

強力な生物活性を有する含硫黄アルカロイドの創出を指向した 高選択的なラジカル付加反応の開発

Development of Highly Selective Radical Addition for Synthesis of Sulfur-Containing Alkaloids Having Strong Bioactivities

岡山大学 異分野基礎科学研究所 助教 岩崎真之

Research Institute for Interdisciplinary Science, Okayama University, Masayuki Iwasaki

要旨

含硫黄アルカロイドは、強力な生物活性を有するため、その簡便な合成法の開発が求められている。本研究において、高選択的なラジカル付加反応を開発し、本手法により含硫黄アルカロイドを迅速に提供できることを見いだした。銅触媒の存在下、アルケンに対して、窒素化剤として *N*-フルオロベンゼンスルホンイミドを、硫黄化剤としてチオールを用いることで、望みのアミノチオ化反応が位置選択的に進行し、目的の付加体を単一の生成物として得ることができた。また、本反応は高い一般性をもって進行し、医薬品候補化合物となる様々な含硫黄アルカロイドを合成することができた。

1. はじめに

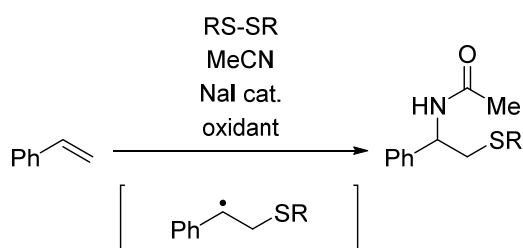
2-アミノアルキルスルフィド骨格を有する化合物は、強力な生物活性を有することから、有機化学のみならず、医学・薬学・生物学など様々な分野で注目を集めている。よって、その効率的な合成法の開発は、有機化学において重要な課題の一つである。一方、炭素-炭素不飽和結合のビシナル二官能基化反応は、有機不飽和分子に二種類の官能基を一挙に組み込むことができるため、理想的な物質変換法であると言える。よって、アルケンのアミノチオ化反応は、2-アミノアルキルスルフィドの直截的な合成法となるが、未だにその詳細な研究はなされていない。

ごく最近、ラジカル機構を経由するアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応が報告された¹。酸化条件下、アセトニトリル溶媒中、スチレンに対してジフェニルジスルフィドを作用すると、スチレンの α 位にアミノ基が、 β 位にスルフェニル基が置換した付加体が高選択

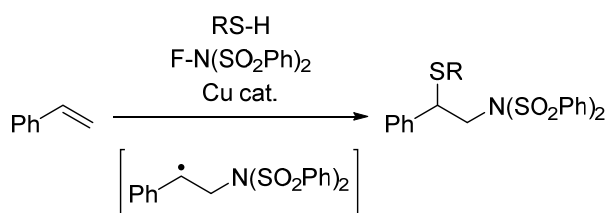
的に得られる (スキーム 1 上)。ジスルフィドから生じる硫黄中心ラジカルがスチレンに付加することで、ベンジルラジカル種が生じたのち、酸化を受けることで対応するカチオン種

Scheme 1. Regioselective Aminothioloation of Alkenes

Previous Reports



This Work



となる。生じたベンジルカチオンに溶媒のアセトニトリルが付加することで、アミノチオ化体が位置選択的に得られる。一方われわれは、アルケンのアミノチオ化反応において、系中で先に窒素中心ラジカルを発生させ、アルケンに付加させたのち、生じたラジカル種を硫黄反応剤で補足すれば、逆の位置異性体が得られると考えた。

われわれは、窒素中心ラジカル前駆体として、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) を利用することを計画した。NFSI は、求電子的なフッ素化剤として広く知られているが、近年、ラジカル的なアミノ化剤として利用された反応が報告された²。また、NFSI をアミノ化剤として用いた類似のアルケンのビシナル二官能基化反応として、銅触媒によるアルケンのアミノシアノ化が報告されている³。銅触媒の存在下、アルケンに対して、アミノ化剤として NFSI を、シアノ化剤としてトリメチルシリルシアニドを用いることで、位置選択的なアミノシアノ化が進行する。そこで、われわれは、同様の反応条件下、硫黄化剤としてチオールを用いることで、対応するアミノチオ化が進行すると考え、検討をおこなった (スキーム 1 下)。

2. 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 NFSI の反応について検討をおこなった (表 1)。銅触媒について検討をおこなった結果、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

Table 1. Optimization of Reaction Conditions

$$\text{Ph-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 70^\circ\text{C}, 6\text{h}]{\begin{array}{c} (\textit{p}\text{-Tol})\text{S-H (4 equiv)} \\ \text{F-N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2 \text{ (4 equiv)} \\ \text{Cu cat. (10 mol \%)} \\ \text{additive} \end{array}} \text{Ph-CH(S}(\textit{p}\text{-Tol})\text{)-CH}_2\text{-N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$$

entry	Cu cat.	additive (eq.)	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)

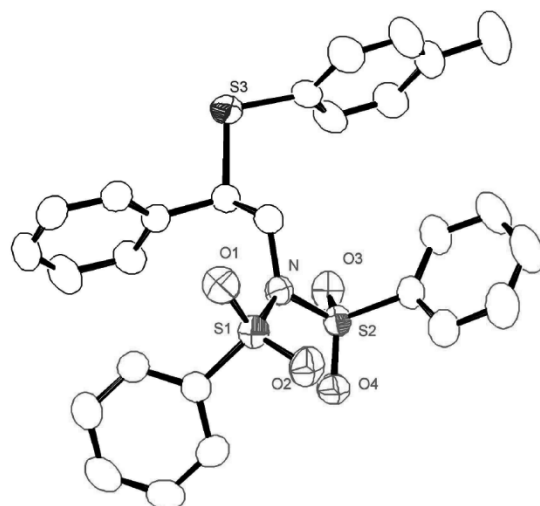


Figure 1. ORTEP Drawing

であることがわかった (図 1)。次に、添加剤について検討をおこなった。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、収率は低下す

る (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 and 7)。

3. 基質適用範囲

次に、本反応の一般性について検討をおこなった (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利用できる。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、アミノチオ化反応は進行する。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する。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。

次に、さまざまチオールを用いて反応をおこなった (表 3)。ベンゼンチオールを用いた場

Table 2. Substrate Scope

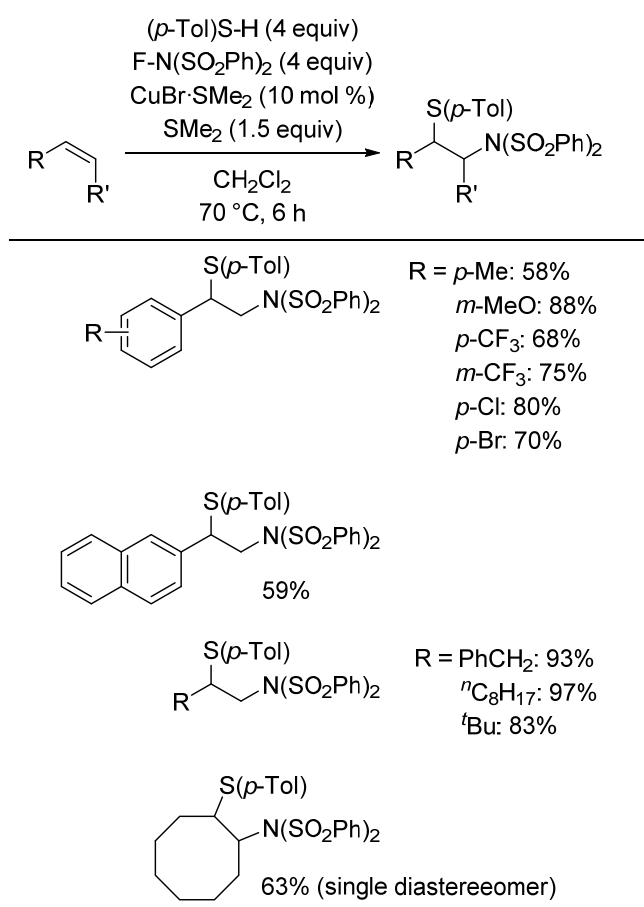
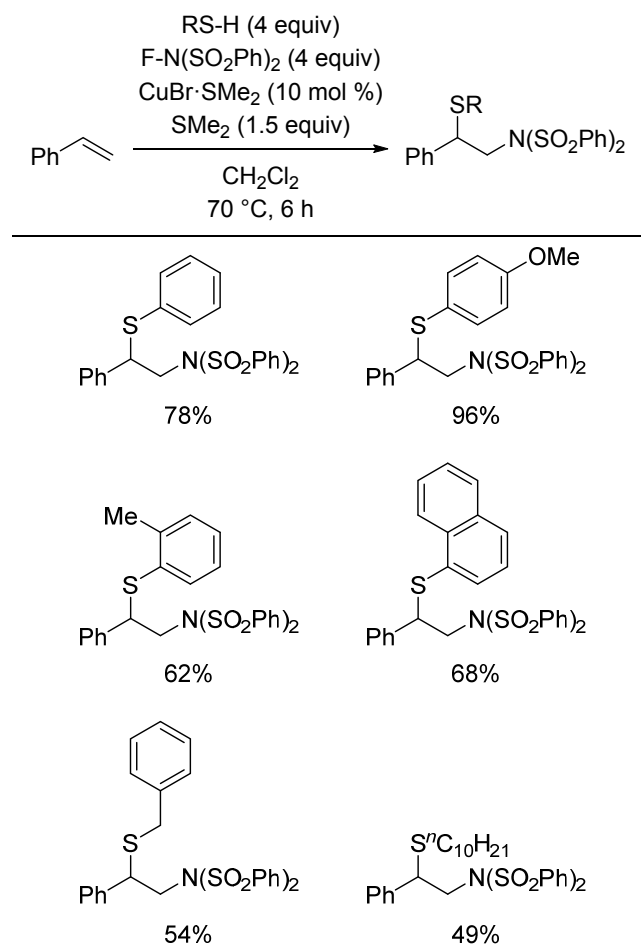


Table 3. Scope of Thiols

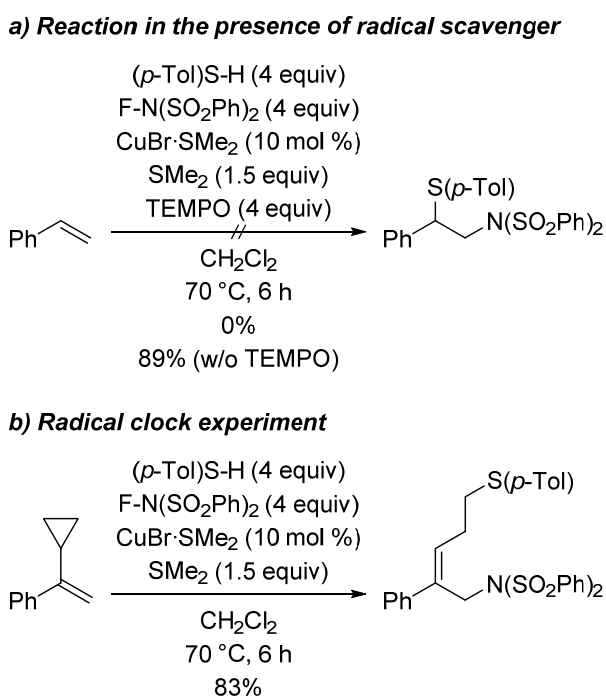


合には、収率 78% で対応する付加体を得た。また、官能基の置換したベンゼンチオールやオルト位に置換基を有する基質を用いた場合にも、目的のアミノチオ化反応は進行した。さらに、アルカンチオールも本反応に利用可能であり、対応する付加体をそれぞれ収率 54%, 49% で得た。

4. 対照実験

本アミノチオ化反応はラジカル機構で進行すると考えている。反応経路に関する知見を得るために、ラジカル捕捉剤である TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) の共存下で反応をおこなった。その結果、目的の付加体は全く得られなかった (スキーム 2a)。このことから、本反応にはラジカル種が介在していると考えている。しかしながら、TEMPO の付加体を得ることはできなかった。そこで、より直接的な知見を得るために、 α 位にシクロプロピル基の置換したスチレンを用いたラジカルクロ

Scheme 2. Control Experiments

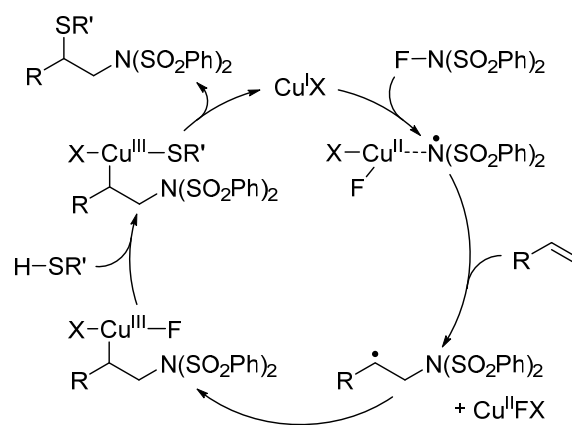


ック実験をおこなった。その結果、開環したアミノチオ化体を単一の生成物として収率 78% で得た (スキーム 2b)。このことから、本反応において、ベンジルラジカル種が生成していることがわかった。

5. 想定反応機構

得られた結果とこれまでの先行研究による知見から、本アミノチオ化反応は、スキーム 3 に示す経路で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。なお、この段階の詳細な反応機構に関しては、伊丹先生らが計算化学を用いて明らかにしている⁴。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。

Scheme 3. A Plausible Reaction Pathway



6. まとめ

以上をまとめると、本研究において、銅触媒によるアルケンの位置選択的なアミノチオ化

反応を開発した。銅触媒の存在下、アミノ化剤として NFSI を、硫黄化剤としてチオールを用いることで、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。また反応は、高い基質一般性をもって進行し、さまざまなアミノチオ化体を収率よく得た。さらに、ラジカル補足剤共存下での実験およびラジカルクロック実験から、本反応はラジカル機構を経て進行すると考えている。

謝辞

本研究を多大なるご支援をいただきました公益財団法人 京都技術科学センターに心より感謝申し上げます。本研究の遂行にあたり、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。また、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。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に感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Y. Zheng, Y. He, G. Rong, X. Zhang, Y. Weng, K. Dong, X. Xu, J. Mao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5444.
- [2] G. B. Boursalian, M.-Y. Ngai, K. N. Hojczyk, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13278.
- [3] H. Zhang, W. Pu, T. Xiong, Y. Li, X. Zhou, K. Sun, Q. Liu, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2529.
- [4] B. E. Haines, T. Kawakami, K. Kuwata, K. Murakami, K. Itami, D. G. Musaev, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 988.

研究成果発表

- 1) 岩崎真之、三木菜摘、土家裕大、金鹿 渉、中島清彦、西原康師、第 111 回有機合成シンポジウム、1-10.
- 2) Masayuki Iwasaki, Natsumi Miki, Yuta Tsuchiya, Wataru Kaneshika, Kiyohiko Nakajima, Yasushi Nishihara, The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Toward Organic Synthesis, PP1-143.
- 3) 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、第 64 回有機金属化学討論会、O2-10
- 4) 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、2017 年日本化学会中国四国支部大会鳥取大会、OR111A.
- 5) 岩崎真之、三木菜摘、西原康師、2017 年日本化学会中国四国支部大会鳥取大会、OR112A.
- 6) 岩崎真之、三木菜摘、西原康師、日本化学会第 98 春季年会、4H1-12.
- 7) 風尾靖喜、三木菜摘、岩崎真之、西原康師、日本化学会第 98 春季年会、2PC-104.