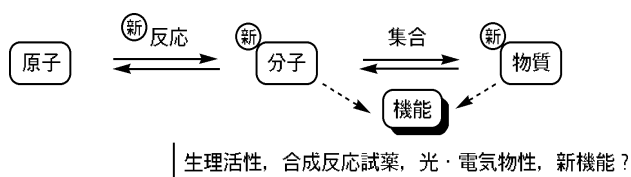


有機合成から現代の錬金術へ

千葉大学 工学部 共生応用化学科

小倉 克之

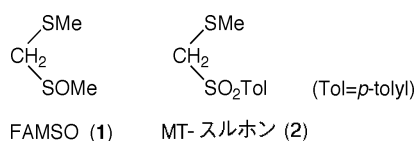
有機合成は、「ある化合物の(効率的)合成経路を確立する」研究と「新しい合成反応を開拓する」研究に分けることができる。我々は後者の研究を中心に行ってきたが、これは役立つ合成法の開発ということもさることながら、新しい生理活性を有する新分子を生み出すことができ、またこれまでにない機能を創出できる可能性を秘めていることからでもある。常に“新しい”ということに着眼点を置きながら研究を行ってきた。



式 1

1. 有機合成試薬の開発

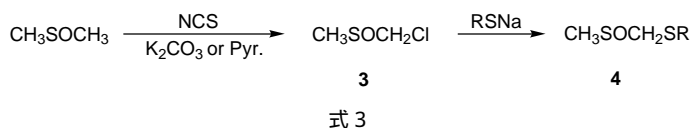
新しい合成反応試薬として、FAMSO (1) と MT-スルホン (2) など世に送り出してきた。これらを利用する有機合成反応は多種多様で、そのいくつかは実用的に有用なものである。



式 2

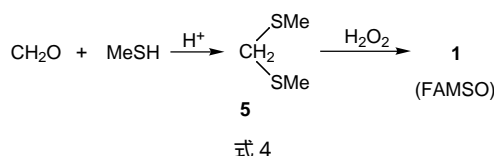
1. 1. FAMSO の発見

「FAMSO」はメチルメチルチオメチルスルホキシド(1)で、別名のホルムアルデヒドジメチルジチオアセタール*S*-オキシド(Formaldehyde Dimethyl Dithioacetal *S*-Oxide)を略して呼んでいる。このFAMSOは入手容易なDMSOから新しい誘導体へ導くという研究から生まれてきた。スルホキシドのα位塩素化に幾つかの試薬が報告されていたが、DMSOでは多置換生成物が多く生成するので不向きであった。種々検討の結果、*N*-クロロコハク酸イミド(NCS)がDMSOのモノ塩素化に非常に優れた反応剤であることを見出した(式3)¹⁾。



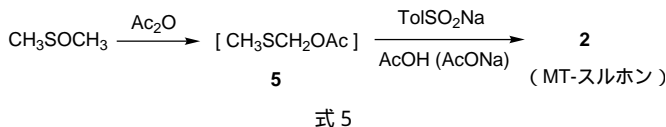
アリールクロロメチルスルホキドではFinkelstein型の置換反応は極めて遅いとの報告があったが、ここに得られたクロロメチルメチルスルホキド(3)はアルコラートイオンによる置換反応を受けることも明らかにした。求核性の強いチオラートアニオンとの反応では、発熱的に反応が進行して高収率で置換生成物(4)が得られることを明らかにした²⁾。そして、FAMSOが誕生した。

しかし、この方法では比較的不安定な3を経由しなければならず、大量合成には不向きである。そこで、ホルムアルデヒドジメチルジチオアセタール(5)の酸化を考えた。意外にも、酢酸中等モル量の過酸化水素酸化でFAMSOは78%の収率で得られた³⁾。FAMSOのスルフィド硫黄がスルフィニル基によって著しく酸化されにくくなったことで説明できる。この酸化法の開発によって、FAMSOが容易にかつ大量に合成でき、工業生産が可能になった。



1. 2. MT-スルホンの合成

MT-スルホンとは、FAMSOにつく新しいタイプの有機合成反応剤である。正式名はメチルチオメチル*p*-トリルスルホンである。1932年に、(*p*-トリルスルホニル)アセトンをメチルチオ化したのち脱アセチル化するとMT-スルホンが生成するという報告があったが⁴⁾、この反応では有機合成反応剤としての利用を考えた場合には問題が多い。そこで、われわれは入手容易なDMSOと*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウムに着目し、これらを原料とし、かつ簡単な反応条件で進行する製造法を開発した。



まず、DMSOと小過剰の無水酢酸とを加熱すると、アセトキシメチルメチルスルフィドが定量的に生成する。副生成物は酢酸のみである。続いて、系に*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウム、少量の酢酸、さらに緩衝剤としての酢酸ナトリウムを添加して100 に加熱すると、収率よくMT-スルホンが得られる。このような“one-pot”反応の開発によって、MT-スルホンは安価な原料から簡便に製造できるようになった⁵⁾。現在、試薬として市販されている。

1. 3. FAMSOとMT-スルホンを利用する有機合成

さて、FAMSO (1)やMT-スルホン(2)を利用する有機合成反応を図1⁶⁾および図2⁷⁾にまとめたが、それら種々の合成反応のうち、FAMSOではアルデヒド合成⁸⁾とフェニル酢酸合成⁹⁾を実用的という観点から特に挙げる事ができる。極めて簡単な反応条件で収率よく進行する。特に、フェニル酢酸合成を利用した反応のいくつかは工業的にも実施された。

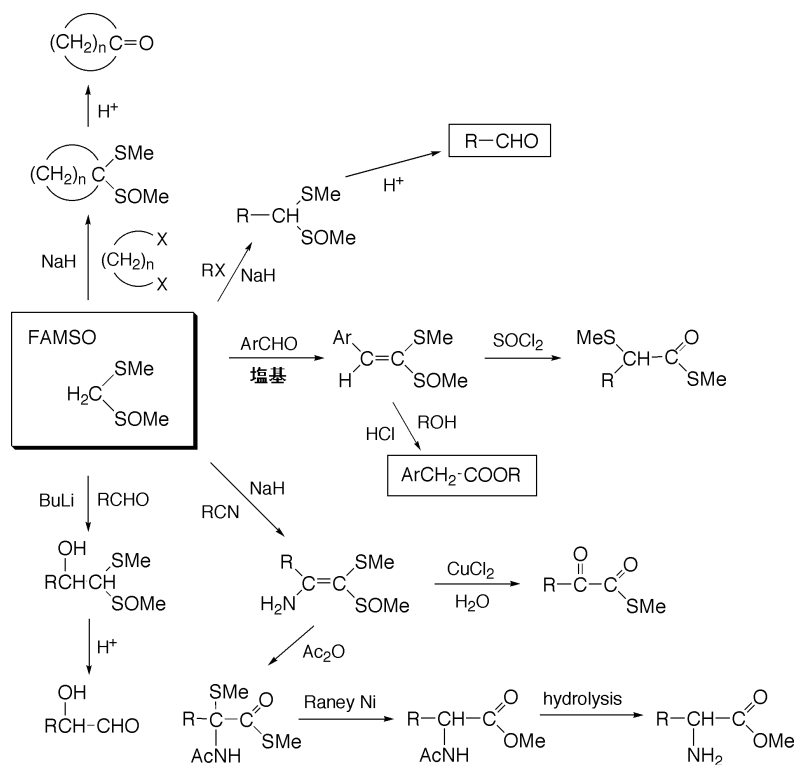


図1 FAMSOを利用する有機合成反応⁶⁾

また、MT-スルホンはケトン合成に大変有効な合成試薬である。MT-スルホンのモノアルキル化は、相関移動触媒(例えば TOMAC)下でハロゲン化アルキルと50%水酸化ナトリウム/トルエン系で攪拌することで効率よく達成できる。得られたモノアルキル化体は、ハロゲン化アルキルと水素化ナトリウムとの反応でジアルキル化体に導ける。MT-スルホンやモノアルキル化体は大変安定な化合物であるが、ジアルキル化体になると極めて不安定になり、容易に酸加水分解を受けてケトンを高収率で与える(式6)^{10,11)}。

ここで特筆したい点は、FAMSOやMT-スルホンから誘導される誘導体はそのほとんどが新規なものであることで、これらを利用して新しい化学分野が創出できることである。

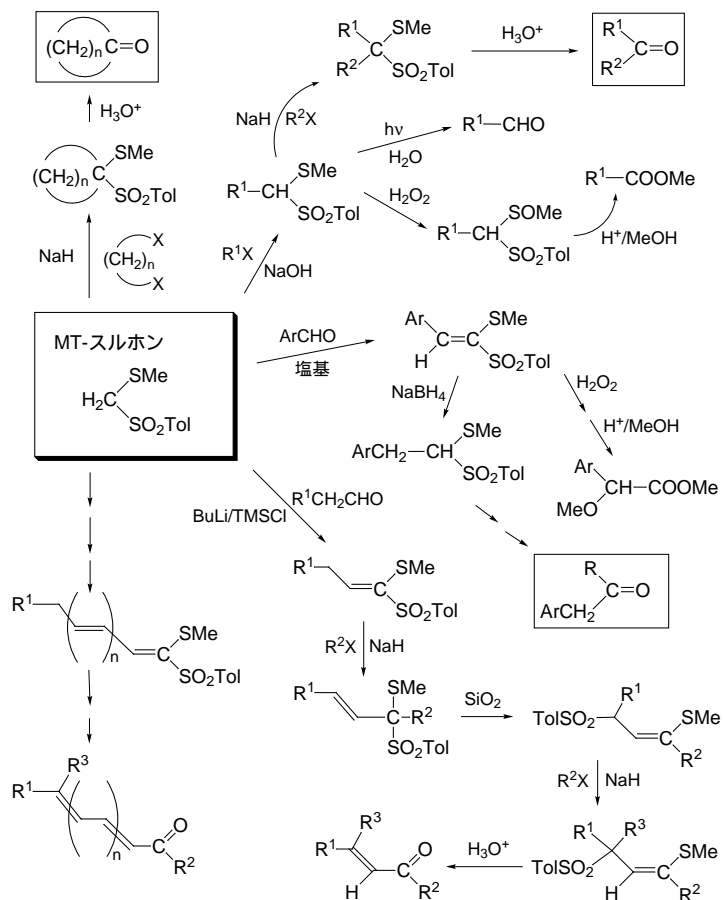
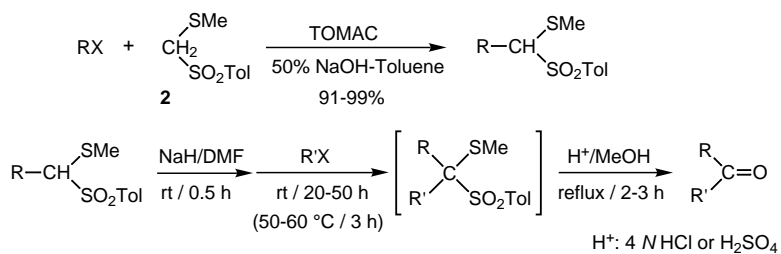


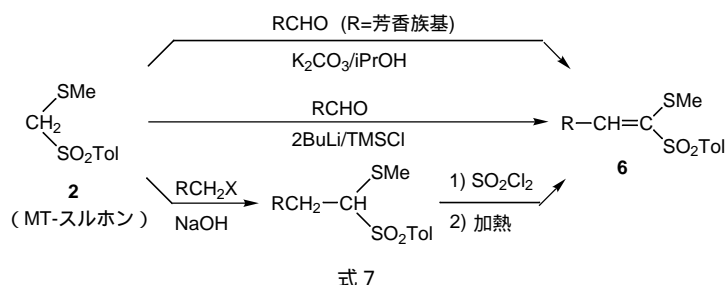
図2 MT-スルホンを利用する有機合成反応⁷⁾



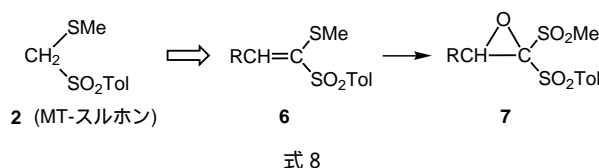
| R | RX | 通し収率 |
|---|---|------|
| PhCH ₂ | MeI | 96 % |
| | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br | 92 % |
| Me | PhCH ₂ Br | 85 % |
| <i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ | MeI | 90 % |

2. ケテンジチオアセタール *S,S*-ジオキソドの化学と機能物質の創製

MT-スルホンから生み出された新しい官能基ケテン ジチオアセタール *S,S*-ジオキソドについて、ほとんど研究されていなかった。恐らく良い合成法がなかったためと思われる。種々のケテン ジチオアセタール *S,S*-ジオキソド類 (6) は、次式にまとめたように、MT-スルホンから容易に合成できる。

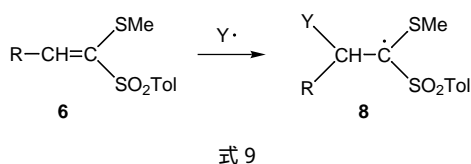


ここで、MT-スルホンから誘導されるケテン ジチオアセタール *S,S*-ジオキソド (6) を利用するいくつかの新しい合成反応を紹介する。この官能基に対するラジカル種の付加反応、この反応の応用としてのラジカル不斉誘起反応、さらには6から容易に誘導できるエポキシド (7) を利用する α -アミノ酸誘導体合成について述べる。

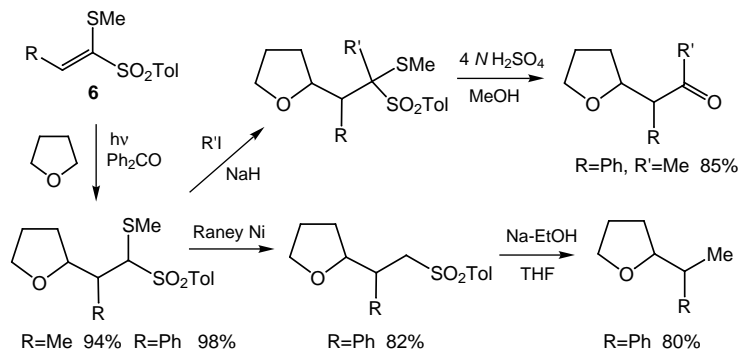


2. 1. ラジカル受容能と有機合成への利用

ここに誕生したケテンジチオアセタール *S,S*-ジオキソド官能基 (6) は誠に興味深い反応性を示す。その一つは、ラジカルに対する高い受容能である。これは、付加によって生成するラジカル (8) が電子供与性のメチルチオ基と電子求引性の *p*-トルエンスルホニル (TolSO₂) 基の相乗効果 (captodative 効果) で安定化されるためである¹²⁾。

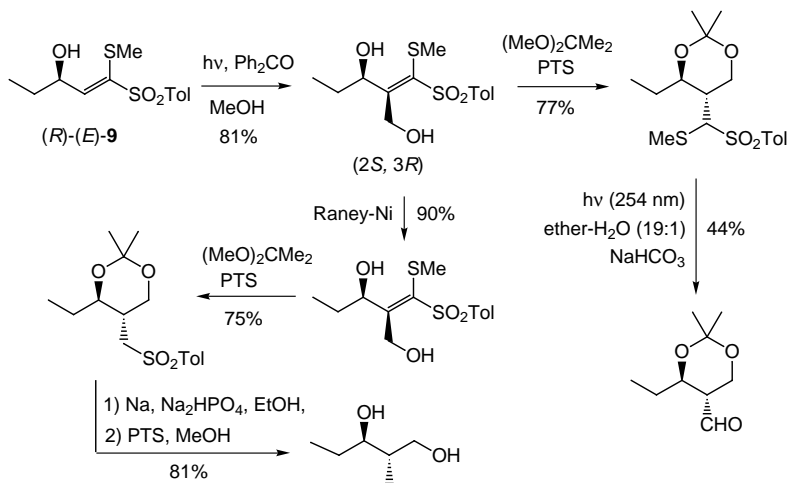


例えば,6をエーテルやアルコールに溶かし,ベンゾフェノン存在下で光照射すると付加体が得られる¹³⁾。THFを用いた例を式10に示すが,6とのラジカル付加反応は高収率で進行する。これは,励起三重項ベンゾフェノンがTHFの α 位水素を引き抜き,生じたラジカルが6に付加したものである。付加体は官能基変換でケトンなどに導くことができ,THFの α 位の官能基化が可能となった。



式 10

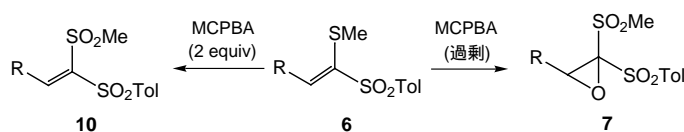
この反応を水酸基が置換したケテンジチオアセタール *S,S*-ジオキシド類 (9) に適用すると,ラジカル反応としては高い不斉誘導を伴って付加反応が起こる¹⁴⁾。これら水酸基が置換したケテンジチオアセタールは,リパーゼPSにより光学的にほぼ純粋なエナンチオマーを得ることができ,この不斉誘導反応を利用して光学活性化合物を合成できる^{15, 16)}。



式 11

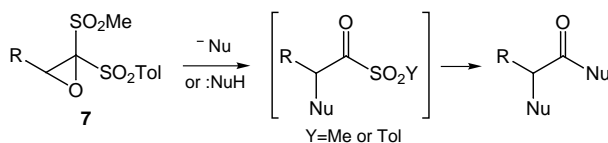
2. 2. ケテンジチオアセタール *S,S,S',S'*-テトラオキシドと機能性物質の開発

ケテンジチオアセタール *S,S*-ジオキシド (6) を 2 当量のメタクロロ過安息香酸 (MCPBA) で酸化すると、テトラオキシド体 (10) が生成する。過剰量の MCPBA を用いると、反応はさらに進行してエポキシド (7) となる。これは、テトラオキシド体 (10) の求電子性が強く、MCPBA の求核的酸化を受けるためである。



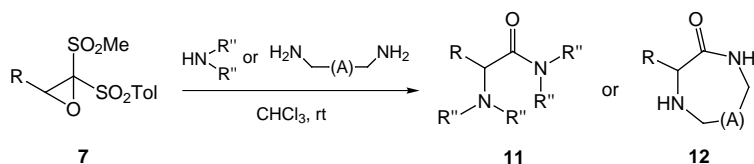
式 12

このエポキシドの反応は、各種求核反応剤と次のような反応を起こすと予想した。



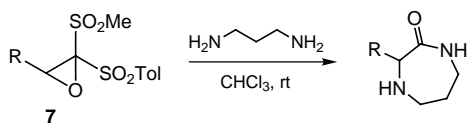
式 13

実際に各種求核剤との反応を試みた結果、アミンと円滑に反応が進行し、 α -アミノ酸のアミド誘導体 (11) が得られることを見出した。1, ω -ジアミノアルカンを用いて室温で反応を行ったところ、環状生成物 (12) が高い収率で生成した¹⁷⁾。

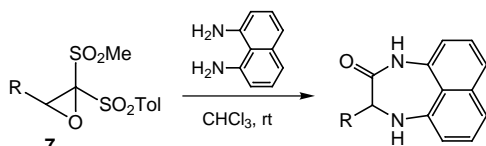


式 14

六員環はもちろんのこと、七員環や八員環生成物が収率良く生成することは興味深い。この一連の反応を用いると、各種の α -アミノ酸のアミド誘導体が穏和な条件で容易に得られることから、アミノ酸誘導体の新しい合成法として今後の発展が期待される。七員環の α -アミノアミド誘導体の合成例を式 15 に示す。

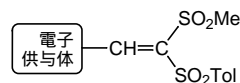


| R | diamine (mol-equiv.) | 時間 (h) | 収率 (%) |
|----|----------------------|--------|--------|
| Et | 2.4 | 21 | 92 |
| Ph | 3.6 | 24 | 96 |



| R | diamine (mol-equiv.) | 時間 (h) | 収率 (%) |
|----|----------------------|--------|--------|
| Et | 2.4 | 5 | 95 |
| Ph | 1.2 | 10 | 78 |

式 15



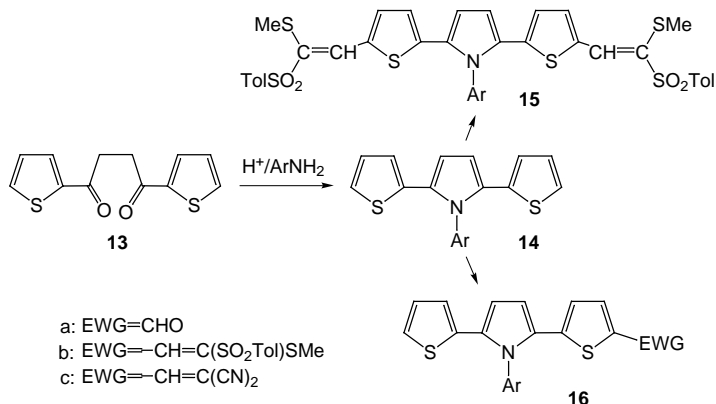
二次非線形光学材料

式 16

さて、前述のテトラオキシド体 (10) は、強力な電子求引性基であるトリルスルホニル基が同一炭素に結合した二重結合であり、大きな電子受容能を示すことが期待される。そこで、 π 電子供与系との組合せによる機能材料の開発へ展開することを研究し、二次非線形光学材料の電子受容体としての有効性を立証した¹⁸⁾。

3. 新しい π 供与系の創製と機能材料開発

前項で述べた π 電子供与体として、テルチオフェンなどのオリゴチオフェンがよく用いられるが、このテルチオフェンを π 電子供与系として用いた機能材料は有機溶媒に溶けにくく、合成あるいは物性測定に支障を来すことが多い。そこで、テルチオフェンに代る新しい π 電子系 (14) を分子設計した。1-アリール-2,5-ジ(チエニル)ピロールである¹⁹⁾。



- a: EWG=CHO
- b: EWG=CH=C(SO₂Tol)SMe
- c: EWG=CH=C(CN)₂

式 17

中央のピロールのN上にアリール基を配置したのは、ピロールは一般に酸や酸化に弱いことが知られており、このアリール基導入によってこれらの性質が改善されると考えたためである。さらに、このアリール基に種々の置換基の導入が可能であり、溶解性の向上はもとより、多彩な性質を付与できることが期待される。この π 電子系の両サイドにケテンジチオアセタール S,S -ジオキシド部位を導入したところ、有機溶媒に易溶となったほか、優れた三次非線形成を示すことが明らかとなった²⁰⁾。

このような研究の途上、1-アリール-2,5-ジ(2-チエニル)ピロールの末端置換基(EWG)にホルミル基を導入した化合物(16a)が強い蛍光発光を示すことを見出した。このものを有機EL素子の発光層ドーパ剤に用いることで、高効率、高輝度のEL発光を実現できた。とくに、EWG基がケテンジチオアセタール S,S -ジオキシドの場合(16b)には、黄色～橙黄色の発光(～550 nm)で、高い最高輝度と電流効率を示した²¹⁾。さらに、2,2-ジシアノエチル基をEWG基として利用すると、発光色を長波長化でき、かつ耐久性を向上できることがわかった。この素子を定電流(10 mA)で駆動すると、輝度が初めは上昇し、その後はそれほど低下しないという特異な現象が見られた。これは、前述のEWG基がホルミル基やケテンジチオアセタール S,S -ジオキシドでは輝度が急激に低下するのとは好対照で、EL素子の長寿命化に新たな指針となる。

4. 金属原子類似有機分子の創製

一般式(17)で示される化合物群は、対応する1-アリール-2,5-ジ(2-チエニル)ピロールとテトラシアノエチレンとをDMF中で反応させることによって容易に得られる²²⁾。

この17は通常の有機溶媒に溶けるが、少し濃縮すると金属光沢結晶が容易に析出する。置換基Yの種類によって、金属光沢は金色であったり、ブロンズ色に近くなったりする。たとえば、メチル基やプロピル基、フッ素、塩素あるいは臭素原子では金色結晶が形成される。また、ブチル基以上の長鎖アルキル基ではブロンズ色結晶となる。置換基Yがそれ程大きくない場合に金色結晶が得られる。ここに得られた金色結晶は極めて安定で、空气中室温で5年以上放置しても変化は全く認められない。紫外光を照射してもピクともしない。代表的な結晶の写真を図3に示した。

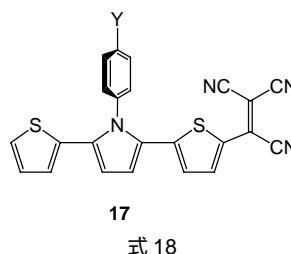


図3 代表的な結晶の写真 (a) 17 (Y=*n*-Pr), (b) 17 (Y=F), (c) 17 (Y=C₁₄H₂₉) / アセトン

これら金色結晶を与える化合物は、金と同様に真空蒸着が可能で、微結晶が配列した薄膜(図4)を与える。化合物(17)の固体反射-吸収スペクトル(図5)は、溶液中での紫外可視光吸収スペクトル(THF中で λ_{\max} 600-620 nm)とは異なり、近赤外領域に及ぶ吸収(反射)を示し、バンドギャップは1.4 eV以下となっている。興味深いことに可視光領域を見ると、500 nmより短波長側でさらに強い吸収(反射がない)領域が存在し、金属反射をともなって金色となる。これらからも結晶中で分子同士の π 電子系が強く相互作用できることが示唆される。

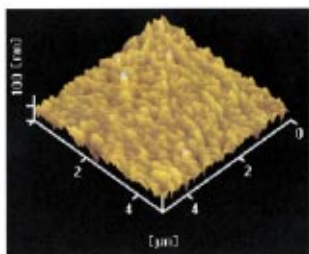


図4 17 (Y=F)の真空蒸着膜

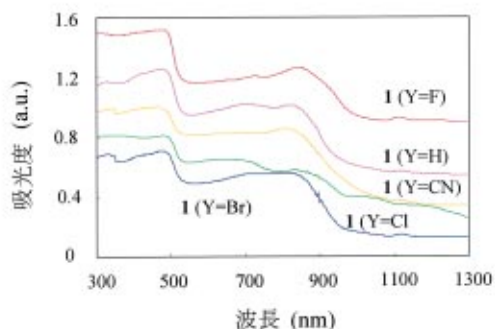


図5 代表的な金色結晶の固体拡散反射吸収スペクトル

結晶中での相互作用がどのようなもので、また何故金色になるのか。それらは、結晶中における分子の配列から理解できる。金色結晶の代表的な構造を図6に示したが、金色結晶ではいずれも層構造をしており、各層はほぼ完全な平面である。その平面内で数多くの点で相互作用が可能な構造となっており、 p 軌道が分子間で接近する。

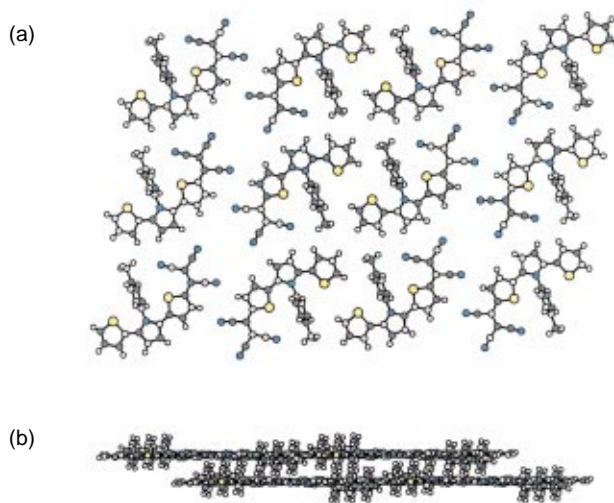


図6 17 (Y=Me)の金色結晶構造 (a)平面図, (b)側面図

2個のp軌道が分子間相互作用の可能な位置に近づく駆動力は、シアノ基素とチオフェン環やピロール環の水素がいわゆる水素結合によるものと考えられる(図7)。

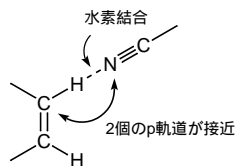


図7 p軌道間の相互作用

一方、ブロンズ色を呈する結晶構造の特徴は、図7に示す相互作用で分子が横方向に配列するが、その配列がリボンを形成していることである。金色結晶の平面層構造とは違い、多点の相互作用は存在しない。その一例を図8に示した。*p*-テトラデシル体のアセトン包接結晶の構造を示しているが、トリシアノエチニル基とチオフェン環とが分子間で相互作用してリボンを形成、そのリボンが積層して結晶となっている。したがって、金色結晶に比べると、ブロンズ結晶では分子間相互作用が弱いと言える²³⁾。

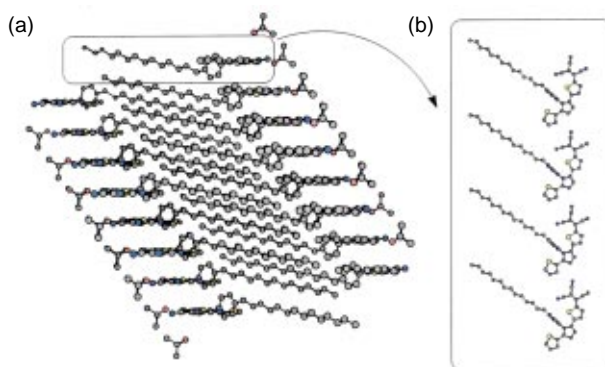
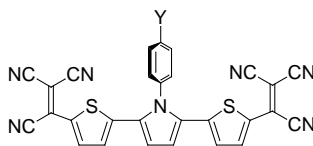


図8 17 (Y=n-C₁₄H₂₉) / アセトンの結晶構造 (a) 側面図, (b) 積層リボンの一つ

分子間相互作用がより多くなるように分子設計した化合物(18)は、予想通りに高融点で難溶性の金色光沢結晶を与える。Yが*p*-シアノ基では、低分子化合物としては極めて高い融点394を示したことは、特筆に価する。結晶構造からも分子間力の強さが確認できた²⁴⁾。



18

式 19

一般式(17)の化合物で、Yがメトキシ基やメチルチオ基では橙色から赤紫色の金属光沢結晶が得られる(図9a)。赤紫色金属光沢を呈する結晶では、ブロンズ色結晶と同様に分子はリボン状に配列する(図9b)が、そのリボンは少し波打っており、p軌道の分子間相互作用がさらに弱くなっている(図9c)²⁵⁾。

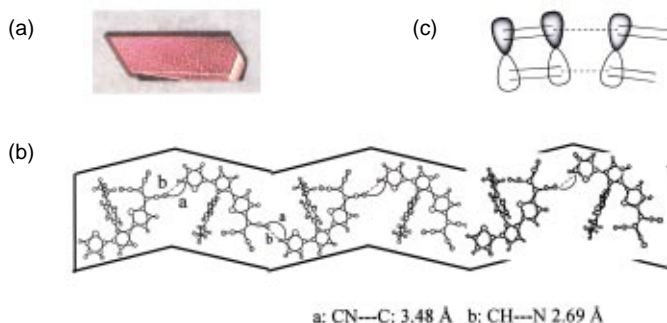


図9 17 (Y=OCH₃)の結晶構造 波打つリボン状配列

以上の事実により、 π 分子のp軌道の分子間相互作用が大きかつその相互作用が多点になると金色を、 π 分子がリボン状に配列して相互作用点が少なくなるとブロンズ色を、またその相互作用が小さくなると橙色や赤紫色を、その結晶が発現することが分かった。さらに、チオフェン環の一つをフラン環に替えた化合物(19)では緑色金属光沢結晶が得られる(図10)ことも見出している。

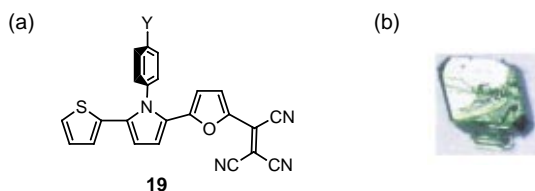


図10 緑色金属光沢結晶：19 (Y=OCH₃)

このように、金属の金属光沢は金、銀、銅の三つの色であるが、有機化合物による金属色では金属反射を発現しながら、色をいろいろと変化させることができることが分かってきた。硫黄官能基を用いる有機合成の研究が発展を遂げ、この新しい金属色の有機化学が始まった。今後を期待しつつ、更に研究を展開している。

参考文献

- 1) G. Tsuchihashi, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 1726.
- 2) K. Ogura, G. Tsuchihashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1689.
- 3) K. Ogura, G. Tsuchihashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2203.
- 4) D. T. Gibson, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1819.
- 5) K. Ogura, N. Yahata, J. Watanabe, K. Takahashi, H. Iida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3543.

- 6) "Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis", vol. 4, pp. 2584-2586 (Wiley, 1995).
- 7) "Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis", vol. 5, pp. 3589-3591 (Wiley, 1995).
- 8) K. Ogura, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3151-3154.
- 9) K. Ogura and G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1383-1386; K. Ogura, Y. Ito and G. Tsuchihashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2013.
- 10) K. Ogura, K. Ohtsuki, M. Nakamura, N. Yahata, K. Takahashi, H. Iida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2455.
- 11) K. Ogura, K. Ohtsuki, K. Takahashi, H. Iida, *Chem. Lett.* **1986**, 1597.
- 12) K. Ogura, N. Sumitani, A. Kayano, H. Iguchi, M. Fujita, *Chem. Lett.* **1992**, 1487.
- 13) K. Ogura, A. Yanagisawa, T. Fujino, K. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5387.
- 14) K. Ogura, A. Kayano, N. Sumitani, M. Akazome and M. Fujita, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1106-1107.
- 15) A. Kayano, M. Akazome, M. Fujita, K. Ogura, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12101.
- 16) K. Ogura, T. Arai, A. Kayano, M. Akazome, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 153-154, 391.
- 17) S. Matsumoto, M. Ishii, K. Kimura, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1897.
- 18) Y. Sugiyama, Y. Suzuki, S. Mitamura, Y. Kawamoto, M. Fujita, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 3346.
- 19) K. Ogura, H. Yanai, M. Miokawa, M. Akazome, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8887.
- 20) K. Ogura, M. Miokawa, M. Fujita, H. Ashidaka, A. Mito, *Nonlinear Optics* **1995**, 13, 253.
- 21) H. Yanai, D. Yoshizawa, S. Tanaka, T. Fukuda, M. Akazome, K. Ogura, *Chemistry Lett.* **2000**, 238.
- 22) K. Ogura, R. Zhao, H. Yanai, K. Maeda, R. Tozawa, S. Matsumoto, M. Akazome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2359.
- 23) R. Zhao, S. Matsumoto, M. Akazome, K. Ogura, *Tetrahedron* **2002**, 58, 10233.
- 24) K. Ogura, R. Zhao, M. Jiang, M. Akazome, S. Matsumoto, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3595.
- 25) R. Zhao, M. Akazome, S. Matsumoto, K. Ogura, *Tetrahedron* **2002**, 58, 10225.

(Received Oct. 2005)

執筆者紹介

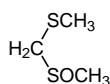
小倉 克之 (Katsuyuki Ogura) 千葉大学 工学部 共生応用化学科 教授

[ご経歴] 1965年 京都大学工学部合成化学科卒業, 1970年 同大学院博士課程修了。工学博士。1970年4月(財)相模中央化学研究所研究員~主任研究員。1978年6月千葉大学工学部助教授, 1987年4月より現職。

1975年日本化学会進歩賞「硫黄の特性を活用した有機合成反応の開発」, 2003年日本化学会BCSJ賞受賞。

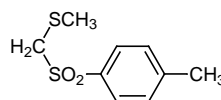
[ご専門] 有機合成化学, 有機硫黄化学, 有機光化学, 分子認識化学, 機能材料科学

TCI 関連製品



FAMSO

Methyl Methylthiomethyl Sulfoxide
25g 20,800円 5g 7,050円 [M0805]



MT-sulfone

Methylthiomethyl p-Tolyl Sulfone
25g 16,400円 [M0875]