「スルホニウム塩形成／カップリング法」による芳香族化合物の位置選択的官能基化反応

一色 遼大

Site-selective Functionalization of Arenes by “Sulfonium Salt Formation/Coupling Reaction”

Ryota Isshiki

Site-selective functionalization of arenes is a long-standing issue in organic synthesis. Sulfonium salt formation of arenes by a S_EAr reaction is one of the solutions of this challenge. These salts are ready to engage in various transformations such as cross-coupling reactions. This review summarizes the site-selective functionalizations of aromatic compounds by “sulfonium salt formation/coupling reaction”.

機能性材料や医薬品の頻出骨格である芳香族化合物の自在官能基化法の開発は、有機合成化学における最重要課題の1つである。代表的な手法として、ハロアレーンのクロスカップリング反応が知られる。しかし、ハロアレーンの調製は多工程を要することが多い。さらに、置換アレーンのハロゲン化は、しばしば構造異性体混合物を与える。この課題に対する解決法の1つとして、近年芳香族スルホニウム塩の化学を利用した芳香族化合物の官能基化法が注目されている。すなわち、種々のスルホキシドを酸無水物で活性化することで、芳香族化合物の位置選択的な芳香族求電子置換反応(S_EAr)が進行し、芳香族スルホニウム塩を与える。その後、クロスカップリングにより芳香族スルホニウム塩を種々官能基化する手法である。

Interrupted Pummerer 反応は、活性化されたスルホキシドの硫黄原子に、求核剤が攻撃してスルホニウム塩となる反応を指す。2016年にCowperとLewisらは、interrupted Pummerer 反応を活用し、アズレンのC1位選択的スルホニウム形成、続く鈴木-宮浦型カップリングによりアリールアズレンを合成した(スキーム1)¹⁾。

Scheme 1 C1-Selective Suzuki-Miyaura coupling of azulene via sulfonium salt formation.

チオランオキシドと、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf_2O)もしくはトリフルオロ酢酸無水物(TFAA)存在下、アズレンの S_EAr 反応が進行し、C1位選択的にアズレンスルホニウム塩を与える。芳香族ス

ルホニウム塩がクロスカップリングにおいてアリール求電子剤となることは知られており²⁾、このアズレンスルホニウム塩とアリールボロン酸とのカップリング反応により、C1位に種々のアリール基を導入できる。アズレン限定的是であるものの、本報告は、「スルホニウム塩形成/カップリング法」による芳香族化合物の自在官能基化法の発展への第一歩となった³⁾。

この「スルホニウム塩形成/カップリング法」の合成的有用性を高めた好例は、Ritterらが報告した芳香族化合物の位置選択的チアントレン化反応である(スキーム2)⁴⁾。テトラフルオロチアントレン(TFT)スルホキシドと無水トリフルオロ酢酸を用いると、幅広い芳香族化合物に対して高位置選択的に反応が進行し、対応する芳香族 TFT 塩が得られる。この高い反応性と位置選択性は、反応中間体として生じるチアントレンラジカルカチオン種が最も求核性の高い芳香族炭素上で S_EAr 反応を起こすためであると考察されている。

Scheme 2 C-H Thianthrenation.

得られる芳香族 TFT 塩は、先の例と同様に Pd 触媒を用いるカップリング反応により様々の C-C 結合を形成できる(図 1A)。さらに、TFT 塩は容易に 1 電子還元されてアリールラジカルを生成するため、可視光レドックス触媒条件下、種々のハロゲン化やトリフルオロメチ

Fig. 1 Functionalization of aryl TFT salts.

ルチオ基などのヘテロ原子官能基化も進行する(図 1B)。

芳香族 TFT 塩の C-S 結合はハロアレーンの C-X 結合をも凌ぐ高い反応性をもつため、高化学選択的な変換ができる。例えば、プロモ基をもつ芳香族 TFT 塩のクロスカップリングでは、プロモ基を損なうことなく TFT 塩部位のみ選択的にアリール化できる(スキーム 3A)。さらに、ヨウ素部位をもつ amidarone も、位置選択的な TFT 塩形成の後に可視光レドックス触媒により、化学選択的にクロロ化できる(スキーム 3B)。

Scheme 3 Chemoselective transformation of TFT salts.

ジベンゾチオフェン S-オキシドをスルホニウム化剤としても、高位置選択的に対応する芳香族ジベンゾチオフェニウム(DBT)塩を合成できることが、Ritter, Procter により独立に報告された(スキーム 4)^{5,6)}。Ritter らは、DBT 塩に¹⁸F アニオンを作用させると¹⁸F 化反応が進行することを見出した⁵⁾。Årstad らの DFT 計算の結果、このフッ素化反応は、DBT 塩の硫黄原子に¹⁸F アニオンが求核攻撃して中間体 A を形成し、中間体 A の C-F 還元的脱離を経由して進行することが示唆されている⁷⁾。一方、Procter らは合成した DTB 塩に青色 LED 照射下、可視光レドックス触媒として 10-phenylphenothiazine(PTH)を作用させることでアリールラジカルが生成することを見出した⁶⁾。生じたアリールラジカルをピロールやフランなどのヘテロ芳香族化合物で捕捉することで、金属を用いずに C-H アリール化が進行する。

以上、近年報告されている「スルホニウム塩形成/カップリング法」による芳香族化合物の位置選択的官能基化反応について紹介した。今後、複雑化合物の合成や医療

Scheme 4 "Sulfonium salt formation/coupling reaction" using DBT S-oxide.

薬の Late-Stage Functionalization, PET イメージングなど、様々な場面での応用が期待できる。

文 献

- 1) P. Cowper, Y. Jin, M. D. Turton, G. Kociok-Köhn, S. M. Lewis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 2564 (2016)
- 2) J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12375 (1997)
- 3) (a) Z.-Y. Tian, S.-M. Wang, S.-J. Jia, H.-X. Song, C.-P. Zhang, *Org. Lett.*, **19**, 5454 (2017); (b) M. H. Aukland, F. J. T. Talbot, J. A. Fernández-Salas, M. Ball, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 9785 (2018)
- 4) (a) F. Berger, M. B. Plutschack, J. Riegger, W. Yu, S. Speicher, M. Ho, N. Frank, T. Ritter, *Nature*, **567**, 223 (2019); (b) P. S. Engl, A. P. Häring, F. Berger, G. Berger, A. Pérez-Bitrián, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 13346 (2019); (c) F. Ye, F. Berger, H. Jia, J. Ford, A. Wortman, J. Börgel, C. Genicot, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 14615 (2019); (d) J. Li, J. Chen, R. Sang, W.-S. Ham, M. B. Plutschack, F. Berger, S. Chhabra, A. Schnegg, C. Genicot, T. Ritter, *Nat. Chem.*, **12**, 56 (2019); (e) R. Sang, S. E. Korkis, W. Su, F. Ye, P. S. Engl, F. Berger, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 16161 (2019)
- 5) P. Xu, D. Zhao, F. Berger, A. Hamad, J. Rickmeier, R. Petzold, M. Kondratiuk, K. Bohdan, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**, 1956 (2020)
- 6) M. H. Aukland, M. Šiaučius, A. West, G. J. P. Perry, D. J. Procter, *Nat. Catal.*, **3**, 163 (2020)
- 7) T. Gendron, K. Sander, K. Cybulska, L. Benhamou, P. K. B. Sin, A. Khan, M. Wood, M. J. Porter, E. Årstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 11125 (2018)

(2020 年 5 月 23 日受理)

一色 遼大 早稲田大学大学院先進理工学研究科応用化学専攻・博士課程 2 年
〔指導教官〕山口潤一郎
〔経歴〕2019 年早稲田大学大学院先進理工学研究科修士課程修了、同年同大学院博士課程進学、同年より日本学術振興会特別研究員 (DC1)。〔専門〕有機合成化学、有機金属化学。〔連絡先〕e-mail: isshiki@asagi.waseda.jp