

高エネルギースルホニウムカチオンが拓く有機合成

京都大学 大学院理学研究科

依光 英樹

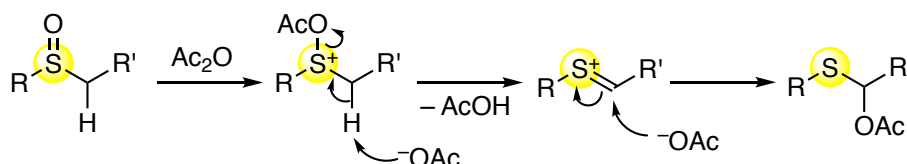
1. はじめに

極性転換や Swern 酸化など、有機硫黄化合物は実に個性にあふれ魅力的な反応性を示す。一方で、悪臭や触媒毒性、原子効率の悪さから、クリーンで効率の良い反応を求める現代有機合成化学では敬遠されることも多い。10 年ほど前から演者らは、こうした欠点にあえて目をつぶり、有機硫黄化合物を積極的に使って硫黄ならではの新反応の開発に取り組んできた。¹⁾ 斬新な分子変換の創出こそが有用物質の合成戦略を革新し、有機化学の深化ならびに有機合成化学の発展に寄与すると信ずるからである。本講演では、スルホキシドの Pummerer 型活性化による高エネルギースルホニウムカチオンの発生を鍵とする新規有機合成反応をいくつか紹介したい。

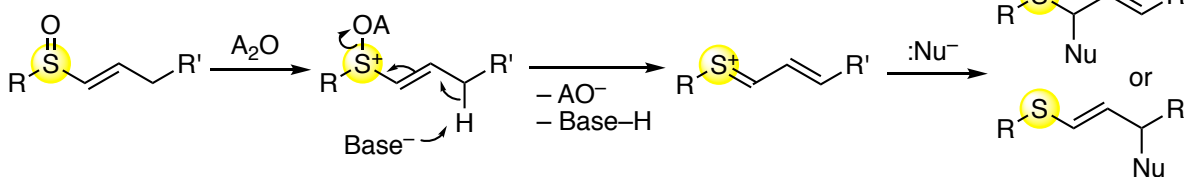
2. 拡張 Pummerer 反応とは

Pummerer 反応は、アルキルスルホキシドを α 置換アルキルスルフィドに変換する反応である (Scheme 1A)。例えば、アルキルスルホキシドに無水酢酸のような求電子性の活性化剤を作用させると、スルホキシド酸素のアセチル化と続く α 位水素の脱プロトン化が起こり、チオニウムイオン中間体が生成する。ここにアセタートアニオンが求核攻撃して、生成物に至る。

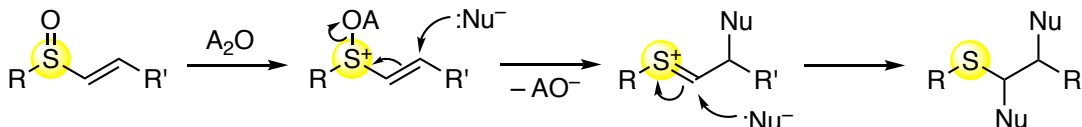
A. Conventional



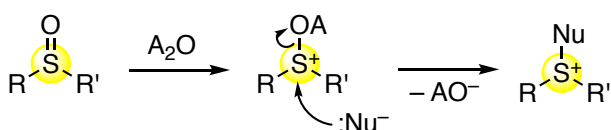
B. Vinylogous



C. Additive



D. Interrupted



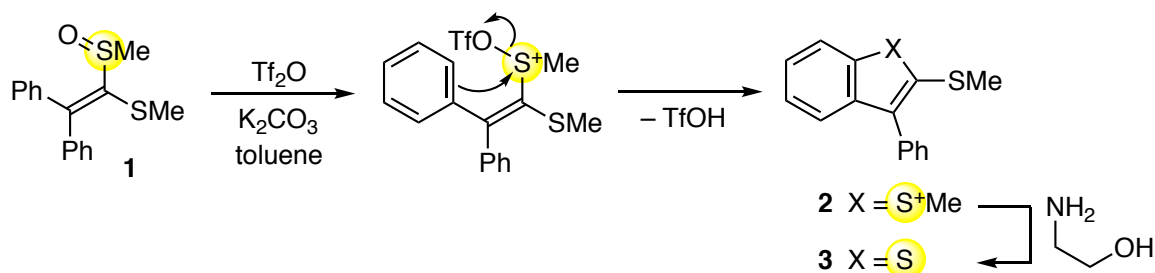
Scheme 1. Conventional and Extended Pummerer Reactions

反応機構を考慮すると、Pummerer 反応の基質は α 水素を持つアルキルスルホキシドでなければならない。しかしながら、近年アリールスルホキシドやビニルスルホキシドを基質とした拡張 Pummerer 反応の研究が盛んになってきた。^{1,2)} 例えば、vinylogous Pummerer 反応では、硫黄の γ 位で脱プロトン化がおり共役ビニルチオニウムカチオンが生じることで、 α 位あるいは γ 位に求核剤の導入されたアリルあるいはビニルスルフィドがそれぞれ生成する (Scheme 1B)。また、活性化されたビニルスルホキシドが脱プロトン化されるのではなく S_N2' 型で求核攻撃を受けると、additive Pummerer 反応となり、最終的に二重結合に求核剤が二つ導入される (Scheme 1C)。さらには、活性化された硫黄原子を直接求核剤が攻撃し Pummerer 型反応が遮断される interrupted Pummerer 反応がおこることもあり (Scheme 1D)、拡張 Pummerer 反応の反応形式は多彩である。

3. interrupted Pummerer 反応/シグマトロピー転位カスケード反応の発見

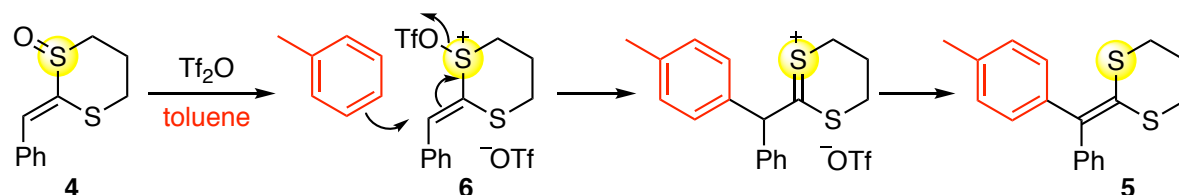
10 年以上前に我々は、合成容易なケテン等価体であるケテンジチオアセタールモノオキシド (KDM) が優れた活性アルケンであることを利用して、様々なタイプの付加反応を研究していた。³⁾ そのなかで我々は、KDM のスルホキシド部位に注目し、KDM を基質とする拡張 Pummerer 反応を検討することにした。

我々はベンゾチオフェン骨格を最初の合成ターゲットに選んだ (Scheme 2).⁴⁾ ジフェニル置換 KDM **1** をトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf_2O) で活性化すると、スルホニウムカチオンへの分子内 Interrupted Pummerer 反応 (芳香族求電子置換反応) がおり、ベンゾチオフェニウムカチオン **2** が生成する。エタノールアミンを用いて脱メチル化するとベンゾチオフェン **3** が得られた。



Scheme 2. Construction of Benzofuran by Interrupted Pummerer Reaction

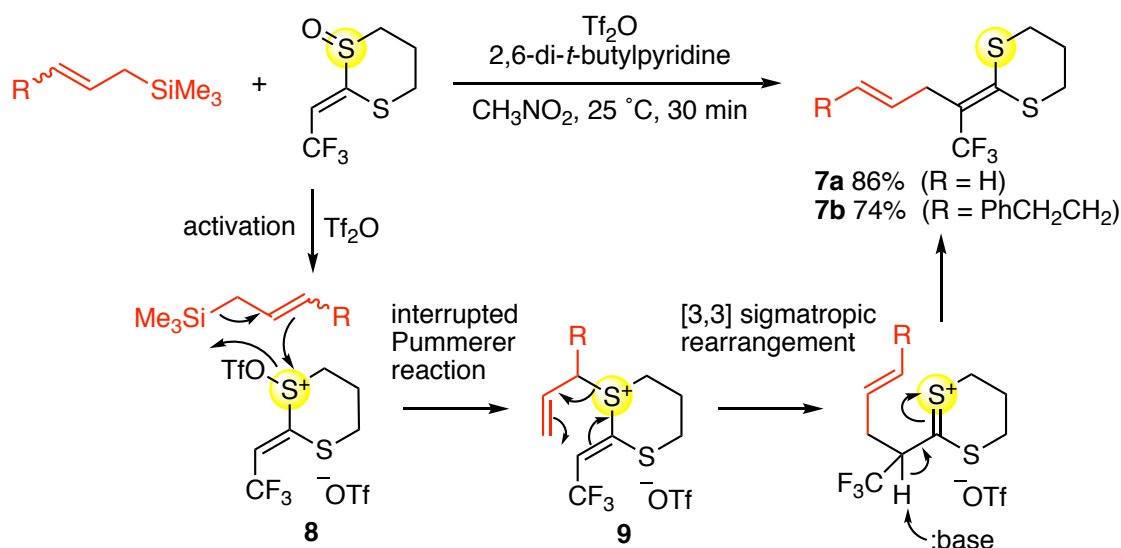
モノフェニル置換 KDM **4** に対して Tf_2O を作用させると、対応するベンゾチオフェンは全く得られなかった。その代わりに、溶媒であるトルエンが β 位に導入された **5** が予期せぬ生成物として得られた (Scheme 3).⁵⁾ 活性化により生じるスルホニウムカチオン中間体 **6** が β 位炭素上で分子間芳香族求電子置換反応をおこしたと考えられる。



Scheme 3. 1st Serendipity: β -Arylation of Alkenyl Sulfoxides

先の反応はケテン等価体の β 位修飾法とみなせ、有機合成上有用である。そこで、トルエン以外の求核剤の導入を試みることにし、アリルシランとの反応を検討した (Scheme 4).⁶⁾ その結果、Pummerer 条件下 β 位のアリル化が期待通り進行した。しかしながら、 γ 置換アリルシランとの反応における位置選択性は全く予期せぬものであった。すなわち、炭素—炭素結合生成はシリル基が結合していた α 位炭素上でのみおこり、 γ 位で結合生成したものは全く見られない。Hosomi-Sakurai 反応で通常観察される位置選択性と合致しない。

この異常な位置選択性は、スルホキシドの β 位への直接アリル化では説明ができない。熟考の末、次の反応機構を提案するに至った。「活性化により生じるスルホニウムカチオン **8** は、 β 位炭素上ではなく硫黄上でアリルシランと Interrupted Pummerer 反応をおこし、Hosomi-Sakurai 反応と同様の位置選択性でアリルビニルスルホニウムカチオン **9** を与える。この **9** から [3,3]シグマトロピー転位がおこった後に脱プロトン化して、見かけ上アリルシランの α 位で反応した生成物 **7** に至る。」interrupted Pummerer 反応にシグマトロピー転位を繋げることで炭素—炭素結合生成を位置選択的に行えることから、このカスケード反応は拡張 Pummerer 反応の新しい展開につながると直感した。⁷⁾

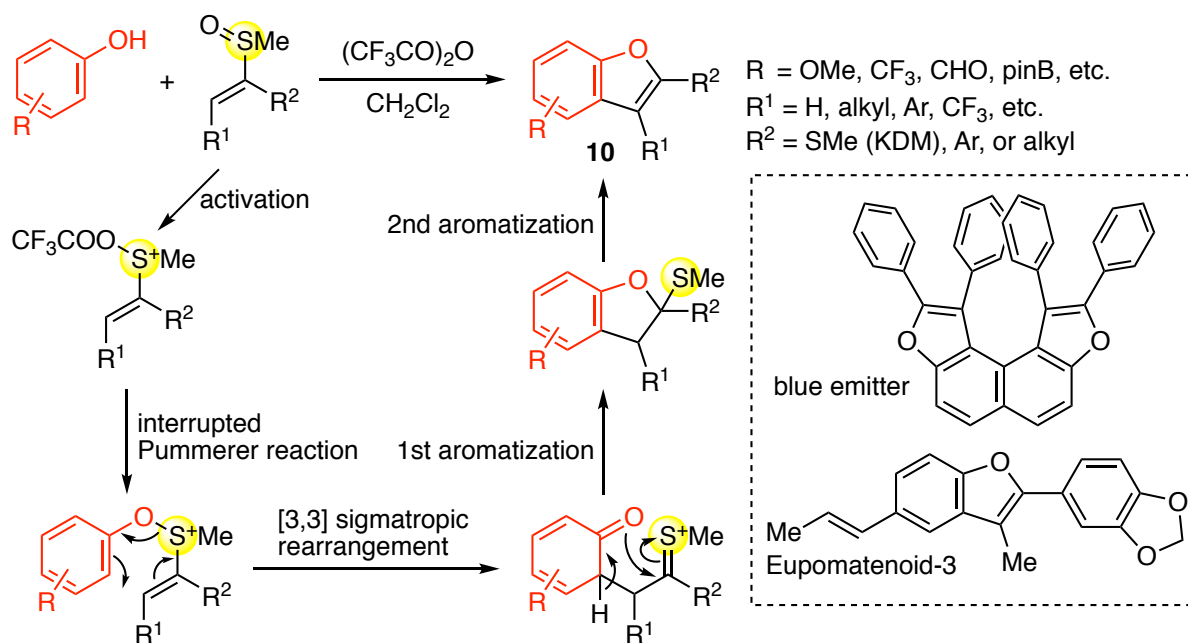


Scheme 4. 2nd Serendipity: Abnormal Regioselectivity in Allylation of Alkenyl Sulfoxides with Allylic Silanes

3. 多様性指向型ベンゾフラン構築法の開発

ベンゾフラン骨格の構築法は数多く存在するが、有用分子探索に必須のライブラリ合成に適した多様性指向型構築法にはさらなる研究の余地がある。我々はトリフルオロ酢酸無水物存在下フェノールとアルケニルスルホキシドを反応させると、水とメタンチオールの脱離を伴って対応するベンゾフラン **10** が一挙に生成することを見つけた (Scheme 5).⁸⁾ アリルシランとの反応同様、このフェノールとの反応においても、1) アルケニルスルホキシドの活性化、2) フェノールとの Interrupted Pummerer 反応、3) 芳香族性の破壊を伴う [3,3]シグマトロピー転位を経て、アルケニルスルホキシドの β 位とフェノールの *o* 位の間で炭素—炭素結合が生成する。続いて 4) 芳香族性の回復を伴うジヒドロベンゾフラン骨格の構築と 5) メタンチオールの脱離によるさらなる芳香族性の獲得により **10** が生じる。

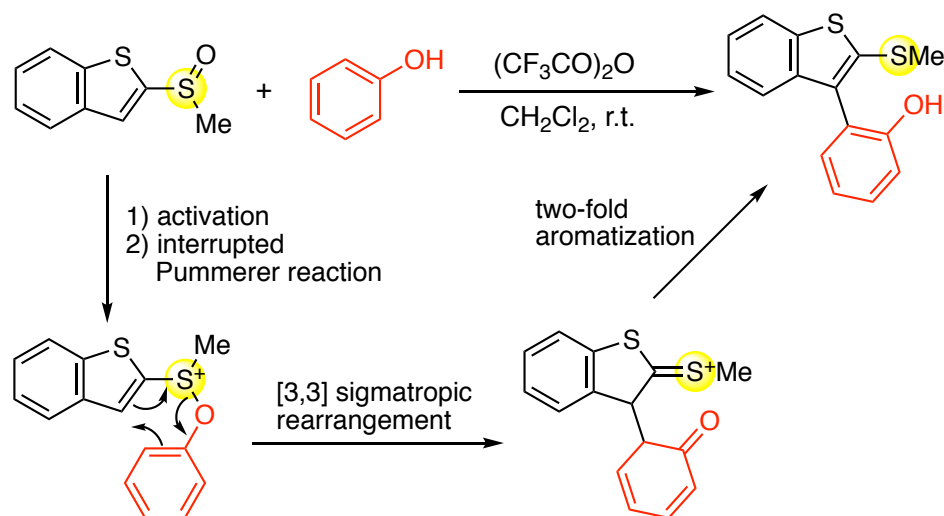
反応の基質適用範囲は広く、様々な置換様式のベンゾフランを簡便かつ迅速に合成できた。KDM をアルケニルスルホキシドとして用いた場合には、KDM 由来の 2 位のメチルスルファニル基はクロスカップリングをはじめとする C-S 結合の変換により置換可能である。^{9,10} このモジュラー性を活かして、蛍光分子ライブラリの構築^{8b})や抗腫瘍活性を示す Eupomatenoid 類の短工程合成^{8c})を達成した。



Scheme 5. Annulation of Phenols with Alkenyl Sulfoxides Affording Benzofurans

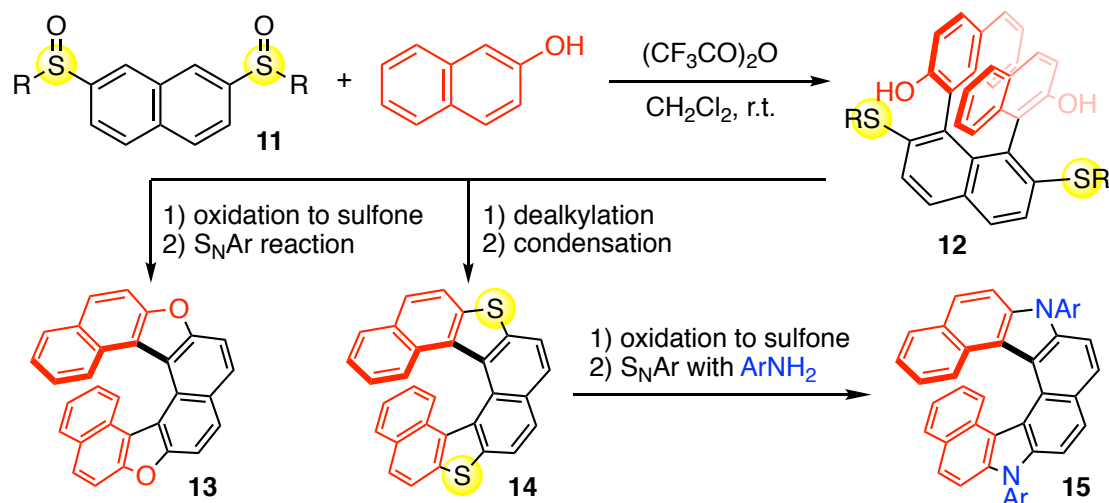
4. ビアリアル骨格の構築

アルケニルスルホキシドの代わりにヘテロアリアルスルホキシドを用いて同様の反応を行うと、スルフィニル基の隣接位とフェノールのオルト位の間に炭素-炭素結合が生じ、ビアリアルが生成する (Scheme 6).¹¹ 反応機構は先述のベンゾフラン合成と類似であるが、シグマトロピー転位により芳香族性が二つの芳香環で同時に失われる点は注目に値する。本反応は、スルホキシド部位を分子内酸化剤とする遷移金属フリーの新形式脱水素型ビアリアル合成とみなすことができ興味深い。



Scheme 6. Synthesis of Biaryls from Phenols with Heteroaryl Sulfoxides

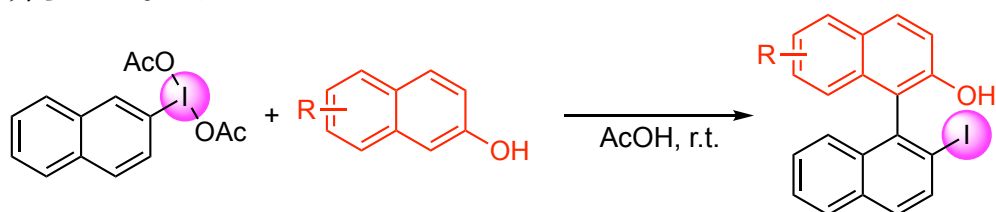
本手法は遷移金属触媒によるビアリール骨格の構築法とは全く原理の異なるビアリール構築法であるため、特異な構造を有する分子を創出できる。^{11,12)} 例えば、ビススルフィニルナフタレン **11** と過剰量の 2-ナフトールを反応させると、**11** の混雑した 1,8 位でナフタレン環の連結がおり、ナフタレン環が密集したターナフチル **12** が生じた (Scheme 7)。 **12** はヘテロ原子含有ヘリセンの共通中間体として活用できる。すなわち、**12** のヒドロキシ基とスルファニル基を活用して、ヘテロ芳香環が組み込まれたジオキサヘリセン **13**¹¹⁾ とジチアヘリセン **14**¹³⁾ を **12** から二段階で合成した。さらに、芳香環内硫黄原子を窒素原子に置換する芳香環メタモルフォシス^{14,15)} により、ジチアヘリセン **14** をジアザヘリセン **15**¹³⁾ に変換できた。



Scheme 7. Synthesis of Dihetero[8]helicenes via Ternaphthyl **12**

5. 超原子価ヨウ素化合物の活用

アリールスルホキシドをトリフルオロ酢酸無水物で活性化して生じるカチオン性活性種と超原子価ヨウ素化合物であるヨードアレーンジアセタートは構造的に類似している。そこで、ヨードアレーンジアセタートを用いれば、活性化剤を必要とすることなくフェノールとの脱水素カップリングが進行すると想定した。検討の結果、2-ヨードナフタレンジアセタートと 2-ナフトール類を酢酸溶媒中反応させると、両基質の 1 位同士で炭素-炭素結合形成反応が進行し、対応するビナフチルが得られることを見つけた (Scheme 8).¹⁶⁾ DFT 計算を用いて詳細な反応機構の考察を行い、超原子価ヨウ素上でのアセトキシ基とナフチロキシ基の配位子交換が律速段階であり、続く [3,3]シグマトロピー転位は酢酸溶媒にアシストされ速やかに進行することが明らかとなった。



Scheme 8. Synthesis of 2-Hydroxy-2'-iodo-1,1'-dinaphthyls via Sigmatropic Rearrangement

6. まとめ

安定なスルホキシドを酸無水物で活性化することで簡便に発生させられるスルホニウムカチオンは、芳香族性の破壊をも可能にする高エネルギー中間体である。こうした高エネルギー中間体の性質を理解し巧みに制御することで斬新な反応と分子を育てていきたい。合成効率の向上やケミカルスペースの拡大、新しい価値観の創出に寄与し、ひいては有機合成化学の発展の一助となれば幸いである。

参考文献

1. Accounts: (a) Yorimitsu, H. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2013**, *71*, 341. (b) Yorimitsu, H. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1156.
2. Reviews: (a) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401. (b) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003. (c) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832. (d) Pulis, A. P.; Procter, D. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9842. (e) Shafir, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2673. (f) Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2951.
3. (a) Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2007**, 1622. (b) Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Heterocycles* **2008**, *76*, 679. (c) Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 248. (d) Morita, E.; Iwasaki, M.; Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 624. (e) Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Heterocycles* **2010**, *80*, 259. (f) Nakayama, R.; Matsubara, H.; Fujino, D.; Kobatake, T.; Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5748. (g) Murakami, K.; Imoto, J.; Matsubara, H.; Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5625.
4. Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5573.
5. Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 786.
6. Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2185.
7. Kobatake, T.; Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2340.
8. (a) Kobatake, T.; Fujino, D.; Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11838. (b) Ookubo, Y.; Wakamiya, A.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12690. (c) Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7510. (d) Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 1349. (e) Baralle, A.; Otsuka, S.; Guérin, V.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Synlett* **2015**, *26*, 327. (f) Okamoto, K.; Hori, M.; Yanagi, T.; Murakami, K.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14230. (g) Hori, M.; Yanagi, T.; Murakami, K.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 302.
9. Reviews: (a) Gao, K.; Otsuka, S.; Baralle, A.; Nogi, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2016**, *74*, 1119. (b) Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, No. 13.
10. (a) Otsuka, S.; Fujino, D.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13146. (b) Sugahara, S.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9329. (c) Otsuka, S.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14703. (d) Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6653.
11. Yanagi, T.; Otsuka, S.; Kasuga, Y.; Fujimoto, K.; Murakami, K.; Nogi, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14582.
12. Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Synlett* **2019**, *30*, in press.
13. Yanagi, T.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *manuscript in preparation*.
14. Bhanuchandra, M.; Murakami, K.; Vasu, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10234.
15. Accounts: (a) Yorimitsu, H.; Vasu, D.; Bhanuchandra, M.; Murakami, K.; Osuka, A. *Synlett* **2016**, *27*, 1765. (b) Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4055.
16. Hori, M.; Guo, J.-D.; Yanagi, T.; Nogi, K.; Sasamori, T.; Yorimitsu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4663.