

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32641

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23637

研究課題名(和文) 脱離基の選択的利用を鍵とする、多彩なポリスルフィド類の迅速合成法の開発

研究課題名(英文) Development of synthetic methods for divergent polysulfides based on the selective use of leaving groups

研究代表者

金本 和也 (KANEMOTO, Kazuya)

中央大学・理工学部・助教

研究者番号：90849100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ポリスルフィド構造の両端に反応性の異なる脱離基を配置した分子を設計し、収束的に置換基を導入する方法論の開発に取り組んだ。検討の結果、ジスルフィド構造にアミノ基とスルホニル基を配置した場合には予期せぬ硫黄の脱離が進行し、チオスルホナートが生成した。本試薬は、様々なモノスルフィド類の合成に利用できることが明らかになった。一方で、スルホニル基をイミド基に変えると、硫黄の脱離を伴うことなくジスルフィドを合成できた。本試薬は、プロトン存在下でアミノ基が、非存在下でイミド基が選択的に変換され、多彩な組み合わせの置換基を連続的に導入できるため、多彩なジスルフィドの多様性合成に利用できることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多数の硫黄原子が連続した構造を持つポリスルフィド類は、生物活性、バイオリンカーなどの観点から、生命科学分野などでの多彩な応用が期待されている。一方で、多数の弱い結合を制御する合成の難しさからこれらの分野での応用研究は進んでおらず、新たなポリスルフィド類の合成法の開発が求められていた。これに対して、本研究によって開発した手法は、2度の変換が可能なプラットフォーム分子に対して2つの置換基を迅速に導入できるため、多様性に富んだポリスルフィドを簡便に合成できる。そのため、上述のような応用研究を強力に後押しするものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Polysulfides are prevalent in the fields of life science, pharmaceutical science, and food chemistry. Despite their utility, accessible unsymmetrical disulfides synthesized via conventional methods are limited. In this study, we have developed a new disulfide building block reagent bearing two leaving groups on the disulfide structure. One of the two leaving groups is selectively substituted by some carbon nucleophiles in the presence of a proton source. The wide substrate scope of this reaction and the further transformability of the remaining leaving group enables rapid access to various combinations of unsymmetrical disulfides via double C-S bond formation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機硫黄化学 ポリスルフィド 求電子的チオ化剤 チオスルホナート チオイミド ジスルフィド
スルファニルアミン トリフルオロ酢酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多数の硫黄原子が連続した構造を持つポリスルフィド類は、様々な生物活性天然物に見られるほか、タンパク質の三次元構造の変化などの生体現象に関与していることが知られている。また、機能性分子を繋ぎ合わせるバイオリンカーや、フレーバーとしての利用なども含めて、生命科学分野や食品科学分野などでの多彩な応用が期待されている。一方で、このような有望性にもかかわらず、その合成の難しさ故にこれらの応用研究はゆっくりとしか進展してきていない。ポリスルフィド類は、古典的には S_nCl_2 などに対して二種類のチオールを反応させるか、二種のチオールを用いる酸化で合成されてきたが、反応の制御が難しいため効率的な合成は困難であった。このような背景から、幅広いポリスルフィド類を迅速かつ精密に合成できる手法の開発は、有機硫黄化学の新たな領域を切り拓くだけでなく、創薬化学分野や食品化学分野の発展においても、挑戦的かつ可能性を秘めた課題である。

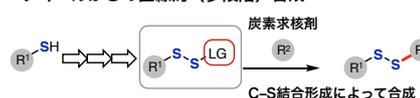
2. 研究の目的

上述の課題に対して、「硫黄原子上の2つの脱離基の反応性を制御して使い分ける」というアプローチで挑むことで、チオールに限らない幅広い反応剤を自在な組み合わせでポリスルフィド構造に導入できる合成法を開発し、生命科学分野などにおいて有望でありながら未開拓なケミカルスペースに位置するポリスルフィド類に対して、容易にアクセスできる基盤を整備することを目的とした。

3. 研究の方法

近年、脱離基を有するジスルフィド試薬に対して炭素求核剤を導入できる先駆的な方法が報告されたが、片方の置換基に関してはチオールからの直線的な多段階を必要としていた (図 A)。これに対して本研究では、「硫黄原子上の2つの脱離基の反応性を制御して使い分ける」ことで、ポリスルフィドビルディングブロック試薬に対して2つの置換基を集積的に導入できる手法の開発を目指すことにした (図 B)。具体的には、硫黄原子上に様々な脱離基を配置した分子を合成し、各種反応条件におけるその反応性を比較することで、ポリスルフィドビルディングブロック試薬の開発および、ポリスルフィド類の多様性合成を目指すこととした。

A. 最近の先駆的な研究：1度のC-S結合形成を利用 チオールからの直線的 (多段階) 合成



B. Our Strategy: 2つの脱離基を選択的に変換



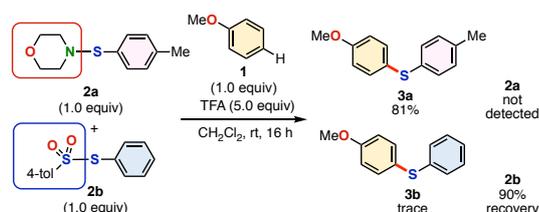
4. 研究成果

(1) スルホニル基とアミノ基を有する試薬の開発 (硫黄が脱離)

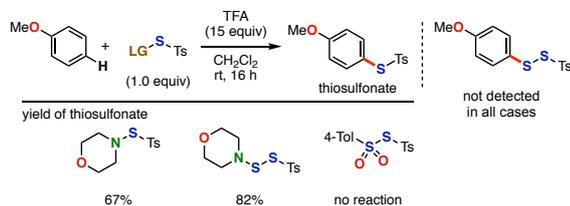
硫黄原子上に脱離基を配置した場合の反応性の違いについて調べるために競争実験を実施した。その結果、硫黄原子上にアミノ基とスルホニル基を配置した場合に使い分けて利用できることが示唆された (図 C-1)。この結果をもとに、硫黄原子上にアミノ基とスルホニル基を有する様々な硫黄試薬を合成し、芳香族求電子置換反応における反応性の違いを検証した (図 C-2)。モノスルフィド構造にアミノ基とスルホニル基を有する試薬を用いた場合には、チオスルホナートが中程度の収率で生成した。興味深いことに、ジスルフィド構造を有する場合にも、予期せぬ硫黄の脱離を伴いながら、より高い収率でチオスルホナートが生成することが明らかになった。

ジスルフィド構造を有する本試薬は、モノスルフィド合成試薬として有用であり、トリフルオロ酢酸 (TFA) の存在下でアミノ基を変換した後に、スルホニル基側を変換することで、二種類の脱離基に対して置換基を多彩な組み合わせで導入することができた (図 C-3)。

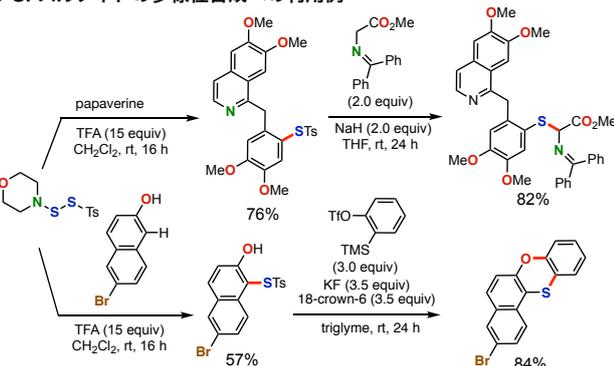
C-1. 競争実験による脱離基の反応性の比較



C-2. 様々なチオ化剤の比較



C-3. スルフィドの多様性合成への利用例

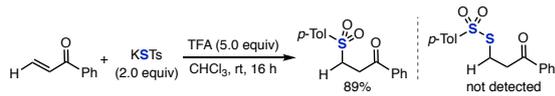


(2) カリウムチオスルホナートを用いる Michael 付加型反応 (硫黄が脱離)

硫黄の脱離を伴う変換は、カリウムチオスルホナートを用いる Michael 付加型反応においてもみられた。当初は、カリウムチオスルホナートを求核部位と求電子部位を併せ持ったスルフィド合成試薬として利用することを目的として検討に着手したが、検討の結果、得られる生成物は、チオスルホナートではなく、硫黄が脱離したスルホンであることが明らかとなった (図 D)。

これらの反応は、スルフィド合成やスルホン合成として有用と考えられるが、ポリスルフィド合成という観点からは、硫黄の脱離という大きな課題が浮き彫りになった。

D. KSTsを用いる活性オレフィンのスルホニル化

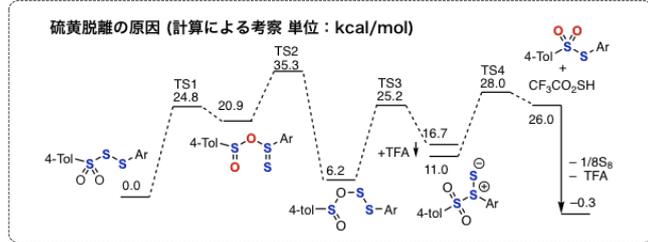
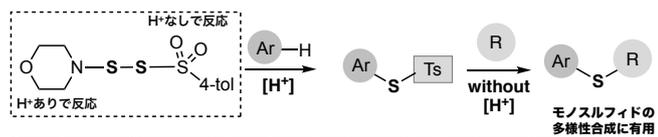


(2) イミド基とアミノ基を有する試薬によるジスルフィドの多様性合成 (硫黄脱離しない)

上述の通り、ジスルフィド構造にアミノ基とスルホニル基を有する試薬を用いる場合には、硫黄の脱離が進行することが明らかとなった (E-1)。これに対して、DFT 計算の結果をもとに、スルホニル基を、より結合の分極が小さいイミド基に変えると、硫黄の脱離を防げるのではないかと考えた。検討の結果、ジスルフィド構造にイミド基とアミノ基を配置した試薬を用いる場合には硫黄の脱離を伴うことなくジスルフィドを合成できることが明らかとなった。本分子は、プロトン存在下でアミノ基が、非存在下でイミド基が選択的に変換され、多彩な組み合わせの置換基を連続的に導入できるため、多彩なジスルフィドの多様性合成に利用できることが明らかとなった。

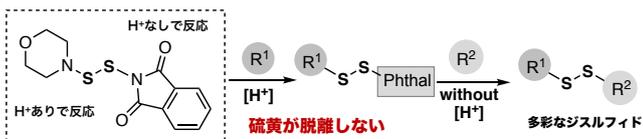
以上のように、これまで合成が難しかったポリスルフィド類に対して、「硫黄原子上の2つの脱離基の反応性を制御して使い分ける」というアプローチで、新たな試薬の開発と、多様性合成法の開発に取り組んだ。検討の結果、予期せぬ硫黄の脱離が進行することが明らかとなり、本研究の難易度の高さが浮き彫りとなったが、脱離基の種類を検討することにより、硫黄脱離を克服できる新たな試薬の開発に成功した。

E-1. プラットフォーム分子1：予期せぬ硫黄の脱離が進行 (モノスルフィド合成)



DFT計算をもとに改良 (イミド基に)

E-2. プラットフォーム分子2：ジスルフィドの多様性合成を実現



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Kanemoto Kazuya, Furuhashi Koudai, Morita Yoshitsugu, Komatsu Teruyuki, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Acid-Mediated Sulfonylthiolation of Arenes via Selective Activation of SS-Morpholino Dithiosulfonate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1582 ~ 1587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c04289	査読の有無 無
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 Furuya Shohei, Kanemoto Kazuya, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 85
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Imino Esters to Unsaturated Sultones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8142 ~ 8148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01023	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 Kanemoto Kazuya, Horikawa Nao, Hoshino Shun, Tokoro Yuichiro, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Single C-H Amination of 8-Aminoquinoline-Directed Ferrocenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01294	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 Furuya Shohei, Kato Shuma, Kanemoto Kazuya, Fukuzawa Shin-ichi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Copper-Catalyzed Regio- and Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Glycine Imino Esters with 1-Propene-1,3-sultone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4561 ~ 4565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900738	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22件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 古橋 昂大, 鳥田 康樹, 渡邊 時春, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 チオスルホン酸塩を用いるMichael付加によるチオスルホナート合成法の開発
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koudai Furuhashi, Kazuya Kanemoto, Shin-ichi Fukuzawa
2. 発表標題 TFA mediated preparation of S-aryl thiosulfonates from electron-rich arenes using mor-SS-Ts
3. 学会等名 ACS-SPRING-2020-EXPO (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金本 和也, 古橋 昂大, 福澤 信一
2. 発表標題 求電子的なチオスルホニル化反応を用いる, 多彩な有機硫黄化合物の合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 時春, 金本 和也, 古橋 昂大, 鳥田 康樹, 福澤 信一
2. 発表標題 カリウムチオスルホナートを用いる活性オレフィンのチオスルホニル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀川 渚生, 鈴木 航太, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銅触媒を用いるアミド置換フェロセンのC-Hアミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古屋 翔平, 加藤 萩真, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 不斉1,3-双極子環化付加反応を用いるスルトン-ピロリジン縮環化合物の合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 裕子, 大野 杏樹, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銀錯体触媒を用いるピロリンエステルのMorita-Baylis-Hillman付加体への立体選択的付加反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 萩真, 鈴木 裕子, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銀錯体触媒を用いるピロリンエステルの三置換オレフィンへのMichael付加反応による立体選択的連続四置換炭素構築法
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野 杏樹, 鈴木 裕子, 加藤 萩真, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銀錯体触媒を用いるピロリンエステルのニトロアリルアセテートへの立体選択的付加反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野 杏樹, 鈴木 裕子, 古屋 翔平, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 キラル銀錯体触媒を用いる2-ピロリンエステルの2-ニトロ酢酸アリルへの不斉付加-脱離反応
3. 学会等名 第 10回 CSJ 化学フェスタ 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 時春, 古橋 昂大, 鳥田 康樹, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 カリウムチオスルホナートを用いた, α -不飽和カルボニル化合物のスルホニル化反応の開発
3. 学会等名 第 10回 CSJ 化学フェスタ 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀川 渚生, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銅・銀触媒系を用いる N-キノリルフェロセニルアミドのC-Hアミノ化反応
3. 学会等名 第 10回 CSJ 化学フェスタ 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金本 和也, 古橋 昂大, 渡邊 時春, 浅沼 隼人, 福澤 信一
2. 発表標題 SS-morpholino dithiosulfonateのアミノ基選択的な活性化を経由する, 芳香族化合物のスルホニルチオ化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅沼 隼人, 渡邊 時春, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 アミノ基とイミド基の脱離能の違いを利用した非対称ジスルフィド合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 町田 陽佳, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銅(I)錯体触媒を用いるペプチドのN末端選択的な1,3-双極子環化付加反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古屋 翔平, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を用いるイミノエステルと2,3-ジオキソピロリジンとのexo'-選択的不斉[3+2]環化付加反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上 綾菜, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を用いたMorita-Baylis-Hillman付加体とイミノエステルの不斉1,3-双極子環化付加反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 時春, 金本 和也, 浅沼 隼人, 福澤 信一
2. 発表標題 硫黄原子上の脱離基を選択的に変換する 非対称ジスルフィド合成法の開発
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部シンポジウム 第79回大岡山シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上 綾菜, 鈴木 裕子, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銀/ThioClickFerrophos錯体触媒を用いたMorita-Baylis-Hillman 付加体とアゾメチンイリドの不斉付加反応
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部シンポジウム 第79回大岡山シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂井 傑, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 新規面不斉フェロセン型モノホスフィン配位子の合成とその性能評価
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部シンポジウム 第79回大岡山シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀川 渚生, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 銅・銀塩複合触媒系を用いる N-キノリルアミドフェロセンのC-Hアミノ化反応
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部シンポジウム 第79回大岡山シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 町田 陽佳, 金本 和也, 福澤 信一
2. 発表標題 イミノペプチドを用いた1,3-双極子環化付加反応による ペプチドのN末端修飾
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部シンポジウム 第79回大岡山シンポジウム
4. 発表年 2021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