

称号及び氏名 博士（工学） 寺本 昌弘

学位授与の日付 2022年9月23日

論文名 「Studies on Synthesis of Benzothiazoles via Redox  
Cyclization Using Elemental Sulfur  
(硫黄を用いたレドックス環化反応による  
ベンゾチアゾール類の合成に関する研究)」

論文審査委員 主査 小川 昭弥  
副査 池田 浩  
副査 八木 繁幸

## 論文要旨

硫黄は地球上に豊富に存在している元素の一つであり、自然界においては黄鉄鉱や石膏などの硫化鉱物に含まれている他、単体硫黄としても存在している。数千年前から知られている元素の一つであり、古くから布の漂白や顔料の原料として用いられてきた。6世紀頃には中国において、硫黄、木炭と硝石（硝酸カリウム）を混ぜた黒色火薬が発明されて以降、硫黄は火薬の原料として重宝され、20世紀初頭には地下鉱床から硫黄を単離するフラッシュ法が開発され硫黄の安定した生産が可能となった。20世紀後半になって原油や天然ガスに含まれる硫化水素をクラウス法により単体硫黄として回収・再利用できるようになり、低いコストで製造できるようになった。近年ではゴムの加硫剤や農薬などの基本原料、硫酸の工業原料など、重要な基礎原料として様々な分野で利用されていることに加え、含硫化合物は医薬品の中間体としても重要な役割を担っている。

周期表において、硫黄は酸素と同じ16族であるが、化学的な性質が異なる場合も多い。硫黄は3p軌道の電子と空の3d軌道を持っていることから、硫黄の酸化状態は-2から+6までの幅広い酸化状態を取ることが可能である。すなわち、硫黄は複数の電子の授受が可能であることから、酸化還元反応における有効な試薬となり得る。

一方、分子内にヘテロ原子を含有する複素環式化合物は、天然有機化合物や生理活性物質などを合成するためのビルディングブロックとして重要である。複素環骨格を構築するためには炭素-ヘテロ原子間での結合形成が必要であり、これまで様々な研究がなされてきた。複素環式化合物の一つであるベンゾチアゾールは合成医薬品や農薬などにおける主要な骨格であり、また、高分子材料としてもポリベンゾチアゾールに代表されるように高い性能を示すことが知られている。

ベンゾチアゾールは従来、2-アミノチオフェノール類とアルデヒド類の酸化的条件下での縮合により合成されてきた。しかしこれらの手法では事前に基質を官能基化することが必須であり、目的の工程に加えて、原料を前もって官能基化するための工程も行う必要がある。すなわち、これらの二つの基質は 2-ニトロチオフェノール類の 2-アミノチオフェノール類への還元反応、およびメチルアレーン類のアルデヒド類への酸化反応という互いに逆の酸化還元反応により合成されている。そのためアトムエコノミーが低く環境負荷が大きい、複数の工程を経る必要がありステップエコノミーが低いという問題があった。このレドックス（酸化・還元）反応を同じ反応系内で同時に行い、さらに縮合させることができれば、事前の官能基化工程が省略され、ワンポット合成が可能になり、その結果、環境調和型の反応開発につながると期待される。

このような背景から、本研究では単体硫黄を用いたレドックス反応と環化反応によるベンゾチアゾール類の合成を目指して研究を行った。本論文はその成果をまとめたものであり、序章と結論を含む全 5 章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第 1 章では本研究の背景、目的、および概要について述べた。

第 2 章では、ジニトロジフェニルジスルフィド類とベンジルアミン類、単体硫黄の反応による 2-アリールベンゾチアゾール類の合成について述べた。2-アリールベンゾチアゾール類は重要な合成中間体の一つであり、天然物や生理活性物質の基本骨格として広く利用されている。2-アリールベンゾチアゾール類の合成手法の一つに、2,2'-ジアミノジフェニルジスルフィド類とアルデヒド類との反応があるが、ジアミノジフェニルジスルフィド類は原料の入手が難しく、その種類も限られるという問題点がある。そこで、合成が簡便であり基質の種類にも富むジニトロジフェニルジスルフィド類と、容易に入手可能で安価であるベンジルアミン類を出発原料に用いて 2-アリールベンゾチアゾール類の合成を検討した。その結果、単体硫黄を加えて 100 °C で加熱攪拌することで、目的の縮環反応が進行することが明らかとなった。また、トリエチルアミンを添加することで反応が促進された。さらに、無溶媒条件で反応を行うと、高収率で対応する 2-アリールベンゾチアゾール類が得られた。本反応の反応機構について検討を行ったところ、①ジニトロジフェニルジスルフィド類の 14 電子還元による 2-アミノチオフェノール類 2 分子の生成、②ベンジルアミン類と硫黄の反応による *N*-ベンジリデンベンジルアミン類の生成、③ 2-アミノチオフェノール類と *N*-ベンジリデンベンジルアミン類のアミノ基交換反応による *N*-ベンジリデン(2-メルカプトフェニル)アミン類の生成、④ *N*-ベンジリデン(2-メルカプトフェニル)アミン類の分子内環化反応による 2-アリールベンゾチアゾール類の生成、の 4 つの反応過程を経て目的物が生成しているものと推定される。以上より、単体硫黄共存下、ジニトロジフェニルジスルフィド類とベンジルアミン類のレドックス環化反応により、2-アリールベンゾチアゾール類のワンポット合成法を開発した。

第 3 章では、単体硫黄を硫黄源に用いたニトロベンゼン類とヘテロアレーン類のレドックスニュートラル反応によるベンゾチアゾール類の合成について述べた。一般的に、ベンゾチアゾール類はルイス酸を触媒とした 2-アミノチオフェノール類と芳香族アルデヒド類の縮合反応より合成されてきた。この 2-アミノチオフェノール類はニトロベンゼン類を出発原料として合成され、芳香族アルデヒド類はメチルアレーン類を出発原料として、それぞれ別々に合成されていることから、アトムエコノミーが低いという問題点があった。そこで本章では、ニトロベンゼン類とメチルヘテロアレーン類を出発化合物とする単体硫黄を用いた 2-アリールベンゾチアゾール類の合成を目指した。

種々の反応条件を検討した結果、溶媒にスルホランを用い、ヨウ化アンモニウムを添加した場合に最も収率よく対応するベンゾチアゾール類が得られることを見出した。反応機構の検討を行った結果、本反応は、①ニトロベンゼン類のアニリン類への 6 電子還元反応、②メチルヘテロアレーン類の芳香族アルデヒド類への 4 電子酸化反応、③アニリン類と芳香族アルデヒド類の縮合反応と続く単体硫黄との反応によるチオアミド中間体の生成、④チオアミド中間体の 2 電子酸化を伴った環化反応によるベンゾチアゾール類の生成、の 4 つの反応過程により進行していると考えている。加えて、本反応は、反応系中で酸化還元プロセスが完結しているレドックス

ニュートラルな反応であり、副生成物は水のみである。また、遷移金属触媒を用いることなく反応がワンポットで進行することから環境調和性にも優れた反応であると言える。

第 4 章では、単体硫黄存在下、ニトロベンゼン類とベンジルアミン類の反応による 2-アリアルベンゾチアゾール類の合成について述べた。第 2 章、第 3 章でも述べたように、ベンゾチアゾール類は医薬・農薬などに含まれる重要な骨格であり、その簡便な合成手法が求められている。第 3 章ではニトロベンゼン類、メチルヘテロアレーン類と硫黄の反応による 2-アリアルベンゾチアゾール類の合成について述べたが、メチルヘテロアレーン類の反応性が低く、目的物の収率が中程度に留まり、また基質一般性についてもやや乏しい等の欠点があった。この問題を解決すべくメチルヘテロアレーン類と比べ、より容易に入手可能で安価であるベンジルアミン類を基質に用いてレドックス環化反応を検討した。その結果、ニトロベンゼン類、ベンジルアミン類と単体硫黄を反応させることで、対応する 2-アリアルベンゾチアゾール類の合成に成功した。さらに、反応温度を 200 °C とすることで目的物が高収率で得られることを見出した。スケールアップも容易であり、グラムスケールの反応においても高収率で 2-アリアルベンゾチアゾール類が合成可能であった。また、本反応は実際の医薬品に対して応用することも可能であり、広く知られる非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID) のニメスリドを原料として、対応する 2-アリアルベンゾチアゾールを良好な収率で得た。

反応機構についての詳細な検討から、本反応は、①ニトロベンゼン類のアニン類への還元反応、②ベンジルアミン類の酸化反応と続く硫黄との反応によるチオアミド中間体の生成、③アニン類とチオアミド中間体のアミン交換反応、④チオアミド中間体の環化反応による 2-アリアルベンゾチアゾール類の生成、の 4 つの反応過程を経て目的物が生成しているものと推定している。2-アリアルベンゾチアゾール類が高収率で得られるためには、各段階の反応過程が定量的な収率で進行する必要がある。本レドックス環化反応はこの困難な要求を克服しているという重要な結果を示している。また、2-アリアルベンゾチアゾール類の効率的な生成については、反応の最終段階で芳香族化することによって熱力学的に安定な状態になることが反応のドライビングフォースと考えられる。

第 5 章では、本研究で得られた成果を総括した。

以上、本論文では、単体硫黄を用いたレドックス環化反応による 2-アリアルベンゾチアゾール類の合成に関する研究について述べた。特に、酸化・還元・縮合といった多数の反応をワンポットで行うことができることから、明らかとなった一連のレドックス環化反応はアトムエコノミー・ステップエコノミーに優れた環境調和型の反応である。さらに、高価で、かつ反応後の除去が困難な遷移金属触媒を用いることなく、安価で使いやすい単体硫黄を用いることで、高収率で生成物が得られることから、今後の有機合成化学分野における環境調和性の発展を切り拓くものである。

## 審査結果の要旨

本論文は、合成医薬品、農薬、および高分子材料として有用なベンゾチアゾール類の環境調和性に優れた新規合成手法の開発を目的に、硫黄を用いたレドックス環化反応によるベンゾチアゾール類の合成研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 単体硫黄存在下でのジニトロジフェニルジスルフィド類とベンジルアミン類のレドックス環化反応により、2-アリアルベンゾチアゾール類のワンポット合成法の開発に成功している。すなわち、典型元素である硫黄を酸化剤・還元剤として用いたレドックスプロセスを構築することで、2-アリアルベンゾチアゾール類の環境に調和した簡便な合成法を明らかにしている。
- (2) 単体硫黄共存下でのニトロベンゼン類とメチルヘテロアレーン類とのレドックスニュートラル反応による2-アリアルベンゾチアゾール類の高効率合成手法の開発に成功している。本反応は、硫黄を媒介として電子移動をコントロールし、系中で酸化・還元バランスをとることで、副生成物が水のみとなる環境調和性に優れた反応であり、硫黄がレドックスニュートラル反応に適用可能であることを示す重要な研究成果を得ている。
- (3) 単体硫黄の存在下、ニトロベンゼン類とベンジルアミン類の反応による2-アリアルベンゾチアゾール類の合成手法の開発に成功している。さらに、反応条件を最適化することにより、多段階反応の各段階がほぼ定量的に進行し、高収率で目的物が一挙に得られることを明らかにしている。

以上の諸成果は、典型元素である硫黄が硫黄試剤として作用するだけでなく、酸化剤・還元剤としても働くことができ、これに基づくメタルフリーなレドックスプロセスを構築できることを明らかにしており、有機合成化学分野における環境調和性の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査および最終試験の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。