

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 8 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18834

研究課題名(和文) 毒性ガス等価体を用いる実用性指向型有機合成反応の開発

研究課題名(英文) Development of practicality-oriented synthetic organic reactions using toxic gas surrogates

研究代表者

小西 英之 (Konishi, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：20565618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：当研究室ですでに開発された、化学反応により一酸化炭素などの毒性ガスを生成できる固体または液体の「毒性ガス等価体」を用いて、安全かつ実用的な有機合成反応の開発を行った。本研究により、一酸化炭素等価体を用いる、カルボニル化を伴う様々な触媒の有機合成反応を実現できた。また、既知の二酸化硫黄等価体を用いるスルホンアミドとスルフィンアミドの完全な作り分けが可能であることを世界に先駆けて示した。これらの成果は、危険な毒性ガスを用いる気相反応を、それらの等価体を用いる安全かつ効率的な液相反応へと転換する点で革新的であり、今後多くの利用が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：We have developed safe and practical synthetic organic reactions using "toxic gas surrogates" already developed by our laboratory that could generate toxic gases such as carbon monoxide by chemical reactions. In this study, various catalytic carbonylative reactions by using carbon monoxide surrogates could be realized. In addition, we showed that sulfonamides and sulfinamides could be synthesized with complete selectivity using a known sulfur dioxide surrogate for the first time. These results are highly innovative in terms of converting gas-phase reactions using dangerous toxic gases into safe and efficient liquid-phase reactions using their surrogates, and are expected to be used extensively in the future.

研究分野：有機合成化学

キーワード：毒性ガス 等価体 一酸化炭素 二酸化硫黄 パラジウム 触媒 安全 実用的

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素 (CO) や二酸化硫黄 (SO₂) などの毒性ガスは、取扱困難な気体ではあるが、有機合成化学の観点から見ると安価で容易に入手可能な化学原料として工業的に用いられている。しかし、反応実施時の安全性を考慮すると、毒性ガスの使用の回避が望まれる場合が多い。これを実現する方法として、毒性ガスの代わりにその等価体を用いる有機合成反応の利用が近年注目されている。これらの反応は、運搬や秤量が容易な固体または液体の毒性ガス等価体から閉鎖容器内で毒性ガスを生成させ、そのガスを目的の反応に用いることができるため、毒性ガス自体を使用する場合に比べて安全かつ効率的に実験を実施できる利点を有する。

筆者らは毒性ガス等価体の有機合成化学的な有用性に興味を持ち、新たな等価体およびそれを用いる有機合成反応の開発を行ってきた。その結果、これまでに弱塩基により CO を生成する新しいタイプの CO 等価体をいくつか見出すことができた。これらは過去に例を見ないほど極めて温和な条件下で CO を生成でき、種々のカルボニル化を伴う有機合成反応に利用できる。また、開発した CO 等価体のうち 2 種は 2014 年に試薬会社から市販が開始され、誰でも気軽に CO 等価体を用いる反応を実施できる環境となった。

2. 研究の目的

筆者は、危険な毒性ガスの取扱容易な毒性ガス等価体への転換と、簡便で信頼できる合成手法の確立およびその応用的利用の促進を目指している。本研究では、2 種類の毒性ガス (CO および SO₂) の等価体を用いる安全性と実用性に優れた新規有機合成反応の開発と、開発した反応の産業界における応用的利用を指向して、毒性ガス等価体を用いる大スケール合成および開放系での合成手法の開発を目的とする。本研究が達成できれば、有機合成化学における毒性ガス等価体の使用の加速や、創薬化学を含むあらゆる分野の合成化学者に即戦力となりうる新規合成手法の提供が期待され、社会に大きな波及効果を与えると考えられる。

3. 研究の方法

本研究は、毒性ガス等価体を用いる新規反応探索という基礎的研究と、そこで得られた成果の利用範囲の広さや有用性を示す応用的研究の 2 段階で構成される。前者については、(1) CO 等価体を用いる C-H 結合部位の直接的カルボニル化を伴うフルオレノン類新規合成法の開発、(2) ギ酸フェニルの CO 生成機構の解明とカルボニル化反応の高効率化、を目指して検討を行った。また、(3) SO₂ 等価体を用いるスルホンアミドの直接的合成法の開発についても検討を行った。一方、後者については、(4) CO 等価体を用いるカルボニル化反応のスケールアップの可能性の提示

と、(5) 迅速な化合物ライブラリー構築を志向した開放系におけるカルボニル化反応の実現に向けて検討を行った。以上の項目についての検討は全て実験化学手法により実施し、反応条件の最適化ならびに基質一般性の検討を行った。また、この反応機構解析に関しては計算化学的手法を相補的に用いて、反応機構の理解を目指した。

4. 研究成果

本研究において、気体分子が関与する気相反応を、その等価体を利用する液相反応に転換することで、安全かつ実用的な有機合成手法の開発を新たに行うことができた。特に、CO 等価体を用いるカルボニル化反応は、従来の危険な CO ガスを用いる手法を安全な CO 等価体を用いる手法へ根本的に変革でき、温和な条件下でも進行する極めて効率的なカルボニル基導入手法として発展させることができた。本研究の成果は、アカデミアだけでなく産業界からも注目され、また近年ではフロー合成や天然物合成においても積極的に利用されるようになった。以下に、本研究で得られた成果を詳細に述べる。

(1) CO 等価体を用いる C-H 結合部位の直接的カルボニル化を伴うフルオレノン類新規合成法の開発

過去の文献 (引用文献 1) を参考に、CO 等価体を用いてフルオレノンが得られる反応の条件最適化を行った。その結果、ギ酸フェニルを CO 等価体として、炭酸セシウムとカルボン酸からなる塩を塩基として用いる場合、2-ヨードビフェニルや 2-ブロモビフェニルから目的のフルオレノン類が高収率で得られることを見出した。また、カルボン酸としてオルトアニス酸を用いると、2-ヨードビフェニルの反応がわずか 3 分で完結するほど高い反応性を示した (図 1)。本反応では置換基の種類や位置によらず、良好な収率にて目的のフルオレノン類を得ることができた。また、基質の特定の位置を重水素化した基質を用いて速度論的解析を行ったところ、本反応は C-H 結合部位の直接官能基化でよく見られる協奏的メタル化脱プロトン化を経由して進行することと、用いる基質により律速段階が変化することを明らかにした。

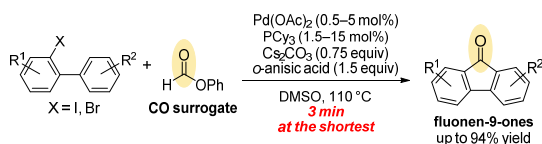


図 1 ギ酸フェニルを用いるフルオレノン類の触媒的合成反応

(2) ギ酸フェニルの CO 生成機構の解明とカルボニル化反応の高効率化

ギ酸フェニルの CO 生成反応について、塩基や溶媒、ベンゼン環上の置換基が反応速度に与える影響を詳細に調べた。その結果、本

反応の反応速度は、用いる溶媒の極性と塩基の塩基性度に相関すること、電子求引性置換基の導入により大きくなることを見出した。また、CO 生成過程はギ酸フェニルと塩基の 2 分子が関与する協奏的な 脱離の機構で進行することが計算化学的に示され、これは実験結果を支持するものである (図 2-A)。さらに、これまではギ酸フェニルが CO を生成するために 80 程度の反応温度が必要であった。しかし、本研究で得られた知見を用いて、室温でも CO を生成できる条件を見出すとともに、ギ酸フェニルを用いるカルボニル化反応が室温でも進行することを見出した (図 2-B)。

なお、ここで得られた CO 生成反応に関する知見は、近年有機分子触媒やその合成中間体として重要視されている軸不斉ジカルボン酸エステルの短段階合成や (図 2-C)、高反応性の CO 等価体であるギ酸 2,4,6-トリクロロフェニルを用いるプロモアレン類のカルボニル化反応の改良に利用できた (図 2-D)。

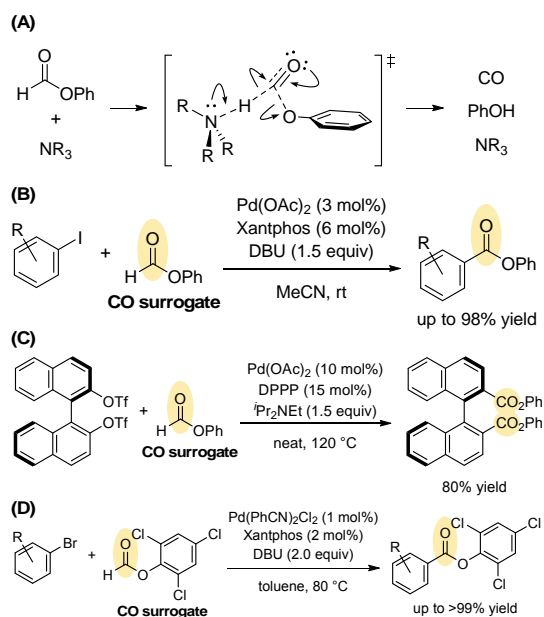


図 2 (A)ギ酸フェニルの CO 生成反応における遷移状態、(B)ギ酸フェニルを用いるヨードアレンの室温における触媒のカルボニル化反応、(C)ギ酸フェニルを用いる軸不斉ジカルボン酸エステル合成、(D)ギ酸 2,4,6-トリクロロフェニルを用いるプロモアレンの触媒のカルボニル化反応

(3)SO₂ 等価体を用いるスルホンアミドの直接合成法の開発

ハロゲン化アリール、SO₂ 等価体、アミンの三成分を用いるスルホンアミドの直接合成法は近年の重要な研究課題であり、筆者が研究を開始した当時はアミンの代わりにヒドラジンをを使う例しか存在していなかった (引用文献 2)。筆者は、分子内にアミン部位を有するヨードアレンを基質として使い、SO₂ 導入の後の S-N 結合生成過程をエントロピー的に有利な段階を分子内反応とすることで、望みのスルホンアミドが得られると考え、

検討を行った。

その結果、目的のスルホンアミドを得たことに加えて、反応条件をわずかに変更することで、予期せぬことに酸素原子が 1 つ少ないスルフィンアミドも得られることを見出した。本反応の詳細を調べたところ、用いる塩基の当量によって両者の作り分けが完全に制御できることを見出した。なお、本反応ではどちらの化合物が得られる条件においても、反応の初期生成物はスルフィンアミドであり、反応条件によってスルホンアミドへと酸化されるかどうかが決定的であるという知見を得ることができた。したがって、本反応は SO₂ 等価体が「S=O」源として機能することを示している。今後、この概念を用いる新規スルフィニル基導入反応の開発が期待される。

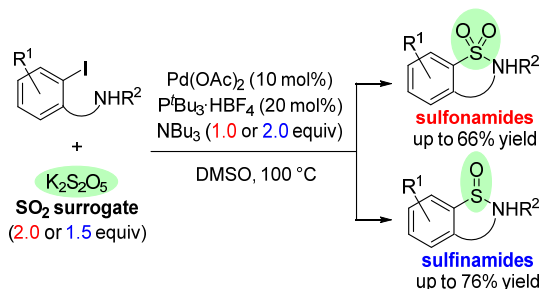


図 3 二酸化硫黄等価体を用いるスルホンアミドとスルフィンアミドの選択的合成

(4)CO 等価体を用いるカルボニル化反応のスケールアップの可能性の提示

実験手法の一般性を確保しつつ、反応のさらなる大スケール化の可能性を示すことが、毒性ガス等価体の有機合成における利用の促進に重要であると考えられる。しかし、毒性ガス等価体を用いる反応では、反応系中で気体状の化合物が生成するため、スケールアップに伴って反応容器内の内圧上昇が懸念される。そこで、筆者は圧力上昇の緩衝用に空の風船を取り付けた通常のガラス製実験器具を用いて、CO 等価体を用いるカルボニル化反応によるグラムスケール合成の検討を行った。

検討を行った反応は、高反応性の CO 等価体である *N*-ホルミルサッカリンを用いるプロモアレンの還元的カルボニル化反応である。検討の結果、*N*-ホルミルサッカリンとトリエチルシランの混合溶液を滴下ロートからゆっくり添加することと、反応温度の厳密な管理を行うことで、再現性よくグラムスケールにて目的の反応が進行した (図 4、次ページ掲載)。この反応条件は他の基質に対しても適用できた。これにより、CO 等価体を用いる有機合成反応の実用性および有用性の高さや、さらなるスケールアップの可能性を示すことができた。

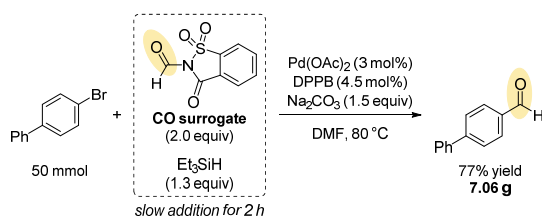


図 4 *N*-ホルミルサッカリンを用いる還元的カルボニル化によるグラムスケール合成

(5)開放系におけるカルボニル化反応の実現

創薬研究の探索段階では化合物ライブラリーの利用が欠かせないが、化合物ライブラリーの構築に利用できる反応の種類が限定されることにより、化合物の多様性(化合物空間)の偏りが近年問題視されている。特に、気体分子が関与する反応を化合物ライブラリーに用いた例は、水素ガスを用いる接触水素化反応以外は知られていない。そこで、CO等価体を用いるカルボニル化反応を利用する化合物ライブラリー構築の実現に向けて、開放系においても本反応が思考する反応条件の確立を目指した。

気体分子が関与する反応を開放系で行うことは一見すると無謀に思えるが、筆者は(3)において得られた知見から、COの生成速度がカルボニル化反応全体の律速段階となるように調節することで、開放系カルボニル化反応が実現できると考えた。実際に、フタのない反応容器内でギ酸フェニルをCO等価体として用いるヨードアレーンのカルボニル化反応を室温にて行ったところ、ある反応条件において目的物がほぼ定量的に得られることを見出した(図5)。この結果は、将来的に多穴プレート等を用いる小規模な化合物ライブラリーの構築の実現の足がかりとなる重要な成果である。なお、基質の反応性の高さの違いがカルボニル化反応の段階の速度に影響しており、基質によっては反応条件を調節する必要があることも見出した。現在、本反応のさらなる最適化を行っている。また、得られたフェニルエステルに対してアミンやアルコール、チオール等の求核剤をワンポットで加えてカルボン酸誘導体を得る検討を行う予定であり、最終的には本反応を用いる小規模な化合物ライブラリーの構築に取り組む。

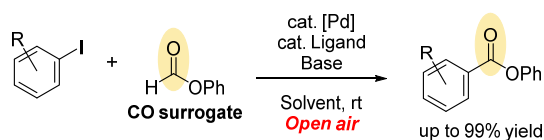


図 5 ギ酸フェニルを用いる開放系における触媒的カルボニル化反応

<引用文献>

1. M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3675-3677.
2. B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372-16373.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

Hideyuki Konishi, "Creation of Novel Toxic Gas Surrogates and the Development of Safe and Facile Catalytic Reactions" *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 1-19. (Invited Review)
DOI: 10.1248/cpb.c17-00795 査読有

Hideyuki Konishi (1番目), Kei Manabe (11番目)ほか(計11名), "Mechanistic Insight into Weak Base-Catalyzed Generation of Carbon Monoxide from Phenyl Formate and Its Application to Catalytic Carbonylation at Room Temperature without Use of External Carbon Monoxide Gas" *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3592-3601.
DOI: 10.1002/adsc.201700751 査読有

Hideyuki Konishi, Masataka Fukuda, Tsuyoshi Ueda, Kei Manabe, "Palladium-catalyzed External-CO-Free Reductive Carbonylation of Bromoarenes" *Org. Synth.* **2017**, *94*, 66-76.
DOI: 10.15227/orgsynth.094.0066 査読有

Hideyuki Konishi, Hiromichi Tanaka, Kei Manabe, "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.
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00402 査読有

〔学会発表〕(計23件)

小西英之、「新規毒性ガス等価体の創出と安全かつ簡便な触媒反応の開発」、日本薬学会第137年会(奨励賞受賞講演) 2017年

小西英之、「毒性ガス等価体を用いる実用性志向型有機合成反応の開発」、平成28年度有機合成化学協会東海支部 若手研究者のためのセミナー(東海支部奨励賞受賞講演) 2016年

Hideyuki Konishi, Mika Matsubara, Keisuke Mori, Yoshinobu Ishikawa, Hiroshi Hashimoto, Hiroaki Tokiwa, Kei Manabe, "Mechanistic Study on the Generation of Carbon Monoxide from Phenyl Formate and Its Application to the Development of Pd-Catalyzed Carbonylation at Room Temperature", The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), 2015.

〔図書〕(計1件)

小西英之、「新規毒性ガス等価体の創出と安全かつ簡便な触媒反応の開発」、薬事日報

2017年3月17日、19面
https://yakunet.yakuji.co.jp/index.php?PAGE=YR_DETAIL&TARGET_ID=104530 査読無

〔産業財産権〕(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakuka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 英之 (KONISHI, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：20565618

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

眞鍋 敬 (MANABE, Kei)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：00251439

(4) 研究協力者

()