

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15427

研究課題名(和文) DMSO-Tf2Oが誘起する芳香環への直接的置換基導入法の開発と合成への応用

研究課題名(英文) Study for DMSO-Tf2O-triggered direct functionalization of aromatic ring

研究代表者

田湯 正法 (Tayu, Masanori)

明治薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：20632780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：スルホキシドと酸無水物から生じるスルホニウム種を用いて、電子豊富な芳香環への直接的官能基導入法を開発した。本反応は、系内で発生させたスルホニウム種に基質の芳香環が攻撃してアリアルスルホニウム種が生じた後、求核剤との芳香族求核置換(SNAr)反応が進行する。電子豊富な芳香環の代表であるインドールを基質に用いると、インドール2位選択的に様々な求核剤を導入できた。また、電子供与基の置換したベンゼン誘導体を用いても同様に反応が進行し、ビアリール骨格を構築できた。本反応は電子豊富な芳香環上でSNAr反応を起こすため、生物活性物質や機能性分子などの基本骨格構築における新たな方法論となり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して、医薬品の開発において重要な骨格である芳香環に1工程で官能基を導入できる方法論を開発した。特に「活性の約束された骨格」と言われるインドールの2位を直接的に官能基化できるため、インドール系生物活性物質の合成における有用な方法論である。

さらに、通常は電子不足な芳香環上で起こるSNAr反応を電子豊富な芳香環上で行えるため、学術的にも大変興味深く、芳香環の化学の発展に寄与する知見を含んでいる。

研究成果の概要(英文)：A method for direct functionalization of electron-rich aromatic rings was developed with a sulfonium species derived from sulfoxide and acid anhydride. In this reaction, the attack of the aromatic ring on a sulfonium species generated in situ forms the aryl sulfonium species. Subsequently, the substrate is functionalized by the nucleophilic aromatic substitution reaction (SNAr reaction) with the nucleophile. When indole was used as a substrate, which is a representative of electron-rich aromatic rings, various nucleophiles were introduced at the 2-position of indole selectively. Furthermore, the same reaction proceeded in the case of benzene derivatives possessing electron-donating groups.

Since this reaction causes an SNAr reaction on an electron-rich aromatic ring, it is expected to be a new methodology for constructing the core skeleton of bioactive compounds and organic functional molecules.

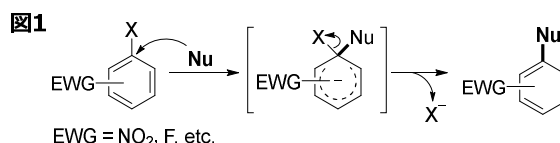
研究分野：有機化学

キーワード：スルホニウム 芳香族求核置換反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

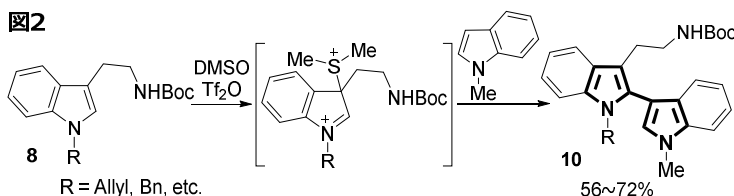
1. 研究開始当初の背景

ビアリール骨格は、医薬品をはじめとする多数の生物活性物質や有機トランジスタ、有機太陽電池などの有機機能性物質に含まれており、本骨格の高効率な構築法の開発は現在でも合成化学における重要な研究課題のひとつである。ビアリール骨格構築法をはじめとする芳香環への置換基導入法として、遷移金属触媒によるカップリング反応が主に使用されており、他に超原子価ヨウ素試薬による反応も知られている。しかし、いずれの反応も非常に高価な試薬を必要とする点、芳香環への sp^3 炭素原子やヘテロ原子を有する置換基の導入法が限られている点に課題が残されている。一方、以前より知られている芳香環への置換基導入法として、芳香族求核置換反応 (S_NAr 反応) がある (図1)。本反応は、芳香族求核剤以外にも sp^3 炭素原子やヘテロ原子を含む様々な求核剤を電子不足な芳香環に導入できる反応だが、電子供与基を有する芳香環やインドールなどの電子豊富な芳香環では通常起きない反応である。そのため、電子豊富な芳香環に S_NAr 反応で求核剤を導入できれば、芳香環の化学に関する新しい知見を得られるだけでなく、ビアリール骨格を含む官能基化された芳香環を構築するための新たな反応として合成化学的にも重要な方法論になる。



2. 研究の目的

すでに著者は、ジメチルスルホキシド (DMSO) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf₂O) をインドール誘導体に反応させた後、直ちに求核剤として *N*-メチルインドールを加えると、インドール 2 位に求核剤が導入され、ビアリール骨格が構築されることを見出していた (図2)。本結果は、形式的に S_NAr 反応が電子豊富な芳香環上で進行したことを示している。また本反応では、遷移金属触媒によるカップリング反応とは異なり、原料をハロゲン化する工程が不要であるため、直接的に置換基を導入できる。本反応の一般性を拡張することで、ビアリール骨格構築法をはじめとする芳香環への新規置換基導入法の開発につながるため、生物活性物質や有機機能性分子の合成における新たな方法論として確立させる。



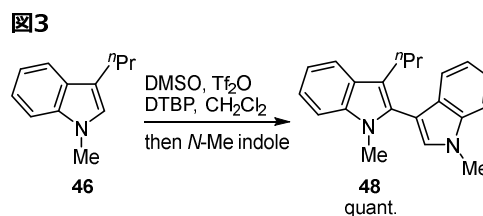
3. 研究の方法

(1) 電子豊富な芳香環における芳香族求核置換反応の開発と生物活性物質の合成への適用
電子豊富な芳香族化合物を基質として用いてスルホキシドと酸無水物を反応させる。生じたスルホニウム中間体に様々な求核剤を加えることで S_NAr 反応による芳香環への求核剤の導入を行う。さらに、本反応を利用し、様々な生物活性天然物の合成へ適用し、その合成化学的有用性を明らかにする。

(2) キラルスルホキシドを用いたエナンチオ選択的 S_NAr 反応の開発
光学活性なスルホキシドを用いて、エナンチオ選択的の反応へと展開する。具体的には、エナンチオ選択的にビアリール骨格を構築させ、天然物のエナンチオ選択的の合成へと応用する。

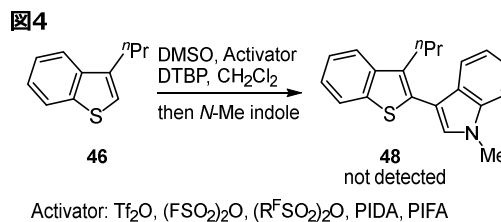
4. 研究成果

電子豊富な芳香族化合物である 3-アルキルインドールを基質に用いて DMSO と Tf₂O を反応させ、求核剤として *N*-メチルインドールを加えたところ、インドール 2 位に求核剤が導入された化合物が収率良く得られた (図3)。インドール 3 位の側鎖を検討した結果、トリプタミン誘導体やトリプタノール誘導体でも目的の反応が首尾よく進行することが明らかとなった。また、求核剤として芳香族化合物のほか、炭素求核剤としてシリルエノールエーテルやアリルスズ試薬が、ヘテロ原子求核剤としてフェノール類やアニリン類、フッ化物イオンなどが適用可能であった。さらに、分子内に求核部位を持つインドール誘導体でも反応が進行し、環化体が収率良く合成できた。以上の結果より、本反応をインドール 2 位の直接的 C-H 官能基化反応として確立できた。

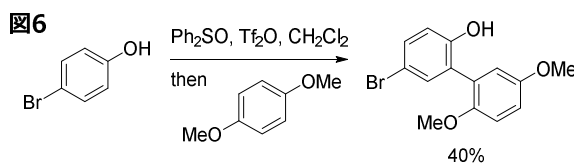
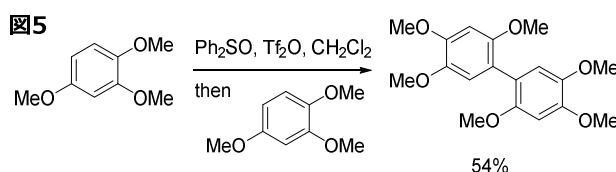


続いて、電子豊富ではない芳香環への求核剤の導入を実現するため、基質としてベンゾチオフェンを用いて反応条件を検討した。これまでと同様に、DMSO と Tf₂O から生じるスルホニウム種をベンゾチオフェンに反応させたものの、望みの反応は全く進行せず、基質のベンゾチオフェンを回収するのみであった (図4)。これは、スルホニウム種の求電子性が低いために基質がスル

ホニウム種の硫黄原子に攻撃しなかった結果であると考えられた。そこで、スルホニウム種の求電子性を高めるため、スルホキシドを活性化させる酸無水物（求電子種）の検討を行った。求電子種としてフルオロ硫酸無水物やパーフルオロアルキルスルホン酸無水物を用いたものの、反応は進行せず、原料を回収するのみであった。スルホン酸の無水物では生じるスルホニウム種の求電子性向上に限界があると考えられたため、次に求電子剤として超原子価ヨウ素試薬の使用を検討した。まず、スルホキシドと超原子価ヨウ素試薬PIDAを反応させた後、基質を加えたものの、目的の反応は進行せずに原料を回収する結果となった。他の超原子価ヨウ素試薬も検討したが、同様の結果となった。



以上の結果から、ベンゾチオフェンのように、電子密度の低い芳香族化合物では、スルホニウム種の求電子性を高めても目的の反応が進行しなかったため、電子密度の高い芳香族化合物を基質として選択し、基質一般性の検討を行うことにした。まず、電子密度を高める目的でメトキシ基やヒドロキシ基の置換したベンゼンをこれまでと同様に DMSO と Tf₂O から生じるスルホニウム種と反応させたところ、反応は進行しなかった。しかし、スルホキシドとしてジフェニルスルホキシドを用いると反応が進行し、ホモカップリングしたビアリール体が中程度の収率で得られた（図5）。また、求核剤として原料と異なる芳香族化合物を加えると、ヘテロカップリング反応も進行させることができた（図6）。本反応は遷移金属触媒を使用する従来のカップリング反応とは異なり、原料の芳香族化合物をハロゲン化する必要がないため、工程数の短縮や試薬使用量の削減にも寄与する有用なビアリール化反応である。



以上、本研究を遂行した結果、スルホキシドと酸無水物から生じるスルホニウム種を用いて、インドール 2 位の直接的 C-H 官能基化反応やビアリール骨格の構築法を開発した。しかし、キラルスルホキシドを用いたエナンチオ選択的反応の開発は完遂できなかった。本研究のなかで、スルホニウムの求電子性よりも芳香環の電子密度の方が本反応を進行させるうえで重要なことが明らかとなり、芳香環の化学や有機硫黄化学に新たな知見をもたらすことができた。本研究で開発した反応は、芳香環の C-H 結合を一工程で官能基化できるため、芳香族化合物の新たな官能基化法としてメディシナルケミストリーへの貢献が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Higuchi Kazuhiro, Tago Takuhiro, Kokubo Yusuke, Ito Motoki, Tayu Masanori, Sugiyama Shigeo, Kawasaki Tomomi	4. 巻 5
2. 論文標題 A metal-free biaryl coupling reaction activated by a sulfonium salt	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 3219 ~ 3225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8QO00798E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tayu Masanori, Higuchi Kazuhiro, Kawasaki Tomomi	4. 巻 76
2. 論文標題 Functionalizations of Indoles by Intermolecular Interrupted Pummerer Reaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 678 ~ 689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.678	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masanori Tayu, Yi Hui, Shiori Takeda, Kazuhiro Higuchi, Nozomi Saito, Tomomi Kawasaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Total Synthesis of (+)-Gliocladin C Based on One-Pot Construction of a 3a-(3-Indolyl)pyrroloindoline Skeleton by Sulfonium-Mediated Cross-Coupling of Tryptophan and Indole	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6582-6585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b03293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 回芸、田湯正法、武田詩織、樋口和宏、齋藤望、川崎知己
2. 発表標題 ジアステレオ選択的ピロロインドリン骨格ワンポット構築反応の開発と(+)-gliocladin C合成研究への応用
3. 学会等名 第73回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 回芸、田湯正法、武田詩織、樋口和宏、齋藤望、川崎知己
2. 発表標題 スルホニウム種によるピロロインドリノンワンボット合成法を利用した(+)-gliocladin C の不斉全合成
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関