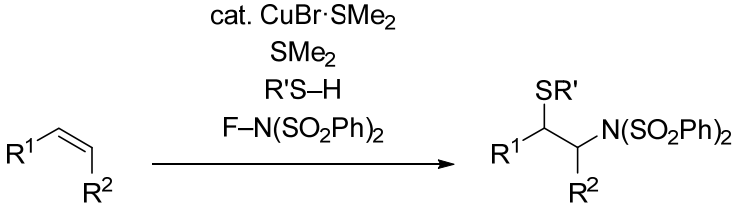
107　高選択的ラジカル付加による含硫黄アルカロイドの創出	岩﨑　真之

【目的】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。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。

【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した。また、得られた付加体の変換反応を行うことで、本手法の有用性を明らかにした。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んだ。

【結果】基質としてスチレンを選び、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、アルケンのアミノチオ化反応について検討を行った。種々の反応条件について精査した結果、臭化銅(I)のジメチルスルフィド錯体の存在下、ジメチルスルフィドを添加することで、目的のアミノチオ化反応は完全な位置選択性をもって進行し、望みのアミノチオ化体を単一の生成物として良好な収率で得た。生成物の構造はX線結晶構造解析により明らかにした。また、反応の一般性について検討を行った結果、本反応は高い基質一般性を有しており、さまざまなアミノチオ化体を収率よく得た。さらに、得られたアミノチオ化体は、更なる変換反応を行うことで、多様な含硫黄アルカロイドに誘導できることも明らかにした。

高選択的なラジカル付加による含硫黄アルカロイドの創出



R^1 = aryl, alkyl
R^2 = H, alkyl
R' = aryl, alkyl

- aminothiolation of alkenes
- perfect regioselectivity
- promoted by copper catalyst and SMe_2
- radical pathway

107. 高選択的ラジカル付加による含硫黄アルカロイドの創出

岩﨑　真之

*岡山大学 異分野基礎科学研究所

Key words：含硫黄アルカロイド，ラジカル付加，アミノチオ化，銅触媒，アルケン

緒　言

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。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。

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した。また、得られた付加体の変換反応を行うことで、本手法の有用性を明らかにした［1］。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んだ［2］。

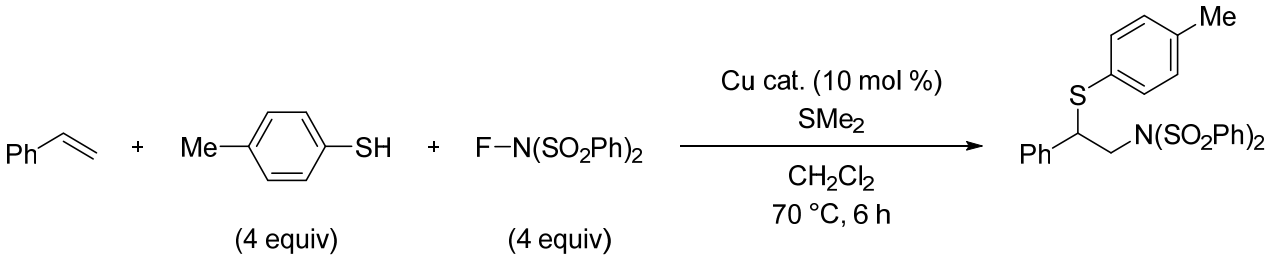
結果および考察

1. 反応条件の最適化

まずスチレンを基質として用いて、*p*-トルエンチオールと *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド（NFSI）の反応について検討を行った（表 1）。銅触媒について検討を行った結果、臭化銅(I)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収率 18%で得た（entry 1）。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ることができた。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、予想していた通り、スチレンのα位にスルフェニル基が、β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（図 1）。次に、添加剤について検討を行った。触媒量のジメチルスルフィドを添加した場合、収率が 52％まで向上した（entry 2）。ジメチルスルフィドの添加量を増やすことで収率は向上し、スチレンに対して当モル量のジメチルスルフィドを添加することで、目的の付加体を収率 84%で得ることができた（entry 3）。一方で、ジフェニルスルフィドを添加した場合には、収率は低下した（entry 4）。また、臭化銅(I)のジメチルスルフィド錯体を用いた場合にも、良好な収率でアミノチオ化体を得ることができた（entry 5）。その後、反応条件について種々検討した結果、臭化銅(I)のジメチルスルフィド錯体に 1.5 倍モル量のジメチルスルフィドを添加することで、単離収率 89%で目的の付加体を得た（entries 6、7）。

*現在の所属：民間企業

表 1. 反応条件の最適化



entry	Cu cat.	SMe_2 (equiv)	yield (%)
1	CuBr	none	18
2	CuBr	SMe_2 (0.1)	52
3	CuBr	SMe_2 (1)	84
4	CuBr	SPh_2 (1)	66
5	CuBr·SMe_2	none	81
6	CuBr·SMe_2	SMe_2 (1)	93
7	CuBr·SMe_2	SMe_2 (1.5)	99 (89[a])

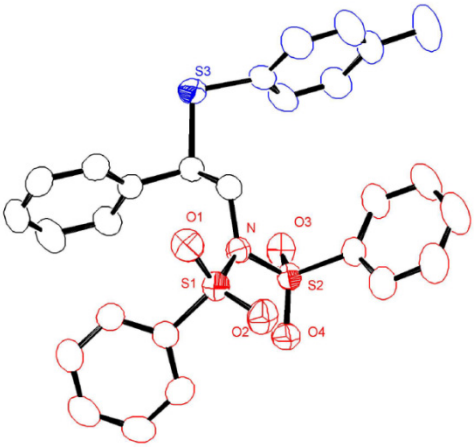
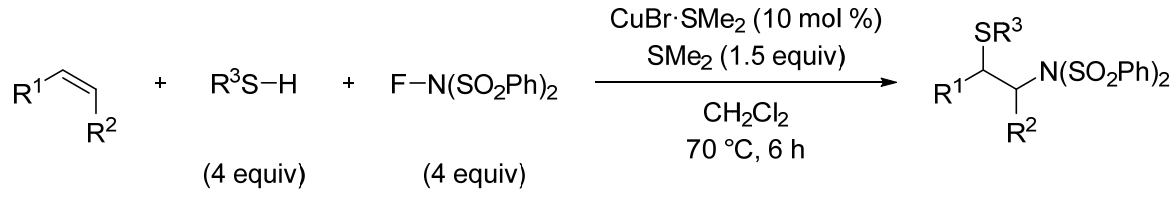


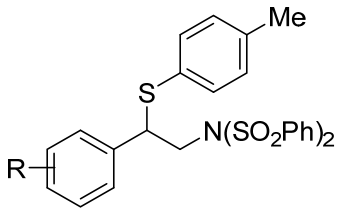
図 1. ORTEP 図

2. 基質適用範囲

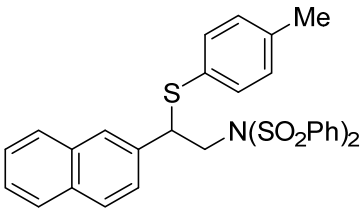
次に、本反応の一般性について検討を行った（表 2)。電子供与性、電子求引性のいずれの官能基の置換したスチレンを用いた場合にも、問題なく反応は進行し、対応する付加体を良好な収率で得ることができた。また、クロロ基やブロモ基の置換した基質を用いた場合にも、官能基を損なうことなく、目的の付加体を得た。さらに、ビニルナフタレンも本反応に適用できた。また、芳香族アルケンだけでなく、脂肪族アルケンを用いた場合にも、本反応は進行した。アリルベンゼンを用いた場合には、収率 93%で望みの付加体を得た。その他、*n*-アルキル基や *t*-ブチル基の置換したアルケンを用いた場合にも、対応する付加体を高収率で得た。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収率 54%、49%で得た。

表 2. 基質適用範囲

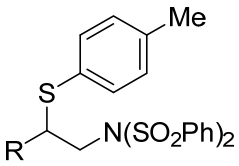




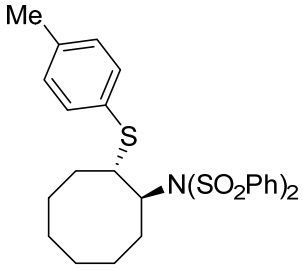
R = *p*-Me: 59%
m-OMe: 88%
p-CF_3: 68%
m-CF_3: 76%
p-Cl: 80%
p-Br: 71%



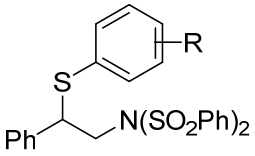
57%



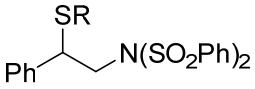
R = $PhCH_2$: 93%
$^nC_8H_{17}$: 97%
^{t}Bu: 83%



63% (single diastereeomer)



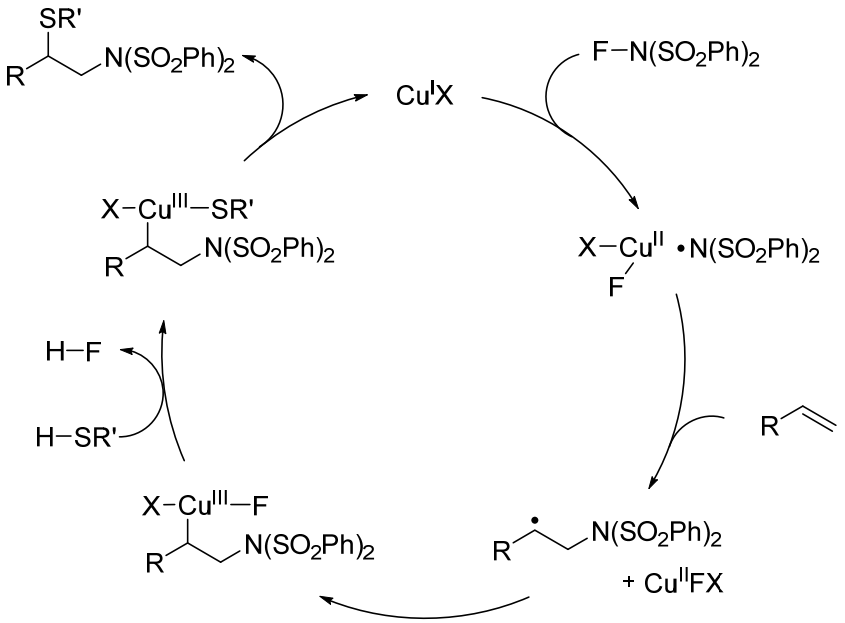
R = H: 78%
p-OMe: 96%
p-Cl: 66%
o-Me: 62%



R = CH_2Ph: 54%
$^nC_{10}H_{21}$: 49%

3. 想定反応経路

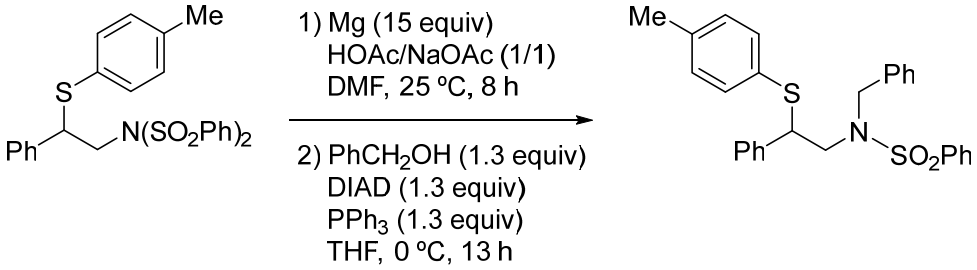
本アミノチオ化反応の詳細な機構は、現在のところ明らかになっていないが、一つの可能性として、スキーム 1 に示す経路で反応が進行すると考えている。まず、銅(Ⅰ)から NFSI に一電子移動がおこり、窒素中心ラジカルが生じる。生じたアミノラジカルはスチレンの立体障害の小さい末端炭素に付加し、アルキルラジカル中間体となったのち、銅(Ⅱ)錯体と再結合することで、アルキル銅中間体が生成する。続いて、チオールとの間で配位子交換がおこり、対応する銅種となる。最後に、還元的脱離が進行することで、目的のアミノチオ化体を与えるとともに銅触媒が再生する。



スキーム 1. 想定反応経路

4. 変換反応

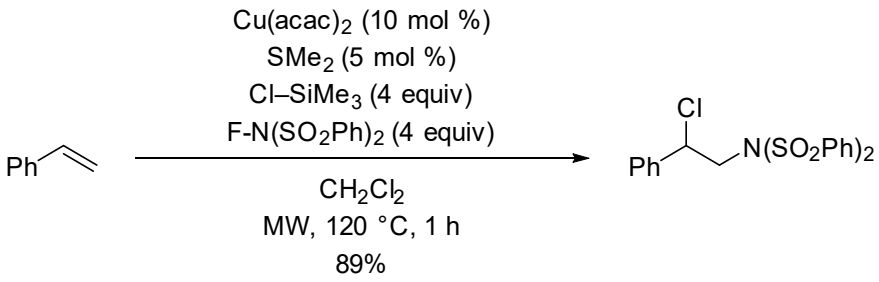
本反応で得られたアミノチオ化体は、更なる変換反応を行うことで、イミド部位を容易に修飾できる（スキーム 2)。DMF 溶媒中室温でマグネシウムを作用させることで、脱スルホニル化体を収率 96%で得た。また、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）とトリフェニルホスフィンの存在下、ベンジルアルコールを作用させることで、対応するベンジル化体を収率 80%で得た。



スキーム 2. 変換反応

5. 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、反応を行ったところ、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（スキーム 3)。反応はマイクロ波照射下 120℃で行うことで、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（図 2)。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。



スキーム 3. クロロアミノ化反応

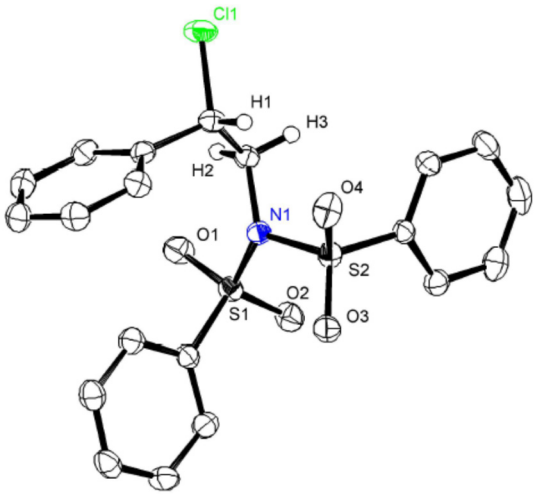


図 2. ORTEP 図

共同研究者・謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援をいただきました公益財団法人上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。また、岡山大学異分野基礎科学研究所の西原康師教授に終始有益なご助言をいただきました。この場を借りて御礼申し上げます。さらに、共同研究者として日夜研究に取り組んでくれた学生の皆様に深謝いたします。他にも、X 線結晶構造解析を遂行いただきました愛知教育大学化学科の中島清彦教授、奈良女子大学理学部の浦康之准教授に感謝申し上げます。

文　献

1) Iwasaki M, Nonaka K, Zou S, Sawanaka Y, Shinozaki T, Fujii T, Nakajima K, Nishihara Y. Copper-Catalyzed Regioselective Aminothiolation of Aromatic and Aliphatic Alkenes with *N*-Fluorobenzenesulfonimide and Thiols through Three-Component Radical Coupling. J Org Chem. 2019 Dec 6;84(23):15373-9. Epub 2019 Nov 20. PMID 31696696 DOI: 10.1021/acs.joc.9b02392

2) Iwasaki M, Xu J, Tani Y, Fu L, Ikemoto Y, Ura Y, Nishihara Y. Copper-catalyzed Regioselective Chloroamination of Alkenes with Chlorotrimethylsilane and *N*-Fluorobenzenesulfonimide under Microwave-assisted Conditions. Chem. Lett. 2019 Mar 5;48(3):1092-5. Epub 2019 Jan 10. DOI: 10.1246/cl.180937