

# 1, 2, 5-チアジアゾール誘導体の合成と反応

花 崎 保 彰  
 徳 久 賢 治  
 渡 辺 博 幸  
 続 木 建 治

## Synthesis and Reactions of 1, 2, 5-Thiadiazole Derivatives

Yasuaki HANASAKI  
 Kenji TOKUHISA  
 Hiroyuki WATANABE  
 Kenji TSUZUKI

This paper describes briefly the synthesis and reactions of some 1, 2, 5-thiadiazoles which have potentials as the synthetic intermediates for pharmaceutical and agricultural drugs. 1, 2, 5-Thiadiazoles were prepared by the action of sulfur monochloride on amino acid amides or aminonitriles derived from amino acids, aldehydes or acetic acid derivatives. Hydroxythiadiazoles were converted into halogenothiadiazoles by deoxyhalogenation, which on treatment with a variety of nucleophiles gave the corresponding thiadiazoles bearing alkyl, aryl, aryloxy, amino, hydroxy and cyano groups. Thiadiazole group was found to be *ortho-para* directing in the nitration of phenylthiadiazole with mixed acid.

### 1. はじめに

複素環化合物は種々の生理活性や物理的特性を保有し、医農薬及び機能性材料として有用である。また、有機合成の分野でも chemical equivalent として利用されている。

我々は、以前より1, 2, 5-チアジアゾール環の非常に高い電子受容能と1, 2-ジカルボニル<sup>1)</sup>あるいは1, 2-ジアミン等価体<sup>2)</sup>となりうる点に着目し、生理活性物質の開発を検討している。

TTF・TCNQ等の有機電導体 (organic metal) は高温超電導体の可能性ある材料として注目され、種々の誘導体が合成されているが、1, 2, 5-チアジアゾールは電子受容型分子であるTCNQ誘導体の骨格の一部に取り入れられている<sup>3)</sup>。医薬の分野においても、 $\beta$ -遮断剤及び緑

内障に効果のあるマレイン酸チモロール (一般名)<sup>4)</sup>の骨格の一部に導入されている。さらに有機合成の分野でも、最近 Corey らによって(+)あるいは(-)-1, 2-ジアミノ-1, 2-ジフェニルエタンから誘導されるビススルホンアミド類がエナンチオ選択的炭素-炭素結合形成反応の有用な不斉配位子となることを見いだされており<sup>5)</sup>、1, 2-ジアミン類が注目を集めている。また、1, 2-ジアミン類と言え、ジアンミン白金錯体 (シスプラチン：一般名)<sup>4)</sup>が今までの化学療法剤では治療が困難であった卵巣癌や精巣癌などの性器癌に著効を示したことから、今もなお1, 2-ジアミン類を配位子とする白金錯体の研究が続けられている。

以上のような状況から、我々は、1, 2, 5-チアジアゾール誘導体の生理活性物質開発の可能性、有機合成への応用性を目的とし、1, 2, 5-チアジアゾール誘導体の合成と

その反応性について検討したのでその結果を報告する。

## 2. 1,2,5-チアジアゾール環の合成

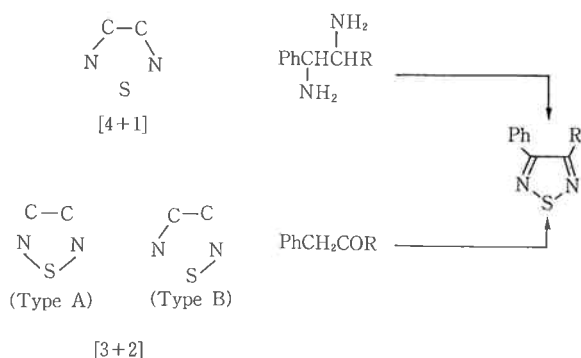
チアジアゾール環の合成には基本的に [4+1], [3+2] (Type A), [3+2] (Type B) の3種類がある (Scheme 1)<sup>6)</sup>。[4+1] の反応としては1,2-ジアミン類, 2-アミノニトリル類, 2-アミノ酸アミド類, 1,2-ジオキシム類等と一塩化硫黄, 二塩化硫黄, 塩化チオニル等との反応が知られている。[3+2] の反応としてはアリアルエタン類, ベンジルケトン類, アセチレン類等と四硫化四窒素 (S<sub>4</sub>N<sub>4</sub>) との反応が報告されている。

四硫化四窒素を用いる方法<sup>7)</sup> は四硫化四窒素自身の調製の簡便さ, 原料の入手しやすさに加え, 環化とともに一段階で種々の置換基を有するチアジアゾールを合成でき, さらに一般に合成困難なポリアミノ芳香族化合物の合成に有用<sup>8)</sup> である等の利点がある反面, 一般に収率が低く, しかも四硫化四窒素が爆発性を有する等の欠点がある。他方, 一塩化硫黄を用いる方法<sup>9)</sup> は四硫化四窒素のように環化とともに一段階で各種置換チアジアゾールを合成しようとする原料面でかなりの制約があるが, 一般に収率も高く, 取り扱いが容易である。そこで, 二段階ではあるが比較的入手容易な原料からチアジアゾール環を合成後容易に種々の置換基を導入できれば, 一塩化硫黄を用いる方法がより有用な方法になるものと推測できる。

我々は一塩化硫黄を用いる方法がより有用であると判断し, 上述の仮説を実証するため, まず各種置換チアジアゾールへ誘導し得る出発物質として適当なハロゲンチアジアゾール及びヒドロキシチアジアゾールの原料であるアミノアセトニトリル類とアミノアセトアミド類の合成法について検討を行った。

### 〔1〕 2-アミノアセトアミド誘導体及び2-アミノアセトニトリル誘導体の合成

アミノアセトニトリル類とアミノアセトアミド類の合



Scheme 1

成法について検討した。その結果, Scheme 2 に示したA法, B法, C法の3種類の方法によって比較的容易にアミノアセトニトリル類及びアミノアセトアミド類が得られた。

A法) 2-置換酢酸を塩化チオニルで酸塩化物とし, 臭素で2位を臭素化, ついでアンモニア水で処理することにより2-ブロモ酢酸アミド誘導体を得た。次に, これを濃アンモニア水と反応させることにより2-アミノアセトアミド誘導体1を得た。

B法) 2-置換アミノ酸をメタノール中, 塩化水素ガスを導入することによりアミノ酸エステルとした後, アンモニアガスで飽和させたメタノールと反応させることにより2-アミノアセトアミド誘導体1を得た。

C法) 各種アルデヒドをヨウ化亜鉛を触媒としてトリメチルシリルシアニドと反応させ, ついでアンモニアガスを飽和させたメタノールを作用させることによりアミノアセトニトリル誘導体2を得た<sup>10)</sup>。2は濃硫酸, あるいは1当量の水酸化ナトリウム水溶液 (0.5~2 N) を含水アセトン (水と等量) 中で処理することにより2-アミノアセトアミド誘導体1へ導いた。

A法は大量合成に適しており, 反応性の高いフェニル酢酸誘導体 (置換基Rがアリアル基) の時, 特に有効である。B法はアラニン, バリン, ロイシン等のアミノ酸 (置換基Rがアルキル基) の時有効である。また, C法は置換基Rの種類によらず有効で, 原料のアルデヒドも入手容易であり, 汎用性の高い方法である。特にアミノニトリル類の合成に有用である。

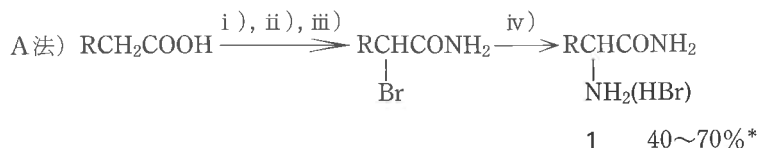
### 〔2〕 チアジアゾール環の合成

チアジアゾール環の合成は〔1〕で合成したアミノアセトニトリル類あるいはアミノアセトアミド類と一塩化硫黄との反応による既知の方法<sup>9)</sup> に従って検討した (Scheme 3)。

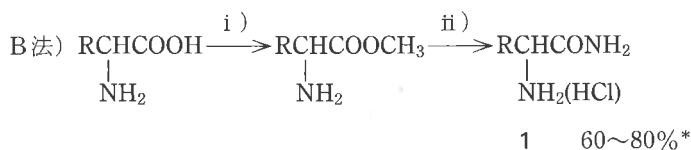
1) 〔1〕で合成した1をDMF中, 一塩化硫黄と反応させると3-ヒドロキシ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール3が得られた。

2) 〔1〕で合成した2をDMF中, 一塩化硫黄と反応させると3-クロロ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール4が得られた。

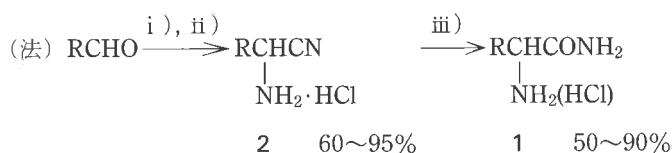
以上, 〔1〕で合成したアミノアセトニトリル類あるいはアミノアセトアミド類と一塩化硫黄によって4位に種々の置換基をもつ3-クロロ (or ヒドロキシ)-1,2,5-チアジアゾールを置換基に影響を与えることなく得ることができ, 一塩化硫黄を用いるチアジアゾール環合成反応に汎用性があることを見いだした。



i)  $\text{SOCl}_2$ , reflux; ii)  $\text{Br}_2$ , 90~120°; iii)  $\text{NH}_3\text{aq.}$ , r. t.; iv) conc.  $\text{NH}_3$ , 80~110°  
 R=t-Bu, Ph, F-Ph, Cl-Ph, Br-Ph,  $\text{CF}_3$ -Ph, Me-Ph etc.



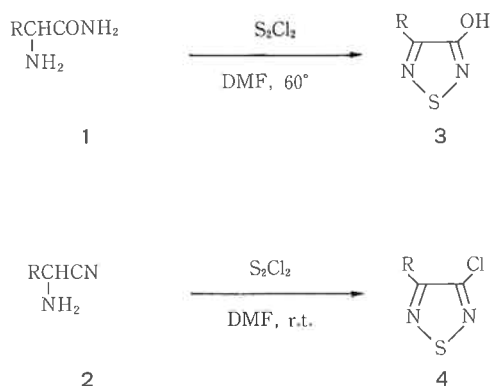
i)  $\text{HCl}$  (gas),  $\text{CH}_3\text{OH}$ , r. t.; ii) satd. soln. of methanolic  $\text{NH}_3$ , r. t.  
 R=H,  $\text{CH}_3$ , i-Pr, Bn etc.



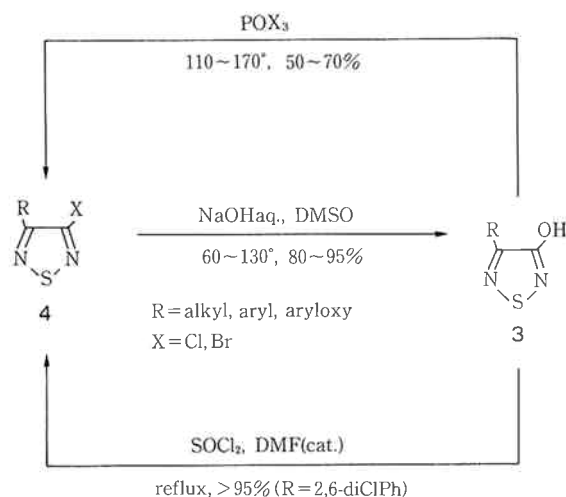
i)  $\text{TMS-CN}$ ,  $\text{ZnI}_2$ ; ii) satd. soln. of methanolic  $\text{NH}_3$ , 40°;  
 iii) conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , r. t. or  $\text{NaOHaq.}$ , acetone, r. t.  
 R=Et, Ph, Cl-Ph, Me-Ph, MeO-Ph, Napht, Pyridyl, Thienyl etc.

\* overall yield

Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4

### 3. 1,2,5-チアジアゾールの反応

ハロゲンチアジアゾール及びヒドロキシチアジアゾールの各種置換チアジアゾールへの変換反応を検討した。

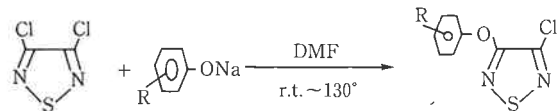
チアジアゾール環の反応性としては一般的に次のようなことが言われている<sup>7)</sup>。1) 酸に対しては安定であるが、塩基との反応では分解が起こる場合がある。2) 求電子置換反応に対しては不活性なことが多い。3) 求核置換反応に対しては活性である。ただし、チアジアゾール環上の置換基や求核剤の種類によって求核剤はチアジアゾール環の炭素、硫黄、水素を攻撃する。

#### [1] ハロゲン化、ヒドロキシル化及びアリアルオキシ化

ハロゲン化チアジアゾールからヒドロキシチアジアゾールへの変換及びその逆の変換反応 (Scheme 4), また、関連としてフェノールとの反応 (Table 1) について検討した。

1) 3-ハロ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 4 を少量の DMSO 中, 1~2.5 N の水酸化ナトリウム水溶液で処理し 3-ヒドロキシ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 3 を好収

Table 1 Reaction of 3,4-dichloro-1,2,5-thiadiazole with phenols



R	yield (%)*	R	yield (%)*
H	70	4-CF <sub>3</sub>	64
2-Cl	69	4-CH <sub>3</sub>	43
3-Cl	55	4-CH <sub>3</sub> O	45
4-F	74	2,4-diCl	69
4-Cl	48	3,4-diCl	59
4-NO <sub>2</sub>	39	2,6-diCl	53

\* Yields based on phenols refer to the isolated compounds and are not optimized.

率で得た。

2) 3-ヒドロキシ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール **3** にハロゲン化ホスホリルを作用させると3-ハロ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール **4** が生成した。

3) 3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾールを少量の DMF の存在下、塩化チオニルと反応させると3-クロロ-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,2,5-チアジアゾールが生成した。この反応は塩化チオニルのみでは反応しない。

4) 各種フェノールを DMF 中、水素化ナトリウムでナトリウムフェノキシドとした後、3,4-ジクロロ-1,2,5-チアジアゾールと反応させ3-クロロ-4-置換フェノキシ-1,2,5-チアジアゾールを得た。

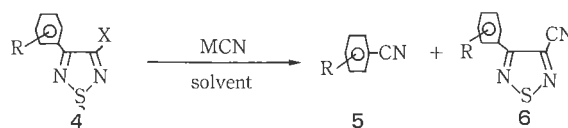
以上のようにハロゲン・ヒドロキシ相互変換が容易に進行することが判った。この結果は、ヒドロキシ体はそれ自身を求核剤とし、またハロゲン体は種々の求核剤によってそれぞれ各種誘導体へ変換可能なため、3-ハロ(or ヒドロキシ)-4-置換-1,2,5-チアジアゾールの中間体としての有用性をさらに高めた。

## 〔2〕 シアノ化

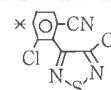
芳香族ハロゲン化物からのシアノ化には Rosenmund-von Braun 反応や KCN-Pd(II) 等の反応が知られているが、チアジアゾール環に結合したハロゲンが活性であるため、CuCN の他に KCN との反応も検討した (Table 2)。

1) 3-クロロ-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾールを DMF 中、シアン化カリウムと反応させるとベンズニトリル **5** が生成し、DMI 中、シアン化銅 (I) と反応させると3-シアノ-4-フェニル-1,2,5-チアジアゾール **6** が生成した。

Table 2 Reaction of 1,2,5-thiadiazoles with MCN



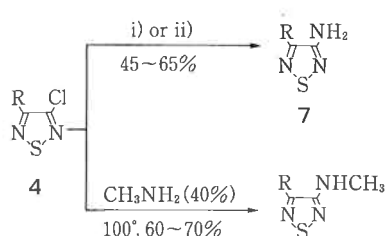
substrate			solvent	reaction temperature (°C)	major product
R	X	M			
H	Cl	K	DMF	100	<b>5</b>
H	Cl	Cu(I)	DMI	170	<b>6</b>
2,6-diCl	Cl	K	DMF	100	<b>5</b>
2,6-diCl	Cl	Cu(I)	DMI	170	*
2,6-diCl	Br	Cu(I)	DMI	160	<b>6</b>



2) 3-クロロ-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,2,5-チアジアゾールを DMF 中、シアン化カリウムと反応させると2,6-ジクロロベンズニトリル **5** が生成し、DMI 中、シアン化銅 (I) と反応させると3-クロロ-4-(2-クロロ-6-シアノフェニル)-1,2,5-チアジアゾールが生成した。

3) 3-ブromo-4-(2,6-ジクロロフェニル)-1,2,5-チアジアゾールを DMI 中、シアン化銅 (I) と反応させると少量の3-(2-クロロ-6-シアノフェニル)-4-シアノ-1,2,5-チアジアゾールと共に、3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-シアノ-1,2,5-チアジアゾール **6** が主生成物として得られた。

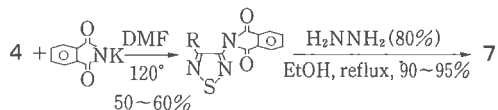
KCN との反応によるベンズニトリルの生成に関する反応機構について、詳細な検討は行っていないが、チアジアゾール環が脱離基として働きニトリルを与えたか、あるいはチアジアゾール環の C-C 及び N-S 結合が開裂しニトリルを与えたと考えられる。CuCN を用いるとチアジアゾール環上のハロゲンをニトリルに変換可能となった。CuCN との反応において X=Cl の時、R=H ではシアノ基をチアジアゾール環に導入できたが、R=2,6-diCl では導入できなかった。このことは、フェニル環とチアジアゾール環とのなす角度による共鳴の寄与が反応にかなり影響していると思われる。分子軌道法 (MNDO) を用いて、R=H の時と R=2,6-diCl の時のフェニル環とチアジアゾール環のなす角度を計算すると、R=H の時は約60°, R=2,6-diCl の時は約90°であった。ただし、X=Br にして反応性を上げると、もはやフェニル環とチアジアゾール環とのなす角度に影響されことなくシアノ基をチアジアゾール環に導入することがで



i) satd. soln. of methanolic  $\text{NH}_3$ , Cu (powder), CuCl (I),  $120^\circ$

ii) conc.  $\text{NH}_3$ , Cu (powder), CuCl (I),  $120^\circ$

R = Ph, 4-ClPh, 2,6-diClPh, PhO etc.



Scheme 5

きた。

### (3) アミノ化

チアジアゾール環は一般にニトロ化に対して不活性であり、ニトロ化の後還元してアミノ基を得ることはできない。そこで、チアジアゾールに結合した比較的活性なハロゲンのアミンによる置換反応を検討した (Scheme 5)。

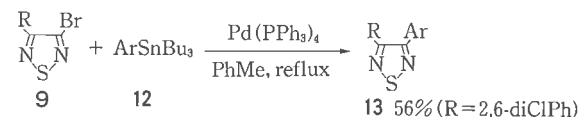
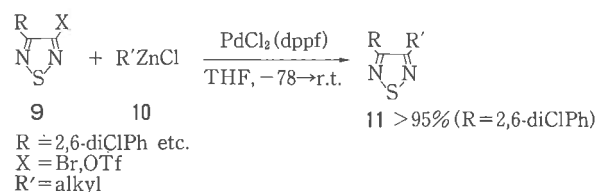
1) 3-クロロ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 4 に銅粉、塩化銅 (I) の存在下、濃アンモニア水あるいはアンモニアガスを飽和させたメタノールを作用させると3-アミノ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 7 が生成した。この反応で、銅粉、塩化銅 (I) のどちらかあるいは両方が存在しないと反応は非常に遅くなる。また、アンモニアの代わりにメチルアミンを用いるとメチルアミノ基を導入することができ、銅粉、塩化銅 (I) は必ずしも必要ではない。

2) 3-クロロ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 4 を DMF 中、フタルイミドカリウムと反応させると3-置換-4-フタルイミド-1,2,5-チアジアゾール 8 が生成する。次に、8 をエタノール中、80% ヒドラジン水溶液で処理すると3-アミノ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 7 が得られた。

ハロゲン化チアジアゾールとアミンとの反応では活性化されたハロゲンベンゼン誘導体での反応同様、アンモニアよりは一級アミンの方が反応性が高くよい結果を与えた。

### (4) アルキル化及びアリール化

一般に1,2,5-チアジアゾールと有機金属反応剤 (アルキルリチウム、グリニャール反応剤) との反応ではチアジアゾール環の硫黄上が攻撃され環が開裂することが知られている<sup>1)</sup>。そこで、有機亜鉛あるいは有機スズ反応剤



Scheme 6

を用いたチアジアゾール環の炭素上へのアルキル化及びアリール化を検討した (Scheme 6)。

1) 3-プロモ-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 9 を THF 中、触媒として  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  を用いてアルキル亜鉛反応剤 10 と反応させると3-アルキル-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 11 が得られた。この反応はプロモ体の代わりにトリフルオロメタンサルフォネート (OTf) 体を用いても進行し 11 が得られた。

2) 3-プロモ-4-置換-1,2,5-チアジアゾールをトルエン中、触媒として  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  を用いてアリールトリブチルスズ ( $\text{ArSnBu}_3$ ) 12 と反応させると3-アリール-4-置換-1,2,5-チアジアゾール 13 が得られた。

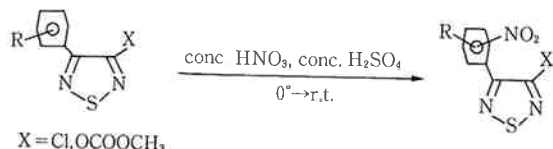
このように有機亜鉛反応剤および有機スズ反応剤を用いることにより、チアジアゾール環の硫黄上を攻撃することなく3位にアルキル及びアリール基の導入が可能となった。この結果は、アルケニル、アルキニル等の導入をも可能にし、また、得られた3,4-ジ置換 (アルキル、アリール等)-1,2,5-チアジアゾールを還元することにより、その重要性にもかかわらず一般的な合成法の少ない1,2-ジアミン類へ導くことも可能にすると思われる。さらに、その構造上の特徴からより有用な立体選択的な1,2-ジアミン類合成への可能性をも秘めている。

### (5) 3-置換フェニル-4-置換-1,2,5-チアジアゾールのニトロ化

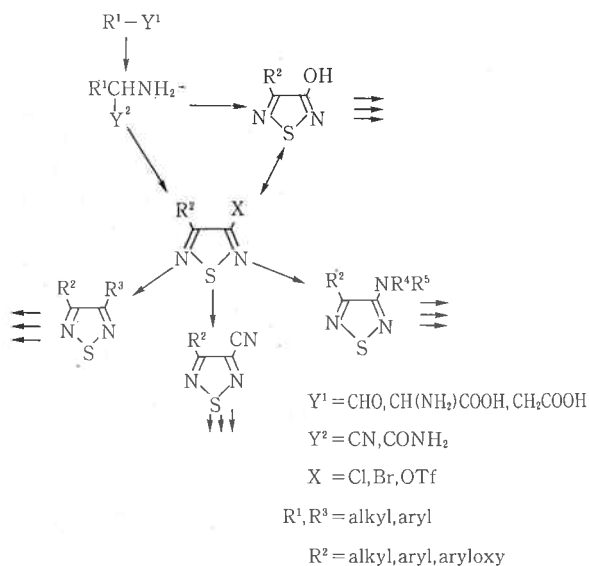
ニトロ化には硝酸、混酸、硝酸アセチル、フルオロホウ酸ニトロニウム ( $\text{NO}_2\text{BF}_4$ ) 及び五酸化二窒素等種々の反応剤が知られており、その反応性は基質、濃度、溶媒等によって違ってくる<sup>11)</sup> が、今回は混酸によるニトロ化を行なった。3-置換フェニル-4-置換-1,2,5-チアジアゾールの混酸によるニトロ化の配向性の結果を Table 3 に示した。

この結果について詳細に考察していないが、先の〔2〕のシアノ化反応同様、フェニル環とチアジアゾール環との共鳴が反応にかなり影響した結果と考えている。R = H の時はフェニル環とチアジアゾール環との共鳴の

Table 3 Isomer distribution for nitration of phenylthiadiazoles



R	ortho (%)	meta (%)	para (%)
H	60	0	40
4-Cl	33	67	—
2,6-diCl	—	100	0



Scheme 7

寄与から o, p-配向性を示すが, R=2,6-diCl の時は共鳴の寄与がなくなり, チアジアゾール環の -I 効果による m-配向性と Cl の配向性との相乗効果により m-体のみが得られた。R=4-Cl の時はチアジアゾール環と Cl のそれぞれの配向性が競合してこのような比率で得られたと考えている。

#### 4. ま と め

ハロゲンチアジアゾール及びヒドロキシチアジアゾールを各種アルデヒド, アミノ酸, 酢酸誘導体等の入手容易な原料からアミノニトリル類, アミノアセトアミド類を經由して安全かつ簡単に合成でき, しかも得られたハロゲン体及びヒドロキシ体は相互に変換でき, さらに種々の官能基 (アルキル, アリール, アリールオキシ, アミノ及びシアノ基) へ簡単に変換できる方法を開発することができた (Scheme 7)。現在, その適用範囲と限界について, 更に生理活性物質としての開発, 有機合成への応用について検討中である。

#### 文 献

- 1) V. Bertini, A. D. Munno, A. Menconi, and A. Fissi; *J. Org. Chem.*, **39**, 2294 (1974).
- 2) V. Bertini and A. D. Munno; *Gazz. Chim. Ital.*, **97**, 1614 (1967); *C. A.* **69**, 2910v (1968).
- 3) T. Suzuki, Y. Yamashita, C. Kabuto, and T. Miyashi; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1102 (1989).
- 4) 大阪府病院薬剤師会編; “医薬品要覧”, 第四版 (薬業時報社) (1988).
- 5) a) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, and Y. B. Xiang; *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5493 (1989).  
b) E. J. Corey, C-M. Yu, and S. S. Kim; *J. A. Chem. Soc.*, **111**, 5495 (1989).  
c) E. J. Corey and S. S. Kim; *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3715 (1990).  
d) E. J. Corey and S. S. Kim; *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4976 (1990).
- 6) a) L. M. Weinstock and P. I. Pollak; “Advances in Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, ed.” (Academic Press), **9**, 107 (1968).  
b) L. M. Weinstock and I. Schinkai; “Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky, ed.” (Pergamon Press), **6**, 513 (1984).
- 7) S. Mataka, K. Takahashi, and M. Tashiro; *Sulfur Reports*, **4**, 1 (1984).
- 8) S. Mataka, H. Eguchi, K. Takahashi, T. Hatta, and M. Tashiro; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3127 (1989).
- 9) L. M. Weinstock, P. Davis, B. Handsman, and R. Tull; *J. Org. Chem.*, **32**, 2823 (1967).
- 10) K. Mai and G. Patil; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4583 (1984).
- 11) 鈴木仁美; “有機化学講座 2. 有機反応 II, 丸山和博編” (丸善) (1984).



著 者

氏名 花 崎 保 彰  
Yasuaki HANASAKI  
入社 昭和61年 4 月 1 日  
所属 研究本部  
化学研究所  
第三研究室  
副主任研究員



著 者

氏名 徳 久 賢 治  
Kenji TOKUHISA  
入社 平成元年 4 月 1 日  
所属 研究本部  
化学研究所  
第三研究室



著 者

氏名 渡 辺 博 幸  
Hiroyuki WATANABE  
入社 昭和54年 4 月 2 日  
所属 研究本部  
化学研究所  
第三研究室  
主任研究員



著 者

氏名 続 木 建 治  
Kenji TSUZUKI  
入社 昭和44年 4 月 1 日  
所属 研究本部  
化学研究所  
第三研究室  
第三研究室長