

訪問日 2016 年 6 月 8 日

岡山大学 大学院自然科学研究科 岩崎 真之 助教

研究題名：ラジカル機構を経由する不飽和化合物の高選択的アミノチオ化反応の開発

岡山大学・岩崎真之先生を訪ねて

先生の専門は有機合成です。当日は、研究の動機、従来の研究と先生のアプローチの仕方、実際の反応と反応機構、反応の応用範囲、課題と展望と、理路整然と詳細に数字を交えて説明いただきました。ただ、専門外のため十分に研究内容をご紹介できないことをお許しください。

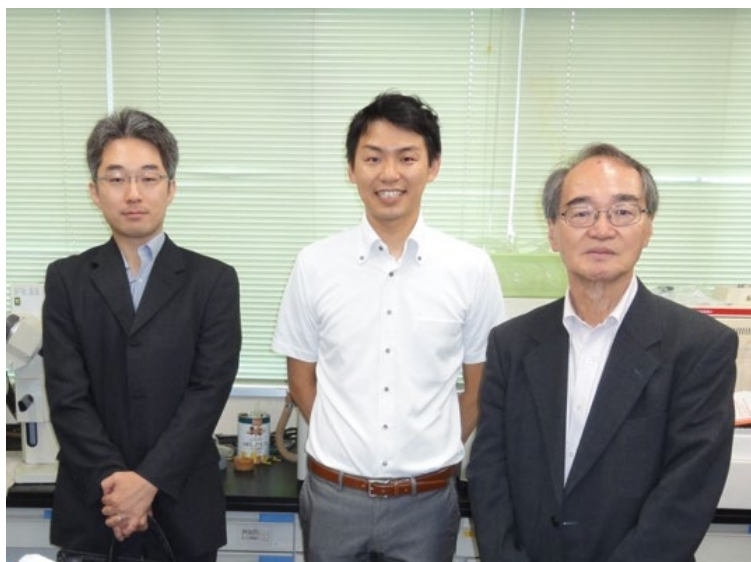
先生が合成しようとする物質、窒素の隣に硫黄が付いている含硫黄アルカロイド（アルカロイド：含窒素化合物）は、世界で初めての抗生物質であるペニシリンなどの基本骨格で、医薬品には大変重要なものです。ただ、合成は非常に困難で何ステップを必要とし、高コストの要因になっています。例えば、含硫黄アルカロイドである 2-アミノアルキルスルフィドを一挙に合成するには、有機不飽和化合物に硫黄と窒素の官能基を一挙に導入する必要があります。全く未知の反応で、新しい触媒反応を開発する必要があります。その手段として先生は、遷移金属触媒を使い、今まで不安定で反応性が高いため選択合成に使えなかったラジカル機構を経由して、高い位置選択性をもつこのアミノチオ化反応に挑戦しています。従来、遷移金属触媒は有機硫黄化合物と反応しオリゴメリックな構造になり、触媒活性を失うため、有機硫黄化合物は触媒に使う遷移金属と非常に相性が悪いと考えられていたそうです。

まず、アルキンへのハロチオ化反応です。アルキンに対するスルフェニルハライドの付加反応が、遷移金属触媒を使い分けることでうまく進行し、アルキンに対してハロゲンと硫黄を位置選択的に導入できることを発表しました。ハロゲンはクロスカップリング反応によって色々な官能基に変換でき、多用途のアルケニルスルフィドの合成になります。Pd 触媒を用いることで塩素と硫黄が同じ方向のシン異性体が、また Fe 触媒を用いることで反対方向のアンチ異性体ができることを見出しました。意外だったのは Fe 触媒を使った反応だったようで、この反応がどうやらラジカル機構を経由して進行していることが分かり、先生が報告した初めてラジカル反応だったそうです。まず、Pd 触媒によるクロロチオ化反応で、フェニルアセチレンにベンゼンスルフェニルクロリドを付加させました。触媒を全く用いない場合にはアンチ付加体が優先的に、Pd 触媒を用いるとシン付加体が優先的に生成されました。なかでも Pd トリフルオロ酢酸を使うと 84%と最も高い収率で高選択的に付加体が得られる条件を見出しました。様々な化合物に適用できますが、問題はスルフェニルクロリドが若干空気中で不安定で、分解して塩素とジスルフィドになり単離できないことです。そこで、ワンポット反応を利用して、塩素化剤である NCS（N-クロロスクシンイミド）を用い、調製・精製の手間を省き、1つのフラスコの中で2段の反応を実施、期待通り目的の付加体を単離した場合と同等の 83%の収率で得ることができました。今まで使えなかった脂肪族の化合物でもクロロチオ付加体が得られ、このワンスポット合成をつかうことにより、様々な官能基の導入が可能になります。ただ、クロロチオ化体はクロスカップリング反応には使えません。そこで Pd 触媒によるブロモチオ化反応で、トルエンチオールに対し臭素化剤（NBS）を作用させ、ワンスポット合成により、目的のブロモチオ化体を 82%の収率で得ることができました。一番嬉しかったのは後段にクロスカップリング反応が利用できることです。Fe 触媒は学生が異変を教えてくれたのがきっかけです。特筆することは、Fe 触媒の反応では、内部アルキンを使用することができ、Pd 触媒のクロロチオ化反応ではアルキンの一方が水素のものしか使えません。両方とも置換基が入ったものが使えます。置換基 R1、R2 が異なる時、アンチ付加反応では、もう一方の位置異性体が生じる可能性があります。硫黄がどちらの炭素に付加するのを見分けられるかが問題なのですが、試しにフェニルメチルアセチレンを使ったとき、目的の付加体を完全な位置選

択性を持って 94%の収率で得ることができたそうです。アンチ付加で進行するという事は、ラジカルが関与しているのではないかとのコメントを得て、系中のラジカルをラジカルトラップ剤(DMPO)捕捉し安定化させ、それを ESR 測定で同定しました。その結果、硫黄中心ラジカルと炭素中心ラジカルが系中で発生していると分かりました。どうやら硫黄中心ラジカルが触媒として働いていることが分かります。クロロチオ化体はクロスカップリング反応に使えませんが、このアンチ付加体は反応点の遠方に硫黄があることから、クロスカップリングが問題なく進行するようです。

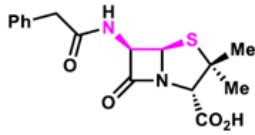
次に助成テーマのアミノチオ化反応です。問題となる窒素源に、一般的に求電子フッ素化剤として知られ、フッ素と窒素の結合を持つ NFSI (N-フルオロ ベンゼンスルホンイミド) をアミノ化剤として用いました。また、NFSI の利点はスルホンイミド部分を還元することでアミノ基に変換でき、ここからアルキル化、アリアル化するの非常に簡単なようです。そこで先生は同じように NFSI をアミノ化剤、硫黄化剤としてシリルスルフィドという化合物を用いて、まず Cu 触媒下で反応を行う研究をスタートしました。シリルスルフィドの合成ですが、チオールに対して鉛の 2 酢酸塩を作用させ、生じた鉛錯体をシリルクロリドと反応させ合成します。ただ非常に扱いが難しく収率が 35%と低いのが課題です。この反応の銅触媒の最適化を行い、塩化銅を用いると目的のアミノチオ化体を 62%の収率で得られました。ただ、注目すべきなのは触媒を用いない場合にも目的の付加体が 35%の収率で得られたことです。臭化銅触媒では 76%の収率です。そこで TEMPO を用い、この反応がラジカル機構を経由しているかどうかを調べた所、この反応は同じ生成物を与える 2 つの反応機構があり、一方は銅触媒が関与するラジカル機構で進行し、もう一方は銅触媒が関与しない非ラジカル機構で進行していると考えられます。収率が 76%と高いですが、まだまだ改善の余地があるようですし、反応機構もまだ分かっていない所もあります。ただ、この反応は 100%の選択性があり、アルケンに対するアミノチオ化反応は世界で初めての例だそうです。生成物は生物活性物質として非常に有用な物質です。ただ、課題は、シリルスルフィドが非常に不安定で扱いにくいので、誰でも使えるような反応を検討しており、現在 60%程度の収率が得られ、1 年掛けてこれを完成していきたいとのことです。

炭素-カルコゲン結合の簡便な合成法は医薬品のみならず、電子材料でも強く求められており、更なるラジカルパワーの発揮が期待されます。(2016年6月8日訪問、技術参与・飯塚)

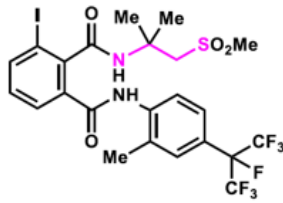


中央が岩崎先生

含硫黄アルカロイド



ペニシリン
世界初の抗生物質



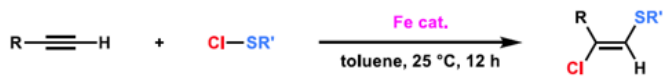
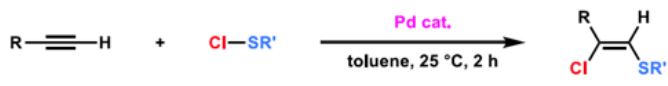
フルベンジアミド
殺虫剤

アルケンのアミノチオ化



有機硫黄化合物の付加反応

<前報> アルキンのクロロチオ化



<本研究> アルケンのアミノチオ化

