

単体硫黄と有機化学

Elemental Sulfur in Organic Chemistry

理学部基礎化学科 中山 重 蔵

Department of Chemistry, Faculty of Science

Juzo Nakayama

The present article summarizes some synthetically important reactions of elemental sulfur with reactive organic compounds which have been developed by the author's laboratories. Thus, the reactions with a variety of alkynes, alkenes, bis(*N,N*-dimethylamino)benzenes, and sulfur ylides, benzyne, and nucleophilic carbenes are described.

単体硫黄と有機化合物とを混ぜ合わせて加熱することは、含硫黄有機分子の最も単純かつ簡単な合成法である。ただし、反応は一般に複雑怪奇であるから、なにが飛び出してくるかは保証されない。しかし、硫黄の特性と基質としての有機化合物の特性を理解して、両者を組み合わせれば、時として極めて有用な合成法が誕生する。

単体硫黄と有機化合物の反応については、加硫、Willgerodt-Kindler反応、Gewald Synthesis、有機金属試薬との反応によるチオール合成などを含めれば、1000に及ぶ論文があろう。收拾がつかなくなるまえに、だれかがこれを網羅して、まとまった情報とすることは、後続のためにも、文化遺産としても大切なことであるが、実現されていない。筆者は、"Elemental Sulfur in Organic Chemistry"なる表題のモノグラフを執筆する案を練っているが、今回の限られた紙面で、単体硫黄の膨大な化学を網羅することは、到底不可能である。従って、手前味噌に徹底して、ここ10年余りの筆者らの研究成果に限定して物語を進めたい。¹⁾

硫黄は同族元素の酸素と同じく、遊離の状態では天然に存在する数少ない元素の一つである。酸素の同素体は、 O_2 と O_3 のみである。一方、硫黄の最安定な同素体は、王冠型の環状構造をした斜方晶系の S_8 であり、このものが市販されている。なお、 S_8 には単斜晶系の同素体も存在する。 S_8 硫黄を空気を遮断して、加熱すると113℃で融けて単黄色の液体となるが、この状態では、環構造を保持していると考えられている。さらに温度を上げると、その粘度は159℃付近で急上昇し、さらに温度を上げると次第に減少する。この現象は、環状の S_8 が環解裂を行い、ジラジカル構造の $\cdot S_8 \cdot$ となり、これが次々と環状の S_8 と反応して鎖を延ばし、重合度が 10^5 をやや上回るまでに達する化学変化と、高温では、成長したポリマーが逆反応により低分子化する化学変化に対応する。このことは、単体硫黄をほんの少し加熱するだけで、 10^5 個を越える同素体が生成することを意味する。なお、加熱してどろどろになった硫黄を急冷すると、硫黄ポリマーに S_8 硫黄が軟化剤として取り込まれたゴム状の弾性硫黄が得られる。環状構造をした硫黄には、 S_8 のほかにも、種々の員数環の同素体が知られているが、これらはいずれも S_8 よりも反応性に富んだ不安定同素体である。例えば、 S_6 は S_8 より、 Ph_3P を25,300倍も早く硫化する。また、原子状硫黄や1重項 diatomic sulfur 1S_2 の生成と反応に関する研究は、これらの分子種と同じ位 "hot" な研究課題である。また、環状の S_3 の場合、形式的に6個のπ電子を持つこととなり、特別な安定性を持つかも興味のあるところである。

こうしてみると、室温あるいはその近傍での反応に関与する硫黄の分子種は環状の S_8 と考えてよさそうである。しかし、100℃を越える反応では、8員環が解裂したジラジカル種が絡み始めることを考慮する必要がある。従って、ほとんどの有機化合物が酸素と反応可能なように（燃焼するように）、高温ともなると、ほとんどの有機分子が硫黄と反応すると考えてよい。従って、いかにその反応をある一点に（ある特定の官能基に）集中させるかが合成法開発の鍵となる。また、反応性の低い化合物にあっては、溶媒との

反応を除外するため、無溶媒での反応が有利となってくる。以上を踏まえて、筆者らが行った研究を官能基ごと、分子種ごとに眺めてみよう。

1. アルキン類との反応

アルキン類との反応については、かなり詳細な研究を行ってきた。²⁻⁹⁾ その結果、反応のほぼ全貌がつかめつつある。多少の例外はあるが、初期生成物は1,2-ジチエット(1)である。ついで、(1)が開環することにより1,2-ジチオカルボニル化合物(2)に異性化する。(2)はジエンとして挙動し、出発物質であるアルキンとの環化付加により、1,4-ジチイン(3)を与える。最後に(3)の脱硫により、チオフェン(4)が生成する。(1)-(3)のいずれの中間体も単離確認されており、どの段階で反応が停止するかは、基質であるアルキンの構造に依存する。

アルキンの二つの置換基がtert-ブチルや1-アダマンチルのように嵩高い場合には、ジチエットが立体保護により安定化され、(1)の段階で停止する。^{5,7)} この場合、一方の置換基がアリール基であっても(1)で停止する。反応の進行には、200℃近い加熱を必要とし、3重結合への硫黄ジラジカルの付加を経て進行する。ジチエットは同一分子内に2重結合とジスルフィド結合を持つ興味ある分子種である。大きな結合角の歪みと隣接する硫黄上の孤立電子対間の反発が予想される一方、形式的には6 π 電子構造を有する。芳香族性の有無が議論されるゆえんである。本反応はジチエットの最も簡便な合成法である。

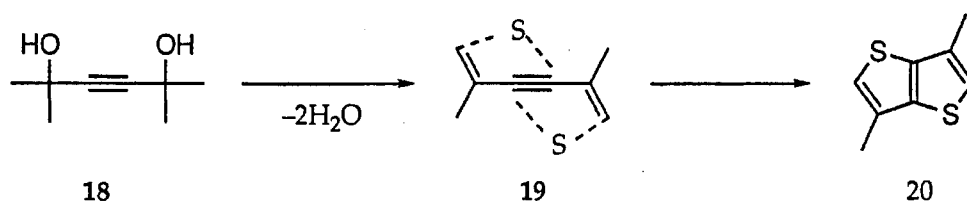
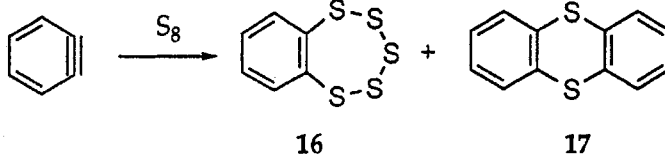
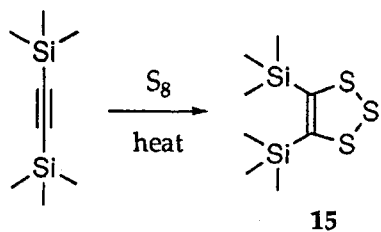
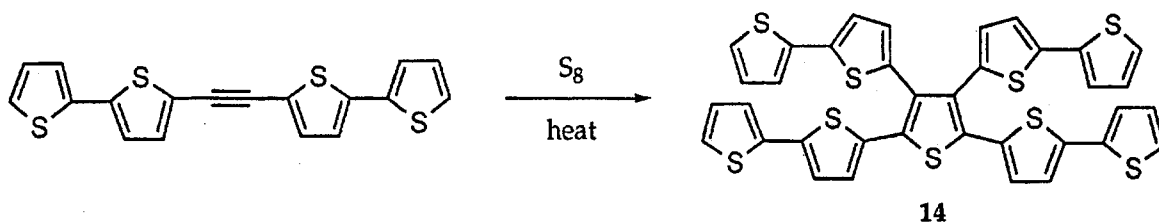
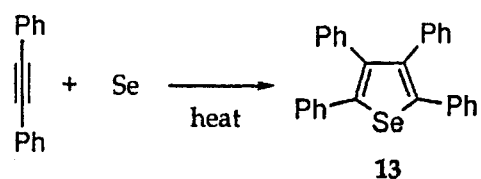
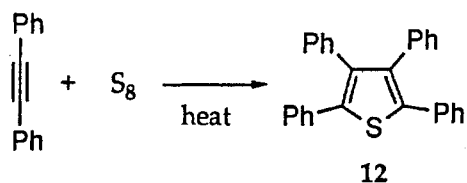
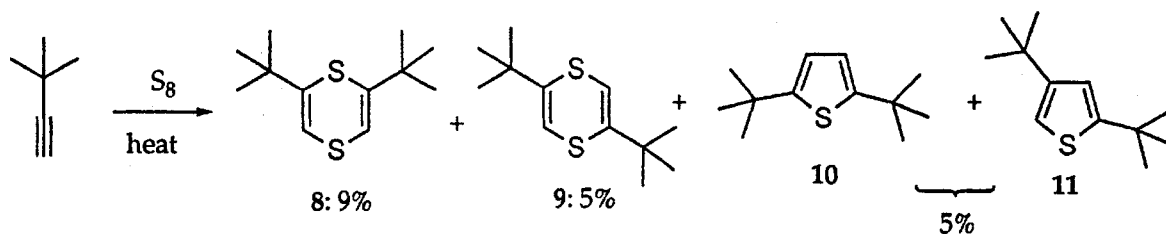
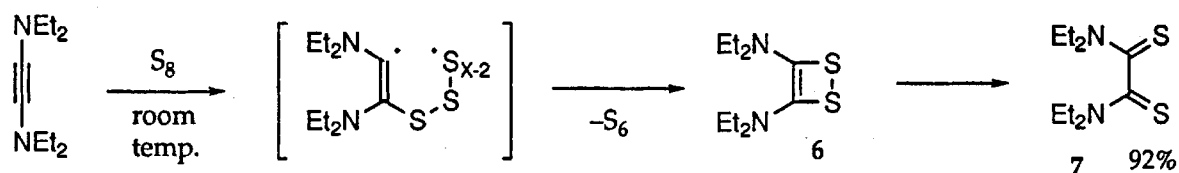
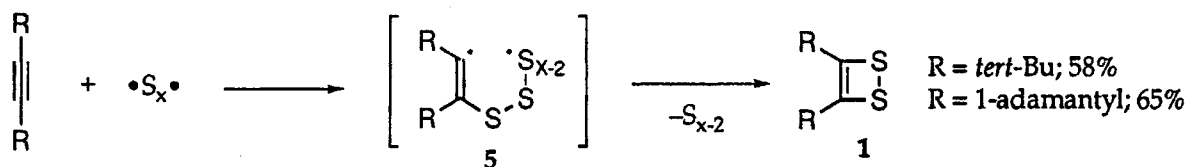
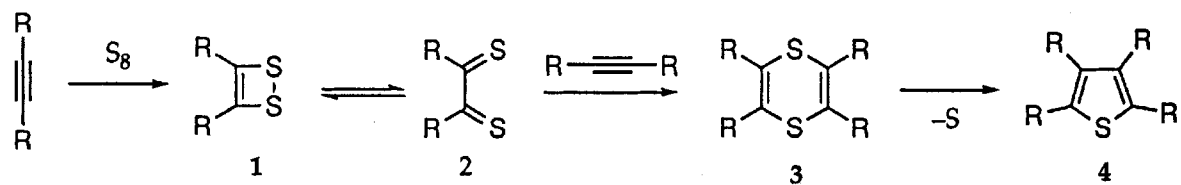
インジアミンのように電子豊富なアルキンは硫黄と室温で速やかに反応し、1,2-ジチオカルボニル化合物である(7)を収率よく与える。^{5,7)} (7)が共鳴安定化され、ジチエット(6)より、熱力学的に安定となるためである。反応が室温で進行することから、初期反応はインジアミンのS₈への求核攻撃であろうが、図示したようなピラジカル中間体の存在が状況証拠より予想される。これと同一の反応は単体セレンでも観測される。

2,3-ジメチルブチンとの反応では、1,4-ジチイン(8)と(9)が生成する。⁷⁾ また、(8)と(9)の脱硫生成物チオフェン(10)と(11)が少量ながら生成する。ジチインの二つの異性体(8)と(9)の生成は、中間体ジチオカルボニル化合物のブチンによる非位置選択的捕獲を意味する。

ジアリールアセチレンや電子吸引性の置換基を有するジメチルアセチレンジカルボキシラートなどとの反応では、途中の中間体に留まることなく、最安定なチオフェン類に至る。本反応は合成化学的に極めて有用である。^{2,3,6)} 例えば、127 gのジフェニルアセチレンと11.6 gの単体硫黄とを220℃に4時間ほど加熱し、簡単な単離操作をほどこすだけで、99 g (71%)ものチオフェン(12)を得ることができる。⁶⁾ 本反応はセレンオフェン(13)の合成にも適用される。また、本反応の応用により、オリゴチオフェン(14)も合成されている。⁴⁾

アルキンとの反応は、おおむね上記のいずれかの化合物を与えるが、トリチオール(15)の生成が観測された例もある。⁶⁾ ペンザインは結合角の歪みを持つアルキンの仲間である。ペンザインとの反応では、ペンタチエピン(16)とチアントレン(17)を与えるが、両者の持つ求電子的性質が相いれないため、収率はよくない。²⁾

アセチレンジオール(18)と単体硫黄とをオートクレーブ中で加熱すると、チエノチオフェン(20)が生成する。収率はせいぜい30%前後であるが、両原料が安価であることを考慮すると、極めて効率のよいチエノチオフェンの合成法である。⁸⁾ 反応は、(18)の脱水によって生成するインジエン(19)への図示したような硫黄の形式的な付加である。無論、別途に合成した(19)を用いても(20)が得られる。また、セレンロセレンオフェンの合成にも適用できる。これらの化合物は機能性素子構築の原料となる。⁹⁾



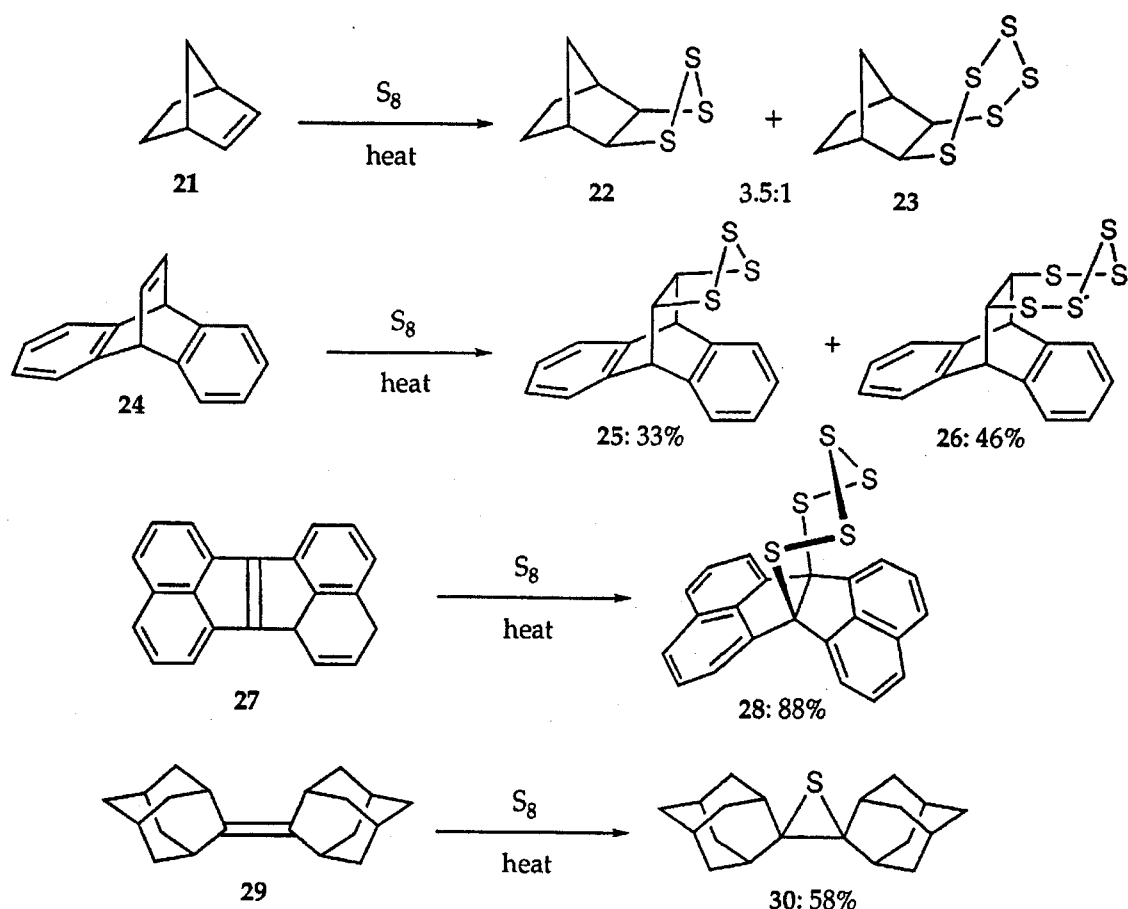
2. アルケンとの反応

アルケンとの反応は、加硫と密接な関係がある。グッドイヤーは、天然ゴムと硫黄を混ぜ合わせたものを熱いストーブに偶然に接触させたことから、加硫現象を発見し、巨大な財をなした。硫黄は加熱すれば、ジラジカルとなり、容易に2重結合に付加するし、アルキル基からは水素を引き抜く。また、こうして生成した炭素ラジカルと反応して、炭素どうしを硫黄の鎖でつなぐ。炭素数が4個のブテン、ブタジエンなど不飽和炭化水素と硫黄との反応の終着駅はチオフェンである。初期のチオフェンの工業的合成法でもある。しかし、炭素数の多い化合物との反応となると、ゴムの加硫のごとく、多種多様な反応が入り組み、複雑怪奇となる。従って、アリル位に活性水素を持たない、より活性な2重結合を持つ化合物を研究対象とする必要がある。

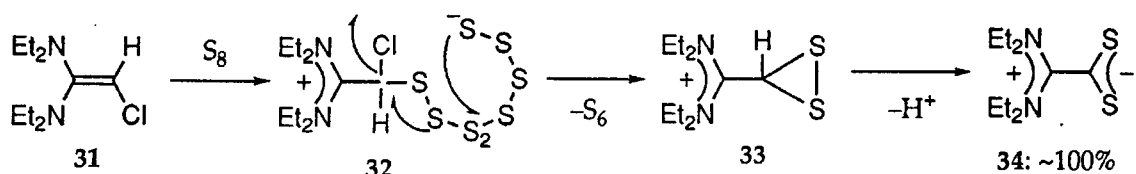
2重結合の硫化は環状ポリスルフィドの強力な合成法となる。近年、海洋天然物から、多数の環状ポリスルフィド化合物が単離され、その生理活性が注目されている。ポリスルフィド結合が容易に解裂することがその生理活性の要因である。また、椎茸の香気成分であるレンチオニンも5個の硫黄からなる7員環ポリスルフィドである。

化合物(21), (24), (27)はいずれも、結合角の歪みにより活性化された2重結合を含む。(21)の場合、硫黄と加熱するとトリチオラン(22)とペンタチエパン(23)を与え、前者が主生成物である。ジベンゾバレレン(24)との反応でも、トリチオラン(25)とペンタチエパン(26)が得られるが、この場合は後者が主となる。¹¹⁾ 一方、(27)の場合には、ペンタチエパン(28)のみが生成する。¹²⁾ これは、生成物の結合角の歪み具合を反映するものであり、(27)のようにプロペラン型化合物を生成するには、より大きな員数環の形成が強いられる。アダマンチリデンアダマンタン(29)の硫化では、チイラン(30)のみが生成する。これは、嵩高いアダマンチル骨格の立体障害により、小員環の生成が有利となるためである。

ここで興味あるのは、(28)の立体化学である。¹²⁾ (28)の2つのナフタレン環のシグナルは、¹H-, ¹³C NMRのいずれにおいても、非等価に出現する。温度変化においても、トルエンの還流温度まで、この非等価性は確実に維持される。(28)のペンタチエパン環が極めて剛直で、シクロヘキサン環で観測されるような環の反転を行えないためである。硫黄上の不対電子間の反発が、反転の遷移状態を押し上げていることが原因である。X-線結晶解析では、硫黄の環が、一方のナフタレン環側に傾いているとの結果が得られた。以上のことは、一方のナフタレン環に置換基を導入すれば、2つの配座異性体が生まれ、それらが単離可能であることを意味する。事実、ペリ位にフェニル基を導入することにより、この目的は達せられた。先例のない配座異性体の誕生である。



“Serendipity”により、エンジアミン(31)がトリエチルアミンの存在下、単体硫黄と室温で反応し、分子内塩(34)をほぼ定量的に与えることを見い出している。^{13,14)} 電子豊富なエンジアミンが硫黄を求核的に攻撃して、ベタイン(32)を与え、これが S_8 を脱離、さらに脱プロトン化することにより、(34)を与える。途中、ジチラン中間体(33)を想定しているが、安定なジチランが合成単離されたことや、^{15,16)} C-SやS-S結合の結合距離を考えれば、無理な仮定とは言えまい。(34)は極めて特徴ある反応性を示す化合物である。¹⁷⁾

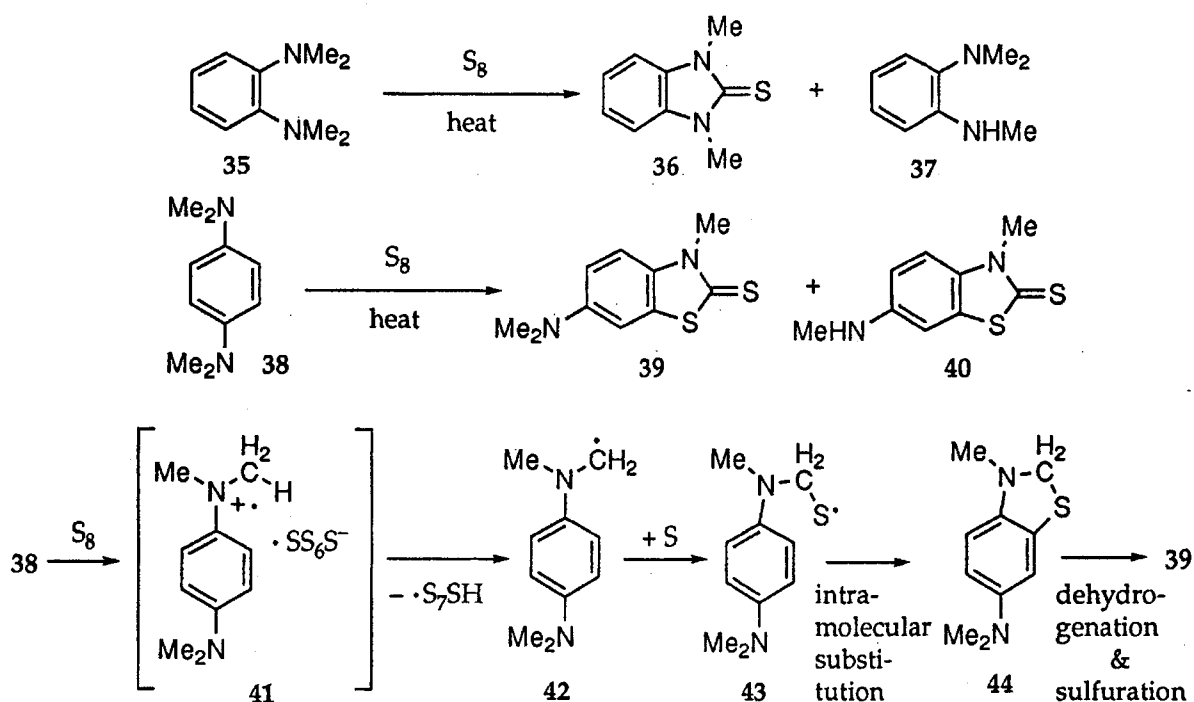


3. 電子豊富なベンゼン類との反応

硫黄の求核性を考えれば、電子豊富なベンゼン類と反応してよさそうである。生理活性な海洋性天然物には、ベンゼン環とポリスルフィド環とが縮環したものが多い。そこで、てっとりばやくベンゼン環にポリスルフィド環を縮環させる反応を開発することを目的として、複数のジメチルアミノ基を持つベンゼン類との反応を検討した。期待した反応は観測されなかったが、それなりに評価できる反応が見い出された。¹⁷⁾

化合物(35)を硫黄と加熱すると、一方の窒素上のメチル基がチオカルボニル化され、他方の窒素のメチル基が蹴り出されて環化した(36)が主生成物として得られる。これと同じ反応は、ジメチルアミノ基がペリ位に置かれた系でも観測され、一般性がある。p-異性体(38)との反応では、化合物(39)が主生成物として得られる。この反応はジメチルアミノ基が隣接しない系に固有で、N,N-ジメチルアニリンそのものにおいても起こる。これらの化合物の収率は、50%どまりであるが、いっぺんに含N,S複素環を構築できる点で評価されよう。

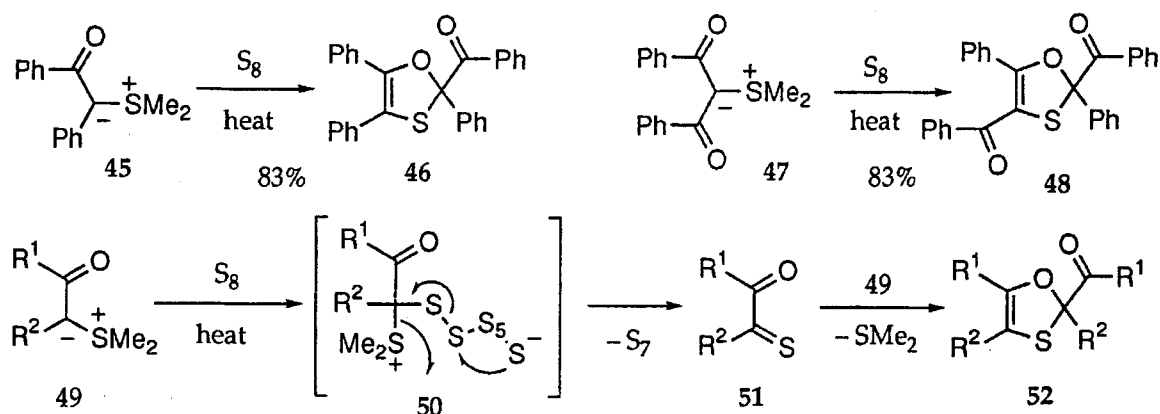
反応機構について、(38)を例にとり説明を加えると、最初の段階は、(38)から硫黄への1電子移動によるイオンラジカル対(41)の形成であろう。しかるのち、酸性水素の移動により、ラジカル(42)が生成する。(42)が硫黄を拾ったのち、分子内ラジカル置換を行うことにより(44)が生成する。仕上げは、硫黄による脱水素と硫化である。



4. 硫黄イリドとの反応

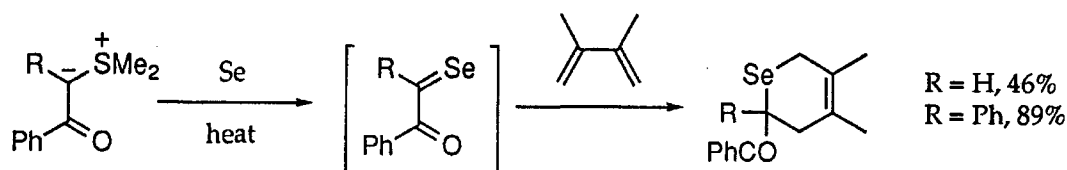
リンや硫黄イリドの炭素は負に荷電している。従って、求電子性の単体硫黄はイリド炭素と円滑に反応するはずである。

安定硫黄イリドに属する(45)や(47)を単体硫黄と加熱すると5員環複素環化合物(46)と(48)が収率よく生成する。¹⁸⁾ 硫黄のかわりに単体セレンを用いると、(46)、(47)の硫黄がセレンで置換された複素環化合物が収率よく生成する。本反応では、イリド(49)に硫黄が求電子的に反応し、ベタイン(50)が生成、これよりチオケトン(51)が生成する。最後は(51)とイリド(49)との反応による5員環形成である。

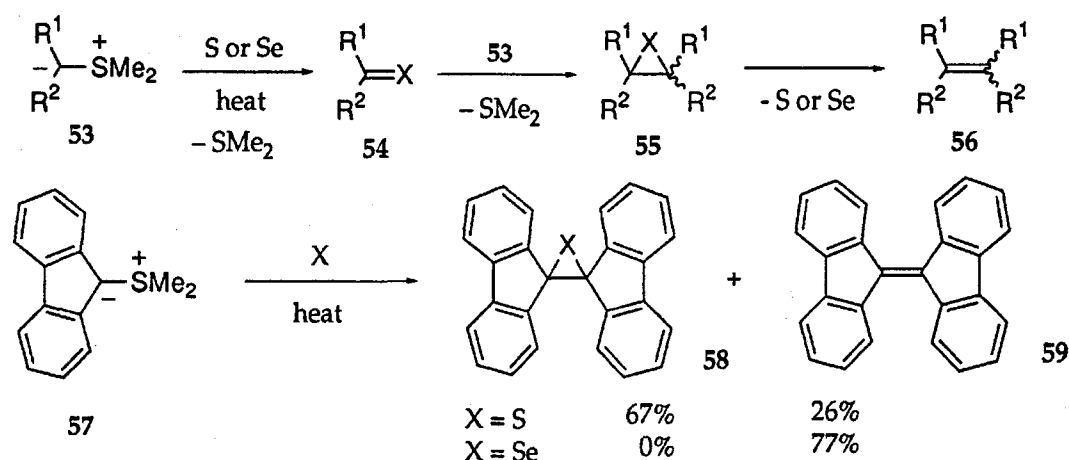


上記の反応は、チオならびにセレンカルボニル基の新規な導入法としてとらえることができる。¹⁹⁾ セレンとの反応がより合成的に重要である。反応系内にジエンを存在させれば、不安定中間体であるセレンオケト

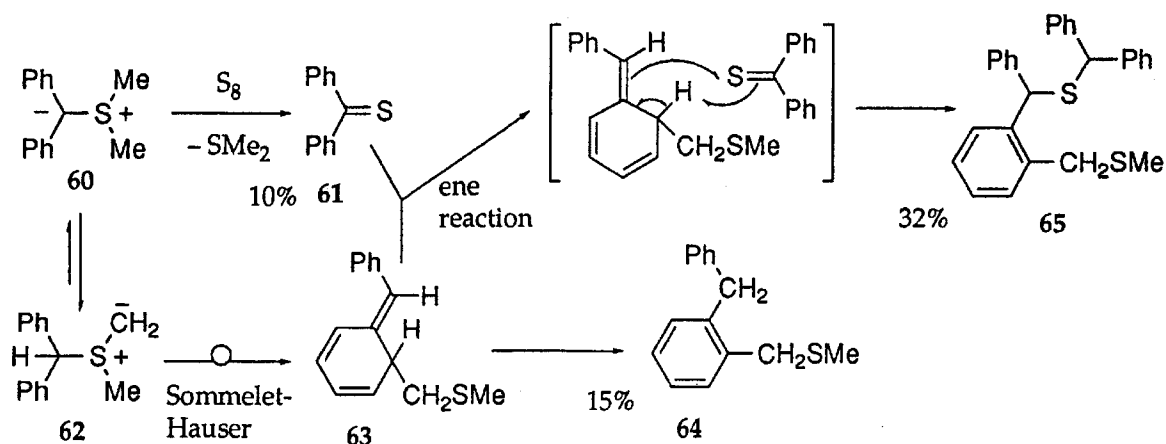
ンやセノアルデヒドがDiels-Alder反応によって捕獲される。2例ほど図示した。



以上は、いずれもカルボニル基で安定化されたイリドの反応である。他の電子吸引性の置換基で安定化されたイリド(53)では、アルケン(56)への定量的分解が起こる。²⁰⁾ 硫黄やセレンとの反応で生成したチオケトンやセノケトン(54)が、もとのイリド(53)と反応し、3員環化合物(55)を生成し、これがただちに、脱硫や脱セレン化を行う結果である。すなわち、硫黄やセレンはイリドのアルケンへの変換反応の触媒として機能する。この機構の妥当性は、イリド(57)の反応で、チラン(58; X = S)がアルケン(59)とともに収率よく得られることから支持される。セレンとの反応では、エピセレンド(58; X = Se)が不安定でただちに脱セレン化を行うため、(59)のみが生成する。



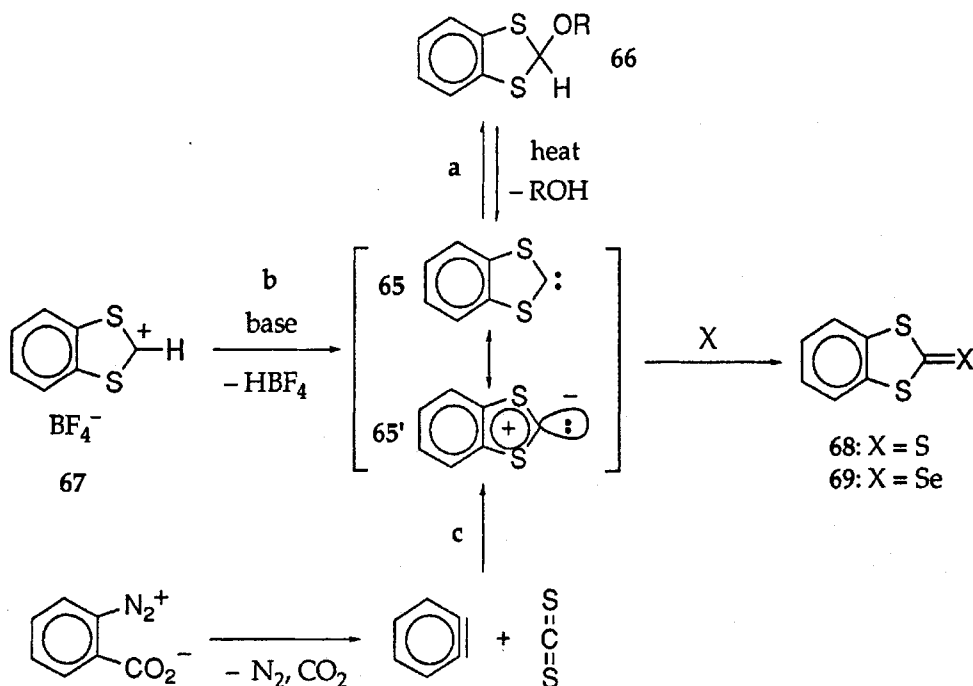
不安定イリドに属する(60)も硫黄により硫化され、チオベンゾフェノン(61)を生成する。一方、イリド(60)は異性体のイリド(62)と平衡関係にあり、(62)はSommelet-Hauser 転位により(64)を与える。本転位の中間体は(63)であるが、(63)は、(64)を与える芳香族化と競争して、チオベンゾフェノン(61)とのエン反応を行い化合物(65)を生成する。Sommelet-Hauser転位の中間体がエン反応により捕獲された稀有な例である。²⁰⁾



5. 求核性カルベンとの反応

イリドの合成法の一つにカルベンのスルフィドへの付加がある。硫黄は、1種のポリスルフィドである。従

って、カルベンと硫黄との反応では、イリド形成を経て、カルベン炭素が硫化されたチオケトンの生成が予測される。単体硫黄の求電子性を考慮すれば、求核性カルベンとの相性がよいであろう。こうした観点から、(65')式の寄与により、強い求核性を持つ1,3-ベンゾジチオール-2-イリデン(65)との反応を検討した。²¹⁾ カルベン(65)を発生する手法として、1,3-ベンゾジチオール(66)の熱分解による脱アルコール反応 (a), 1,3-ベンゾジチオリウム塩(67)のピリジンによる脱プロトン反応 (b), ベンザインと二硫化炭素との1,3-双極子付加 (c) の3つのを利用した。その結果、いずれの方法でも、予測された1,3-ベンゾジチオール-2-チオン(68)が得られた。なかんずく、(c)の方法では、(68)の収率は86%にも達した。本反応では(65)が首尾良く硫黄と反応できなかった場合、アルコールの付加により、もとの(66)に戻ることができ、これが再びカルベン源となるためである。本反応をセレンに適用するとセレノン(69)を合成することができる。



以上の成果は、引用論文にみられる院生、卒業研究生の努力の結実です。ここにあらためて厚くお礼を申し上げます。

文献

- 1) J. Nakayama, K. Akimoto, and M. Hoshino, *Rev. Heteroatom. Chem.*, 1990, 3, 146-159.
- 2) 中山, 柏木, 四方田, 星野, 日本化学会誌 (ヘテロ原子の有機化学特集号), 1987, 1424-1429.
- 3) J. Nakayama, R. Yomoda, and M. Hoshino, *Heterocycles*, 1987, 26, 2215-2222.
- 4) J. Nakayama, K. Sawada, A. Ishii, and M. Hoshino, *Heterocycles*, 1992, 34, 1487-1490.
- 5) J. Nakayama, K. S. Choi, I. Ikiyama, and M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 50, 115-118.
- 6) K. Sawada, K. S. Choi, M. Kuroda, T. Taniguchi, A. Ishii, M. Hoshino, and J. Nakayama, *Sulfur Lett.*, 1993, 15, 273-283.
- 7) K. S. Choi, I. Akiyama, M. Hoshino, and J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, 66, 623-629.
- 8) K. S. Choi, K. Sawada, H. Dong, M. Hoshino, and J. Nakayama, *Heterocycles*, 1994, 38, 143-149.
- 9) J. Nakayama, H. Dong, K. Sawada, A. Ishii, and S. Kumakura, *Tetrahedron*, 1996, 52, 471-488.
- 10) J. Nakayama and Y. Ito, *Sulfur Lett.*, 1989, 9, 135-140.
- 11) J. Nakayama, Y. Ito, and A. Mizumura, *Sulfur Lett.*, 1992, 14, 247-250.
- 12) Y. Sugihara, H. Takeda, A. Ishii, K. Kumakura, and J. Nakayama, 15th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, July, 1996, Tsukuba, P-141.

- 13) J. Nakayama and I. Akiyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1552.
- 14) A. Nagasawa, I. Akiyama, S. Mashima, and J. Nakayama, *Heteroatom. Chem.*, 1995, 6, 45-49.
- 15) A. Ishii, T. Akazawa, M.-X. Ding, T. Honjo, J. Nakayama, and M. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4614-4615.
- 16) A. Ishii, T. Akazawa, T. Maruta, J. Nakayama, and M. Hoshino, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1994, 34, 777.
- 16) T. Otani, Y. Sugihara, A. Ishii, and J. Nakayama, Unpublished results.
- 17) Y. Sugihara, N. Masui, A. Ishii, and J. Nakayama, *Sulfur Lett.*, 1996, 20, 85-91.
- 18) J. Nakayama, H. Sugiura, M. Hoshino, and H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 2201-2204.
- 19) J. Nakayama, K. Akimoto, J. Nijima, and M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 4423-4426.
- 20) J. Nakayama, K. Akimoto, and M. Hoshino, *J. Phys. Org. Chem.*, 1988, 1, 53-57.
- 21) J. Nakayama, H. Sugiura, and M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2585-2588.