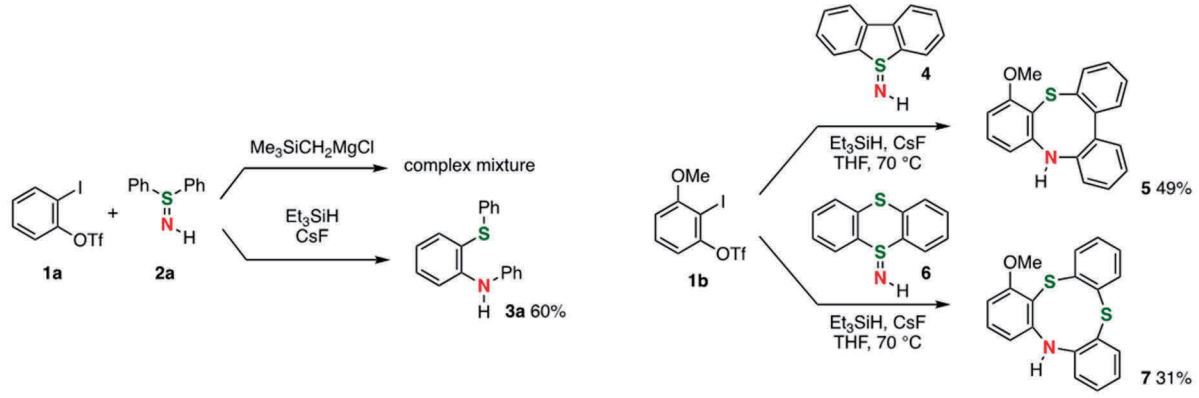
17　逐次アライン反応を鍵とする含硫黄骨格構築法の創成	吉田　優

【目的】本研究では、多置換フェノチアジン類の簡便合成のための新しい変換の開発に取り組んだ。フェノチアジン類は、硫黄と窒素を含む三環式ヘテロ環化合物であり、創薬研究だけでなく、材料科学、有機光触媒化学等の幅広い分野において注目を集めている。特に、創薬研究において古くから重要な役割を果たしている。例えば、魅力的な生物活性化合物の中心骨格 privileged scaffold の一つとして注目され、クロルプロマジン等をはじめ、様々な置換基を有するフェノチアジン類が抗精神病薬として広く利用されてきた。これに対して、本研究では、多置換フェノチアジン合成に役立つ手法として、*o*-ヨードアリールトリフラートのチオアミノ化反応の開発に成功した。

【方法】まず、私たちは、*o*-ヨードフェニルトリフラートとスルフィルイミンに対して、アラインを発生させるための活性化剤を加え、チオアミノ化反応が進行するかどうかを調べた。次に、反応条件の最適化後、様々な *o*-ヨードアリールトリフラートをスルフィルイミンと反応させることで、広範な *o*-アミノジアリールスルフィド合成を検討した。

【結果】*o*-ヨードフェニルトリフラート 1a とスルフィルイミン 2a を用いる、アラインのチオアミノ化反応を進行させる反応条件を見つけることができた（左図）。具体的には、*o*-ヨードフェニルトリフラート 1a からアラインを発生させるために活性化剤としてシリルメチル Grignard 反応剤を用いる、以前に私たちが見つけた条件でスルフィルイミンとの反応を行った場合には、目的とするチオアミノ化体は得られなかった。その一方で、トリエチルシランとフッ化セシウムを活性化剤とする、最近新たに見いだしたアライン発生条件で本反応を試みたところ、目的のチオアミノ化体 3a を良好な収率で合成できることを明らかにした。次に、様々な *o*-ヨードアリールトリフラートをアライン前駆体として用いて、スルフィルイミンとの反応を検討したところ、幅広い *o*-アミノジアリールスルフィド類の合成に成功した。さらに、環状スルフィルイミンをアラインの反応相手として用いたときには、環拡大が進行し、フェノチアジンに類似した中員環骨格を形成できることを明らかにした（右図）。本反応で構築できるようになった新骨格は、電子材料等に期待されることから注目を集めている。今後、本反応のさらなる発展により、医農薬や有機材料などの広範な機能性分子の開発につながると考えている。

アライン反応による*o*-チオアニリン類の合成と環拡大反応



17. 逐次アライン反応を鍵とする含硫黄骨格構築法の創成

吉田　優

東京理科大学 先進工学部 生命システム工学科

Key words：フェノチアジン，アライン，チオアミノ化，転位，スルフィド

緒　言

本研究では、多置換フェノチアジン類の簡便合成のための新しい変換の開発に取り組んだ。フェノチアジン類は、硫黄と窒素を含む三環式ヘテロ環化合物であり、創薬研究だけでなく、材料科学、有機光触媒化学等の幅広い分野において注目を集めている（図 1）。特に、創薬研究において古くから重要な役割を果たしている。例えば、魅力的な生物活性化合物の中心骨格 privileged scaffold の一つとして注目され、クロルプロマジン等をはじめ、様々な置換基を有するフェノチアジン類が抗精神病薬として広く利用されてきた。

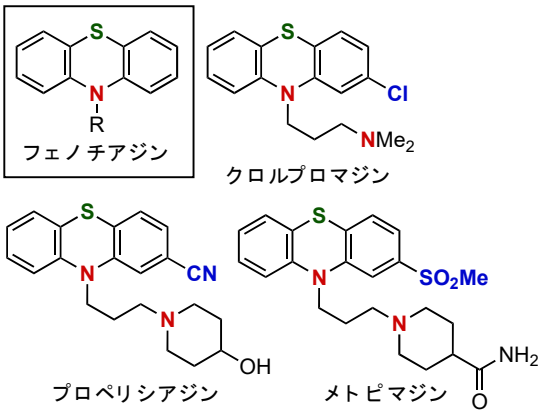


図1. フェノチアジン骨格を有する医薬品

しかし、その重要性にも関わらず、合成できるフェノチアジン類は限定的である。最近の応用研究においても、古典的なフェノチアジン合成法が未だに利用されており、望みの置換形式のフェノチアジン類を自在に合成できる手法の開発が待ち望まれている。特に、多置換体の合成法は乏しく、合成できるヘテロ環化合物は限定的である。例えば、未だに利用されている古典的なフェノチアジン合成法は、ジアリールアミンと単体硫黄を加熱する反応である（図 2A）。しかし、この変換は位置選択性や反応の効率に課題のある手法であり、現代の医薬品開発に欠かせない、幅広い置換形式のフェノチアジン類を合成する手法が強く求められている。また、*o*-アミノベンゼンチオールと *o*-クロロニトロベンゼン類との S_NAr 反応を経る古典的なフェノチアジン合成法も頻繁に利用されている（図 2B）。この手法においても、多置換体を合成しようとした場合には、対応する原料の合成が困難であることに加え、S_NAr 反応の効率が置換基に影響されやすい。こういった背景から、多置換フェノチアジンの合成は容易ではない。近年、遷移金属触媒反応を利用するアプローチにより、フェノチアジンを合成するための新たな手法が開発されてきた。例えば、2008 年に Jørgensen らは、*o*-ブロモベンゼンチオール、第一級アミン、1-ブロモ-2-ヨードベンゼンの 3 成分のカップリングをパラジウム触媒存在下で達成し、フェノチアジンを簡便合成できることを明らかにした（図 2C）。また、2010 年に Ma らは、*o*-ブロモベンゼンチオールと *o*-ヨードアニリンの銅触媒を用いたカップリング反応によってもフェノチアジンを合成

できることを報告している（図 2D）。しかし、これらの手法で用いる原料である *o*-ブロモベンゼンチオール等の合成において、複数の置換基を配置した誘導体の合成が容易でないため、本手法で合成できるフェノチアジンの幅は狭い。特に、チオールを利用しない合成法の開発が望まれている。

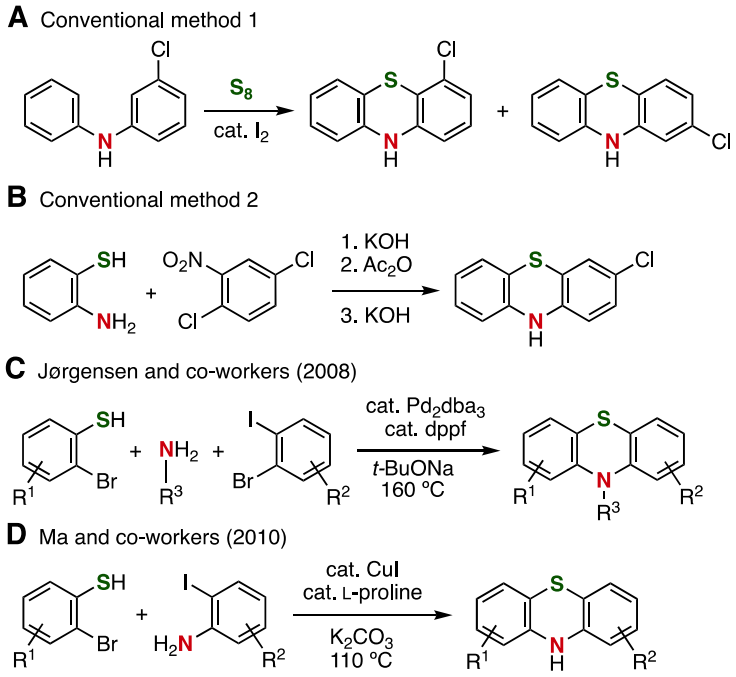


図 2. フェノチアジン合成法

A) ジアリールアミンを出発原料とするフェノチアジン合成法。

B) *o*-アミノベンゼンチオールを出発原料とするフェノチアジン合成法。

C) パラジウム触媒を用いるフェノチアジン合成法。

D) 銅触媒を用いるフェノチアジン合成法。

これに対して、本研究では、多置換フェノチアジン合成に役立つ手法として、*o*-ヨードアリールトリフラートのチオアミノ化反応の開発に成功した。以前に私たちは、*o*-シリルアリールトリフラートをアライン前駆体として用いて、スルフィルイミン存在下、フッ化物イオンを活性化剤として作用させると、*o*-アミノジアリールスルフィド類が得られることを明らかにした（図 3A）[1]。この反応は、スルフィルイミンがアラインと形式的に[2+2]環化付加反応した後、開環とアリール基の転位が一挙に進行することから、稀有な機構で進行する変換である。しかし、アライン前駆体として用いている *o*-シリルアリールトリフラートは、合成が難しい基質も多く、幅広い *o*-アミノジアリールスルフィドの合成のためにはさらなる新手法が望まれていた。今回私たちは、*o*-シリルアリールトリフラートと比べて合成容易なものが多い *o*-ヨードアリールトリフラートをアライン前駆体として用いた場合にも、幅広いスルフィルイミンと円滑に反応が進行する反応条件を見つけることができた（図 3B）[2]。本反応で合成できる *o*-チオアニリン類はフェノチアジン合成における有用な中間体であることから、多置換フェノチアジン合成につながる重要な成果である。

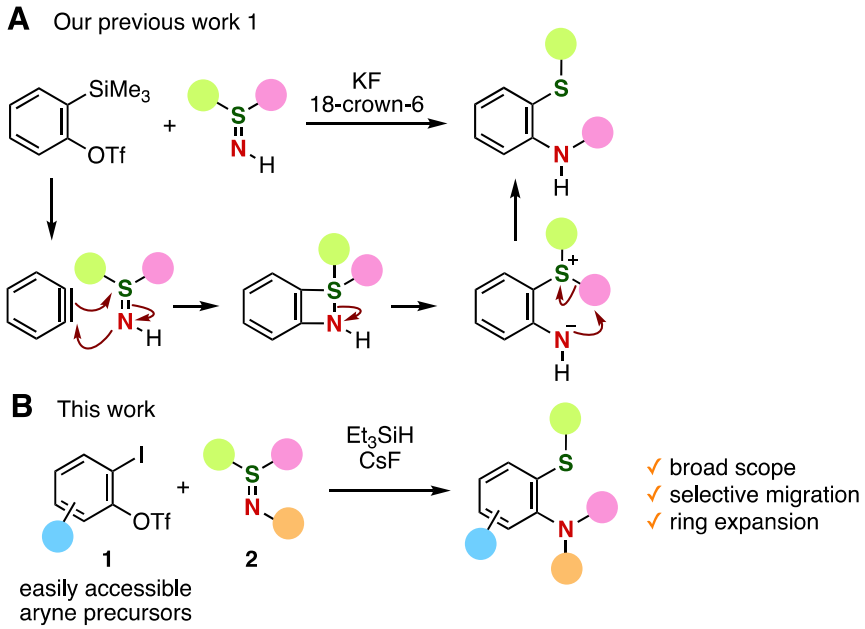


図 3. *o*-チオアニリン類の合成に関する以前の研究と本研究の概要

A）以前の研究。

B）本研究の概要。

方　法

まず、私たちは、*o*-ヨードフェニルトリフラートとスルフィルイミンに対して、アラインを発生させるための活性化剤を加え、チオアミノ化反応が進行するかどうかを調べた。次に、反応条件の最適化後、様々な *o*-ヨードアリールトリフラートをスルフィルイミンと反応させることで、広範な *o*-アミノジアリールスルフィド合成を検討した。

結果および考察

o-ヨードフェニルトリフラート 1a とスルフィルイミン 2a を用いる、アラインのチオアミノ化反応を進行させる反応条件を見つけることができた（図 4）。具体的には、*o*-ヨードフェニルトリフラート 1a からアラインを発生させるために活性化剤としてシリルメチル Grignard 反応剤を用いる、以前に私たちが見つけた条件でスルフィルイミンとの反応を行った場合には、目的とするチオアミノ化体は得られなかった。その一方で、トリエチルシランとフッ化セシウムを活性化剤とする、最近新たに見いだしたアライン発生条件で本反応を試みたところ、目的のチオアミノ化体 3a を良好な収率で合成できることを明らかにした。

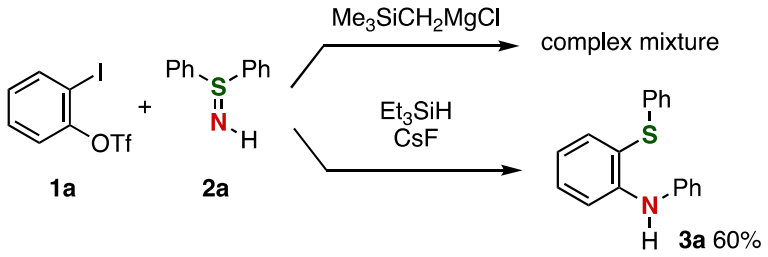


図4. アライン反応による*o*チオアニリン類の合成

次に、様々な *o*-ヨードアリールトリフラートをアライン前駆体として用いて、スルフィルイミンとの反応を検討したところ、幅広い *o*-アミノジアリールスルフィド類の合成に成功した（図 5）。3-メトキシベンザインとの反応の場合には、1 位でアミノ化、2 位でチオ化が選択的に進行した。プロパルギルオキシ基をもった場合にも高選択的にこの反応が進行し、末端アルキン部位を損なうことなくチオアミノ化体 3c を合成できた。3-フルオロベンザインのチオアミノ化反応にも成功した。さらに、3,4-ジメトキシベンザインに加え、ナフタレン型、ジヒドロインデン型、ベンゾフラン型、ベンゾチアゾール型、ジベンゾフラン型、と広範な縮環型アラインのチオアミノ化体 3f～3j も本手法で合成できた。本手法で構築できた *o*-アミノジアリールスルフィド骨格は、フェノチアジン合成における重要な中心骨格であることから、幅広い多置換フェノチアジン合成が可能になると期待される。

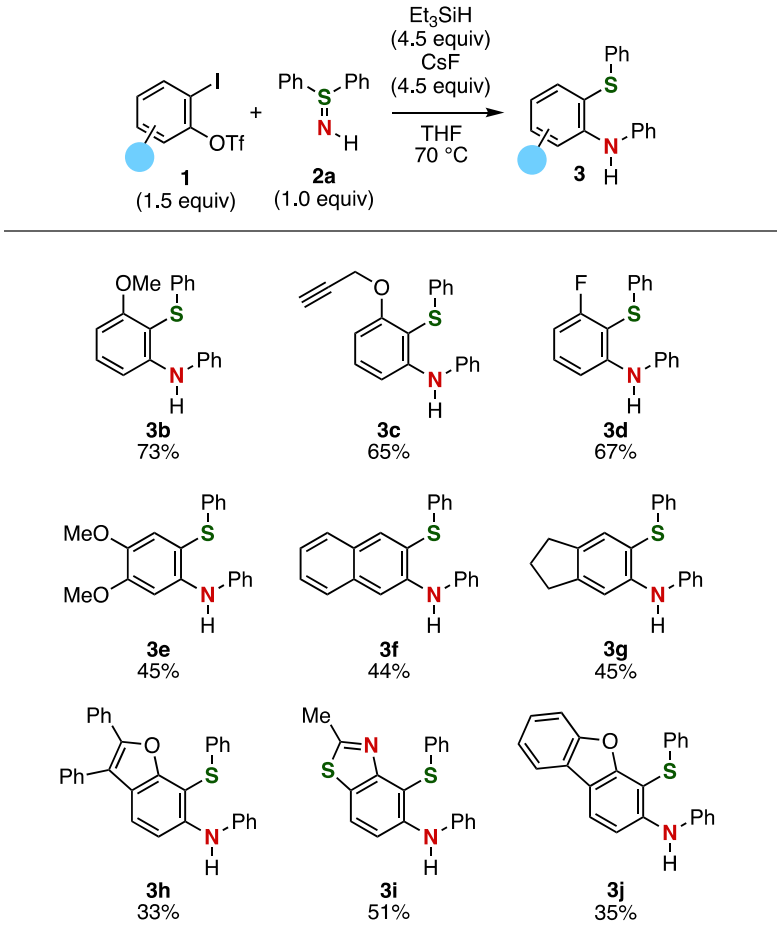


図5. アライン反応による*o*-チオアニリン類の合成

環状スルフィルイミンをアラインの反応相手として用いたときには、環拡大が進行し、フェノチアジンに類似した中員環骨格を形成できることを明らかにした（図 6）。具体的には、五員環のスルフィルイミン 4 を用いたときには、八員環化合物 5 が、六員環のスルフィルイミン 6 を用いたときには、九員環化合物 7 が得られることを見いだした（図 6A）。本反応では、アラインとスルフィルイミンとの反応で四員環を一旦形成した後、開環と環拡大を経て、中員環化合物に至ると考えられる（図 6B）。本反応で構築できるようになった新骨格は、電子材料等に期待されることから注目を集めている。今後、本反応のさらなる発展により、医農薬や有機材料などの広範な機能性分子の開発につながると考えている。

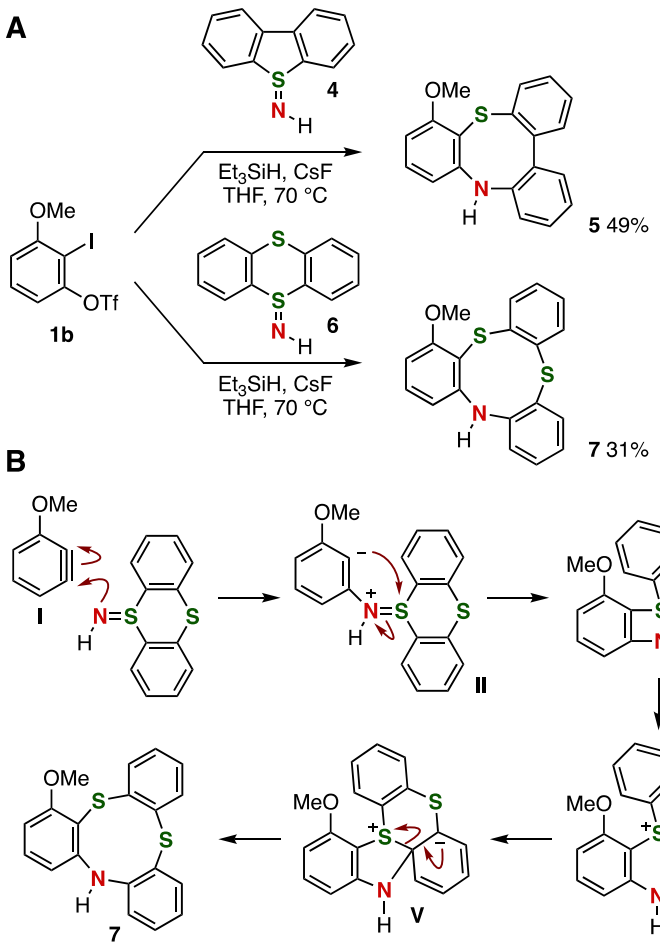


図 6. アライン反応による環拡大反応

A）実験結果。

B）推定反応機構。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京理科大学先進工学部生命システム工学科の田端慎也氏、東京医科歯科大学生体材料工学研究所の細谷孝充教授、小林瑛宏氏、美濃島麻衣氏である。

文　献

1） Yoshida, S. Yano, T. Misawa, Y. Sugimura, Y. Igawa, K. Shimizu, S. Tomooka, K. Hosoya, T. Direct Thioamination of Arynes via Reaction with Sulfilimines and Migratory *N*-Arylation. J. Am. Chem. Soc. 2015 Nov 11;137(44):14071-4. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26521894 DOI: 10.1021/jacs.5b10557.

2） Tabata, S. Minoshima, M. Kobayashi, A. Hosoya, T. Yoshida, S. Migrative Thioamination of Aryne Intermediates Generated from *o*-Iodoaryl Triflates. Synlett 2023, in press DOI: 10.1055/s-00000083.