

A18

硫黄原子上でのアミノ基選択的な置換反応を用いる 非対称ジスルフィド合成法の開発

Unsymmetrical Disulfide Synthesis by Selective Substitution Reactions Using Sulfur-Bonded Amino-Leaving Group

応用化学専攻 渡邊 時春

WATANABE Tokiharu

1. 緒言

ジスルフィド類は、様々な生物活性天然物にみられることに加えて、リンカーとしての有用性などから、生命科学分野における多彩な応用が期待されている。しかし、合成難易度の高さ故にこれらの応用研究は進展していないのが現状であった。これに対して近年、脱離基を配置した硫黄試薬を用いる合成法が精力的に研究されているが、多彩な置換基の組み合わせを有する非対称ジスルフィドを合成するのは未だ容易ではない。^[1] このような背景のもとで、当研究室では硫黄原子上に反応性の異なる2種類の脱離基を配置したジスルフィドプラットフォーム分子の開発に取り組んでいる。^[2]

本研究では、硫黄原子上にアミノ基とイミド基を有する分子を設計し、アミノ基を選択的に活性化することで、多彩な置換基を導入する手法の開発に取り組んだ。さらに、得られた化合物をもう一度変換することで、ジスルフィド類の多様性合成へと利用した (Figure 1)。

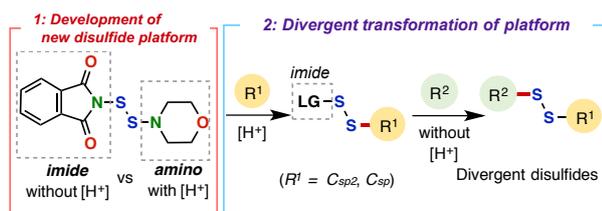


Figure 1. 本研究

2. 実験

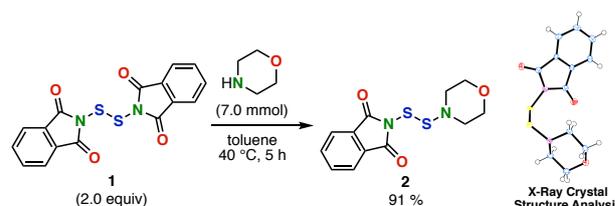
3 mL バイアルにアルキニルシラン **1a** (30.7 mg, 0.150 mmol), *N*-(*N*-morpholindithio)phthalimide (**2**) (29.6 mg, 0.100 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), トリフルオロ酢酸 (TFA) (38.0 μL, 5.00 mmol) を加え、-20 °C で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、有機層をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (*n*-

hexane/EtOAc = 4/1)により単離精製することで **4a** を得た (26.8 mg, 0.0797 mmol, 79.7% yield)。

3. 結果及び考察

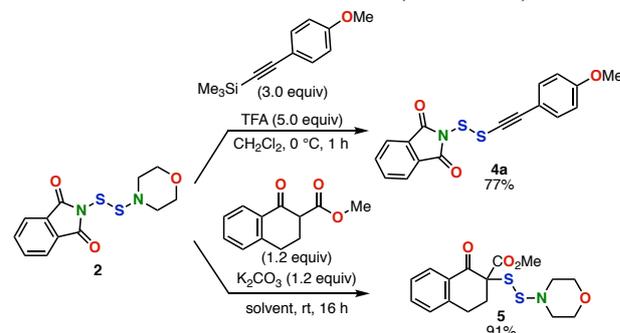
3.1. プラットフォーム分子の合成

アミノ基とイミド基を有するジスルフィドプラットフォーム分子 **2** の合成を行なった (Scheme 1)。化合物 **1** とモルホリンを40 °C で5時間攪拌させることで収率91%で目的物 **2** が得られた。



Scheme 1. プラットフォーム分子の合成

合成したプラットフォーム分子 **2** の脱離基を使い分けて変換できるか検討した。TFA を活性化剤として用いた場合、アミノ基側が選択的に活性化されることで選択的に置換反応が進行した。また、ケトエステルを用いる塩基性条件での置換反応を行ったところ、電子不足なイミド基側が選択的に置換された (Scheme 2)。



Scheme 2. 2種類の脱離基の使い分けの検討

3.2. 反応条件の検討

アルキニルシラン **3a** を基質として用いて、アルキニル基導入の条件検討を行った (Table

1). 検討の結果, 酸として TFA を用いた際に最も収率が向上した(entry 1). また, 温度を -20°C に下げた際に収率が大きく向上した (entries 5 and 6). 以上の結果から 5 当量の TFA 存在下, ジクロロメタン中, -20°C で 1 時間反応を行った場合に効率よく目的生成物 **4a** を与えることが明らかとなった (entry 6).

Table 1. 反応条件の検討



entry	acid	temp	yield (%) ^a
1	TFA	rt	59
2	BF ₃ ·OEt ₂	rt	21
3	Tf ₂ O	rt	31
4	AlCl ₃	rt	N.D.
5	TFA	-20°C	83
6	TFA	-20°C	80 ^{b,c}

^a¹H NMR yield. ^b2 (1.5 equiv) was used. ^cIsolated yield.

3.3. 基質適用範囲

本反応は, 多彩なアルキニルシランの導入に利用できることが明らかとなった (Table 2). アリール基とアルキル基のどちらを有するアルキニルシランの場合においても円滑に反応が進行した. さらに, アルキニルシランとの反応に加えて, 電子豊富な芳香族化合物との芳香族求電子置換反応が進行することも明らかとなった (Table 3). 特に, Metaxalone のような生物活性分子の官能基化にも利用できた (entry 3).

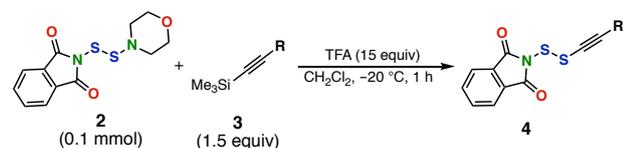
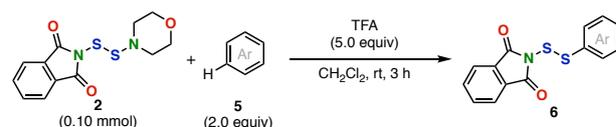


Table 2. アルキニルシランの基質適用範囲

entry	R	yield (%)
1	Ph	62 ^{a,b}
2	<i>p</i> -NHBzC ₆ H ₅	94 ^a
3	Me	72 ^c

^aTFA (10 equiv) was used. ^bConducted at 10°C . ^cConducted at -40°C .

Table 3. 求電子置換反応の基質適用範囲

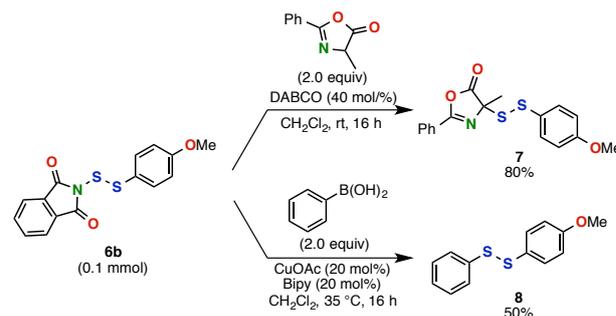


entry	Ar-H	yield (%)
1	1,3,5-MeOC ₆ H ₃	92
2	MeOC ₆ H ₅	51 ^{a,b}
3	Metaxalone	72 ^c

^a5b (2.0 equiv) was used. ^b¹H NMR yield. ^cTFA (15 equiv) was used.

3.4. ジスルフィド化合物の合成への利用

生成物には, 脱離基として変換性に優れるイミド基を有することから, もう一度 C-S 結合形成反応を行うことで多彩な組み合わせの置換基を持つジスルフィドを合成できた (Scheme 3). 具体的には, 化合物 **6b** に対して, アミノ酸等価体であるアズラクトンやアリール基などを導入できることを明らかにした.



Scheme 3. ジスルフィド類の合成

4. 結論

アミノ基とイミド基を有するプラットフォーム分子に対して, TFA 存在下でのアミン部位選択的な活性化を経て多様な置換基を効率よく導入できることを明らかにした. 得られた生成物が有するイミド基の変換性を活かして二度の C-S 結合形成によるジスルフィド類の多様性合成を達成した.

引用文献

- [1] Jiang, X. *et al.* *Nat. commun.* **2020**, *11*, 4170.
 [2] Kanemoto, K.; Fukuzawa, S.-i. *et al.* *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1582.

対外発表

- (1) 第 10 回 CSJ 化学フェスタ (ポスター発表), (2) 第 79 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (口頭発表)