

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17868

研究課題名(和文)窒素ラジカル種の新規発生法の開発とアミノ化反応への利用

研究課題名(英文)Development of a novel method to generate nitrogen-centered radical species and its application to amination reactions

研究代表者

清川 謙介(Kiyokawa, Kensuke)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：80632364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：金属触媒存在下、フタルイミダートを有する超原子価ヨウ素反応剤からの窒素ラジカル種の発生を活用する芳香族C-H結合アミノ化反応が低収率ながら進行することを明らかにした。また、エノールシリルエーテルの効率的な α -アミノ化を見出し、フタルイミダートを有する超原子価ヨウ素反応剤の新たな反応性を開拓することができた。

研究成果の概要(英文)：In the presence of a metal catalyst, the amination of a C-H bond of aromatic compounds by a nitrogen-centered radical species generated from a hypervalent iodine reagent containing a phthalimide proceeded to afford aniline derivatives albeit in low yield. In addition, an amination of enol silyl ether derived from various ketones proceeded effectively to provide α -aminated ketones in good yields. These results demonstrate a novel reactivity of hypervalent iodine reagents containing a phthalimide.

研究分野：有機合成化学

キーワード：超原子価ヨウ素 ヨウ素 アミノ化 ラジカル

1. 研究開始当初の背景

有機化合物に対して窒素官能基を導入する手法は、生物活性物質や有機材料物質などの機能性化合物を合成する上で、必要不可欠である。近年、(フタル)イミド由来の求電子的な窒素ラジカル種を活用する芳香族化合物のラジカル的なアミノ化反応が比較的温和な条件下で進行することが報告されており、有用な手法として注目を集めている。しかし、既存の手法は、反応剤の調製に手間がかかる、大過剰量の芳香族基質および反応剤を用いる必要がある、高価な遷移金属触媒を用いなければならない、といった解決すべき課題が多く残されていた。

2. 研究の目的

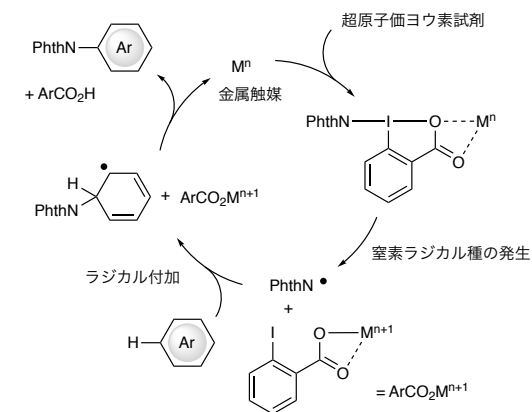
本研究では、申請者が独自に開発した超原子価ヨウ素反応剤より窒素ラジカル種を極めて効率的に発生させる新手法を開発するとともに、従来法を凌駕するアミノ化反応の開発を目的とする。

3. 研究の方法

芳香族 C-H 結合アミノ化反応をモデル反応とし、超原子価ヨウ素反応剤からの窒素ラジカル種の発生法を探索する。まず、金属反応剤の酸化還元能を利用した手法を検討する。適宜、目的の反応に適した超原子価ヨウ素反応剤の設計、および合成を検討する。

4. 研究成果

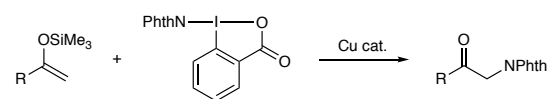
我々が開発したフタルイミダートを有する超原子価ヨウ素反応剤からの窒素ラジカル種の高効率発生法の開発を目指し、まずは一電子還元剤として金属反応剤を作用させる手法を検討した。カルボニル部位を有する超原子価ヨウ素反応剤に対して、カルボニル部位に配位するような金属種を用いることで、錯体形成を介して効果的な一電子還元が期待できると考え種々検討した (Scheme 1)。



Scheme 1

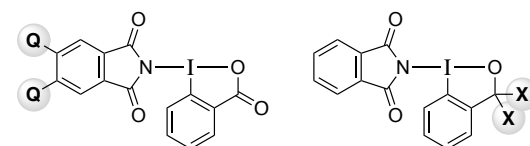
まずは、市販されている種々の金属反応剤を検討したところ、目的とする生成物が得られることがわかったが、低収率であった。種々の配位子の添加を検討したが、収率の大幅な向上は見られなかった。さらに、溶媒や温度などの細かな反応条件を徹底的に精査したが、収率は向上しなかった。

一方、芳香族化合物に代えて、種々の求核種との反応を検討する中で、銅触媒存在下、エノールシリルエーテルとの反応において、効率的に α -アミノカルボニル化合物が得られることがわかった (Scheme 2)。また、本反応の基質一般性を検証するために、種々のケトン由来のシリルエノールエーテルを合成し、フタルイミダートを有する超原子価ヨウ素反応剤との反応を検討したところ、それぞれ効率よく対応する α -アミノケトンを与えることがわかった。



Scheme 2

次に、超原子価ヨウ素反応剤の再設計、および合成を検討した。例えば、フタルイミド部位に電子供与性、および求引性置換基を導入し、その反応性をチューニングすることを試みたが、合成には至らなかった (Scheme 3)。また、カルボニル部位を変化させることで金属種との配位効率、および反応性を調整する事が可能であると考え、カルボニル基に代えてアルコキシ部位を有する超原子価ヨウ素反応剤を合成し、芳香族 C-H 結合アミノ化反応へと適用したが、反応効率の向上には至らなかった。



Scheme 3

以上のように、金属触媒存在下、フタルイミダートを有する超原子価ヨウ素反応剤からの窒素ラジカル種の発生を活用する芳香族 C-H 結合アミノ化反応が低収率ながら進行することを明らかにした。また、エノールシリルエーテルの効率的な α -アミノ化を見出し、フタルイミダートを有する超原子価ヨウ素反応剤の新たな反応性を開拓することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Kensuke Kiyokawa, Takaya Nagata, and Satoshi Minakata, "Recent Advances in the Synthesis of β -Ketonitriles", *Synthesis* **2018**, 50, 485-498. DOI: 10.1055/s-0036-1589128 (査読有)
- ② Takaya Nagata, Hiroki Matsubara, Kensuke Kiyokawa, and Satoshi Minakata, "Catalytic Activation of 1-Cyano-3,3-dimethyl-3-(1*H*)-1,2-benziodoxole with $B(C_6F_5)_3$ Enabling the Electrophilic Cyanation of Silyl Enol Ethers", *Org. Lett.* **2017**, 19, 4672-4675. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02313 (査読有)
- ③ Kensuke Kiyokawa, Tomoki Watanabe, Laura Fra, Takumi Kojima, and Satoshi Minakata, "Hypervalent Iodine(III)-Mediated Decarboxylative Ritter-Type Amination Leading to α -Tertiary Amine Derivatives", *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11711-11720. DOI: 10.1021/acs.joc.7b012028 (査読有)
- ④ Kensuke Kiyokawa, Kenta Takemoto, Shunsuke Yahata, Takumi Kojima, and Satoshi Minakata, "Oxidative Cyclization of β,γ -Unsaturated Carboxylic Acids Using Hypervalent Iodine Reagents: An Efficient Synthesis of 4-Substituted Furan-2-ones", *Synthesis* **2017**, 49, 2907-2012. DOI: 10.1055/s-0036-1588987 (査読有)
- ⑤ Kensuke Kiyokawa, Kenta Takemoto, and Satoshi Minakata, "Ritter-Type Amination of C-H Bonds at Tertiary Carbon Centers Using Iodic Acid as an Oxidant", *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13082-13085. DOI: 10.1039/C6CC07164C (査読有)
- ⑥ Kensuke Kiyokawa, Takaya Nagata, and Satoshi Minakata, "Electrophilic Cyanation of Boron Enolates: Efficient Access to Various β -Ketonitrile Derivatives", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10458-10462. DOI: 10.1002/anie.201605445 (査読有)

[学会発表] (計 20 件)

- ① 奥松 大地, 清川 謙介, 南方 聖司「単体ヨウ素/超原子価ヨウ素系を活用したカルボン酸の脱炭酸酸素官能基化」日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- ② 清川 謙介, 伊東 亮, 南方 聖司「ヨウ素酸化剤を活用する第三級 C-H 結合の酸素官能基化」日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- ③ 中村 彰悟, 清川 謙介, 南方 聖司「次亜ヨウ素酸 tert-ブチルを活用したスルファマートエステルを窒素源とするオレフィン類のアジリジン化」日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- ④ 清川 謙介, 伊東 亮, 竹本 憲太, 南方 聖司「N-ヒドロキシフタルイミド触媒を

利用する第三級炭素のメタルフリー官能基化」第 10 回 有機触媒シンポジウム、2017 年

- ⑤ 奥松 大地, 清川 謙介, 南方 聖司「超原子価ヨウ素/単体ヨウ素系を活用したカルボン酸の脱炭酸官能基化」第 7 回 CSJ 化学フェスタ、2017 年
- ⑥ 伊東 亮, 清川 謙介, 南方 聖司「五酸化二ヨウ素を酸化剤として活用する第三級 C-H 結合の酸素官能化」第 20 回ヨウ素学会シンポジウム、2017 年
- ⑦ 岩井田 晃次, 清川 謙介, 南方 聖司「次亜ヨウ素酸 tert-ブチルを活用したスルファマートエステルの分子内 C-H アミノ化」第 37 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、2017 年
- ⑧ 伊東 亮, 清川 謙介, 南方 聖司「ヨウ素酸化剤を活用する第三級 C-H 結合酸素官能化反応」第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、2017 年
- ⑨ 渡部 友貴, 清川 謙介, 南方 聖司「超原子価ヨウ素試剤を利用した脱炭酸リッター型アミノ化反応」日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑩ 清川 謙介, 竹本 憲太, 南方 聖司「Ritter-Type Amination of C-H Bonds at Tertiary Carbon Centers Using Iodic Acid as an Oxidant」日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑪ 伊東 亮, 竹本 憲太, 清川 謙介, 南方 聖司「五酸化二ヨウ素を活用する第三級 C-H 結合の酸素官能化」日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑫ 岩井田 晃次, 清川 謙介, 南方 聖司「次亜ヨウ素酸 tert-ブチルを活用したスルファマートエステルの分子内 C-H アミノ化反応」日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑬ 永田 貴也, 清川 謙介, 南方 聖司「Electrophilic Cyanation of Boron Enolates」日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑭ 竹本 憲太, 清川 謙介, 南方 聖司「ヨウ素酸を酸化剤として用いる第三級 C-H 結合のリッター型アミノ化」第 43 回有機典型元素化学討論会、2016 年
- ⑮ 永田 貴也, 清川 謙介, 南方 聖司「ホウ素エノラートの求電子的シアノ化反応を利用した高効率 β -ケトニトリル合成」第 6 回 CSJ 化学フェスタ、2016 年
- ⑯ 伊東 亮, 清川 謙介, 南方 聖司「ヨウ素酸化剤を活用する第三級炭素の C-H 結合酸素官能化」第 6 回 CSJ 化学フェスタ、2016 年
- ⑰ Laura Fra Fernandez, Tomoki Watanabe, Kilian Muniz, Kensuke Kiyokawa, Youhei Takeda, Satoshi Minakata「Decarboxylative Ritter-Type Amination Using Iodine Reagents」International Symposium on C-O

- Activation (ISCO-2016)、2016 年
- ⑱ 渡部 友貴, 清川 謙介, 南方 聖司「ヨウ素反応剤を用いた脱炭酸リッター型アミノ化反応」第 19 回ヨウ素学会シンポジウム、2016 年
 - ⑲ 永田 貴也, 清川 謙介, 南方 聖司「Electrophilic Cyanation of Boron Enolates: Efficient Access to β -Ketonitriles」20th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHCXX)、2016 年
 - ⑳ Kensuke Kiyokawa, Kenta Takemoto, Satoshi Minakata「Ritter-Type Amination of C-H Bonds at Tertiary Carbon Centers Using Iodic Acid as an Oxidant」5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC2016)、2016 年

[その他]

ホームページ等

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0001-6124-2861>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清川 謙介 (KIYOKAWA, Kensuke)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：80632364