

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13757

研究課題名(和文)ハロゲン化イオン液体の開発と応用

研究課題名(英文)Synthesis and application of halogenated azolium

研究代表者

小林 祐輔 (Kobayashi, Yusuke)

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：90509275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに様々なアゾリウムがイオン液体として利用されてきた。しかし、ハロゲン化されたアゾリウムについては近年まで報告例が少なく、合成法および利用法が発展途上であった。様々なハロゲン化アゾリウムを合成し、その性質や反応性を検討したところ、特にヨウ素化されたアゾリウムがソフトなルイス酸として機能し、他のアゾリウムでは達成できない数種類の反応を促進することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Although various azolium has been reported as ionic liquid, halogenated-azolium has been less explored in terms of both synthetic method and its application. We have synthesized a series of halogenated azolium, and found that iodoazolium functioned as soft Lewis acid to promote several unique reactions.

研究分野：有機化学

キーワード：有機触媒 ハロゲン結合

1. 研究開始当初の背景

これまでに様々なアゾリウムがイオン液体として利用されてきた。しかし、ハロゲン化されたアゾリウムについては近年まで報告例が少なく、合成法および利用法が発展途上であった。

2. 研究の目的

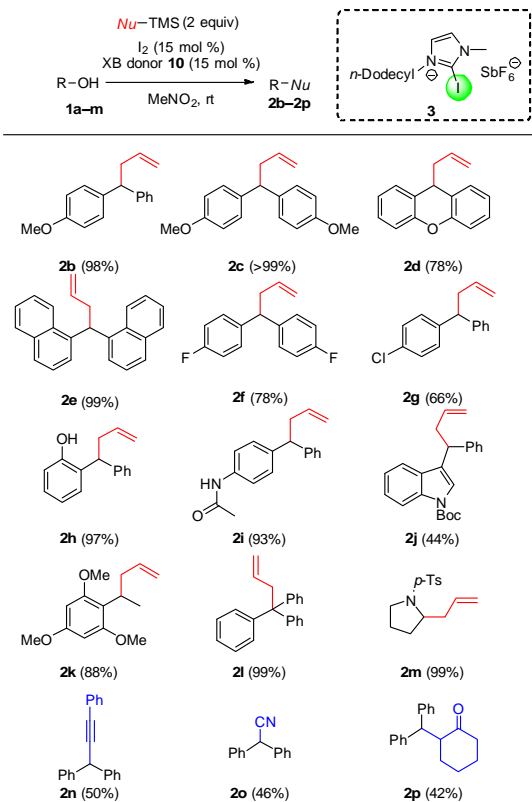
様々なハロゲン化アゾリウムの新たな有機合成への利用法を開発する。

3. 研究の方法

様々なハロゲン化アゾリウムを合成し、その性質や反応性を検討する。

4. 研究成果

(1) ヨードイミダゾリウム塩をルイス酸として用いるアルコールの直截的カップリング反応の開発



なルイス酸として機能し、他のアゾリウムでは達成できない数種類の反応を促進することを見出した。すなわち、触媒量の臭化トリメチルシラン及び種々のヨードイミダゾリウム存在下、アルコールとアリルトリメチルシランとの反応について検討を行った。その結果、対アニオンとして SbF_6^- を有するヨードイミダゾリウム 3 を用いた場合に、所望のカップリング体が収率よく得られることを見出した (Figure 1)。また、反応を応用して医薬品ピモジドの単工程合成を達成した (Figure 2)。

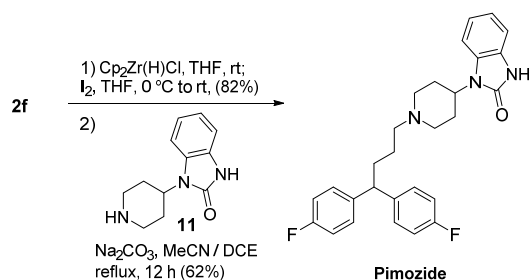


Figure 2. Synthesis of pimozide via direct allylation of an alcohol

(2) ハロゲン結合供与体によるヨードニウムイリドの活性化を利用した触媒反応の開発、次に、ソフトな塩基部位を有する反応剤の活性化を計画し、ヨードニウムイリドに注目した。ヨードニウムイリドは、主にロジウム触媒存在下で金属カルベノイドを形成し、アルケンをシクロプロパン化する試薬として用いられる。しかしながら、その溶解性の低さと易分解性(二量化)から有機合成への利用はあまり行われていないのが現状である。我々は、温和な条件でヨードニウムイリドを活性化すれば、イリドの分解を抑制できると考えた。また、長鎖アルキル基を有するハロゲン結合供与体との相互作用により溶解性の向上が期待できる。実際に、オキシインドールとの反応を触媒量のハロゲン結合供与体とプロトンスポンジ存在下で行ったところ、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 結合形成反応が進行し四級炭素を有する付加体が良好な収率で得

Figure 1. Substrate scope of the coupling reaction of alcohol (isolated yields are indicated).

特にヨウ素化されたアゾリウムがソフト

られた (Figure 3)。カルボニル α 位への分岐型 C3 ユニットの導入は既存の方法論では困難であることが多いため、本法は複雑な分子を構築する際の 1 つの方法論になり得る。

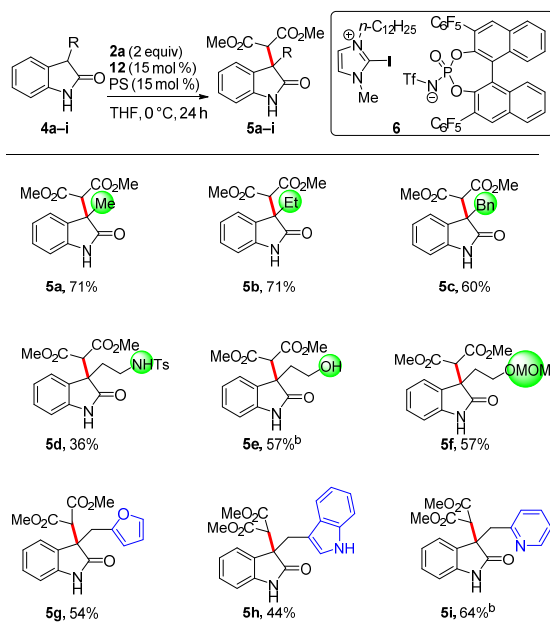


Figure 3: XB donor/base co-catalyzed umpolung C–C bond formation

(3) フルオロアゾリウム塩を酸化剤として用いるアミンの酸化的分子変換法の開発

種々の対アニオンを有するフルオロアゾリウム塩を合成した結果、対アニオンとして SbF_6^- を有するフルオロアゾリウム塩 ($X = \text{SbF}_6^-$) が空气中において安定な塩として得られることがわかった。次に、得られた塩をテトラヒドロイソキノリンに作用させると、期待通りに酸化が進行しイミニウム中間体の生成が $^1\text{H NMR}$ にて観測された。そこで、 TMSCN を加えたところ所望の付加体が良好な収率で得られた。

(4) ハロゲン結合供与体によるチオ尿素の活性化を基盤とする触媒反応の開発

N -グリコシルアミドは様々な生物活性天然物や生理活性ペプチドに見られる重要な化合物群であり、今尚活発にその合成研究が行われている。しかしながら、アミドを用いる直截的な N -グリコシル化反応はアミドの

求核性の乏しさから未だに報告例が少なく、反応条件や用いるルイス酸、脱離基に改善の余地があるのが現状である。我々はハロゲン化アゾリウムとチオ尿素を組み合わせることで、温和な条件での新規触媒的 N -グリコシル化反応を達成した。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

(1) Masato Saito, Yusuke Kobayashi, Seiji Tsuzuki, Yoshiji Takemoto

Electrophilic Activation of Iodonium Ylides via Halogen Bond Boron Catalysis for Cross-enolate Coupling

Angew. Chem. Int. Ed. in press (Selected as *Very Important Paper*).

DOI: 10.1002/anie.201703641

査読有

(2) Masato Saito, Nobuya Tsuji, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto,

Direct Dehydroxylative Coupling Reaction of Alcohols with Organosilanes through Si-X Bond Activation by Halogen Bonding.

Org. Lett. **2015**, *17*, 3000–3003.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01290

査読有

[学会発表] (計 16 件)

(1) 齊藤 真人、小林 祐輔、竹本 佳司、ハロゲン結合相互作用による超原子価ヨウ素の活性化を基盤とする極性転換型炭素–炭素結合形成法の開発、

日本薬学会第 137 年会 (東北大学川内キャンパス、宮城県仙台市)

平成 29 年 3 月 24-27 日.

(2) 中辻 雄哉、李 善姫、小林 祐輔、竹本 佳司、ハロゲン結合供与体を用いたアミドの新規 N -グリコシル化反応の開発、

日本薬学会第 137 年会 (東北大学川内キャンパス、宮城県仙台市)

平成 29 年 3 月 24-27 日.

(3) 齊藤真人、小林祐輔、都築誠二、竹本佳司、

ハロゲン結合相互作用によるヨードニウムイリドの活性化を基盤とした新規炭素炭素結合形成反応の開発、

第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪薬科大学、大阪府高槻市)、

平成 28 年 10 月 15 日

(4) 小林祐輔、中辻雄哉、李善姫、竹本佳司、

ハロゲン結合を用いたアミドの直截的 N-グリコシル化反応の開発、

第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪薬科大学)、

平成 28 年 10 月 15 日

(5) 小林祐輔、中辻雄哉、竹本佳司、

アミドへの新奇糖鎖導入法の開発、第 9 回有機触媒シンポジウム (名古屋大学 E S ホール、愛知県名古屋市千種区)

平成 28 年、12 月 1 - 2 日

(6) 小林祐輔、李善姫、中辻雄哉、竹本佳司、ハロゲン結合を利用したアミドの直截的 N-グリコシル化反応の開発 (poster)、

第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (清水文化会館マリナート、静岡県静岡市)、

平成 28 年 11 月 7-8 日

(7) ○齊藤真人、小林祐輔、都築誠二、竹本佳司、

ハロゲン結合相互作用によるヨードニウムイリドの活性化を基盤とした新規炭素炭素結合形成反応の開発、

第 46 回複素環化学討論会(金沢歌劇座、石川県金沢市)、

平成 28 年 9 月 26 日-28 日

(8) 小林祐輔、李善姫、中辻雄哉、竹本佳司、

ハロゲン結合供与体によるチオ尿素の活性

化を基盤とする触媒反応の開発、

第 19 回ヨウ素学会シンポジウム (千葉大学、千葉県千葉市)、

平成 28 年 9 月 16 日

(9) Yusuke Kobayashi、

‘Development of Unique Reactions Utilizing Halogen Bonding’, The 7th International Collaborative and Cooperative Chemistry Symposium (Beijing, China),

Dec 15-18, 2016 (Invited Lecture).

(10) 小林祐輔、

「ハロゲン結合は有機合成に利用できるのか!？」

第 2 回近畿薬学シンポジウム: 化学系の若い力 (大阪大学大学院薬学研究科沢井ホール、大阪府吹田市)

平成 28 年 6 月 4 日(招待講演)

(11) 小林祐輔、李善姫、竹本佳司、有機分子触媒を用いるアミドの N-グリコシル化反応の開発、

日本薬学会第 136 年会 (パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

平成 28 年 3 月 26-29 日.

(12) 小林祐輔、齊藤真人、大久保仁美、竹本佳司、

ハロゲン化アゾリウム塩の創製と応用、第 45 回複素環化学討論会 (早稲田大学国際会議場、東京都新宿区)

平成 27 年 11 月 19-21 日.

(13) 小林祐輔、堀之内美紗、○齊藤真人、竹本佳司、

ハロゲン結合によるイリドの活性化を利用した四級炭素構築法の開発~、

第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪大谷大学、大阪府富田林市)、

平成 27 年 10 月 17 日.

(14) ○齊藤真人、小林祐輔、竹本佳司、ハロゲン結合によるイリドの活性化を利用した四級炭素構築法の開発、

「有機分子触媒による未来型分子変換」第

6 回公開シンポジウム (大阪科学技術センター 大ホール、大阪)

平成 28 年 1 月 22-23 日.

(1 5) ○ Yusuke Kobayashi, Masato Saito, Shanji Li, and Yoshiji Takemoto,

"The use of halogen bond (XB) donors as organo-Lewis acids in co-catalyst systems to mediate unique synthetic transformations",

The 39th Naito Conference (CHATERAISE Gateaux Kingdom SAPPORO, Hokkaido, Japan), July 6-9, 2015.

(1 6) 小林祐輔、斉藤真人、竹本佳司、有機ルイス酸を用いる触媒反応の開発、第 8 回有機触媒シンポジウム (沖縄県市町村自治会館・自治会館ホール、那覇市)

平成 27 年 5 月 10-11 日

〔 図書 〕 (計 1 件)

Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto, (2016) Bifunctional Guanidines as Hydrogen-Bond Donating Catalysts, In Selig P. (ed), Topics in Heterocyclic Chemistry “Guanidines as Reagents and Catalysts”, pp.1-24. 2015/6/27, Springer Berlin Heidelberg.

〔 産業財産権 〕

出願状況 (計 1 件)

【 発明の名称 】 N - 結合型糖鎖修飾アミド化合物

【 出願番号 】 特願 2017-106570

【 出願日 】 2017/5/30

〔 その他 〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

小林 祐輔 (KOBAYASHI, Yusuke)

京都大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号 : 90509275

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし