

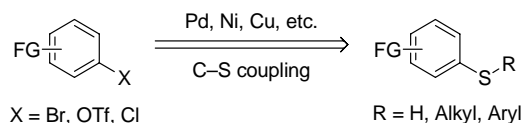
パラジウム触媒を用いる炭素－イオウ結合形成とその応用

Merck Research Laboratories, Department of Process Research

伊藤 孝浩

1. はじめに

一般的に医薬品の構造にはヘテロ原子を有するものが多い。窒素や酸素、イオウ原子を含む有機化合物は、医薬や農薬をはじめとする生理活性物質に多く見られ、特徴的な機能を発現する為の非常に重要な部分構造である。従って炭素－ヘテロ原子結合形成反応の化学は重要であり、Buchwald-Hartwig アミノ化やエーテル化に代表されるように、触媒的炭素－窒素または炭素－酸素結合形成反応の報告例が数多く知られている。しかしながら、炭素－イオウ結合形成反応を系統的に報告している例は比較的少ない。その一つの要因として、チオールが酸化され易いことや、イオウ原子が窒素原子や酸素原子と比較して触媒毒となり易く触媒反応の進行を困難にしていることが挙げられる。イオウ原子は窒素や酸素原子には無い特異な性質を有しており、その特徴の多様さから有機イオウ化学は有機合成化学において重要な位置を占めている。炭素－イオウ結合形成反応の研究には古い歴史があるが、特にここ数十年に亘って銅やニッケル、パラジウムなどの遷移金属触媒を用いたハロゲン化アリールを基質とするチオールとのカップリング反応の研究がようやく行われるようになった(Scheme 1)。我々の目的とする医薬品には、時に触媒毒と成り得る構造を持つ為の既知反応条件では効率的に合成できない場合がある。我々はその問題点を解決すべく本研究を開始した。



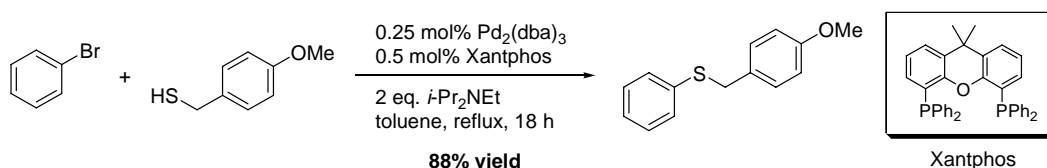
Scheme 1.

2. 遷移金属を用いた炭素－イオウ結合形成

1978年に右田らはPd(PPh₃)₄を用いたヨウ化アリールまたは臭化アリールとチオールとのカップリング反応を初めて報告した。¹⁾ それまではハロゲン化アリールとチオールからチオエーテルを合成する場合には、付加・脱離による高温・長時間といった過酷な反応条件を必要としていたことから右田らの報告は革新的なものであった。その後、各地で研究が行われたが、我々が研究を開始した2004年当時の報告例では依然として活性なヨウ化アリールを基質とする必要がある場合が多く、より活性の低い基質に対する汎用性を有する反応系は確立されていなかった。実際に、我々の目的とする有機イオウ化合物を含んだ医薬中間体を既知法では満足に合成することが出来なかった為、新しいカップリング条件を開発することとなった。

まず、ハロゲン化アリールとして、ヨウ化物より反応性が低く且つ一般的に多く用いられる臭化物を用いることとした。求核剤であるチオールとしては、カップリング後に得られるチオエーテルをチオールへと変換可能なチオールに着目し、ブロモベンゼンとパラメトキシベンジルチオールを用いてカップリング反応の初期条件検討を行った。その結果、パラジウム触媒を用いた従来法では反応はほとんど

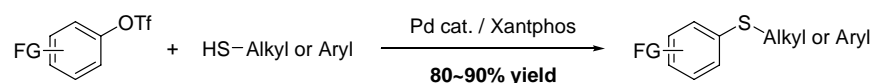
進行しなかったが、Pd₂(dba)₃ 触媒存在下トルエン中、Xantphos を配位子、*i*-Pr₂NEt を塩基として用いることで対応するチオエーテルを収率良く得ることが出来た (Scheme 2)。²⁾



Scheme 2.

反応収率を左右する要因として、配位子と塩基の効果が大きかった。配位子のリン原子上の立体的な嵩高さや電子的な要因にかかわらず、単座配位子を用いた場合では反応はほとんど進行せず、二座配位子が比較的良い結果を与える傾向にあった。中でも Xantphos は特異な bite angle を示すことが知られており、このことが触媒活性に大きく寄与していると考えられる。³⁾ 塩基として用いた *i*-Pr₂NEt は一般的に遷移金属触媒による炭素-ヘテロ原子結合反応にはあまり用いられないが、よりマイルドな条件といった我々の目的に合致するものであり、NaOt-Bu などの強塩基を用いた場合では収率を低下させる結果となった。

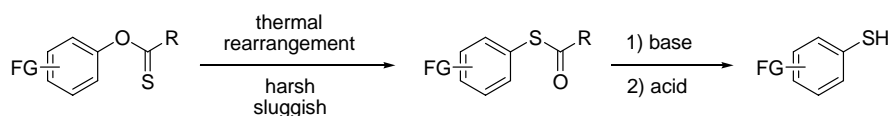
また、この反応は高い基質汎用性を示す事が分った。臭化アリールはアルキルのみならず様々な置換基を有するアリールチオールとも良好にカップリングした。ハロゲン化アリールだけでなくトリフラートでもほぼ同等に高い反応性を示した (Scheme 3)。残念ながらクロライドでは活性化された基質に限りカップリング体が得られた。



Scheme 3.

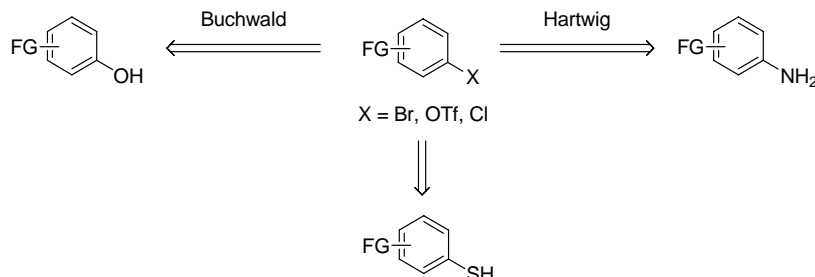
3. 無置換芳香族チオールの合成

無置換芳香環チオールは求核剤として様々な反応に用いられることから、ベンゼン環上にチオール基を導入することは、有機合成化学上、非常に重要である。これまで報告されている様々なアリールチオール合成法の中で、最も古典的な反応の一つであるチオエステルの熱転移反応⁴⁾は少量合成の常法となっている。しかし、一般的に 200°C 以上の高温が必要であり、長時間を要する上に低収率であるなど安全に大量合成を行うには制約が多く、基質汎用性もそれほど高く無い (Scheme 4)。また、フェノールを出発原料としてチオアミドを合成する為に、合成ルートを考える上で制約が生じることから、ハロゲン化アリールに対するチオールの直接的導入法を検討した。



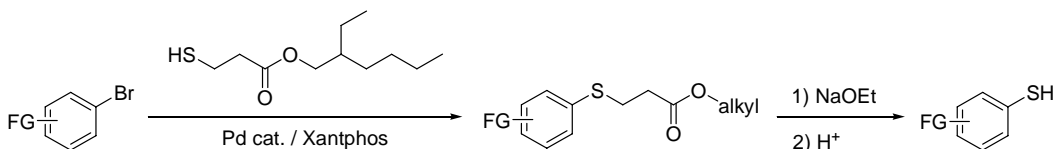
Scheme 4.

遷移金属を用いたハロゲン化アリールへのヘテロ原子の導入例として、酸素や窒素等価体との反応や、水酸化カリウムを用いたフェノールの合成⁵⁾、アンモニアを用いた一級アニリンの合成⁶⁾が報告されている。しかしながら、イオウ等価体を用いたチオール合成例は極めて少なく、 Na_2S や NaSH などを用いて直接的にチオールを合成した例は皆無である(Scheme 5)。



Scheme 5.

前述の Scheme 2 で得られたチオエーテルのパラメトキシベンジル基はトリフルオロ酢酸により容易に除去され、対応するチオールへと変換することが可能であるが、パラメトキシベンジルチオールは極めて悪臭の強い化合物であり、より環境への影響が少ないイオウ等価体を探索する必要があった。そこで我々はイオウ源として安価で大量に入手可能で様々な炭素鎖数を有するアルキルメルカプトプロピオネートに着目した。中でも炭素数が 11 個のアルキルメルカプトプロピオネートはほとんど悪臭を示さず、パラジウム触媒存在下臭化アリールと反応し収率良くチオエーテルを与えた。得られたチオエーテルを単離精製することなくアルコキシドと反応させ β 脱離により脱保護した後に、酸処理することで対応するチオールを与えることが出来た(Scheme 6)。



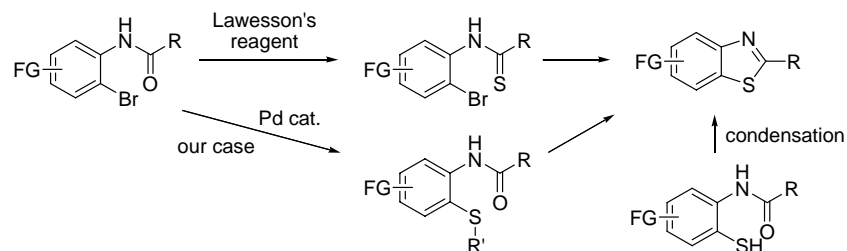
Scheme 6

次に、チオール合成の検討結果から得られた知見を、イオウ原子を有するヘテロ環化合物の合成へ応用することとした。

4. ベンゾチアゾールの合成

ベンゾオキサゾールやイミダゾール、チアゾールは医薬品の重要な構造であり、様々な合成法がこれまで報告されている。ベンゾチアゾールを合成する既知法として、オルトチオールアニリンのアミノ基をアシル化し環化する方法、オルトブロモアニリンのアミノ基をアシル化し、Lawesson 試薬を用いてアミドをチオアミドへ変換、最後に銅またはパラジウム触媒による縮合法が知られているが、これら合成法は出発原料の多様性に制限がある。我々はオルトブロモアニリンをアシル化、続いてパラジウムを用いた炭素-イオウ結合形成反応を利用してハライドをスルフィドへと変換し、閉環することでベンゾチアゾールを合成することとした(Scheme 7)。

本方法は様々な置換基を有する基質に適用することができ、これまでにない新しいベンゾチアゾールの合成手法であることを見出した。⁷⁾



Scheme 7

昨年同時期に我々と同様の発想により、Ma らは銅触媒を、Buchwald らはパラジウム触媒を用いたベンゾイミダゾールの合成を報告している。⁸⁾

5. おわりに

今回、我々は既知法では解決できない医薬品中間体の合成法を検討する過程で、新たな触媒系を用いた炭素-イオウ結合形成反応を見出し、様々なチオエーテルやチオール、ベンゾチアゾール合成への応用を行った。医薬品プロセス化学研究に従事していると、必ず新しい化学的な知見が必要となる。今回の発表でこれを例示出来ればと考えた。医薬品を合成することは新たな発見の連続であり非常に遣り甲斐のある仕事である。本講演を通じて我々の研究に少しでも興味を持って頂ければ幸いである。

<参考文献>

- 1) (a) Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13-14. (b) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.
- 2) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590.
- 3) Zuideveld, M. A.; Swennenhuis, B. H. G.; Boele, M. D. K.; Guari, Y.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J. Goubitz, K.; Fraanje, J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, **2002**, 2308-2317.
- 4) (a) Kwart, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 410-413. (b) Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980-3984.
- 5) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694-10695.
- 6) Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029.
- 7) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2007**, *6*, 4587-4590.
- 8) (a) Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2598-2601. (b) Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7509-7512.