

岐阜大学工学部・准教授 芝原 文利氏
Fumitoshi Shibahara



(業績)「炭素-硫黄・炭素-水素結合選択的活性化による
多置換複素環化合物合成法の開発」

多置換複素環は、医薬品や機能性材料などのファインケミカルで実用化されている多くの化合物に含まれており、これらの簡便な構築法の開発は有機合成上一分野をなす重要な課題である。芝原氏は特に炭素-硫黄結合の酸化的な活性化、および窒素系二座配位子を持つパラジウムによる炭素-水素結合の選択的な活性化を鍵反応とし、多置換複素環構築法として有用な手法を様々開発してきた。以下にその業績の概要を述べる。

1. チオカルボニル基の酸化的活性化をともなう分子内環化反応: 単体硫黄の着脱反応を経る多様な分子構築

有機硫黄化合物は多彩な反応性を示し、実用的な合成反応も多数知られている。しかしこの中で硫黄を含む官能基が脱離する多くの反応では、硫化水素やチオールなど強い臭いを持つ化学種が発生してしまうことが問題であり、これらを回避する手法が求められてきた。同氏はこの問題に対して、単体硫黄が低原子価硫黄の中では例外的に無臭で低毒性であり取扱いが容易である点に注目した。すなわち、有機硫黄化合物を合成・変換する際に取扱う硫黄種を単体硫黄に置き換えることができれば、取扱い上の問題が大幅に改善できると期待した。

同氏は、まず有機硫黄化合物、特にチオカルボニル化合物上の硫黄原子を酸化的に活性化し、0 価の単体硫黄が脱離する置換反応をめざした。その結果、銅触媒存在下、チオカルボニル化合物に酸素を作用させると、期待した形式の反応が進行し、単体硫黄の脱離をともなう硫黄と酸素の交換反応が迅速に進行することを見つけた。この条件を分子内に求核性置換基を持つ基質に適用すると、分子内環化が進行して対応する複素環化合物が得られた。この際、チオカルボニル化合物の特徴的な反応性の一つである、二級の *N*-ベンジルチオアミドと 2 当量のブチルリチウムの反応によって生じるチオアミドジアニオン種と求電子剤の反応により、この反応の基質になる多様な化合物が得られるため、この手法の組み合わせにより幅広い含窒素複素環を得ることができている。

一方、これら反応に用いる、チオカルボニル化合物の新しい合成法も開発した。一般的なチオカルボニル化合物合成は、対応するカルボニル化合物に対し、-2 価の硫黄種を作用させる方法がとられるが、この手法は硫化剤の安定性、臭い、毒性の面で取扱いが敬遠されがちであった。

これに対し同氏は、ヒドロクロシランを形式還元剤とする系中での単体硫黄の還元的活性化により、対応する硫化反応が進行することを明らかにした。さらに同様の発想で、銅触媒存在下における酸素酸化による酸化的活性化で、単体硫黄を用いる芳香族化合物への求電子置換型の硫黄導入反応も達成している。すなわち同氏は酸化・還元的な活性化により、単体硫黄を脱離基、求核剤、求電子剤いずれとしても活用可能であることを明らかにし、さらにこの反応性を利用すれば、単体硫黄の着脱により、有機硫黄化合物の特徴的な反応性を利用する、新たな合成手法が展開可能であることを示した。

2. 窒素系二座配位子を持つパラジウム触媒による炭素-水素結合直接官能基導入法

一方、同氏は前項の手法で得られた複素環化合物に対しさらに官能基を導入するために、炭素-水素結合直接官能基化反応に注目した。この際、窒素系二座配位子を持つパラジウム触媒が 5 員環芳香族複素環化合物の炭素-水素結合直接アリール化反応に対して極めて高い活性を示すことを世界に先駆けて明らかにした。またこの触媒系は従来のホスフィンを配位子として用いる系と比べて、①添加剤を用いることなく広い基質適用範囲を持つ、②ハロゲン化した複素環に対しても炭素-水素結合が優先して反応する、③酸化的な反応でも広い基質適用範囲を持つなどの特徴が示された。同氏はこれらの特徴を駆使した多様な多置換複素環化合物合成を展開し、例えば Tie2-チロシキナーゼ阻害剤の世界最短合成にも成功している。

以上のように芝原氏は、単体硫黄および有機硫黄化合物、ならびに窒素系二座配位子を持つパラジウム触媒の特性を巧みに利用し、実用的な多置換複素環構築法を開発してきた。これらの研究業績は国内外から高い評価を受けており、有機合成化学協会奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成 11 年 3 月 京都大学大学院工学研究科
修士課程修了
平成 15 年 3 月 博士(工学)京都大学
現在 岐阜大学工学部 准教授