

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26810060

研究課題名(和文) 不活性炭素 - 水素結合の触媒的な直接カルコゲン化反応の開発

研究課題名(英文) Catalytic Direct Chalcogenation of Inert C-H Bonds

研究代表者

岩崎 真之 (Iwasaki, Masayuki)

岡山大学・自然科学研究科・助教

研究者番号：90604091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：有機カルコゲン化合物は、生物活性物質や機能性有機材料の基本骨格としてよく見られ、有機化学において重要な位置を占めている。よって、その効率的な合成法の開発が求められている。われわれは、パラジウム触媒を利用することで、通常不活性な炭素 - 水素結合をジスルフィドにより直截的に硫黄化する反応を開発し、有機硫黄化合物の新たな合成法を確立した。また、その手法を拡張して、ジスルフィドの代わりにジセレンドを用いることで、炭素 - 水素結合の直截セレン化反応にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Organochalcogen compounds represent important skeletons in organic chemistry, which can be often found in bioactive molecules and organic functional materials. Therefore, their efficient synthetic method is highly desirable. We developed palladium-catalyzed direct thiolation of C-H bonds with disulfides. In addition, direct selenation was also achieved by using diselenides.

研究分野：合成化学

キーワード：直截官能基化 パラジウム 有機硫黄化合物 有機セレン化合物 配向基

1. 研究開始当初の背景

有機カルコゲン化合物は、薬理活性をもつ化合物や医薬上重要な天然物の基本骨格中によく見られ、有機化学において大変重要な化合物群である。これまでに報告されているアリールスルフィドの代表的な合成法は、ハロゲン化アリールとチオールのクロスカップリング反応である。本反応は高い官能基許容性をもつため有用であるが、ハロゲン化された芳香環を出発物質として用いなければならない。また、副生成物として大量の塩が生じる。一方、芳香環の炭素-水素結合を直截カルコゲン化することができれば、ハロゲン化物を調製する必要がなく、クロスカップリング反応よりも効率的なカルコゲン化反応が実現できる。

2. 研究の目的

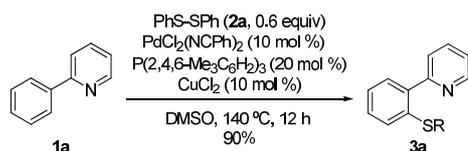
本研究では、新しい有機カルコゲン化合物の合成法の開発を目的として、不活性な炭素-水素結合の触媒的な直截カルコゲン化反応について検討した。

3. 研究の方法

実験は次のような手順でおこなった。アルゴン雰囲気下、シュレンク管に遷移金属触媒、2-フェニルピリジンとジフェニルジスルフィドを加え、反応混合物を DMSO 溶媒中 140 °C で加熱攪拌した。12 時間後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水をおこなったのち、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的の硫黄化体を得た。

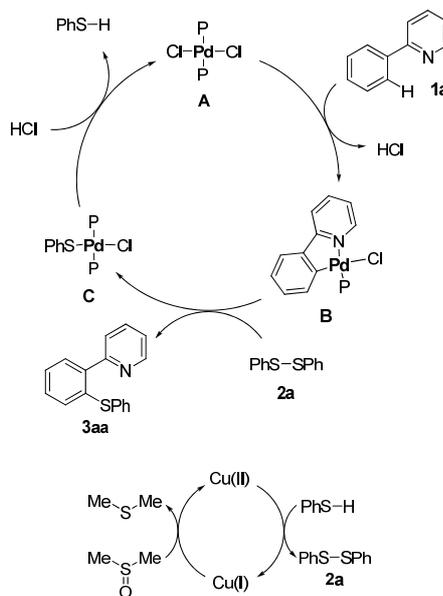
4. 研究成果

(1) 触媒と配位子について検討した結果、塩化パラジウム(ベンゾニトリル)錯体とトリメシチルホスフィンを用いた場合に最も良い結果を与えた。また、触媒量の塩化銅(II)を添加して反応をおこなえば、目的の硫黄化体 **3aa** を高収率で得ることができた(下式)。このとき、硫黄化剤として用いたジフェニルジスルフィド (**2a**) は、基質 **1a** に対して 0.6 倍モル量で十分であった。つまり、ジスルフィド中の硫黄部位は全て反応に使われる。また、本反応には硫黄化剤としてジスルフィドだけでなくチオールを用いることも可能である。ジフェニルジスルフィド (**2a**) の代わりに、1.2 倍モル量のベンゼンチオールを用いて反応をおこなったところ、**3aa** を良好な収率で得た。



本反応の一般性について検討した結果、本反応は高い官能基許容性を有していることがわかった。例えば、メトキシ基のような電子供与性基やトリフルオロメチル基やエトキシカルボニル基、シアノ基のような電子求引性基の置換した基質を用いた場合にも、反応は円滑に進行し、対応する硫黄化体をそれぞれ良好な収率で得た。また、オルト位に官能基を有する基質も本反応に適用可能である。さらに、本反応を利用すればナフタレン環の炭素-水素結合も硫黄化することができた。異なる 2 つの反応点を有する基質では、立体的に空いている炭素-水素結合が選択的に硫黄化され、対応する硫黄化体を単一生成物として得た。配向基に関しては、2-ピリジル基の代わりに、2-キノリル基や 2-ピリミジル基、8-キノリルアミド基を用いることも可能であった。

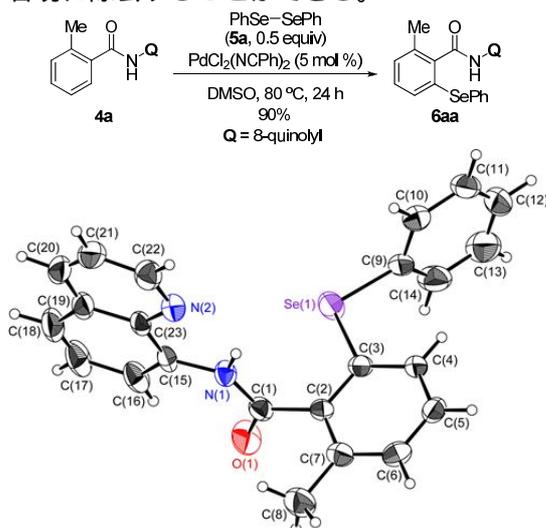
本反応は下図に示す機構で進行していると考えている。まず、パラジウム(II) 錯体 **A** と 2-フェニルピリジン (**1a**) から、5 員環のパラダサイクル **B** が生成する。次に、ジフェニルジスルフィド (**2a**) との反応により、硫黄化体 **3aa** を与え、中間体 **C** が生じる。最後に、配位子交換が起こり、触媒が再生すると同時に、ベンゼンチオールが生成する。なお、生じたベンゼンチオールは銅塩を触媒として DMSO から酸化を受けジスルフィド **2a** となり、触媒系に再び組み込まれる。



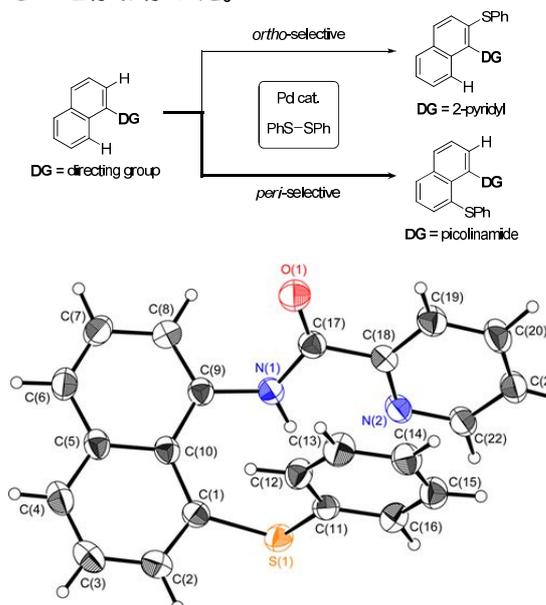
なお、パラジウム錯体 **B** を用いた量論実験から、**B** と **2a** から **3aa** が生成していることを確かめている。また、重水素化した基質を用いて速度論的同位体効果について検討した結果、本反応において、炭素-水素結合の切断過程は律速段階に含まれていないことがわかった。

(2) カルコゲン化剤として、ジスルフィドの代わりにジセレニドを用いて反応をおこなったところ、対応する直截セレン化反応が高

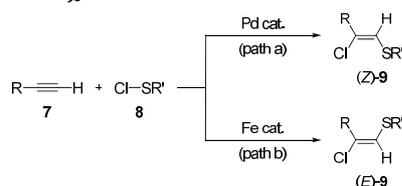
収率で進行することがわかった。本セレノ化反応は、硫黄化反応に比べて、低い反応温度かつ少ない触媒量で進行する。ベンズアミド誘導体 **4a** に対してジフェニルジセレニド (**5a**) を用いた場合には、90% の収率で目的のセレノ化物 **6aa** を得ることができた (下式)。生成物 **6aa** の構造は、単結晶 X 線構造解析をおこなうことで明らかにすることができた。なお、生成物中の配向基である 8-キノリル基は、加水分解をおこなうことで、容易に除去することができる。



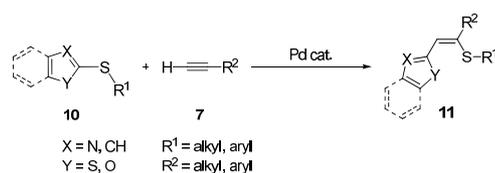
(3) 配向基に関する検討の過程で、ピコリンアミド基を有するナフタレンを用いた場合に、直截硫黄化反応が配向基のオルト位ではなく、ペリ位で選択的に進行することを見いだした (下式)。本反応の位置選択性は、パラダサイクル中間体の安定性によるものだと考えている。なお、生成物の構造については、単結晶 X 線構造解析により明らかにしている。また、ジセレニドを用いれば、対応するペリ位選択的なセレノ化反応も進行することがわかった。



(4) 有機硫黄化合物の効率的な合成法の開発を目的として、炭素-炭素不飽和結合への有機硫黄化合物の付加反応について検討をおこなった。その結果、アルキン **7** へのスルフェニルクロリド **8** の付加反応が、パラジウム触媒を用いることで、位置および立体選択的に進行することを見いだした (下図, path a)。さらに、パラジウム触媒の代わりに、鉄触媒を用いて実験をおこなえば、反応はラジカル機構で進行し、異なる立体化学を有する付加体 (*E*)-**9** を高選択的に得ることができた (path b)。



(5) また、パラジウム触媒によるアゾリルスルフィド **10** を用いた末端アルキン **7** の位置および立体選択的な付加反応を開発することにも成功した (下式)。反応は完全な位置および立体選択性をもって進行し、望みの付加体 **11** を単一生成物として得ることができた。さらに、**11** の変換反応により様々な多置換アルケンに誘導できるため、付加体 **11** の合成中間体としての有用性を示すこともできた。



5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計7件)

岩崎真之、土家裕大、中島清彦、西原康師、Chelate-Assisted Direct Selenation of Aryl C-H Bonds with Diselenides Catalyzed by Palladium、Organic Letters、査読有、16 巻、2014 年、pp. 4920-4923、DOI:10.1021/ol502439m

岩崎真之、藤井智也、中島清彦、西原康師、Iron-Induced Regio- and Stereoselective Addition of Sulfenyl Chlorides to Alkynes by a Radical Pathway、Angewandte Chemie International Edition、査読有、53 巻、2014 年、pp. 13880-13884、DOI:10.1002/anie.201408121

岩崎真之、金鹿 涉、土家裕大、中島清彦、西原康師、Palladium-Catalyzed *peri*-Selective Chalcogenation of Naphthylamines with Disulfides and Diselenides、The Journal of Organic Chemistry、査読有、79 巻、2014 年、pp. 11330-11338、DOI:10.1002/jo502274t

岩崎真之、荒木康宏、飯野翔平、西原康師、Synthesis of Multisubstituted Triphenylenes and Phenanthrenes by Cascade Reaction of *o*-Iodobiphenyls or (*Z*)- β -Halostyrenes with *o*-Bromobenzyl Alcohols through Two Sequential C–C Bond Formations Catalyzed by a Palladium Complex、The Journal of Organic Chemistry、査読有、80 巻、2015 年、pp. 4920–4923、DOI:10.1021/acs.joc.5b01693

岩崎真之、遷移金属ヒドリド触媒による有機ラジカル種の発生と有機合成への利用、有機合成化学協会誌、査読有、73 巻、2015 年、pp. 848–849、DOI:10.5059/yukigoseikyokaishi.73.848

岩崎真之、荒木康宏、飯野翔平、西原康師、連続的な結合生成反応を駆使した有機 EL ディスプレイ材料の創出、ケミカルエンジニアリング、査読無、60 巻、2015 年、pp. 17–26、<http://www.kako-sha.co.jp/volchem.html>

岩崎真之、TOPOLOVČAN, Nikola、胡 溟、西村悠吾、GAGNOT, Glwadyś、NA NAKORN、Rungsaeng、YUVACHARASKUL、Ramida、中島清彦、西原康師、Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Carbothiolation of Terminal Alkynes with Azolyl Sulfides、Organic Letters、査読有、18 巻、2016 年、1642–1645、DOI:10.1021/acs.orglett.6b00503

[学会発表](計 21 件)

岩崎真之、荒木康宏、飯野翔平、西原康師、Facile Synthesis of Multi-Substituted Phenanthrenes by Palladium-Catalyzed Annulation of (*Z*)- β -Bromostyrenes with *o*-Bromobenzyl Alcohols、The 26th International Conference on Organometallic Chemistry、2014 年 7 月 14 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

土家裕大、岩崎真之、中島清彦、西原康師、Palladium-Catalyzed C–H Selenation of Benzamide Derivatives with Diselenides、The 26th International Conference on Organometallic Chemistry、2014 年 7 月 15 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

藤井智也、岩崎真之、中島清彦、西原康師、Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Chlorothiolation of Alkynes with Sulfenyl Chlorides、The 26th International Conference on Organometallic Chemistry、2014 年 7 月 17 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

金鹿 涉、土家裕大、岩崎真之、中島清彦、西原康師、Palladium-Catalyzed Direct Thiolation and Selenation of Naphthylamine Derivatives with Disulfides and Diselenides、The 26th International Conference on Organometallic Chemistry、2014 年 7 月 14 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

岩崎真之、荒木康宏、飯野翔平、西原康師、パラジウム触媒による (*Z*)- β -ハロステレンと *o*-プロモベンジルアルコールの環化反応を利用したフェナントレン誘導体の合成、第 61 回有機金属化学討論会、2014 年 9 月 23 日、九州大学 病院キャンパス(福岡県福岡市)

金鹿 涉、土家裕大、岩崎真之、中島清彦、西原康師、パラジウム触媒による位置選択的なナフチルアミン誘導体の直接カルコゲン化反応、第 61 回有機金属化学討論会、2014 年 9 月 23 日、九州大学 病院キャンパス(福岡県福岡市)

岩崎真之、土家裕大、金鹿 涉、彌永康樹、西村悠吾、李文娟、李志平、中島清彦、西原康師、パラジウム触媒による芳香族炭素-水素結合の直接カルコゲン化反応、2014 年日本化学会中国四国支部大会、2014 年 11 月 8 日、山口大学 吉田キャンパス(山口県山口市)

岩崎真之、Synthesis of Triphenylenes and Phenanthrenes by Palladium-Catalyzed Annulation of *o*-Iodobiphenyls of (*Z*)- β -Bromostyrenes with *o*-Bromobenzyl Alcohols、2014 Taiwan-Japan Symposium of Frontier Research on Application of Organometallics and Atomic Layers、2014 年 12 月 27 日、台北市(台湾)

岩崎真之、土家裕大、中島清彦、西原康師、Chelate-Assisted Direct Selenation of Aryl C–H Bonds with Diselenides and Elemental Selenium Catalyzed by Palladium and Nickel、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学 船橋キャンパス(千葉県船橋市)

金鹿 涉、土家裕大、岩崎真之、中島清彦、西原康師、パラジウム触媒によるジアリールジスルフィドおよびジセレニドを用いたナフチルアミン誘導体の位置選択的な直接カルコゲン化反応、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学 船橋キャンパス(千葉県船橋市)

荒木康宏、飯野翔平、岩崎真之、西原康師、パラジウム触媒による (*Z*)- β -ハロステレンと *o*-プロモベンジルアルコール

の環化反応を利用したフェナントレンの合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学 船橋キャンパス（千葉県船橋市）

岩崎真之、パラジウムまたはニッケル触媒による芳香族炭素 - 水素結合の直截カルコゲン化反応、岡山大学と慶應義塾大学の若手交流シンポジウム - 化学と生物学の融合を目指して -、2015 年 6 月 26 日、慶應義塾大学 矢上キャンパス（神奈川県横浜市）

岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、西原康師、ニッケル触媒による単体セレンを用いたベンズアミド誘導体の直截セレン化反応を利用したベンゾセレナゾロンの合成、第 62 回有機金属化学討論会、2015 年 9 月 9 日、関西大学 千里山キャンパス（大阪府吹田市）

岩崎真之、藤井智也、道広 希、山本有沙、中島清彦、西原康師、パラジウムまたは鉄触媒によるアルキンの位置および立体選択的なハロチオ化反応、2015 年日本化学会中国四国支部大会、2015 年 11 月 14 日、岡山大学 津島キャンパス（岡山県岡山市）

篠崎貴旭、藤井智也、岩崎真之、中島清彦、西原康師、銅触媒によるアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応、2015 年日本化学会中国四国支部大会、2015 年 11 月 14 日、岡山大学 津島キャンパス（岡山県岡山市）

三木菜摘、土家裕大、岩崎真之、西原康師、ニッケル触媒による直截セレン化反応を利用したセレナゾロンの合成、2015 年日本化学会中国四国支部大会、2015 年 11 月 14 日、岡山大学 津島キャンパス（岡山県岡山市）

荒木康宏、飯野翔平、岩崎真之、西原康師、パラジウム触媒による環化反応を利用したフェナントレンの合成、2015 年日本化学会中国四国支部大会、2015 年 11 月 14 日、岡山大学 津島キャンパス（岡山県岡山市）

岩崎真之、藤井智也、道広 希、山本有沙、中島清彦、西原康師、Regio- and Stereoselective Halothiolation of Alkynes Catalyzed by Palladium and Iron、The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、2015 年 12 月 19 日、ホノルル市（アメリカ合衆国）

岩崎真之、TOPOLOVČAN, Nikola、胡 溟、西村悠吾、GAGNOT, Glwadys、YUVACHARASKUL, Ramida、中島清彦、西原康師、Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Carbothiolation of Terminal Alkynes with Benzothiazolyl Sulfides、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 26 日、同志社大学 京田辺キャンパス（京都府京田辺市）

三木菜摘、土家裕大、岩崎真之、西原康師、ニッケル触媒による単体セレンを用いたベンズアミドの直截セレン化反応、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日、同志社大学 京田辺キャンパス（京都府京田辺市）

- 21 荒木康宏、飯野翔平、岩崎真之、西原康師、パラジウム触媒による臭化アリール、内部アルキン、*o*-プロモベンジルアルコールの三成分カップリング反応を利用したフェナントレンの合成、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 26 日、同志社大学 京田辺キャンパス（京都府京田辺市）

〔その他〕

ホームページ

<http://chem.okayama-u.ac.jp/~funcchem/top/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 真之（IWASAKI, Masayuki）

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：90604091