

O や N と手を繋いだハロゲン種を 駆使する実用的有機合成法の開発

南方 聖司*

*Development of Practical Synthetic Methods Utilizing O-X or
N-X Species*

Satoshi Minakata*

In chemical species containing of oxygen-halogens and nitrogen-halogens bonds, the halogen substituents show versatile reactivities, because oxygen and nitrogen atoms have higher electronegativity than halogen elements except for fluorine. I have focused on such monovalent halogen species and developed various synthetic methods utilizing O-X and N-X bonds which involves ionic and radical reactions. In this account, I describe such practical synthetic methodologies, which are CO₂ fixation to unsaturated alcohols and amines, oxidative homo- and cross-coupling reactions of aromatic amines, novel generation of nitrile oxides from aldoximes, synthesis of oxazole-fused C₆₀, iodoamination of alkenes in water, diaziridination of secondary amines, diastereodivergent diamination of unactivated alkenes, practical aziridination of electron-deficient alkenes, selective synthesis of nitrogen-bridged fullerenes, and benzylic C-H amidation.

Key words: oxygen-halogen bonds, nitrogen-halogen bonds, monovalent halogens, CO₂ fixation, amination,

はじめに

「ハロゲン」(halogen)の語源は、ギリシャ語で「塩」の意である(hals)と「作る」の意である(gennaio)に由来している。すなわち、ハロゲンは塩を形成する元素のことを意味している。化学的に言い換えると“ハロゲンは主に-1の酸化数である”ということを語源的には表現しており、実際にはほとんどのハロゲン化合物はこの酸化数の状態で存在するといっても過言ではない。これは、ハロゲンが閉殻構造よりも1つ電子が少ない状態であることに起因している。このようにハロゲンは有効核電荷が大きいため、核が電子を引きつける力が強い。すなわち、電気陰性度が大きい。一方でハロゲンと共有結合する(手を繋ぐ)元素によっては、ハロゲンは+の酸化状態をとる場合がある。例えば、かなり大きな電気陰性な元素である酸素と塩素の結合を有する分子は、次亜塩素酸、亜塩素酸、塩素酸および過塩素酸として古くからよく知られている。臭素やヨウ素にも同様の酸化物が存在し、これらのハロゲン系酸化物は有機合成において酸化剤として主に用いられている。また、窒素原子も比較的電気陰

性な元素であることから、スクシンイミドやヒダントインなどのイミドユニットをもつヘテロ環の窒素にハロゲンが結合した分子も合成化学で多用され、主に求電子的なハロゲン化剤として重用されている。

筆者らは、このような+の酸化状態のなかでも+1の酸化数をもつ最もシンプルなハロゲン種に注目し研究を展開してきた。特に、窒素-ハロゲン結合を有する活性種を巧みに活用し、窒素官能基導入を伴うヘテロ環形成反応や不飽和結合への窒素原子ユニット導入反応など、酸化的アミノ化法の開発を長きにわたり研究してきた。本協会誌の2003年¹⁾および2009年²⁾にこれらの合成法をまとめているが、本稿ではそれ以降に開発したNと手を繋いだハロゲン種に加えて、Oと手を繋いだハロゲン種を駆使する実用的な合成反応についてイオン反応とラジカル反応に分けて紹介する。

1. 酸素と手を繋いだヨウ素を反応剤とする合成反応

次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチル(*t*-BuOI)は酸素とヨウ素が手を繋いだ珍しい分子であり、それゆえに不安定であることから次亜塩素酸 *tert*-ブチル(*t*-BuOCl)とヨウ化ナトリウム(NaI)との反応によって系内で発生させて用いる。これは、塩化ナトリウムの溶解性が低く系外に放出させるために進行しうる反応である。以下にはこの試剤を用いて開発した合成反応について記すが、この+1価のヨウ素が反応基質のヘテロ原子に移動して活性種を発

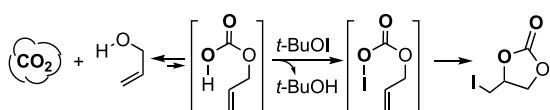
* 大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻(565-0871 吹田市山田丘2-1)

* Department of Applied Chemistry, Osaka University (2-1 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan)

生させて進行する形式が主である。*t*-BuOI の反応性の大きな特徴として、その+1 価のヨウ素がヘテロ原子に結合した活性水素と交換することにより、比較的酸性度の小さいアルコールが遊離することが駆動力となり、興味深い反応を生み出す。

1.1 イオン反応による CO₂ の捕捉

二酸化炭素とアルコールの反応はモノ炭酸エステルとの平衡にあるが、ほぼ原形に偏っている³⁾。しかし、弱酸性のモノ炭酸エステルと *t*-BuOI が反応することで、先に記した弱酸のアルコールが遊離し、平衡が偏り、分子内に+1 価のヨウ素を捕捉できるアルケン部位が存在すればヨード環化が進行し、二酸化炭素を取り込めると考えた(スキーム 1)。



Scheme 1 Strategy for trapping carbonic acid with *tert*-butyl hypoiodite.

実際に、最も単純なアリルアルコールに対して常圧の二酸化炭素雰囲気下、2 当量の *t*-BuOI を -20 °C で作用させたところ、ヨードメチル基が置換した環状カーボネートが 92% の高収率で得られた。溶媒など種々条件は異なるが、様々なアリルアルコールやホモアリルアルコールに対して適用可能であり、立体化学も完全に制御できた(表 1)⁴⁾。

本系はアルキンにも展開でき、無置換のプロパルギルアルコールに二酸化炭素を固定することもできた(スキーム 2)。金属触媒を用いた類似の反応も知られているが、二酸化炭素の圧力やプロパルギル位に置換基が必要であるなどの制限がある⁵⁾。

本系は塩基性がより強いアリルアミンにも当然ながら活用でき、二酸化炭素の固定化によるオキサゾリジノンの合成を可能にした(表 2)。

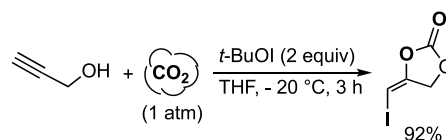
この系についてもホモアリルアミンやプロパルギルアミンに適用でき、環状カルバマートを立体選択的に合成できた(スキーム 3)⁶⁾。

1.2 イオン反応によるアニリンのカップリング

アゾ化合物は光応答機能材料として、非常に有用な物質であることから、これまでに様々な合成法が開発されてきた⁷⁾。しかし、入手容易なアニリン誘導体の直接的なカップリングによる効率的で堅牢性のある方法論は少なく、特にクロスカップリングによる非対称アゾ化合物の実用性の高い合成法が望まれていた。そこで、先に記したように、モノ炭酸エステルの活性水素が *t*-BuOI によってヨウ素に置換されることを考えると、アニリンの

Table 1 CO₂ fixation with homo(allyl) alcohols and *t*-BuOI.

alcohol	conditions	product	yield (%)
R ¹ , R ² , R ³ = H n = 1	THF 12 h		92
R ¹ , R ² = H, R ³ = Me n = 1	THF 3 h		93
R ¹ = <i>n</i> -Pr, R ² , R ³ = H n = 1	DMF 24 h		57
R ¹ , R ³ = H, R ² = <i>n</i> -Pr n = 1	MeCN 48 h		78
R ¹ , R ³ = H R ² = -CH ₂ OH n = 1	MeCN 48 h		79
R ¹ , R ³ = H R ² = -CH ₂ OC(O)Et n = 1	MeCN 48 h		81
R ¹ = -SiMe ₃ R ² , R ³ = H n = 1	MeCN 24 h		86
R ¹ , R ² , R ³ = H n = 2	THF 24 h		84
R ¹ , R ² = H, R ³ = Me n = 2	MeCN 72 h		92



Scheme 2 CO₂ fixation with acetylenic alcohol and *t*-BuOI.

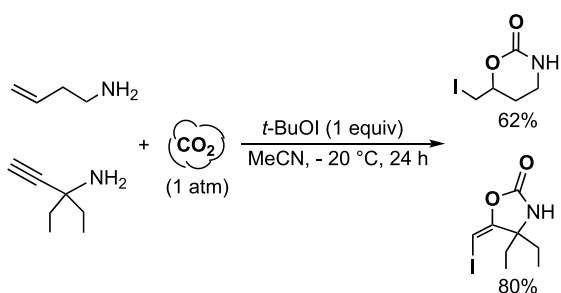
N-H を N-I に変換でき、その窒素中心を求電子的に振る舞うようにできないかと考えた。これが実現できれば、アニリンの酸化的カップリングによるアゾ化合物の合成に展開できるという仮説を立てた(スキーム 4)。

まず、アニリンに対して 2 当量の *t*-BuOI をアセトニトリル中、室温で 1 時間作用させたところ、95% の単離収率でアゾベンゼンが生成することがわかった。この結果を基にして、種々のアニリン誘導体のホモカップリングを検討したところ、基質によってはそれぞれ最適な溶媒、反応温度および反応時間があるが、非常に効率よくホモカップリング反応が進行し、基質一般性の高い反応であることを示せた(スキーム 5)。

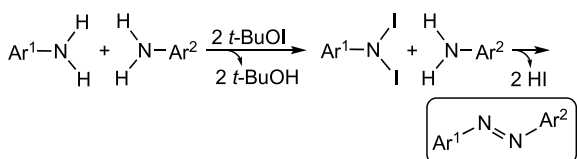
続いて、本特徴ある酸化剤をアニリン誘導体のクロスカップリングによる非対称アゾベンゼンの合成に展開し

Table 2 CO₂ fixation with allyl amines and *t*-BuOI.

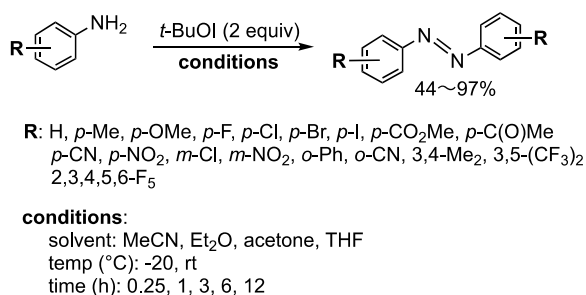
allyl amine	product	yield (%)
		91
		58
		61
		81
		81
		66
		94



Scheme 3 CO₂ fixation to homoallyl amine and propargyl amine.

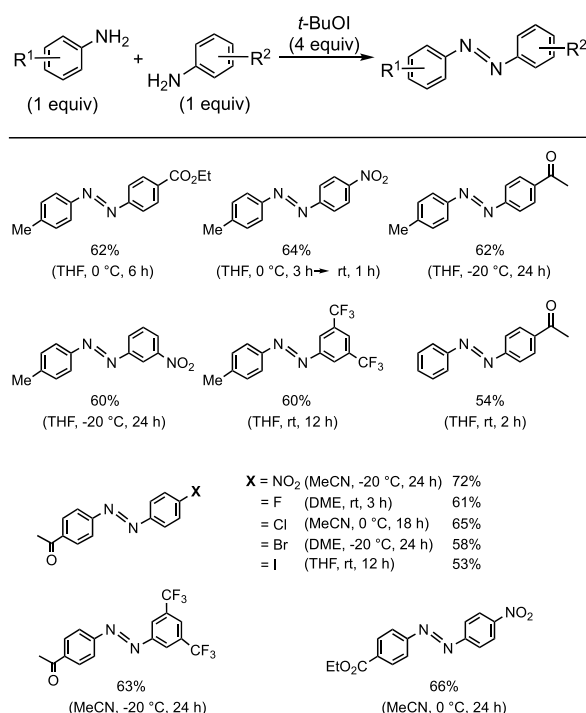


Scheme 4 Oxidative dimerization of aromatic amines using *t*-BuOI.



Scheme 5 Scope of oxidative homodimerization of aromatic amines.

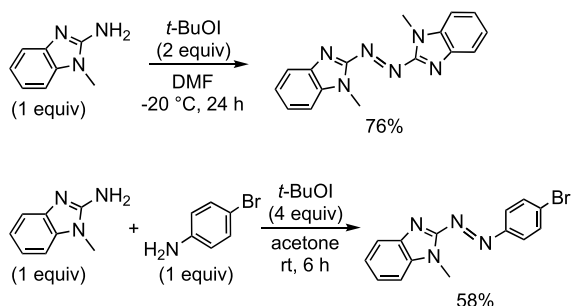
た。酸化剤である *t*-BuOI は、ホモカップリングの場合と同様に生成物に対して 4 当量必要であることがわかった。また、この場合も反応させるアニリンの違いによって、溶媒、温度および時間の最適化を検討し、60% 以上でクロスカップリング体を得ることに成功した。いずれの場合も 10% 程度のホモ体は生成するが、主生成物は非対称なアゾベンゼンであり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離精製が容易である。特筆すべきは、従来の方法では両ベンゼン環に電子求引基が置換した非対称アゾベンゼンを合成することは困難であったが⁸⁾、本系ではそれを可能とし、ケトン、ニトロ、エステルなどが置換したアゾベンゼンを非常に効率的に合成することに成功した(スキーム 6)。



Scheme 6 Scope of oxidative cross-dimerization of aromatic amines.

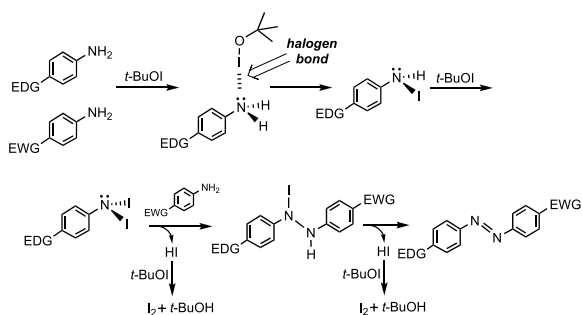
さらに、本系はアミノ基を有する様々な複素環にも適用可能であり、ホモおよびクロスカップリングが良好な収率で進行することも明らかにした、その結果の一部を以下に記している(スキーム 7)。

本反応の推定機構を以下に記す(スキーム 8)。クロスカップリングの場合、まずどちらのアニリン誘導体と *t*-BuOI が反応するかを調べるために ¹H NMR を用いて反応を解析した。その結果、電子供与性置換基(EDG)をもつアニリン誘導体の活性水素 2 個分が消失し、芳香環水素のケミカルシフトが低磁場にシフトしたことから、電子豊富なアニリンの窒素がジヨード化されることがわかった。これは、おそらく *t*-BuOI の O-I 結合の



Scheme 7 Oxidative dimerization of heteroaromatic amines.

σ^* 軌道と窒素の非共有電子対との相互作用(ハロゲン結合)の強いものが優先して起こり、その後、置換反応が進行することでジヨード体が生成すると考えられる。生成したジヨードアニリンの窒素は求電子性をもち、電子求引基をもつアニリンは弱いながらも2つのヨウ素が置換した求電子性の高いアニリン窒素を攻撃し、2分子のヨウ化水素の脱離を伴って、アゾ化合物に至ると考えている。このヨウ化水素を捕捉するために、残りの2分子の *t*-BuOI は効率的に *t*-BuOH と I_2 に変換させている。実際、*t*-BuOI を2当量と塩基として2,6-ルチジンを2当量用いても同様のクロスカップリングが進行することを確認している⁹⁾。

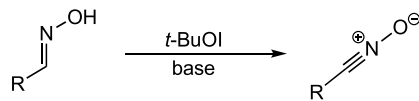


Scheme 8 Plausible reaction pathway.

1.3 イオン反応による1,3-双極子の発生

1,3-双極子とアルケンの反応によるシクロ付加は、協奏的に進行するため立体化学を制御できる優れた反応である。なかでも、ニトリルオキシドとアルケンとの反応で形成されるイソオキサゾリンは、アルケンの幾何異性を反映した付加体となり、それを開環することにより、シンとアンチの立体化学が完全に制御されたアルドール付加体となる¹⁰⁾。それゆえ、ニトリルオキシドの発生法は古くから研究され、代表的な方法としては求電子的なハロゲン化剤とアルデヒド由来のオキシム(アルドキシム)との反応により調製することが知られている¹¹⁾。しかし、ニトリルオキシドの発生に求電子的なヨウ素化剤を用いた反応がなかったことから、*t*-BuOI と適切な塩基を組み合わせることにより、アルドキシムからのより

効率的なニトリルオキシドの発生に活用できるのではないかと考えた(スキーム9)。



Scheme 9 Generation of nitrile oxide from aldoxime using *t*-BuOI.

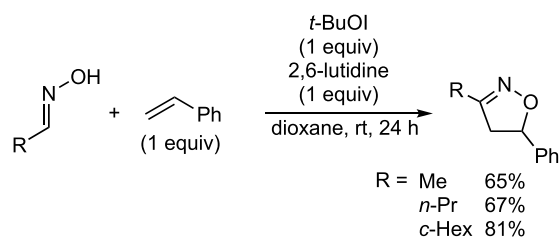
まず、ベンズアルデヒド由来のアルドキシムに対して、親双極子剤としてスチレン、酸化剤に *t*-BuOI、塩基として2,6-ルチジンを、ジオキサン中、室温で24時間作用させたところ、スチレンにニトリルオキシドが付加したイソオキサゾリンが88%の高収率で得られることがわかった。他の親双極子剤として、電子不足アルケンや脂肪族アルケンとも効率的にシクロ付加反応が進行した。また、アルキンも同様に反応し、イソオキサゾールを与えた(表3)。

Table 3 Cycloaddition of benzaldoxime using *t*-BuOI.

dipolarophile	product	yield (%)
		88
		98
		92
		70
		71
		75

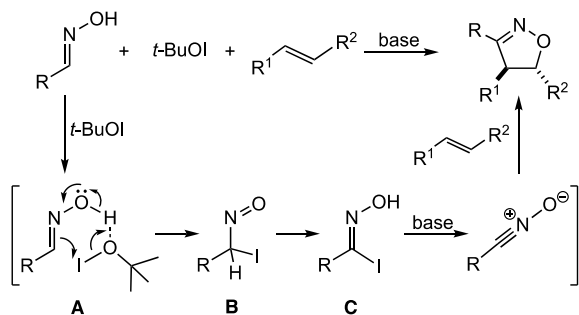
本系は脂肪族アルデヒド由来のアルドキシムからも対応するニトリルオキシドを発生させることができ、その一部の例を記した(スキーム10)。

本反応の経路を推定するために簡単な実験を検討した。¹H NMR を用いてベンズアルドキシムと *t*-BuOI との反応を d_5 -ジオキサン中で観測したところ、イミン炭素に置換した水素(δ 8.06 ppm)および酸素に置換した水素(δ 9.79 ppm)が消失し、そのかわりに D_2O で消失す



Scheme 10 Cycloaddition of alkyl aldoximes using *t*-BuOI.

るブロードなシグナルが δ 10.8 ppm に観測された。これは、ベンズアルドキシムのイミン炭素に置換した水素がヨウ素で置き換わったCであると判断した。したがって、本反応の経路としては、まず、アルドキシムと *t*-BuOI が A のような 6 員環遷移状態を経て B に記すニトロソ体となり、これが異性化して ^1H NMR で観測されたと考えられる C となり、これに対して塩基が作用してニトリルオキsidが発生すると考えている(スキーム 11)¹²⁾。



Scheme 11 Plausible reaction pathway.

1.4 ラジカル反応によるオキサゾリン縮環フラレーンの合成

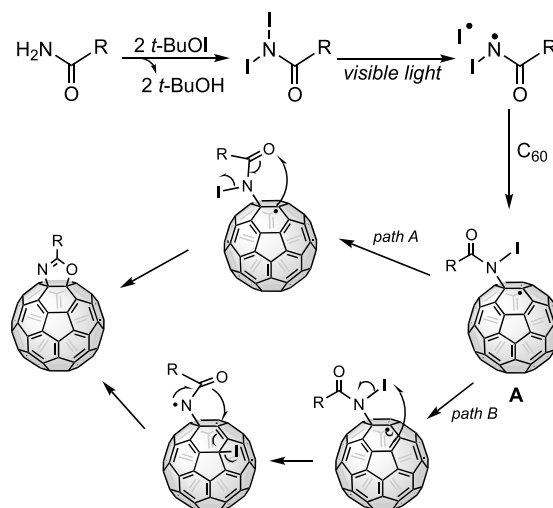
我々は、カルボン酸由来の単純なアミドに対して *t*-BuOI とアルケンを作用させることで、極めて容易にオキサゾリンが合成できることをすでに報告している¹³⁾。この反応では、アルケンの幾何異性を完全に保持した生成物が得られることから、環状ヨードニウムを経由する機構で進行していると考えている。一方で、炭素-炭素二重結合を有するフラレン C_{60} に対してこの系を適用したところ、同様にオキサゾリンが縮環したフラレンが生成することがわかった。フラレンでは環状のハロニウムが発生したとしても、バックサイドからの攻撃は不可能であるので、なぜオキサゾリンが形成されるのかに興味をもち検討を進めた。まず、一般性を確かめたところ、様々なアミドが適用できることがわかった(表中の selectivity は生成物量を変換したフラレン量で除した割合である)(表 4)。

本反応の経路を調べるためにいくつかの実験を検討した。この反応は通常の実験室に備え付けの蛍光灯の下で

Table 4 Synthesis of fullerooxazole using *t*-BuOI.

R	time (h)	yield (%)	selectivity (%)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	6	37	88
2-NO ₂ C ₆ H ₄	2	40	71
3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	6	28	55
4-CNC ₆ H ₄	3	28	54
4-CF ₃ C ₆ H ₄	3	36	62
4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	1.5	33	66
4-ClC ₆ H ₄	3	38	69
4-MeOC ₆ H ₄	1.5	33	72
3-pyridyl	6	26	84
Bn	5	28	82
<i>n</i> -Bu	6	25	78
vinyl	5	35	85

行っているが、これを暗所で行うと、大幅に効率は低下した。また、ガルビノキシルを添加すると反応は全く進行しなかった。以上の結果から本系はラジカル機構で進行していることが示唆された。一方、以前の研究で明らかにしているが、アミドと *t*-BuOI との反応で *N,N*-ジヨードアミドが形成される。以前のアルケンとの反応では、電子求引基が置換したアミドと電子豊富なアルケンとの反応で効率的にオキサゾリンを与えたことから、環状ヨードニウムの形成が非常に早く、イオンの反応が進行する。これに対してフラレンは電子不足であることから、ヨードニウムは形成されず、*N,N*-ジヨードアミドの *N*-I 結合が蛍光灯の光で均一開裂してフラレンとラジカル的に反応して、A を与えると考えられる。ここから 2 つのパス、すなわち path A では A の炭素ラジカルがアミドの酸素を攻撃してヨウ素ラジカルが脱離



Scheme 12 Plausible reaction pathway.

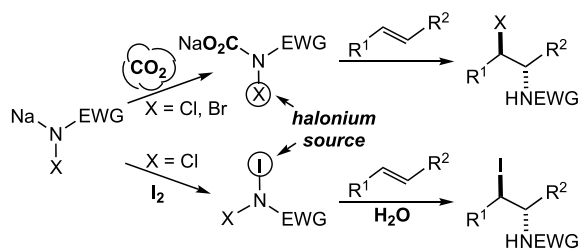
する経路, path Bでは付加体の窒素に置換したヨウ素を引き抜き, いったんフラーレンにヨウ素が結合し, 続いて S_N2' 型の反応でヨウ素ラジカルが脱離する経路, が考えられるが現時点では推測の域を出ない(スキーム12)¹⁴⁾。

2. 窒素と手を繋いだハロゲン種を反応剤とする合成反応

酸素とヨウ素が手を繋いだ反応剤である *t*-BuOI を活用した反応を紹介してきたが, 実際には *t*-BuOI のヨウ素が, 入手容易な反応剤の原子(酸素, 炭素あるいは窒素)上の水素と置換して反応活性種が発生し, それを経由する反応系がほとんどであった。ここでは窒素原子にハロゲン原子が置換したものをを用いて, その窒素原子団を単純な有機分子へ導入する反応について紹介する。

2.1 イオン反応によるアルケンのハロアミド化

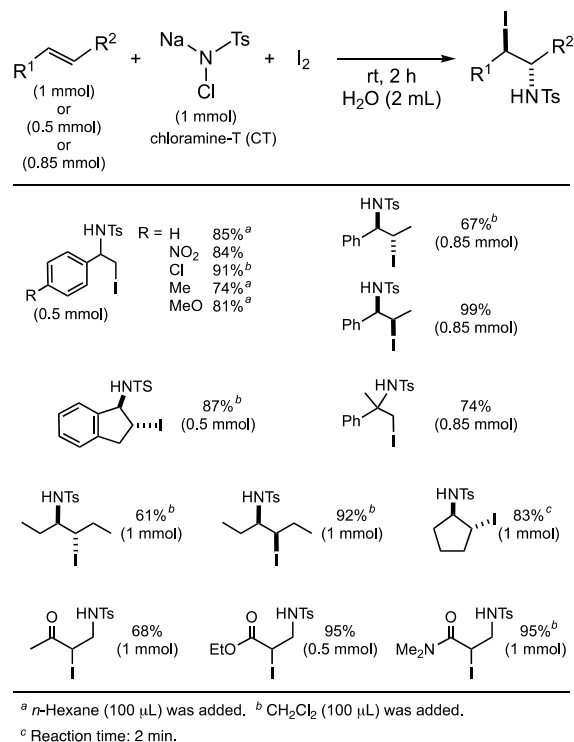
我々はすでに窒素原子ユニット導入を目的として, 窒素原子にハロゲン基と電子求引基が置換したナトリウム塩(ハロアミン塩)を活用する有機合成反応法, 特に複素環合成法を開発してきた¹⁵⁾。この窒素源の活用展開の1つとして, 塩素や臭素が窒素に置換したクロラミン塩やブロマミン塩を用い, 二酸化炭素雰囲気下でのみ生じるアルケン類のハロアミド化反応を見出している(スキーム13上段)¹⁶⁾。この反応はハロゲンとして塩素および臭素をアルケンに導入できたが, ヨードアミン塩は不安定なため合成が困難で, ヨードアミド化は実現できなかった。そこで, ハロゲンのなかでも最も反応性が高いヨウ素官能基のアルケンへの導入を目指し, 種々検討したところ, クロラミン塩に化学両論量の単体ヨウ素を加え水中でアルケンと反応させたところ, ヨードアミド化が進行することを見出した(スキーム13下段)。



Scheme13 Haloamidation of alkenes.

この反応の基質一般性を調べていると, アルケンの脂溶性によって少しだけ有機溶媒を加える必要があるものも存在したが, 極めて効率よくアルケン類のヨードアミド化が完全にアンチの立体化学で選択的に進行した(スキーム14)。

この反応の窒素上の置換基はトシル基に限らず, 他のスルホニル基でも問題なく進行する。例えば, 脱保護が容易なトリメチルシリルエチルスルホニル(SES)基が置

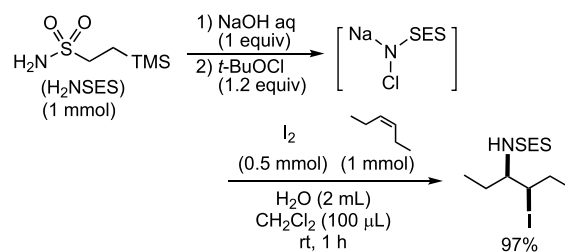


^a *n*-Hexane (100 μ L) was added. ^b CH_2Cl_2 (100 μ L) was added.

^c Reaction time: 2 min.

Scheme14 Iodoamidation of various alkenes with CT and I_2 in aqueous media.

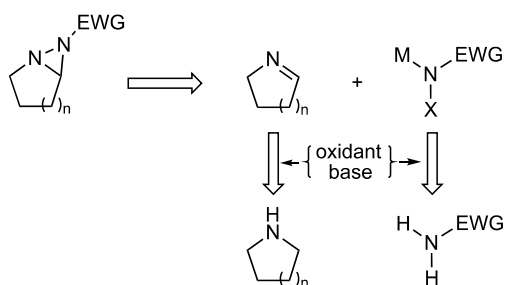
換したクロラミン塩は, その単離が困難であるため, 反応の系内で調製し, 続いてヨウ素とアルケンを加えたところ, 非常に効率よくヨードアミド化が進行した(スキーム15)¹⁷⁾。



Scheme15 One-pot iodoamidation.

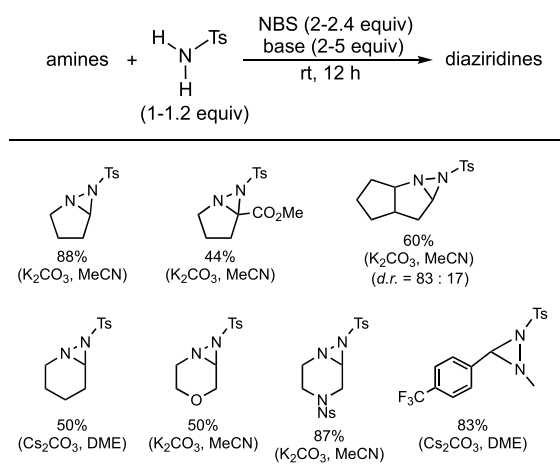
2.2 イオン反応による第二級アミンのジアジリジン化

ジアジリジンは3員環に2つの窒素原子を含んだ興味ある複素環骨格であり, 特異な化学的および生物学的性質を示す。従来, この骨格はイミンに対して脱離基を有するアミンを作用させることによって構築される¹⁸⁾。しかし, 環状アミン(ピロリジンやピペリジン)のイミンは三量化が起こりやすいため単離が困難であり, 上記の方法ではジアジリジンを合成できない。そこで, 環状第二級アミンのジアジリジン化を目的とし, 我々が得意とする酸化的な条件で, アミンおよび導入する窒素源を同時に酸化して系内で環状イミンとハロアミン塩を発生させ, 縮環型のジアジリジン合成を目論んだ(スキーム16)。



Scheme 16 Strategy for preparing fused-diaziridines.

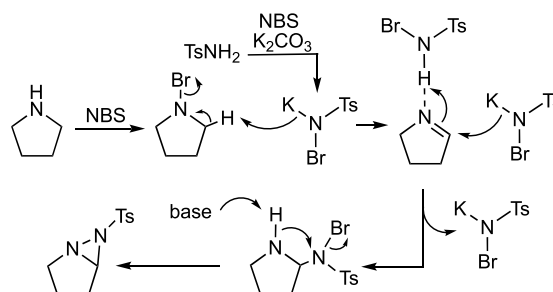
単純な環状アミンの1つであるピロリジンと単純なスルホンアミドであるトシルアミドに対して、酸化剤としてよく知られる *N*-ブロモスクシンイミド(NBS)と、無機塩基である炭酸カリウムをアセトニトリル中で作用させたところ、目的の縮環したジアジリジンが高収率で得られることがわかった。この反応は置換基をもつピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピラジン誘導体のみならず、鎖状の第二級アミンにも適用できることを明らかにした(スキーム 17)。



Scheme 17 Diaziridination of secondary amines.

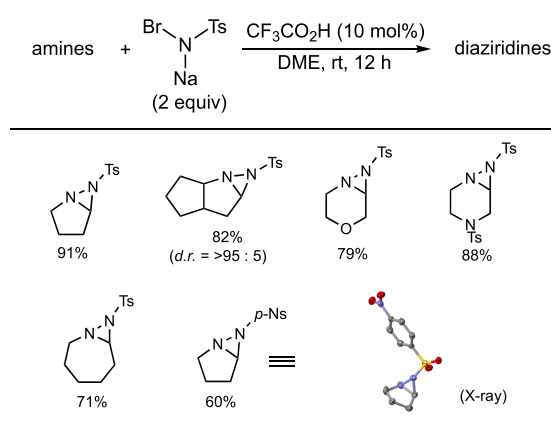
本ジアジリジン化反応の経路を調べるためにいくつかの実験を検討した。トシルアミドは、NBSと塩基によってプロタミン塩に定量的に変化することがわかった。また、ピロリジンはNBSによって *N*-プロモ体に変換されることが¹H NMRの測定で観測された。そこで、ピロリジンにNBSを室温で5分間作用させ、そこに別途調製したプロタミン塩を加えて反応させたところ、対応するジアジリジンを与えた。また、本反応は暗所や酸素雰囲気下でも効率に影響しなかったことから、ラジカル反応は排除できた。したがって、本反応はピロリジンがNBSによって *N*-プロモ化される。それと同時に、トシルアミドがNBSと塩基によってプロタミンTsに変換され、これが塩基として働き、*N*-プロモピロリジンの α 水素を引抜いてピロリンへと導く。水素を

引抜いた後の *N*-プロモトシルアミドの窒素に置換した水素は酸性度がかなり高いため、ピロリンの求電子性を高めている。この活性化されたピロリンにプロタミンTsが付加し、分子内で環化することで、生成物に至ると考えられる(スキーム 18)。



Scheme 18 Plausible reaction pathway.

この機構中の *N*-プロモトシルアミド(プロタミン塩がプロトン化されたもの)は、ピロリンを活性化しているだけでなく、ピロリジンの臭素化にも関与しているのではないかと考え、別途調製したプロタミンTsを2当量用い、触媒量の *N*-プロモトシルアミド発生させるために10 mol%のトリフルオロ酢酸を添加し、ピロリジンとの反応を検討した。その結果、対応するジアジリジンが91%の収率で得られた。この系においても、種々の環状第二級アミンが縮環ジアジリジンに変換できた(スキーム 19)¹⁹⁾。

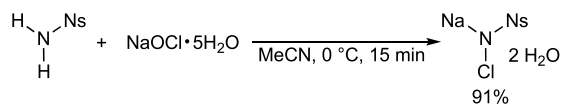


Scheme 19 Acid-mediated diaziridination of secondary amines.

2.3 イオン反応によるアルケンの立体制御ジアミノ化

1,2-ジアミンは、天然物、生理活性物質、金属触媒の配位子および有機触媒などに含まれる非常に重要な部分構造である²⁰⁾。したがって、この骨格を構築する方法論の開発が盛んになされてきた²¹⁾。なかでも、炭素源としてアルケンを用い、2つのアミノユニットを導入する手

法は、最も直接的な方法といえる²²⁾。しかし、アルケンの一般性の欠如、導入する窒素上の置換基の制限、反応条件の特殊性などいまだ多くの問題があり、一般性が高く、実用的なアルケンのジアミノ化法の開発が望まれている。我々は、20年以上前に、ヨウ素触媒によるクロラミン T を窒素源としたアルケンのアジリジン化を見出している²³⁾。この反応をベースとして、窒素源であるクロラミン T のトシル基をより電子求引性の高いものにするれば、アジリジンがもう 1 分子のクロラミン塩で開環してアンチ型のジアミンを合成できると考えた。種々検討した結果、*o*-ニトロベンゼンスルホニル基(ノシル基)が最適であることが判明した。幸運にもノシル基は福山先生、菅先生の素晴らしい方法で、容易に除去できることから、窒素置換基の修飾が可能となり、より一般性の高い方法となる。クロラミン Ns は、市販されているノシルアミドと次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物との反応で、非常に短時間で効率よく生成することを見出した(スキーム 20)。

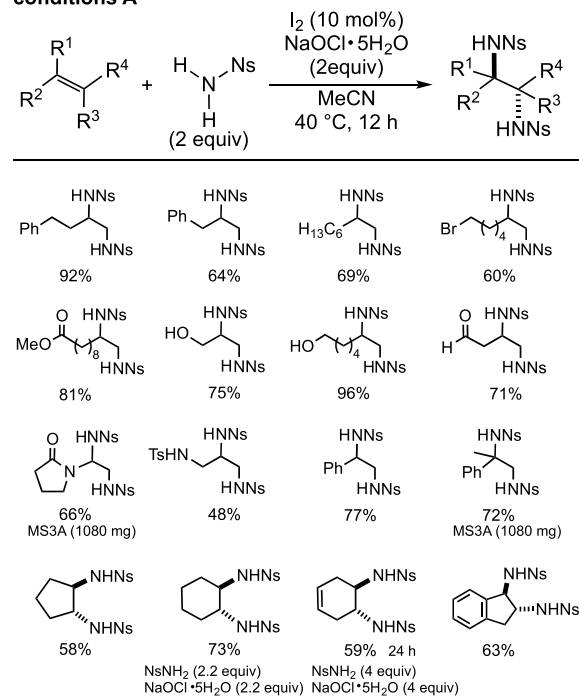


Scheme 20 Preparation of chloramine-Ns utilizing NaOCl·5H₂O.

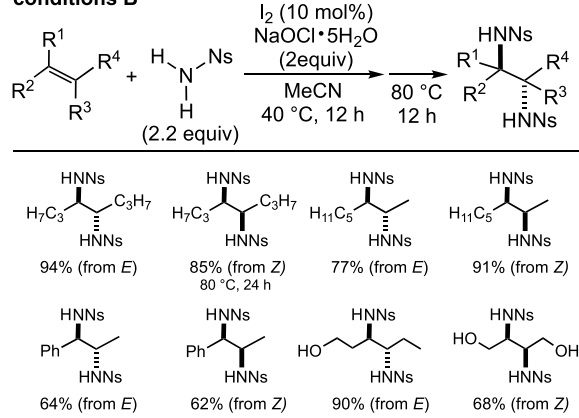
最終的には、ヨウ素触媒の存在下、クロラミン Ns をノシルアミドと次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物から反応系内で発生させることにより、アルケンのジアミノ化を達成することができた。この反応で用いる試剤はすべて入手容易である。この反応は様々なアルケンに適用でき、種々の官能基耐性もある。酸化剤が共存している系であるが、アルコールやアルデヒドは影響されない。反応は完全にアンチで進行し、シン体の生成は全く認められなかった。内部アルケンでは、中間体のアジリジンの開環が遅いため、加熱が必要であったが、非常に効率よく、しかも完全に立体特異的にジアミノ化反応が進行した(スキーム 21)。

このように、アンチで進行するジアミノ化反応を開発できたが、さらに一般性の高い反応開拓を目指して、シンのジアミノ化反応の開発を検討した。アンチジアミノ化と同様の反応経路を考えた場合、1つの分子中に2つの窒素部位を有する窒素源がアルケンと反応して、5員環を形成しながらシン体を与えると考えた。そこで、我々はスルファミドに Boc 基が2つ置換した窒素源(ビスボックスルファミド; BBS)を設計・合成した。この分子は既知物質ではあったが、有機合成に使用された実績はなかった。アンチジアミノ化と同様に、シクロペン

conditions A



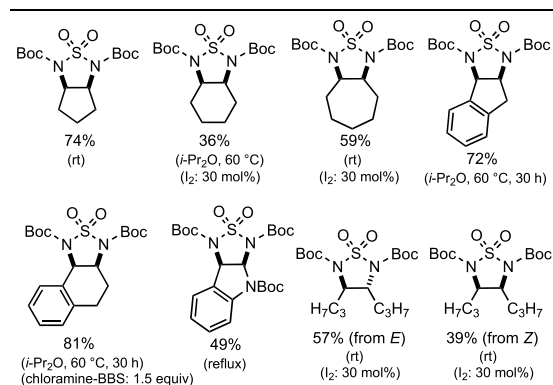
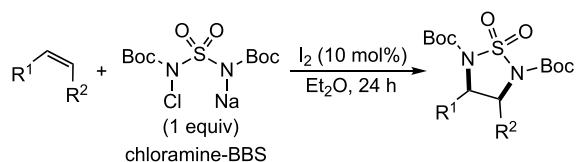
conditions B



Scheme 21 I₂-catalyzed *anti*-1,2-diamination of alkenes.

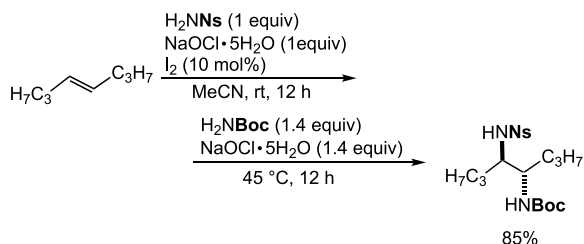
テンに対してこの窒素源と次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物をヨウ素触媒存在下で作用させたところ、17%の収率で目的のシンジアミノ体が得られた。効率が低いので反応を解析したところ、BBS の1つの窒素が塩素化され、もう1つの窒素がNa塩となっているクロラミン BBS が活性種とであることがわかった。このクロラミン BBS も、BBS と次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物との反応で効率よく合成できた。そこで、アルケンに対して調製したクロラミン BBS をヨウ素触媒存在下で作用させる反応を検討したところ、エーテル系の溶媒が適していることがわかり、効率的にシンジアミノ化が進行した。この反応も環状アルケンだけでなく鎖状アルケンにも適用できた(スキーム 22)。

さらに、先に記したアンチジアミノ化反応で、内部アルケンの場合、中間体のアジリジンの開環が遅いことを



Scheme 22 I_2 -catalyzed *syn*-1,2-diamination of alkenes.

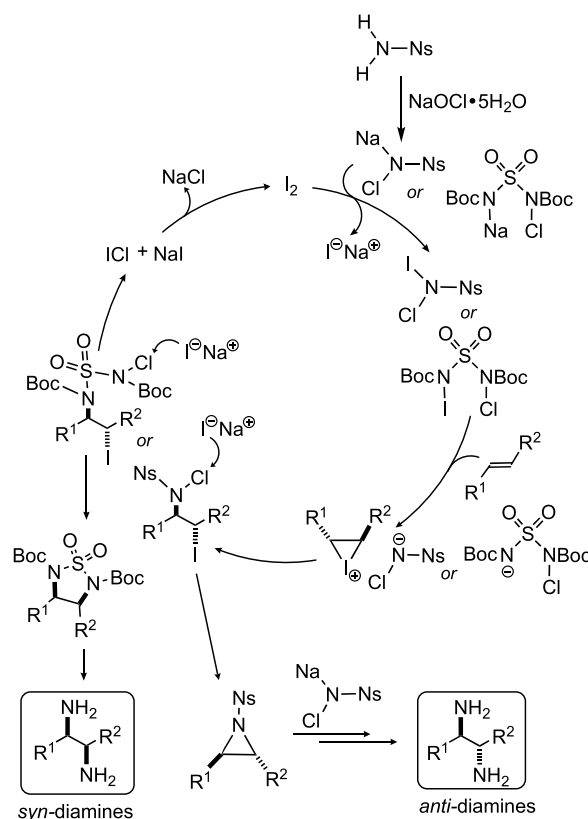
逆にとり、アジリジンを調製したのち、異なる窒素源として Boc 基が置換したアミンと次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物を添加すると、異なる置換基をもったアンチジアミンを合成でき、さらに種々の変換が可能な窒素官能基を導入することができた(スキーム 23)。



Scheme 23 Installation of different nitrogen units to alkenes.

本ジアミノ化の反応経路は、いずれも同じヨウ素触媒であり、構造は異なるが類似のクロラミン塩が関与していることから、同じ経路で進行していると考えられる。まず、ヨウ素がクロラミン Ns あるいはクロラミン BBS と反応し、N-I 結合がそれぞれ形成される。このヨウ素はヨードニウムとして作用し、アルケンとの反応で環状ヨードニウムを与え、カウンターは窒素アニオンがアンチで付加し、アンチのヨードアミド体が生じる。アンチ体を与える反応はアジリジンを經由し、もう 1 分子のクロラミン Ns がアジリジンを開環させ、アンチジアミノ体を選択的に生成する。また、シン体を与える反応は、分子内にあるもう 1 つの窒素からの攻撃で 5 員環を形成させながらシンジアミノ体を選択的に得られる(スキーム 24)²⁴⁾。

本反応で得られたアンチ付加体およびシン付加体の Ns 基、Boc 基およびスルホニル基は容易に除去でき、それぞれ対応する無置換のジアミン誘導体へと変換が可

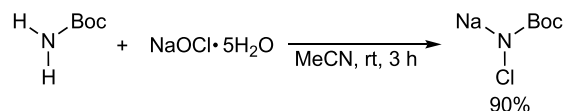


Scheme 24 Plausible reaction pathway.

能であった。

2.4 イオン反応による電子不足アルケンのアジリジン化

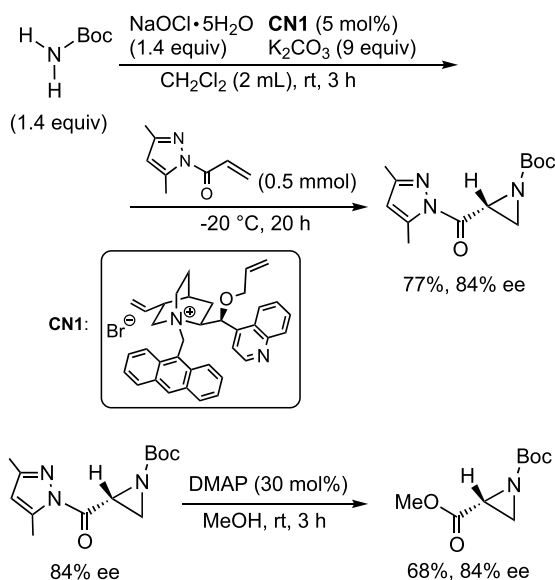
我々はすでに、*N*-クロロ-*N*-ソジオ-カルバミン酸エステル(クロラミン Cbz やクロラミン Boc)を窒素源とする電子不足アルケンとの簡便なアジリジン化反応を見出している²⁵⁾。しかし、これらのクロラミン塩はそれほど安定ではないため、長期的な保存ができず、使用することに調整する必要があった。しかし、前項で述べたように、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物はアミド類からクロラミン塩を合成することに対して、非常に効果的に作用し、カルバミン酸 *tert*-ブチルも容易にクロラミン塩へと変換できた(スキーム 25)。



Scheme 25 Preparation of chloramine-Boc utilizing $NaOCl \cdot 5H_2O$.

この反応を利用して、すでに見出してきた不斉アジリジン化反応の one-pot 反応を実施したところ、遜色なく反応が進行し、光学活性なアジリジンを簡便に合成することができた。さらに、生成物はエステルが置換したアジリジンへと容易に変換でき、これは天然および非天

然の α -アミノ酸を合成できる前駆体として非常に有用な物質である(スキーム 26)²⁶⁾。クロラミン Boc の窒素は求核剤と求電子剤の両方として機能する。すなわちこの反応は、求核剤として電子不足アルケンに 1,4-付加した後、生成したエノラートが、攻撃した窒素(N-Cl 結合をもっている)ので求電子剤として作用を攻撃し塩素を脱離させるといふ付加-環化が起こってアジリジンが得られる。

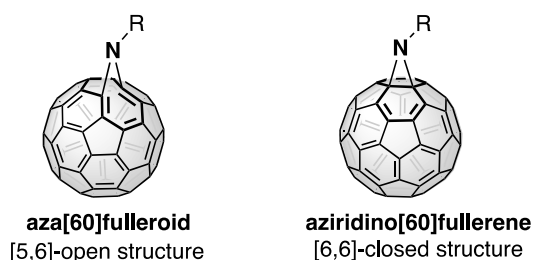


Scheme 26 One-pot enantioselective aziridination of an electron-deficient alkene leading to a precursor of an amino acid.

2.5 ラジカル反応による窒素架橋フラレーンの合成

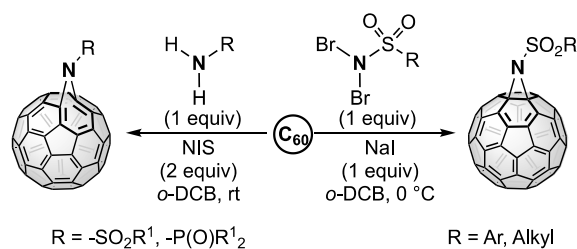
我々はすでに、イオン反応によるフラレーンのアジリジン化(アジリジノフラレーン)の合成を見出している²⁷⁾。フラレーンが電子不足であることから、クロラミン塩を窒素源として、前項 2.4 で述べた付加-環化機構で進行している。このアジリジノフラレーンの構造異性体であるアザフレロイドも知られており(スキーム 27)、ここではその作り分けに成功したので紹介する。

フラレーンに対して、1 当量の単純なスルホンアミドやリン酸アミドと 2 当量の *N*-ヨードスクシンイミド(NIS)を作用させると、アザフレロイドが選択的に生成



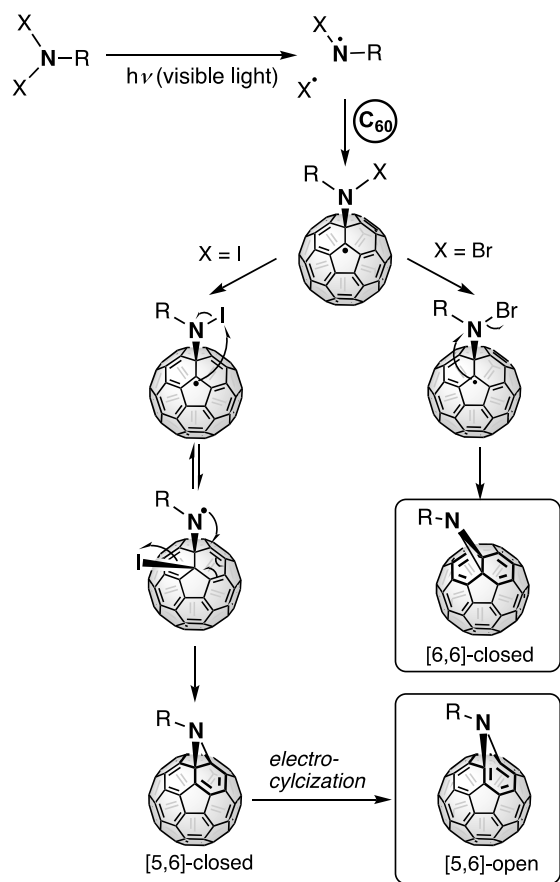
Scheme 27 Nitrogen-bridged fullerenes.

した。一方、フラレーンに対して、1 当量の *N,N*-ジブプロモスルホンアミドと 1 当量のヨウ化ナトリウムを作用させると、アジリジノフラレーンが選択的に生成した。この異なる反応条件で、2 種の窒素架橋フラレーン(イミノフラレーン)を作り分けることができた(スキーム 28)。図では簡略しているが、様々な置換芳香族スルホンアミドに加えて、アルキル置換スルホンアミドも適用可能であった。いずれの反応もほぼ 100% の選択率で進行し、また、アミドが化学量論量であるにもかかわらず、フラレーン誘導体の合成としては、比較的高い収率で両イミノフラレーンを得ることができた。



Scheme 28 Selective synthesis of iminofullerenes.

この興味ある反応の経路を明らかにするためにいくつかの実験を検討した。その詳細についてはページの都合上、本稿では割愛させていただくが、本系はラジカル機構で進行していることが明らかとなった。また、反応の活性種は *N,N*-ジハロゲン体であり、窒素に置換したハロゲンが、ヨウ素か臭素の違いでこの選択性が発現する。すなわち、まず N-X 結合が可視光(実験台に備え付けの蛍光灯)によって均一開裂し、アミジルラジカルが発生する。N-I 結合の結合解離エネルギーは 130 kJ mol^{-1} 程度で、可視光で十分に開裂する。しかし、N-Br 結合はそれより強く、可視光での開裂が厳しいと考えられた。ここで、ヨウ化ナトリウムの添加が必須である理由として、ヨウ化ナトリウムの I^- は N-Br 結合の σ ホールと相互作用(ハロゲン結合)することにより、N-Br の可視光による開裂を促進していると考えている。それぞれで生成したアミジルラジカルは、フラレーンに付加し、炭素ラジカルが生じる。ヨウ素置換基の場合、その大きさとソフトさの影響で、フラレーン上の炭素ラジカルは窒素原子ではなくヨウ素を攻撃し、フラレーンが置換したアミジルラジカルが生じる。これが[5,6]縮環部の炭素を攻撃してヨウ素ラジカルが脱離することにより、[5,6]-closed のイミノフラレーンがいったん生成するが、電子環状反応でより安定な[5,6]-open のアザフレロイドに異性化する。臭素置換基の場合はヨウ素の場合と異なり、フラレーン上の炭素ラジカルは窒素原子を攻撃し、臭素ラジカルが脱離してアジリジノフラレーンに至る(スキーム 29)²⁸⁾。



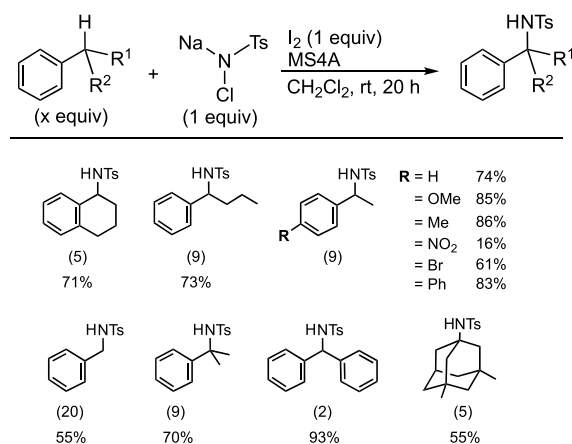
Scheme 29 Plausible reaction pathway.

2.6 ラジカル反応によるベンジル位のアミド化

前項 2.5 で記したように、N-I 結合が実験室に備え付けの蛍光灯で均一に開裂するという興味深い知見を基に、遷移金属を用いない分子間 C-H アミド化反応を開発した。より実用性の高い反応開発を目指して、窒素源としては安価で入手できるクロラミン T (CT) を用いた。CT に対して、化学量論量のヨウ素とベンジル位をもつ基質を少し過剰に加え、MS4A を添加し、塩化メチレン中、室温という穏やかな条件で攪拌したところ、ベンジル位のアミド化が進行した。アダマンタン誘導体に対しても本系は適用でき、第一級や第二級炭素では反応せず、第三級部位でのみアミド化が可能で、アルツハイマー型認知症に効くメマンチンの前駆体を効率的に合成することができた(スキーム 30)²⁹⁾。

おわりに

本稿では、O や N と手を繋いだハロゲン種を反応試剤や活性種として活用した合成反応の開発について述べてきた。*t*-BuOI が、O や N をヨウ素化するよい試剤であることや、単体ヨウ素などが容易に窒素の塩をハロゲン化できることを明らかにしたことから、O や N と手を繋いだハロゲン種を巧みに発生でき、有機合成に活用することができた。基本的に基質は単純なものを選んで



Scheme 30 Benzylic C-H amination.

いることから川上の有機合成反応の開拓であり、反応としては実用的で一般性もあると自負している。「はじめに」でも記載したとおり、筆者は一貫して O や N と手を繋いだハロゲン種の合成化学への応用と特性の解明に注力しており、それゆえにこれまでに 2 度、本協会誌に掲載させていただいた。その 2 稿の反応はすべてイオン機構であったが、今回のなかにはラジカルで進行する系も見出すことができ紹介した。有機反応を大きく分類すれば、イオン反応とラジカル反応に分かれる。本稿の一部で紹介したように、電子求引基が置換した窒素にハロゲンが結合すると、ある時はイオンの、またある時はラジカル的に振る舞い、他に類を見ない窒素源であると言える。筆者は、この化学種を「二刀流窒素試剤」と呼び、この試剤に魅了され、これを用いた合成反応の開拓を現在も楽しんでいる。

謝辞 本稿の研究成果は、当研究室所属した学生諸氏のためまぬ努力によって実現できたものであり、深く感謝いたします。また、本研究の一部は、文部科学省、日本学術振興会の支援を受けて行われたものであり、関係諸機関に深く感謝いたします。

(2022 年 12 月 12 日受理)

文献

- 1) S. Minakata, M. Komatsu, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **61**, 706 (2003)
- 2) S. Minakata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **67**, 1001 (2009)
- 3) K. N. West, C. Wheeler, J. P. McCarney, K. N. Griffith, D. Bush, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *J. Phys. Chem. A*, **105**, 3947 (2001)
- 4) S. Minakata, I. Sasaki, T. Ide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1309 (2010)
- 5) (a) Y. Gu, F. Shi, Y. Deng, *J. Org. Chem.*, **69**, 391 (2004); (b) W. Yamada, Y. Sugawara, H. M. Cheng, T. Ikeno, T. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2604 (2007); (c) Y. Kayaki, M. Yamamoto, T. Ikariya, *J. Org. Chem.*, **72**, 647 (2007); (d) Y. Kayaki, M. Yamamoto, T. Ikariya, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4194 (2009)
- 6) Y. Takeda, S. Okumura, S. Tone, I. Sasaki, S. Minakata, *Org. Lett.*, **14**, 4874 (2012)

- 7) (a) E. Merino, *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 3835 (2011); (b) F. Hamon, F. Djedaini-Pilard, F. Barbot, C. Len, *Tetrahedron*, **65**, 10105 (2009); (c) L. Hu, X. Cao, L. Shi, F. Qi, Z. Guo, J. Lu, H. Gu, *Org. Lett.*, **13**, 5640 (2011); (d) N. Sakai, K. Fujii, S. Nabeshima, R. Ikeda, T. Konakahara, *Chem. Commun.*, **46**, 3173 (2010)
- 8) (a) A. Grirrane, A. Corma, H. García, *Science*, **322**, 1661 (2008); (b) C. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 6174 (2010)
- 9) Y. Takeda, S. Okumura, S. Minakata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 7804 (2012)
- 10) D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983)
- 11) (a) S. Kanemasa, H. Matsuda, A. Kamimura, T. Kakinami, *Tetrahedron*, **56**, 1057 (2000); (b) V. Kumar, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1457 (2006); (c) A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **12**, 1180 (2010)
- 12) S. Minakata, S. Okumura, T. Nagamachi, Y. Takeda, *Org. Lett.*, **13**, 2966 (2011)
- 13) S. Minakata, Y. Morino, T. Ide, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Chem. Commun.*, **2007**, 3279
- 14) Y. Takeda, S. Enokijima, T. Nagamachi, K. Nakayama, S. Minakata, *Asian J. Org. Chem.*, **2**, 91 (2013)
- 15) S. Minakata, *Acc. Chem. Res.*, **42**, 1172 (2009)
- 16) (a) S. Minakata, Y. Yoneda, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Org. Lett.*, **8**, 967 (2006); (b) J. Hayakawa, M. Kuzuhara, S. Minakata, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 1424 (2010)
- 17) S. Minakata, J. Hayakawa, *Chem. Commun.*, **2011**, 1905
- 18) (a) N. N. Makhova, V. Y. Petukhova, V. V. Kuznetsov, *ARKIVOC*, **2008**, (i), 128; (b) S. Ravindra, C. P. Jesin, A. Shabashini, G. C. Nandi, *Adv. Synth. Catal.*, **363**, 1756 (2021); (c) L. Lykke, K. S. Halskov, B. D. Carlsen, V. X. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 4692 (2013)
- 19) Y. Kiyosu, S. Tanaka, S. Okumura, K. Kiyokawa, S. Minakata, *Synthesis*, **53**, 3101 (2021)
- 20) A. Viso, R. F. de la Pradilla, M. Tortosa, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.*, **111**, PR1-PR42 (2011)
- 21) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 2580 (1998)
- 22) (a) F. Cardona, A. Goti, *Nat. Chem.*, **1**, 269 (2009); (b) S. De Jong, D. G. Nosal, D. J. Wardrop, *Tetrahedron*, **68**, 4067 (2012)
- 23) T. Ando, D. Kano, S. Minakata, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron*, **54**, 13485 (1998)
- 24) S. Minakata, H. Miwa, K. Yamamoto, A. Hirayama, S. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 4112 (2021)
- 25) (a) S. Minakata, Y. Murakami, R. Tsuruoka, S. Kitanaka, M. Komatsu, *Chem. Commun.*, **2008**, 6363; (b) Y. Murakami, Y. Takeda, S. Minakata, *J. Org. Chem.*, **76**, 6277 (2011)
- 26) T. Umeda, S. Minakata, *RSC Adv.*, **11**, 22120 (2021)
- 27) S. Minakata, R. Tsuruoka, T. Nagamachi, M. Komatsu, *Chem. Commun.*, **2008**, 32; (b) R. Tsuruoka, T. Nagamachi, Y. Murakami, M. Komatsu, S. Minakata, *J. Org. Chem.*, **74**, 1691 (2009)
- 28) T. Nagamachi, Y. Takeda, K. Nakayama, S. Minakata, *Chem. Eur. J.*, **18**, 12035 (2012)
- 29) Y. Takeda, J. Hayakawa, K. Yano, S. Minakata, *Chem. Lett.*, **41**, 1672 (2012)

PROFILE



南方聖司 大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻・教授 博士（工学）

〔経歴〕 1993年大阪大学大学院工学研究科応用精密化学専攻博士課程修了（大城芳樹教授）、1993-95年大日本インキ化学工業（現DIC）（株）研究員、1995年大阪大学工学部助手（小松満男教授）、1997年米国カリフォルニア工科大学客員研究員（Erick M. Carreira教授）、2000年同講師、2002年同助教授、2007年同准教授、2010年4月より現職。〔専門〕有機合成化学、複素環化学。〔連絡先〕 e-mail: minakata@chem.eng.osaka-u.ac.jp