

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26810056

研究課題名(和文) 有機硫黄化合物をテンプレートとするアリールアルカン類の効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Modular Synthesis of Arylalkanes Using Organosulfur Compounds

研究代表者

南保 正和 (Nambo, Masakazu)

名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所・特任助教

研究者番号：10705528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：逐次的アリール化反応を可能にする硫黄化合物を基盤した新規テンプレート分子を開発し、ジアリールメタン、トリアリールメタン等をはじめとするアリールアルカン類の自在合成を達成した。開発した手法を用いることで、甲状腺ホルモンの受容体選択的なアナログ(GC-24)の短工程合成や植物細胞の新規分裂阻害剤の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed methyl sulfone derivatives as new reacting templates in Pd-catalyzed sequential arylations directed toward the modular synthesis of multiply-arylated methanes. This method enabled the rapid synthesis of thyroid hormone receptor b-selective analog (GC-24) and the development of new inhibitor for plant cell division.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アリールアルカン 炭素-スルホニル結合活性化 有機硫黄化合物 パラジウム触媒 逐次的自在合成
C-H官能基化 有機ホウ素化合物

1. 研究開始当初の背景

sp³炭素上にアリール基を有するアルカン類、すなわちアリールアルカン類は多くの有機材料や農薬化合物を構成する基本骨格の1つである。特に複数の芳香環を有するジアリールアルカン、トリアリールメタン類は色素や蛍光プローブをはじめとする機能性有機分子だけでなく、甲状腺ホルモンや抗癌剤などの生物活性化合物としても近年注目を集めている分子群である。これまでにこれら物質群を効率良く合成するためにLewis酸触媒を用いたFriedel-Crafts反応が多用されてきた[1]。しかしながら、適用できる基質は電子供与基を有する芳香環のみに限られ、生成物は位置異性体の混合物となる場合が少なくない。また近年遷移金属触媒を用いた位置選択的な合成法が報告されているが[2]、不安定な有機金属種の調製や適した反応剤への変換に多段階を要するなどの解決すべき課題を残している。

この課題に対し、最近本申請者はPd触媒を用いたトリアリールメタン類の合成に成功している[3]。すなわちPd触媒存在下、メチルフェニルスルホンのメチル基上の2つの炭素-水素(C-H)結合のアリール化、続く炭素-スルホニル(C-SO₂)結合活性化伴ったアリール化によってトリアリールメタンが得られるというものである。本反応はトリアリールメタン上の3つのアリール基を最短3ステップで直接導入することができる唯一の手法であり、反応に用いるすべての基質、Pd触媒は入手、調製容易かつ大気下で取り扱うことができることも特徴である。しかしながら、アリールアルカン類の一般的合成を確立する上で、本反応の解決すべき課題も多く存在する。例えばC-Hアリール化のステップにおいて、メチルフェニルスルホンのメチル基の酸性度が低いために塩基性の強い金属アルコキッドを用いる必要があり、官能基許容性の面で改善の余地が残されている。またスルホニル基の置換反応に関しては、反応に高温を必要とするため、より低温で進行する反応の開発が必要である。さらに本手法はジアリールアルカン類の合成には効果的でないことがすでに分かっている。頻繁にみられる非常にシンプルな構造でありながら多段階合成を余儀なくされている現状からも、本反応の展開によってジアリールアルカン類の短工程合成を達成する意義は大きい。

このような研究背景のもと、本申請者は反応の基盤となる有機硫黄化合物に再度着目した。スルホニル基上に電子求引性の置換基を導入することで、反応の鍵となるメチル基上の炭素-水素結合の酸性度を高め、さらにスルホニル基の脱離基としての特性を向上させることが可能と想定した。すなわち、適切な電子求引性の置換基を有する有機硫黄化合物を基盤とする「テンプレート分子」を新たに設計することで、従来困難であった温和な条件下でのアリールアルカン類の合成

を達成できると確信し、本着想に至った。

[1] a) Olah, G. A. *et. al. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8659. b) Kim, S. S. *et. al. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1798. [2] a) Kuwano, R. *et. al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 973. b) Jarvo, E. R. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7790. [3] Nambo, M. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 742.

2. 研究の目的

本研究では、生物活性化合物に頻繁にみられる多置換アリールアルカン化合物群の効率的な合成手法の確立を目的とする。具体的には、スルホニル基の有する電子求引基および脱離基としての潜在的な特性に着目し、逐次的な置換基導入を可能にする新規テンプレート分子の開発と新触媒の開発を行う。さらに抗癌剤や甲状腺ホルモンなどの生物活性を有する多置換アリールアルカン類の最短工程かつ実用的な合成法の開拓を行う。

3. 研究の方法

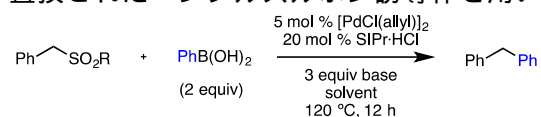
(1) 効率的なアリール化を可能にする新規テンプレート分子の開発を目指し、様々な電子求引基を導入したメチルスルホン化合物の合成を行った。それを用いてC-SO₂結合変換が起きることを確認した。

(2) ジアリールアルカン骨格の短工程構築を目指し、開発したテンプレート分子を用いて逐次的アリール化反応の開発を行った。またハロゲンとの反応性の差を利用したワンポットでの非対称な置換基導入を検討した。

(3) 開発した手法を生物活性化合物合成へ応用展開した。具体的には甲状腺ホルモンの受容体選択的なアナログ(GC-24)の短工程合成や合成した化合物群を用いて新規生物活性探索研究を行った。

4. 研究成果

(1) 作業仮説に基づき、スルホニル上に様々な置換基を有するベンジルスルホン誘導体を合成し、フェニルボロン酸とのクロスカップリング反応をモデルとしてC-SO₂結合活性化に及ぼす置換基の効果を検証した。反応性に乏しいフェニル基に代わり電子求引基で置換されたベンジルスルホン誘導体を用い

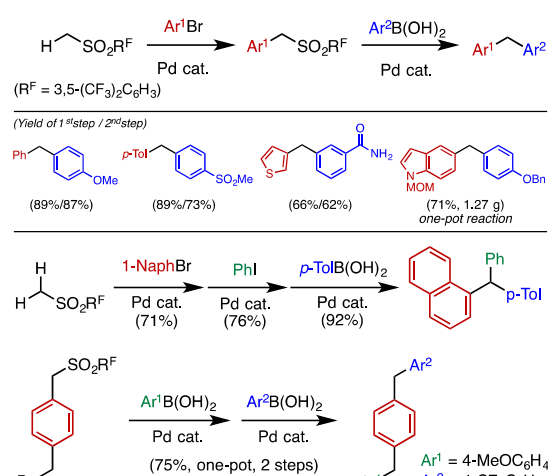


entry	R	base	solvent	GC yield (%)
1	Ph	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	27%
2	4-FC ₆ H ₄	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	40%
3	2-pyridyl	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	48%
4	4-pyridyl	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	68%
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	<1%
6	4-CF ₃ C ₆ H ₄	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	51%
7	C ₆ F ₅	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	10%
8	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	NaOH	dioxane:H ₂ O=5:3	86%
9 ^a	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	K ₃ PO ₄	EtOH	93%
10 ^b	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	K ₃ PO ₄	EtOH	94%

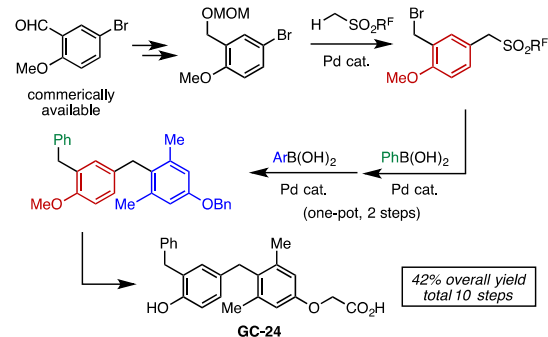
^a 2.5 mol% [PdCl(allyl)]₂ and 10 mol% SiPr-HCl were used as catalyst
^b 5 mol% [PdCl(SiPr)(allyl)] and 5 mol% SiPr-HCl was used.

ると収率の向上が見られた。最適化の結果、3,5-ビストリフルオロメチルフェニル基が最も効果的であることが明らかとなった。本反応ではこれまで C-SO₂ 結合活性化に有効であった *N*-ヘテロサイクリックカルベン配位子 SIPr だけでなく、Buchwald 配位子でも反応が良好に進行した。

(2) (1)で 3,5-ビストリフルオロメチルフェニル基が C-SO₂ 結合活性化に有効であることが分かったため、対応するメチルスルホン誘導体をテンプレート分子とする逐次的アリール化反応の開発を行った。Pd 触媒存在下、臭化アリールとの 位の C-H アリール化、続くアリールボロン酸との C-SO₂ 結合のアリール化が進行し、様々な非対称ジアリールメタン類が 2 ステップで得られた。また C-H アリール化を 2 回行うと、トリアリールメタンが 3 ステップで得られた。さらにプロモメチル基を有するスルホン誘導体を用いると非対称なアリールメチルベンゼンがワンポットで効率的に得られた。



(3) (2)で開発した手法を駆使した甲状腺ホルモンの受容体選択的なアナログ(GC-24)の合成を行った。その結果、安価な原料を出発物質として、全 10 工程、総収率 42%で GC-24 を得ることに成功した。また合成した化合物群を用いて、植物に対するケミカルスクリーニングを行ったところ、フランを有するトリアリールメタン類が植物の細胞分裂を阻害することが分かった。この作用は可逆的であり、植物細胞への致命的な損傷は見られなかった。稲や酵母、ヒトの細胞(Hela)では活性を示さないことから、双子葉類選択的な細胞分裂阻害作用を有していると考えられる。



本研究により 1 つの硫黄化合物をテンプレート分子として、多様なアリールアルカン類を最短工程で得ることが可能となった。入手・調製容易な原料から実施できることから、未知のアリールアルカン類の生物活性探索研究を加速する有用な手法となると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1) “Development of Versatile Sulfone Electrophiles for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions” Masakazu Nambo, Eric C. Keske, Jason P. G. Rygus, Jacky, C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1108-1112.

DOI: 10.1021/acscatal.6b03434

2) “Combination of synthetic chemistry and live-cell imaging identified a rapid cell division inhibitor in tobacco and *Arabidopsis thaliana*”, Masakazu Nambo, Daisuke Kurihara, Tomomi Yamada, Taeko Nishiwaki-Ohkawa, Naoya Kadofusa, Yusuke Kimata, Keiko, Kuwata, Masaaki Umeda, Minako Ueda, *Plant Cell Physiol.* **2016**, *57*, 2255-2268. DOI: 10.1093/pcp/pcw140

3) “Arylative Desulfonation of Diarylmethyl Phenyl Sulfones with Arenes Catalyzed by Scandium Triflate”, Masakazu Nambo, Zachary T. Ariki, Daniel Canseco-Gonzalez, D. Dawson Beattie, Cathleen M. Crudden, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2339-2342.

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00744

4) “Iterative Protecting Group-free Cross-Coupling Leading to Chiral Multiply Arylated Structures”, Cathleen M. Crudden, Christopher Ziebenhaus, Jason P. G. Rygus, Kazem Ghazati, Phillip J. Unsworth, Masakazu Nambo, Samantha Anderson, Marieke Hutchinson, Veronique S. Laberge, Yuuki Maekawa, Daisuke Imao *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11065.

DOI: 10.1038/ncomms11065

5) “Recent Advance in the Synthesis of Triarylmethanes by Transition Metal Catalysis”, Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4734-4742. DOI: 10.1021/acscatal.5b00909

6) “The Concise Synthesis of Unsymmetric Triarylacetonitriles via Pd-Catalyzed Sequential Arylation: A New Synthetic Approach to Tri- and Tetraarylmethanes” Masakazu Nambo, Muhammad Yar, Joel, D. Smith, Cathleen M. Crudden, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 50-53. DOI: 10.1021/ol503213z

〔学会発表〕(計 13 件)

(1) Renee Man, Henry Li, Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, “Enhanced stability: Synthesis and characterizations of N-heterocyclic carbene-stabilized gold nanoparticles” 第96春季年会, 平成28年3月17日、慶応大学(口頭)

(2) Kirsi Salorinne, Renee Man, Henry Li, Masayasu Taki, Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, “Water-soluble N-heterocyclic carbene protected gold nanoparticles for biological applications” 第96春季年会, 平成28年3月17日、慶応大学(口頭)

(3) Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden, “Pd-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Sulfone Derivatives toward Straightforward Synthesis of Multiply-arylated Methanes”, 第63回有機金属化学討論会, 平成28年9月16日、早稲田大学(ポスター)

(4) Masakazu Nambo, Eric, C. Keske, Jason, P. G. Ryugus, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden, “Pd-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Sulfone Derivatives toward Straightforward Synthesis of Multiply-arylated Methanes”, Gordon Research Conference, Stereochemistry, 平成28年7月27、28日、Salve Regina University, U.S. (ポスター)

(5) Jacky C.-H. Yim, Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, “Pd-catalyzed Desulfonative Cross-Coupling of Diarylmethyl Sulfones with Oxazoles” 第96春季年会, 平成28年3月25日、同志社大学(口頭)

(6) Masakazu Nambo, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden, “Pd-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Sulfone Derivatives toward Straightforward Synthesis of Multiply-arylated Methanes” 第96春季年会, 平成28年3月25日、同志社大学(口頭)

(7) Masakazu Nambo, Taeko Nishiwaki-Ohkawa, Minako Ueda, Keiko Kuwata, Daisuke Kurihara, Takashi Yoshimura, Tetsuya Higashiyama, Cathleen Crudden “Discovery of New Molecules that Control Cell Division and Cell Cycle” 2ND CSRS-ITbM Joint Workshop, 平成28年1月7日、理研(ポスター)

(8) Masakazu Nambo, Eric, C. Keske, Jason, P. G. Ryugus, Jacky C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden, “Pd-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Sulfone Derivatives toward Straightforward Synthesis of Multiply-arylated Methanes”, Pacificchem, 平成27年12月18日、ハワイ(口頭)

(9) Zachary, T. Ariki, Masakazu Nambo,

Daniel, Canseco-Gonzalez, Dawson Beattie, Cathleen M. Crudden, “Scandium Triflate-Catalyzed Arylative Desulfonation of Diarylmethyl Phenyl Sulfones” 第95春季年会, 平成27年3月27日、日本大学(口頭)

(10) Masakazu Nambo, Muhammad Yar, Joel, D. Smith, Cathleen M. Crudden, “The Concise Synthesis of Unsymmetric Triarylacetonitriles via Pd-Catalyzed Sequential Arylation” 第95春季年会, 平成27年3月26日、日本大学(口頭)

(11) 南保正和, Cathleen M. Crudden, “パラジウム触媒による逐次的アリール化を駆使したトリアリールメタンの迅速合成” 第61回有機金属化学討論会, 平成26年9月25日、九州大学(ポスター)

(12) Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, “Modular Synthesis of Triarylmethanes through Pd-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Phenyl Sulfone” IGER International Symposium on Chemical Science in Asia, 平成26年5月26日、名古屋大学(ポスター)

(13) Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, “Modular Synthesis of Triarylmethanes through Pd-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Phenyl Sulfone” The 2nd International Symposium on Transformative Bio-Molecules, 平成26年5月12日、名古屋大学(ポスター)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 植物細胞分裂抑制剤

発明者: 植田美那子、南保正和、栗原大輔、桑田啓子、大川妙子

権利者: 同上

種類: 公開特許公報

番号: 特願 2016-028537

出願年月日: 2016年2月18日

国内外の別: 国内

名称: トリ(ヘテロ)アリールアセトニトリルの製造方法

発明者: 南保正和、Muhammad Yar、Cathleen M. Crudden

権利者: 同上

種類: 公開特許公報

番号: PCT/JP2015/84181

出願年月日: 2015年12月4日

国内外の別: 国内外

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

プレスリリース情報

(1) 植物の細胞分裂を急速に止める新規化合物の発見～合成化学と植物科学の融合から植物の成長を制御する新たな薬剤の探索～ (2016年11月11-25日)

<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2016/11/PCP-Cell-Cycle.php>

(名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所)

http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20161110_itbm.pdf (名古屋大学)

http://www.bio.nagoya-u.ac.jp/topics/index_203.html (名古屋大学 生命科学研究科)

<http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=170337&CultureCode=ja> (Alpha Galileo JP)

https://www.eurekaalert.org/pub_releases_ml/2016-11/iotb-k112516.php

(EurekaAlert!)

<http://www.globalplantcouncil.org/news-events/latest-news/three-rings-stop-cell-division-in-plants-development-of-atriarymethane-compound-for-possible-control-of-plant-growth>

<https://research-er.jp/articles/view/52160>

<http://phys.org/news/2016-11-triarylmethane-compound-growth.html>

<https://www.sciencedaily.com/releases/2016/11/161125084223.htm>

(2) トリアリールメタン類の効率的合成法の開発 - パラジウム触媒が拓く連続的なベンゼン環導入反応 -

<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2013/12/post-5.php>

http://www.aip.nagoya-u.ac.jp/public/_research_ja/highlights/detail/0000786.html

<http://www.kagakukogyonippo.com/headline/2013/12/06-13866.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南保 正和

(NAMBO, Masakazu)

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任助教

研究者番号： 10705528

(2) 研究協力者

クラッデン キャサリン M.

(CRUDDEN, Cathleen M.)

クイーンズ大学 (カナダ) 教授

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 客員教授