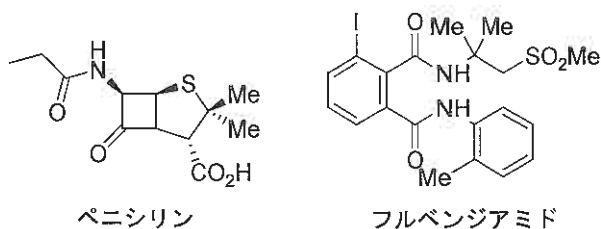


氏名	岩崎 真之
所属機関	岡山大学 異分野基礎科学研究所
研究題目	ラジカル機構を経由する不飽和化合物の高選択的アミノチオ化反応の開発

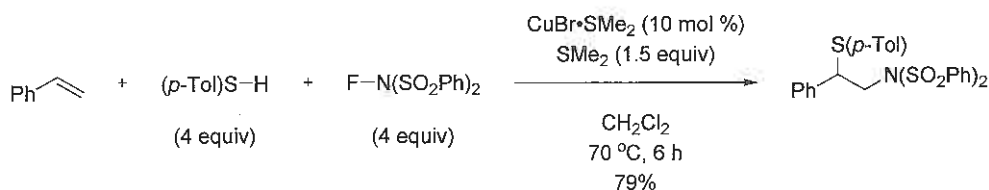
1. 研究の目的

含硫黄アルカロイドは、多様な生物活性を有することが知られており、有機化学のみならず医学・薬学・生物学などさまざまな分野で注目を集めている。例えば、世界初の抗生物質であるペニシリンや強力な殺虫剤として知られるフルベンジアミドのように、われわれの身近で数多く利用されている。しかしながら、その合成には多段階の合成過程が必要であり、最終生成物の全収率は低くなってしまふ。これまでわれわれは、遷移金属触媒を用いたビシナル二官能基化反応について研究をおこなってきた。その研究の過程で、鉄触媒によるアルケンのクロロチオ化反応において、反応がラジカル機構を経由して進行し、目的の付加体を位置および立体選択的に合成できることを見いだした。そこで、このラジカル付加反応を利用することで、アルケンに対して位置選択的に窒素官能基と硫黄官能基を一挙に導入できれば、含硫黄アルカロイドを簡便に合成できると考え、研究をおこなうこととした。詳細に反応条件について検討をおこなった結果、アルケンのアミノチオ化反応が高収率かつ高選択的に進行することを見いだした。



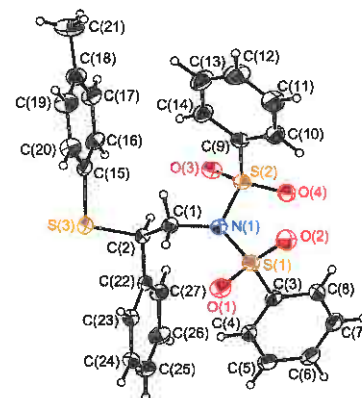
2. 研究の内容(手法、経過、評価など)

反応条件について種々検討をおこなった結果、アミノ化剤として *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) を、硫黄化剤としてチオールを用いることで、アルケンのアミノチオ化反応が位置選択的に進行することがわかった。銅触媒とジメチルスルフィドの存在下、スチレンに対して、*p*-トルエンチオールと NFSI を作用させたところ、望みの付加体を単一の生成物として 79% の収率で得た。



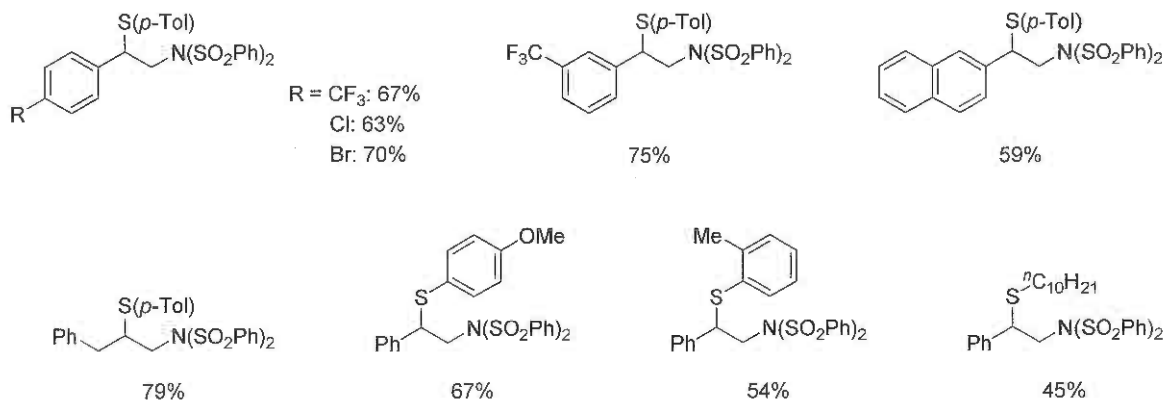
なお、生成物の構造については、X 線結晶構造解析により明らかにした。スチレンの β 位にアミノ基が、 α 位にスルフェニル基が付加していることを確かめることができた。

次に、最適化した反応条件下、基質適用範囲について検討をおこなった。トリフルオロメチル基、クロロ基、ブロモ基など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、対応する付加体をそれぞれ良好な収率で得ることができた。また、2-ビニルナフタレンも本反応に適用可能であった。

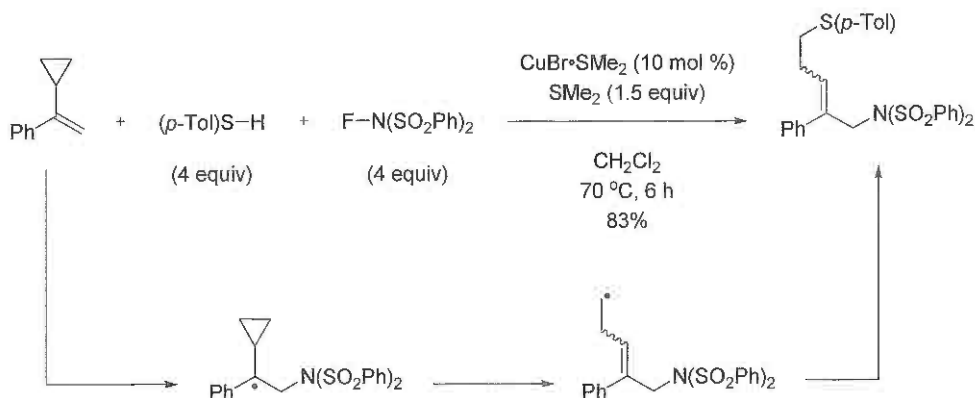


2. 研究の内容(続き)(書ききれない場合には、同一形態のページを追加しても結構です)

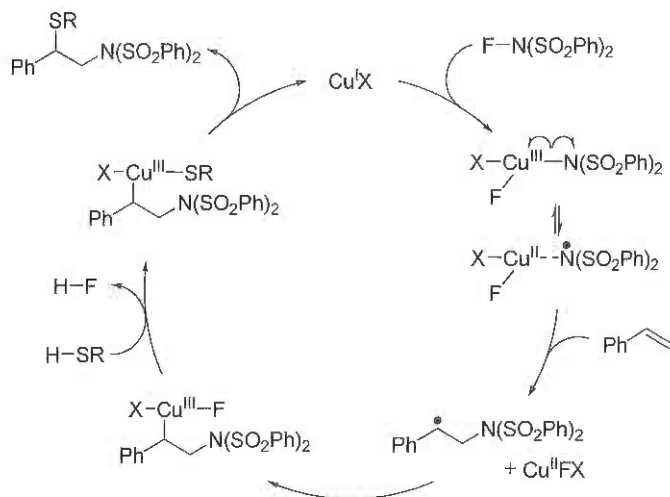
さらに、芳香族アルケンだけでなく脂肪族アルケンを用いた場合にも、目的の付加体を 79% の収率で得ることができた。チオールに関しては、*p*-メトキシベンゼンチオールや立体的に嵩高いチオールを用いた場合にも、目的のアミノチオ化体をそれぞれ良好な収率で得ることができた。また、脂肪族チオールも本反応に適用可能であり、望みの付加体を 45% の収率で得ることができた。



ラジカル機構で反応が進行することを確かめるために、シクロプロピル基の置換したスチレンを用いて反応をおこなった。その結果、シクロプロパン環が環化した生成物を 83% の収率で得た。



以上の結果から、反応は次のような経路で進行していると考えている。まず、NFSI が銅に対して酸化的付加したのち、銅-窒素結合の均一開裂がocこり、窒素中心ラジカルが生じる。次に、生じた窒素中心ラジカルがスチレンに付加することで、安定なベンジルラジカル種が生成する。ここから、銅との再結合が進行し、こちらの銅中間体を生成したのち、チオールとの配位子交換、続く還元的脱離により、目的のアミノチオ化体を与えるとともに、銅の活性種が再生する。



3. 研究の結論、今後の課題

本研究では、銅触媒による *N*-フルオロベンゼンスルホンイミドとチオールを用いたアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応を開発することに成功した。反応は完全な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って同定している。また、本反応は高い基質一般性をもって進行することがわかった。種々の官能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反応が進行し、対応するアミノチオ化体を良好な収率で得ることができた。さらに、反応機構に関する検討から、本反応がラジカル機構を経て進行していることを明らかにした。

しかしながら、現在のところ、本反応に利用できる不飽和化合物はアルケンに限られている。今後、本反応の有用性を証明するために、アルケン以外の不飽和化合物のアミノチオ化反応についても検討する予定である。具体的には、アルキン、共役ジエン、アレンなどを想定している。また、開発したアミノチオ化反応を利用して、生物活性を有する含硫黄アルカロイドの合成についても検討したい。さらに、高選択的ラジカル付加反応を確立することができたため、ラジカル活性種を利用した不飽和化合物のさまざまなビシナル二官能基化反応の開発についても取り組む。

4. 成果の価値(とくに判りやすく書いて下さい)

4. 1. 社会的価値

現在われわれが利用している医薬品のほとんどは、窒素や硫黄のようなヘテロ原子を複数含んだ分子で構成されている。そのため、医薬品開発の分野においては、効率的な窒素および硫黄原子導入反応が望まれてきた。これまでに数多くの分子変換反応が報告されているが、同時に窒素原子と硫黄原子を導入できる反応は詳細に研究されていなかった。本研究が達成されたことで、これまで多段階の合成過程が必要であった医薬品合成を簡略化できる。また、医薬品候補化合物を迅速に提供できるため、創薬研究が効率化されることを期待している。

4. 2. 学術的価値

一般的に、ラジカル反応は、反応性が非常に高いために制御困難であることが知られている。一方、本研究では、反応条件を適切に調整することで、完全な選択性をもったラジカル反応を開発することができた。また、詳細な反応機構の調査から、本反応がラジカル機構で進行していることを明らかにした。本研究で得られた知見は、選択的ラジカル付加反応の基盤となるものである。さらに、本研究は、有機合成化学に新手法を導入しただけでなく、生成物の生物活性物質としての有用性を考慮すると、医薬品化学や天然物化学の分野にも貢献できた。

4. 3. 成果論文(本研究で得られた論文等を年代順に書いて下さい。未発表のものは公表予定を書いて下さい)

原著論文

1. Masayuki Iwasaki, Song Zou, Yuta Sawanaka, Tomoya Fujii, Takaaki Shinozaki, Kiyohiko Nakajima, and Yasushi Nishihara
Copper-Catalyzed Regioselective Aminothioloation of Alkenes with *N*-Fluorobenzenesulfonamide and Thiols to be submitted.

学会発表

1. 岩崎真之
触媒的な炭素-カルコゲン結合生成反応の開発
第2回有機化学シンポジウム, 京都, 2017年2月, 招待講演
2. 澤中祐太, 藤井智也, 篠崎貴旭, 岩崎真之, 中島清彦, 西原康師
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
日本化学会第97春季年会, 1D3-40, 神奈川, 2017年3月
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
銅触媒による *N*-フルオロベンゼンスルホンイミドとチオールを用いたアルケンの位置選択的なアミノチオ化反応
第64回有機金属化学討論会, O2-10, 宮城, 2017年9月