

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32503

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14226

研究課題名（和文）不斉ハロゲン結合供与体触媒の創製

研究課題名（英文）Development of Asymmetric Halogen-Bonding-Donor Catalysts

研究代表者

原口 亮介（Haraguchi, Ryosuke）

千葉工業大学・工学部・助教

研究者番号：80781369

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、面不斉フェロセニル基を有する新規光学活性ハロゲン結合供与型触媒の開発研究を行った。面不斉フェロセニル基を有するアルキンとトリアゼンとの酸化的[3+2]環化付加反応と、つづく脱プロトン化的ヨウ素化反応により不斉ヨードトリアゾリウム塩が良好な収率で得られることを見いだした。また、このヨードトリアゾリウム塩がアルデヒドのシリルシアノ化反応における触媒として機能することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヨウ素は日本が産出国世界第2位であり、日本にとって貴重な資源であるにも関わらず、日本発の高付加価値ヨウ素含有材料の開発は十分になされていないのが現状である。本研究では、環境調和性に優れた次世代型ルイス酸触媒として期待される有機ヨウ素触媒について、不斉触媒への展開を目指し、新規キラルヨードトリアゾリウム塩の合成法を開発した。また、合成した有機ヨウ素触媒がアルデヒドのシリルシアノ化や二酸化炭素とエポキシドとの環化付加反応を効率的に促進することを見いだした。

研究成果の概要（英文）：In this work, we synthesized an asymmetric halogen-bonding-donors bearing a chiral ferrocenyl group. The synthetic method is based on [3+2] cycloaddition of a triazene with a planar chiral ferrocenyl alkyne followed by the deprotonative iodination of the triazolium salt. We found that this halogen-bonding-donor work as a catalyst to efficiently promote the cyanosilylation of aldehydes.

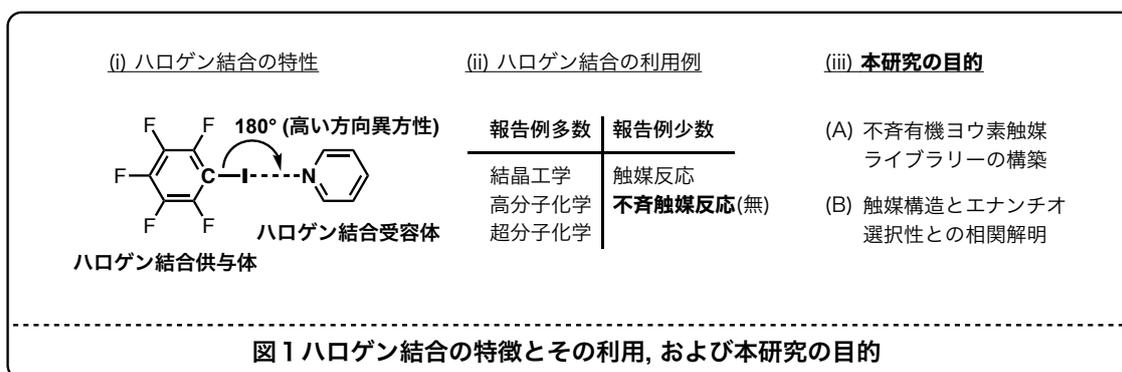
研究分野：有機合成化学

キーワード：ハロゲン結合 ヨウ素 不斉合成 有機分子触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

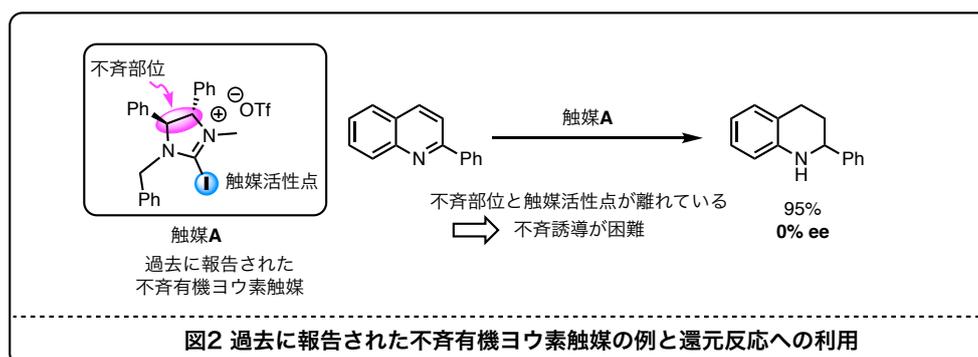
1. 研究開始当初の背景

酵素は水素結合や π - π 相互作用などの非共有結合性相互作用を巧みに利用することで、反応基質を多点で認識し、高効率かつ高選択的に不斉反応を触媒している。この原理を有機低分子に拡張した不斉有機触媒は、自由度の高い分子設計により、多彩な不斉触媒反応を実現しており、酵素にはない高い汎用性を獲得している。また、水素結合や π - π 相互作用などが可能な官能基を含む不斉金属触媒では、これらの「弱い相互作用」が遷移状態の精密制御において決定的な役割を果たしている例も多い。このように、非共有結合性相互作用の積極的な利用に基づき、不斉触媒の多様化および高機能化が近年急速に進展している。



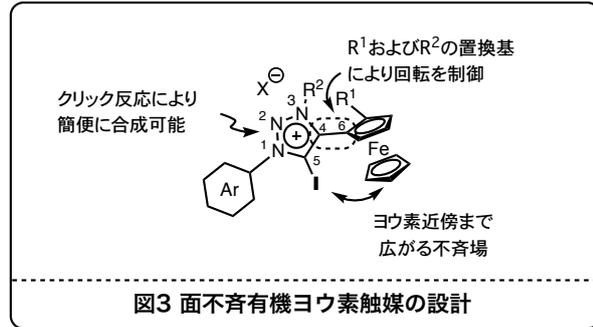
求電子性の高いハロゲン化合物とルイス塩基との間に働くハロゲン結合は、水素結合より方向性の高い非共有結合性相互作用である。この高い方向異方性により、ハロゲン結合は結晶工学などの分野で古くから利用されてきたが、水素結合と同程度の強さを有しながらも、触媒反応へ利用した報告例は少ない(図1)。また、高い方向異方性を有するハロゲン結合は、遷移状態の精密な制御を必要とする不斉触媒反応への展開が極めて有望であり、いくつかの不斉ハロゲン結合供与体が検討され始めているが、高エナンチオ選択的に触媒的不斉合成を達成した例は全くない。現在、適切な分子設計により高い触媒活性とエナンチオ選択性を両立した不斉ハロゲン結合供与体触媒の開発が強く望まれている。

ハロゲン結合を利用する不斉触媒の開発においては、適切な不斉反応場の構築が最重要課題と考えられる。図2には、過去に報告された不斉有機ヨウ素触媒の構造(左)とキノリン類の還元反応(右)への適用例を示している。触媒Aに存在する2つの不斉点は、触媒活性点であるヨウ素原子と空間的に離れた位置にあり、エナンチオ選択性を決定する遷移状態における影響力が小さい。実際、図2右に示す還元反応において、触媒Aは高活性であるが、エナンチオ選択性を全く示さない。これからも示唆されるように、「反応の遷移状態において、ヨウ素原子の近傍に不斉場をいかに構築するか」が本研究課題を解決する核心といえる。



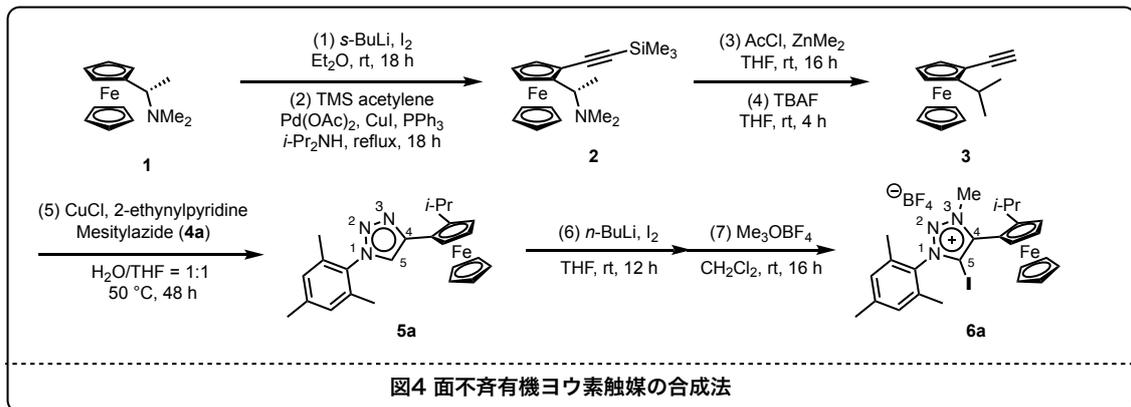
2. 研究の目的

かかる背景のもと本研究では、「ハロゲン結合を利用した不斉触媒反応」を世界に先駆けて実現すべく、面不斉フェロセニル基を有する有機ヨウ素触媒の開発を目指した(図3)。本触媒は、ヨウ素近傍に存在する嵩高い面不斉フェロセニル基により、剛直で巨大な不斉反応場が構築できると考えた。本触媒の不斉触媒能評価には、アルデヒドの不斉シリルシアノ化反応を用いることとした。



3. 研究の方法

面不斉フェロセニル基を有する光学活性有機ヨウ素触媒について、図3に示すスキームにより合成法を検討した。ヨードトリアゾリウム塩の構造は NMR および X 線結晶構造解析を用いた。また、クロロベンズアルデヒドとシリルシアニドにより触媒的シリルシアノ化反応を用いて、触媒活性および立体選択性を評価した。



4. 研究成果

まず、前述した方法により面不斉フェロセニル基を有する光学活性ハロゲン結合供与体の合成法を確立した。さらに、合成したヨードトリアゾリウム塩の単結晶 X 線構造解析を行った結果、触媒設計どおり、ヨウ素近傍に巨大な面不斉フェロセニル基が配置された構造であることを確認した。

次に、面不斉フェロセニル基を有するヨードトリアゾリウム塩の不斉認識能を調べるため、(R)体および(S)体の N-Boc プロリンを用いた ^1H NMR による滴定実験を行った。具体的には、ヨードトリアゾリウム塩の重クロロホルム溶液に対し、(S)体または(R)体の N-Boc プロリンを徐々に加え、その加えた当量に対するヨードトリアゾリウム塩のプロトン(メチル基のプロトン)のケミカルシフトの変化をプロットした。その結果、(S)体よりも(R)体の N-Boc プロリンを加えたときの方が、ヨードトリアゾリウム塩のプロトンのケミカルシフトは大きく変化した。これはヨウ素周りの不斉場が N-Boc プロリンの立体情報を認識し、(R)体とより強くハロゲン結合していることを示唆している。

この結果を受けて、アルデヒドの不斉シリルシアノ化反応を検討した。反応溶媒や温度などを様々変えて反応条件を検討したが、生成物は得られたものの、エナンチオ選択性はほとんど発現しなかった。これは、ハロゲン結合の直線性が高いため、面不斉フェロセニル基により構築

された不斉場が基質のアルデヒドから離れているためではないかと推定される。これがハロゲン結合供与体の不斉触媒化を難しくしている理由であると考えられ、今後は軸不斉ビナフチル骨格を基盤とした二座の不斉ハロゲン結合供与体を合成し、その触媒機能および立体選択性を評価したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 原口亮介, 星野舜, 酒井志徳, 棚澤翔吾, 森田能次, 小松晃之, 福澤信一	4. 巻 54
2. 論文標題 Bulky iodotriazolium tetrafluoroborates as highly active halogen-bonding-donor catalysts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 10320 - 10323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC05309J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 加藤秋真, 鈴木裕子, 鈴木航太, 原口亮介, 福澤信一	4. 巻 83
2. 論文標題 Silver-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Michael Addition and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imino Esters to 3-Methyl-4-nitro-5-styrylisoxazoles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13965 - 13972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 原口亮介, 日下部瑛規, 水谷央, 福澤信一	4. 巻 20
2. 論文標題 Transition-Metal-Free Formylation of Allylzinc Reagents Leading to α -Quaternary Aldehydes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1613 - 1616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b00360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 原口亮介, 棚澤翔吾, 徳永 直也, 福澤信一	4. 巻 2018
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Formylation of Alkenylzinc Reagents with S-(4-Nitrophenyl) Thioformate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1761 - 1764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201701753	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 原口亮介, 星野舜, 山崎達郎, 福澤信一	4. 巻 54
2. 論文標題 Chiral Triazolylidene-Pd-PEPPSI: Synthesis, Characterization, and Application in Asymmetric Suzuki-Miyaura Cross-Coupling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2110 - 2113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7cc09960f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山崎達郎, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 Chiral Ferrocenyl-based Mesoionic 1, 2, 3-Triazolylidene Palladium Complexes
3. 学会等名 22nd International Conference on Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 原口亮介, 鳥田康樹, 劔持智志, 福澤信一
2. 発表標題 Bulky Iodotriazolium Salts as Highly Active Halogen-Bonding-Donor Catalysts
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 鳥田康樹, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 ハロゲン結合供与体によるアルデヒドの触媒的シリルシアノ化反応
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 古屋翔平, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 銅塩を用いたアゾメチンイリドとスルトンの立体選択的1,3-双極子環化付加反応
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 山崎達郎, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 面不斉フェロセンを有するキラルトリアゾリリデンCu錯体触媒の開発
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 鈴木航太, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 銀錯体触媒を用いたグリシンイミノエステルとニトロ酢酸アリルとの立体選択的1,3-双極子環化付加反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 加藤秋真, 古屋翔平, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 銀触媒系でのイミノエステルとスルトンとの立体選択的1,3-双極子環化付加反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 劔持智志, 原口亮介, 福澤信一
2. 発表標題 カルボニル基を有する新規ヨードトリアゾリウム塩の合成法の開発と触媒機能評価
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 原口亮介, 鳥田康樹, 劔持智志, 福澤信一
2. 発表標題 二点活性化型ハロゲン結合供与型触媒によるアルデヒドのシリルシアノ化反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 原口亮介, 劔持智志, 早川峻輔, 秋元丈志, 阿保隼人, 鳥田康樹, 福澤信一
2. 発表標題 カルボニル基を有する新規ヨードトリアゾリウム塩の合成法開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 鳥田康樹, 原口亮介, 金本 和也, 福澤信一
2. 発表標題 二点活性化型ハロゲン結合供与体による単純アルデヒドの触媒的シリルシアノ化反応
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 早川峻輔, 原口亮介
2. 発表標題 Late-Stageアミド化法に基づくハロゲン結合供与体の構造多様化
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考