

《様式B》

研究テーマ	「有機硫黄化合物を利用する新規可視光応答型分子変換法の開発と機能性材料への応用」		
研究責任者	所属機関名	静岡大学 工学部化学バイオ工学科	
	官職又は役職	准教授	
	氏名	仙石 哲也	
	メールアドレス	sengoku.tetsuya@shizuoka.ac.jp	
共同研究者	所属機関名	静岡大学 工学部化学バイオ工学科	
	官職又は役職	教授	
	氏名	依田 秀実, 高橋 雅樹	

(平成 29 年度募集) 第 30 回 助成研究 完了報告書

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要

カルボニル基の α 位にスルフィドを導入したオキシインドール誘導体の可視光酸化還元触媒共存下での二量化反応について調査した。触媒に $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ や Eosin Y を用い青色 LED 光照射下、大気中反応を試みることで、効率的に目的の二量体を与えることが明らかとなった。次いで、本二量化反応の基質汎用性について調査したところ、環状イミドや鎖状カルボニル化合物 (エステル、アミド、およびケトンのカルボニル基) の α 位にフェニルチオ基を導入した化合物では、いずれも目的の二量体を与えることはなかった。このことから、先の二量化反応は硫黄官能基だけでなく基質構造の寄与も大きいことが判明した。

硫黄官能基の脱硫置換反応を利用する新しい炭素-炭素結合形成の検討においては、*p*-メトキシベンジルフエニルスルフィドを基質とした場合、可視光酸化還元触媒反応条件下では酸化反応が進行して生成したスルホン体や脱硫に伴って酸素または水が付加したアルデヒドが主として生成し、炭素求核剤との連結反応は進行しなかった。一方、スルフィドを酸化して得たスルホンに対して可視光酸化還元触媒反応を試みたところ、*fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ を触媒とし、アルキルジヒドロピリジンをアルキル化剤とすることで、スルホンの脱離とともにアルキル化が進行した生成物を 27%の収率にて得ることに成功した。また、本反応基質のサイクリックボルタンメトリー測定の結果より、その還元電位は励起イリジウム種のものより小さかったことから、イリジウム触媒がアルキルジヒドロピリジンを酸化して生じる 2 価イリジウム種からの電子供与を経由することが明らかとなった。

以上の検討より、有機硫黄化合物を利用する新規可視光応答型分子変換法を実現する礎となる 2 つの鍵反応を見出すことに成功した。二量化反応については基質汎用性の課題が

残されているものの、硫黄官能基のスクリーニング等、今後の調査により十分解決可能であると考えている。また、脱硫アルキル化反応においては、オキシインドール誘導体を基質とした際もアルキル化生成物を与えている。この結果は、先の二量化生成物に対する反応も可能であることを示唆している。これにより得られる生成物は、*folicanthine* や *ditryptophenaline* に代表されるビスヘキサピロロインドールアルカロイドと類似の骨格を有することから、新規な抗菌薬の開発への応用も期待できる。

2. 実施内容および成果の説明

スルホンに代表される有機硫黄化合物上の硫黄官能基は強い電子求引性をもつほか、硫黄原子の 3d 軌道が隣接する炭素の 2p 軌道と重なりあうことで 3d 軌道共鳴効果を示すことが知られている。この効果により、硫黄官能基の隣接する炭素原子にはカルバニオンを容易に発生させることができ、これを利用した炭素-炭素結合の形成反応が数多く報告されている。しかしながら、その反応生成物には補助基として利用された硫黄官能基が残存するため、最終的にこれを除去する必要がある。硫黄官能基の除去には、還元や酸化だけでなく、炭素官能基への置換も報告されているが、これらの反応の多くは化学量論量の金属試薬を用いる必要がある。本研究では、有機硫黄化合物の上記特徴を利用する環境調和な合成手法による有用分子供給法の開発を目指し、強力な還元剤の発生や水素原子移動を可能とする光酸化還元触媒による分子変換について検討した。

本研究を開始するにあたり、カルボニル基の α 位にスルフィドを導入したオキシインドール誘導体が可視光酸化還元触媒共存下、青色 LED を照射することで二量化する知見を得ていた。そこで、まず、本反応の詳細について調査した。触媒として $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ や Eosin Y を基質に対して 10 mol % 用い、460 nm の青色 LED 光照射下、大気中反応を試みると目的の反応が効率よく進行した。これに対し、触媒無添加条件や LED 光非照射下、またはアルゴン雰囲気下で反応を行った場合は、ほとんど二量化生成物が得られなかった。これらの結果から、本反応は酸素分子が系中で光と触媒により活性化されて生じる酸素ラジカルによって進行していることが示唆された (図 1)。

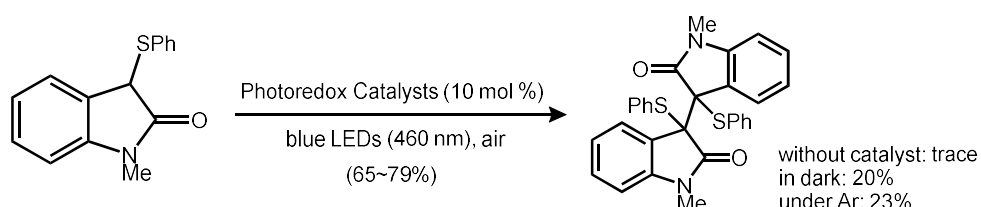


図 1. フェニルチオ基を有するオキシインドール誘導体の可視光応答型二量化反応

上記結果をうけ、更なる反応の効率化を目的に上記基質のフェニルチオ基をベンゾチアゾールチオールで代替することを試みた。しかしながら生成物が不安定であったため、単離できなかった。また、*N*-メチルスクシンイミドのカルボニル基の α 位にフェニルチオ基を導入した化合物を調製し、先と同様の条件下にて反応を試みたものの、目的の二量化生成物は全く得られなかった。また、フェニル酢酸メチルやそのアミド誘導体、アセトフェノンに対しフェニルチオ基を導入した鎖状のスルフィド体も同様に調製し、反応を試みたが、いずれの場合もスルフィドの酸化によりスルホンやスルホキシドが生成するだけで、二量化反応は進行しなかった。さらに、酸化反応の影響を受けないスルホンを経験した基質とした場合においても、反応は進行しなかったことから、先の二量化反応は硫黄官能基だけでなく基質構造の寄与も大きく、本反応の基質汎用性の獲得には、硫黄官能基を更に改良する必要があることが明らかとなった (図2)。

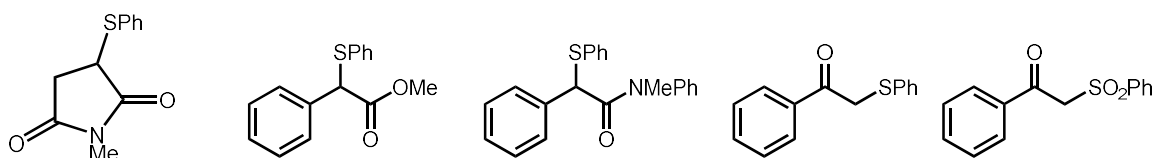


図2. 可視光応答型二量化反応の基質検討例

前述の反応開発と並行して、二量化生成物に残存するスルフィド基を利用する新しい炭素-炭素結合形成を実現するため、脱硫を伴う置換反応も検討した。二量化生成物に対する直接的な検討は生成物の複雑化を招く懸念があったことから、まずは単純な基質に対する反応を調査した。*p*-メトキシベンジルフェニルスルフィドとマロン酸ジエチルやアセト酢酸エチルなどの求核試薬の当量混合物を可視光酸化還元触媒共存下、青色 LED を照射して攪拌したところ、スルフィドが酸化されて生じたスルホキシドや脱硫後に酸素または水が付加して精製したと考えられる *p*-アニスアルデヒドが主生成物として得られるのみであった (図3)。

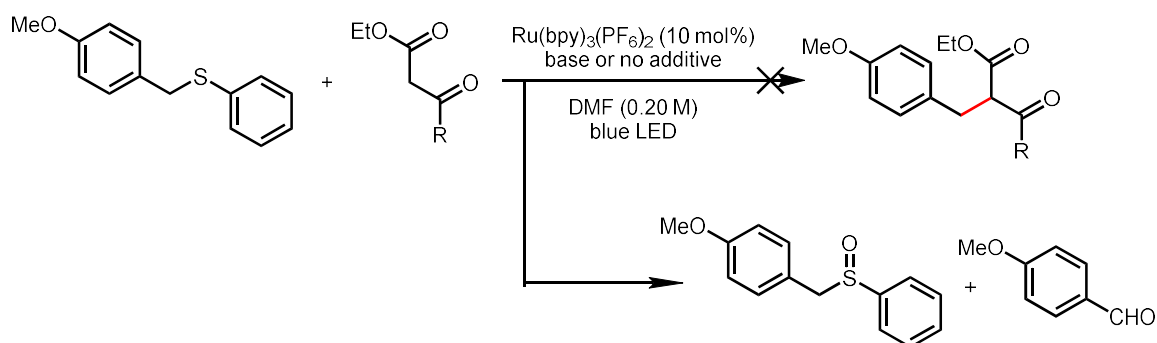


図3. *p*-メトキシベンジルフェニルスルフィドに対する可視光応答型脱硫-置換反応の検討

そこで、基質の酸化を回避する目的で、スルホンを用いた可視光酸化還元触媒反応を検討した。上記基質を酸化して得られる *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンに対し、アルキルジヒドロピリジンをアルキル化剤として添加し、*fac*-Ir(ppy)₃ 共存下、青色 LED を照射して反応させたところ、触媒量がわずか 1 mol % であっても原料は 12 時間で完全に消失し、新たな生成物が複数得られた。これらをシリカゲルクロマトグラフィーにて単離し、構造を確認したところ、スルホンの脱離とともにアルキル化が進行した生成物が 27% の収率にて得られていることが明らかとなった (図 4)。

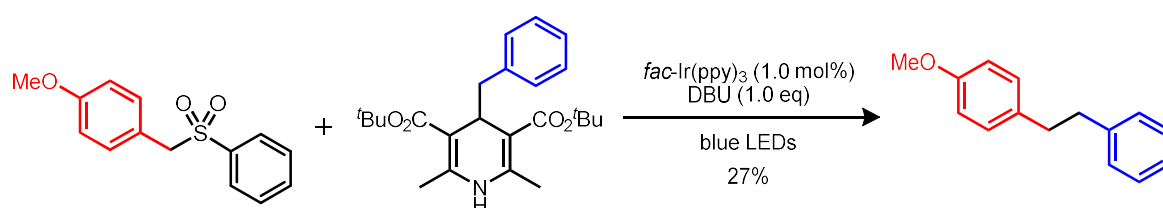


図 4. *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンに対する可視光応答型脱硫-置換反応

本反応の効率化を視野に入れ、その機構についても調査を行った。最近報告された Li らの反応¹を参考にするると、本反応における炭素-硫黄結合の切断は、光励起された 3 価イリジウム触媒からスルホン基質への電子の供与ではなく、イリジウム触媒がアルキルジヒドロピリジンを酸化して生じる 2 価イリジウム種からの電子供与によるものであることが予想された。そこで、基質の酸化還元電位を測定したところ、*p*-メトキシベンジルフェニルスルホンにおいて、-1.79V (vs. SCE)の値が得られた。この数値は励起イリジウム種の還元電位 ($E_{\text{red}} = -1.73 \text{ V vs SCE}$)²より小さいことから、電子供与が円滑には進行しない。これにより、2 価イリジウム種からの電子供与が有機硫黄化合物の活性化に関わっていることが明らかとなった (図 5)。

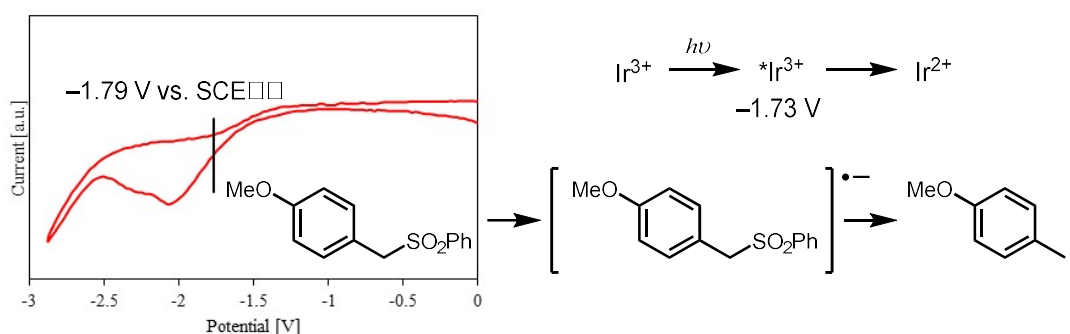


図 5. *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンのサイクリックボルタンメトリー測定結果

さらに、脱硫-アルキル化反応条件を単量体のオキシインドール誘導体に対しても適用した。反応は *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンの場合と同様に進行し、アルキル化生成

物を 29%で与えた。この結果は、二量体への適用も可能であることを示唆しており、これにより得られる生成物は、folicanthine や ditryptophenaline に代表されるビスヘキサピロロインドールアルカロイドのアナログ合成に利用できると予想されることから、本研究成果の新しい抗菌薬の開発への応用も期待できる。

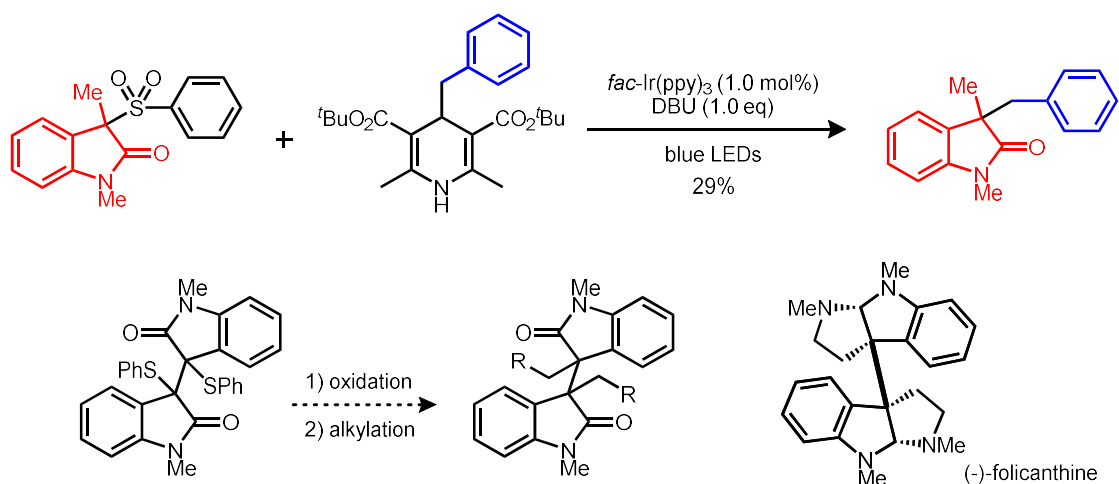


図 4. *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンに対する可視光応答型脱硫-置換反応

以上の検討より、有機硫黄化合物を利用する新規可視光応答型分子変換法を実現する礎となる2つの鍵反応を見出すことに成功した。

参考文献

- 1) (a) Chen, W.; Liu, Z.; Tian, J.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12312; (c) Gu, F.; Huang, W.; Liu, X.; Chen, W.; Cheng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 925.
- 2) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.