超原子価ヨウ素試薬を用いた チオアルキンの合成反応

河村伸太郎

Synthesis of Thioalkynes with Hypervalent Iodine Reagents

Shintaro Kawamura

Hypervalent iodine alkynylating reagents enable electrophilic alkynylation of various nucleophiles. Their unique umpolung reactivity is expedient to access heteroatom-substituted alkynes which have been challenging to synthesize. Alkynylation of thiols with R-EBX is remarkably efficient and practical to provide the corresponding thioalkynes with excellent chemoselectivity. In addition, the reaction mechanism was examined using DFT calculations.

窒素，酸素，硫黄，リン等のヘテロ原子がアルキンに直接結合したヘテロ原子置換アルキンは，アルキン部位が活性化されるため，新規な物理学的または生物学的性質を示すことが期待されている。その合成手法の1つに，アルキニルヨードニウム塩またはエチニルベンゾヨードキソール誘導体(R-EBX)を用いたアルキンへのヘテロ原子の導入手法があり，近年盛んに研究されている¹⁾。本手法では，超原子価ヨウ素によってアルキニル基が「アルキニルカチオン」として作用するため(図1)，従来の求核的なアルキン導入手法では不可能な分子変換が可能となる。特に，R-EBXは熱的に安定で取り扱いが容易であり，しばしばヨードニウム塩よりも高い反応性を示すことから実用性に優れる。

Fig. 1 Hypervalent iodine alkynylating reagent.

近年，Waserらは硫黄置換アルキン(チオアルキン)の合成にR-EBXが有効であることを報告した²⁾。本手法は，遷移金属を必要とせず，従来の手法では達成できなかったチオアルキンの高収率，高反応選択的かつ汎用的な合成を可能にする。本稿では，Waserらの報告を中心に超原子価ヨウ素アルキニル化試薬を活用したチオアルキンの合成手法を紹介したい。

チオアルキンは，古くはアセチリドを用いる求核的なアルキニル化またはハロゲン化アルキニルを用いる求電子的な手法によって合成されてきた^{1a)}。しかし，これらの手法では，強塩基や過酷な反応条件が必要であり，基質汎用性も乏しかった。最近，遷移金属を用いる触媒的なチオールS-アルキニル化手法が続々と開発されお

り³⁾，穏和な条件で目的のチオアルキンを合成することが可能になってきた。しかし，依然として用いることのできる基質は単純なチオール類およびチオ糖に限られていた。一方，Stangらは，ビスアルキニルヨードニウム塩とベンゼンチオラートを反応させることで，遷移金属触媒を用いることなく穏和な条件下で対応するビスチオアルキンが得られることを報告している(スキーム1)⁴⁾。しかし，単純なアルキニルヨードニウム塩とチオールを用いて同様の反応を行った場合，ヨードニウム塩の強い酸化力のためにジスルフィドの形成が優先してしまう問題があった。

Scheme 1 Thioalkyne synthesis with bisiodonium salt.

Waserらは，R-EBX(2a)と適切な塩基を組み合わせることでチオアルキンが高収率，高選択的に得られることを見出した(スキーム2)²⁾。本手法は開放系において室温，5分で完結するため実用性に優れる。また，基質汎用性が極めて高く，単純なチオールに限らずチオ糖や

Scheme 2 Thio-alkyne synthesis with the combination of R-EBX (2) and guanidine bases.

システインを含む約 70 種の基質に対して本手法が適応可能であることが示されている。

さらに、システイン誘導体 **6** のアルキニル化は無保護の L-ヒスチジンおよび L-リシン共存下においても 97% で目的のチオアルキンを与える (スキーム 3)^{2a)}。本反応の優れた官能基選択性は、生体分子の選択的な修飾において有用であることが示唆される。また、得られたチオアルキン **7** は TBAF によってシリル基を除去したのち、CuAAC (Huisgen 環化付加) 反応に適応できることも同時に示されている。

Scheme 3 Competition experiment.

Waser らは、R-EBX (R = TIPS (iPr₃Si) or Me) とベンジルメルカプタンとの反応について DFT 計算を行い、反応機構を考察した (スキーム 4)^{2b)}。その結果、落合らが炭素求核剤とアルキニルヨードニウム塩との反応で提唱していた機構 (pathway a)⁵⁾ とは異なり、ヨウ素上での置換反応、続く還元的脱離を経る機構がエネルギー的に有利であるという結論が得られた (pathway b)。また、Waser らは、Me-EBX を用いた場合においても pathway b の経路が有利であるが、TIPS-EBX に比べそれぞれの経路におけるエネルギー差が小さく、共役付加を経て進行する pathway a も競争して進行していると考えた。pathway b では律速段階は C-S 結合形成であるが、その遷移状態においてアルキン部位の構造は強く歪んでいる。これは、β 炭素が sp² 性を示し、部分電荷を有することを示唆している。特に TIPS-EBX を用いた場合においては、ケイ素の α 効果によってこの遷移状態が安定化されるために、pathway b がより有利になったものと考えられる。

以上、本稿では超原子価ヨウ素試薬の特徴を活かした求電子的なアルキニル化によるチオアルキンの合成手法の一例を紹介した。超原子価ヨウ素試薬の反応性に関す

Scheme 4 Possible reaction mechanism.

る基礎的な理解も深まっており、同手法がますます発展していくと考えられる。今後、これら手法が幅広い分野における物質創製に応用されることが期待される。

文 献

- 1) Selected review: J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 4165 (2012). For recent reports on synthesis of heteroatom-substituted alkynes with R-EBX, see: (b) C. C. Chen, J. Waser, *Org. Lett.*, **17**, 736 (2015); (c) C. C. Chen, J. Waser, *Chem. Commun.*, **50**, 12923 (2014)
- 2) (a) R. Frei, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 9620 (2013); (b) R. Frei, M. Wodrich, D. P. Hari, P.-A. Borin, C. Chauvier, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 16563 (2014)
- 3) Selected papers: (a) Y. Yang, W. Dong, Y. Guo, R. M. Rioux, *Green Chem.*, **15**, 3170 (2013); (b) E. Brachet, J.-D. Brion, M. Alami, S. Messaoudi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 2627 (2013); (c) M. Alami, S. Messaoudi, *Chem. Eur. J.*, **19**, 15276 (2013). See also, (d) L. W. Bieber, M. F. da Silva, P. H. Menezes, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2735 (2004); (e) M. Arisawa, K. Fujimoto, S. Morinaka, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12226 (2005)
- 4) (a) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6437 (1990); (b) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4571 (1991). In addition, Ochiai reported a unique reaction of thioethers with alkynyl iodine salts to provide thioalkynes: (c) M. Ochiai, T. Nagaoka, T. Sueda, J. Yan, D.-W. Chen, K. Miyamoto, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1517 (2003)
- 5) Selected paper: M. Ochiai, M. Kunishima, Y. Nagao, K. Fuji, M. Shiro, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8281 (1986)

(2015 年 5 月 1 日受理)

河村伸太郎 理化学研究所環境資源科学研究センター触媒・融合研究グループ・特別研究員 博士 (工学) [所属] 袖岡幹子
 [経歴] 2012 年京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻博士課程単位認定退学 (指導教官: 中村正治教授), 2013 年同研究科学学位取得, 2012 年理化学研究所 ERATO 袖岡生細胞分子化学プロジェクト研究員, 2014 年より現職。[研究テーマ] 有機合成, 有機金属化学。[連絡先] e-mail: skawamura@riken.jp