

令和元年5月27日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17901

研究課題名(和文) ラジカル機構を経由する不飽和化合物のアミノチオ化反応の開発

研究課題名(英文) Aminothioloation of Unsaturated Compounds through a Radical Pathway

研究代表者

岩崎 真之 (Iwasaki, Masayuki)

岡山大学・異分野基礎科学研究所・助教

研究者番号：90604091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、重要な生物活性物質である含硫黄アルカロイドを迅速に提供することを目的に、遷移金属触媒を利用したアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応の開発に取り組んだ。その結果、銅触媒の存在下、アルケンに対して、硫黄化剤としてチオールを、窒素化剤として N-フルオロベンゼンスルホンイミドを用いて反応をおこなったところ、目的のアミノチオ化反応が位置選択的に進行し、望みの付加体を単一の生成物として良好な収率で得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、これまで制御困難と考えられてきたラジカル付加反応を遷移金属触媒により精密に制御することで、アルケンの位置選択的なアミノチオ化反応を開発した。本手法を利用すれば、不飽和化合物に一気に窒素官能基と硫黄官能基を導入することができる。生成物の生物活性物質としての有用性を考慮すると、有機合成化学に新手法を供給しただけでなく、医薬品化学や天然物化学の分野にも大きく貢献できた。

研究成果の概要(英文)：We developed transition-metal-catalyzed regioselective aminothioloation of alkenes to provide the bioactive sulfur-containing alkaloids. The detailed investigation revealed that alkenes were treated with thiols and N-fluorobenzenesulfonimide in the presence of a copper catalyst to afford the desired adducts with a perfect regioselectivity.

研究分野：合成化学

キーワード：銅 アミノチオ化 アルケン チオール ラジカル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

含硫黄アルカロイドは、強力な生物活性を有することから、有機化学のみならず、医学・薬学・生物学など様々な分野で注目を集めている。よって、その効率的な合成法の開発は、有機化学において重要な課題の一つである。一方、炭素-炭素不飽和結合のビシナル二官能基化反応は、有機不飽和分子に二種類の官能基を一挙に組み込むことができるため、理想的な物質変換法であると言える。よって、アルケンのアミノチオ化反応は、含硫黄アルカロイドの直截的な合成法となるが、未だにその詳細な研究はなされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、重要な生物活性物質である含硫黄アルカロイドを迅速に提供することを目的に、遷移金属触媒を利用したアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応の開発に取り組んだ。

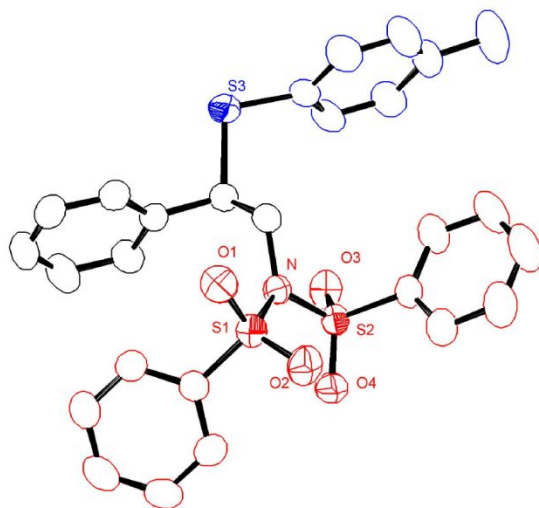
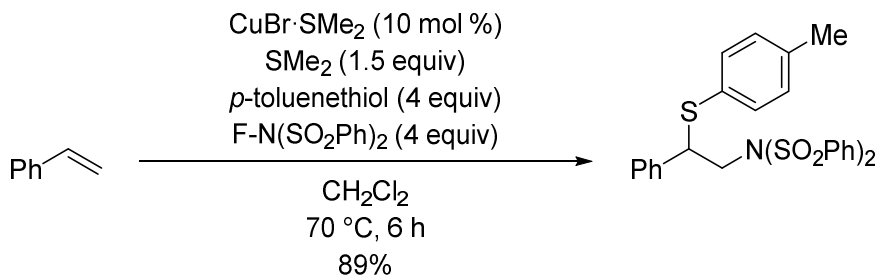
### 3. 研究の方法

遷移金属触媒を用いることで、位置選択的なアルケンのアミノチオ化反応を開発し、生物活性物質として有用な含硫黄アルカロイドの合成法を確立する。また、得られた付加体の変換反応をおこなうことで、本手法の有用性を明らかにする。その後、更なる有用なアルカロイドの創出を目的に、関連するアルケンのビシナル二官能基化反応に取り組む。

### 4. 研究成果

#### (1) 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

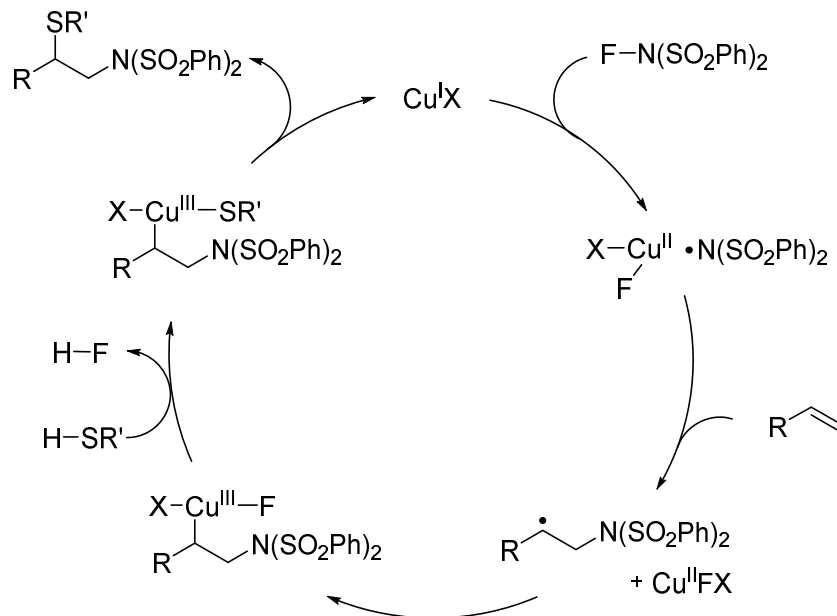
まずスチレンに対して、硫黄化剤として *p*-トルエンチオールを、窒素化剤として *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) を用いて反応をおこなった。種々反応条件について検討した結果、触媒量の臭化銅(I) のジメチルスルフィド錯体と基質に対して 1.5 倍モル量のジメチルスルフィドを用いた場合に最も良い結果を与え、目的のアミノチオ化体を単離収率 89% で得た(下式)。反応は完全な位置選択性をもって進行し、望みの付加体を単一の生成物として得た。生成物の構造は X 線結晶構造解析により確認することができ、スチレンの  $\alpha$  位にスルフェニル基が、 $\beta$  位にイミド基が導入された生成物であることがわかった(下図)。



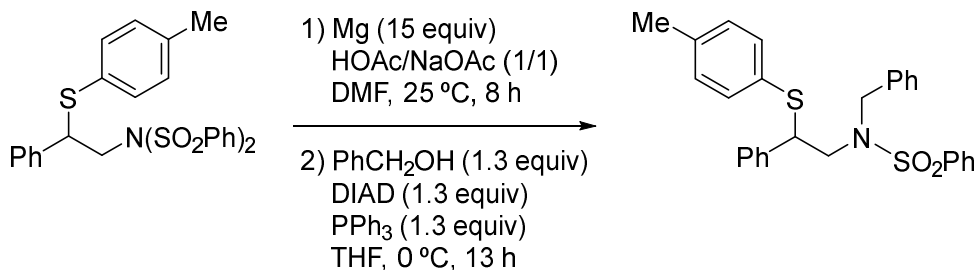
次に、本反応の一般性について検討をおこなった。電子供与性、電子求引性のいずれの官能基の置換したスチレンを用いた場合にも、問題なく反応は進行し、対応する付加体を良好な収率で得た。また、芳香族アルケンだけでなく、脂肪族アルケンを用いた場合にも、本反応は進行した。アリルベンゼンを用いた場合には、収率 93% で望みの付加体を得た。その他、*n*-アルキル基や *t*-ブチル基の置換したアルケンを用いた場合にも、対応する付加体を高収率で得た。本反応は内部アルケンを用いた場合にも問題なく進行した。シクロオクテンを基質として用いた場合、反応はジアステレオ選択的に進行し、アミノチオ化体を単一のジアステレオマーとして収率 63% で得た。チオールに関しても、さまざまな基質が本反応に適用可能であった。ベンゼンチオールを用いた場合には、収率 78% で対応する付加体を得た。また、官能基の置換

したベンゼンチオールやオルト位に置換基を有する基質を用いた場合にも、目的のアミノチオ化反応は進行した。さらに、アルカンチオールも本反応に利用可能であり、対応する付加体をそれぞれ良好な収率で得た。

本アミノチオ化反応の詳細な機構は、現在のところ明らかになっていないが、一つの可能性として、下図に示す経路で反応が進行すると考えている。まず、銅(I) から NFSI に一電子移動が起こり、窒素中心ラジカルが生じる。生じたイミドラジカルはアルケンの立体障害の小さい末端炭素に付加し、アルキルラジカル中間体となったのち、銅(II) 錯体と再結合することで、アルキル銅中間体が生成する。続いて、チオールとの間で配位子交換が起こり、対応する銅種となる。最後に、還元的脱離が進行することで、目的のアミノチオ化体を与えるとともに銅触媒が再生する。

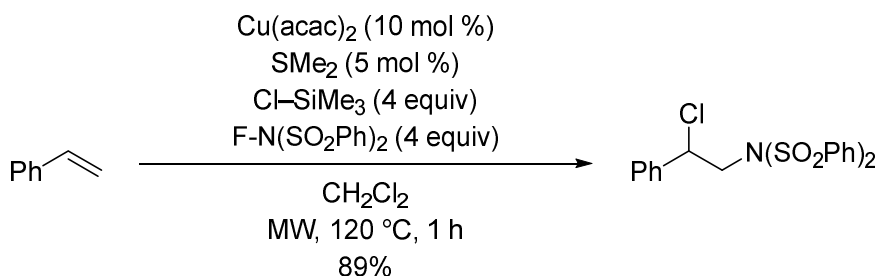


本反応で得られたアミノチオ化体は、更なる変換反応をおこなうことで、イミド部位を容易に修飾できる(下式)。DMF 溶媒中室温でマグネシウムを作用させることで、脱スルホニル化体を収率 96% で得た。また、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) とトリフェニルホスフィンの存在下、ベンジルアルコールを作用させることで、対応するベンジル化体を収率 80% で得た。

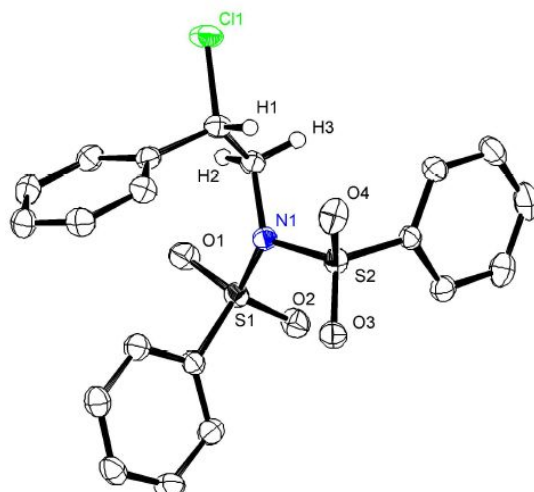


## (2) 銅触媒によるアルケンの位置選択的なクロロアミノ化反応

求核剤としてチオールの代わりに塩化トリメチルシランを用いて、同様の条件下、反応をおこなったところ、対応するクロロアミノ化反応が進行した。その後、反応条件について精査したところ、触媒量の銅(アセチルアセトナート)錯体とジメチルスルフィドの存在下、スチレンに対して、塩化トリメチルシランと NFSI を作用させたところ、目的のクロロアミノ化体を単離収率 89% で得た(下式)。反応はマイクロ波照射下 120 °C でおこなうことで、1 時間で完結した。本クロロアミノ化反応も、アミノチオ化反応と同様に、高い基質一般性を有することがわかった。

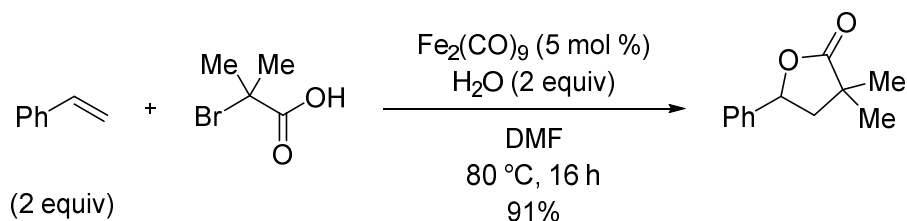


なお、生成物の構造については、単結晶 X 線構造解析により明らかにした（下図）。塩素部位は置換反応やクロスカップリング反応により種々の官能基に変換できるため、本反応の生成物であるクロロアミノ化体は、さまざまな有用なアルカロイド誘導体に変換することができる。



### (3) 鉄触媒によるアルケンと $\alpha$ -プロモカルボニル化合物の位置選択的な環化反応

窒素ラジカル前駆体である NFSI の代わりに、炭素ラジカル前駆体である  $\alpha$ -プロモカルボニル化合物を用いて、同様の反応をおこなったところ、目的のカルボチオ化体は得られず、環化体である  $\gamma$ -ラク톤を選択的に得た。触媒量のノナ（カルボニル）二鉄の存在下、スチレンと  $\alpha$ -プロモイソ酪酸の混合物を DMF 溶媒中 80 °C で 16 時間加熱攪拌することで、目的の  $\gamma$ -ラク톤を単離収率 91% で得た（下式）。これまでに同様の変換反応は報告されているものの、いずれの反応においても高価な触媒や添加剤を用いる必要があった。一方、開発した本触媒系では、安価かつ入手容易な鉄触媒で効率的に反応が進行することを見いだした。また、本手法は容易にスケールアップすることができ、8 mmol で反応を実施すれば、1 g の  $\gamma$ -ラク톤を得ることができた。



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- (1) 岩崎真之、ベンゼンの触媒的な脱芳香族カルボアミノ化反応、Organometallic News、査読有、2019 年、pp. 40、[http://www.kinka.or.jp/om/omnews\\_archive/2019\\_01.html](http://www.kinka.or.jp/om/omnews_archive/2019_01.html)
- (2) 岩崎真之、徐傑、谷有香里、符立言、池本雄一、浦康之、西原康師、Copper-catalyzed Regioselective Chloroamination of Alkenes with Chlorotrimethylsilane and *N*-Fluorobenzenesulfonimide under Microwave-assisted Conditions、Chemistry Letters、査読有、48 巻、2019 年、pp. 1092–1095、DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00116
- (3) 岩崎真之、三木菜摘、池本雄一、浦康之、西原康師、Regioselective Synthesis of  $\gamma$ -Lactones by Iron-Catalyzed Radical Annulation of Alkenes with  $\alpha$ -Halocarboxylic Acids and Their Derivative、Organic Letters、査読有、20 巻、2018 年、pp. 3848–3852、DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01436
- (4) 岩崎真之、触媒の三重奏 アルデヒドの直截アリール化およびアルキル化反応、化学、査読有、73 巻、2018 年、pp. 61–62、<https://www.kagakudojin.co.jp/book/b355326.html>
- (5) 岩崎真之、西原康師、パラジウムまたはニッケル触媒による芳香族炭素 - 水素結合の直截硫黄化およびセレノ化反応、有機合成化学協会誌、査読有、76 巻、2018 年、pp. 11–20、DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.11
- (6) 岩崎真之、荒木康宏、西原康師、Phenanthrene Synthesis by Palladium-Catalyzed Benzannulation with *o*-Bromobenzyl Alcohols through Multiple Carbon–Carbon Bond Formations、The Journal of Organic Chemistry、査読有、82 巻、2017 年、pp. 6242–6258、DOI: 10.1021/acs.joc.7b00848
- (7) 岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、中島清彦、西原康師、Synthesis of Benzoisosenazolone Derivatives by Nickel-Catalyzed Dehydrogenative Direct Selenation of C(sp<sup>2</sup>)-H Bonds with Elemental Selenium in Air、Organic Letters、査読有、19 巻、2017 年、pp. 1092–1095、DOI:

10.1021/acs.orglett.7b00116

- (8) 岩崎真之、西原康師、Palladium-catalysed direct thiolation and selenation of aryl C–H bonds assisted by directing groups、Dalton Transactions、査読有、45 巻、2016 年、pp. 15278–15284、DOI: 10.1039/C6DT02167K
- (9) 岩崎真之、西原康師、Synthesis of Multi-Substituted Olefins through Regio- and Stereoselective Addition of Inter-Element Compounds having B–Si, B–B, and Cl–S Bonds to Alkynes, and Subsequent Cross-Coupling、Chemical Record、査読有、16 巻、2016 年、pp. 2031–2045、DOI: 10.1002/tcr.201600017

〔学会発表〕(計 28 件)

- (1) 岩崎真之、徐 傑、谷 有香里、符 立言、池本雄一、浦 康之、西原康師、Copper-Catalyzed Regioselective Chloroamination of Alkenes、日本化学会第 99 春季年会、2019 年
- (2) 風尾靖喜、岩崎真之、鉄触媒によるアルキル化を伴う分子内環化反応を利用した含酸素複素環式化合物の合成、日本化学会第 99 春季年会、2019 年
- (3) 池本雄一、岩崎真之、西原康師、Synthesis of Isoxazoline *N*-Oxides by Copper-Mediated Regioselective Annulation of Alkenes with Bromonitroalkanes、日本化学会第 99 春季年会、2019 年
- (4) 岩崎真之、遷移金属元素の特性を活かした触媒的な炭素 - 硫黄結合形成反応の開発、第 13 回 IoL コロキウム、2018 年
- (5) 岩崎真之、遷移金属元素の特性を活かした触媒的な炭素 - 硫黄結合生成反応の開発、第 4 回反有セミナー、2018 年
- (6) 岩崎真之、三木菜摘、池本雄一、西原康師、鉄触媒による  $\alpha$ -プロモカルボニル化合物を用いたアルケンのラジカル環化反応による位置選択的な  $\gamma$ -ラク톤の合成、第 65 回有機金属化学討論会、2018 年
- (7) 岩崎真之、遷移金属元素の特性を活かした触媒的な炭素 - 硫黄結合形成反応の開発、2010 年度同期会 - 生理活性をあまり意図しない自由な天然物合成勉強会 合同勉強会、2018 年
- (8) 岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、金鹿 渉、中島清彦、西原康師、Chelate-Assisted Direct Selenation of Aryl C–H Bonds with Diselenides and Elemental Selenium、The 4th International Symposium on C–H Activation、2018 年
- (9) 岩崎真之、野中康成、Song Zou、澤中祐太、藤井智也、篠崎貴旭、中島清彦、西原康師、Regioselective Aminothioloation of Alkenes with *N*-Fluorobenzenesulfonimide and Thiols Promoted by Copper Catalyst and Dimethyl Sulfide、The 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur、2018 年
- (10) 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 Halothioloation of Alkynes Controlled by Transition-Metal Catalysts、International Symposium on Main Group Chemistry, Directed toward Organic Synthesis、2018 年
- (11) 岩崎真之、遷移金属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、第 2 回集合有機分子機能研究会、2018 年
- (12) 岩崎真之、三木菜摘、西原康師、Synthesis of  $\gamma$ -Lactones by Iron-Catalyzed Radical Annulation of Styrenes with  $\alpha$ -Bromocarbonyl Compounds、The 28th International Conference on Organometallic Chemistry、2018 年
- (13) 岩崎真之、触媒的な炭素 - 硫黄結合生成反応の開発、若手研究者セミナー、2018 年
- (14) 岩崎真之、三木菜摘、西原康師、Synthesis of  $\gamma$ -Lactones by Iron-Catalyzed Annulation of Styrenes with  $\alpha$ -Bromocarboxylic Acids、日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- (15) 風尾靖喜、三木菜摘、岩崎真之、西原康師、鉄触媒による  $\alpha$ -プロモエステルの *o*-ビニル安息香酸への付加反応を利用したイソベンゾフラノンの合成、日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- (16) 岩崎真之、三木菜摘、西原康師、鉄触媒によるアルケンと  $\alpha$ -プロモカルボン酸の形式的 [3+2] 環化付加反応、2017 年日本化学会中国四国支部大会、2017 年
- (17) Song Zou、澤中祐太、藤井智也、篠崎貴旭、岩崎真之、中島清彦、西原康師、Copper-Catalyzed Regioselective Aminothioloation of Alkenes、2017 年日本化学会中国四国支部大会、2017 年
- (18) 三木菜摘、土家裕大、岩崎真之、中島清彦、西原康師、ニッケル触媒による単体セレンを用いたベンゾイソセレナゾロンの合成、第 47 回複素環化学討論会、2017 年
- (19) 岩崎真之、Song Zou、澤中祐太、藤井智也、篠崎貴旭、中島清彦、西原康師、銅触媒による *N*-フルオロベンゼンスルホンイミドとチオールを用いたアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応、第 64 回有機金属化学討論会、2017 年
- (20) 岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、金鹿 渉、中島清彦、西原康師、Direct Selenation of Benzamides with Diselenides and Elemental Selenium Catalyzed by Palladium or Nickel、The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Towards Organic Synthesis、2017 年
- (21) 岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、金鹿 渉、中島清彦、西原康師、パラジウムまたはニッケル触媒による芳香族炭素 - 水素結合の直截セレン化反応、第 111 回有機合成シンポジウム、2017 年
- (22) 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 or Nickel、日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- (23) 澤中祐太、藤井智也、篠崎貴旭、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、日本化学会第 97 春季年会、2017 年
  - (24) 岩崎真之、触媒的な炭素 - カルコゲン結合生成反応の開発、第 2 回有機化学シンポジウム、2017 年
  - (25) 岩崎真之、Nikola Topolovčan、胡 溟、西村悠吾、Glwadys Gagnot、Rungsaeng Na nakorn、Ramida Yuvacharaskul、中島清彦、西原康師、パラジウム触媒によるアゾリルスルフィドを用いた末端アルキンの位置および立体選択的カルボチオ化反応、第 63 回有機金属化学討論会、2016 年
  - (26) 岩崎真之、荒木康宏、西原康師、パラジウム触媒によるアルキン、臭化アリール、*o*-プロモベンジルアルコールの三成分連結反応を利用したフェナントレンの合成、第 33 回有機合成化学セミナー、2016 年
  - (27) 岩崎真之、パラジウム触媒による *o*-プロモベンジルアルコールの環化反応を利用した多環芳香族炭化水素の合成、ニセコ有機合成プレセミナー、2016 年
  - (28) 岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、金鹿 渉、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、The 13th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium、2016 年

〔その他〕

ホームページ

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

## 6 . 研究組織

研究分担者，研究協力者なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。