

# 有機硫黄化合物ならびに炭素-水素結合切断触媒の 特性を利用した多置換複素環化合物合成

芝原文利

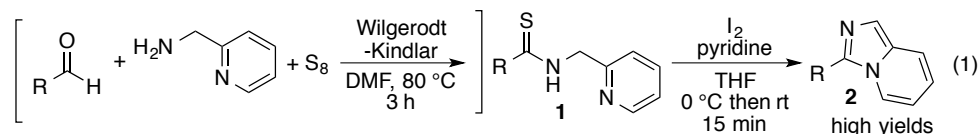
岐阜大学工学部化学・生命工学科

多官能基化された複素環は、機能性材料、医薬、農薬の骨格として広く使われており、とりわけこれらを合成する手法、すなわち複素環化学は有機化学黎明期より150年以上の間、流行り廃りなく重要度を維持している希有な研究分野である。多置換複素環を合成するには大きくわけて、①多数の置換基を持つ前駆体を組み合わせて環化させ目的の環状構造を作る方法、②母体になる複素環に対し直接官能基を導入していく方法がある。前者は、出発物と生成物の構造が大きく異なるため、望む化合物の合成ルートがイメージしにくく、さらに多様な誘導体を導くためには、多段階ある合成ステップをほぼ全て繰り返す必要がある。一方後者は、主要骨格はできあがっているため、合成ルートはイメージしやすいが、多くの場合、比較的活性の低い炭素-水素結合を官能基化することになるため新しい反応が必要になる。われわれは、前者については有機硫黄・セレン化合物の特徴的な反応性を手がかりとして、後者は、窒素系二座配位子を持つパラジウム錯体の炭素-水素結合直接官能基化反応での高い活性を利用して、種々の多置換複素環化合物の簡便な合成を達成してきた。

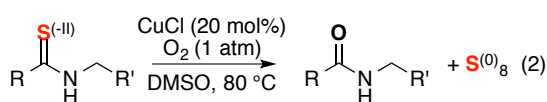
## (1) 酸化還元を伴う硫黄原子の着脱を経る含窒素複素環化合物合成法の開発

### ・チオアミドの炭素-硫黄結合酸化的活性化を伴う分子内環化反応による含窒素複素環構築

有機硫黄化合物の酸化的な活性化を経る硫黄種の脱離を伴う反応は、有機合成



上幅広く利用されている。われわれはまずこの反応性に着目し、合成容易な *N*-2-ピリジルメチルチオアミド **1** のヨウ素を酸化剤とする分子内酸化的脱硫環



化反応により、イミダゾ[1,5-*a*]

ピリジン **2** の多様性指向合成

を展開した(式 1)<sup>1</sup>。なお、**2** は

近年発光材料、医薬品、NHC

配位子などへの応用が注目さ

れている。一方、銅触媒存在下、

チオカルボニル化合物を酸素

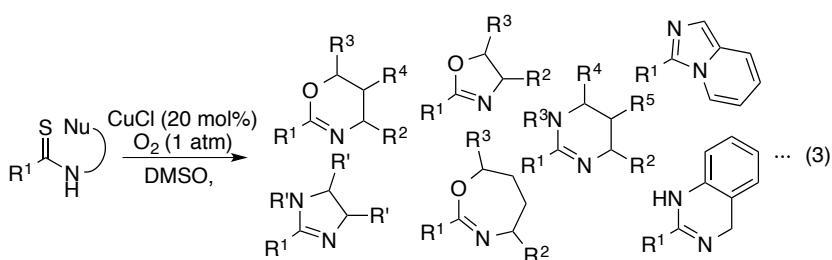
と反応させると、硫黄が速やか

に酸化され単体硫黄とし

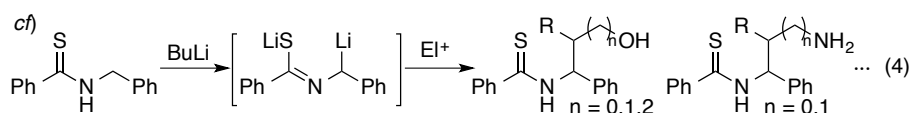
て脱離する酸素との交換

反応が進行することを見

出した(式 2)<sup>2</sup>。この反応

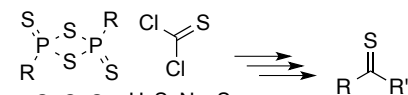


を応用し、チオアミドの触媒的で酸素を酸化剤とする分子内酸化的脱硫環化反応を達成した(式 3)<sup>3</sup>。なお、求核性置換基を持つ多様な環化前駆体は、チオアミド特有の反応性を利用することで容易に得られることも見出しており(例えば式 4)、これら手法の組み合わせにより多様な含窒素複素環化合物合成が展開できた。



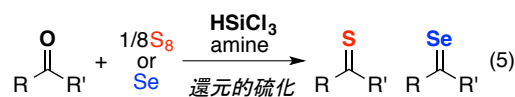
## ・単体イオウ・セレンの還元的・酸化的活性化によるカルコゲン化反応

一方、ここで用いるチオカルボニル化合物の合成にはいくつかの課題が残されていた(図1)。これに対しわれわれは、小さな硫黄種として例外的に取扱いが容易な単体硫黄を硫黄源とする還元的な活性化手法を利用するカルボニル化合物の直接硫化反応を達成した(式5)<sup>4</sup>。この反応では、還元剤および酸素捕捉剤として入手容易なクロロヒドロシランを用い、単体硫黄およびシランの活性化剤としてのアミンを添加することが重要であった。この反応は、硫化だけでなく単体セレンを用いるセレン化などにも適用可能であり、汎用的なカルコゲン元素導入手法に発展させることができた。また、同様の発想による空気を酸化剤とする触媒的な単体カルコゲンの酸化的な活性化による芳香族化合物へのカルコゲン導入反応も達成した(式6)<sup>5</sup>。



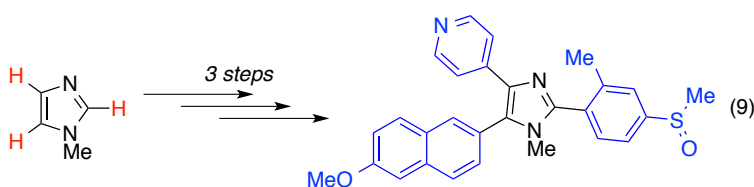
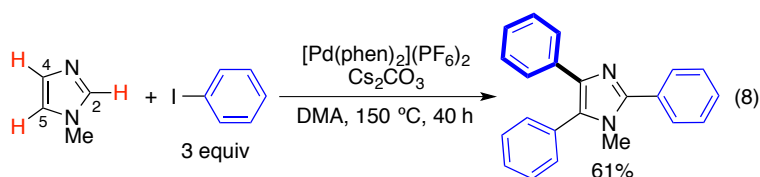
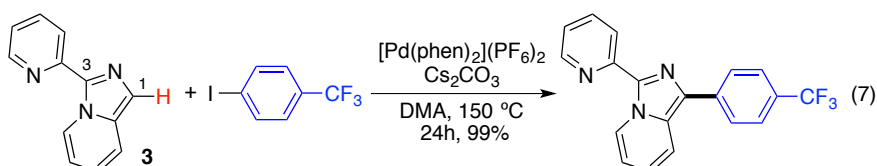
問題点: 臭い、毒性、安定性

図1.従来のチオカルボニル化合物合成手法

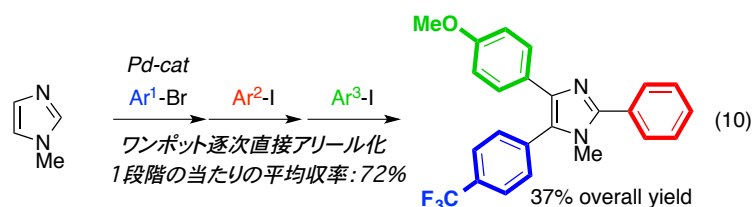


## (2) Pd-窒素系二座配位子を触媒とする炭素-水素結合直接官能基化の新展開

前出のイミダゾ[1,5-a]ピリジンへの物性的興味から様々な誘導体を合成する過程で、種々の炭素-水素直接官能基化も検討した。その中で、直接アリール化反応を検討したとき、特にイミダゾピリジンC1位の反応は従来のホスフィン配位子とする触媒系では反応はほとんど進行しないが、触媒に対し二座配位子になり得る構造を持つ化合物 **3** の場合だけが期待する生成物を与えることを発見した。この知見をもとに窒素系二座配位子、特に1,10-フェナントロリンを配位子とする Pd 錯体が、この部位の反応で極めて高い活性を示すことを見出した(式7)<sup>6</sup>。この触媒系では、これまで報告されてきた条件では不活性な部位であったアゾール類のC4位を含む、五員環複素環の幅広い炭素-水素結合をアリール化することが可能であり、例えばアゾール類に過剰量のハロゲン化アリールを反応させると、すべての炭素-水素結合が一挙にアリール化することも明らかにした(式8)。一方、反応条件を適切に制御すれば、無置換のアゾールに対し3つの異なるアリール基を順に導入することも明らかにした。この方法を利用することにより、Tie2 チロシンキナーゼ阻害剤の世界最短合成が達成できた(式9)<sup>7</sup>。

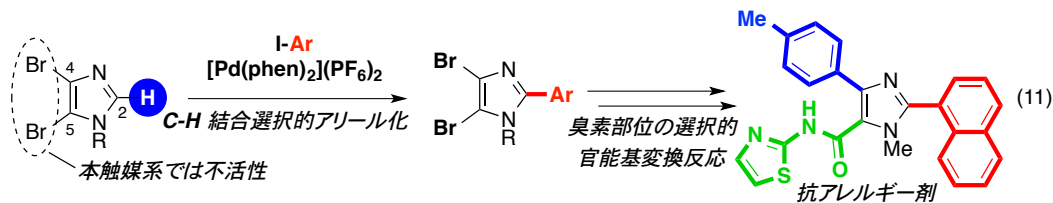


Tie2 チロシンキナーゼ阻害剤の最短合成を達成

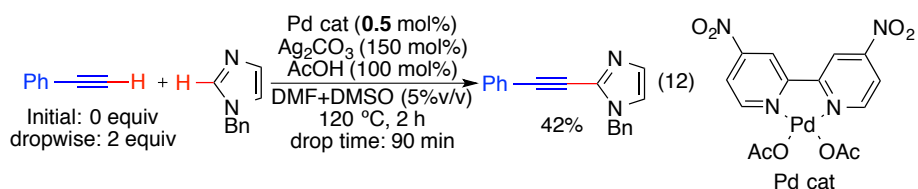


さらに、同じ触媒でアゾール類の全ての炭素-水素結合を反応させることができるため、ワンポットでハロゲン化アリールを順次導入しても同様の逐次アリール化が可能であった(例え

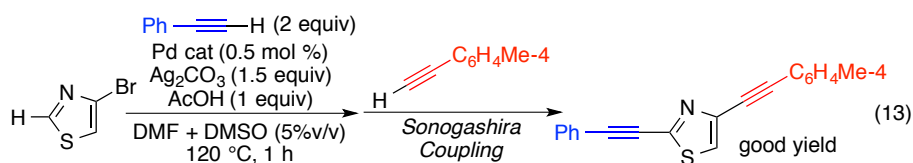
ば式 10)<sup>8</sup>。一方、この触媒系は、一般にもちいられてきた Pd-ホスフィン触媒系と比較すると、炭素-水素結合に対して高い触媒活性を示す一方、ハロゲン化アリールに対する反応性は低い傾向があった。この反応性に注目し、分子内に多数の炭素-臭素結合を含むアゾール類の炭素-水素結合選択的な反応を達成した。この方法を利用すると、抗アレルギー剤の迅速合成が展開できた(式 11)<sup>9</sup>。



さらに、窒素系配位子がホスフィンとは違い酸化条件でも安定に存在できる特徴に注目し、アゾール類の炭素-水素結合を末端アルキンにより直接アルキニル化する酸化的カップリングも展開し、これが従来の触媒系よりも広い基質適用範囲を示すことを明らかにした(式 12)、また先と同様、基質に臭素



が含まれていてもこれを損なうことなくアルキニル化できた(式 13)<sup>10</sup>。この反応性を利用することにより、一般に入手容易なモノハロゲン化アゾールからの逐次的なアルキニル化による非対称ビスアルキニルアゾール合成を



可能になった。この手法により得られる、ビスアルキニルイミダゾ[1,5-a]ピリジンは、蛍光発光波長と導入したアリールアルキニル基上の置換基のハメット定数が線形の相関を示す興味深い発光材料になることも同時に明らかにしている。以上、炭素-水素結合直接官能基化反応において、Pd-窒素系二座配位子の組み合わせが、ユニークな反応性を示すことを明らかにし、それらを用いる多置換アゾール類の合成を展開することにより、この触媒系が合成的に極めて実用的で有用であることを示した。

- 1) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5621.
- 2) Shibahara, F.; Suenami, A.; Yoshida, A.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2007**, 2354.
- 3) Shibahara, F.; Yoshida, A.; Murai, T. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 646.
- 4) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3064.
- 5) Shibahara, F.; Kanai, T.; Yamaguchi, E.; Kamei, A.; Yamauchi, T.; Murai, T. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 237.
- 6) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2471.
- 7) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2680.
- 8) Shibahara, F.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8815.
- 9) Yamauchi, T.; Shibahara, F.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7185.
- 10) Shibahara, F.; Dohke, Y.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5381.

# Synthesis of Polyfunctionalized Heterocycles by Means of Characteristic Features of Organosulfur Compounds and Catalysts for C-H Bond Activation

Fumitoshi Shibahara

Department of Chemistry and Biomolecular Science, Gifu University

e-mail: fshiba@gifu-u.ac.jp

Polyfunctionalized heterocycles are an important motif for pharmaceuticals and functional materials, and the synthesis of these compounds has been extensively studied for over a century. Herein we report development of synthetic methods for polyfunctionalized heterocycles via characteristic features of reactivities of organosulfur compounds and palladium/nitrogen-based ligand-catalyzed C-H bond functionalizations.

Organosulfur compounds play an important role in organic synthesis owing to their unique reactivities. During our course of studies on those compounds, we found that oxidative activation of sulfur atom on organosulfur compounds efficiently promotes substitution reaction involving elimination of sulfur moieties.<sup>1-3</sup> On the other hands, hydrochlorosilane-mediated reductive activation of elemental sulfur promotes direct thionations of carbonyl compounds.<sup>4</sup> Combination of those reactions made it possible to access a variety of heterocycles. With similar strategy, we also developed direct sulfidation of aromatic compounds via copper-catalyzed oxidative activation of elemental sulfur.<sup>5</sup>

Recently, direct C-H bond arylation of the parent heteroarenes has emerged as a significant alternative to conventional transition-metal-catalyzed C-C bond-forming reactions to obtain polyarylated heteroarenes. Meanwhile, we have developed a direct C-H bond arylation of azoles catalyzed by palladium-1,10-phenanthroline complexes.<sup>6</sup> This catalytic system made it possible to achieve direct arylation of all C-H bonds on azoles including C4 position in a catalytically controlled manner that can hardly be achieved by other catalytic systems.<sup>7</sup> With our system, stepwise sequential triarylations such as three steps synthesis of Tie2-tyrosine kinase inhibitor from unsubstituted *N*-methylimidazole are achieved. One-pot sequential direct C-H bond arylations of azoles was also developed by the present catalytic system with simple sequential addition of aryl iodides to the reaction mixture to give products that contain three different aryl groups.<sup>8</sup>

- 1) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5621.
- 2) Shibahara, F.; Suenami, A.; Yoshida, A.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2007**, 2354.
- 3) Shibahara, F.; Yoshida, A.; Murai, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 646.
- 4) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064.
- 5) Shibahara, F.; Kanai, T.; Yamaguchi, E.; Kamei, A.; Yamauchi, T.; Murai, T. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 237.
- 6) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2471.
- 7) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680.
- 8) Shibahara, F.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8815.