

学位論文の要約

題目 Development of Efficient Methods for the Synthesis of Organosulfur (IV) Compounds
(4 価有機硫黄化合物の効率的合成法の開発)

氏名 都築 咲保里

第一章 序論

代表的な 4 価有機硫黄化合物として、スルホキシドやスルフィン酸エステル、スルフィンアミドおよびスルフィミドなどが挙げられる。これらの有機硫黄化合物は四面体構造をとり、硫黄原子上の置換基が全て異なる場合、硫黄原子は不斉中心となる。4 価有機硫黄化合物は、金属配位子や 6 価有機硫黄化合物の前駆体として利用できるだけでなく、転位反応による分子変換などにも活用できることから、有機合成上重要な分子構造である。くわえて、4 価有機硫黄化合物はスルホンアミドやスルホキシイミンなどの 6 価有機硫黄化合物と同様に、医農薬品の部分構造としての利用も期待される。しかしながら、スルホキシドを除く 4 価有機硫黄化合物の応用研究は、6 価有機硫黄化合物に比べて進んでおらず、その原因として実用的な合成法の欠如が挙げられる。

スルフィンアミドの一般的な合成法としては、スルフィニルクロリドやスルフィン酸エステルへのアミンまたは金属アミドの求核置換反応による合成法が知られている。しかし、この手法は不安定化学種であるスルフィニルクロリドを調製する必要がある。

また、スルフィミドの代表的な不斉合成法として、2 価のスルフィドに不斉金属触媒存在下、求電子的窒素化剤を作用させて立体選択的に窒素置換基を導入する手法があげられる。しかしながら、硫黄原子上の 2 つの炭素置換基が立体的に似ているスルフィドを原料に用いると、得られるスルフィミドの立体選択性が著しく低下するという問題点があった。

このような背景から、申請者は本論文において、4 価有機硫黄化合物であるスルフィンアミドおよび光学活性なスルフィミドの実用的合成法の開発に取り組んだ。

第二章 スルフィンアミドとアミン間のアミン交換反応

近年、窒素原子上が無置換のスルフィンアミドを、ヒドロキシルアミン誘導体やアミンと反応させることでアミン部位の交換反応が進行することが報告された。これによって窒素原子上が一置換または二置換のスルフィンアミドを合成することができるが、これらの反応では銅やユーロピウムなどの金属触媒を必要とするため、さらなる改良が望まれている。

た。

申請者は、アミドとアミンの交換反応が加熱によってメタルフリー条件下でも進行することに着目し、スルフィンアミドへの適応を検討した。その結果、窒素原子上が無置換またはピバロイル保護されたスルフィンアミドとアミンをヘプタン溶媒中で加熱することで、アミンによる硫黄原子への求核置換反応が進行することを見出した。本反応は金属触媒や添加剤などを用いることなく、窒素原子上が一置換または二置換のスルフィンアミドが効率的に得られる。モルホリンやジベンジルアミン由来のスルフィンアミドを原料に用いた場合も、アミンとの交換反応は進行するが、窒素原子上が無置換のスルフィンアミドを原料に用いたときと比べて、収率が低下した。これは、窒素原子上が無置換のスルフィンアミドは硫黄原子周りが立体的に空いているため、求核剤のアミンが接近しやすく、また、反応後に生じるアンモニアが気体として反応系外に出ていくため、反応が効率的に進行していると推察される。また、求核剤としてアミンの代わりにアルコールを用いると、スルフィン酸エステルが得られることも確認された。得られたスルフィン酸エステルを同様の加熱条件下でアミンと反応させると、金属アミドなどの高反応性化学種を用いることなく、スルフィンアミドに変換できることも明らかとなった。

第三章 光学活性なスルフィンアミドの酸素選択的なアルキル化および炭素求核剤の付加によるスルフィミドの不斉合成

スルフィミドは、スルホキシドの窒素類縁体にあたり、硫黄原子上の 2 つの炭素置換基が異なる場合、スルフィミドの硫黄原子は不斉中心となる。生体内ではコラーゲンの架橋部位の部分構造として用いられている。スルフィミドは、スルホキシドと同じように医薬品としての利用が期待される一方で、スルフィミドの合成例や応用研究はいまだ少ない。

申請者は、光学活性なスルフィンアミドの酸素選択的なアルキル化反応と続く炭素求核剤の求核置換反応によって光学活性なスルフィミドを合成する手法を開発した。一段階目のスルフィンアミドのアルキル化反応では、かさ高いアルキル化剤を用いることで、競合する窒素ならびに硫黄原子上でのアルキル化反応を抑制し、酸素選択的な反応を実現した。また、得られた光学活性なスルフィンイミデートエステルに、炭素求核剤として Grignard 試薬を作用させた際、初期検討の段階では若干のラセミ化が確認された。その後、シクロペンチルメチルエーテルを溶媒に用いることで、ラセミ化することなくスルフィミドに変換できることを見出した。いずれの反応も立体特異的に進行するため、硫黄原子上の炭素置換基の種類によらず、高い光学純度でスルフィミドを合成できた。特に、従来法では合成が困難であった、類似した 2 つの炭素置換基をもつジアリールまたはジアルキルスルフィミドが高い光学純度で得られる点は本手法と強みといえる。一方、一部のスルフィミド

は加熱によるラセミ化が見られたため、それらスルフィミドの熱によるラセミ化に対するギブス活性化エネルギーを Eyring の式などから評価した。その結果、アリールスルフィミドのオルト位にメチル基があると、ラセミ化に対する活性化エネルギーが下がることが判明した。また、得られたスルフィミドは酸化してスルホキシイミンへと誘導できることや、スルフィミドをラセミ化させることなく窒素原子上のピバロイル基を酸性条件下で脱保護できることも確認された。