

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	都築 咲保里
論文題目	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)		
(論文内容の要旨)			
<p>スルフィンアミドやスルフィミドは4面体型構造をとる4価有機硫黄化合物である。これらはスルホキシドと同様に金属配位子や有用中間体として有機合成上重要な分子構造である。また、4価有機硫黄化合物はスルホンアミドなどの6価有機硫黄化合物と同じように医農薬品としての利用も期待されるが、スルフィンアミドやスルフィミドの応用研究はあまり多くなく、その原因として実用的な合成法の欠如が挙げられる。</p> <p>一般的にスルフィンアミドは、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って合成される。しかし、この合成法は不安定化学種であるスルフィニルクロリドや金属アミドを調製する必要がある。また、キラルなスルフィミドは2価のスルフィドの立体選択的なイミド化による合成法が一般に用いられているが、硫黄原子上の2つの炭素置換基が立体的に似通っているときにエナンチオ選択性が大幅に低下するという問題点があった。以上の背景のもと、申請者はスルフィンアミドとアミンのメタルフリー条件下でのアミン交換反応による一または二置換スルフィンアミドの合成法と、光学活性なスルフィンアミドの酸素原子選択的なアルキル化を経由したスルフィミドの不斉合成法を開発した。以下にその概略を示す。</p> <p>①窒素原子上が無置換のスルフィンアミドに対して、ヒドロキシルアミン誘導体やアミンを反応させることでトランススルフィンアミド化反応が進行することが近年報告された。これらの反応では窒素原子上が置換されたスルフィンアミドが効率的に得られるものの、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た。申請者は、窒素原子上が無置換、またはピバロイル基で置換されたスルフィンアミドとアミンをヘプタン溶媒中加熱することでトランススルフィンアミド化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。さらに、アルコールを求核剤に用いることで対応するスルフィン酸エステルが得られることも明らかにした。</p> <p>②硫黄原子上に任意の炭素置換基をもつ光学活性な<i>N</i>-ピバロイルスルフィンアミドは安価に購入可能な<i>t</i>-ブチルスルフィンアミドから簡便に合成可能である。申請者は、炭酸カリウム存在下、光学活性な<i>N</i>-ピバロイルスルフィンアミドに嵩高いヨウ化イソプロピルを作用させることで、競合する窒素および硫黄原子上での反応を抑制し、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対して、炭素求核剤としてGrignard試薬を作用させることでスルフィミドに変換できることも明らかにした。これらの反応が立体特異的に進行するため、炭素置換基の種類によらず様々なスルフィミドを高い光学純度で得られた。また、いくつかのスルフィミドについて、熱によるラセミ化における反応速度定数やギブス活性化エネルギーも評価した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、4価有機硫黄化合物であるスルフィンアミドとキラルなスルフィミドについて、従来法の問題点を解決した実用性の高い新規合成法の開発に成功した。

第二章では、アミドのアミンとのトランスアミド化反応が、加熱など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、それらをスルフィンアミドの系に適用することでメタルフリー条件下でのトランススルフィンアミド化反応を実現した。本手法では、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加熱するだけでアミンによる求核置換反応が進行した。通常、窒素原子上が無置換のスルフィンアミドから*N*-アリールスルフィンアミドを合成するには、遷移金属触媒存在下、アリールハライドとのカップリング反応を必要とするが、本手法によって金属触媒や添加剤を用いずに*N*-アリールスルフィンアミドを合成することにも成功した。また、アミンの代わりにアルコールを求核剤に用いることで、対応するスルフィン酸エステルが得られることも明らかにした。得られたスルフィン酸エステルを同様の加熱条件でアミンと反応させた結果、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確認された。

第三章では、炭酸カリウム存在下、光学活性な*N*-ピバロイルスルフィンアミドに嵩高いヨウ化イソプロピルを作用させることで、スルフィンアミドの酸素原子選択的なアルキル化反応が進行することを明らかにした。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、入手容易な炭素求核剤であるGrignard試薬を作用させると光学活性なスルフィミドに変換できることも見出した。その際、適切な溶媒を選択することでラセミ化を抑制することにも成功した。これらの反応は立体特異的に進行し、硫黄原子上に類似する2つの炭素置換基をもつスルフィミドの高い光学純度での合成に初めて成功した。また、熱によるスルフィミドのラセミ化における、硫黄原子上の炭素置換基の影響も調査した。その結果、アリールスルフィミドのオルト位の置換基による立体反発がピラミッド型反転によるスルフィミドのラセミ化を促進することや、ジアルキルスルフィミドの熱によるラセミ化がジアリールスルフィミドと比較して起こりにくいことなども明らかにした。これらの手法、知見はキラルなスルフィミドの応用研究にも繋がるものである。

以上の研究成果は、4価有機硫黄化合物を効率的に合成する上での新たな指針を示し、本分野の更なる発展へとつながるものと考えられる。

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、令和6年1月16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。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降