

令和元年9月2日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08181

研究課題名(和文)チオニウムを用いたアリールカップリング反応の開発と縮合型複素環骨格への展開

研究課題名(英文) Development of aryl coupling reactions using thionium species and application to the synthesis of condensed heterocyclic skeleton

研究代表者

樋口 和宏 (Higuchi, Kazuhiro)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：60360195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々はスルホキシドと酸無水物から発生する反応活性の高いスルホニウム種の新たな利用法を開発すべく検討を行った。まず、フェノールやフェノールエーテルを基質に用いた分子間反応を行ったところ、目的のビアリール化合物を得た。次に、本手法を分子内反応に適用するために、生理活性をもつ2つの天然物の合成研究を行った。鍵反応のモデル化合物を合成して、スルホニウム種を作用させた結果、基質の柔軟性が重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スルホキシドを酸無水物により活性化して生成する活性チオニウム種は、従来アルコールを温和な条件下で酸化する化合物として知られていた。しかしながら、活性チオニウム種の反応性に関する研究は、近年活発化してきている。我々は活性チオニウム種の新規反応性を明らかにすることを学術的な目標として研究を行った。また、従来酸化反応は重金属を用いる手法が多いため、本法は環境負荷の少ない化学反応の開発へと発展可能である。

研究成果の概要(英文)：We investigated to develop new applications of highly reactive sulfonium species generated from sulfoxides and acid anhydrides. First, an intermolecular reaction was carried out using phenols or phenol ethers as substrates to obtain the desired biaryl compounds. Next, in order to apply this method to intramolecular reactions, we also carried out synthetic studies of two biologically active natural products. As a result of synthesizing a model compound for the key reaction and treating sulfonium species to the compound, it was clarified that the flexibility of the substrate is important.

研究分野：有機化学

キーワード：活性チオニウム種 スルホキシド ビアリールカップリング 連続的環化反応

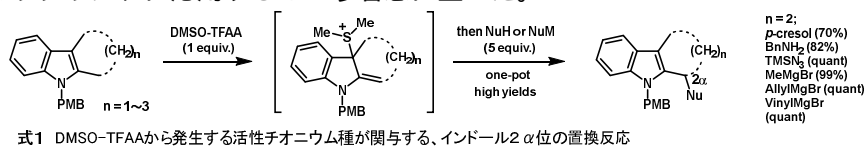
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ピアリール化合物は、医薬品となる生物活性物質や錯体触媒の構成成分、液晶等の機能性素材など多くの用途があり、これまでに様々な合成手法が検討されてきた。なかでも、フェノールやナフトールを用いたカップリングは合成化学上重要な反応であり、多くの手法が開発されている。これらは1) ハロゲン置換フェノールとパラジウムを用いたカップリング、2) 求核的芳香族置換反応(S_NAr)、3) パナジウムや銅を用いた酸化的フェノールカップリングの3つに大別される。1)と2)はハロゲン置換フェノールが必要であるが、3)はフェノール同士を直接結合できるバイオミメティックな方法として大変有用な手法である。これらの手法は主に金属試薬の活用により発展してきたが、近年、超原子価ヨウ素試薬による手法が開発され、ピアリールカップリング反応は現在でも発展途上の分野といえる。

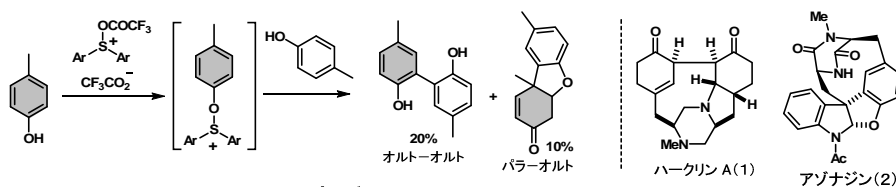
一方、スルホキシドと酸無水物から生成する活性チオニウム種が関与する反応は、古くから詳細に研究されており有用な反応が多い。最近でも活性チオニウム種を利用するグリコシル化反応等が次々と報告されている。このように活性チオニウム種が注目される理由の一つは、酸化、転位、置換反応など様々な変換反応を温和な条件下で行えることである。

我々は本化学種の発展性に着目し、最近、トリフルオロ酢酸無水物(TFAA)によって活性化されたジメチルスルホキシド(DMSO)から発生するチオニウム種とテトラヒドロカルバゾール等を反応させ、インドールの2位へ様々な求核種を高収率で導入する方法を見出した(式1)。この結果はチオニウム種が電子豊富な芳香環を効果的に活性化しているためであり、これをフェノールカップリングに応用するという着想に至った。

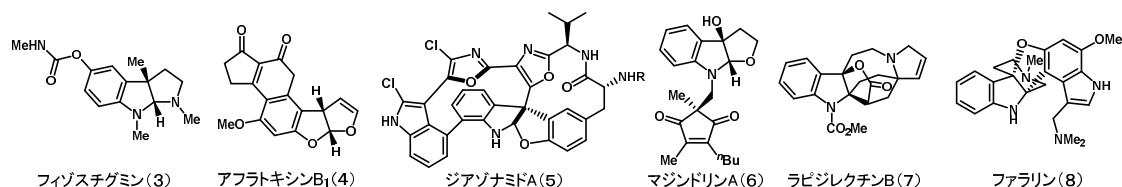


2. 研究の目的

(1) 新型活性チオニウム種を用いて、種々の芳香環のピアリールカップリング反応に関する基礎研究を行う。: 予備実験ではジフェニルスルホキシドを酸無水物で活性化後、基質として *p*-クレゾールを反応させ、さらに求核剤として *p*-クレゾールを加えたところ、位置選択性や収率が低いもののオルト-オルトカップリング体とパラ-オルトカップリング体が得られていた(式2)。そこで酸無水物やスルホキシドの置換基について検討を行い、反応性や位置選択性の向上を目指すこととした。本新規フェノールカップリング反応を、生物活性ピアリール化合物である血小板凝集抑制活性を有するハークリン A (1)および抗炎症活性を有する環状ジペプチドのアゾナジン(2)の合成に適用することとした。我々はより温和な条件でフェノールを活性化させることで、従来に無いカップリング反応の開発を目指した。またフェノールと同様にアニリンを活性化できれば、合成的有用性が拡張できるものと期待した。



(2) ピアリールカップリング反応や、分子内アミノヒドロキシル化で、ベンゾフロインドリンなどの様々なフラン環-ピロール環縮環系骨格の一般合成法を確立する。: ピロロインドリンやフロインドリンやピロロベンゾフランなど、フラン環やピロール環が縮合した骨格は天然に幅広く存在し、中でもフィゾスチグミン(3)、アフラトキシン B₁(4)、ジアゾナミド A(5)、マジンドリン(6)、など重要な生物活性を示すものが多い(図1)。これらの骨格を効率的に構築するために様々な手法が開発されている。しかし従来の方法は、フラン環とピロール環の縮合様式が限定されるため、我々は多彩な縮合形式をカバーする、より一般的な縮環方法を確立させることを目的とした。

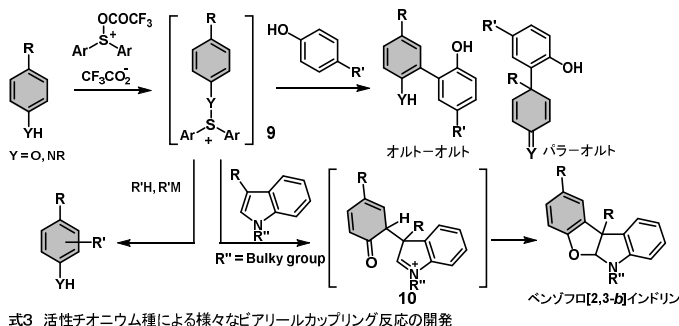


(3) 上記の知見をハークリン A、ファラリン、ラピジレクチン B 等の生物活性天然物の合成に活用する。

さらに求核種導入反応については芳香環に共役した二重結合への反応へ拡張する。これらの知見をハークリン A、ファラリン、ラピジレクチン B 等の生物活性天然物の合成に適用することを視野に入れた。

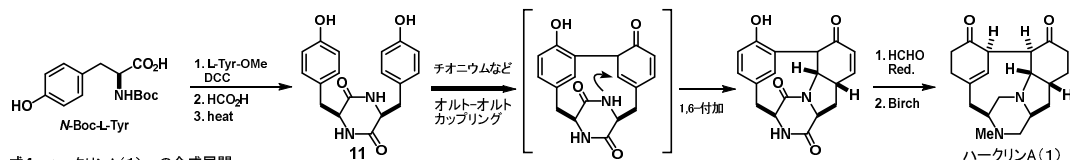
3. 研究の方法

(1) 活性チオニウム種を用いた新規アリールカップリング反応の開発：置換フェノール(Y = O)と活性チオニウム種から発生させた反応種 9 に対し、求核種としてフェノールをカップリング反応させ、結合形式の選択性について検討する(式 3)。一方、9 とインドールを反応させて生成する中間体 10 を経てベンゾフロ[2,3-*b*]インドリン骨格の構築を試みる。さらに、求核剤の適用範囲について、アリルシランやアリルスズ化合物、その他のアルキル金属化合物との反応性を試みる。本反応を置換アニリン(Y = NR)についても適用する。さらに、インドール化合物をチオニウムで活性化させた後にフェノールを求核的に作用させてベンゾフロ[3,2-*b*]インドール骨格の構築について検討する(式 3)。



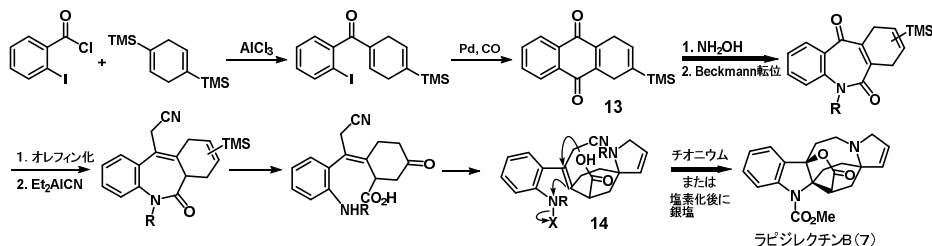
式3 活性チオニウム種による様々なビアリールカップリング反応の開発

(2)-1. フェノールカップリングを用いたハークリン A の合成研究：(1) で確立した手法を分子内カップリングに適用し、血小板凝集抑制活性を有するハークリン A(1)の短工程合成法の開発を目指す(式 4)。芳香族アミノ酸から導かれる 11 のようなジケトピペラジンは舟形アキシャル配座をとるため、2つの芳香環が接近して前述の分子間反応よりもカップリング反応が円滑に進行するものと期待される。また、D-アミノ酸から 1 のエナンチオマーも合成する。



式4 ハークリンA(1)への合成展開

(2)-2. 分子内アミノヒドロキシ化反応を用いたラピジレクチン B の合成研究：ラピジレクチン B(7)は 1992 年にキョウチクトウ科の *Kopsia* 属から単離されたインドールアルカロイドである。我々は前項で示した分子内アミノヒドロキシ化(アミノラクトン)化反応の開発で得た知見を基に、以下に示す計画で 7 の合成が可能になるものと考えた(式 5)。すなわち、2-ヨード安息香酸の酸ハロゲン化物とビニルシランを既知の方法でカップリングさせ、これを分子内酸化炭素挿入環化反応に付し、三環性化合物 13 へと導く。これをオキシムへと変換後、ベックマン転位反応により 7 員環ラクタムに誘導する。ベンジル位のカルボニル基をオレフィン化後に、シアン化物イオンを共役付加させる。続いて、シクロヘキセン環にカルボニル基を導入し、ピロール環構築の足がかりとする。さらに数工程を経て 14 へと変換後、先の鍵反応で 7 の主骨格を構築するものである。



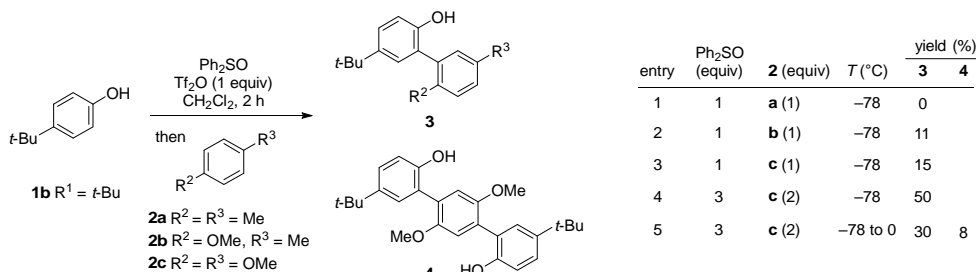
式5 ラピジレクチンB(7)への合成展開

4. 研究成果

著者はスルホキシドと酸無水物から発生する活性の高いスルホニウム種の新たな利用法を開発すべく、フェノール類との反応性について詳細な研究を行った。

(1) フェノールを基質に用いた分子間カップリングについて

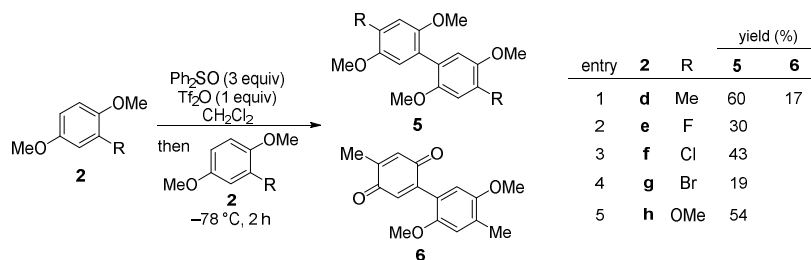
ジフェニルスルホキシドとトリフルオロメタンスルホン酸無水物から生じる活性チオニウム種にフェノール 1b を反応後、求核剤 2a を加えたが期待した反応は起きなかった(式 6)。しかし、求核剤の電子密度を高めていくことで目的のビアリールカップリング化合物 3 が生成することを見出した。さらにスルホキシドと求核剤 2 の量を増加したところ収率が向上した。



式6 フェノールを基質としたビアリールカップリング反応

(2) フェノールエーテルを基質に用いた分子間カップリングについて

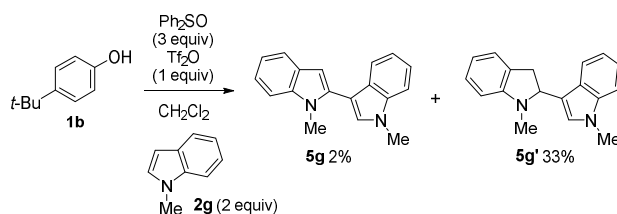
次に、フェノールエーテルを用いてカップリング反応を検討した(式7)。原料と求核剤に同じ化合物 **2** を用いたところ、収率 60%で目的物 **5** が得られた。芳香環上の置換基効果については、R が電子求引性基であるフッ素の場合、



式7 フェノールエーテルを基質としたビアリールカップリング反応

目的物 **5** の収率は 30% へ低下し、より電子求引性の高いニトロ基では反応が進行しなかった。電子供与性基であるメトキシ基では、メチル基の場合とほぼ同程度の収率で目的物 **5** が得られた。ここまでの成果をまとめ学術論文に発表した[Org. Chem. Front., 2018, 3219 - 3225]。

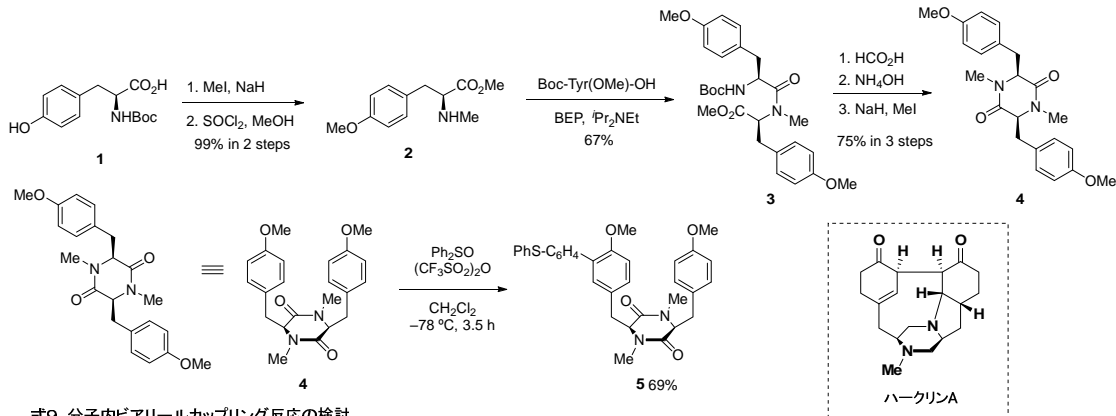
なお、ベンゾフロインドール骨格構築のためにインドールを求核剤に用いたところ予想に反してビスインドール化合物 **5g** が得られた(式8)。この反応は新しいビスインドール骨格構築法として興味深いためさらに研究を展開させる予定である。また、2位無置換インドールを基質に用いた検討を行い、様々な求核剤を導入できることが明らかにし、学術論文に投稿した[Chem. Eur. J., 2017, 10925-10930]。天然物合成についても光学活性体として合成することができた [Org. Lett., 2017 6582-6585]。



式8 フェノールとインドールとのカップリング反応

(3) チオニウム反応剤を用いたハークリン A の合成研究

上記で確立したチオニウム反応剤を用いたフェノールカップリング反応を基に、ハークリン A の合成研究に取り組んだ(式9)。まず、鍵反応前駆体の合成として、*N*-Boc-L-Tyr (**1**) をメチル化し L-Tyr-OMe と縮合させて、2 量体 **3** を収率よく得た。続いて、ギ酸による脱保護後にアンモニア水を用いて環化反応を行い、ジケトピペラジン化合物 **4** を得た。この過程において、縮合反応と環化反応に改良を加えて、安定した収率かつ再現性良く生成物を得ることに成功した。その他、別法により *o*-ベンジル体や OH 体など幾つかの誘導体も合成した。



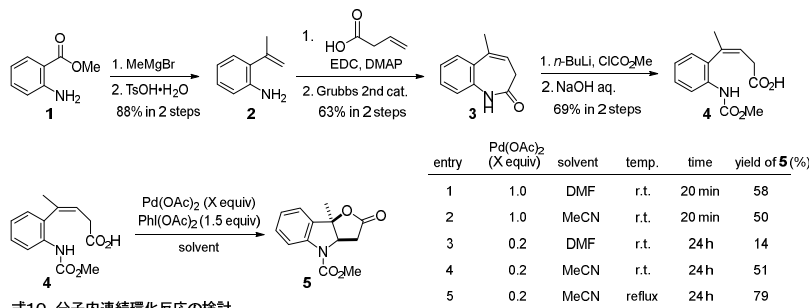
式9 分子内ビアリールカップリング反応の検討

得られた鍵反応前駆体 **4** と予め活性化させたチオニウム反応剤とを反応させたところ、望む分子内環化反応は進行せず、基質とチオニウム反応剤が結合した生成物 **5** が得られた。この結果により、チオニウム反応剤による基質の活性化は目的通りに進行しており、基質 **4** のコンフォメーションに柔軟性をもたせなければならないという結論に至った。そこで、2つのフェノール部分を繋ぐ部位であるジケトピペラジン環の2つのカルボニル基をメチレンへと変換すべく、

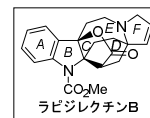
現在第二の鍵反応前駆体の合成に取り組んでいる。

(4) 分子内連続的環化反応によるラピジレクチン B の合成研究について

適切な位置にアミノ基とカルボキシ基を有する 3 置換アルケン **4** をモデル基質に用いて、チオニウム反応剤による連続的な環化反応を検討したが、目的物は得られなかった。代替法として、パラジウム触媒と超原子価ヨウ素試薬を組み合わせた反応条件を検討したところ、目的の環化生成物 **5** が得られることを見出した(式 10)。現在この成果を基に、ラピジレクチン B の構造により近いモデル基質の合成に取り組んでいる。



式10 分子内連続環化反応の検討



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

樋口 和宏、田子 卓宏、小久保 友祐、伊藤 元気、田湯 正法、杉山 重夫、川崎 知己、Metal-free biaryl coupling reaction activated by a sulfonium salt、Org. Chem. Front.、査読有、5 巻、2018、pp. 3219-3225

DOI: 10.1039/C8QO00798E

田湯 正法、野村 和也、河内 晃樹、樋口 和宏、齋藤 望、川崎 知己、Direct C2-functionalization of indoles triggered by the generation of iminium species from indole and sulfonium salt、Chem. Eur. J.、査読有、23 巻、2017、pp. 10925-10930

DOI: 10.1002/chem.201702338

田湯 正法、回 芸、武田 詩織、樋口 和宏、齋藤 望、川崎 知己、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、Org. Lett.、査読有、19 巻、2017、pp. 6582-6585

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03293

田湯 正法、樋口 和宏、川崎 知己、分子間 interrupted Pummerer 反応を利用したインドール類の官能基化反応、有機合成化学協会誌、査読有、76 巻、2018、pp. 678-689

[学会発表](計 8 件)

樋口 和宏、Activated thionium induced bond formation、35th International annual meeting in pharmaceutical sciences (IAMPS35) and CU-MPU international collaborative research conference、2019、タイ

樋口 和宏、活性チオニウム種やマンニッヒ型反応を用いたインドールアルカロイドの合成研究、創薬基盤化学研究若手セミナー 第 16 回特別講演会、2018、草津

松村 一範、新井 崇史、伊藤 元気、樋口 和宏、川崎 知己、杉山 重夫、Lapidilectin B の合成を指向した連続的環化反応の開発、日本薬学会第 137 年会、2017、仙台

回 芸、田湯 正法、武田 詩織、樋口 和宏、齋藤 望、川崎 知己、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、第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(目白シンポジウム)、2017、東京

回 芸、田湯 正法、武田 詩織、樋口 和宏、齋藤 望、川崎 知己、スルホニウム種によるピロロインドリンワンポット合成法を利用した(+)-gliocladin C の不斉全合成、第 47 回複素環化学討論会、2017、高知

樋口 和宏、チオニウムを媒体とした新規結合形成反応について、第 25 回分子合成化学セミナー、2017、静岡

樋口 和宏、田子 卓宏、小久保 友祐、田湯 正法、川崎 知己、杉山 重夫、Sulfonium species mediated coupling reaction of phenol derivatives、The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry、2016、多摩

松村 一範、新井 崇史、伊藤 元気、樋口 和宏、川崎 知己、杉山 重夫、Lapidilectin B の合成研究、第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016、新潟

[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

<https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~knbskg/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：田子 卓宏、松村 一範、回 芸、田湯 正法、齋藤 望、杉山 重夫、伊藤 元気

ローマ字氏名：Tago Takuhiro, Matsumura Kazunori, Hui Yi, Tayu Masanori, Saito Nozomi, Sugiyama Shigeo, Ito Motoki

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。