

—総説—

β-スルタムのヘテロ結合の開裂反応

岩間哲男

要約: 1,2-チアゼチジン 1,1-ジオキシド (β-スルタム) は、β-ラクタムのスルホニル類縁体またはタウリンの環化生成物と見なすことができる。このため、β-スルタムは、化学的および薬学的な観点から研究がなされてきた。β-スルタムは三種類の異なるヘテロ結合 (C-S, C-N, N-S) により構築された歪みの大きい4員環構造を有している。β-スルタムのヘテロ結合を選択的にヘテロリティックに開裂することができれば、β-スルタムを 2-アミノエチルカチオン、2-アミノエタンスルホニルカチオンや 2-スルファモイルエチルカチオン等の合成等価体としてみなすことができる。β-スルタムのヘテロ結合の開裂反応について解説する。

索引用語: 1,2-チアゼチジン 1,1-ジオキシド、β-スルタム、タウリン、β-ラクタム、ヘテロ結合開裂

Hetero Bond Cleavage in β-Sultams

Tetsuo IWAMA

Abstract: 1,2-Thiazetidines 1,1-dioxides (β-sultams) are sulfonyl analogues of β-lactams or cyclized compounds of taurine. β-Sultams have thus been investigated from chemical and pharmacological points of view. A β-sultam is made up of a strained four-membered ring with three different hetero single C-N, C-S and N-S bonds. If a hetero bond is cleaved selectively and heterolytically, β-sultams may be used as synthetic equivalents of 2-aminoethyl cations, 2-aminoethane-sulfonyl cations or 2-sulfamoylethyl cations *etc.* Hetero bond cleavage in β-sultams is discussed.

Keyphrases: 1,2-thiazetidines 1,1-dioxide, β-sultam, taurine, β-lactam, hetero bond cleavage

緒言

1,2-チアゼチジン 1,1-ジオキシド (β-スルタム) は、β-ラクタムのカルボニル基をスルホニル基に置換した構造を有しており、β-ラクタムのスルホニル類縁体と見なすことができる。β-ラクタムが、カルボニル基と窒素原子の非共有電子対との共役により安定化されているのに対し、β-スルタムではそのような安定化の寄与は少ない。また、β-スルタム環の C-S および N-S 結合はβ-ラクタム環の対応する C-C および C-N 結合より長い為、β-スルタム環はβ-ラクタム環よりも歪みが大きく、従って、高い反応性を示すと推測できる。さらに、β-ラクタム環が一種類のヘテロ結合 (C-N) しか持たないのに対し、β-スルタム環は三種類の異なったヘテロ結合 (C-N, C-S, N-S) より構築されている。

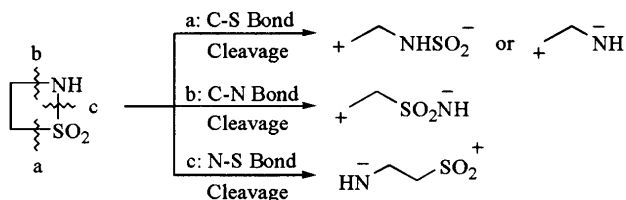
一方、β-スルタムの加水分解生成物である 2-アミノエタンスルホン酸 (タウリン) はきわめて単純な化学構造を有する含硫アミノ酸である。タウリンはシステインなどの必須含硫アミノ酸から生合成され、肝臓、心臓、脳などの組織に存在し、それら器官での生理的重要性が知られている化合物である。

この様にβ-スルタムは、非常にユニークな構造上の特徴を有しているばかりではなく、薬学的にも興味ある基質であるといえる。しかしながら、β-ラクタム系抗生物質の母核であるβ-ラクタムに関する研究が広範囲に渡って行われているのと比較すると、β-スルタムの研究はまだ少なく、大きく発展できる未開拓の分野といえる。

1960年に Baganz らによって初めてβ-スルタムが合

成されて以来¹⁾、化学的および薬理的観点からβ-スルタムの研究が行われるようになった²⁻⁵⁾。Kollerらは、加水分解における半減期を比較し、酸性、塩基性の何れの条件下においても、β-スルタムの方がβ-ラクタムよりも極めて加水分解され易いことを示した⁶⁾。Grunderらは、β-スルタムの加水分解反応によりジアステレオ選択的にタウリン誘導体を合成した⁷⁾。また、β-スルタムがβ-ラクタム系抗生物質の硫黄類縁体となることから、抗菌活性を指向したβ-スルタム誘導体の合成がなされた⁸⁻¹⁸⁾。Cavagnaらが1982年にペニシリンの硫黄類縁体の合成を報告し⁹⁾、セフェム系類縁体がMerkleらによって合成されたが¹⁷⁾、何れの化合物にも抗菌作用は見い出されなかった。チエナマイシンの重要構造である2-ヒドロキシエチル基¹¹⁻¹³⁾やアスパレノマイシン類の特徴的構造であるエキソ二重結合¹³⁻¹⁵⁾を持つβ-スルタムなどの合成も行われた。しかし、*N*-アシルエナミノ誘導体において微弱なβ-ラクタマーゼ阻害作用が確認されたのみである¹⁵⁾。

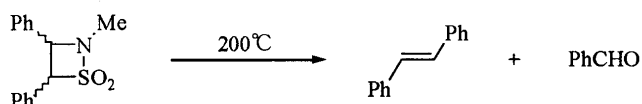
β-スルタム環の三種類のヘテロ結合(C-S, C-N, N-S)を選択的にヘテロリティックに開裂することができれば、β-スルタムを2-アミノエチルカチオン、2-スルファモイルエチルカチオンや2-アミノエタンスルホニルカチオン等の合成等価体としてみなすことができる(Scheme 1)。以下にβ-スルタムのヘテロ結合の開裂反応について述べる。



Scheme 1

1. C-S 結合の開裂反応

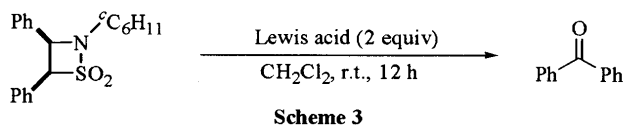
Hiraokaらは3,4-ジフェニル-β-スルタムの熱分解反応を報告している(Scheme 2)¹⁹⁾。しかし、この反応は収率が低いうえ、反応機構が明確でないこともあり、C-S結合の開裂反応と見なすことが適切であるとは言い難い。



Scheme 2

著者は、塩化メチレン中、シス-2-シクロヘキシル-3,4-ジフェニル-β-スルタムをルイス酸で処理すると、C-S結合の開裂によりベンゾフェノンが生成することを見い出した(Scheme 3)^{20,21)}。種々のルイス酸を用いて反応を検討した結果、2当量のAlCl₃を使用した時、最もよい収

率(89%)でベンゾフェノンを与えた(Table 1, entry 1)。試薬が水分により分解されることを考慮し、以下の実験では固体のAlCl₃よりも取り扱いやすい、溶液のEtAlCl₂を用いた。



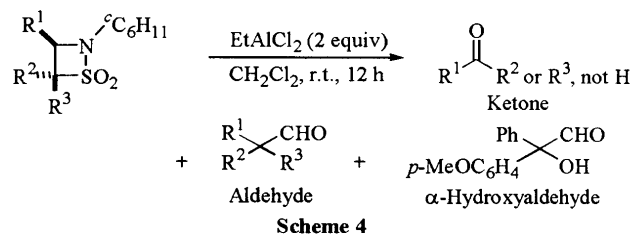
Scheme 3

Table 1. Reactions of *cis*-2-Cyclohexyl-3,4-diphenyl-β-sultam with Lewis Acids.

Entry	Lewis acid (equiv)	%Yield ^a
1	AlCl ₃ (2.0)	89
2	EtAlCl ₂ (1.1)	56
3	EtAlCl ₂ (2.0)	81
4	Et ₂ AlCl (2.0)	28
5 ^b	TiCl ₄ (1.0)	25

Reactions did not proceed with Et₃Al, Ti(OⁱPr)₄, ZnCl₂, ZnEt₂, BF₃ · Et₂O.
^aIsolated yield. ^bTemperature: -20°C - r.t.; Time: 6 h.

次に幾つかのアルキルおよびアリール置換β-スルタムとルイス酸との反応を検討した(Scheme 4, Table 2)。β-スルタムを2当量のEtAlCl₂で処理したところ、ケトンもしくはアルデヒドを生成した。4位にフェニル基を有するβ-スルタムでは、3位および4位置換基の立体配置や3位アリール基の置換基に影響されることなく、ケトン収率良く与えた(entries 1-4)。*p*-メトキシフェニル基を有するβ-スルタムからはα-ヒドロキシアルデヒドが副生成物として得られている(entries 3, 4)。4位無置換β-スルタムでは、反応は進行しなかった(entries 5, 6)。シス-4-メチル-β-スルタムの反応は原料回収に終わったが(entries 7, 9)、トランス-4-メチル-β-スルタムからは、低収率ながらケトンが得られた(entries 8, 10)。4,4-ジメチル-β-スルタムからはアルデヒドが収率良く得られた(entry 11)。本反応では、3位置換基の転位能力、4位置換基のカチオン安定化能力および3位と4位置換基の立体配置が大きな役割を担っていると言える。



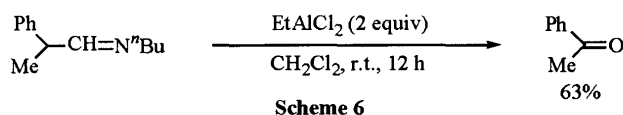
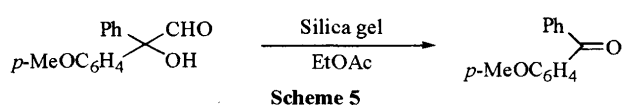
Scheme 4

副生成物として得られたα-ヒドロキシアルデヒドを酢酸エチル中、シリカゲルで処理したところケトンへと変換された(Scheme 5)。この結果は、α-ヒドロキシアルデヒドが芳香族ケトン生成の反応中間体であることを示している。次に、イミンとEtAlCl₂との反応を検討したところ、アセトフェノンが収率63%で生成した(Scheme 6)。

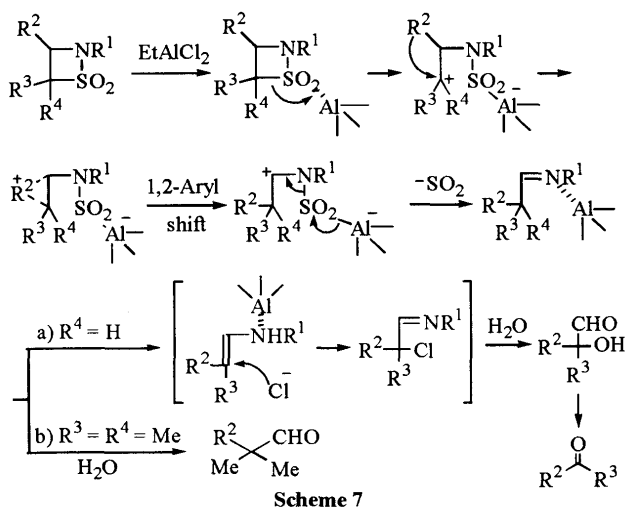
Table 2. Reactions of β -Sultams with EtAlCl_2 : Formation of Ketones and Aldehydes.

Entry	β -Sultam <i>cis</i> or <i>trans</i>	R^1	R^2	R^3	SM^b	Products (%yield) ^a		
						Ketone	Aldehyde	α -Hydroxy- aldehyde
1	<i>cis</i>	Ph	H	Ph	—	81	—	—
2	<i>trans</i>	Ph	Ph	H	—	78	—	—
3 ^c	<i>cis</i>	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	Ph	—	62	—	31
4	<i>trans</i>	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	H	—	75	—	16
5	—	Ph	H	H	—	No reaction		
6	—	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	H	—	No reaction		
7	<i>cis</i>	Ph	H	Me	—	No reaction		
8	<i>trans</i>	Ph	Me	H	61	13	—	—
9	<i>cis</i>	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	Me	—	No reaction		
10	—	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	H	44	35	—	—
11	<i>trans</i>	Ph	Me	Me	—	—	82	—

^aIsolated yield. ^bStarting material. ^c2.2 equiv of EtAlCl_2 was used.



以上の結果から考えられる反応機構を Scheme 7 に示した。スルホニル基へのルイス酸の配位によって C-S 結合が開裂し、1,2-アリール転位、二酸化硫黄の脱離によりイミンを与える。イミンの α 位にプロトンが存在する場合 (経路 a)、イミンはルイス酸の配位によりエナミンへと異性化し、塩化物イオンの求核攻撃により、 α -クロルイミンを生成する。 α -クロルイミンは加水分解により α -ヒドロキシアルデヒドとなり、さらに脱ホルミル化によりケトンへと変化する²²⁾。イミンの α 位にプロトンが存在しない場合 (経路 b)、イミンが加水分解されアルデヒドを与える。しかし、詳細な反応機構は不明である。



次に、転位能の低い置換基を 3 位に有する β -スルタムとアルミニウムルイス酸との反応を検討したところ、環

変換反応が起こりトランス-1,2,3-オキサチアゾリジン 2-オキシドおよびシス-アジリジンを生成した (Scheme 8, Table 3)^{21,23)}。ピリジル基を有する β -スルタムを用いた場合、反応の初期にはオキサチアゾリジンが生成し、反応時間を長くするにつれてアジリジンが増加することが判明した (entries 1-4)。*t*-ブチル基を有する β -スルタムの反応からは、オキサチアゾリジンを単一の異性体として高収率で得た (entry 5)。トランス-2,3-ジフェニルアジリジンがシス体へと異性化することが知られている^{24,25)}。

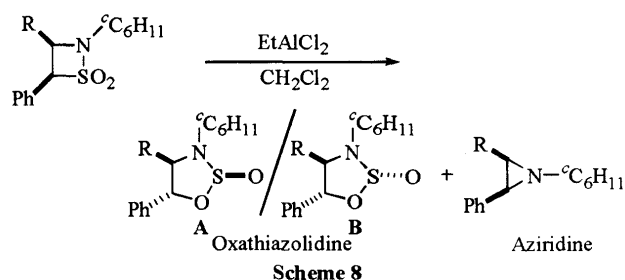
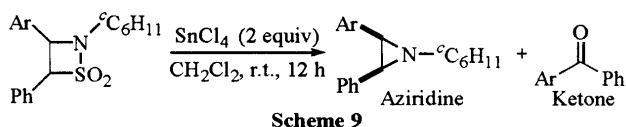


Table 3. Ring Transformation of β -Sultams.

Entry	R	EtAlCl_2 (equiv)	Conditions	Products (%yield)	
				Oxathiazolidine	Aziridine
1	3-Pyridyl	2.0	r.t., 12 h	65 (A:B = 70:30)	—
2	3-Pyridyl	4.5	reflux, 60 h	5 (A:B = 80:20)	62
3	2-Pyridyl	2.2	r.t., 14 h	40 (A:B = 90:10)	18
4 ^a	2-Pyridyl	4.0	r.t., 27 h	9 (A:B = 94:6)	48
5 ^b	<i>t</i> Butyl	1.1	r.t., 12 h	93 (A only)	—

^a AlCl_3 was used. ^bA mixture of *cis*- and *trans*- β -sultams was used.

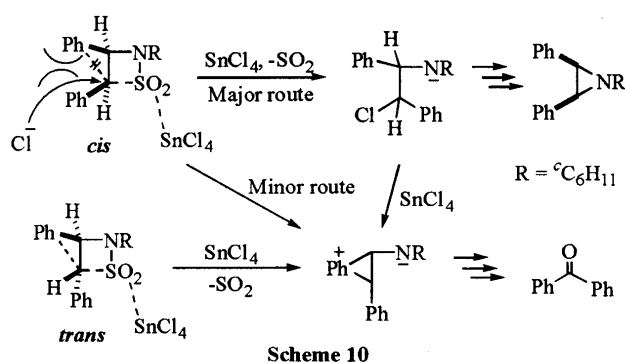
次に、アルミニウムルイス酸よりもルイス酸性の低い SnCl_4 を用いて反応を検討した (Scheme 9, Table 4)。3 位にフェニル基を有するシス- β -スルタムからは、ケトンとともにアジリジンを主生成物として得た (entry 1)。ヨウ化カリウムを添加して反応を行ったところ、ケトンの収率は低下し、アジリジンの収率が上昇した (entry 2)。これに対し、トランス体の反応からはケトンを生主生成物として得た (entry 3)。同様の立体効果が、反応は遅いものの *p*-ブロモフェニル基を有する β -スルタムの反応において観察された (entries 4, 5)。

**Table 4.** Reactions of Some β-Sultams with SnCl₄.

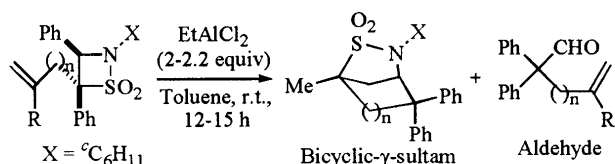
Entry	β-Sultam <i>cis</i> or <i>trans</i>	Ar	KI (equiv)	SM ^a	Products (%yield)
					Aziridine Ketone
1	<i>cis</i>	Ph	—	—	46 19
2	<i>cis</i>	Ph	2	—	53 10
3	<i>trans</i>	Ph	—	—	trace 61
4	<i>cis</i>	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	—	76	14 4
5	<i>trans</i>	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	—	32	trace 46

^aStarting material.

以上の結果は次のように説明できる (Scheme 10)。EtAlCl₂ に比べ SnCl₄ のルイス酸性は弱いため、スルホニル基に SnCl₄ が配位しても C-S 結合が効果的に開裂されず、カチオン中間体は発生しない。シス体では 3 位と 4 位フェニル基の立体障害により隣接基関与が妨げられ、塩化物イオンの求核攻撃によって C-S 結合が切断される経路が優先され、アジリジンを主生成物として与える。ヨウ化カリウムの添加効果がこの機構を支持している。トランス体では置換基の立体障害が小さく隣接基関与が可能となり、隣接基関与によって C-S 結合が開裂して反応が進行し、ベンゾフェノンを与える。



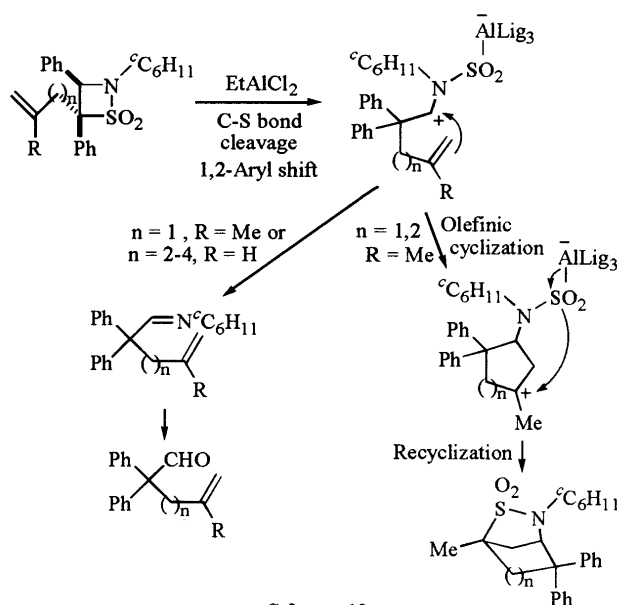
C-S 結合の開裂により発生するカチオンを分子内に導入したオレフィンでトラップすることを計画し、4 位にオレフィン置換基を導入した 4-アルケニル-β-スルタムと EtAlCl₂ との反応を検討した (Scheme 11, Table 5)²¹⁾。オレフィン置換基 R が水素の場合、アルケニル基の長さに関係なく、アルデヒドのみを収率よく与えた (entries 1-3)。R = Me、n = 2 である β-スルタムの反応からは、ビシクロ-γ-スルタムを収率 53% で得た (entry 4)。R がメチル基でも、n = 1 の場合、アルデヒドが主生成物と

**Scheme 11****Table 5.** Tandem Cyclization of 4-Alkenyl-β-sultams.

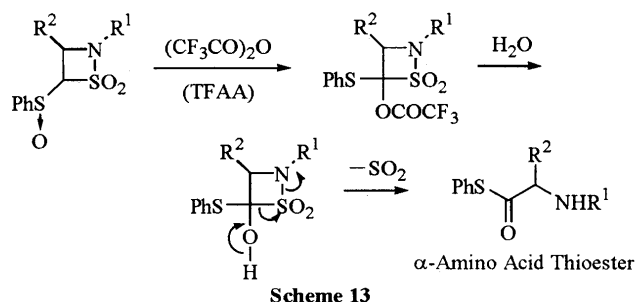
Entry	R	n	Products (%yield)	
			Bicyclic-γ-sultam	Aldehyde
1	H	2	—	72
2	H	3	—	89
3	H	4	—	84
4	Me	2	53	—
5	Me	1	11	66

して得られ、ビシクロ-γ-スルタムは低収率で得られるのみであった (entry 5)。

ビシクロ-γ-スルタムの生成機構を Scheme 12 に示した。スルホニル基への EtAlCl₂ の配位によって C-S 結合が切断され、1,2-アリール転位によりカチオン中間体を与える。そのカチオン中間体の *endo* 型オレフィン環化によって生成したもう一つのカチオン中間体は、再環化によりビシクロ-γ-スルタムを与える。オレフィン環化段階は、後者のカチオンが十分に安定化される時 (R = Me) のみ進行する。また、n = 1 の場合は環の歪みが大きくなるためにオレフィン環化が起こりにくく、イミンを生成してアルデヒドを与える経路が優先する。



4-スルフィニル-β-スルタムの Pummerer 反応による C-S 結合の切断を検討した (Scheme 13)²⁶⁾。すなわち、4-スルフィニル-β-スルタムを無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) で処理すると得られる Pummerer 生成物は、容易に加水分解され、アルコール体を生成するが、そのアルコール体は四員環の歪みを解消する方向に C-S 結合が切断され、さらに二酸化硫黄の脱離により α-アミノ酸チオエステルを与えるであろうと推測した。α-アミノ酸チオエステルは活性エステル的一种として知られおり^{27,28)}、ペプチド合成²⁹⁾ や天然物合成の中間体³⁰⁾ として広く用いられる有用な化合物である。



基質となる 4-スルフィニル-β-スルタムを Scheme 14 に示した方法により合成した (Table 6)。β-スルタムに 3 当量の LDA を作用させた後、ジフェニルジスルフィドを反応させ、4-スルフェニル-β-スルタムとした。置換基 R が *t*-ブチル基である場合を除き、シス体が副生した。主生成物であったトランス体を *m*-CPBA で酸化して、4-スルフィニル-β-スルタムとした。4-スルフィニル-β-スルタムは、スルホキシドにおける 2 つの異性体として得られた。

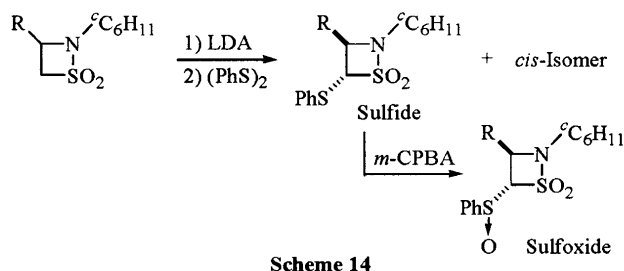
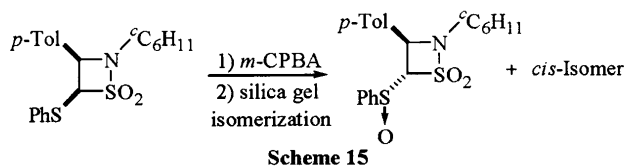


Table 6. Synthesis of 4-Sulfinyl- and 4-Sulfinyl-β-sultams.

Entry	R	Sulfide (%yield) ^a		Sulfoxide (%yield) ^a	
		<i>trans</i>	<i>cis</i>	major	minor
1	Ph	72	trace ^b	58	16
2	<i>p</i> -Tol	66	18 ^b	53	20
3	^t Bu	92	—	54	38

^aIsolated yield unless otherwise mentioned. ^bAn inseparable mixture with the starting material. The yield was estimated by the ¹H NMR spectrum.

シス-4-スルフィニル-β-スルタムの合成を試みたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製中に徐々にトランス体への異性化が進行し、シス-4-スルフィニル-β-スルタムの単離には至らなかった (Scheme 15)。



4-スルフィニル-β-スルタムの Pummerer 反応による α-アミノ酸チオエステルの合成を検討した (Scheme 16, Table 7)²⁶。4-スルフィニル-β-スルタムを塩化メチレン中、室温で 1 当量の TFAA で処理した場合、反応はほとんど進行せず、原料回収に終わった (entry 1)。TFAA を

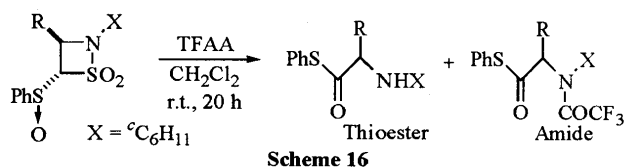


Table 7. The Pummerer Reaction of 4-Sulfinyl-β-sultams.

Entry	R	Sulfoxide	TFAA (equiv)	Products (%yield) ^a	
				Thioester	Amide
1 ^b	Ph	major	1.0	Recovery ^c	
2			4.0	72	13
3		minor	4.0	79	14
4	<i>p</i> -Tol	major	4.0	73	9
5		minor	4.0	79	8
6	^t Bu	major	4.0	81	—
7		minor	4.0	82	—

^aIsolated yield. ^bTime: 12 h. ^cSulfoxide moiety was isomerized.

4 当量用いることで反応は十分に進行し、何れの基質からも α-アミノ酸チオエステルを高収率で得ることができた。また、反応はスルホキシドの立体に影響されことなく進行した。置換基 R が *t*-ブチル基の場合、アミド体は生成しなかった (entries 6, 7)。

次に、4-スルフィニル-β-スルタムの Pummerer 反応による α-アミノ酸チオエステルの合成を光学活性な α-アミノ酸チオエステルの合成に応用しようと考えた。これまでに報告された β-スルタム環の構築法は次の 3 つに大別される。

- 2-アミノエタンスルホン酸誘導体^{1,6,8,9,16,17,31,37}、2-ヒドロキシエタンスルホンアミド³⁸ およびビニルスルホンアミド³⁹ の分子内環化反応
- スルフェン (C-S 二重結合) とイミン (C-N 二重結合) との [2+2] 環化付加反応^{19,40-42}
- オレフィン (C-C 二重結合) とスルフィミド (N-S 二重結合) との [2+2] 環化付加反応⁴³⁻⁴⁵

このうちで最も簡便な合成法がスルフェンとイミンとの [2+2] 環化付加反応であるが、Tsuge らによって 1970 年に報告⁴⁰ されて以来ほとんど検討がなされていない。極く最近 Gordeev らが固相法によるスルフェンとイミンとの反応によってジアステレオ選択的な β-スルタムの合成を行った⁴²。しかし、液相反応における不斉誘導に基づいたジアステレオ選択的な β-スルタムの合成は報告例がない。そこでイミンとスルフェンとの [2+2] 環化付加反応において、キラルなアミンより容易に調製できるキラルなイミンを用い、1,3-不斉誘導により β-スルタムの 3 位に不斉を導入することを検討した (Scheme 17, Table 8)。窒素置換基にアリール基を有するイミンでは、ジアステレオ選択性は低く、インダニル基を有するイミンの場合に最高の 50% de が得られるのみであった (entries 1-4)。窒素置換基として脂肪族置換基を有するイミンでは、比較的高い選択性が得られ (entries 5-7)、*t*-ブチル基を有する基質において 95%以上の選択性を得た (entry 7)。

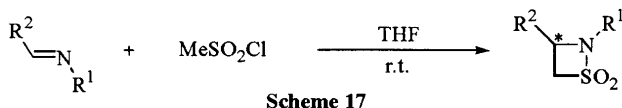
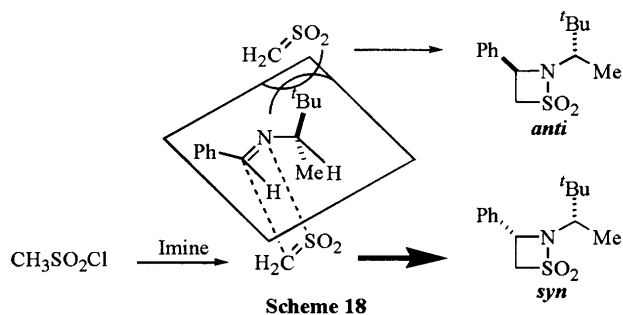


Table 8. 1,3-Asymmetric Induction in the [2+2] Cycloaddition of a Sulfoxide and Chiral Imines.^a

Entry	R ¹	R ²	%Yield ^b
1	(<i>R</i>)-α-Methylbenzyl	Ph	70, 42%de ^c
2	(<i>S</i>)-α-Methylbenzyl	^t Bu	32, 45%de ^c
3	rac-1-(1-Naphthyl)ethyl	Ph	53, 47%de ^c
4	rac-1-Indanyl	Ph	36, 50%de ^c
5	rac-1-Cyclohexylethyl	Ph	60, 67%de ^d
6	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-Isopinocampheyl	Ph	54, 80%de ^d
7	rac-1- ^t Butylethyl	Ph	67, >95%de ^d

^a2 equiv of imines were used based on MsCl. ^bIsolated yield based on MsCl. Diastereomeric excess (de) was calculated by the ¹H NMR spectrum of the reaction mixture. ^cSeparable stereoisomers. ^dInseparable stereoisomers.

X線結晶解析により窒素置換基の *t*-ブチル基と3位フェニル基がシン配置の関係にあることが判明したことから、考えられる1,3-不斉誘導の反応機構をScheme 18に示した。1,3-アリリックストレイン⁴⁶⁾によりイミンは図に示したコンフォメーションで最も安定に存在する。メシルクロリドとイミンとの反応により発生したスルフェンは、*t*-ブチル基との立体反発を避け、メチル基側からイミンと反応し、シン体を主生成物として与える。



Scheme 17, Table 8においてキラルイミンより合成した(3*S*)-β-スルタムをスルフェニル化、*m*-CPBA酸化して合成したスルホキシドの2つの異性体を、それぞれ塩化メチレン中、4当量のTFAAで20時間処理したところ、収率よくα-アミノ酸チオエステル **a** (R¹ = Ph, R² = Me, R³ = Ph) および **b** (R¹ = Me, R² = Ph, R³ = *t*-Bu)を得た(Scheme 19, Table 9)。ジアステレオマー過剰率(de)は¹H NMRスペクトルより算出した。置換基R³がフェニル基のとき、α-炭素のエピメリ化が若干進行したのに対し、R³が*t*-ブチル基の場合には、異性化は観察されな

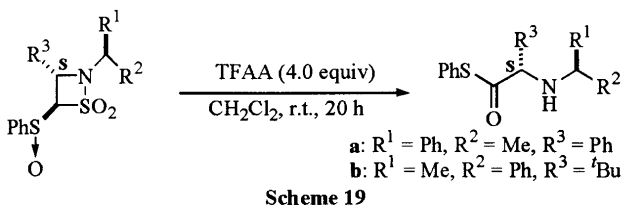


Table 9. Synthesis of Chiral α-Amino Acid Thioesters.

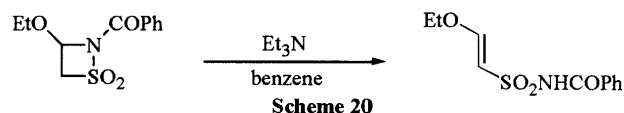
Entry	Sulfoxide	Thioester (%yield) ^a
1	major isomer	a (89%, > 90% de)
2	minor isomer	a (97%, > 90% de)
3	major isomer	b (81%, 100% de)
4	minor isomer	b (86%, 100% de)

^aDiastereomeric excess was calculated from ¹H NMR spectrum.

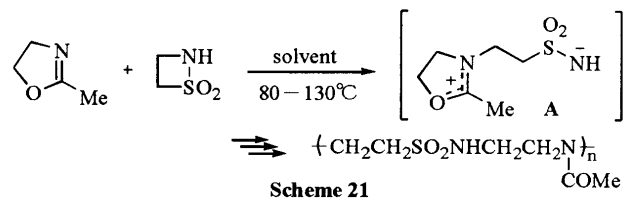
かった。これは、フェニル基の場合はα-位がベンジル位に相当するため、α-水素の酸性度が增大しているためであろう。

2. C-N結合の開裂反応

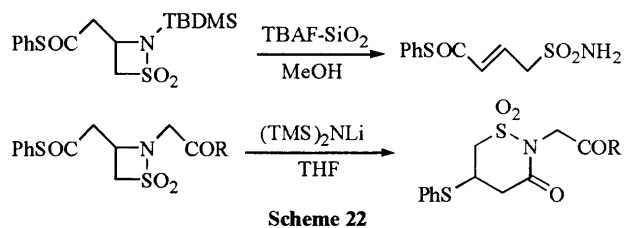
C-N結合の開裂反応としては以下に示す例が知られている^{17,31,43,47)}。Atkinsらは2-ベンゾイル-3-エトキシ-β-スルタムをトリエチルアミンで処理するとβ-脱離によりビニルスルホンアミドが得られることを報告している(Scheme 20)⁴³⁾。



β-スルタムを2-メチルオキサゾリンとともに加熱すると、C-N結合の開裂により生成した中間体Aの重合によって共重合ポリマーが生成することをFurukawaraが報告している(Scheme 21)⁴⁷⁾。

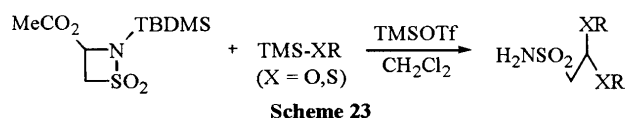


Schwenckkrausらは3位にフェニルチオカルボニルメチル基を持つβ-スルタムをシリカゲル存在下テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)もしくは塩基で処理すると、カルボニル基のα-水素の脱離を伴う環開裂を経由して開環生成物もしくは環拡大生成物を与えることを見出ししている(Scheme 22)³¹⁾。



Merkleらは3-アセトキシ-β-スルタムにトリメチルシリルトリフレート存在下トリメチルシリルエーテルや

トリメチルシリルチオエーテルを作用させると、それぞれアセタールやジチオアセタール誘導体が得られることを報告している (Scheme 23)¹⁷⁾。



著者は、シリル置換 β -スルタムとルイス酸との反応により C-N 結合が開裂し、立体選択的に (*E*)-ビニルスルホンアミドを与えることを見出した^{48,49)}。基質となる 4-シリル- β -スルタムを Scheme 24 に示した方法で合成した。 β -スルタムを THF 中、 -78°C で LDA で処理した後、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) クロリド又はトリメチルシリル (TMS) クロリドでシリル化し、4-モノシリル- β -スルタムを Table 10 に示した収率で得た。4 位無置換 β -スルタムのモノシリル化は、Müller らの報告と同様な方法によりシリル化試薬として TBDMSCl を用いることで立体選択的に進行した (entries 1, 2)^{50,51)}。4 位が置換した β -スルタムのシリル化も、用いた出発物質が異性体混合物であるにもかかわらず、立体選択的に進行した (entries 3, 4)^{48,49)}。

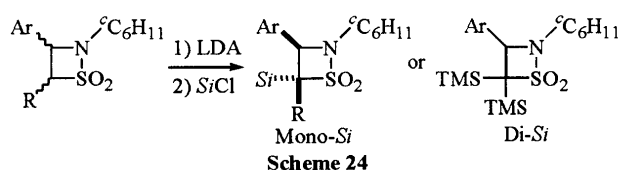
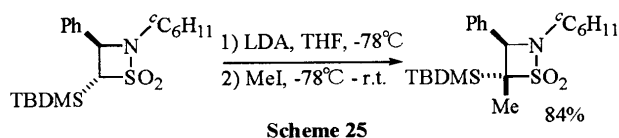


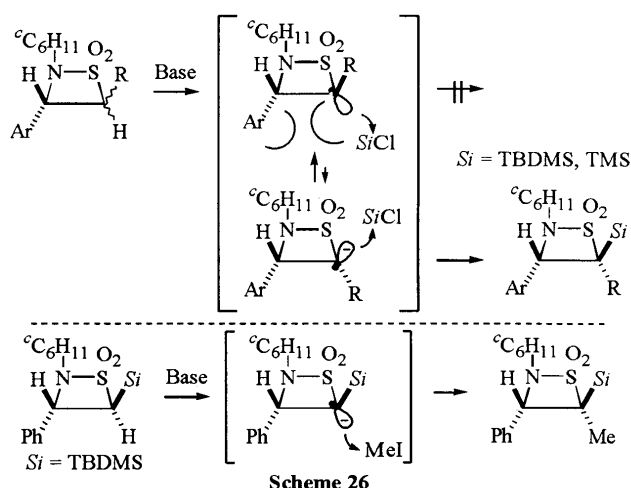
Table 10. Synthesis of 4-Mono- and 4,4-Di-silylated β -Sultams.

Entry	Ar	R	Si (SiCl equiv)	Product (%yield)	
				Mono-Si	Di-Si
1	Ph	H	TBDMS (1.5)	98	—
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	TBDMS (1.5)	87	—
3	Ph	Me	TMS (2.0)	88	—
4	Ph	Me	TBDMS (2.0)	53	—
5	Ph	H	TMS (3.0)	—	92
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	TMS (3.0)	—	88

4-シリル- β -スルタムのメチル化も立体選択的に進行することが判明している (Scheme 25)^{48,49,51)}。

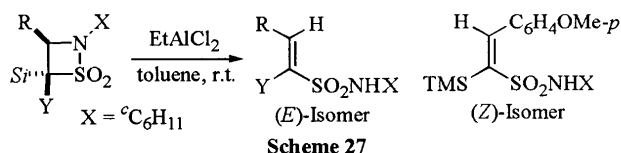


β -スルタムの立体選択的シリル化は Scheme 26 に示したように説明される。 β -スルタムの脱プロトン化によって、アリール基とアルキル基がアンチの関係にあるテトラヘドラルなカルバニオンが発生する⁵¹⁾。しかし、ア



リール基とシリル化試薬との間に強い立体反発を生じるため、シリル化はより不安定なカルバニオンを経由して進行し、立体選択的にシリル基とアリール基がトランスの関係にある ($3R^*,4S^*$)- β -スルタムを与える。一方、4-シリル- β -スルタムのメチル化では、フェニル基とシリル基がアンチの関係にあるテトラヘドラルなカルバニオンを経由して立体選択的に反応が進行する。

Scheme 27 および Table 11 に 4-シリル- β -スルタムと EtAlCl₂ との反応の結果を示した。4-モノシリル- β -スルタムに窒素雰囲気下、室温で無水トルエン中、EtAlCl₂ を作用させたところ、C-N 結合が開裂し、立体選択的に (*E*)-ビニルスルホンアミドを高収率で与えた (entries 1, 3-5)。溶媒として塩化メチレンを用いた場合は反応が非常に遅く、原料が消失するまでに 3 日間を要した (entry 2)。TMS で置換した β -スルタムの反応は TBDMS 基を有する β -スルタムの反応よりもかなり遅く、4 等量の EtAlCl₂ を用いてもかなりの出発物質が回収された (entry 4)。3-フェニル-4,4-ジシリル- β -スルタムの反応も立体選択的に進行し、(*E*)-ビニルスルホンアミドを高収率で与えたが (entry 6)、*p*-メトキシフェニル基を有する場合、(*Z*)-異性体が収率 21%で副生した (entry 7)。

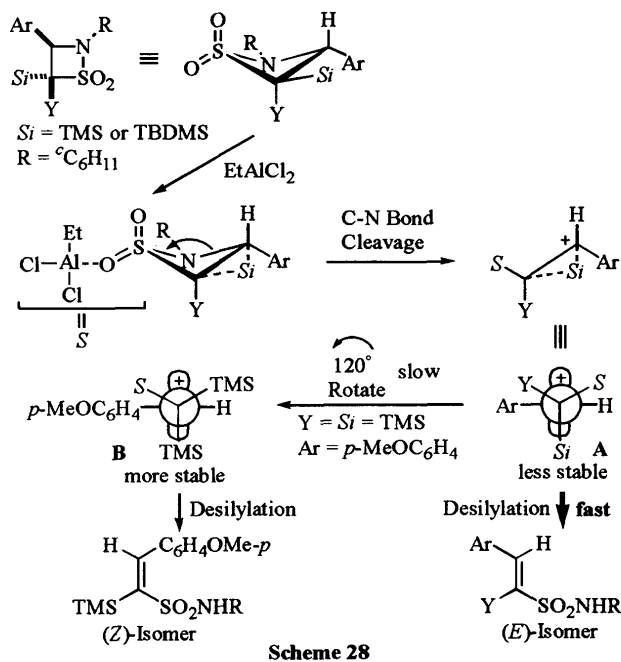


(*E*)-ビニルスルホンアミドの立体選択的な生成は Scheme 28 に示すように説明できる。4-シリル- β -スルタムは、かさ高いアリール基とシリル基が擬エカトリアル配置にあるコンフォーマーとして存在し^{50,51)}、C-N 結合と C-Si 結合はアンチペリプラナーな関係にある。EtAlCl₂ がスルホニル基に配位し、シリル基の隣接基関与によって C-N 結合の開裂が起こり、立体選択的にカチオン中間体を生じる。TBDMS 基を置換基に有する β -スルタム

Table 11. Reactions of 4-Mono- and 4,4-Di-silylated β-Sultams.

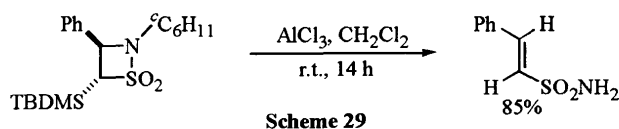
Entry	Y	R	Si	EtAlCl ₂ (equiv)	Time (h)	SM ^b	Products (%yield) ^a	(E)-Isomer	(Z)-Isomer
1	H	Ph	TBDMS	2.0	26	—	93	—	—
2 ^c	H	Ph	TBDMS	2.0	72	—	89	—	—
3	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	TBDMS	2.0	28	—	91	—	—
4	Me	Ph	TMS	4.0	24	26	64	—	—
5	Me	Ph	TBDMS	2.0	24	—	92	—	—
6	TMS	Ph	TMS	3.0	35	—	89	—	—
7	TMS	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	TMS	2.0	36	—	71	—	21

^aIsolated yield. ^bStarting material. ^cCH₂Cl₂ was used as a solvent instead of toluene.



は TMS 基を持つ β-スルタムよりも歪みが大きく、EtAlCl₂ による開環が容易に進行する。このカチオン中間体はニューマンの投影図を用いて、A ように書き表わせる。このカチオンの p 軌道とアンチコプラナーな関係にあるシリル基が速やかに脱離し、(E)-ビニルスルホンアミドを立体選択的に与える。アリール基が *p*-メトキシフェニル基、置換基 Y が TMS 基の場合、*p*-メトキシフェニル基のエレクトロメリー効果によってカチオンが安定化され、シリル基とアリール基との立体反発を避け、120 度内部回転し、より安定な配座異性体 B へと一部変化できるようになる。この配座異性体からカチオンの p 軌道とアンチコプラナーな関係にあるシリル基が脱離すれば、熱力学的に安定な (Z)-体を生成することになる。

4-モノシリル-β-スルタムと 3 モル当量の AlCl₃ との反応では、C-N 結合の切断と N-脱アルキル化が同時に進行し、N-脱アルキル化体を与えた (Scheme 29)⁴⁹⁾。



ビニルスルホンアミドは、アジリジン形成反応⁵²⁾、1,3-双極子環化付加反応⁵³⁾、Michael 付加反応^{39,54-58)} や Diels-Alder 反応^{59,60)} などに用いられる有機合成上重要な化合物である。最近、生物有機化学の分野における先駆的な研究として Gennari らの研究グループが、プロテアーゼインヒビターを始めとした新しい医薬品開発を目的とし vinyllogous スルホンアミドペプチドの合成を報告している⁶¹⁻⁶⁵⁾。極く最近、Roush らがシステインプロテアーゼインヒビターとしての有効性を報告しており⁶⁶⁾、今後さらに注目される化合物となる。

4-モノ置換 β-スルタムと 1.5 当量の MeLi との反応から、用いた β-スルタムの立体に関係なく、β-脱離により (E)-ビニルスルホンアミドが収率良く得られている (Scheme 30, Table 12)⁶⁷⁾。

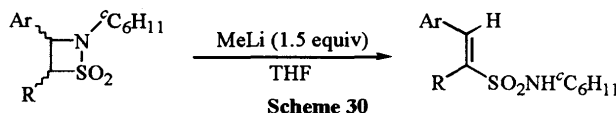


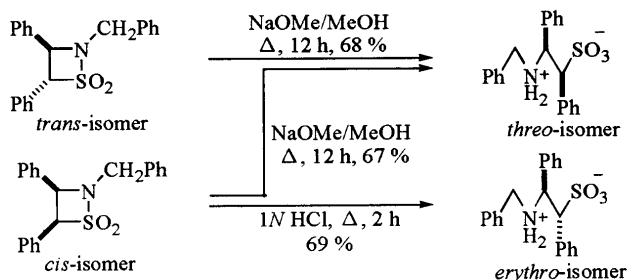
Table 12. Reactions of 4-Monosubstituted β-Sultams with MeLi.

Entry	β-Sultam <i>cis</i> or <i>trans</i>	Ar	R	Conditions	%Yield
1	<i>cis</i>	Ph	Ph	reflux, 1.5 h	84
2	<i>trans</i>	Ph	Ph	reflux, 1.5 h	78
3	<i>cis</i>	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	reflux, 1.5 h	68
4	<i>trans</i>	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	reflux, 1.5 h	76
5	<i>cis</i>	Ph	Et	r.t., 6 h	11

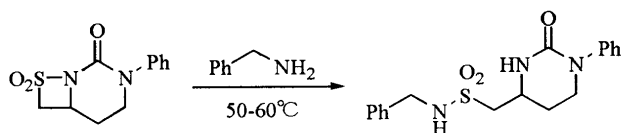
3. N-S 結合の開裂反応

N-S 結合の開裂反応も幾つか知られているが、ヘテロ求核剤を用いる加水分解、アミノリシスや重合反応が大半を占めている¹⁻³⁾。加水分解の代表例として Grunder らによって報告されたジアステレオ選択的なタウリン誘導体の合成を示した (Scheme 31)⁷⁾。トランス-およびシス-β-スルタムを酸性、アルカリ性条件下加水分解することで両ジアステレオマーをうまく作り分けることが可能である。

アミノリシスの例として Schwenkkras らの報告を Scheme 32 に示した¹⁶⁾。

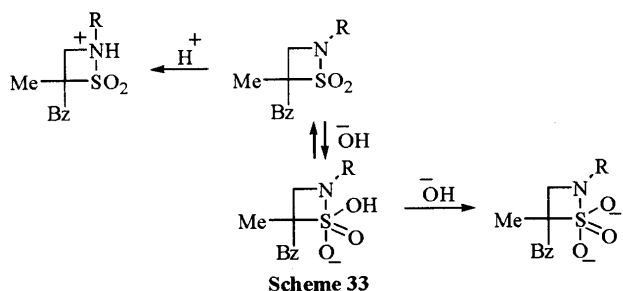


Scheme 31



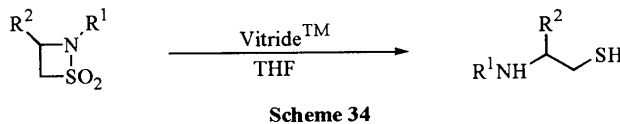
Scheme 32

最近 Baxter らは β-スルタムの加水分解が、アルカリ性条件下ではトリゴナルバイピラミダル中間体を経て進行し、酸性条件下では N-共役酸を経由した単分子 A1-型過程で進行することを示唆した (Scheme 33)^{68,69}。鎖状のスルホンアミドと比較して、その加水分解速度は非常に速く、β-スルタムが四員環構造を取っているため、鎖状のスルホンアミドとは異なる反応性を示すことを改めて明らかにした報告と言える。



Scheme 33

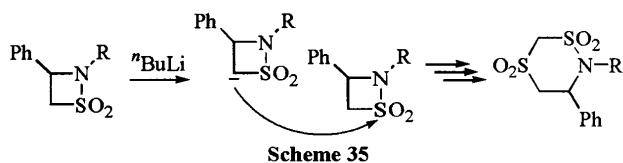
この他の N-S 結合の切断反応としては、次の 2 例が知られているのみである。1 つ目の例は β-スルタムを Vitride™ で還元し、2-アミノエタンチオール誘導体を得る反応である (Scheme 34)⁷⁰。



Scheme 34

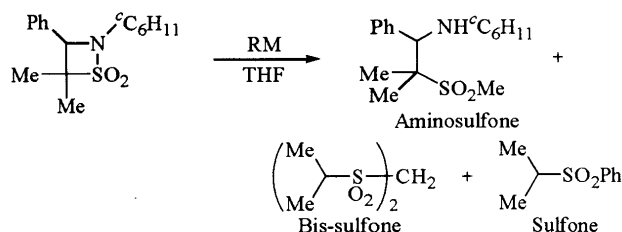
もう 1 つの例は、β-スルタムを ⁿBuLi で処理すると、脱プロトン化によって発生したカルバニオンがもう 1 分子の β-スルタムのスルホニル基を求核攻撃して N-S 結合が開裂し、ジチアジントラオキsid を与えるという反応である (Scheme 35)^{71,72}。

著者は、4 位に活性水素を持たない 4,4-ジメチル-β-スルタムと有機金属試薬との反応を検討した (Scheme 36, Table 13)⁶⁷。有機金属試薬が β-スルタムのスルホニル基



Scheme 35

を求核攻撃して N-S 結合が開裂し、用いる有機金属試薬によって様々な生成物が得られることを示した。

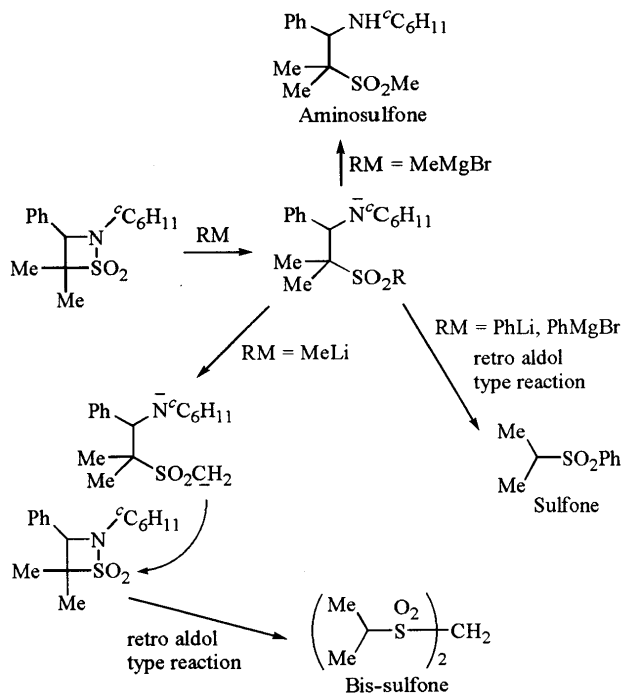


Scheme 36

Table 13. Reactions with Organometallics.

Entry	RM (equiv)	Products (%yield)		
		Aminosulfone	Bis-sulfone	Sulfone
1	MeMgBr (8.0)	79	—	—
2	MeLi (2.0)	—	87	—
3	PhMgBr (8.0)	—	—	95
4	PhLi (2.0)	—	—	62

各生成物の生成機構を Scheme 37 に示した。有機金属試薬がスルホニル基を求核攻撃して N-S 結合を開裂し、アミドアニオンを与える。MeMgBr の場合は、後処理中にアミドアニオンがプロトン化され、アミノスルホンを与える。MeLi の場合、MeLi の塩基性が強いいため、さらに置換基 R = Me の水素が引き抜かれてカルバニオ



Scheme 37

ンが発生し、もう1分子の β -スルタムのスルホニル基を求核攻撃して二量化し、レトロアルドール型反応を経てビススルホンを生成する。PhMgBr および PhLi の場合は、置換基 R = Ph の立体が大きいこと、アミドアニオンのレトロアルドール型反応が進行してスルホンを生成する。

総括

β -スルタムは、その4員環構造を形成している4つの結合がすべて異なる(C-C, C-S, C-N, N-S)非常にユニークな化合物である。それら4つの結合のうち、3種類のヘテロ結合は、化学的手法により比較的容易に切断することが可能である。以上述べてきたように、ヘテロ結合の選択的開裂反応により、 β -スルタムは様々な化合物へと変換可能である。ここで得られた幾つかの化合物は、有機合成上有用なものである。しかしながら、現段階では、何れの変換反応においても β -スルタムの置換基に何らかの制限があることは否めず、さらに詳細な反応条件の検討が必要である。より高度な反応制御が可能となれば、 β -スルタムは有機合成化学においてさらに有用な基質となろう。

引用文献

- 1) Baganz H., Dransch G., *Chem. Ber.*, **93**, 784-791 (1960).
- 2) Iwama T., Kataoka T., *Reviews on Heteroatom Chemistry*, **15**, 25-60 (1996).
- 3) Chanet-Ray J., Vessiere R., *Org. Prep. Proced. Int.*, **18**, 157-178 (1986).
- 4) Dittmer D. C., Sedergran T. C., "Small Ring Heterocycles Part 3," Chap. 5, ed. by Hassner, A., John Wiley and Sons, New York, 1985, pp. 431-768.
- 5) Timberlake J. W., Elder E. S., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry," Vol. 7, ed. by Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Pergamon Press, Oxford, New-York, 1984, pp. 449-489.
- 6) Koller W., Linkies A., Rehling H., Reuschling D., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2131-2134 (1983).
- 7) Grunder E., Leclerc G., *Synthesis*, **1989**, 135-137.
- 8) Cavagna F., Koller W., Linkies A., Rehling H., Reuschling D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 548-549 (1982).
- 9) Otto H.-H., Schwenkkras P., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5389-5390 (1982).
- 10) Müller M., Otto H.-H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 171-178.
- 11) Müller M., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **324**, 213-218 (1991).
- 12) Müller M., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **324**, 773-778 (1991).
- 13) Müller M., Otto H.-H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 687-692.
- 14) Zeroual A., Jebli R., Lanbabi N., Chanet-Ray J., Vessiere R., Soufiaoui M., *J. Soc. Maroc. Chim.*, **2**, 18 (1993).
- 15) Plagge H., Otto H.-H., *Heterocycles*, **35**, 193-204 (1993).
- 16) Schwenkkras P., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **326**, 437-441 (1993).
- 17) Merkle S., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **327**, 657-660 (1994).
- 18) Schwenkkras P., Merkle S., Otto H.-H., *Liebigs Ann.*, 1261-1266 (1997).
- 19) Hiraoka T., Kobayashi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 480-483 (1975).
- 20) Kataoka T., Iwama T., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 245-248 (1995).
- 21) Iwama T., Ogawa M., Kataoka T., Muraoka O., Tanabe G., *Tetrahedron*, **54**, 8941-8974 (1998).
- 22) McElvain S. M., Mirviss S. B., Stevens C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3807-3811 (1951).
- 23) Kataoka T., Iwama T., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5559-5562 (1995).
- 24) Hall J. H., Huisgen R., Ross C. H., Scheer W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 1188-1190.
- 25) Anastassiou A. G., Hammer R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 303-305 (1972).
- 26) Iwama T., Kataoka T., Muraoka O., Tanabe G., *J. Org. Chem.*, **63**, 8355-8360 (1998).
- 27) Wieland T., Schäfer W., Bokelman E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **573**, 99-105 (1951).
- 28) Farrington J. A., Hextall P. G., Kenner G. W., Turner J. M., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1407-1413.
- 29) For some recent papers see (a) Schnölzer M., Kent S. B. H., *Science*, **256**, 221-226 (1992). (b) Richter L. S., Tom J. Y. K., Burnier J. P., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5547-5550 (1994). (c) Dawson P. E., Muir T. W., Clark-Lewis I., Kent S. B. H., *Science*, **266**, 776-779 (1994). (d) Tam J. P., Lu Y. A., Liu C. F., Shao J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **92**, 12485-12489 (1995). (e) Hojo H., Yoshimura S., Go M., Aimoto S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 330-336 (1995). (f) Kawakami T., Kogure S., Aimoto S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 3331-3338 (1996). (g) Shao Y., Lu W., Kent S. B. H., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3911-3914 (1998).
- 30) For some recent papers see (a) Fukuyama T., Lin S. C., Li L., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050-7051 (1990). (b) Moss W. O., Jones A. C., Wisedale R., Mahon M. F., Molloy K. C., Bradbury R. H., Hales N. J., Gallagher T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 2615-2624. (c) Ho P. T., Ngu K.-y., *J. Org. Chem.*, **58**, 2313-2316 (1993). (d) Jackson R. F. W., Palmer N. J., Wythes M. J., Clegg W., Elsegood M. R. J., *J. Org. Chem.*, **60**, 6431-6440 (1995).
- 31) Schwenkkras P., Otto H.-H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 251-257.
- 32) Champseix A., Chanet J., Etienne A., Berre A. L., Masson J. C., Napierala C., Vessiere R., *Bull. Soc. Chim. France*, **1985**, 463-472.
- 33) Meyle E., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **316**, 281-283 (1983).
- 34) Meyle E., Keller E., Otto H.-H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 802-812.

- 35) Chanet-Ray J., Lahbabi N., Vessiere R., *C. R. l'Academie Sci., Ser. II Univers*, **312**, 455-459 (1991).
- 36) Schwenkkraus P., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **326**, 519-523 (1993).
- 37) Schwenkkraus P., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **323**, 93-97 (1990).
- 38) Thompson M. E., *J. Org. Chem.*, **49**, 1700-1703 (1984).
- 39) Maindron M., Lacoste J., Vessiere R., *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, **44**, 303-315 (1988).
- 40) Tsuge O., Iwanami S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3543-3549 (1970).
- 41) Szymonifka M. J., Heck J. V., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2869-2872 (1989).
- 42) Gordeev M. F., Gordon E. M., Patel D. V., *J. Org. Chem.*, **62**, 8177-8181 (1997).
- 43) Atkins Jr. G. M., Burgess E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2502-2503 (1967).
- 44) Burgess E. M., Williams W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4386-4387 (1972).
- 45) Atkins Jr. G. M., Burgess E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6135-6141 (1972).
- 46) Hoffmann R. W., *Chem. Rev.*, **89**, 1841-1860 (1989).
- 47) Furukawa J., Kobayashi S., Saegusa T., *Polym. Bull.*, **21**, 421-426 (1989).
- 48) Kataoka T., Iwama T., Takagi A., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2257-2260 (1996).
- 49) Iwama T., Takagi A., Kataoka T., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 757-766 (1998).
- 50) Müller M., Meyle E., Paulus E. F., Plagge H., Otto H.-H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 975-983.
- 51) Müller M., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **324**, 15-17 (1991).
- 52) Aumaitre G., Chanet-Ray J., Durand J., Vessière R., Lonchambon G., *Synthesis*, **1983**, 816-821.
- 53) Chanet-Ray J., Vessière R., Zérroual A., *Heterocycles*, **26**, 101-108 (1987).
- 54) Distler H., *Angew. Chem.*, **77**, 291-302 (1965).
- 55) Hasegawa K., Hiraoka S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 1567-1568 (1972).
- 56) Hasegawa K., Sasaki T., Hiraoka S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 696-698 (1973).
- 57) Morris J., Wishka D. G., *J. Org. Chem.*, **56**, 3549-3556 (1991).
- 58) Tsuge H., Takumi K., Nagai T., Okano T., Eguchi S., Kimoto H., *Tetrahedron*, **53**, 823-838 (1997).
- 59) Metz P., Seng D., Fröhlich R., Wibbeling B., *Synlett*, 741-742 (1996).
- 60) Tsuge H., Nagai T., Okano T., Eguchi S., Kimoto H., *Synlett*, 1106-1108 (1996).
- 61) Gennari C., Salom B., Potenza D., Williams A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 2067-2069 (1994).
- 62) Gennari C., Nestler H. P., Salom B., Still C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1763-1765 (1995).
- 63) Gennari C., Nestler H. P., Salom B., Still C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1765 (1995).
- 64) Gennari C., Salom B., Potenza D., Longari C., Fioravazo E., Sardone O., *Chem. Eur. J.*, **2**, 644 (1996).
- 65) Gennari C., Longari C., Ressel S., Salom B., Mielgo A., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 945-959.
- 66) Roush W. R., Gwaltney S. L., Cheng J., Scheidt K. A., McKerrow J. H., Hansell E., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10994-10995 (1998).
- 67) Iwama T., Kataoka T., Muraoka O., Tanabe G., *Tetrahedron*, **54**, 5507-5522 (1998).
- 68) Baxter N. J., Laws A. P., Rigoreau L., Page M. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 2245-2246.
- 69) Baxter N. J., Laws A. P., Rigoreau L., Page M. I., *Chem. Commun.*, **1997**, 2037-2038.
- 70) Meyle E., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **320**, 571-574 (1987).
- 71) Meyle E., Otto H.-H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1084-1085 (1984).
- 72) Meyle E., Schwenkkraus P., Zsigmondy M., Otto H.-H., *Arch. Pharm.*, **322**, 17-20 (1989).

* 本総説は岐阜薬科大学博士論文 (乙第 234 号) の内容を中心にとまとめたものである。