

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05121

研究課題名(和文) 有機硫黄化合物の特性を利用する新規な可視光多置換ヘテロアレーン合成法の開発

研究課題名(英文) Development of new visible-light-induced carbon-carbon bond formation using organosulfur compounds and its application to preparation of heteroarenes

研究代表者

仙石 哲也 (Sengoku, Tetsuya)

静岡大学・工学部・准教授

研究者番号：70451680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)： $\alpha$ -フェニルチオカルボニル化合物の二量化反応について、3位にフェニルチオ基を導入したオキシインドール誘導体ではルテニウム触媒共存下にて目的生成物が効率よく得られることを明らかにした。

硫黄官能基の脱離を伴う炭素-炭素結合形成反応の開発において、ベンゾチアゾールスルホンをもつベンジル誘導体およびフェニルスルホンをもつオキシインドール誘導体に対し、イリジウム触媒共存下、4-ベンジル置換ジヒドロピリジンを作用させることで、新たにベンジル基が導入された化合物を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

硫黄官能基の脱離を伴う炭素-炭素結合形成反応の開発において見出した反応では、ベンジル誘導体およびオキシインドール誘導体の両者において全炭素置換4級炭素骨格の構築に成功している。この骨格は生物活性天然物の合成において鍵となるものであり、今後の不斉反応への展開により合成困難な天然物の不斉合成への利用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated new visible-light-induced carbon-carbon bond formations using organosulfur compounds. An oxindole derivative bearing a phenylthio group underwent dehydrogenative carbon-carbon bond formation in the presence of Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> under blue LEDs to give the dimeric product in 79% yield, although reactions using other  $\alpha$ -phenylthio-carbonyl compounds resulted in no formation of the desired product.

Meanwhile, aryl benzyl sulfones underwent desulfonylative carbon-carbon bond formation with a 4-benzyl dihydropyridine derivative in the presence of a catalytic amount of Ir(ppy)<sub>3</sub> and a stoichiometric amount of base under blue LEDs, affording bibenzyl derivatives in good yields. In addition, 3-phenyloxindole derivatives bearing a phenylsulfonyl functionality reacted with the dihydropyridine derivative under the comparable reaction conditions, undergoing desulfonylative benzylation in moderate yields.

研究分野：有機化学

キーワード：有機硫黄化合物 可視光レドックス触媒 二量化 脱硫置換反応

### 1. 研究開始当初の背景

可視光レドックス触媒は、太陽光を含む可視光エネルギーを受け取り活性化されることで有機化合物の酸化還元に参加する。この種の環境調和型触媒は、基質が損壊しない温和な条件下でラジカル種を発生できるため、近年注目されている。研究代表者は、スルフィドやスルホンに代表される有機硫黄化合物がその酸化度に依存して幅広い酸化還元電位を示す点に着目し、これらに対する可視光レドックス触媒反応を探索してきた。その過程において、フェニルチオ基を導入したオキシインドール誘導体が青色 LED 光照射下、レドックス触媒を共存させることで二量化することを見出していた。

### 2. 研究の目的

研究開始当初の直近の結果として本二量化反応はスルフィドのα炭素ラジカル安定化効果が有効に機能した結果であると推察されていた。本研究では、この有機硫黄化合物のラジカル安定化効果とレドックス特性を利用する新規な可視光レドックス触媒反応を開発し、多置換ヘテロアレン化合物の合成に利用することを目指した(図1)。

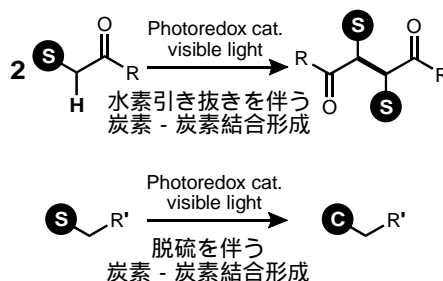


図1. 本研究で目指した新規な炭素 - 炭素結合形成反応

### 3. 研究の方法

- (1) 二量化反応におけるフェニルチオ基の効果調査のための基質のスクリーニングを行った。
- (2) 硫黄官能基の脱硫置換反応を利用する新しい炭素 - 炭素結合形成の検討において、スルフィドを脱離基とする反応を検討した。
- (3) 同様の炭素 - 炭素結合形成の検討において、スルホンの脱離を伴う反応を検討した。

### 4. 研究成果

- (1) 二量化反応における基質のスクリーニング

まず、フェニルチオ基を代替する置換基を探索するため、オキシインドール上へのベンゾチアゾールチオールを導入を試みた。*N*-メチルイサチンを還元して得られる *N*-メチル-3-ヒドロキシオキシインドールに対し、酸性条件下ベンゾチアゾールチオールを作用させたところ、TLC 上で目的化合物と思われるものが生じたものの、不安定であったため、単離できなかった。また、*N*-メチルスクシンイミドのカルボニル基のα位にフェニルチオ基を導入した化合物を調製し、先と同様の条件下にて反応を試みたものの、目的の二量化生成物は全く得られなかった。また、フェニル酢酸メチルやそのアミド誘導体、アセトフェノンに対しフェニルチオ基を導入した鎖状のスルフィド体も同様に調製し、反応を試みたが、いずれの場合もスルフィドの酸化によりスルホンやスルホキシドが生成するだけで、二量化反応は進行しなかった(図2)。さらに、酸化反応の影響を受けないスルホンを経験した基質とした場合においても、反応は進行しなかったことから、先の二量化反応は硫黄官能基だけでなく基質構造の寄与も大きいことが明らかとなった。

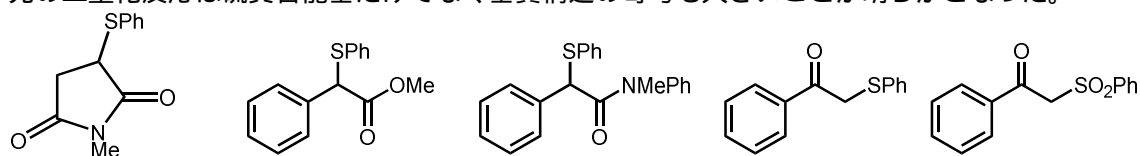


図2. 可視光応答型二量化反応の基質検討例

- (2) スルフィドを脱離基とする可視光応答型反応の調査

ベンジル位やカルボニル基のα位にフェニルチオ基を導入した基質を用いて、フェニルチオ基の脱離を伴う炭素 - 炭素結合形成を試みた。*p*-メトキシベンジルフェニルスルフィドとマロン酸ジエチルやアセト酢酸エチルなどの求核試薬の等量混合物を様々な可視光レドックス触媒共存下、青色 LED を照射して攪拌したところ、スルフィドが酸化されて生じたスルホキシドや脱硫後に酸素または水が付加して精製したと考えられる *p*-アニスアルデヒドが主生成物として得られるのみであった。また、先の二量化反応にて使用したカルボニル基のα位にフェニルチオ基を導入したマレイミド誘導体やオキシインドール誘導体に対して、可視光レドックス触媒共存下、アルケンやアルキンの付加を試みたが、この場合についてもスルフィドの酸化反応やカルボニル基への誘導が進行するのみで、目的の置換体は得られなかった。

- (3) スルホンを経験した基質を用いた可視光応答型反応の調査

硫黄原子上での酸化を回避する目的で、スルホンを用いた可視光レドックス触媒反応を検討した。上記基質を酸化して得られる *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンに対し、アルキルジヒドロピリジンアルキル化剤として添加し、*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> 共存下、青色 LED を照射して反応させたところ、触媒量がわずか 1 mol % であっても原料は 12 時間で完全に消失し、新たな生成物が複数得られた。これらをシリカゲルクロマトグラフィーにて単離し、構造を確認したところ、スルホンの脱離とともにアルキル化が進行した生成物が 27% の収率にて得られていることが明らかとなった (図 3)。本反応についてはさらなる条件検討の結果、フェニルスルホンをベンゾチアゾールスルホンとすることで、収率を 47% まで向上させることに成功している。また、ベンジル位をメチル置換とした場合でも反応が進行することを確認しており、全炭素置換 4 級炭素の構築への利用が期待される。

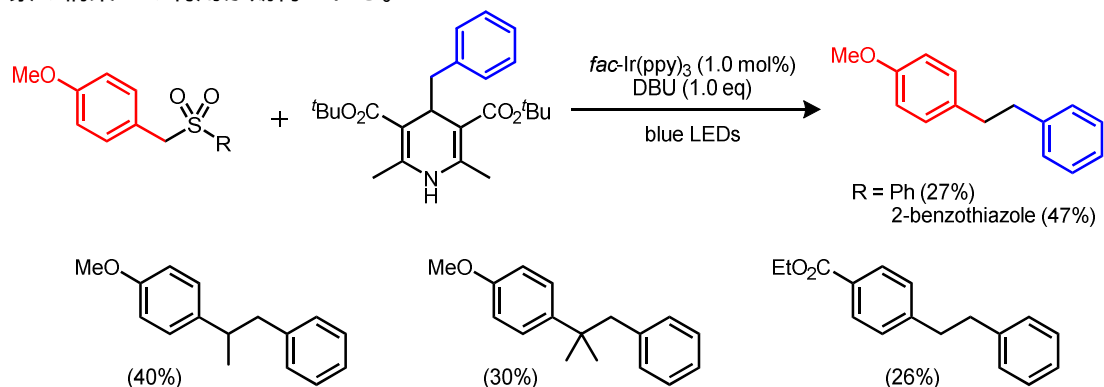


図 3 . *p*-メトキシベンジルスルホンに対する可視光応答型脱硫-置換反応

さらに、このスルホンの脱離を伴った炭素-炭素結合形成反応を先のオキシインドール誘導体に対しても適用した。ベンゾチアゾールスルホン体の調製は困難であったため、フェニルスルホン体について検討した。*N*-メチル-3-フェニルスルホニルオキシインドールは本反応に対して不活性であったものの、3 位に置換基を導入した基質については反応最適条件下、18~54% で置換体を得ることに成功した (図 4)。

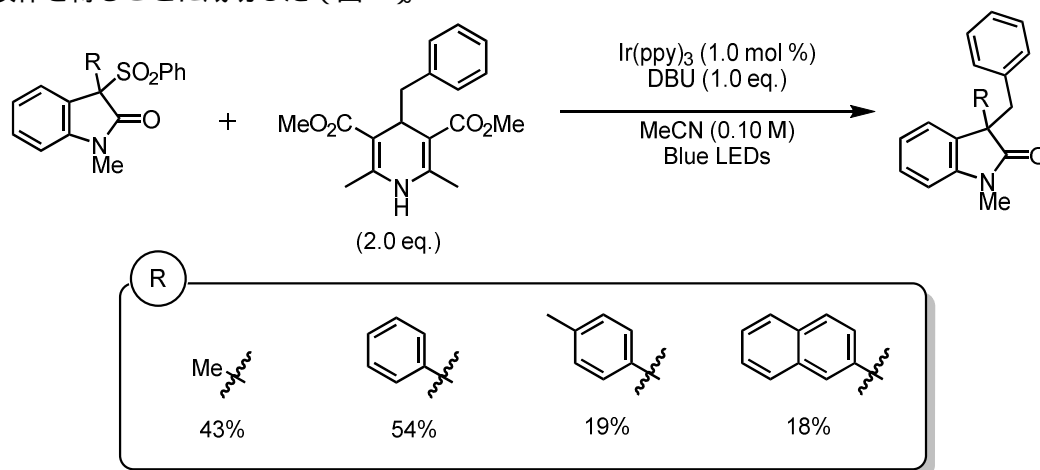


図 4 . オキシインドール誘導体に対する可視光応答型脱硫-置換反応

反応機構についても調査を行った。最近報告された Li らの反応<sup>1</sup>より、本反応における炭素-硫黄結合の切断は、光励起された 3 価イリジウム触媒からスルホン基質への電子の供与ではなく、イリジウム触媒がアルキルジヒドロピリジンアルキル化剤を酸化して生じる 2 価イリジウム種からの電子供与によるものであることが予想された。そこで基質の酸化還元電位を測定したところ、*p*-メトキシベンジルフェニルスルホンにおいて、-1.79 V (vs SCE) の値が得られた。この数値は励起イリジウム種の還元電位 ( $E_{red} = -1.73$  V vs SCE) よりわずかではあるものの小さいことから、電子供与が円滑には進行しないと予想された。これにより、2 価イリジウム種からの電子供与が有機硫黄化合物の活性化に関わっている可能性が示唆された (図 5)。

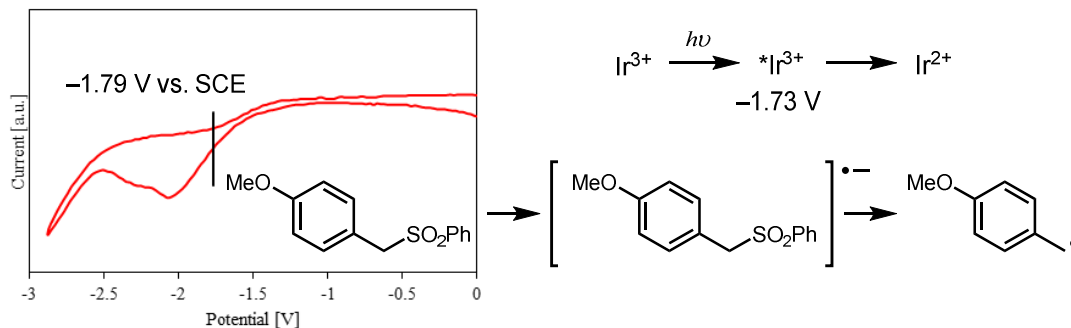


図5 . *p*-メトキシベンジルフェニルスルホンのサイクリックボルタンメトリー測定結果

オキシインドール誘導体についてもサイクリックボルタンメトリー測定を行ったところ、還元電位は  $-1.99 \text{ V}$  (vs SCE) を示した。このことから、当該の反応は2価イリジウム種が関与しており、系中で生じたジヒドロピリジンラジカルによる還元的消光サイクルをとっていることが示された。すなわち、可視光によりアルキルヒドロピリジンからベンジルラジカル **A** やジヒドロピリジン **B** が生成し、**B** が励起イリジウム ( $\text{Ir}^{\text{III}*}$ ) により酸化されることでピリジニウムカチオン **C** と2価イリジウム ( $\text{Ir}^{\text{II}}$ ) が生成される。生成された **C** は塩基によって脱プロトン化されてピリジンに、生成した2価イリジウムはオキシインドール誘導体を一電子還元し、アニオンラジカル **D** が生成する。このときに強塩基が必要となると考えられる。**D** の開裂によりスルホニルアニオンが脱離することでラジカル **E** が生成し、これがジヒドロピリジンより生成した **A** とラジカルカップリングすることで置換体が生成していると考えられる。

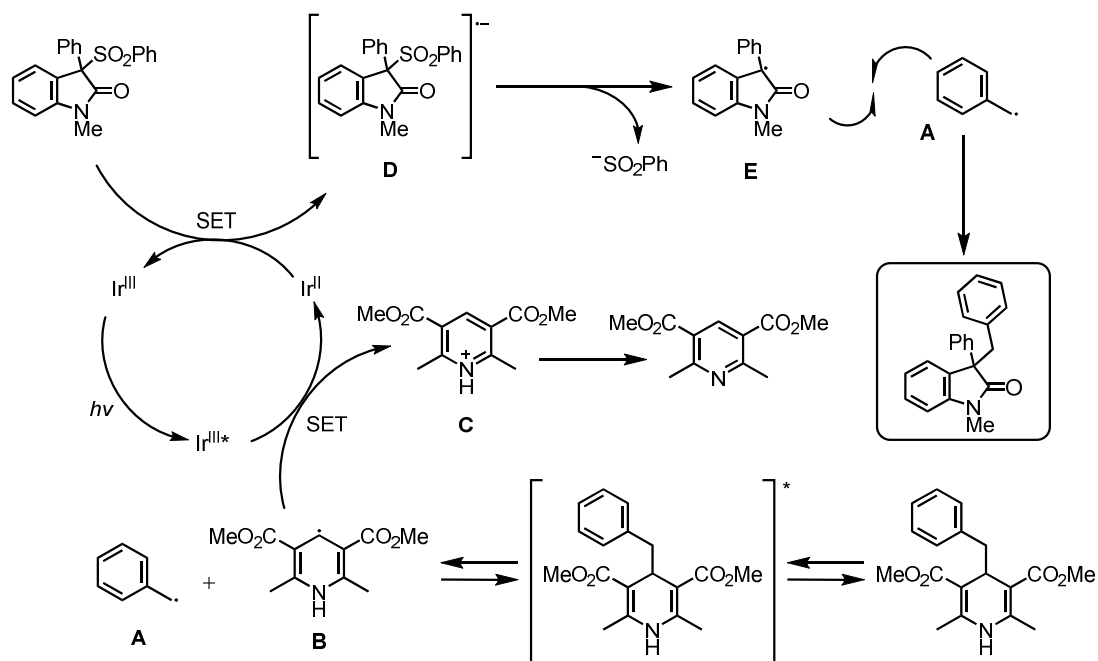


図6 . 炭素-炭素結合形成反応の推定機構

1. Chen, W.; Liu, Z.; Tian, J.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12312.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Shirai Anna, Takano Ayaka, Inuzuka Toshiyasu, Sakamoto Masami, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 84
2. 論文標題 Divergent Synthesis of Methylene Lactone- and Methylene Lactam-Based Spiro Compounds: Utility of Amido-Functionalized $\gamma$ -Hydroxylactam as a Precursor for Cytotoxic N,O- and N,N-Spiro Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12532 ~ 12541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Maegawa Ryunosuke, Imamura Hiroki, Wada Mitsuo, Yoda Hidemi	4. 巻 362
2. 論文標題 Zinc Hydroxide Catalyzed Asymmetric Allylation of Acetophenones with Amido Functionalized Allylboronate in Water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 2397 ~ 2418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Miyoshi Ayako, Tsuda Tamaki, Inuzuka Toshiyasu, Sakamoto Masami, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 76
2. 論文標題 Development of new catalytic enantioselective formation of methylenelactam-based N,O-spirocyclic compounds via ring opening-asymmetric reclosure of hydroxylactams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131252 ~ 131252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Ikeda Ikuhei, Ai Keisuke, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 17
2. 論文標題 Indium- and zinc-catalyzed enantioselective amide propargylation of aldehydes with stannylated allenyl amides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2614 ~ 2618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB00040B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoda Hidemi, Sengoku Tetsuya, Nagai Yuichiro, Inuzuka Toshiyasu	4. 巻 30
2. 論文標題 New Synthetic Methodology Toward Azaspiro- -Lactones by Oxidative C?H Spirocyclization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 199 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Makino Koki, Iijima Ayumi, Inuzuka Toshiyasu, Yoda Hidemi	4. 巻 16
2. 論文標題 Bifurcated synthesis of methylene-lactone- and methylene-lactam-fused spiro lactams via electrophilic amide allylation of -phenylthio-functionalized -lactams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2769 ~ 2775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.16.227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Tetsuya Sengoku, Anna Shirai, Ayaka Takano, Hidemi Yoda
2. 発表標題 Divergent synthesis of methylene lactone- and methylene lactam-based spiro compounds
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 飯島あゆみ, 牧野行記, 青木萌子, 依田秀実
2. 発表標題 求電子的アミドアリル化反応を利用した新規なN,O-およびN,N-スピロラクタム構築法
3. 学会等名 第50回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 市原奨之, 稲葉真理, 依田秀実
2. 発表標題 酸化的N,O-およびN,N-スピロ環化による新規なラクタム類の合成
3. 学会等名 第50回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Sengoku
2. 発表標題 Studies on new carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation under light irradiation
3. 学会等名 The 21th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 三好絢子, 種村愛奈, 依田秀実
2. 発表標題 ヒドロキシラクタムの開閉を經由する触媒的不斉アザスピロラクトン化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙石哲也, 牧野行記, 飯島あゆみ, 依田秀実
2. 発表標題 求電子アミドアリル化反応を利用する新規なN,O-およびN,N-スピロラクタム構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙石哲也, 夏目真那, 三村和之, 小川大智, 依田秀実
2. 発表標題 硫黄置換基を有するオキシインドール誘導体への可視光応答型炭素-炭素結合形成反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙石哲也, 近藤 篤, 夏目真那, 室伏峻汰, 依田秀実
2. 発表標題 可視光レドックス触媒によるスルホンへの新規な脱硫カップリング反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 園田智史, 牧野行記, 飯島あゆみ, 依田秀実
2. 発表標題 求電子アミドアリル化反応を利用する新規スピロラクタム構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 今村大貴, 和田光生, 依田秀実
2. 発表標題 水を溶媒とする触媒的不斉アミドアリル化反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 和田光生, 依田秀実
2. 発表標題 水を溶媒とする環境調和型触媒的不斉アミドアリル化反応の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 永井悠一郎, 依田秀実
2. 発表標題 酸化的C-Hラクトン形成による新規なN,O-スピロ化反応の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 白井杏奈, 依田秀実
2. 発表標題 ヒドロキシラクタムを鍵中間体とするアザスピロ化合物の包括的合成
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 津田環, 三好絢子, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 ヒドロキシラクタムの触媒的開環-閉環による新規な不斉スピロ化反応の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 園田智史, 牧野行記, 飯島あゆみ, 依田秀実
2. 発表標題 パラジウム触媒による求電子的アミドアリル化反応を利用した新規スピロラクトン構築法の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 梶原拓人, 稲葉真理, 浅野佑馬, 依田秀実
2. 発表標題 アミドアリルボロン酸エステルによる低環境負荷型触媒的不斉マイケル反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙石哲也, 高野亜也加, 依田秀実
2. 発表標題 アミドアリル化反応を利用する新規なラクタム構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙石哲也, 和田光生, 安瀬航, 依田秀実
2. 発表標題 水を溶媒とするイミン誘導体への不斉アミドアリル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙石哲也, 小川大智, 岩間春香, 依田秀実
2. 発表標題 スルホニル基を用いる金属フリーな可視光駆動Giese 型反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究者研究室webサイト（静岡大学工学部依田・仙石研究室）  <a href="https://wpp.shizuoka.ac.jp/lab-o-chem/">https://wpp.shizuoka.ac.jp/lab-o-chem/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	依田 秀実  (Yoda Hidemi)  (20201072)	静岡大学・工学部・教授   (13801)	
研究分担者	高橋 雅樹  (Takahashi Masaki)  (30313935)	静岡大学・工学部・教授   (13801)	
研究分担者	藤本 圭佑  (Fujimoto Keisuke)  (10824542)	静岡大学・工学部・助教   (13801)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------