

氏名（本籍） ^{みや}宮 ^{さき}崎 ^{たか}隆 ^{ひろ}弘（千葉県）
学位の種類 博士（工学）
学位記番号 甲第905号
学位授与の日付 平成28年3月18日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位論文題目 **Studies on Novel Sulfidation from Carbonyl Compounds and Organosulfur Compounds Using an Indium Compound and a Hydrosilane and Its Applications**
(インジウム化合物とヒドロシランによるカルボニル化合物と有機硫黄化合物を用いた新規スルフィド合成法とその応用に関する研究)

論文審査委員 (主査) 教授 郡司 天博
教授 酒井 秀樹 准教授 坂井 教郎
教授 大和田勇人 教授 青木 伸
教授 内呂 拓実

論文内容の要旨

本論文は、緒言、本論および総括の4章から構成されている。

第一章では、緒言を述べる。

炭素-硫黄結合を有するスルフィド誘導体は薬理活性や生理活性を示し、医薬品として利用されている。そのため、スルフィドの簡便且つ効率的合成法の開発は重要な課題の1つである。スルフィド合成の中でも $C(sp^3)-S$ 結合の一般的な形成法として、塩基存在下、ハロゲン化物とチオールからの Williamson 型チオエーテル合成が知られている。しかし、この方法は強塩基での厳しい反応条件や金属塩が副生成物として生じるなどの問題点がある。

その問題を改善する手法として、アルコールやアセテートのような酸素化合物とチオールを用いるスルフィド化が挙げられる。酸素化合物を用いるスルフィド化は副生成物として水や酢酸を生じるため、金属塩が生成しないなどの利点がある。しかしながら、これらの方法は安定なカルボカチオンを形成する酸素化合物しか適用できないため、基質一般性に問題がある。

基質一般性を改善する方法として、還元的スルフィド化が挙げられる。還元的スルフィドは芳香族・脂肪族チオール（チオシラン）だけでなく、芳香族・脂肪族カルボニル化合物にも適用できるため、様々なスルフィドを合成する事が可能である。しかしながら、過剰量の金属や強力な還元剤、強酸を使用するなどの問題点があった。一方で、向山らはインジウム触媒とシラン還元剤を組み合わせる事で、温和な条件下でアルデヒドやケトンの還元的スルフィド化を達成した。

これに関連して、当研究室においても、触媒量の臭化インジウムと還元剤としてトリエチルシランを組み合わせ、アセタールとジスルフィドからの還元的スルフィド化を報告した。これらの知見を基に、本研究では、これまで報告例がなかったカルボン酸誘導体とチオールからの還元的スルフィド化を検討した。さらに、硫黄源として、安価で無臭の単体硫黄を用いて、芳香族カルボニル化合物と単体硫黄からのベンジルスルフィド合成を行った。

以下に、それらの結果を詳述する。

まず第 2 章では、3 価のハロゲン化インジウムとヒドロシラン存在下、カルボン酸誘導体とチオールからの還元的スルフィド化を検討した。さらに、核磁気共鳴とガスクロマトグラフィーを用いて、本反応の機構を解明した。

第 2 章、第 1 節では、1 当量の芳香族カルボン酸（1 例として、安息香酸）と 1.2 当量のチオール（1 例として、*p*-トルエンチオール）を 5 mol % の臭化インジウムとシラン還元剤として 6 当量の 1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン（TMDS）存在下、1,2-ジクロロエタン（1,2-DCE）中、反応温度 80 °C で 20 時間反応させた。その結果、スルフィド（ベンジル *p*-トリルスルフィド）が高収率で得られた。また、芳香族チオールから脂肪族チオール（1 例として、*n*-オクタンチオール）に換える事で、高収率でスルフィド（ベンジル *n*-オクチルスルフィド）が形成した。さらに、触媒をヨウ化インジウムに代用する事によって、脂肪族カルボン酸（1 例として、3-フェニルプロピオン酸）からのスルフィド（1 例として、3-フェニルプロピル *p*-トリル スルフィド）合成を見出した。

第 2 章、第 2 節では、1 当量の芳香族エステル（1 例として、安息香酸メチル）と 1.2 当量の芳香族チオール（1 例として、*p*-トルエンチオール）を 5 mol % のヨウ化インジウムと 8 当量の TMDS 存在下、1,2-DCE 中、反応温度 80 °C で 20 時間反応させた。その結果、スルフィド（ベンジル *p*-トリルスルフィド）が高収率で得られた。また、脂肪族チオール（1 例として、*n*-オクタンチオール）に代用する事で、良好な収率でスルフィド（ベンジル *n*-オクチルスルフィド）が得られた。また、脂肪族エステルの場合、メチルエステル（3-フェニルプロピオン酸メチル）からアリアルエステル（3-フェニルプロピオン酸 4-クロロフェニル）に代用する事で、収率が大幅に向上する事を見出した。

第 2 章、第 3 節では、反応機構の解明を行った。まず、硫黄原子を含んだ中間体を調べるために、安息香酸と *p*-トルエンチオールを 5 mol % の InBr_3 と 6 当量の TMDS 存在下、 CDCl_3 溶媒中、 ^{13}C -NMR での経時変化におけるピークの変化を調べた。その結果、チオアセタール由来のピークの増減が観察され、チオアセタールが中間体の 1 つである事がわかった。次に、合成した S_2O -アセタール [メトキシ (*p*-トリルチオフェニル) メチル}ベンゼン] を 5 mol % の臭化インジウムと 1 当量の TMDS を加え、反応させた。その結果、ス

ルフィド (ベンジル *p*-トリル スルフィド) 以外に、チオアセタール {ベンズアルデヒド ジ (*p*-トリル) チオアセタール} とベンジルメチルエーテルの形成が確認された。この結果から、S,O アセタールの不均化が生じる事を見出した。さらに、¹H-NMR により、4-位に様々な置換基(-CF₃, -Cl, -H, -Me)を有する安息香酸メチルを使って速度定数を算出し、Hammett プロットを作成した。その結果、グラフは負の傾きの直線を示し、ベンジルカチオン種の生成が律速段階である事がわかった。以上の結果より、予想される反応機構として、カルボン酸誘導体はシランによって還元され、ベンジルカチオン種が生じる。生じたカチオン種にチオール (チオシラン) が攻撃し、S,O-アセタールを生じる。形成した S,O-アセタールは不均化を伴いながら還元され、スルフィドを与えると考えられる。

第3章では、チオールの代用として、単体硫黄を用いて、芳香族カルボニル化合物から対称型スルフィドを合成する手法を検討した。

第3章、第1節では、1当量の芳香族カルボン酸 (1例として、4-メチル安息香酸) と硫黄原子換算で0.5当量の単体硫黄を5 mol %のヨウ化インジウムと6当量のTMDS存在下、1,2-ジクロロエタン (1,2-DCE) 中、反応温度 80 °Cで20時間反応させた。その結果、対称型スルフィド (ビス(4-メチルベンジル)スルフィド) が中程度の収率で得られた。

第3章、第2節では、芳香族カルボン酸の代用として、芳香族アルデヒド (1例として、4-メチルベンズアルデヒド) と0.5当量の単体硫黄を5 mol %のヨウ化インジウムとシラン還元剤として6当量の1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (TMDS) 存在下、1,2-ジクロロエタン (1,2-DCE) 中、反応温度 80 °Cで20時間反応させた。その結果、対称型スルフィド (ビス(4-メチルベンジル)スルフィド) が高程度の収率で得られた。

第3章、第3節では、反応機構の解明を行った。まず、硫黄を含む中間体を調べた。0.5当量の単体硫黄を2.5 mol %のヨウ化インジウムと1当量のPhMe₂SiH存在下、1,2-DCE中、80°Cで20時間反応させた。そしてセライト濾過後、反応混合物をCG-massで測定した。その結果、検出されたピークがジシラチアン (PhMe₂SiSSiMe₂Ph) の分子量とほぼ一致した。次に、1当量の4-メチル安息香酸または4-メチルベンズアルデヒドと0.5当量のジシラチアン (Me₃SiSSiMe₃) を5 mol %のヨウ化インジウム4当量のTMDS存在下、1,2-DCE中、80°Cで反応させると、それぞれ74%、84%で対称型スルフィド (ビス(4-メチルベンジル)スルフィド) が得られた。これらの結果から、ジシラチアンが中間体として存在する事が示唆された。次に、基質として、1当量のベンジル トリメチルシリルエーテル (PhCH₂OSiMe₃) と1当量の4-クロロベンジル トリメチルシリル スルフィド (*p*-ClC₆H₄CH₂SSiMe₃) を5 mol %のヨウ化インジウム存在下、1,2-DCE中、80°Cで1時間反応させた。その結果、収率55%で非対称型のベンジルスルフィド (ベンジル 4-クロロベンジルスルフィド) が得られただけでなく、2種類の対称型ベンジルスルフィド (ベンジルスルフィド及びビス(4-クロロベンジル)スルフィド) もそれぞれ収率32%、13%で得られた。これらの結果から、本反応系において、ベンジルシリルエーテル体とベンジルチオシリルエーテル体との交差縮合反応だけでなく、2分子のチオシリルエーテル体による自己縮合反応も進行すると考えられる。

第4章では、第2章および第3章で得られた知見の総括を述べる。まず、第2章では、カルボン酸誘導体とチオールから一段階でスルフィドに変換する手法を新たに開発した。

また、核磁気共鳴による中間体の検出と経時変化における反応追跡、そして Hammett プロットを作成し、反応機構を解明した。次に、第 3 章では、芳香族カルボニル化合物と単体硫黄からベンジルスルフィドを合成した。ガスクロマトグラフィーを用いる事で、反応中間体を検出できただけでなく、反応経路も実証できた。

論文審査の結果の要旨

1. 緒言

炭素-硫黄結合を有するスルフィド誘導体は、生理活性を示す事が知られている重要骨格であり、スルホキシドやスルホンの合成における重要な合成中間体としても機能する。スルフィドの合成法として塩基を用いた Williamson チオエーテル合成や金属触媒を用いる炭素-硫黄カップリング反応、あるいはチオールのアルケンやアルキン、アレンに対する付加反応が知られている。また、チオールのアルデヒドやケトンへの求核付加と、その後のヒドリド還元を組み合わせたスルフィド合成が近年報告されている。しかしながら、これらのカルボニル化合物の還元的スルフィド合成は、触媒として、強酸や化学量論量のルイス酸あるいは金属塩を多量に使うなど問題点が散見される。また、還元反応に耐性をもつカルボン酸やエステルをスルフィド合成の基質として用いた例はない。

これらの問題を解決する方法として、インジウム化合物とヒドロシランを組み合わせたアルデヒドやケトンから還元的にスルフィドを合成する手法が報告されている。ハロゲン化インジウムは空気や水、あるいはヘテロ原子に対して安定である。従って、これらの化学的特性を利用すれば、強酸や化学量論量のルイス酸を使用せず、触媒量のハロゲン化インジウムを加えるだけで、還元的スルフィドが効率良く進行すると着想を得た。

そこで、本研究は、3 価のハロゲン化インジウムとヒドロシランを組み合わせ、カルボン酸あるいはエステルとチオールからスルフィドを直接合成する効率的分子変換法の開発と、硫黄源として単体硫黄を用い、芳香族カルボニル化合物からジベンジルスルフィドを直接合成する手法の開発を目的とした。

2. 本論文の概要

本論文は、インジウム化合物とヒドロシランによるカルボニル化合物と有機硫黄化合物を用いた新規スルフィド合成法とその応用に関する研究のまとめであり、緒言、本論、及び総括から構成されている。

第 1 章では、緒言として、これまで報告された還元的スルフィド合成法について紹介し、インジウム触媒とシラン還元剤を用いた還元反応の例を詳述した。

第 2 章では、3 価のハロゲン化インジウムとヒドロシランを用い、カルボン酸あるいはエステルとチオールからのスルフィド合成について検討した。第 2 章第 1 節では詳細な条件検討を行い、 InBr_3 及び InI_3 触媒と 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMDS) を組み合わせ、1,2-dichloroethane (1,2-DCE) 中、80 °C で処理すると、カルボン酸とチオールからスルフィドが直接合成できる事を見出した。また、ハロゲン、メトキシ基、ヒドロキシ基あるいはチオフェン骨格を有するカルボン酸に対して本反応系に適用できることを示した。これらの結果に基づき、第 2 章第 2 節では、エステルとチオールからのスルフィド化を検討した。その結果、 InI_3 触媒と TMDS 存在下、安息香酸メチル誘導体とチオールから対応するスルフィドが得られた。一方で、脂肪族エステルの場合では、アルコール由来の骨格をアリール基にする事で、収率が著しく向上した。第 2 章第 3 節では、反応機構の解明を行うために、 InI_3 と TMDS 存在下、安息香酸メチル誘導体と *p*-toluenethiol を *d*-chloroform 中で反応させ、NMR の測定結果を基に反応速度定数を求め、Hammett プロットを作成した。その結果、Hammett プロットは負の傾きからベンジルカチオン種の存在が示唆された。

第3章では、硫黄源として無臭の単体硫黄を用い、芳香族カルボニル化合物からのジベンジルスルフィド合成を検討した。第3章第1節では、芳香族カルボン酸と単体硫黄からのジベンジルスルフィドの直接合成を検討した。*p*-tolubenzoic acid と単体硫黄を InI_3 触媒と TMDs にて 1,2-DCE 中、80°C で 20 時間処理するとジベンジルスルフィド体が得られる事が判明した。第3章第2節では安息香酸の代用としてベンズアルデヒドを用い、ジベンジルスルフィドの直接合成を検討した。基質として、*p*-tolualdehyde を用い、先の反応条件で処理した結果、*p*-tolubenzoic acid に比べ収率の大幅向上が見られた。第3章第3節では、本触媒系をベンジルアルコールに適用した。第3章第4節では、反応機構の解明を行った。中間体の構造を調べるため、単体硫黄と PhMe_2SiH を InI_3 触媒存在下、1,2-DCE 中 80 °C で 20 時間処理し、その後の反応溶液を GCMS で測定した結果、ジシラチアン($\text{PhMe}_2\text{Si-S-SiMe}_2\text{Ph}$)由来のピークが検出された。この結果から、ジシラチアンが中間体として存在する事が示唆された。

第4章は総括として、第2章及び第3章の成果をまとめた。

以上、本研究では、3 価のハロゲン化インジウムとヒドロシランを組み合わせることで、カルボニル化合物とチオールからスルフィドを直接合成する手法を開発し、GCMS 及び NMR によって、その反応機構を解明した。さらに、硫黄源として単体硫黄を用いる事で、安息香酸及びベンズアルデヒドからジベンジルスルフィドを直接合成することに成功した。本研究で見出された効率的分子変換反応方法は、有機合成の今後の発展に大きく寄与するものと確信する。

本論文は博士（工学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。