

## ヒドラゾンとハロゲン化された硫黄、セレン、テルルとの反応

大熊健太郎<sup>1)</sup>

(平成27年 5月31日受理)

## Reaction of Ketone Hydrazones with Halogenated Sulfur, Selenium, and Tellurium

Kentaro OKUMA<sup>1)</sup>

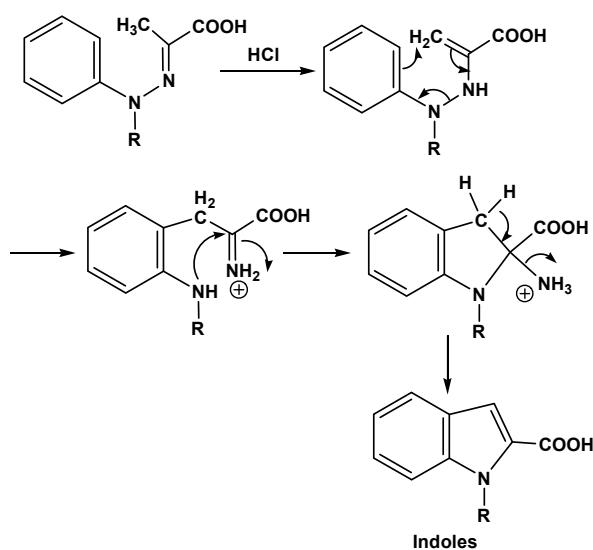
(Received May 31, 2015)

## Abstract

Reactions of aldehyde or ketone hydrazones with sulfur, selenium, and tellurium halides were reviewed. Reaction of aldehyde hydrazones with  $S_2Cl_2$  gave 1,3,4-thiadiazoles, whereas fenchone hydrazone reacted with  $S_2Cl_2$  to afford the corresponding cyclic polysulfides. When  $Se_2Br_2$  was used as a substrate, Wagner-Meerwein rearranged diselenide was obtained as a main product. Reaction of other ketone hydrazones with chalcogen compounds was described.

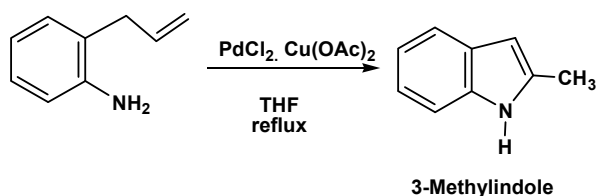
## 序 論

ケトンヒドラゾンは19世紀に合成され、フィッシャーはそれらを用いて数々の糖類の単離精製に利用してきた。さらにこのフェニルヒドラゾン類を塩酸中に加熱すればインドール類が得られることを見出した。この反応はフィッシャーのインドール合成として有名となった (Scheme 1)<sup>1)</sup>。



Scheme 1.

現在は、パラジウム触媒を用いた分子内環化によるインドール合成が数多く報告されている。その始めは Hegedus によるアルケニルアニリンの環化反応である (Scheme 2)<sup>2)</sup>。

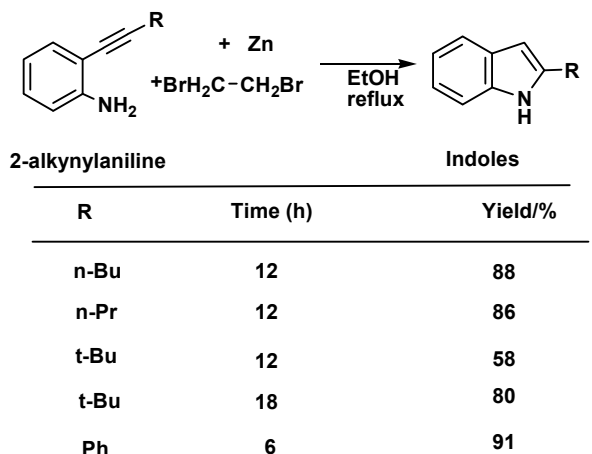


Scheme 2.

我々も園頭カップリングに引き続き亜鉛触媒による環化反応によりインドール誘導体の合成を報告した。亜鉛触媒を用いると0.5モル%でも収率良く環化反応が進行し、インドールが生成する。パラジウム触媒を用いずにインドールを合成できる数少ない合成法である (Scheme 3)<sup>3)</sup>。

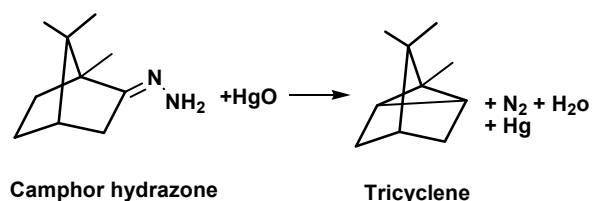
1) 福岡大学理学部化学科, 〒814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1

Department of Chemistry, Faculty of Science, Fukuoka University, 8-19-1, Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan



Scheme 3.

また Wagner-Meerwein の転位機構を明らかにするために Meerwein はカンファーヒドラゾンを用いて HgO と反応させ、Tricyclene の実用的な合成法を報告している<sup>4</sup>。この化合物の合成により、上記の転位の反応機構はトリサイクレン経由ではなく、イオンの機構で進むものとされた (Scheme 4)。

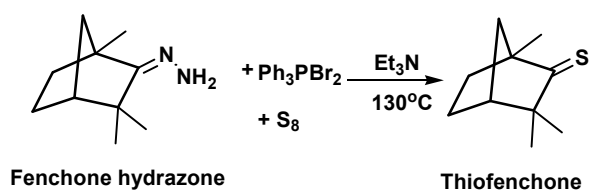


Scheme 4.

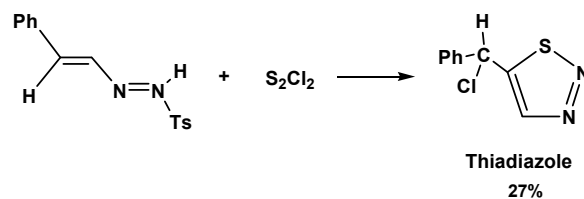
以上のように古くからヒドラゾンの反応は知られていたが、硫黄を含む化合物との反応はそれほど古くからは研究されていない。本稿では、多様な反応性を示すケトンヒドラゾンと硫黄を含むカルコゲン化合物との反応に焦点を置き、我々のこれまでの研究をまじえて紹介したい。

### 1. ケトンヒドラジンと硫黄化合物によるチオケトンの合成とその類縁体の反応

ケトン及びケトンヒドラゾンと硫黄化合物との反応は 1970 年末ごろより研究されており、チアジアゾール類やチオケトン合成の有用な手段となっている (Scheme 5,6)。

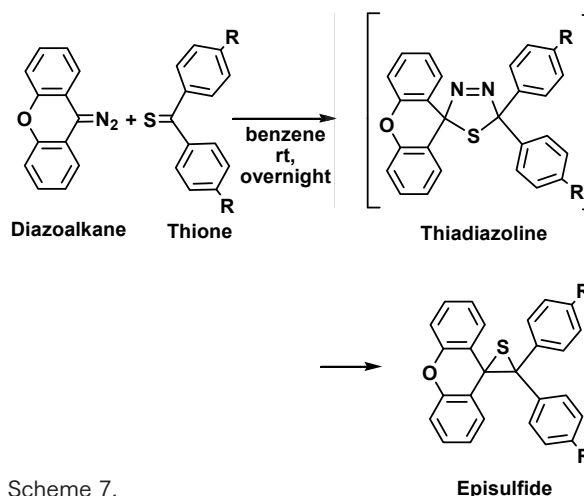


Scheme 5.



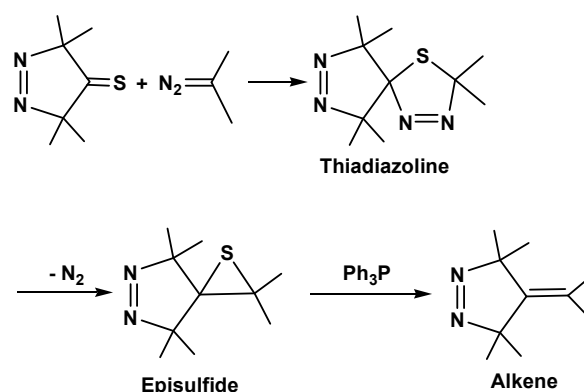
Scheme 6.

ヒドラゾンの酸化によりジアゾアルカンを作り、チオケトンと反応させチアジアゾリンを生成することはかなり昔から知られており Shönberg は 1957 年一連のエピスルフィドの生成を報告している (Scheme 7)<sup>6</sup>。



Scheme 7.

さらに単離されたチアジアゾリンはアルケンの合成によく使われている。得られるエピスルフィドとホスフィンとの反応でアルケンが容易に得られる (Scheme 8)<sup>7</sup>。



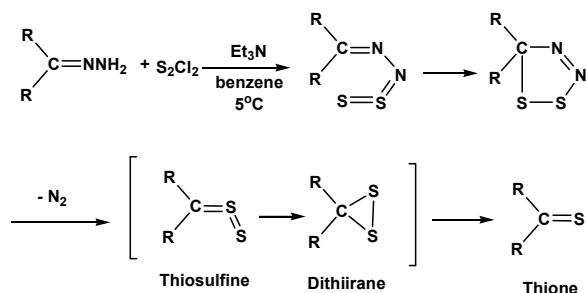
Scheme 8.

以上のようにチオケトン及びその類縁体の反応は多岐にわたる。

### 2. ヒドラゾンと塩化硫黄 (S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) との反応

塩基存在下、ケトンヒドラゾンと S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> との反応に

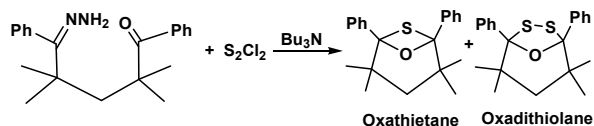
よるチオケトン合成は、岡崎らにより始めて行われた。小さな実験室スケールでのチオケトン合成法としてよく知られている (Scheme 9)<sup>8</sup>。



Scheme 9.

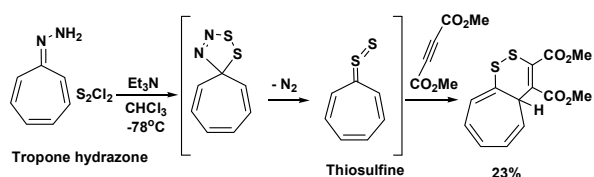
彼らは反応の途中の中間体にチオスルフィン (チオン S-スルフィド) が生成すると仮定していたが、それは不安定なため得られずチオケトンのみが単離される。同様に  $\text{SCl}_2$  を用いても相当するチオケトンが得られていないことから、反応機構は上に示すように考えられている。

のちに石井らはこの反応を分子内ジケトンモノヒドラゾンに適用し、環上のオキサチエタンや1,3,4-オキサジチオランを単離している (Scheme 10)<sup>9</sup>。



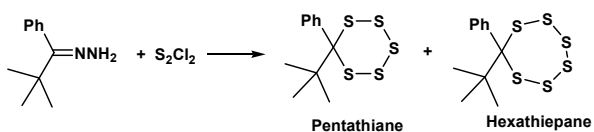
Scheme 10.

さらに町口らはトロポンヒドラゾンと  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  との反応において中間体チオスルフィンを捕捉することに成功している (Scheme 11)<sup>10</sup>。



Scheme 11.

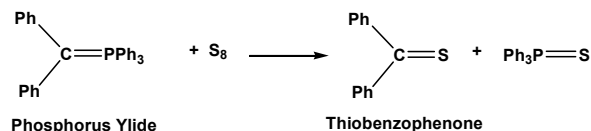
石井らは塩基のない条件でヒドラゾンと塩化硫黄とを反応させると環上のポリスルフィドを低収率ながら単離できるとしている (Scheme 12)<sup>11</sup>。



Scheme 12.

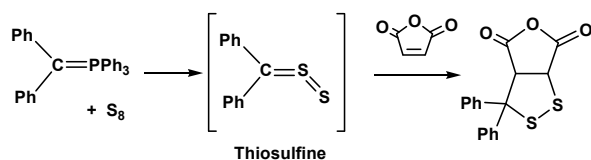
我々もチオベンゾフェノンの合成の途中でチオスルフィンの生成を仮定した。リンイリドと硫黄を反応させるとチオベンゾフェノンが得られることは既に1919年に Staudinger らにより報告されている (Scheme 13)<sup>12</sup>。

Staudinger Sulfurization



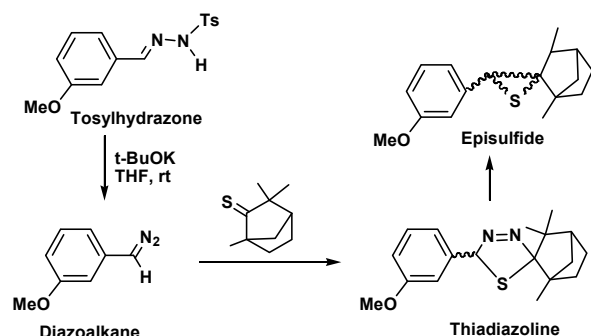
Scheme 13.

この反応の途中でチオスルフィンが得られるとすればアルケンとの付加反応が可能ではないかと考え、反応系中に無水マレイン酸を加えたところ相当する付加体が得られた (Scheme 14)。この型の反応で初めてチオスルフィンの生成を確認できた<sup>13</sup>。



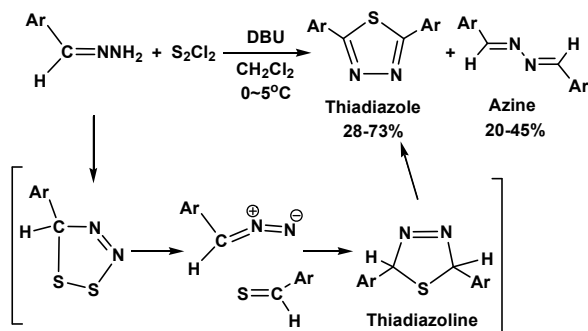
Scheme 14.

チアジアゾリンの合成の最近の論文は以下のようなものがあり、エピスルフィドの合成に応用している (Scheme 15)<sup>14</sup>。



Scheme 15.

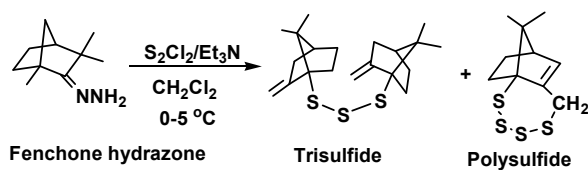
我々もアルデヒドヒドラゾンと  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  との反応を行った。かさだかいケトンヒドラゾンを用いた場合と異なり、1,3,4-チアジアゾールが生成する。この時、ヒドラゾンと塩化硫黄との反応で1,3,4-チアジアゾリンが生成し、容易に酸化され芳香族であるより安定な1,3,4-チアジアゾールが生成する (Scheme 16)<sup>15</sup>。



Scheme 16.

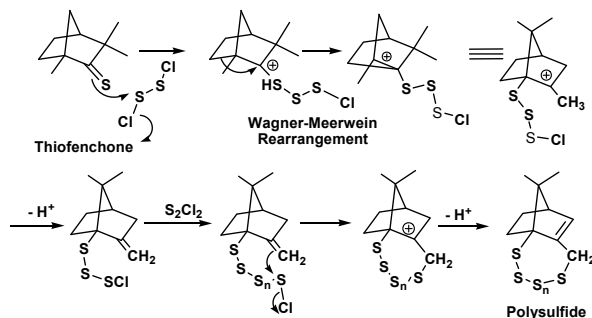
この方法を用いれば市販のアルデヒドから容易に合成されるヒドラゾンからチアジアゾールを一段階で合成できることになる。アジンが副生するために、標準的な合成法とはいえないが有用な合成法である。反応はチオアルデヒドとジアゾアルカンが同時に生成し、カップリング反応を行い生成しているものと考えられる。

ケトンヒドラジンと  $S_2Cl_2$  との反応ではチオスルフィンを介してチオンが生成するといわれていたが、条件によっては異なる反応が見出されている。塩基の量によりチオケトンが容易に生成する場合と、ジアゾアルカンが副生する場合とがあり、チオケトンの生成のみが多くの場合報告されている。更にチオケトンの生成の場合でも我々は塩基の当量を減らすと転位反応が進行する例を見出した。フェンコンヒドラゾンと  $S_2Cl_2$  との反応で塩基の当量数を化学量論より少しだけ減らして反応させたところ、分子内で転位したポリスルフィドを合成することができた (Scheme 17)。



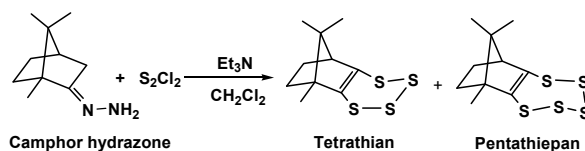
Scheme 17.

まずチオフェンコンが生成し少し過剰の塩化硫黄がルイス酸として作用して Wagner-Meerwein 転位が進行して分子内で環化するか分子間で反応してトリスルフィドやポリスルフィドを生成するものと思われる。実際に別途合成したチオフェンコンを用いて塩化硫黄との反応を行うと予想通り上記の2種類のポリスルフィドが得られた。反応機構は以下の通り Wagner-Meerwein 転移を経て進むものと考えている (Scheme 18)。



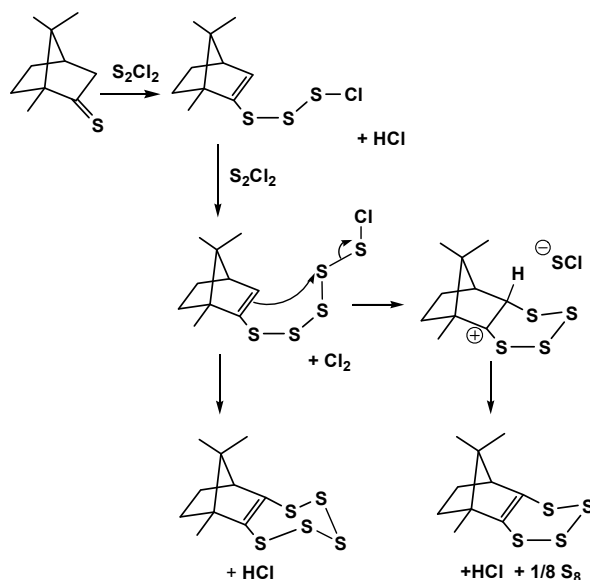
Scheme 18.

カンファーヒドラゾンと塩化硫黄との反応を塩基存在下で反応を行うと分子内で環化した2種類のポリスルフィド (Tetrathian, Pentathiepan) が主に生成した (Scheme 19)<sup>16</sup>。



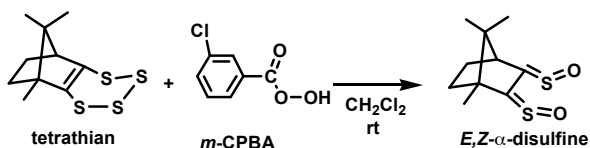
Scheme 19.

この場合、転位は進行せず、 $\alpha$ -位の水素の引き抜き反応が優先して生成する。反応機構は以下の通りである (Scheme 20)。



Scheme 20.

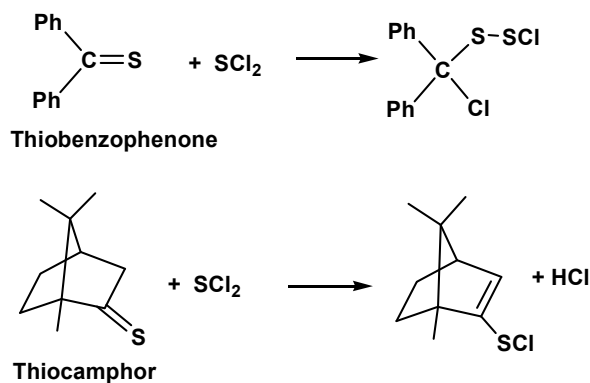
興味深いことに単離されたテトラチアンを酸化すると  $\alpha$ -ジスルフィンが収率良く得られた。反応は立体選択的であり、E,Z- $\alpha$ -ジスルフィンが生成することが確かめられた (Scheme 21)<sup>17</sup>。



Scheme 21.

ヒドラゾンと塩化硫黄との反応はチオンの生成方法として有名であるが、上手く条件を見出せば環状ポリスルフィド、窒素を含む複素環の合成に応用できることが分かる。

チオンと塩化硫黄との反応は以前にも報告されてきた。チオベンゾフェノンと2塩化硫黄 ( $\text{SCl}_2$ ) との反応では付加した生成物が得られると報告されている。チオカンファーを用いると  $\alpha$  位の水素が外れた生成物が得られる (Scheme 22)<sup>18</sup>。

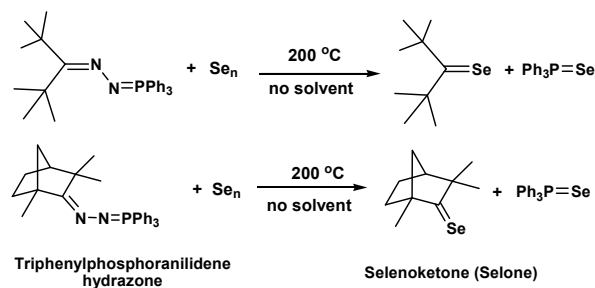


Scheme 22.

この結果と我々の結果では大きく異なる。硫黄の数の違いにより、大きな差が出ている。アルカンスルフェニルクロリドとチオカンファーとの反応は Mloston らにより行われ、 $\alpha$  位の水素が外れたタイプの反応が進行している<sup>19</sup>。全ての反応において  $\alpha$  位の水素が大きな影響を与えているといえる。

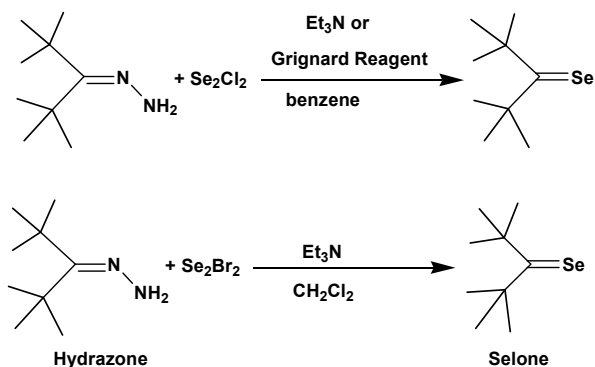
### 3. ヒドラゾンとセレン化ハライドとの反応

セレンケトン [セロン] の合成法は数少なく、1970 年まではほとんど知られていなかった。実用的な合成法として始めて報告されたものが Barton らによるホスホランリデンケトンヒドラゾンとセレンを無溶媒で加熱する方法である。この方法は収率は低いが、かさだかいセロンを大量に得る合成法として有名である (Scheme 23)<sup>20</sup>。



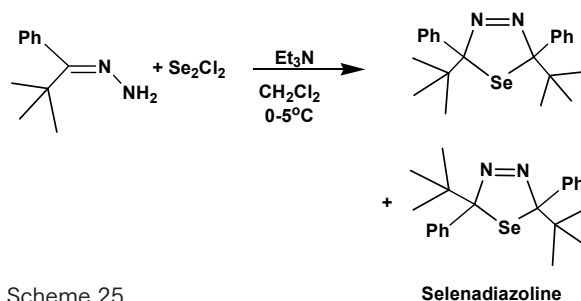
Scheme 23.

得られたセロンとジアゾアルカンを反応させ 1,3,4-セロナジアゾリンを合成している。この方法は減圧蒸留により大量のセロンを得るには適しているが、少量のスケールでおこなうには不適であった。岡崎らはヒドラゾンを用いて塩基存在下でセロンを単離する方法を開発した。同時期に Guziec はほぼ同様な反応を報告している (Scheme 24)<sup>21~23</sup>。



Scheme 24.

我々は上記の反応において置換基を選ぶことにより 1,3,4-セロナジアゾリンが生成することを確認した (Scheme 25)<sup>24</sup>。

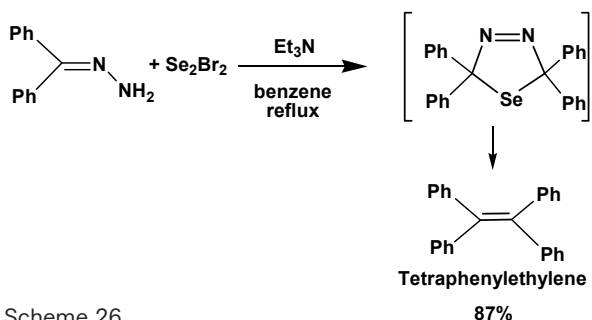


Scheme 25.

反応はヒドラゾンからほぼ同一の割合でジアゾアルカンとセレンケトンが生成し、[3+2]型の環化付加反応が進行したものと考えられる。

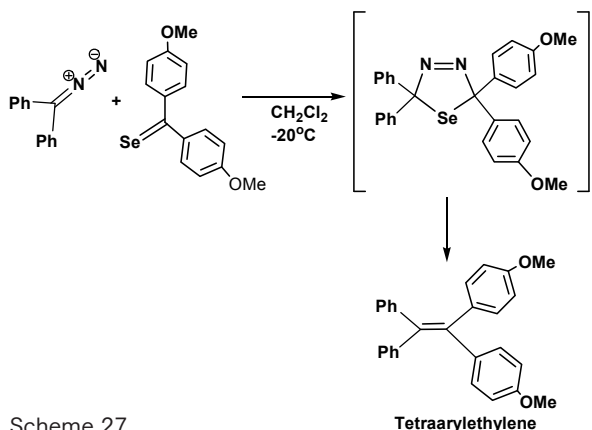
置換基の選択は非常に重要で、かさだかい置換基が少なくともひとつは必要である。例えばベンゾフェノ

ンヒドラゾンを用いると中間体と考えられる 1,3,4-セレンジアゾリンは不安定であり、単離できるものとしてはテトラフェニルエチレンとなる (Scheme 26)<sup>25</sup>。



Scheme 26.

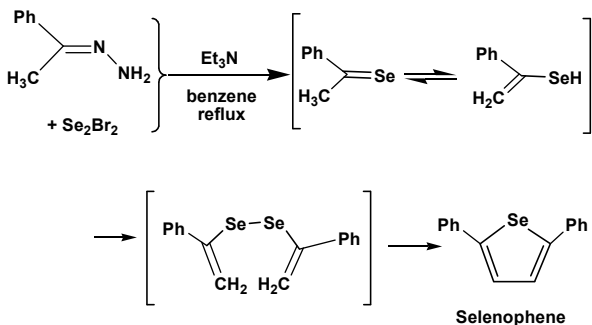
セレンジアゾリンが不安定で単離できないことはすでにジアゾアルカンとセレンベンゾフェノンとの反応で確かめている。-20度においてセレンジアゾリンは安定であるが、室温に上げると容易にセレンと窒素ガスを脱離しテトラアリールアルケンが生成する (Scheme 27)<sup>26</sup>。



Scheme 27.

反応中間体としてジアゾアルカンやセレンベンゾフェノンが生成することを確認したため逆反応が進行していることが明らかとなった。

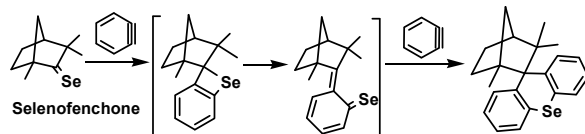
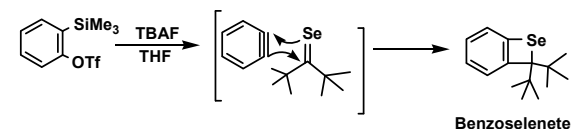
アセトフェノンヒドラゾンを出発物質として臭化セレンと反応を行うと、上記の反応は起こらず、2,5-ジフェニルセレンフェンが得られる (Scheme 28)<sup>27</sup>。



Scheme 28.

反応の途中でできたセレンアセトフェノンが互変異性化して2量化し最終的にセレンか水素が脱離して生成するものと考えられる。

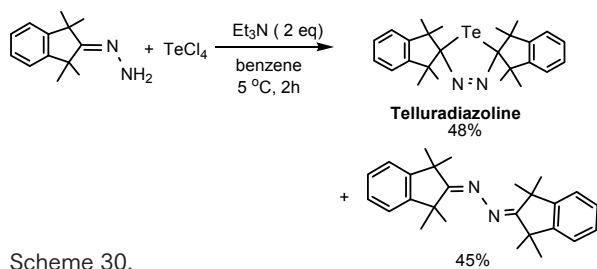
セロンとベンザインとの反応を行ない、ベンゾセレンートを始めて単離できることを明らかにした。この反応は後のベンザインと炭素-ヘテロ原子二重結合化合物との反応の先駆をなすものである (Scheme 29)<sup>28</sup>。



Scheme 29.

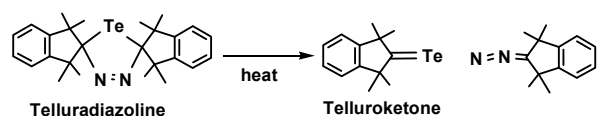
#### 4. ヒドラゾンとハロゲン化テルルとの反応

ケトンヒドラゾンとテルル化合物との反応はほとんど知られていなかった。生成物が不安定で単離が困難であったからである。1993年岡崎らはケトンヒドラゾンと2塩化テルルおよび4塩化テルルとの反応において、1,3,4-テルラジアゾリンの生成を確認した。テルラジアゾリンは非常に不安定であり、単離不能とされていたが、冷暗所で扱うことにより始めて単離された (Scheme 30)<sup>29</sup>。



Scheme 30.

得られたテルラジアゾリンを加熱すると逆1,3-双極子環化反応が起こり、テルロケトンが得られた。これが唯一のテルロケトン合成法である (Scheme 31)<sup>30,31</sup>。



Scheme 31.



## 結 論

ケトンヒドラゾンあるいはアルデヒドヒドラゾンとカルコゲン化合物との反応は極めて多様性に富み、多くの窒素とカルコゲン原子を含む化合物を与えることが明らかとなった。特にセレン元素の特性を活かすとかさだかいアルケンの合成が容易に行えること、テルルに関してもこの延長として考えると有用な反応が見出せそうなことなど、ヒドラゾンの有用性を示している。

これからも、新しい反応性の追及や新規化合物の合成を目指して、従来を超える興味深い研究を行って行きたい。

## 参考文献

1. E. Fischer, F. Jourdan, *Ber.*, **1883**, 16, 2241.
2. L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2674.
3. K. Okuma, J. Seto, K. Sakaguchi, S. Ozaki, N. Nagahora, K. Shioji, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2943.
4. H. Meerwein, K. van Emster, *Chem. Ber.*, **1922**, 55, 2500.
5. P. de Mayo, G. L. R. Petrasiunas, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 47, 4621.
6. A. Shönberg, A. K. Fateen, A. M. A. Sammour, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6020.
7. R. J. Bushby, M. D. Pollard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2401.
8. R. Okazaki, K. Inoue, N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 3541.
9. A. Ishii, M. X. Sing, J. Nakayama, M. Hoshino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 7.
10. T. Machiguchi, M. Minoura, S. Yamabe, T. Minato, *Chem. Lett.*, **1995**, 103.
11. Y. N. Jin, A. Ishii, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Heterocycles*, **1997**, 44, 255.
12. H. Staudinger, H. Meyer, *Helvetica Chim. Acta*, **1919**, 2, 635.
13. K. Okuma, M. Shimasaki, K. Kojima, H. Ohta, R. Okazaki, *Chem. Lett.*, **1993**, 1599.
14. L. F. M. L. Ciscato, E. L. Bastos, F. H. Bartoloni, W. Gunther, D. Weiss, R. Beckert, W. J. Baader, *J. Bras. Chem. Soc.*, **2010**, 21, 1896.
15. K. Okuma, K. Nagakura, Y. Nakajima, K. Kubo, K. Shioji, *Synthesis*, **2004**, 1929.
16. K. Okuma, T. Tsubota, M. Tabuchi, M. Kanto, N. Nagahora, K. Shioji, Y. Yokomori, *Chem. Lett.*, **2010**, 39, 648.
17. K. Okuma, K. Munakata, T. Tsubota, M. Kanto, N. Nagahora, K. Shioji, Y. Yokomori *Tetrahedron*, **2012**, 68, 6211.
18. I. W. J. Still, G. W. Kutney, D. McLean, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 555.
19. A. Majchrzak, G. Mloston, A. Linden, H. Heimgartner, *Helvetica Chim. Acta*, **2004**, 87, 790.
20. T. G. Back, D. H. R. Barton, M. R. Britten-Kelly, F. S. Guziec, Jr., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2079.
21. R. Okazaki, A. Ishii, N. Inamoto, *Chem. Commun.*, **1983**, 1429.
22. A. Ishii, R. Okazaki, N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 861.
23. F. S. Guziec, Jr. and C. A. Mustakis *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 189.
24. K. Okuma, K. Kubo, Y. Yokomori, *Heterocycles*, **2003**, 60, 299.
25. K. Okuma, K. Kojima, K. Oyama, K. Kubo, K. Shioji, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 820.
26. K. Okuma, K. Kojima, H. Ohta, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **1993**, 80, 259.
27. K. Okuma, T. Izaki, K. Kubo, K. Shioji, Y. Yokomori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2005**, 78, 1121.
28. K. Okuma, A. Okada, Y. Koga, Y. Yokomori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7166.
29. R. Okazaki, M. Minoura, T. Kawashima, *Chem Lett.*, **1993**, 1047.
30. M. Minoura, T. Kawashima, R. Okazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7019.
31. M. Minoura, R. Okazaki, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8138.