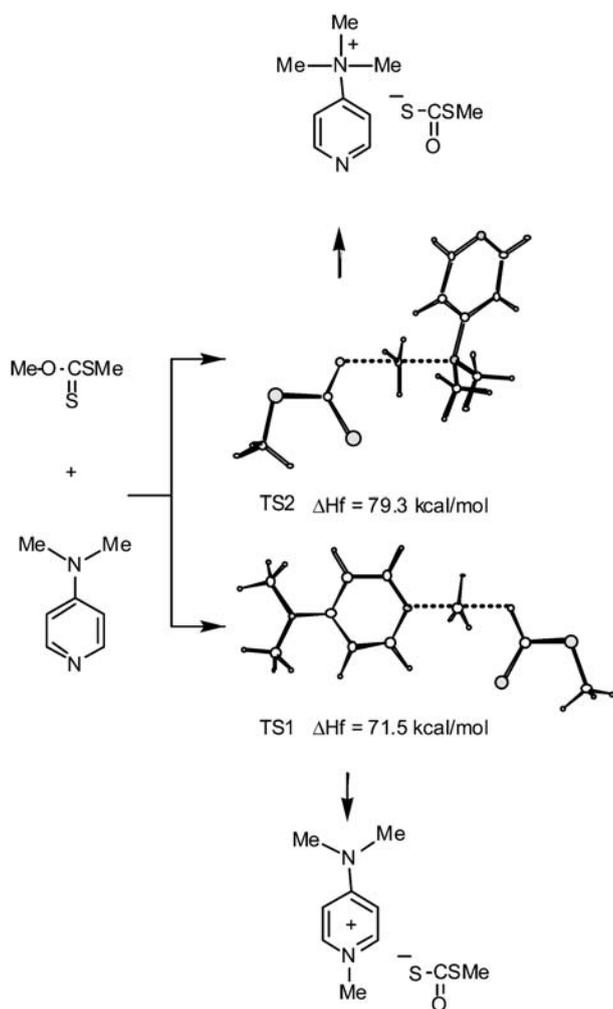


Chart 12

が反応点か判然としないが、遷移状態の生成熱から判断すると、ピリジン環の *N* が xanthate を攻撃する場合の方がエネルギー的に有利である。Xanthate にも、トシレートのようなアルキル化作用があると判断することができる。

3級アミンを作用させるとジチオールアニオンが生成し、xanthate のアルキル化作用により転位体が生成し、同時にジチオールアニオンが再生するという循環式の転位機構であることが速度論的に明らかになった。

その他、ピクリン酸のメチルエーテルなどがアルキル化剤として thione-to-thiol 転位を触媒する (Chart 11 (C)).³³⁾

類似の反応として、benzyl alcohol の xanthate を合成する際、DMSO を溶媒として KOH, CS₂ を作用させキサントゲン酸塩を作り、ヨウ化メチルでア

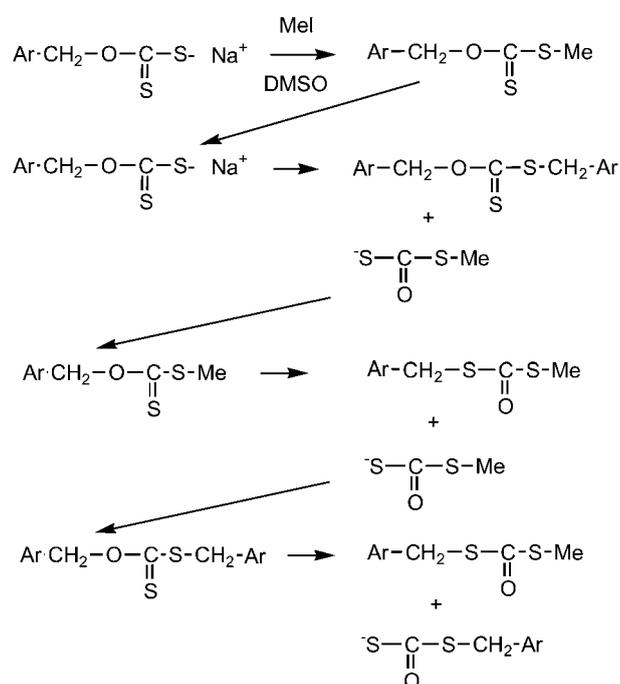


Chart 13

ルキル化すると xanthate は得られず、転位体や過剰の CS₂ との反応によって生成する trithiocarbonate (対称型及び非対称型) が得られる (Chart 13).³⁴⁾

Dipolar aprotic 溶媒の効果によるイオン反応の活性化が転位反応の引き金になっていると考えることができる。ArCH₂OH タイプの alcohol に適用可能な反応である。

6. 不斉誘起反応

Allylic xanthate の転位反応を不斉環境で行えば、不斉誘起によって光学活性な不飽和 thiol を合成できる可能性がある。O-cinnamyl S-methyl xanthate をシクロデキストリン (CyD) に包接させ、結晶を加熱した結果、光学純度 45% の転位体を得ることができた (Chart 14).³⁵⁾

一般にシクロデキストリンは対称構造であるため、不斉の場合としては適切ではないと考えられている。たしかに成功例は少ない。そこで、分子計算による予測を試みた。シクロデキストリンの分子計算は経験的力場法が主流であるが、遷移状態計算はできないので、半経験的分子軌道計算を行った。

プログラムシステムは MOPAC2002³⁶⁾ を用い、Compaq Alpha ES40 (2CPU) あるいは OCTANE2 V6 (R12000A 2CPU) ワークステーション上で行っ

た。なお、包接体の基底状態構造計算は、市販ソフトを用いてパソコンでも実行可能であるが、実行時間や原子数の制限などで問題が多い。

半経験的分子軌道法の場合、計算手法 (AM1, PM3, PM5) によりベンゼン環の包接に参与する非結合原子間距離の評価が異なり、PM3 法ではホスト-ゲスト間の C-H \cdots H-C 相互作用が強く出過ぎる傾向を示した。PM5 法では芳香環の水素と糖のエーテル酸素との相互作用 (Ph-H \cdots O \langle), いわゆる C-H \cdots O 型の水素結合も認められた。16CPU の PC クラスタを用いれば、基底状態の DFT 計算は可能である。B3LYP/6-31G (d) レベルの DFT 計算を行った結果、PM5 の構造を支持する結果を得

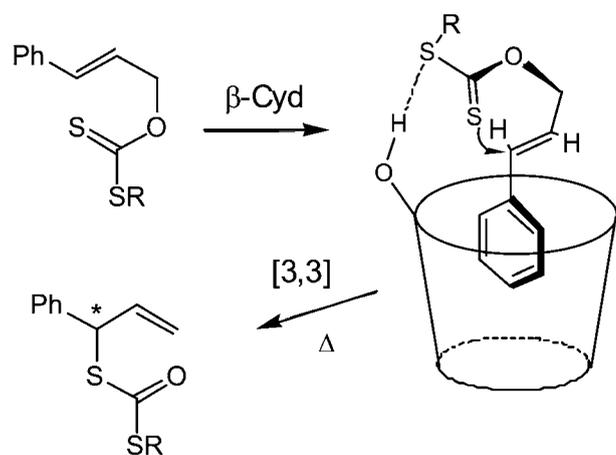


Chart 14

ることができた。フェニル基を包接した各種 X 線解析構造の非結合原子間距離を解析した結果も上記の計算を支持している (Fig. 12, Chart 15)。

いずれの半経験的分子軌道計算法においてもチオカルボニル基とホストの 2 級水酸基間の水素結合のためフェニル基は傾いており、アリル基の二重結合平面に対するチオカルボニル基の攻撃が一方に偏ることを示している。

結晶の加熱温度を下げると、光学純度 60% の転位体を得ることができた。³⁷⁾ フェニル基をアルキルに置換すると不斉誘起は起こらないこと、さらにフェニル基に置換基を導入すると光学純度に影響が大きいことからフェニル基の包接が不斉反応の第 1 要因であることが分かった。PM3 計算では、フェニル基は β -CyD の 2 級水酸基側から入り、極性基は外側に配向する配座の方が 6 kcal/mol 程度安定であった。

Xanthate [RO (C=S) S-Me] の代わりに carbamate RO (C=S) NMe₂ でも同程度の不斉誘起が起こるが、合成の際 CH₃I などのアルキル化剤や Me₂N (C=S) Cl が必要である。

これらを用いることなく合成できる RO (C=S) NHHN₂ に注目した。ところが、この基質は転位し難い欠点があった。分子軌道計算の結果、そのケトン縮合体 RO (C=S) NHN=CR₂ やアシル化体 RO (C=S) NHHN-COMe では転位反応の障壁が低いことが予測できた (Fig. 13)。

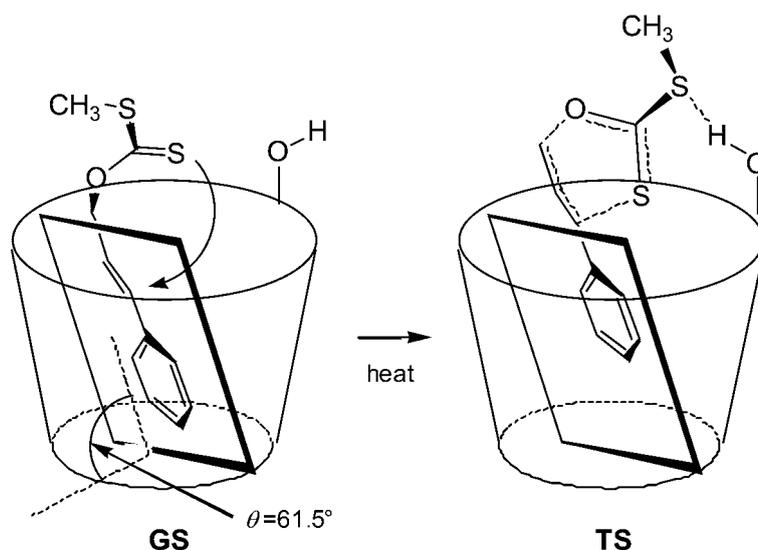


Fig. 12. Geometries of the Guest in the Complex

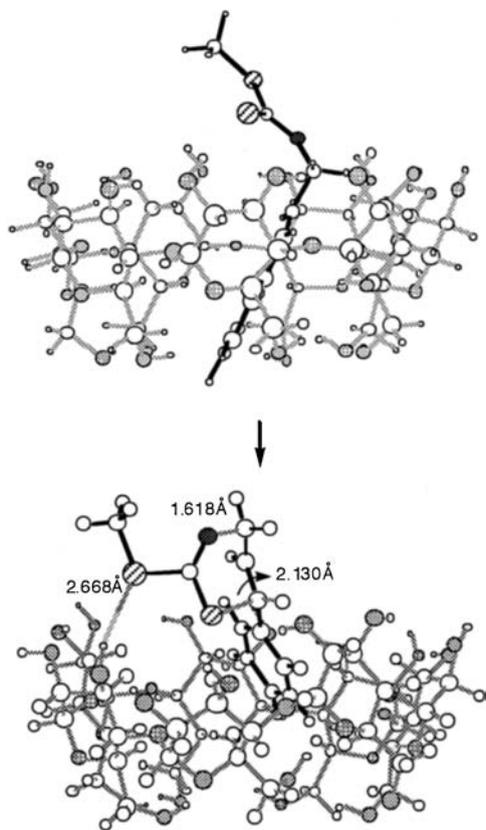


Chart 15

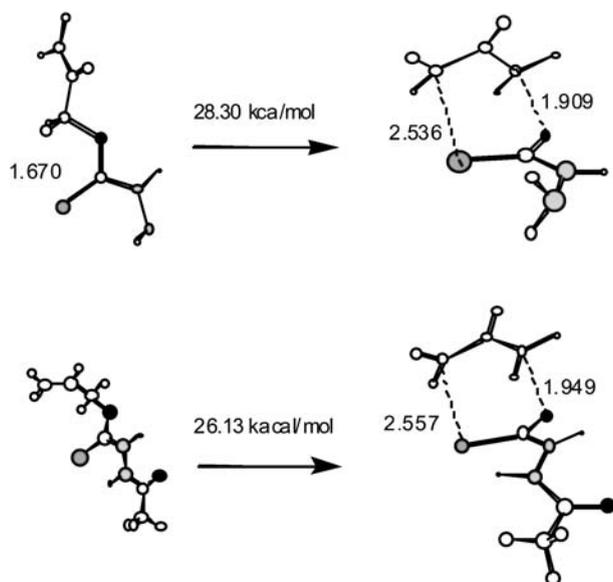


Fig. 13. Reaction Barriers for the Allyl Carbamate

この分子設計を基に、反応基質を合成し、 β -CyD に包接させ、熱転位反応を行うと予想通りの結果が得られた (Chart 16).

本基質の β -CyD 包接化合物の場合、xanthate

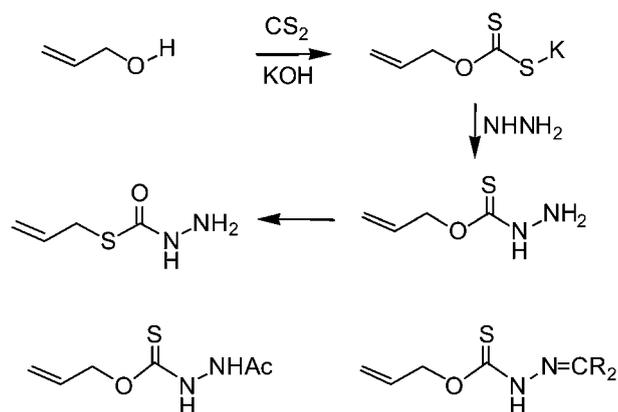


Chart 16

(-SMe) に比べ、不斉誘起効果が明らかに上昇した。分子軌道計算の結果、 $RO(C=S)NHN=CR_2$ の場合は NH が、 $RO(C=S)NHNHCOMe$ の場合は NHCO が水素結合に関与することが予想された (Fig. 14).

基底状態のみならず遷移状態においても直接反応に関与しないカルボニルや NH などの極性基と 2 級水酸基間の水素結合がゲスト分子の配座固定や安定化に大きく寄与しているものと考えられる。

7. 本反応の応用例

Allylic xanthate 類の [3,3]-sigmatropy 反応を利用した立体選択的硫黄導入法は、レジオ異性体を生じることなく熱力学的に不利な allylic thiol 類を容易に合成できる点で極めて有用性が高く、含硫黄化合物の合成及び合成中間体として利用されている。^{38,39)}

本転位反応を最初から光学活性の allylic alcohol に適用した場合、定量的に光学活性の allyl 転位体が得られる。抗生物質の合成に利用された例を Chart 17(A) に示す。^{40,41)}

Chart 17(B) の反応では、allylic 転位を利用し thiol を合成しサルファイドへ誘導した例である。Allyl 基の二重結合は酸化されカルボニルソースに利用されている。⁴²⁾

ラジカル的環化に利用された例を Chart 18 に示す。⁴³⁾

不飽和 allylic xanthate の転位を利用すれば光学活性 α -メルカプト酢酸誘導体を合成することが可能である (Chart 19).

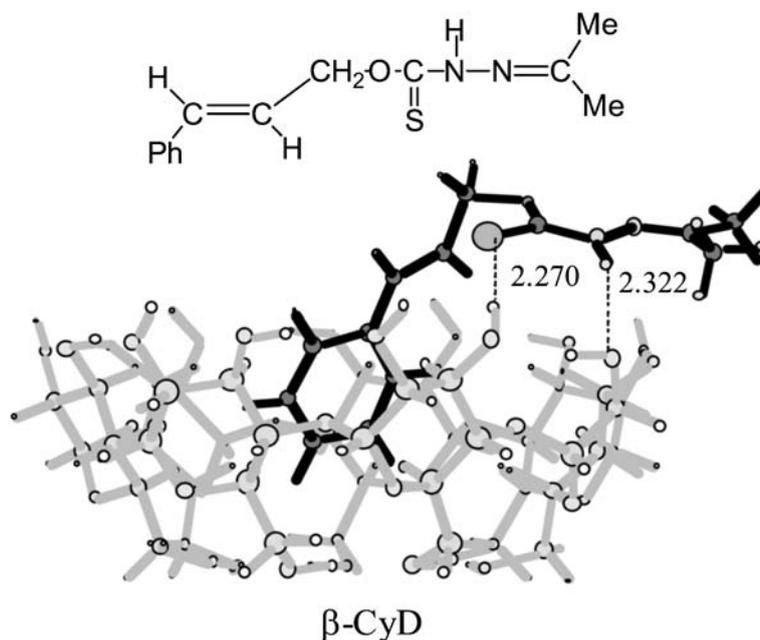


Fig. 14. Effective Hydrogen Bond between the Guest and Host (HF/3-21G(d))

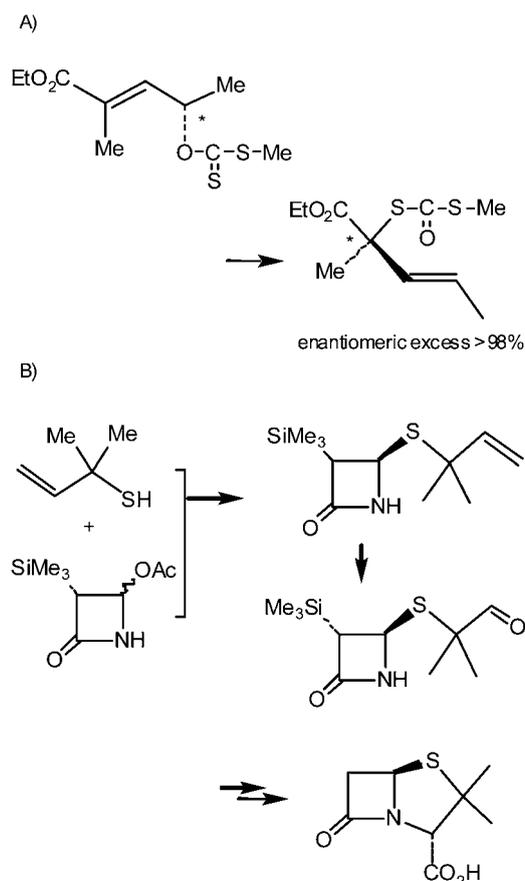


Chart 17

8. Retro-ene 反応

Allylic xanthate の転位体を高温で加熱すると COS ガスを放出して allylic sulfide が得られる。⁴⁴⁾ 生成物の炭素骨格は原料の allylic alcohol の骨格に戻っていることから熱分解の際に allyl 転位が起こっていることが示唆された (Chart 20)。

のちに本反応は retro-ene 反応であることを遷移状態計算から明らかにすることができた。⁴⁵⁾ Figure 15 に計算構造を示す。

Allylic xanthate を熱分解すると、カスケード型のペリ環状反応を経て one-pot で allylic sulfide が得られる。反応速度論的データも協奏反応であることを示唆する結果が得られた。反応基質が 2 級の場合は 1 級より速やかに反応し、反応障壁は 3.7 kcal/mol 程度低い。

本 retro-ene 反応は水素結合力の強いフェノール共存下⁴⁶⁾や β -シクロデキストリン包接体条件下²⁰⁾で加速する。S-(1-phenylallyl) S-methyl dithiocarbonate の遷移状態を β -CyD に包接させて、反応系のすべてを用いて遷移状態計算するとジチオール炭酸エステルのカルボニルと β -CyD の 2 級 alcohol 性水酸基との間で水素結合が形成する (Fig. 16)。

本反応をルイス酸存在下で行うと室温で反応が進行する。遷移状態計算の結果から、カルボニルに AlCl_3 が配位し反応を促進していると考えることが

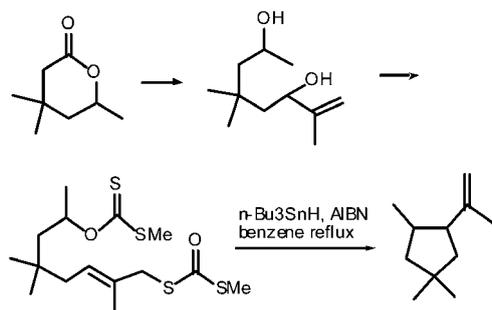


Chart 18

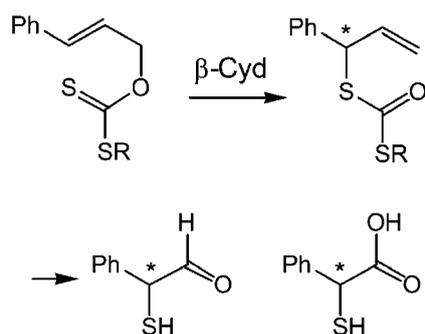


Chart 19

できる (Chart 21(A)).

金属触媒でも同様な反応が促進されることが報告されたが、イオン反応のため allylic 異性体が生成する欠点がある (Chart 21(B)).⁴⁷⁾

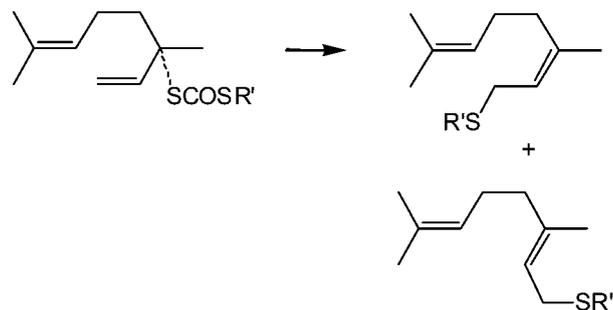
Δ^4 -cholesten-3 β -ol の xanthate を合成し、精製すると対応する methyl sulfide が得られる。MeS 基の立体配置は原料と同じ β であり、中間体である dithiolcarbonate は 19 位のメチルとの立体反発のため速やかに retro-ene 反応を惹起し、3 β -methylthio 体を与えるものと考えられる (Chart 22(A)).

Furfuryl alcohol を通常の方法で xanthate 化すると、O-furfuryl S-alkyl dithiocarbonate 及び転位体は得られず、furfuryl alkyl sulfide が得られる。本反応は天然物合成などに有用な中間体の簡易合成法として利用できる (Chart 22(B)).⁴⁸⁾

さらに、allylic sulfide 類は二重結合と硫黄原子に挟まれたメチレンが活性であるため、炭素骨格の構築剤として有用である (Chart 23).

9. 多段階カスケード反応

O-(2-alkenyl) S-alkyl dithiocarbonate 類のカスケード反応 (多段階反応の途中で取り出さずにワンポットで進行する) をさらに発展させて、1,3-



Me: E/Z=71/29. Bz: E/Z=83/17

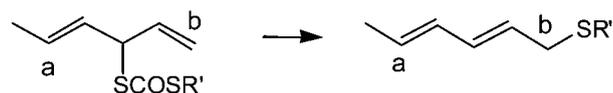


Chart 20

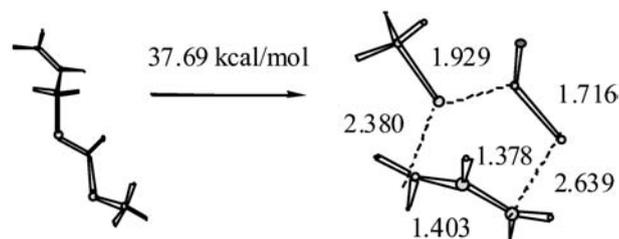


Fig. 15. TS Structure Calculated by B3LYP/6-31G(d) and Orbital Interaction

alkadienol に適用し、さらに xanthogenate のアルキル化剤に dienophile 部分を組み込み、合成した不飽和 xanthate の多段階カスケード反応により含硫黄ヘテロ環化合物である hydroisobenzothiophene 骨格を構築する分子設計を行った。

すなわち、[3,3]-sigmatropy→retro-ene→分子内 Diels-Alder 反応の 3 連続ペリ環状反応である。⁴⁹⁾

O-Sorbyl S-allyl dithiocarbonate を例にとると各段階において複数の反応経路が可能であり、オレフィンの幾何異性、縮環方式の組合せにより計 16 種のカスケード反応生成物が可能である (Chart 24).⁵⁰⁾

実際の合成実験では、Chart 24 中、四角で囲ん

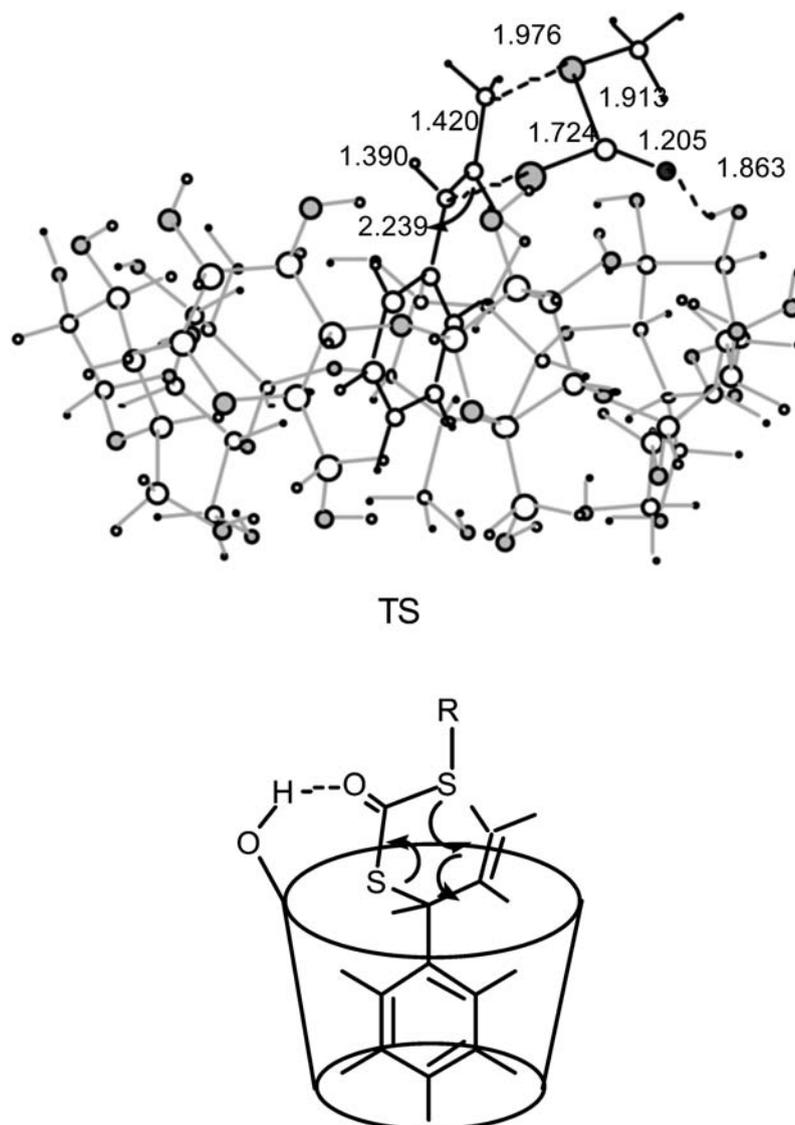


Fig. 16. TS Structure for the Retro-ene Reaction in β -CyD Complex (PM3)

だ化合物が生成する経路で付加反応が進行し、ペリ環状反応特有の選択性が発現した。三重結合を組み込んだ *O*-sorbyl *S*-progargyl dithiocarbonate を加熱すると one-pot で単一生成物を与えた。

3-Butenyl 誘導体を用いて 6 員環 tetrahydrothiopyran が縮環した化合物の合成を試みたが、成功していない。遷移状態への移行の難易に差があるものと考えられる (Chart 25)。

カルボン酸を dienophile の二重結合に共役させた場合、LUMO の低下で付加反応性の上昇が期待できる。⁵¹⁾ さらに、ルイス酸として AlCl_3 を用いると反応は室温で進行し、*endo* 選択性が高まり *trans* 体のみが生成する。Figure 17 に sulfone 体の結晶

構造を示す。

本反応の場合、遷移状態において、 AlCl_3 が配位するとカルボン酸のカルボニル炭素の LUMO 係数が大きくなり、2 次軌道効果が効率的に働くものと考えられる。本反応における反応成績体の安定性を予測するには半経験的分子軌道計算や低レベルの *ab initio* 法では無理であった。RHF/6-31G(d) レベルの計算でようやく相対安定性が予測できた (Chart 26)。

2,4-Pentadienol の末端二重結合の 1 つをシクロヘキセンにすると、3 環性の dodecahydronaphtho [2,3-*c*] thiophene 骨格を有する化合物が得られる (Chart 27)。

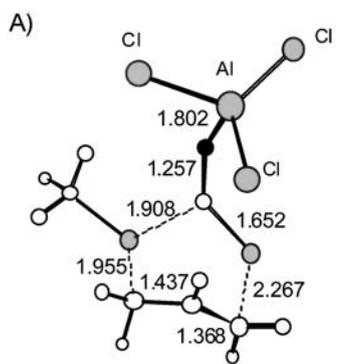
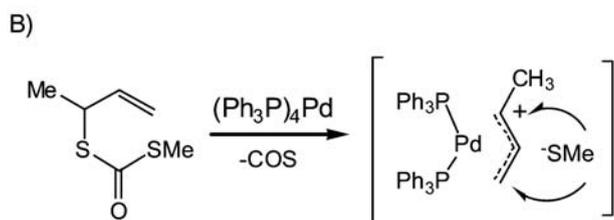
AlCl₃-Complexed TS (PM3)

Chart 21

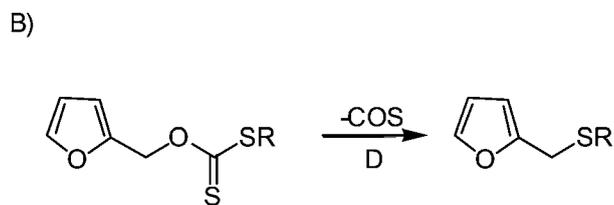
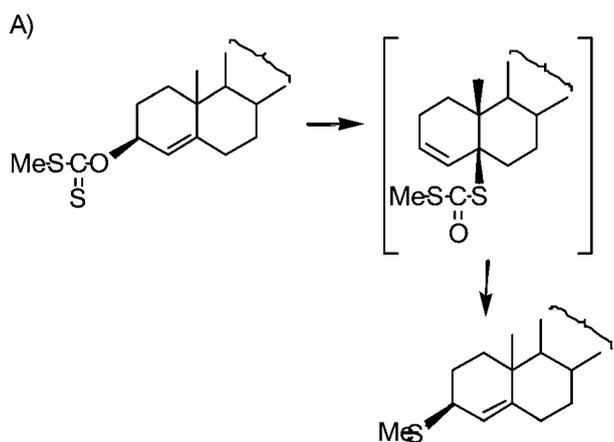


Chart 22

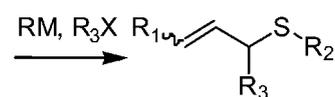
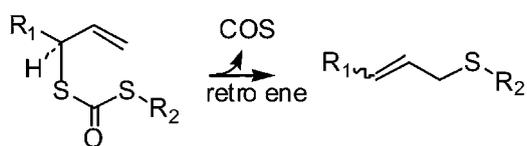


Chart 23

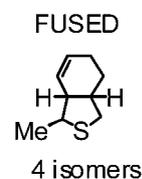
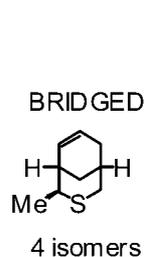
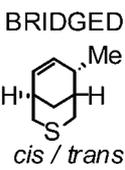
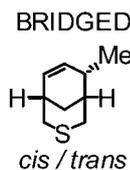
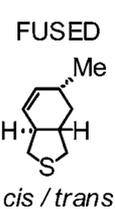
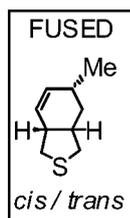
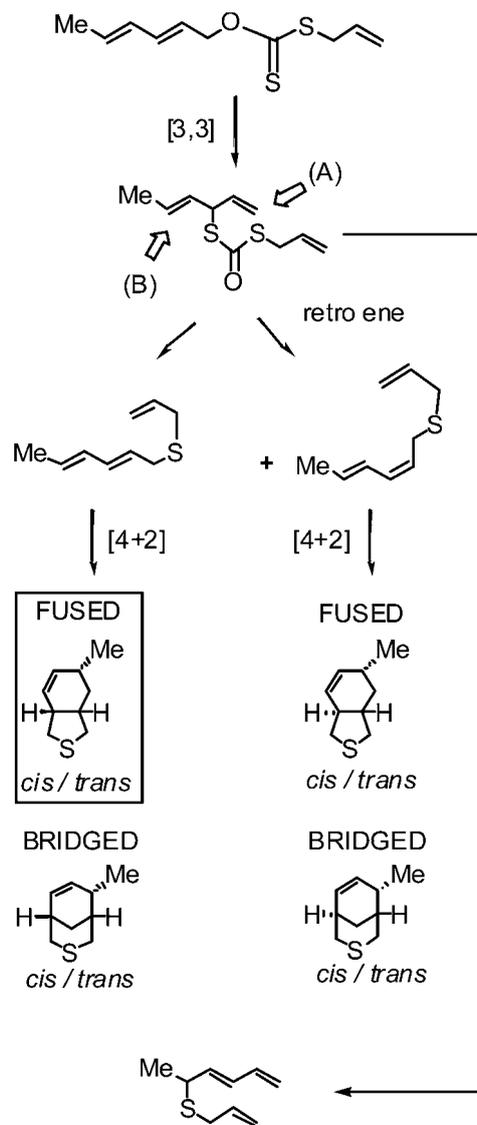


Chart 24

Furfuryl alcohol の xanthate は不安定なため、直接 sulfide が得られる。S-(2-alkenyl) あるいは S-propargyl 体から、有機合成中間体として有用な化合物が得られる (Chart 28)。

S-(2-alkenyl) の場合は *cis*-fused 及び *trans*-fused 付加体の熱平衡混合物が得られる。B3LYP/6-31G (d) 法による計算結果を Chart 29, Fig. 18 に示す。原料の allyl sulfide と分子内 DA 付加体のエネルギー差はわずかであることを示している。この場合もレベルの低い分子軌道計算 (AM1) では、付加体は 8 kcal/mol 程不安定である結果が得られ、付加体は得られないことを示唆した。歪エネルギーを有する反応系における安定性の評価にはレベルの高い計算法が必要である。なお、遷移状態構造及び付加体は *cis*-fused の方が約 6 kcal/mol 程度有利である (Fig. 18)。

S-propargyl 体の場合は allene に異性化した後、

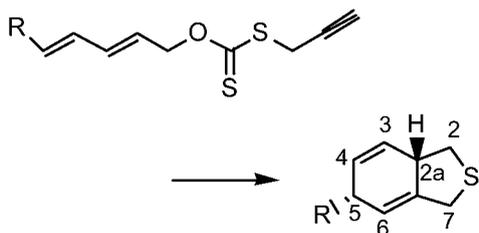


Chart 25

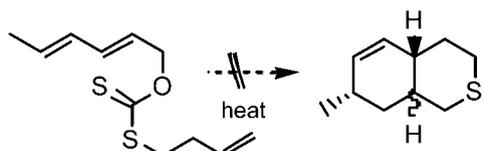


Chart 26

分子内 DA 付加が起こるものと考えられる。

10. 分子軌道計算の再現性

硫黄化合物は 3d 軌道を含むので、半経験的分子軌道法による構造予測には問題があると指摘されている。しかし、半経験的分子軌道計算プログラムではパラメータ設定段階で計算値が実測値に合うよう

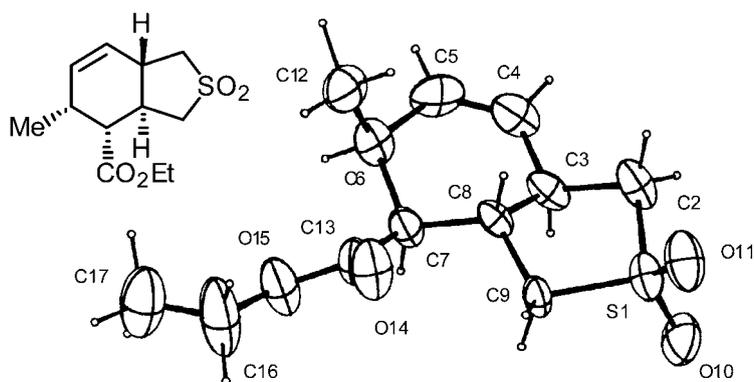
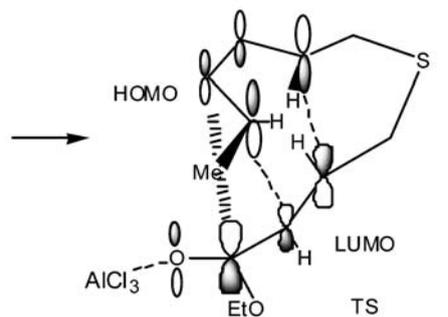
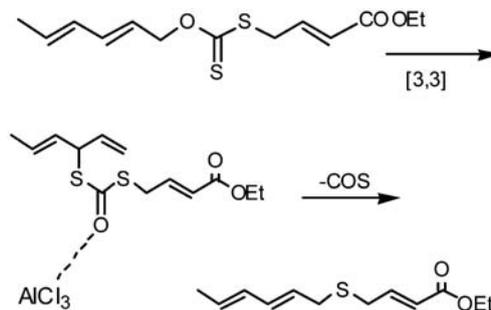
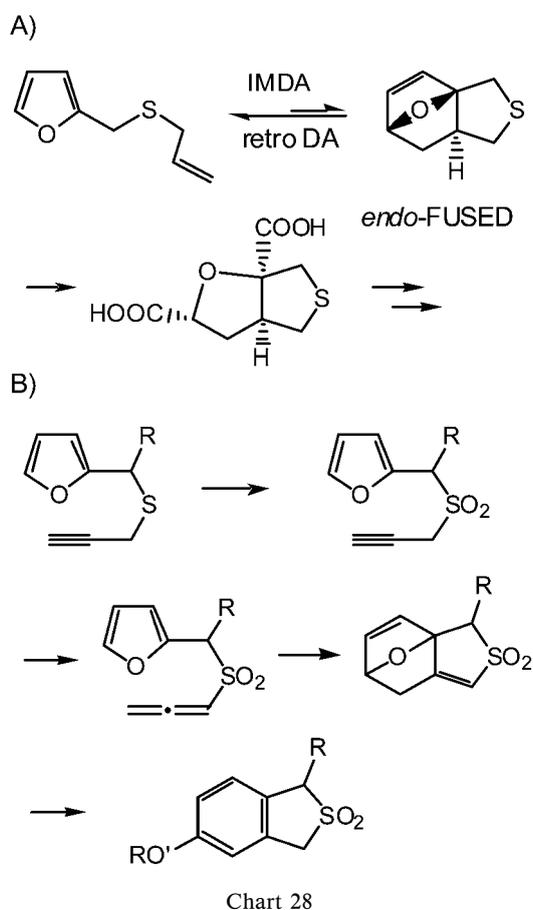
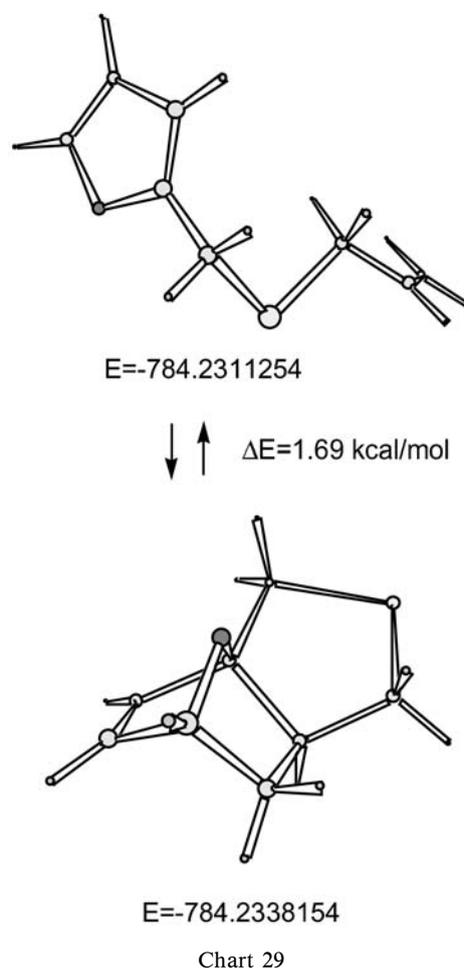
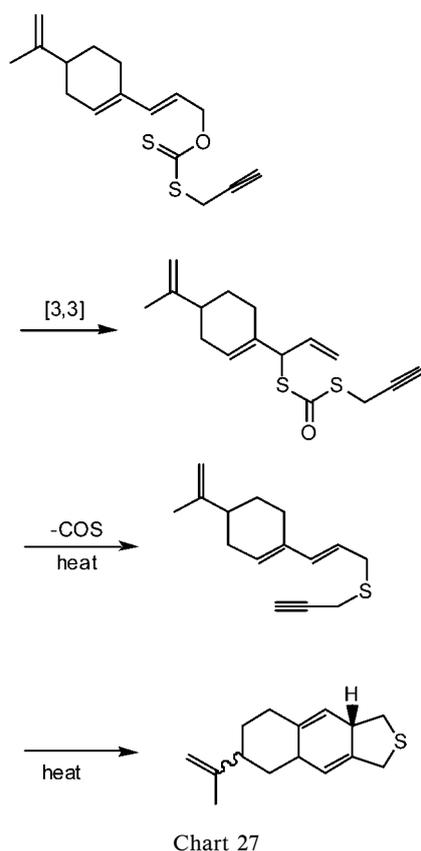
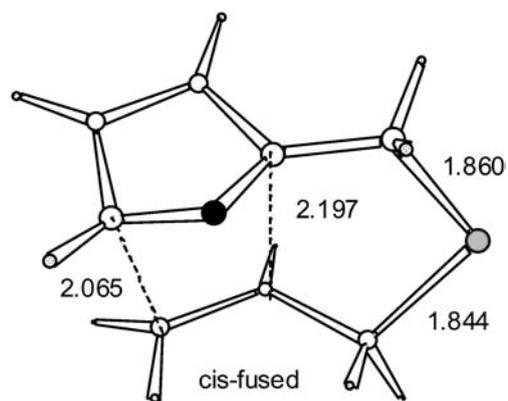


Fig. 17. ORTEP Drawing

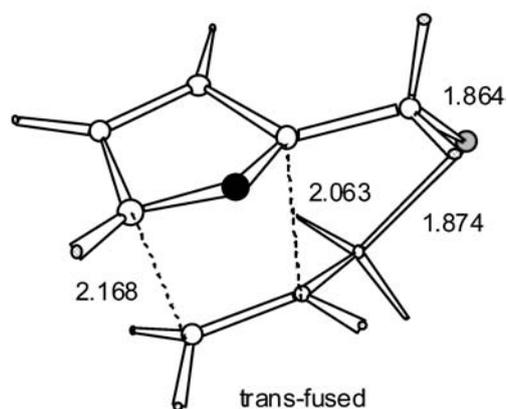


に設定されているので、 $3d$ 軌道を無視したと言ってもそれなりの計算は可能である (d 軌道を加味した半経験的分子軌道計算法として MNDO- d が提案されている)⁵²⁾ 実測値との整合性にはいろいろな側面があるが、*O*-cinnamyl *S*-methyl dithiocarbonate の [3,3]-sigmatropy 転位の反応障壁の場合、PM3 は 25.0 kcal/mol, B3LYP/6-31G(d) では、25.1 kcal/mol であり、反応速度論的に求めた実測値 (26.2 kcal/mol in *n*-hexadecane) を再現した。しかし、反応熱は PM3 では過大に評価されているようである (Fig. 19)。

次に、計算構造と実測値の比較を紹介しておくたい。ケンブリッジ結晶データベース CCDC⁵³⁾ には、xanthogenate 金属塩は数多く報告されているが、xanthate の X 線解析データはあまり登録されていない。S-carboxyethyl 誘導体⁵⁴⁾ のデータを基に、C=S 二重結合の再現性に注目すると、結晶解析では 1.62–1.63 Å であるが、AM1 法では 1.569 Å であり、かなり短い。DFT 法は実測値より少し長く計



$E = -784.1877313$ $\Delta E = 27.2$



$E = -784.1775116$ $\Delta E = 33.64$

Fig. 18. Transition States

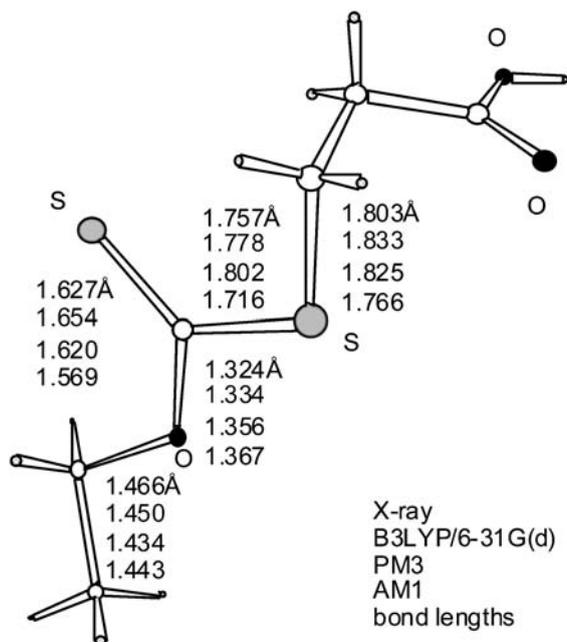


Fig. 19. X-Ray and Calculated Structures

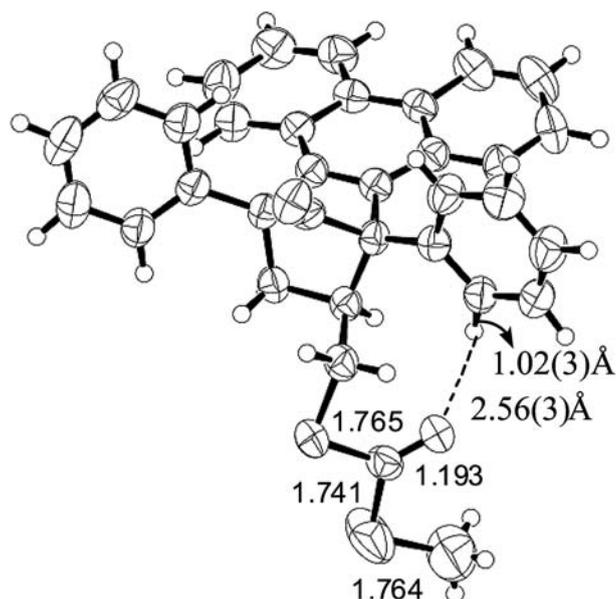


Fig. 20. ORTEP Drawing

算される. MP2/6-31G*の値 (1.635 Å) は実測値に近いものであった.

S-Allyl S-methyl dithiocarbonate と phencyclone との DA 付加体の X 線解析⁵⁵⁾を行うと *exo* 付加体であり, phenyl 基と SCOS カルボニルとの間に CH \cdots O の相互作用が示唆され, 遷移状態計算においても支持された. Xanthate 類のコンフォメーションは W 型であるが, レベルの高い計算はこれを支持した (Fig. 20).

Furfuryl allyl sulfide の分子内 DA 反応は平衡混合物として得られるが, この事実は半経験的分子軌道計算法では予測することはできない. B3LYP/6-31G(d) レベルの密度汎関数法で予測できた.

シクロデキストリンにベンゼン環が包接される際の相互作用は PM3 と PM5 ではかなり異なる. PM3 法では糖の 3,5-位のメチンプロトンとフェニルの 2,3-位のプロトンが 2 Å 以下の距離で接触している. この相互作用力が過大に評価されるため, 包接されるベンゼン環の位置が決まってしまう. AM1 や PM5 ではこの距離は 2.5 Å であり, ArH \cdots O 型の相互作用などと協働している. 膨大な計算時間を必要とする *ab initio* 法による計算構造に近い結果を与えるのは PM5 法である.

11. おわりに

現在はほとんど使われなくなった Chugaev 反応を thion-to-thiol 転位反応として有効利用すること

により, alcohol 類から thiol 類を合成する研究と関連反応の一端を紹介した. 本研究は, もともと活性ビタミン B₁ の片割れの allylic thiol 類をいかに簡単に配向選択的に合成するかに端を発した研究であるが, かなり多方面に広がりを見せた. 連続反応の機軸になった不飽和 xanthate の [3,3]-シグマトロピー転位やレトロエン反応は FMO 論を指導原理とするペリ環状反応の範疇に入る反応である. 本研究を通して FMO 論の有用性をあらためて認識することができた. また, 3d 軌道が問題になる半経験的分子軌道法の適用性の検証にもなった. さらに, 1998 年にノーベル化学賞を授賞した密度汎関数法は *ab initio* 法と異なり, 比較的小さい計算機資源で遷移状態などを計算できることを実感した. 筆者の所属する熊本大学では, 3 年前までは総合情報処理センターに科学技術計算サーバが設置されていた. ところが, 大学改革の一環として進められた種々の見直しの際, 総合情報基盤センターに改組され, その機能は全学情報教育に特化した. そのため, *ab initio* 計算などのために必須の高性能計算機のレンタルが不可能になった. 現在, 大学院の IT 教育用に導入した 16 CPU PC クラスタ (3 GHz Pentium IV の PC をギガビットハブで連結し, Linda で GAUSSIAN98 を並列化したマシン) を使って *ab initio* や DFT 計算を行っているが, ひとところのスーパーコンピュータに匹敵する性能を発揮するには驚いている. 大学の旧計算サーバの数十倍の速度で実行できる (*O*-allyl *S*-methyl xanthate の [3,3]-sigmatropy 転位の遷移状態計算に要する時間は 16CPU の PC クラスタで約 20 分, *O*-cinnamyl *S*-methyl xanthate は約 39 分である. 熊大計算機センターに設置されていた HP テクニカルサーバでは 1416 分を要した).

この種の計算サーバの商品としての安定化, 低価格化がさらに進めば, 計算“器”化学がさらに身近になるはずである.

謝辞 本論文を, 研究のきっかけをいただいた九州大学名誉教授 田口胤三先生の長寿 (93 歳) を祝して捧げます. 研究に従事された九州大学薬品製造化学研究室, 熊本大学薬学部薬品製造工学研究室内のスタッフ, 大学院生, 学部 4 年生の方々に感謝します.

REFERENCES

- 1) Hohenberg P., Kohn W., *Phys. Rev.*, **136**, B864 (1964).
- 2) Chugaev (Tschugaeff) L., *Berichte*, **32**, 3332 (1899).
- 3) Nace H. R., *Org. React.*, **12**, 57 (1962).
- 4) O'Connor G. L., Nace H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5454–5459 (1952).
- 5) O'Connor G. L., Nace H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2116–2123 (1953).
- 6) AM1 and PM3 calculations were performed using MOPAC ver. 6.0 (QCPE No. 445) and MOPAC97, ed. by Stewart J. J. P., *QCPE Bull.*, **10**, 86 (1990) and MOPAC97, Fujitsu Ltd, Tokyo, Japan, 1998.
- 7) “Gaussian 98, Revision A.6.,” eds. by Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Zakrzewski V. G., Montgomery Jr. J. A., Stratmann R. E., Burant J. C., Dapprich S., Millam J. M., Daniels A. D., Kudin K. N., Strain M. C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G. A., Ayala P. Y., Cui Q., Morokuma K., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Cioslowski J., Ortiz J. V., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Gonzalez C., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E. S., Pople J. A., Gaussian Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- 8) Fleming I., “Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions,” Wiley, London, 1976, pp. 86–181.
- 9) Kawata T., Harano K., Taguchi T., *Yakugaku Zasshi*, **96**, 1141–1151 (1975).
- 10) Taguchi T., Kawazoe Y., Yoshihira K., Kanayama H., Mori M., Tabata K., Harano K., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2717–2722.
- 11) Taguchi T., Nakao M., *Tetrahedron*, **18**, 245–255 (1962).
- 12) Taguchi T., Kawazoe Y., Nakao M., *Tetrahe-*

- dron Lett.*, **1963**, 131–135.
- 13) Yoshitake Y., Nakagawa H., Harano K., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1433–1439 (2001).
 - 14) Oddo B., del Rosso G., *Gazz. Chim. Ital.*, **39**, 11–23 (1909) (*Chem. Abst.*, **3**, 1004 (1909)).
 - 15) Harano K., Taguchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2348–2356 (1972).
 - 16) Harano K., Taguchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 467–472 (1975).
 - 17) Harano K., Taguchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2357–2365 (1972).
 - 18) Taguchi T., Kiyoshima Y., Komori O., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3631–3634.
 - 19) Harano K., Eto M., Kubota S., Hisano T., *Org. Prep. Proced. Int.*, **25**, 130–133 (1993).
 - 20) Eto M., Kubota S., Nakagawa H., Yoshitake Y., Harano K., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1652–1659 (2000).
 - 21) Eto M., Tajiri O., Nakagawa H., Harano K., *Tetrahedron*, **54**, 8009–8014 (1998).
 - 22) Harano K., Kiyonaga H., Yokote C., Hisano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1952–1957 (1991).
 - 23) Harano K., Miyoshi K., Hisano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1861–1868 (1985).
 - 24) Harano K., Kiyonaga H., Hisano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1388–1396 (1987).
 - 25) Harano K., Kiyonaga H., Hisano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2654–2662 (1992).
 - 26) Harano K., Taguchi T., *Yakugaku Zasshi*, **93**, 804–810 (1973).
 - 27) Kawata T., Harano K., Taguchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 604–608 (1973).
 - 28) Komaki K., Kawata T., Harano K., Taguchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3807–3814 (1978).
 - 29) Harano K., Shinohara I., Murase M., Hisano T., *Heterocycles*, **26**, 2583–2586 (1987).
 - 30) Yoshida H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1948 (1969).
 - 31) Nakagawa H., Eto M., Harano K., *Tetrahedron*, **54**, 9333–9340 (1998).
 - 32) Nakagawa H., Eto M., Harano K., *Heterocycles*, **51**, 51–59 (1999).
 - 33) Harano K., Taguchi T., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4479–4480.
 - 34) Harano K., Taguchi T., *Yakugaku Zasshi*, **94**, 1495–1502 (1974).
 - 35) Harano K., Kiyonaga H., Hisano T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7557–7558 (1991).
 - 36) Stewart J. J. P., *Int. J. Quant. Chem.*, **58**, 133–146 (1996).
 - 37) Eto M., Kubota S., Nakagawa H., Yoshitake Y., Harano K., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1652–1659 (2000).
 - 38) Williams D. R., Barner B. A., Nishitani K., Phillips J. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4708 (1982).
 - 39) Fujii I., Koreyuki M., Kanematsu K., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1750 (1988).
 - 40) Chambers M. S., Thomas E. J., Williams D. J., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1987**, 1228.
 - 41) Chambers M. S., Thomas E. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 417–431 (1997).
 - 42) Barrett A. G., Sakadaratd S., *J. Org. Chem.*, **55**, 5110–5117 (1990).
 - 43) Ziegler F. E., Zheng Z.-I., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5973–5976 (1987).
 - 44) Harano K., Ohizumi N., Hisano T., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4203–4206 (1985).
 - 45) Eto M., Nishimoto M., Kubota S., Matsuoka T., Harano K., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2445–2448 (1996).
 - 46) Harano K., Yamashiro S., Misaka K., Hisano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2956–2959 (1990).
 - 47) Lu X., Ni Z., *Synthesis*, **1987**, 66–68.
 - 48) Eto M., Nishimoto M., Uemura T., Hisano T., Harano K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1155–1162.
 - 49) Harano K., Ono K., Nishimoto M., Eto M., Hisano T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2387–2390 (1991).
 - 50) Harano K., Eto M., Ono K., Misaka K., Hisano T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 299–307.
 - 51) Eto M., Uemura T., Shimizu N., Harano K., *Tetrahedron*, **52**, 13909–13918 (1996).
 - 52) Thiel W., Voityuk A., *Theor. Chim. Acta*, **81**, 391–404 (1992).
 - 53) CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) : <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/>
 - 54) Abrahamson S., Innes M., *Acta Crystallogr., Sc.*, **30**, 721 (1974).
 - 55) Yoshitake Y., Nakagawa H., Eto M., Harano K., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4395–4400 (2000).