

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	大塚 慎也
論文題目	Studies on Catalytic Transformations of Organosulfur Compounds via C-S Bond Cleavage (有機硫黄化合物の炭素-硫黄結合切断を経る触媒的変換反応に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>クロスカップリング反応をはじめとする遷移金属触媒による擬ハロゲン化アリールの変換は、芳香環に簡便かつ精密に多様な置換基を導入できる有用な手法である。なかでも有機硫黄化合物の炭素-硫黄結合切断を経る反応は、有機硫黄化合物の特異な反応性を有機合成に活かすことができるため魅力的である。しかしながら、有機硫黄化合物の炭素-硫黄結合が比較的強いことや反応により生じる硫黄脱離基が強力な触媒毒となることからその発展は遅れていた。申請者は修士課程において、含窒素複素環カルベン配位子を有するパラジウム触媒存在下、アリールスルフィドの変換反応を検討した。その結果、アリール亜鉛反応剤を求核剤として用いた場合に、亜鉛カチオンと硫黄アニオンの高い親和性ゆえに望みのクロスカップリング反応が非常に温和な条件で進行することを明らかにした。</p> <p>以上の知見をもとに申請者は、亜鉛カチオンと硫黄アニオンの親和性に焦点を当て、パラジウム触媒によるカルボニル化を検討した。その結果、気体の一酸化炭素を用いた場合にはカルボニル化を伴う反応は全く進行しなかったが、その合成等価体である <i>t</i>-ブチルイソシアニドを用いた場合に想定とは異なりイソシアニドが炭素-硫黄結合に挿入することを発見した。本挿入反応により得られるチオイミダートは、反応終了後酸性条件下で加水分解することで有機合成上有用なチオエステルに容易に変換できた。パラジウム触媒によるハロゲン化アリールのカルボニル化には必ず外部求核剤を必要とするため、イソシアニド挿入と続く加水分解によりカルボニルの単純挿入を実現した本反応は極めて斬新である。基質となるヘテロアリールスルフィドは既知の手法により簡便に合成可能であり、またチオエステルはパラジウム触媒存在下アリールボロン酸とのクロスカップリング反応によってジアリールケトンへと誘導可能であった。興味深いことに本挿入反応はパラジウム錯体のみでは進行せず、酢酸亜鉛およびリン酸カリウムをそれぞれ触媒量必要とする。この理由について調査したところ、酢酸亜鉛とリン酸カリウムを混合することで生じる亜鉛種がアリールパラジウムスルフィドから一時的にチオラートアニオンを解離させ、イソシアニドの配位と続く転位挿入を促進していることが示唆された。</p> <p>さらに、申請者は sp^2炭素-硫黄結合ではなく sp^3炭素-硫黄結合切断を経る変換反応についても着目した。特に、炭素-硫黄結合切断を伴う溝呂木-ヘック反応はこれまで2例しか報告がなく、いずれも基質はアリールスルホニウムに限られていた。そこで申請者はフォトレドックス触媒によりアルキルスルホニウムを一電子還元することで生じるラジカル種を利用しアルケニル化を達成しようと考えた。検討の結果、フォトレドックス触媒および塩基存在下青色 LED を照射することでベンジルスルホニウムとスチレン類が反応することを見いだした。フォトレドックス触媒系の高い官能基許容性のため、本反応は種々の置換基を有するスルホニウムやアルケンに対し適用可能であった。また、原料であるベンジルスルホニウムは対応するベンジルアルコールから簡便に調製できるため、これを利用した多段階合成への展開も可能であった。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者はまず、ヘテロアリールスルフィドの炭素-硫黄結合に対して一酸化炭素等価体であるイソシアニドが挿入する反応がパラジウム-ビスホスフィン錯体触媒および触媒量の酢酸亜鉛、リン酸カリウム存在下において進行することを見いだしている。このイソシアニド挿入反応は高い官能基許容性を有しており、アルデヒド、エステル、クロロ基を有するスルフィドに対してもそれらを損なうことなく進行し、加水分解後対応するチオエステルを高い収率で与える。硫黄上の置換基についても検討されており、嵩高いイソプロピル基が置換している場合には低収率となるものの直鎖アルキル基やアリール基が置換している場合には効率よく挿入反応が進行する。また、既存のヘテロアリールスルフィド合成法や得られたチオエステルの変換反応を組み合わせることで本反応がヘテロ芳香環カルボニル化合物の有用な合成法となることを示している。さらに、この単純な挿入反応に酢酸亜鉛とリン酸カリウムという二つの添加剤が必要である理由についても詳細に検討を行っている。その結果、酢酸亜鉛とリン酸カリウムが反応することで新たな化学種が生じ、その化学種がパラジウム触媒からチオラートを一時的に解離させることでイソシアニドの配位・挿入を触媒的に促進していることを明らかにした。

また申請者は、フォトレドックス触媒系を利用することでベンジルスルホニウムの炭素-硫黄結合切断を経るアルケニル化の開発に成功している。一般にスルホニウムを一電子還元することでラジカル種が生じることは古くから知られているが、このラジカル種を有機合成に活用している例は非常に限定的であった。申請者は、フォトレドックス触媒によりベンジルスルホニウムが一電子還元されて生じるベンジルラジカルがスチレン類に付加し、一電子酸化されてカチオン種となった後に塩基に脱プロトン化されることでアルケニル化が可能であるという作業仮説に基づき検討を行った。その結果、触媒として*fac*-Ir(ppy)₃を、塩基として炭酸ナトリウムを用いることで望みの反応を実現している。スルホニウムの対アニオンが反応に与える影響についても検討している。スルホニウムトリフラートを用いた場合目的のアルケンとアルコールが得られたものの、適切な反応剤を添加することでアルケンかアルコールいずれかを選択的に合成できることも明らかにしている。ベンジルスルホニウムではなく対応する臭化ベンジルを用いた場合アルケンは収率よく合成できるもののアルコール合成は低収率に留まったことから、スルホニウムを用いる優位性も示している。

以上のように、申請者は有機硫黄化合物の炭素-硫黄結合切断を経る触媒的変換反応についての研究を行い、パラジウム触媒によるヘテロアリールスルフィドへのイソシアニド挿入反応およびフォトレドックス触媒を用いたベンジルスルホニウムのアルケニル化反応の開発に成功した。前者の反応は対応する有機ハロゲン化物では実現されておらず、後者の反応は対応する有機ハロゲン化物とは異なる性質を発見している。そのため、不活性結合切断反応に関する研究としてハロゲンの模倣に留まらない価値あるものであると言える。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成31年1月15日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降