

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06584

研究課題名(和文) 毒性ガス等価体を用いる創薬に資する実用的有機合成手法の開発

研究課題名(英文) Development of practical organic synthetic methods contributing to drug discovery by using toxic gas surrogates

研究代表者

小西 英之 (Konishi, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：20565618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：化学反応により一酸化炭素や二酸化硫黄などの毒性ガスを生成することができる「毒性ガス等価体」を用いて、安全かつ簡便で信頼性の高い新規有機合成手法を確立するとともに、それらの創薬研究における応用可能性を拡大することができた。新規一酸化炭素等価体を用いる非対称ケトン合成法の開発や、二酸化硫黄等価体を用いる対称スルホンおよびスルフィド合成法の開発、さらには非常識とも言える開放系カルボニル化反応の開発などに成功し、有機合成化学における毒性ガス等価体のさらなる有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学反応により毒性ガスを生成できる「毒性ガス等価体」の開発およびそれを用いる新規反応の開発を行い、モノづくりの根幹を成す有機合成化学において高い安全性と効率性、実用性を有する新たな合成手法を見出すことができた。これにより、互いに混じりにくい気体と溶液が関与する反応を、溶液中のみで行う反応へと転換して化学反応を行う、という新たな概念を実証した。さらに、非常識とも言える開放系カルボニル化反応などの開発を通して、この概念が創薬化学においても即戦力で利用できることを示した。本研究の成果は、毒性ガス等価体のさらなる有用性を示すとともに、有機合成化学や創薬研究の発展に新たな指針を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Using "toxic gas surrogates" that can generate toxic gases such as carbon monoxide and sulfur dioxide by chemical reactions, we have established novel synthetic methods with high safety, simplicity, and reliability. We have also expanded their potential applications in drug discovery research. We have developed the synthetic method for unsymmetric ketones using novel carbon monoxide surrogates, symmetric sulfones and sulfides using sulfur dioxide surrogates, and the development of an insane open-air carbonylation, demonstrating the further utility of toxic gas surrogates in synthetic organic chemistry.

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 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 (SO<sub>2</sub>) などの毒性ガスは、安価な化学原料ではあるものの、それらの高い毒性や取扱困難な物性のため、特に小スケールでの有機合成化学的な利用は限られていた。反応実施時における毒性ガス自体の利用は、安全性の観点から避けることが望ましい。このような状況のもとで、化学反応や物理刺激などにより毒性ガスを生成することができ、液体または固体で取扱容易かつ毒性の低い化合物群である「毒性ガス等価体」の開発や利用に関する研究が注目を集めている。筆者らは過去に、ギ酸フェニルや *N*-ホルミルサッカリンなどのギ酸誘導体が CO 等価体として機能することを見出すとともに、これらを用いるカルボニル化を伴う種々の新規有機合成化学反応を報告してきた。2012 年から 2013 年にかけて筆者らが独自に開発した CO 等価体は、室温における弱塩基との反応という非常に温和な条件で CO を生成できる点で画期的であった (引用文献 1)。その後、多くの研究者により様々なギ酸誘導体が CO 等価体として報告された事実を考慮すると、筆者らの報告は実用的な CO 等価体の開発およびそれらの応用に関する研究分野を先導する契機となったと言える。また、2017 年には既知の SO<sub>2</sub> 等価体であるピロ亜硫酸カリウムを用いて、環状のスルホンアミドとスルフィンアミドを選択的に作り分ける手法を開発し、SO<sub>2</sub> 等価体の化学にも研究の幅を広げてきた (引用文献 2)。

筆者は、毒性ガス等価体の化学のさらなる知見の蓄積および深化が創薬研究や有機合成化学の発展に貢献すると考えている。幸いなことに、筆者らの開発した CO 等価体のうち 2 種は、2014 年より市販が開始され、誰でも気軽に利用できる状況となった。また、ピロ亜硫酸カリウムは食品添加物として広く利用されており、非常に安全で安価な SO<sub>2</sub> 等価体である。これらの十分に実用的で簡便に利用できる毒性ガス等価体の開発やそれらの利用環境の整備がなされたことから、より高機能な毒性ガス等価体の開発や、等価体を利用する新規有機合成反応の開発による到達可能な化合物空間の拡大などという基礎研究とともに、創薬研究にも利用可能な応用研究が必要であるとの考えに至った。

## 2. 研究の目的

本研究は、危険性の高い毒性ガスの取扱容易な毒性ガスへの変換と、安全かつ簡便で信頼性の高い新規有機合成手法の確立およびそれらの創薬研究における応用可能性の拡大を目的とする。本研究内容は、従来の気相と液相の二相敬反応を、毒性ガス等価体を用いて制御容易な均一系液相反応に転換するという学術的新規性および独創性を有する。これは、気体分子が関与する有機合成手法を根本から変革し、安全性と効率性に優れた合成手法を生み出す基盤となりうるものである。本研究が達成できれば、創薬や有機合成化学における毒性ガス等価体の利用の加速と、あらゆる分野の合成化学者に即戦力となる新規合成手法や応用性利用法を提供することで、社会に大きな波及効果を与えることが予想される。

## 3. 研究の方法

筆者は以下の 5 つの課題を解決することで本研究の達成を目指してきた。

- (1) 2 種の求電子剤と CO 等価体を用いる還元的カップリングによる非対称ケトン新規合成法の開発
- (2) アリアルスルホナートの還元的カルボニル化反応の開発
- (3) SO<sub>2</sub> 等価体を用いる対称スルホン類の新規合成法の開発
- (4) SO<sub>2</sub> 等価体を用いる対称スルフィド類の新規合成法の開発
- (5) 化合物ライブラリー構築を志向した開放系カルボニル化反応の開発

以上の項目について、主に実験化学的手法を用いて反応条件の最適化および基質一般性の検討を行った。

## 4. 研究成果

前項の具体的な課題番号に従って、以下に本研究により得られた成果を詳細に述べる。

- (1) 2 種の求電子剤と CO 等価体を用いる還元的カップリングによる非対称ケトン新規合成法の開発

過去に筆者らが開発した CO 等価体であるギ酸誘導体は、CO 生成とともにフェノール類やサッカリンアミドのような求核性の副生成物が生じる。したがって、本研究課題を解決するためには、求電子剤と共存できる新規 CO 等価体を開発する必要があった。そこで、ギ酸フェニルのオルト位からリンカーを介して適当な位置に脱離基を導入し、CO 生成に伴って生じたフェノキシドを分子内環化反応によりエーテル型の化合物に変換できるような新規 CO 等価体を設計し、実際にいくつか合成してその CO 生成能と有用性について調べた。その結果、市販の化合物より 3 段階で容易に合成可能な化合物 A が、十分な CO 生成能を保ちながら、副生したフェノキシドが分子内 S<sub>N</sub>2 反応によりエーテルとなった化合物へと変換され、求電子剤と共存できる CO 等価体であることを見出した (図 1(a))。これを用いて、2 種の非対称ケトン類の新規合成法の条件

最適化を行ったところ、これまで用いていた Pd 触媒ではなく、Ni 触媒を用いることで最高収率 58% ではあるが目的の非対称ケトンを得ることができた(図 1(b))。本反応の開発途中において、再現性の問題に直面したが、配位子の精査による新規触媒系の確立によりこれを克服することができた。また、本反応における還元剤を光触媒に置き換えても本反応が進行することを見出した(最高収率 35%)。類似の条件による反応例は過去にほとんどなく、熱的反応条件に加えて光反応条件の開発がケトン類の実用的な新規合成法となりうることを示した。

これらの反応の開発により、安定かつ入手容易な 2 種の求電子剤を合成モジュールとして触媒的に組み合わせる形式で非対称ケトンが得られるようになった。収率が中程度にとどまっていることから、今後も本研究を継続し、さらなる条件最適化を行う予定である。

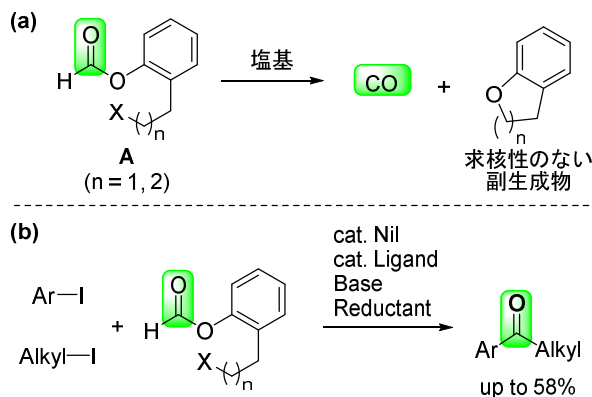


図 1 (a)求核性の副生成物を生じない新規 CO 等価体の開発、(b)新規 CO 等価体を用いるカルボニル化を伴う還元的カップリングによる非対称ケトンの合成

## (2) アリールスルホナートの還元的カルボニル化反応の開発

CO を用いるアリールスルホナートの還元的カルボニル化反応は、CO ガスを用いるものも含めても驚くほど少ない(引用文献 3-6)。実際に、筆者らも *N*-ホルミルサッカリンを CO 等価体として用いるプロモアレーンの還元的カルボニル化反応の開発研究において、フェニルスルホナートを基質として用いた例を検討しており、低収率でしか目的物が得られなかった(引用文献 7)。そこで、フェノール類から容易に調製可能なスルホン酸エステルであるアリールスルホナートからも本反応が進行すれば、独自に開発した CO 等価体の適用範囲拡大につながると考え、検討を行うことにした。

その結果、塩基として炭酸ナトリウムを、Pd 触媒の配位子として DPPF を用いる場合に目的のアルデヒドが高収率で得られることを見出した(図 2)。特に、塩基の選択は重要であり、有機塩基を用いると CO 生成は加速するが収率は中程度にとどまる傾向が見られた。これは、Pd 触媒的にカルボニル化を進行させる段階に対して適切な量の CO を供給することが、本反応の円滑な進行に重要であることを示していると考えられ、反応系中に少しずつ CO を加えることができる CO 等価体の有機合成化学的な有用性を改めて実証した。

本反応は強力な電子求引性置換基を持つアリールスルホナートに対しては適用がやや困難であったが、概ね良好な基質一般性を有することを見出した。ステロイド骨格を有する基質や、チロシン誘導体からも高収率で目的のアルデヒドを得ることができた。また、本反応は通常のナスフラスコに空の風船を装着した実験装置を用いて 5 mmol スケールでも問題なく進行し、本反応がさらにスケールアップ可能な潜在性を示すことができた。これにより、スルホニル化による基質合成とあわせて、フェノール性ヒドロキシ基を 2 段階でホルミル基へと簡便に変換する手法の確立を行うことができた。

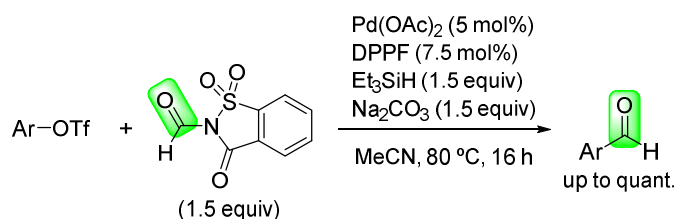


図 2 *N*-ホルミルサッカリンを CO 等価体として用いるアリールスルホナートの還元的カルボニル化反応

## (3) SO<sub>2</sub> 等価体を用いる対称スルホン類の新規合成法の開発

筆者らが開発した合成手法(引用文献 2)の発展研究として、ヨードアレーン、求核剤、SO<sub>2</sub> 等価体を用いる三成分反応によるスルホンおよびスルホキシドの合成を目指して検討を行った。その結果、予期しないことに、スルホニル基の両側にヨードアレーン 2 分子由来の部分構造が組み込まれた対称スルホンが得られた(図 3)。これは、求電子剤と SO<sub>2</sub> 等価体を用いる 1 段階の

対称スルホン合成法であると言える。

本反応における反応条件の最適化を行ったところ、Pd 触媒の配位子として  $P(t\text{-Bu})_3$  を用いることが重要であることを見出した。また、基質によっては  $\text{SO}_2$  等価体であるピロ亜硫酸カリウムを 0.75 当量用いるだけで 90% 以上の収率で目的物が得られることから、用いた  $\text{SO}_2$  等価体の物質質量の 2 倍の  $\text{SO}_2$  が生成して反応に関与している可能性があることも見出した。本反応はプロモアレーンを用いても進行するが、電子求引性の大きい置換基を有する基質や、オルト位に置換基を有する基質を用いる場合には進行しなかった。反応機構に関する知見を得る目的で、ヨードアレーンのヨード基をスルフィン酸ナトリウムに変更した基質をヨードアレーンと反応させたところ、目的のクロスカップリング体が得られた。したがって、対称スルホンを与える本反応では、 $\text{SO}_2$  等価体から生じた 1 分子の  $\text{SO}_2$  と 1 分子のヨードアレーンが Pd 触媒的に反応して生じるベンゼンスルフィン酸パラジウム中間体に対し、2 分子目のヨードアレーンが Pd 触媒的に反応して対称スルホンを生成していると考えられる。

以上より、適用可能な基質は限定されるものの、有機リチウム試薬やヨードニウム塩を用いる既存の手法と比べて簡便かつ直接的に対称スルホンを合成できる手法を開発することができた。

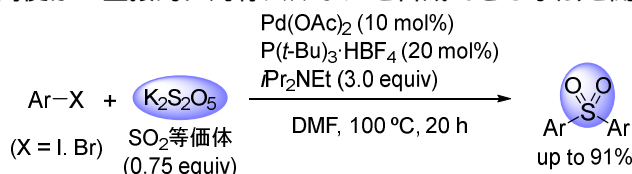


図 3  $\text{SO}_2$  等価体とハロゲン化アリールを用いる対称スルホン合成

#### (4) $\text{SO}_2$ 等価体を用いる対称スルフィド類の新規合成法の開発

(3)における対称スルホン合成法の開発研究において、オルト位に置換基を有する基質からは目的のスルホンが全く得られなかった。そこで、分子間の触媒的  $\text{SO}_2$  導入により生じた Pd 中間体の生成に続く、エントロピー的に有利な分子内環化反応の過程を組み込めば、オルト位で環状構造を有するスルホンが得られるのではないかと考えた。この反応設計に基づき、オルト位に求核部位としてマロン酸エステル部位を有するヨードアレーンと  $\text{SO}_2$  等価体を用いて検討を行ったところ、ある条件において目的の環状スルホンではなく、硫黄原子の両側に基質 2 分子由来の部分構造が組み込まれた対称スルフィドが得られた(図 4)。 $\text{SO}_2$  等価体を用いて硫黄原子のみを分子内に組み込む有機合成反応は、特殊な基質に対する 1 例しか報告されておらず(引用文献 8) 極めて稀な反応であると言える。本反応の条件最適化および基質一般性の検討を行ったところ、本反応は無置換またはオルト位に置換基を有する基質からはその種類によらず高収率で目的物が得られること、メタ位やパラ位に置換基があっても中程度から高い収率で目的の対称スルフィドが得られることを見出した。今後、さらなる基質一般性の拡大や、詳細な反応機構の解明に関する検討を行う予定である。

過去に筆者らは、 $\text{SO}_2$  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の選択的合成法を報告している。今回開発した対称スルフィド合成法(引用文献 2)と合わせて考えると、同じ  $\text{SO}_2$  等価体であるピロ亜硫酸カリウムを用いているにも関わらず、適切な反応条件の選択により、目的物に対する異なる価数の硫黄原子(価数 4、3、2)の導入に成功したと言える。今後の研究の進展により、価数の制御を伴うより一般的な硫黄原子導入反応の開発が期待される。

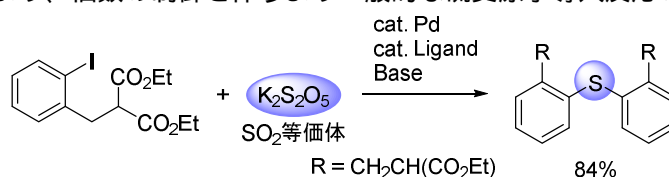


図 4  $\text{SO}_2$  等価体とハロゲン化アリールを用いる対称スルフィド合成

#### (5) 化合物ライブラリー構築を志向した開放系カルボニル化反応の開発

低分子創薬において重要な化合物ライブラリーの構築に、気体分子が関与する反応はほとんど用いられていない。一方、筆者らはギ酸フェニルの CO 生成反応の速度が反応条件により制御可能であることをすでに報告している(引用文献 9)。したがって、CO 等価体を用いるカルボニル化を伴う有機合成反応において、CO 生成反応が律速段階となるように反応条件を調整すれば、溶液中で生じた CO が気相へ放出される前に、溶液中でカルボニル化の段階が進行し、望みの反応が進行すると思われる。そこで、CO 等価体を用いるハロゲン化アリールの Pd 触媒的カルボニル化反応を開放系で行うことができれば、本反応を化合物ライブラリー構築のための反応に用いることができるのではないかと考え、検討を行った。

4-ヨードトルエンと CO 等価体としてギ酸フェニルを用いる開放系反応について検討を行ったところ、溶媒と塩基の適切な組み合わせを選択することにより、目的のフェニルエステルがほ

ば定量的に得られることを見出した。一時は再現性の問題が生じたが、反応温度を厳密に 25 度に管理することで再現よく本反応が進行するようになった。置換基の種類や置換位置によって反応条件を若干調整する必要はあるものの、様々な基質に対して進行するため、この開放系カルボニル化反応は基質一般性を有する反応であることを見出した。本反応はグラムスケールでも進行することを確認している。また、反応終了後に様々な求核剤を加えることにより、開放系かつワンポットで種々のカルボン酸誘導体へ変換可能であることを見出した (図 5)。

気体分子である CO は様々な溶媒に対する溶解度が極めて低いことが知られており、これまで CO が関与する有機合成反応を開放系で行うのは困難であり、非常識でもあった。しかし、開放系カルボニル化反応の達成は、CO 等価体を用いる溶液中における CO 生成速度の制御を基盤として、従来の気体分子が関与する気液二相反応を液相反応へと転換したという点において学術的に意義のある成果である。また、他の気体分子が関与する反応においても、気体分子の適切な導入速度の適用により開放系有機合成反応が実現できるのではないかと考えられ、今後の研究のさらなる展望を開くことができた。

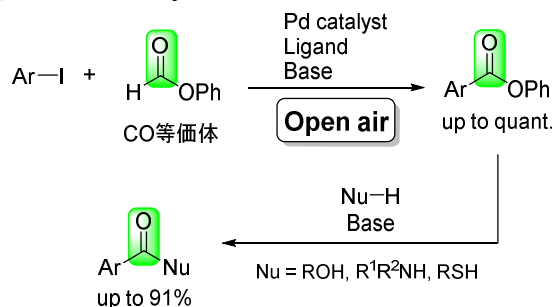


図 5 CO 等価体を用いる開放系カルボニル化反応とワンポット誘導体化

以上の研究成果は、定量しにくい毒性ガス分子の正確な秤量や、反応条件の適切な選択による毒性ガス生成速度の制御を可能とする「毒性ガス等価体」が関与する新規有機合成手法の開発という基礎研究の進展だけでなく、毒性ガス等価体の有機合成化学や創薬化学における有用性を拡張することで、基礎と応用の橋渡しとなる部分についての発展も示すものである。また、毒性ガス等価体のさらなる有用性を示すとともに、有機合成化学や創薬研究の発展に新たな指針を与えるものである。さらに、毒性ガス等価体を用いる安全性、効率性、実用性、再現性の高い有機合成手法を提示し、創薬化学を含む有機合成に即戦力で活用可能なことを示した点で、本研究の成果は合成化学者に大きなインパクトを与えたと考えられる。

#### <引用文献>

1. (Review) Konishi, H.; Manabe, K. *Synlett* **2014**, *25*, 1971-1986.
2. Konishi, H.; Tanaka, H.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1578-1581.
3. Kotsuki, H.; Datta, P.K.; Suenaga, H. *Synthesis* **1996**, 470-472.
4. Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Synlett* **2007**, 2537-2540.
5. Joseph, J. T.; Sajith, A. M.; Ningegowda, R. C.; Shashikanth, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 419-425.
6. Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500-1505.
7. Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611-8615.
8. Le Bescont, J.; Breton-Patient, C.; Piguel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2101-2109.
9. Konishi, H.; Matsubara, M.; Mori, K.; Tokiwa, T.; Arulmozhiraja, S.; Yamamoto, Y.; Ishikawa, Y.; Hashimoto, H.; Shigeta, Y.; Tokiwa, H.; Manabe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3592-3601.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiromichi Tanaka, Hideyuki Konishi, Kei Manabe	4. 巻 48
2. 論文標題 Palladium-catalyzed One-step Synthesis of Symmetrical Diaryl Sulfones from Aryl Halides and a Sulfur Dioxide Surrogate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 760-763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190300	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 Hideyuki Konishi, Kei Manabe	4. 巻 60
2. 論文標題 Recent Progress on Catalytic Heck Carbonylations Using Carbon Monoxide Surrogates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151147	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 Hideyuki Konishi, Kei Manabe	4. 巻 97
2. 論文標題 Discussion Addendum for: Pd-Catalyzed External-CO-Free Carbonylation: Preparation of 2,4,6-Trichlorophenyl 3,4-Dihydronaphthalene-2-Carboxylate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 125-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.097.0125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hideyuki Konishi, Minoru Kumon, Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe	4. 巻 76
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed External-CO-Free Reductive Carbonylation of Aryl Sulfonates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131639	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11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Hideyuki Konishi, Suguru Futamata, Xi Wang, Kei Manabe
2. 発表標題 Rapid and Practical Synthesis of Fluoren-9-ones Using a Carbon Monoxide Surrogate
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (selected as oral presentation) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西英之、福田匡貴、関野智行、上田剛、眞鍋敬
2. 発表標題 一酸化炭素等価体を用いる安全かつ実用的な触媒的カルボニル化反応
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Konishi
2. 発表標題 Carbon Monoxide Surrogates for Safe, Practical, and Catalytic Reactions
3. 学会等名 The 1st International Symposium of Soft Molecular Activation Research Center (SMARC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Konishi
2. 発表標題 Carbon Monoxide Surrogates for Safe, Practical, and Catalytic Reactions
3. 学会等名 The International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Langkawi 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西英之、二俣傑、王晰、眞鍋敬
2. 発表標題 一酸化炭素等価体を用いる フルオレノン類の触媒的迅速合成法の開発
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Konishi
2. 発表標題 Toxic Gas Surrogates for Safe and Practical Reactions
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Catalysis toward Green Sustainable Chemistry (CAT-GSC-4) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>静岡県立大学薬学部 医薬品化学分野・薬化学講座 ホームページ  <a href="https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/">https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/</a>          静岡県立大学薬学部 医薬品化学分野・薬化学講座 発表論文  <a href="https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/paper.html">https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/paper.html</a></p>
---

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
連携研究者	眞鍋 敬  (Manabe Kei)  (00251439)	静岡県立大学・薬学部・教授    (23803)	

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
---------	---------