

令和元年6月18日現在

機関番号：23803

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15101

研究課題名(和文) 一酸化硫黄等価体を用いる触媒的スルフィニル化合物合成反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic synthetic reactions of sulfinyl compounds using sulfur monoxide surrogates

研究代表者

眞鍋 敬 (Manabe, Kei)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：00251439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、一酸化硫黄(SO)等価体を用いる遷移金属触媒反応という未開拓の領域に挑戦し、スルフィニル化合物の新規合成法の開発を目的として研究を行った。その結果、ピロ亜硫酸カリウムをSO等価体として用い、アミノ基を求核剤とするヨードアレーン類からのパラジウム触媒的環状スルフィンアミド合成法を確立した。またその反応機構を概ね解明することができた。さらに上記検討の過程で、ヨードベンゼン類ならびにプロモベンゼン類のスルホニル化を伴う対称スルホン合成反応を見出した。生成物はスルフィニル化合物ではなくスルホニル化合物であるが、本反応はスルホン合成の新手法となりうるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スルフィニル基は、スルフィンアミドやスルホキシドに含まれ、医薬品等の有用化合物において重要な官能基となりうる。しかしその合成法の研究例は少なく、官能基許容性に優れた新規合成法の開発が必要である。本研究では、取り扱い容易な無機塩であるピロ亜硫酸カリウムをSO等価体として用いることにより、スルフィニル基を化合物に簡便に導入する手法の開発を目指して研究を行った。その結果、これまでに例のない合成反応を開発することができ、今後の本領域の発展に寄与することができる成果を得た。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the development of transition-metal-catalyzed reactions for sulfinyl compound synthesis using sulfur monoxide (SO) surrogates.

During the investigation, we have developed the palladium-catalyzed synthetic reactions of cyclic sulfinamides from iodoarenes bearing an amino group as a nucleophilic moiety using potassium metabisulfite as the SO surrogate. The mechanism of the reactions has also been revealed. We have also developed a synthetic method of symmetrical sulfones from iodoarenes or bromoarenes. While the products of this method are sulfonyl compounds, not sulfinyl compounds, it will be a new tool to synthesize various sulfones.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機反応学 触媒反応 合成反応 パラジウム触媒 含硫黄化合物 スルフィンアミド スルフィニル基 スルホン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品等の有用化合物に頻出する官能基の効率的合成法の開発は、合成化学者が実現すべき重要な課題である。スルフィニル基 (S=O) は、スルフィンアミドやスルホキシドに含まれ、カルボニル基のバイオイソスターとしても機能しうる重要な官能基である。特にスルフィンアミドは、アミドやスルホンアミドに似た構造を有しており、有用な部分構造となる可能性を秘めている。しかし、その合成法の研究例は少ない。スルフィンアミドの効率的合成を実現するためには、官能基許容性に優れた新規合成法の開発が必要である。

スルフィンアミドの合成法のほとんどの例は、脱離基をもつスルフィニル化合物 (スルフィン酸クロリド等) とアミンとの反応に限られている。一方申請者は、一酸化炭素 (CO) と遷移金属触媒を用いるアミド合成法から着想を得て、一酸化硫黄 (SO) を用いる反応を考案した。しかし、SO 自体は極めて短寿命の不安定物質であるため、反応に使用することはできない。そこで、合成化学的に SO と同等な化合物を SO 等価体として使用する手法を計画した。更に、同様な概念に基づき、SO 等価体を用いるスルホキシド合成法も計画した。

### 2. 研究の目的

スルフィニル基 (S=O) は、スルフィンアミドやスルホキシドに含まれ、医薬品等の有用化合物において重要な官能基となりうる。しかしその合成法の研究例は少なく、官能基許容性に優れた新規合成法の開発が必要である。本研究では、一酸化硫黄 (SO) 等価体を用いる遷移金属触媒反応という未開拓の領域に挑戦し、スルフィニル化合物の新規合成法の開発を目的として研究を行った。本合成法が開発されれば、スルフィニル化合物の新しい合成ルートを提供でき、創薬をはじめとする化学合成の現場で汎用されると期待できる。更に、SO 等価体の触媒反応化学という、合成化学の新領域を切り拓くことができる。

### 3. 研究の方法

以下の計画に基づき研究を行った。

環状スルフィンアミド合成反応の検討。予備的検討で得られた結果に基づき、反応条件を検討し、より有効な合成法へと改良を加えた。

鎖状スルフィンアミドや、各種のラクタム及びスルタムのアナログ等の他の化合物合成への展開。有機ハロゲン化合物とアミンを用い、分子間反応による鎖状スルフィンアミド合成を試みた、また種々の基質を用い、上記合成法の適用範囲拡大を試みた。

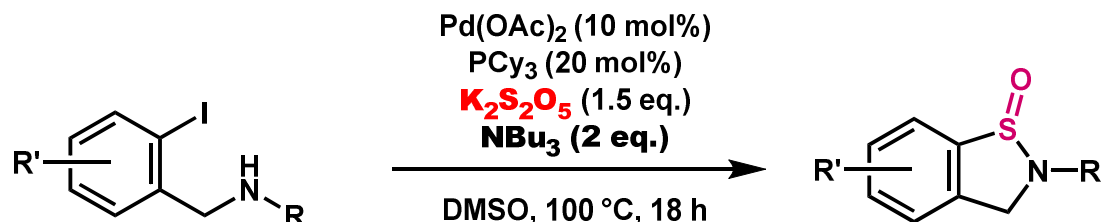
反応機構の解明研究。上記スルフィンアミド合成反応の反応機構がほとんど未知であるため、その解明を目指した。特に、通常 SO<sub>2</sub> 等価体と考えられるピロ亜硫酸塩が、どのように SO 等価体として機能するのかを明らかにする検討を行った。

スルフィニル化を伴うカップリング反応によるスルホキシド合成反応の検討。上記反応をさらに発展させ、SO 等価体と2つの有機分子とから各種スルホキシド化合物を合成する反応の開発を検討した。

本研究は、代表者である眞鍋が、触媒反応の設計、反応検討計画、研究の統括を担当し、分担者の小西が、上記計画の実験の実施、結果の解析を担当した。さらにこれらの研究には、研究代表者の研究室に配属する大学院生1名および学部学生1名が研究協力者として、上記実験の実施に協力した。

### 4. 研究成果

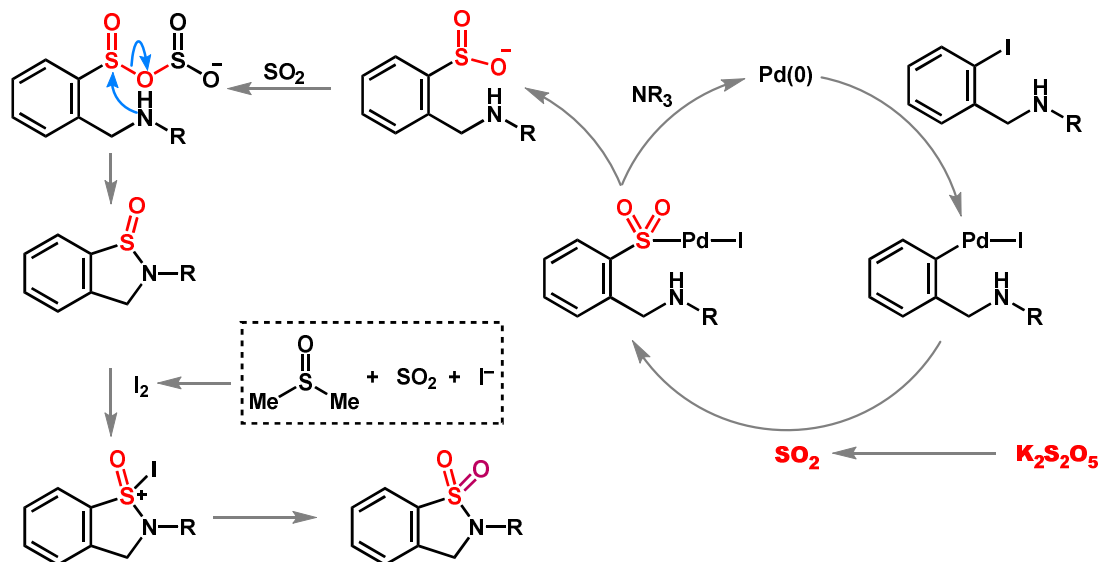
上記 については、ピロ亜硫酸カリウムを SO 等価体として用い、アミノ基を求核剤とするヨードアレーン類からのパラジウム触媒的環状スルフィンアミド合成法を確立することができた (下図)。また、本反応に用いる塩基の当量を1当量以下にすると、スルフィンアミドが系内で酸化されてスルホンアミドに変換されるという現象も見出した。これらの研究成果は、Organic Letters 誌に掲載された。



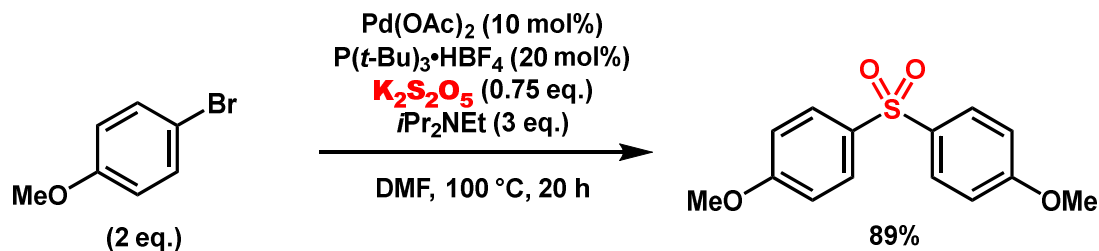
上記 については、各種の化合物合成に のスルフィンアミド合成反応を適用させる試みを行ったものの、基質適用範囲の拡大には至らなかった。これまでのところ、本反応の適用範囲は、ベンゼン環と縮合した五員環スルフィンアミドの合成にとどまっている。六員環スルフィンアミド体も合成可能であるが、低収率でしか生成物を与えなかった。今後のさらなる検討を要する。

上記 については、 のスルフィンアミド合成反応の想定中間体であるアミノスルフィン酸を別途合成し、反応条件下にスルフィンアミドを生成するかを検討した。その結果、スルフィンアミドの生成を、スルフィニル基源として用いているピロ亜硫酸カリウムが加速しているこ

とが明らかとなった(下図)。これは、ピロ亜硫酸カリウムから系内で生成した二酸化硫黄が、スルフィン酸と混合酸無水物を形成するためである、と考えている。このような、二酸化硫黄による酸素官能基の活性化は、さらなる展開が可能であると考えられる現象であり、興味深い。さらに、塩基の当量が1当量以下である場合にスルホンアミドが生成する機構についても、溶媒である DMSO とヨウ化物イオンとが関与する機構であることを強く示唆する実験結果が得られた。



上記 については、スルフィニル化を伴うカップリング反応によるスルホキシド合成反応の開発には至らなかった。しかし検討の過程で、ヨードベンゼン類ならびにプロモベンゼン類のスルホニル化を伴う対称スルホン合成反応を見出すことができた(下図)。生成物はスルフィニル化合物ではなくスルホニル化合物であるが、本反応はスルホン合成の新手法となりうるものである。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

- Konishi, H.; Tanaka, H.; Manabe, K.  
“Pd-Catalyzed Selective Synthesis of Cyclic Sulfonamides and Sulfinamides Using  $K_2S_2O_5$  as a Sulfur Dioxide Surrogate”  
*Org. Lett.* **2017**, *19*, 1578-1581.

〔学会発表〕(計2件)

- 田中寛康、小西英之、眞鍋 敬  
「二酸化硫黄等価体を用いる環状スルホンアミドおよびスルフィンアミド類の選択的合成法の開発」  
第15回次世代を担う有機化学シンポジウム(2017年)
- 田中寛康、小西英之、眞鍋 敬  
「 $SO_2$ 等価体を用いる一段階対称ジアリールスルホン合成法の開発」  
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2018(2018年)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕  
ホームページ等  
静岡県立大学薬学部医薬品化学分野  
<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：小西 英之

ローマ字氏名：Hideyuki Konishi

所属研究機関名：静岡県立大学

部局名：薬学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：20565618

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：田中 寛康

ローマ字氏名：Hiromichi Tanaka

研究協力者氏名：杉田 あすか

ローマ字氏名：Asuka Sugita

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。