

遷移金属触媒合成を基盤とする有機イオウ・リン有用物質 の高機能化と環境調和利用

Development and Efficient Production of Organosulfur and
Organophosphorus Compounds by Transition Metal Catalyzed Method

山口 雅彦 (YAMAGUCHI MASAHIKO)

東北大学・大学院薬学研究科・教授



研究の概要

遷移金属触媒反応の開発を基盤として医薬品と機能性材料で重要な有機イオウ・リン化合物の高効率で環境調和した活用を実現する。1) 高活性遷移金属触媒反応の開発、2) 平衡反応システム制御、3) 新規含イオウ・リンヘテロ環化合物の系統的合成法の開発、4) 医薬品と機能性材料の高機能化、5) 遷移金属触媒分解による物質循環に関する研究を行う。

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：触媒、環境調和、ヘテロ元素、有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

省エネルギー・省資源と二酸化炭素排出削減などの環境調和社会構築に対する社会的な要請が強い。医薬産業を含む化学産業が排出する産業廃棄物は鉄鋼業、紙・パルプ産業に続いて製造業で第3位であり、二酸化炭素排出およびエネルギー使用量は鉄鋼業に次ぐ(平成16年度)。医薬品と電子材料製造における廃棄物量は化学産業全体の約50%を占め(2006年実績)、エコファクター(廃棄物量/生産量の比)の観点では1トンの製品を製造するのに100トンレベルの廃棄物を出しているのが現状である。基礎化成品の製造プロセス改良は限界に近付きつつあるので、医薬品・電子材料製造プロセスの改善の必要性が高い。

2. 研究の目的

現在利用されている物質変換では本質的に大量のエネルギー消費と廃棄物発生を防ぐことができない。一般に反応のエネルギー障壁を乗り越えるためには加熱するか、反応性の高い反応剤を化学量論的に用いて反応物のエネルギー状態をあげることが行われる。前者で解決できる物質変換は限られる。後者は必然的に反応剤に由来する副生成物が大量に生じる。反応制御のために低温反応を行いさらにエネルギー消費することもある。従って、環境調和した有用物質生産の観点から化学反応自体の効率化が必要である。

3. 研究の方法

この目的を達成するために、遷移金属触媒反応の開発を基盤として医薬品と機能性材

料で重要な有機イオウ・リン化合物の高効率で環境調和した活用を実現する。1) 高活性遷移金属触媒反応の開発、2) 平衡反応システム制御、3) 新規含イオウ・リンヘテロ環化合物の系統的合成法の開発。4) 医薬品と機能性材料の高機能化、5) 遷移金属触媒分解による物質循環に関する研究を行う。

4. これまでの成果

1. 高活性遷移金属触媒反応の開発

有機イオウ・リン化合物の遷移金属触媒合成に関して、いくつかの新反応を開発した。フェニルチオケトンとフェニルケトンのような活性化されたCH結合の有機チオ化からはじめて、ケトンとヘテロ環化合物のチオ化に展開した。ヘテロ原子置換反応について、エステル・チオエステル・ホスフィノエステルの相互変換法を開発した。また、有機イオウ化合物から有機リン化合物に直接変換する方法論を開発した。いずれも従来知られていなかった新しい物質変換を行なう反応である。

有機フッ素化合物の反応と合成に関して進展を見た。ロジウム触媒によって特異的に活性化できることを見出した。とくに酸フッ化物がアルコール、ジスルフィド、ジホスフィンの遷移金属触媒的アシル化に有効であることを示した。また、芳香族フッ化物がロジウム触媒存在下で活性化されることを示した。

2. 平衡反応システム制御

ヘテロ原子捕捉剤を用いて平衡を生成物に移動する方法を開発した。アシル化は有機合成の基本であり、今回ロジウム触媒を用い

て酸フッ化物、芳香族エステル、チオエステルおよびアシルホスフィンの相互変換が行なえることを示した。いずれも平衡反応であり、適切なヘテロ原子捕捉剤を用いて平衡を望みのアシル化合物にシフトすることができた。塩基性条件下のアシル化反応とは全く異なる環境調和型アシル化法を開発したことになる。

有機化合物の CH 結合を CS 結合に変換する平衡制御法を開発した。ニトロアルカン、フェニルチオケトンあるいはフェニルケトンのような酸性度の高い基質をチオ化するためには、結合エネルギーが大きく反応性の低いチオ化剤を用いるとよい結果を与える。ケトン、アルデヒドあるいはベンゾチアゾールのように酸性度の低い基質では、結合エネルギーの大きな反応剤を用いると、チオ化できることを示した。

ところで、平衡反応を制御する効率的な方法は生成物を反応系から分離することである。このために不均一反応系を設計する手段を開発した。今回分子集合体オルガノゲルを取り上げた。これは有機溶媒中で有機化合物を用いて不均一系を構築できる利点がある。ここで二種のオリゴマーを混合して二成分系ゲルを形成する方法を開発した。また、有機溶媒中でゲルと液体の二層系を構築する方法を開発した。これによって、ゲル中で反応を行ない、生成物を溶液中に分離することが可能となった。また、金薄膜表面をキラル化合物で単分子膜を形成させ、固体表面上で構造変化させることに成功した。

3. 新規含イオウ・リンヘテロ環化合物の系統的合成法の開発

塩基を用いないで、ベンゾチアゾールとベンゾオキサゾールをチオ化する反応を開発した。

4. 医薬品と機能性材料の高機能化

ロジウム触媒を用いてインスリンのジスルフィド結合を切断再配列できることを示した。遷移金属触媒を用いてタンパク質ジスルフィド交換を行なったのはじめての例である。

5. 遷移金属触媒分解による物質循環

ヘテロ元素と炭素原子の結合を切断再配列するロジウム触媒反応を開発した。CS および CP 結合に加えて、安定で切断されにくいとされている CF および CO 結合切断反応を開発した。さらには CC 結合の切断反応もおこなえることがわかった。

5. 今後の計画

1. 高活性遷移金属触媒反応の開発

酸性度の低いヘテロ環化合物あるいは芳香族化合物の水素原子を有機チオ基あるいはホスフィノ基で直接置換する方法を開発する。有機イオウ・リン・フッ素化合物に加えて、酸素・窒素化合物の反応を検討する。

イオウ・リン単体を用いる反応の研究を進める。

2. 平衡反応システム制御

高活性触媒反応によって生じた平衡系を望みの化合物を得る方法を開発する。有機化合物とヘテロ元素反応剤の組み合わせを設計する平衡的反応論を進めて、より酸性度の低い有機化合物の反応を開発する。

3. 不均一系平衡反応システム制御

平衡移動に利用できる不均一系反応場の構築法を検討する。触媒をオルガノゲルあるいは固体表面に固定して、反応溶液を触媒に接触させながら望みの生成物を分離する方法を開発する。

4. 新規含イオウ・リンヘテロ環化合物の系統的合成法の開発

これまでに開発した有機イオウ・リン化合物の合成と反応は分子間反応である。これらを分子内反応に適用してさまざまなヘテロ環化合物の合成を行なう。

5. 医薬品と機能性材料の高機能化

今回合成したヘテロ元素化合物は新規なものが多く、有機フッ素化合物もかなりある。従って、ライブラリーを構築して医薬品候補化合物を広く共用する。

6. 遷移金属触媒分解による物質循環

CS および CP 結合に加えて、CF および CO 結合さらには CC 結合が切断再配列する方法を開発する。回収を考慮して還元的な処理法を開発する。

以上の成果を総括する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. N. Saito, M. Shigeno, M. Yamaguchi, Two-component Fibers/Gels and Vesicles Formed from Hetero-double-helices of Pseudoenantiomeric Ethynylhelicene Oligomers with Branched Side-chains, *Chem. Eur. J.*, in press
2. M. Arisawa, Y. Nihei, T. Suzuki, M. Yamaguchi, Rhodium-Catalyzed Cleavage Reaction of Aryl Methyl Ethers with Thioesters, *Org. Lett.*, **14**, 855-857 (2012)
3. M. Arisawa, Y. Igarashi, H. Kobayashi, T. Yamada, K. Bando, T. Ichikawa, M. Yamaguchi, Equilibrium Shift in the Rhodium-catalyzed Acyl Transfer Reactions, *Tetrahedron*, **67**, 7846-7859 (2011)
4. R. Amemiya, M. Mizutani, and M. Yamaguchi, Two-Component Gel Formation by Pseudoenantiomeric Ethynylhelicene Oligomers, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 1995-1999 (2010)

ホームページ等

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/sekkei-j.html>