The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	パラジウム触媒を用いたsyn選択的スルフィニル亜鉛化反応の研究
Author(s)	八木, 卓
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44703
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　八木（やぎ）　卓（すぐる）

博士の専攻分野の名称　博　士（薬　学）

学位記番号　第　18886　号

学位授与年月日　平成16年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　**パラジウム触媒を用いた *syn* 選択的スルフィニル亜鉛化反応の研究**

論文審査委員　（主査）
教　授　田中　徹明

（副査）
教　授　北　泰行　　教　授　今西　武　　教　授　小林　資正

論文内容の要旨

スルフェン酸は不飽和結合に対して *syn* 選択的に付加する特徴を生かし、ビニルスルホキシドの合成に用いられる。特に最近では、不斉補助基を有するスルフェン酸を用いて、キラルなビニルスルホキシドを合成できることが報告されている。

一方、スルフェン酸の共役塩基は、硫黄アニオンであるスルフィニルアニオンと、酸素アニオンであるスルフェン酸イオンとの平衡状態で存在すると考えられ、硫黄原子と酸素原子の二つの電子求核部位を有する有機化学上興味深い化学種であるにもかかわらず、これまで詳しい研究は行われていない。これはスルフィニルアニオンが非常に不安定な化学種であるため、容易に酸化、又は自己縮合により分解するためである。

Hogg らはスルフェニルハライド等に対するアルカリ加水分解により、スルフィニルアニオンを系内で発生させることに成功している。しかしこの手法は、生じたスルフィニルアニオンが未反応の基質と反応してチオスルフィナートが生成するという欠点が存在する。また、古川らは 2-スルフィニルピリジン-*N*-オキシドに対するイプソ置換法によりスルフィニルアニオンを生成させ、窒素気流下においてナトリウム塩として単離することに成功している。

しかしながら、これらの手法では、いずれも強い塩基性条件が必要であるため、限られた基質にしか適用することができない。

私達の研究グループでは 1-アルキニルトリルスルホキシドに対して種々の遷移金属触媒存在下ジエチル亜鉛を用いたカルボ亜鉛化反応を試みた。著者らはこの研究過程でパラジウム触媒存在下ジエチル亜鉛を作用すると、アルキニルトリルスルホキシドに対しスルフィニル基が付加したビニル亜鉛種が生成し、プロトン化によりビススルホキシド体が高収率で得られるという新規な反応を見出した。

本反応はアルキニルトリルスルホキシドからパラジウム触媒およびジエチル亜鉛により発生したスルフィニル亜鉛種が、未反応のアルキニルトリルスルホキシドと反応して進行したと考えられる。この反応は、これまで合成例のないスルフィニル亜鉛種の簡便な発生方法として利用できる可能性を示している。著者らはこのスルフィニル化反応に関心を持ち詳細な検討を行った結果、次のような研究成果を得た。

1) 0価あるいは2価のパラジウム触媒存在下、アルキニルスルホキシドをジエチル亜鉛と反応させると、ビススルホキシド体が高収率で得られる特異な付加反応を見出した。本反応は求核反応に弱いアセチル基やヨウ素等の官能基を損なうことなく、*syn* 選択的に進行した。また本反応の最適条件を確立した。

2) 1-アルキニルトリルスルホキシドに対してパラジウム触媒存在下、ジエチル亜鉛を作用させると、反応系内に添加

したプロピオール酸エステル等の電子欠損アルキンに *syn* 選択的にスルフィニル亜鉛化反応が進行し、ビニルスルホキシドを与えることを見出した。また生成したビニル亜鉛種は、アリルブロミドや塩化ベンゾイルの様な親電子体と反応し、多官能基化された三置換ビニルスルホキシドが得られることも明らかにした。

さらに、パラジウム触媒及びジエチル亜鉛を用いたスルフィニル亜鉛化と、チオラートの共役付加、続く酸化を使い分けることにより、同一のプロピオール酸エステル誘導体からビニルスルホキシドの幾何異性体を高収率、高選択的に作り分けることに成功した。

3) スルフィニル基の置換基を変えてスルフィニル亜鉛化反応を行った。置換基として、フェニル基のパラ位に種々の置換基を有する 1-アルキニルスルホキシドを用いて、プロピオール酸エステル誘導体に対するスルフィニル亜鉛化を行い、スルホキシドの硫黄上の電子密度が高くなるとスルフィニル亜鉛化反応の反応性が高くなることを明らかにした。また、置換基が脂肪族のスルホキシドを用いてもスルフィニル亜鉛化反応が進行することを明らかにした。

4) スルフィニル亜鉛化反応に対する反応点近傍のヘテロ原子の効果について調べた結果、プロピオール酸エステル誘導体の δ 位にヘテロ原子が存在すると、スルフィニル亜鉛化反応が促進されることを見出した。さらに、この隣接基効果を利用した位置選択的なスルフィニル亜鉛化にも成功した。

5) 分子内に電子欠損アルキンを有する 1-アルキニルスルホキシドに対して、スルフィニル亜鉛化反応の条件を適用することにより、閉環反応が進行し、環状スルホキシドが生成することを明らかにした。この分子内スルフィニル化は電子吸引基としてエステル、アミド等を用いた基質に適用でき、5-7 員環スルホキシドの合成に応用することができた。

6) スルフィニル基に不斉補助基を有するアルキニルスルホキシドを用いて、スルフィニル亜鉛化反応を行うことにより、高立体選択的な（*S*s：*R*s＝91：9）スルフィニル化を行うことができた。

論文審査の結果の要旨

スルフェン酸の共役塩基は、硫黄原子上にアニオンが存在するスルフィニルアニオンと、酸素アニオンであるスルフェン酸イオンとの平衡状態で存在すると考えられ、硫黄原子と酸素原子の二つの求核部位を有する有機化学上興味深い化学種である。しかしながら、その不安定さのため生成法には限界があり、これまで詳しい研究は行われていなかった。

このような背景の下、申請者はアルキニルトリルスルホキシドに対し、パラジウム触媒存在下ジエチル亜鉛を作用させると、アルキニルトリルスルホキシドにスルフィニル基が付加したビニル亜鉛種が生成することを見出した。これは穏和な条件下にスルフィニルアニオン等価体が生成したことを意味しており、スルフィニルアニオンの新規生成法の開発として興味深いものである。

本反応はアルキニルトリルスルホキシドからパラジウム触媒およびジエチル亜鉛により発生したスルフィニル亜鉛種が、未反応のアルキニルトリルスルホキシドと反応して進行したと考えられる。本反応は求核反応に弱いアセチル基やヨウ素等の官能基を損なうことなく、*syn* 選択的に進行することが判明し、有用性の高い反応であることが示唆された。

本法の応用としてプロピオール酸エステル等の電子欠損アルキンに対する分子間スルフィニル亜鉛化を達成すると共に、さらに分子内に電子欠損アルキンを有する 1-アルキニルスルホキシドを用いて分子内環化反応に適用し、5-7 員環スルホキシドの合成に成功した。また、スルフィニル基に不斉補助基を有するアルキニルスルホキシドを用いて、本法を行うことにより、ラセミ化を起こしていたスルフィニル基を高立体選択的に導入することができた。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。