

氏名（本籍） なか しま たく み 中 島 拓 海（東京都）  
学位の種類 博士（工学）  
学位記番号 乙第 1167 号  
学位授与の日付 2023 年 3 月 19 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
学位論文題目 **Studies on Carbon-Sulfur Bond Forming Reactions with a Disilathiane for the Novel Synthetic Methods of Sulfides and Sulfur-Containing Heterocycles**  
(ジシラチアンを用いた炭素-硫黄結合形成反応を経るスルフィド及び含硫黄複素環化合物の新規合成法に関する研究)

論文審査委員 (主査) 教授 坂井 教郎  
教授 郡司 天博 嘱託教授 西原 寛  
教授 倉持 幸司 教授 内呂 拓実

## 論文内容の要旨

本論文は、序論、二章に渡る本論及び結論の全四章から構成される。

第一章では序論を述べる。

炭素-硫黄結合形成反応は、医薬品や機能性材料において有用な有機硫黄化合物を合成する上で工業的及び合成化学的に不可欠な手法である。ジシラチアンは、電気的に中性な硫化水素の合成等価体であり、二つのケイ素-硫黄結合に由来する比較的低い結合エネルギー及びケイ素原子の親酸素性に起因する特異な反応性を示すため、有望な求核試薬である。しかしながら、ジシラチアンを用いた反応の報告例は未だ限定的であり、これらを用いた新規炭素-硫黄結合形成反応の開発が期待される。本研究では、ジシラチアンの高い合成化学的潜在性に着眼し、有機硫黄化合物の効率的かつ選択的骨格構築法の開発を目的とした。以下にその結果を述べる。

第二章では、ジシラチアンによるジスルフィドの硫黄-硫黄結合切断を活用したカルボン酸アルキルエステルとの  $sp^3$  炭素-硫黄結合形成反応について述べる。ジスルフィドは、硫黄を含む化学種の中でも比較的安定であり、その硫黄-硫黄結合の切断により活性な硫黄種

を容易に与えるため、合成化学上有用な硫黄源である。しかしながら、過去の報告例の多くはジスルフィドの二つの硫黄原子のうち一方のみが生成物に組み込まれ、他方は廃棄物になるという問題がある。加えて、その反応相手はハロゲン化アルキルまたは  $p$ -トシル酸アルキルエステルに限定されていた。一方、チオシランは高い求核性とケイ素原子の高い親酸素性により、比較的反応性の乏しいカルボン酸アルキルエステルやアルキルシリルエーテルと反応し、対応するスルフィドを与えることが報告されている。本研究では、ジシラチアン-ジスルフィド交換反応によりジスルフィドから2当量のチオシランを系中で発生させることにより、カルボン酸アルキルエステルとの置換反応が進行するのではないかと着想し、その反応条件を検討した。その結果、芳香族ジスルフィドと4当量のカルボン酸アルキルエステルを2.2当量の1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラチアンと3当量の炭酸カリウム存在下、1-メチル-2-ピロリドン溶媒中120°Cで攪拌することにより、目的のスルフィドが高収率で得られることが明らかになった。本反応はジスルフィドの代わりにジセレニドを用いることによりセレニド合成にも適用可能である。ジセレニドを用いた反応においてスルフィドが全く副生しないこと、及びジスルフィドとジシラチアンを用いた対照実験においてチオシランが観測されたことから、本反応においてジシラチアンは硫黄源ではなくジスルフィド結合の切断を促進する役割を果たしていることがわかった。

第三章では、ジシラチアンを硫黄源とする銅触媒を用いたエンド選択的環化反応を経るイソチオクロメン及びベンゾ[*b*]チオフェンの新規合成法について述べる。イソチオクロメンは、特徴的な生理活性を示すためその効率的合成法の開発は有機化学における重要な課題である。イソチオクロメン骨格構築法として、6-*endo-dig*環化反応を経る方法が報告されているが、これらは一般に5-*exo-dig*環化を伴うことが知られており、その位置選択性は基質や反応条件に強く依存するためより一般性の高い方法論の確立が求められている。近年では嵩高い配位子を有する遷移金属触媒を用いることにより高度に位置選択性を制御する例が報告されているが、アルキン上にアルキル基を有する基質を用いた場合は6-*endo-dig*生成物と5-*exo-dig*生成物の混合物が得られており、より高い選択性を示す反応の開発が望まれる。本研究では、分子間環化反応によるイソチオクロメンの合成において、硫黄源としてジシラチアンを用いることによる環化位置選択性の制御を企図した。種々の検討の結果、5 mol %のヨウ化銅と5 mol %の1,10-フェナントロリン、3当量の炭酸カリウム存在下、2-アルキニルベンジルプロミドと1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラチアンを1-メチル-2-ピロリドン溶媒中120°Cで処理することにより目的のイソチオクロメンが選択的に得られることを見出した。また、2-アルキニルベンジルプロミドの代わり2-アルキニルベンジルクロリドを用いた場合も良好な収率で対応するイソチオクロメンを与えた。本反応は2-アルキニルヨウ化アリアルを基質に用いることによりベンゾ[*b*]チオフェンの合成にも適用可能であり、2位に種々の置換基を有するベンゾ[*b*]チオフェンを良好な収率で合成することに成功した。反応機構に関する実験から、ジシラチアンが本反応の高い位置選択性を実現していることが明らかになった。

第四章では、結論を述べる。

本論文では、ジシラチアンを用いた炭素-硫黄結合形成反応を経る含硫黄有機化合物の新

規合成法について述べた。すなわち、ジシラチアンを用いることにより、スルフィド、イソチオクロメン及びベンゾ[*b*]チオフェンを効率的に合成する新たな方法論を確立した。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、序論、二章からなる本論、及び結論の全四章で構成されており、審査では学位申請者に学位論文の内容の発表とその後の質疑応答を通して、学位論文及び申請者の専門知識や研究能力を審査した。

### 1. 緒言

炭素-硫黄結合形成反応は、医薬品や機能性材料を構成する基本骨格の構築に不可欠な手法として、有機合成化学上重要な役割を担っている。中でも、硫化水素等価体を硫黄源として用いる炭素-硫黄結合形成反応は有機硫黄化合物の合成における強力な手法の一つである。ジシラチアンは電氣的に中性かつ非プロトン性の硫化水素等価体であり、そのケイ素-硫黄結合の低い結合エネルギーとケイ素原子の親酸素性に由来する特異な反応性が期待される。しかしながら、一般的な硫化水素等価体である硫化ナトリウムやチオ酢酸カリウムなどに対し、合成化学におけるジシラチアンの利用は大きく遅れていた。本研究では、チオシランを鍵中間体とするジシラチアンを用いた新規炭素-硫黄結合形成反応の開発による有機硫黄化合物の効率的合成法の提供を目的としている。

### 2. 本論文の概要

本論文は、申請者が行ったジシラチアンを用いた炭素-硫黄結合形成反応に関する研究を纏めており、序論、本論、結論から構成されている。

第一章では、ジシラチアンの特性を述べ、ジシラチアンを用いた新規炭素-硫黄結合形成反応の意義を詳述している。

第二章では、ジシラチアン-ジスルフィド交換を経る芳香族ジスルフィドとカルボン酸アルキルエステルからアルキルアリアルスルフィドへの変換反応の検討結果を纏めている。ジスルフィドは対応するチオールに比べて空気に対して安定で取扱い容易な硫黄源であり、多様な炭素-硫黄結合形成反応に利用されている。Williamson 型のスルフィド合成において、金属化合物を用いた還元条件下、ジスルフィドにハロゲン化アルキルを作用させる方法が数多く報告されている。しかしながら、これらの方法では化学量論量以上の金属廃棄物が生じること、ジスルフィドの2つの硫黄原子のうち一方しか生成物に組み込まれず、他方は廃棄物となること、アルキル源がハロゲン化アルキルに制限されることなどの問題がある。これらの問題に対し、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラチアン及び炭酸カリウム存在下、芳香族ジスルフィドとカルボン酸アルキルエステルを2-メチルピロリドン (NMP) 溶媒中 120 °C で処理することにより、対応するアルキルアリアルスルフィドが得られることを明らかにしている。反応機構に関する実験から、ジ

シラチアンは硫黄源として機能するのではなく、ジシラチアン-ジスルフィド交換反応によりジスルフィド結合を切断する役割を担っていることが示されている。また、ジシラチアン-ジスルフィド交換反応を利用することにより、ジスルフィドの2つの硫黄原子の両方を生成物へ組み込むこと、カルボン酸アルキルエステルをアルキル源として利用することに成功している。また、電子供与性基や電子求引性基を有する様々な芳香族ジスルフィド、安息香酸アルキルエステルに加え、ベンジルエステル、アリルエステル、酢酸エチル、ラクトンが適用可能であることを実証している。

第三章では、ジシラチアンを硫黄源として用いたイソチオクロメン及びベンゾチオフェンの新規合成法の検討結果を纏めている。イソチオクロメンは生理活性物質の基本骨格に見られる重要な化合物であり、近年では直接的かつ反応条件が穏和な遷移金属触媒を用いた分子間環化反応によるイソチオクロメン骨格構築法が注目を集めている。例えば、ベンジルスルフィドへのアルキン挿入を経る方法や1,5-エンインと硫化水素等価体を用いた6-*exo-dig*環化を経る手法が報告されているが、いずれも適用可能な基質に大きな制限があり、より汎用性の高い方法論の確立が望まれている。これらの手法に対し、2-アルキニルハロゲン化ベンジルと硫化水素等価体を用いた6-*endo-dig*分子間環化を経る方法は基質の制約が少ない合成法として有望であるが、しばしば5-*exo-dig*環化が競争するため、環化位置選択性の制御が課題となる。これらの課題に対し、嵩高い二座配位子を有するパラジウム錯体を用いることにより環化位置選択性を高度に制御した例が報告されているが、本報告においても一部基質において選択性の問題が指摘されており、依然として改善の余地がある。本研究では、ジシラチアンのケイ素原子の嵩高さを利用することによる環化位置選択性の制御を企図し、検討した。鋭意検討の結果、触媒量のヨウ化銅と1,10-フェナントロリン存在下、炭酸カリウムを用いて2-フェニルアルキニルヨウ化ベンジルと1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラチアンをNMP溶媒中120℃で処理することにより、イソチオクロメンを選択的に得ることに成功している。さらに、本反応に電子供与性及び電子求引性基を有する様々な基質が適用可能であることを実証している。また、本反応はイソチオクロメンだけでなく、ベンゾチオフェン合成への適用にも成功している。

第四章では、第二章及び第三章の成果を総括し、今後の展望を示している。

以上、本学位論文では、ジシラチアンを活用した新規炭素-硫黄結合形成反応を経るスルフィド及び含硫黄複素環化合物の効率的合成法を確立した。本研究は、鍵中間体であるチオシランの性質を利用した独創的な新規変換反応により種々の有用な有機硫黄化合物の効率的合成法を提供している点において一定の学術的及び工学的意義を有しており、有機化学の発展に資するものである。よって、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であり、また申請者が博士（工学）の学位に相応の極めて高度な専門知識及び研究能力を有するものと認める。