キラル硫黄中心を利用した不斉転写型転位反応

中西 大志

The Chiral-Transfer Rearrangement Reactions utilizing a Chiral Sulfur Center

Taishi Nakanishi

The molecules containing a chiral sulfur center such as chiral sulfoxides are used as a toolbox for the synthesis of chiral compounds. Although the stereoselective reactions using chiral sulfur groups as a chiral directing group have been developed, the chirality transfer reactions arising from a sulfur atom have been less reported. In this short review, the recent advances in the development of chirality transfer from a sulfur to a carbon stereocenter via rearrangement reactions will be described.

はじめに

キラルスルホキシドやキラルスルフィニルイミンなどの硫黄原子上に不斉点を有する化合物群は、比較的合成が容易なことから、現在に至るまで多くの研究が行われてきた化合物群である。これらは、キラル硫黄原子中心をもつ官能基を、(a)不斉補助基として利用した変換反応、もしくは(b)炭素原子中心への不斉転写反応に利用できる。そのうち(a)不斉補助基としての利用例は不斉誘導法として古くから多数報告されていた¹⁾。一方で、(b)硫黄原子中心から炭素原子中心への不斉転写は報告例が限定されている。本稿では、キラル硫黄中心を有する化合物群を利用した不斉転写反応の最近の研究展開について概説する。

1. 立体特異的 Pummerer 転位

古典的 Pummerer 転位反応では通常、キラルスルホキシドを出発原料に用いてもアキラルな転位生成物のみが得られる。長尾らは、キラルスルホキシド **1** を用いた立体特異的 Pummerer 転位を初めて報告した(スキーム 1)²⁾。本反応達成のカギは、① TMSOTf を無水酢酸の活性化に用いたこと、② NMP などのアミド系溶媒を用いたことである。TMSOTf はルイス酸としてアセチル化試薬である無水酢酸を活性化するのみならず、生じるアセチルアニオンを捕捉し、アキラルなスルフランの発生を抑制する。また、アミド系溶媒は TMSOTf のルイス酸性を調節し、生じた生成物 **2** のラセミ化を抑制していることがコントロール実験および DFT 計算の結果から示唆されている³⁾。

Scheme 1 Stereospecific Pummerer rearrangement.

2. 立体特異的 Mislow-Evans 転位

Mislow-Evans 転位は熱的条件のもとアリルスルホキシドとアリルスルフェナートが平衡状態となる[2,3]-シグマトロピー転位の1つである。この反応に関しては古くから多くの研究例があり、アリル位炭素上の不斉情報は本転位によって転写可能であることも知られている(スキーム 2A)⁴⁾。

De la Pradilla らは、①キラルスルホキシドが不斉補助基として働くこと、② Mislow-Evans 転位が立体特異的に進行すること、この2つの性質を巧みに利用しキラルスルホキシド上の不斉情報の‘疑似的’な転写反応を見出した。つまり、2-スルフィニルジエン **3** のアルケン部位に対して不斉誘導により立体選択的に求核剤の導入を行った後、生じるキラルアリルスルホキシド **4** の Mislow-Evans 転位により不斉転写することで遠隔位の立体化学制御を実現した(スキーム 2B)⁵⁾。

Scheme 2 A) Classical Mislow-Evans rearrangement. B) Stereospecific addition/stereospecific Mislow-Evans rearrangement cascade.

3. 立体特異的[3,3]-シグマトロピー転位

Claisen 転位や Overman 転位などの[3,3]-シグマトロピー転位は、生成物に構造多様性を容易に付与できるだけでなく、ある炭素原子上の不斉情報を分子内の他の炭素原子上に転写可能な反応として、古くから研究されている。一

方, [3,3]-シグマトロピー転位を介して硫黄原子上の不斉情報を炭素原子上に転写する反応は, 2000 年代初めまで不安定なジクロロケテンを用いた報告に限定されていた⁶⁾。

2017 年, Maulide らは強力なブレンステッド酸である TiF_2NH 存在下, キラルアリールスルホキシド **6** にイナミド **7** もしくはアルキニルスルフィド **8** を作用させることで, 立体特異的な [3,3]シグマトロピー転位が進行し, 対応する α -アリールアミド **9** および α -アリールチオエステル **10** が得られることを見出した(スキーム 3a)⁷⁾。また, 本反応の立体選択性はアルキン末端置換基 R^1 と硫黄原子上置換基 R^3 の立体反発に起因していることを DFT 計算の結果から明らかにした。

Scheme 3 Stereospecific [3,3]-rearrangement.

2019 年, 同じく Maulide らは先の反応を, キラルビニルスルホキシド **11** を用いた反応へと展開することで, 一般的に合成が困難とされる 1,4-ジカルボニル化合物 **12** の stereodivergent 合成を達成した(スキーム 3b)⁸⁾。すなわち, 用いるビニルスルホキシドの硫黄原子上の絶対立体配置とオレフィン部位の幾何異性を適切に選択することで, 4 種すべての立体異性体を高ジアステレオ, 高エナンチオ選択的に作り分けることができる。加えて, 本反応は第四級不斉中心の構築にも有効であり, あらかじめキラルビニルスルホキシドの合成を必要とすることを考慮しても十分実用性に富んだ反応であると言える。

4. 立体特異的ラジカル Smiles 転位

これまで紹介した反応はイオン反応であり, 特に遷移状態構造を比較的制御しやすい反応形式であった。一方, ラジカルが関与する不斉転写反応はラジカルの潜在的に高い反応性に起因して高難度となることが予想される。つい最近, Nevado らは, ラジカル的な Smiles 転位によってキラルスルフィニアミドの硫黄原子上から炭素原子上への不斉転写を実現した(スキーム 4A)⁹⁾。Photoredox 触媒を用いて発生させた様々なラジカル種に対して N -アリールスルフィニルアクリルアミド **13** をラジカルアクセプターとして作用させると, 立体特異的なラジカル-Smiles 転位が進行し, 鎖状系で第四級不斉炭素を有するアミド化合物 **14** が得られる。また, 著

者らは DFT 計算による詳細な反応機構解析より, アリール基の転位は Meisenheimer 型のラジカル中間体を經由せず進行し, ビニル基に対するラジカルの付加の段階で立体的な反発の影響により生成物の立体選択性が決定づけられると考察している(スキーム 4B)。

Scheme 4 A) Stereospecific radical sulfinyl-Smiles rearrangement. B) Origin of stereoselectivity.

おわりに

不斉源を反応基質にあらかじめ導入する必要がある不斉転写反応は, 不斉触媒反応に比べて基質調製の手間がかかるなど難点があるとみられがちである。しかし, 不斉転写反応だからこそ構築可能となった不斉炭素も数多くの例が報告されている。特に, 硫黄原子上に不斉点をもつ化合物群は入手容易性と適度な反応性を有しており, 今後さらに多くのユニークな不斉転写反応に利用されると期待される。

文 献

- H. Pellissier, *Tetrahedron*, **62**, 5559 (2006)
- Y. Nagao, S. Miyamoto, M. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, Y. Sei, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9722 (2006)
- M. Patil, C. Loerbrocks, W. Chiel, *Org. Lett.*, **15**, 1682 (2013)
- I. Colomer, M. Velado, R. F. de la Pradilla, A. Viso, *Chem. Rev.*, **117**, 14201 (2017)
- R. F. de la Pradilla, M. Velado, I. Colomer, C. Simal, A. Viso, H. Gornitzka, C. Hemmert, *Org. Lett.*, **16**, 5200 (2014)
- (a) J. P. Marino, A. D. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7643 (1984); (b) P. Bravo, A. Arnone, P. Bandiera, L. Bruché, Y. Ohashi, T. Ono, A. Sekine, M. Zanda, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 111 (1999)
- D. Kaldre, B. Maryasin, D. Kaiser, O. Gajsek, L. González, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 2212 (2017)
- D. Kaldre, I. Klose, N. Maulide, *Science*, **361**, 664 (2018)
- C. Hervieu, M. S. Kirillova, T. Suárez, M. Müller, E. Merino, C. Nevado, *Nat. Chem.*, **13**, 327 (2021)

(2021 年 6 月 14 日受理)

中西大志 東北大学大学院理学研究科化学専攻・博士課程 2 年
〔指導教官〕寺田眞浩教授
〔経歴〕2020 年東北大学大学院理学研究科修士課程修了, 同年, 同研究科博士課程進学, 2021 年より日本学術振興会特別研究員 (DC2)。〔専門〕有機合成化学, 計算化学。〔連絡先〕e-mail: taishi.nakanishi.p4@dc.tohoku.ac.jp