

# クロラミン塩と単体ヨウ素によるオレフィン類の立体および位置選択的な水系ヨードアミド化

大阪大学大学院工学研究科  
 応用化学専攻 物質機能化学コース  
 南方研究室

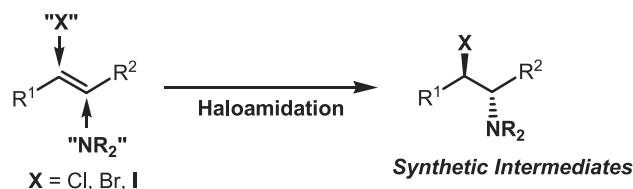
早川 純平

## 1. 緒論

精密有機合成化学は、シンプルな分子から複雑な化合物を自在に創り出せる潜在性を有していることから、“ものづくり”の根幹をなし、その成果は、医薬や機能性材料をはじめとする物質の製造という形で還元されている。その中でも、オレフィン（炭素-炭素二重結合）を基幹原料とする合成技術は、現代工業化学の基礎となっており、我々の豊かな暮らしを支えていく上で不可欠な技術であることから、オレフィンの官能化法の開発は、有機合成化学の中でも重要な課題の一つである。

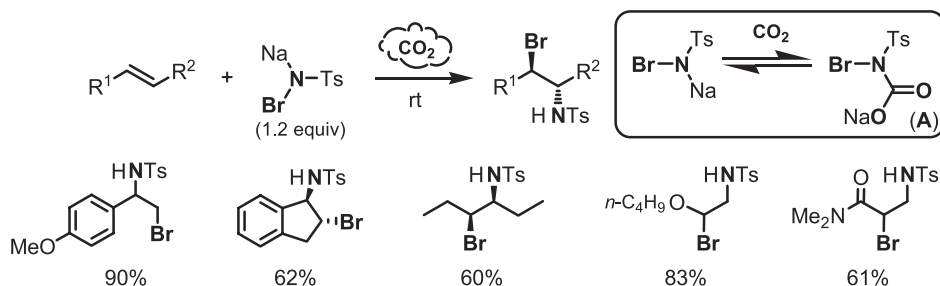
オレフィン類の官能化の一つであるハロアミド化は、炭素-炭素二重結合に対して有用な二種類の官能基を一挙に導入できることから意義ある反応であり、得られるビシナルなハロアミド化合物は、重要な合成中間体となる（スキーム 1）。例えば、Corey らはスズ触媒によるシクロヘキセン誘導体のプロモアミド化を活用して、抗インフルエンザ薬であるタミフルの全合成を達成している<sup>1)</sup>。

このような背景から、オレフィン類のハロアミド化



スキーム 1 Haloamidation of olefins.

は多くの研究者によって精力的に研究されている<sup>2)</sup>。我々の研究グループも、二酸化炭素によって誘起されるハロアミン T によるオレフィン類のクロロおよびプロモアミド化を開発している<sup>3,4)</sup>。この反応では、二酸化炭素がハロアミン T に作用して発生する、窒素上に 2 つの電子求引基が置換した化学種 (A) が、ハロニウム源として働いている鍵活性種であることも明らかにした。本手法は、加圧条件が必要な基質も存在するものの、芳香族、脂肪族、電子豊富、および電子不足オレフィンなどの幅広い基質に適用可能であり、立体選択的かつ位置選択的に目的のハロアミド体を金属触媒なしに良好な収率で与える（プロモアミド化の例；スキーム 2）。



スキーム 2 CO<sub>2</sub>-induced bromoamidation of olefins with bromamine-T.

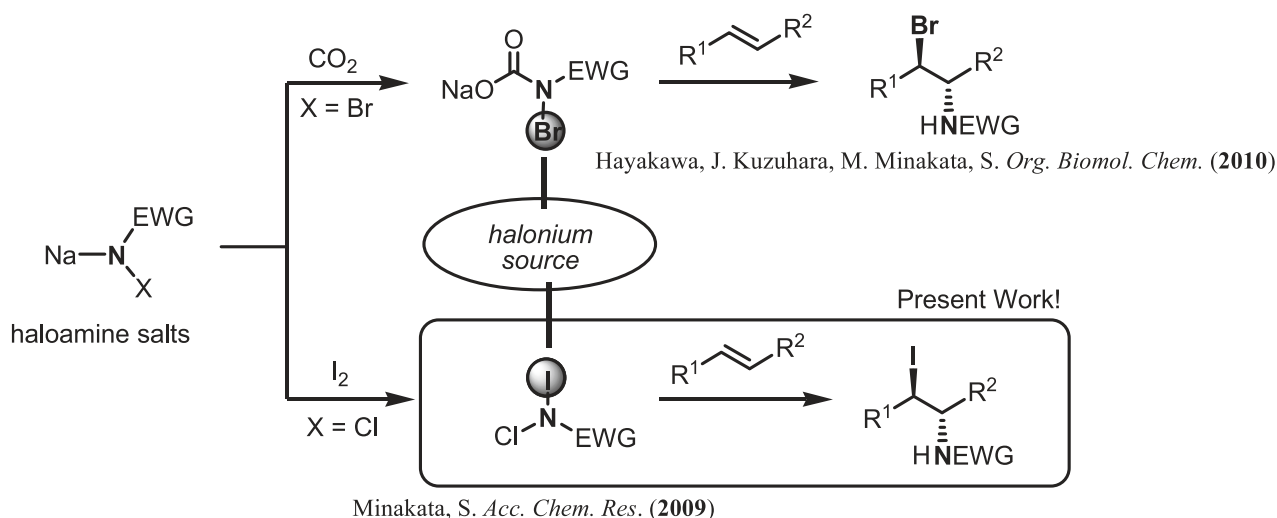
一方、オレフィンのヨードアミド化の報告例はほとんどなく、化学量論量のブレンステッド酸またはルイス酸の添加が必要なうえに、基質適用範囲や窒素源に制約があるため、より効率的で一般性の高いヨードアミド化の開発は意義ある研究課題である<sup>2)</sup>。また、ヨード官能基は他のハロゲン基と比較して、優れた脱離基であるだけでなく、ラジカル反応やカップリング反応

にも活用出来る官能基であることから、生成物であるヨードアミド化合物は、非常に有用な合成中間体である。以上の背景から、私は、オレフィン類のヨードアミド化を博士前期課程の研究課題として設定した。

当研究室では、ヨウ素がクロラミン塩に作用し、*N*-クロロ-*N*-ヨードトシルアミドが発生することを見出している<sup>5)</sup>。この窒素-ヨウ素結合を有する化

学種は、前述のプロモアミド化の活性種と同様に、窒素上に二つの電子求引基を有することから、ヨードニ

ウム源としてオレフィン類に効率よく作用すると予想した (スキーム 3)。



スキーム 3 Strategy for the iodoamidation of olefins.

## 2. 実験結果および考察

安価で取り扱い容易なクロラミン T と化学量論量の単体ヨウ素を用いて、スチレンのヨードアミド化を検討した (表 1)。アセトニトリルやヘキサンなどの有機溶媒 (2 mL) に、クロラミン T (0.5 mmol) と単体ヨウ素 (0.5 mmol) を加えた後、スチレン (0.5 mmol) を添加して、室温で 3 時間攪拌したところ、アジリジン 1' のみが得られた。この結果は、我々が以前に報告したヨウ素触媒によるオレフィンのアジリジン化の結果と一致する<sup>6)</sup>。一方、水を反応媒体として用いた場合は、アジリジン 1' は全く得られず、スルホンアミノ基が  $\alpha$  位、ヨウ素が  $\beta$  位に付加したヨードアミド体 1 のみが位置選択的に収率 53% で得られることが判った。また、水と有機溶媒の 2 相系混合溶媒中で反応をさせたところ、収率が向上する傾向がみられた。基質であるスチレンを溶媒量用いた場合は、ヨードアミド体 1 は得られずに、アジリジン 1' のみが生成した。これらの結果から本ヨードアミド化は、水系でのみ生起される非常に興味深い反応であることが判った。

収率の改善を目的に条件を検討した結果、クロラミン T の当量を 2 倍にすることにより、収率を 73% にまで向上させた。また、反応は 1 時間で完結していることも明らかにした。さらに、反応系にスチレンとほぼ同体積の少量のヘキサンを添加することにより収率を 85% に改善することができた。続いて、種々のスチレン誘導体を本反応に適用した。パラ位および二重結合の置換基の種類にかかわらず、目的のヨードアミド化が立体および位置選択的に進行した (compounds

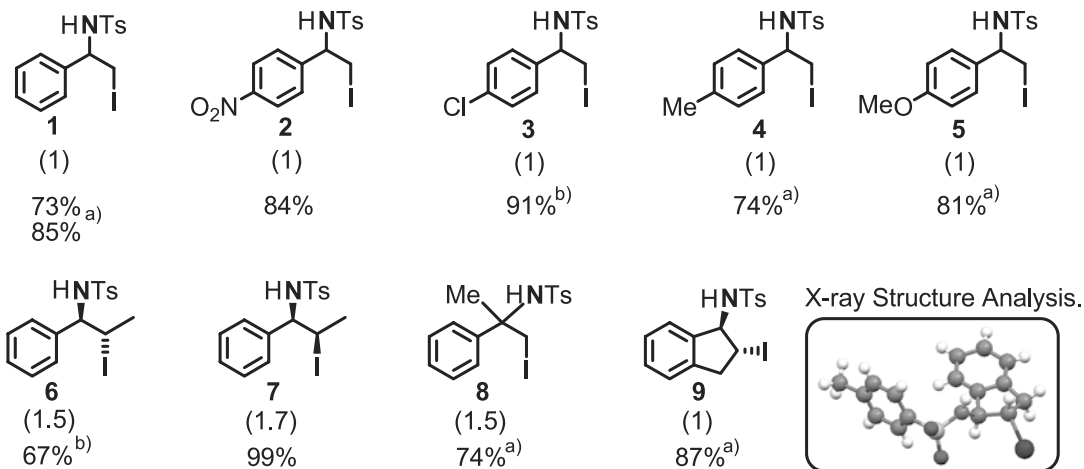
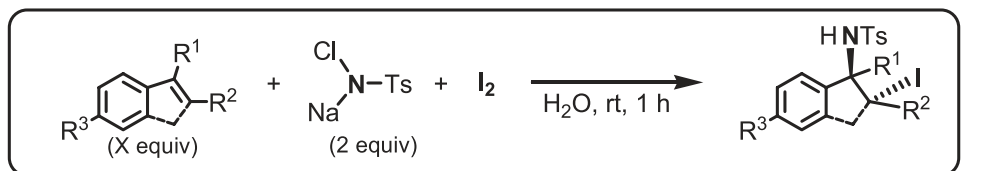
表 1 Iodoamidation of styrene with Chloramine-T and  $I_2$  in water

solvent	yield (%) <sup>a)</sup>	
	1	1'
MeCN	0	52
hexane	0	35
<b>H<sub>2</sub>O</b>	53 <sup>b)</sup>	0
<b>H<sub>2</sub>O / hexane (1 : 1)</b>	65	0
styrene	0	65

a) <sup>1</sup>H NMR yields. b) isolated yield.

2-7)。反応が立体特異的に進行していることから、系中で環状ヨードニウム中間体を経由していると考えられる。特筆すべきは、我々の知る限り、本手法は、シス- $\beta$ -メチルスチレンの立体制御型ハロアミド化の最初の例である。本反応は  $\alpha$ -メチルスチレンにも適用でき、四級炭素を含むヨードアミド体 8 が合成できる。環状構造を有するインデンとの反応も速やかに進行し、位置および立体選択的に目的化合物が良好な収率で得られた。また、インデン由来のヨードアミド体 9 は単結晶 X 線構造解析によってトランスジアステレオマーであることを確認した (スキーム 4)。

一般的に、ヨードアミド体を合成する代替法として、アジリジンのヨウ化物イオンによる開環反応が知られており、スチレン由来のアジリジンを基質に用いた場合では、ヨウ素原子が  $\alpha$  位、スルホンアミノ基が  $\beta$  位に置換したヨードアミド体 1'' が合成できる<sup>7)</sup>。一方、本研究で開発したヨードアミド化では、ヨウ素が  $\beta$  位、



a) *n*-Hexane (5% v/v H<sub>2</sub>O) was added.

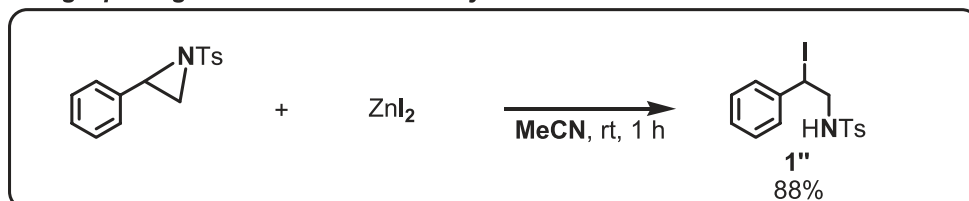
b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5% v/v H<sub>2</sub>O) was added.

スキーム4 Scope of styrene derivatives.

スルホニルアミノ基が  $\alpha$  位に置換した付加体を単一の位置異性体 **1** として与えるために、従来の合成法とは

相補的な手法となり、これまで合成が困難であったヨードアミド体 **1** の構築が可能である (スキーム5)。

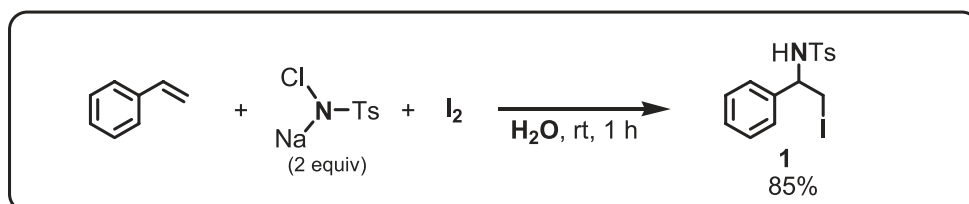
#### Ring Opening Reaction of Aziridine by Iodide



Ghosh, K., et al. *Tetrahedron Lett.* (2005)

#### Complementary Method

#### Iodoamidation



スキーム5 Ring opening reaction of aziridine vs the present iodoamidation.

芳香族オレフィンだけでなく脂肪族オレフィンにも本反応を適用した (表2)。末端に二重結合を有する1-オクテンとの反応は円滑に進行し、位置異性体の混合物として、目的のヨードアミド体 **10** が得られた。また、エーテル、エステル、ハロゲン官能基を有するオレフィンを基質に用いた場合でも、これらの官能基を損なうことなく、目的物 **11**~**13** の合成に成功した。二置換のオレフィン (シクロペンテン、トランスおよび

ビス-3-ヘキセン) ではそれぞれ完全に立体特異的に反応が進行した (compounds **14**–**16**)。共役ジエンである1,3-シクロヘキサジエンとの反応では、立体、位置および化学選択的に単一のヨードアミド付加体 **17** が生成した。

電子不足オレフィンである  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物からは、 $\alpha$  位にヨウ素、 $\beta$  位にスルホニルアミノ基が置換した単一の位置異性体 (compounds **18**–

20) が得られ、これはスチレン誘導体からの反応とは逆の位置選択性である (表 3)。メタクリル酸メチルとの反応では、低収率ではあるが、四級炭素を含むヨードアミド化合物 21 が合成できる。電子求引基であるニトロ基が置換したトランス- $\beta$ -ニトロスチレンを

用いた場合には、興味深いことに所望のヨードアミド体は得られず、代わりにニトロアミド体 22 が良好な収率で得られた。これは、反応の後処理段階で加えたチオ硫酸ナトリウム水溶液によりヨウ素置換基が還元された結果と考えられる<sup>8)</sup>。

表 2 Scope of aliphatic olefins.

olefin	adducts	yield (%)	olefin	adduct	yield (%)												
	 	85			 	84			 	71			 	73			64

a) Reaction time: 2 min.

b) Reaction time: 20 min.

c) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5% v/v H<sub>2</sub>O) was added.

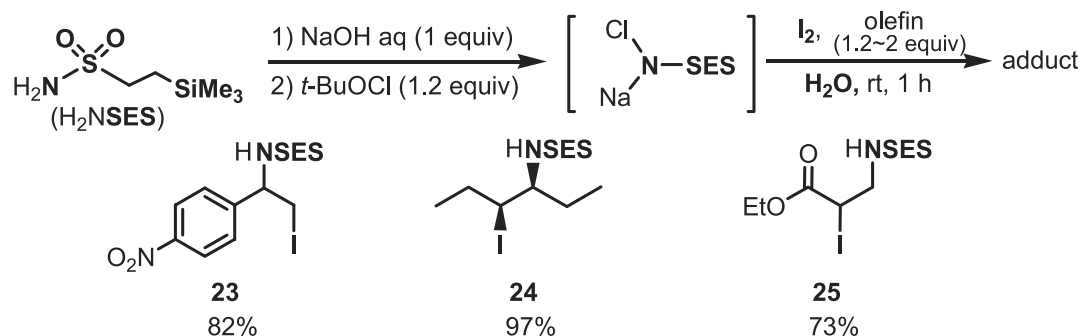
表 3 Scope of electron-deficient olefins.

olefin (equiv)	adduct	yield (%)	olefin (equiv)	adduct	yield (%)	
		68			36	
				95	 Carroll, P. J. et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1991)	

a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5% v/v H<sub>2</sub>O) was added.b) Et<sub>2</sub>O (20% v/v H<sub>2</sub>O) was added.

本反応はこれまで述べたように幅広いオレフィンに適用可能であることを明らかにしたが、窒素源としてクロラミン T を用いることから、窒素上の置換基がトシル基に制限されることが改善点に挙げられる。そこで、入手容易な種々のスルホンアミドから系中でクロラミン塩を調製することができれば、ワンポットでオレフィン類のヨードアミド化が進行し、窒素上の置換基に多様性を持たせることができると考えた。実際に、容易に除去が可能なシリルエチルスルホニル基 (SES 基) を有するアミドをモデル基質として用いて

反応を検討した。SES アミドに水酸化ナトリウムと次亜塩素酸 *tert*-ブチルを作用させることにより、クロラミン塩を系中で調製したのち、種々のオレフィンとヨウ素を添加したところ、良好な収率で対応するヨードアミド体 **23**–**25** が得られた。この手法により、単離精製が困難であるクロラミン塩類も本反応に適用可能となり、取り扱い容易な様々なスルホンアミドから、ヨードアミド体をワンポットで合成できると期待できる (スキーム 6)。



スキーム 6 One-pot iodoamidation starting from sulfonamide

### 3. 結論

本ヨードアミド化<sup>9)</sup>は、金属触媒を必要とせず、室温および開放系という温和な条件下で、幅広いオレフィンに単体ヨウ素とクロラミン塩を水中で作用させることにより、効率よく立体および位置選択的にヨードアミド化合物を簡便に構築できる優れた環境調和型の合成法である。この手法により、従来では合成が困難であった有用な中間体であるヨードアミド付加体を、オレフィンからわずか一工程で得ることができるため、医・農薬から有機機能性材料に至るまでの様々な機能分子の創出および探索に広く応用できると考えられる。このような観点から、本研究が様々な分野に与える効果は計り知れず、社会の発展に大きく寄与できると自負している。

#### 〈参考文献〉

- 1) Yeung, Y.-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310.
- 2) Li, G.; Kotti, S. R. S. S. S.; Timmons, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2745. (review)

- 3) Minakata, S.; Yoneda, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 967.
- 4) Hayakawa, J.; Kuzuhara, M.; Minakata, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1424.
- 5) Minakata, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1172.
- 6) Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13485.
- 7) Ghorai, M. K.; Kalpataru, D.; Kumar, A.; Ghosh, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4103.
- 8) Wade, P. A.; Kondeacki, P. A.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8807.
- 9) Minakata, S.; Hayakawa, J. *Chem. Commun.* **2011**, 1905. (selected as Top ten most accessed articles in December 2010)



大阪大学大学院工学研究科  
応用化学専攻  
物質機能化学コース  
南方研究室

(応化 平成 21 年卒 23 年前期 後期 1 年在学中)