

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05495

研究課題名(和文) 不斉誘導型ジアステレオ選択的な脱水型求核置換反応の開発

研究課題名(英文) Development of chiral inductive diastereoselective dehydrative nucleophilic substitutions of diastereomixtures of diarylmethanols catalyzed by Lewis acids

研究代表者

中田 健也 (NAKATA, Kenya)

島根大学・学術研究院環境システム科学系・准教授

研究者番号：00434019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、ルイス酸触媒を用いた、アルコールを基質とする脱水型求核置換反応を基盤とし、新奇化合物の供給法の確立を目的として、従来全く試みられていない求核剤の適用を試みた。検討の結果、ベンジルアルコール類のスルファミド化反応を新たに開発した。次いで、キレート性の不斉補助基を導入したアルコールを基質として、異なるルイス酸触媒を用いたジアステレオ二方向性型のスルファミド化反応の確立に成功した。さらに、この反応は用いるルイス酸触媒の当量により、ジアステレオ選択性が逆転する興味深い現象が観察された。以上、求核剤の拡張を果たすとともに、その不斉反応への拡張を果たし、新しい物質変換反応を創出することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉補助基による立体化学の制御法は、光学活性化合物を効率的に与える信頼性のある手法として知られており、現在までに多くの反応が報告されている。しかし、アルコールの直接的な脱水型求核置換反応と不斉補助基を組み合わせた反応は、全く試みられていない研究領域である。従来報告例のない反応を新たに開発し、その反応機構を解明していくことは、今後の反応設計の指針となり、当該領域の発展に大きく寄与すると考えられ、我々がその役割を果たしていくつもりである。

研究成果の概要(英文)：We have attempted to apply a variety of nucleophiles to the Lewis acid-catalyzed dehydration-type nucleophilic substitution reaction of alcohols as substrates, in order to establish a new method for supplying novel compounds. As a results, we have developed a Lewis acid-catalyzed sulfamidation of benzylic alcohols using nucleophilic substitution reactions. Next, we have successfully established diastereodivergent sulfamidation of diastereomixtures of alcohols with chiral auxiliary using different Lewis acid catalysts. Furthermore, an interesting phenomenon was observed in which the diastereoselectivity of the reaction was reversed depending on the equivalent amount of Lewis acid catalyst used. In conclusion, we have extended the Lewis acid catalyzed nucleophilic reactions of alcohols to asymmetric versions and succeeded in creating new transformation reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：求核置換反応 カルボカチオン ルイス酸 ジアステレオ選択性 不斉補助基 合成手法

## 1. 研究開始当初の背景

ルイス酸および Brønsted 酸触媒を用いた、アルコールを基質とする直接的な脱水型求核置換反応は、反応性の乏しい水酸基を脱離基に変換することなく利用し、さらに原理的には水のみが副生されるため、原子効率に優れた環境調和性の高い手法となりうる。そのため近年、有用な結合形成反応の一つとして広く注目されており、特徴的な手法が数多く見出されるに至っている。しかし、これまでに報告されている反応は、カルボカチオン中間体を經由した  $S_N1$  形式で進行するため、不斉反応への拡張は困難な問題として残されている。数例のジアステレオ選択的な脱水型求核置換反応の報告はなされているが、その大部分は基質制御による反応である。また、類似した反応として、キノンメチドを活用した触媒的エナンチオ選択的な手法も数多く知られているが、この場合は、電子供与性基を有する基質にしばしば限定される。

このような背景のもと、最近応募者は、ルイス酸触媒を用いた、不斉補助基を導入したアルコールを基質として、種々の求核剤との脱水型求核置換反応によるジアステレオ選択的なカップリング反応の開発に成功した。検討の中で、用いる求核剤の種類、およびその当量によって、生成物のジアステレオ選択性が逆転する特異な反応形式を見出した。

## 2. 研究の目的

応募者が見出した不斉誘導型ジアステレオ選択的なカップリング反応において、用いる求核剤の種類によっては、予期せぬ反応形式で進行することが判明した。作業仮説の段階では、このような反応設計は極めて困難であり、更なるデータの積み重ねが重要であることがわかる。

そこで本研究では、これら一連の反応を明らかにすることを目的として、その他の求核剤の適用を試みる。また、不斉補助基のエチレングリコール部位は優れたキレート効果を有していることが考えられることから、得られる生成物をキラル配位子および不斉触媒へと応用することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 求核剤の拡張

ルイス酸および Brønsted 酸触媒の存在下で、アルコールを基質とする脱水型求核置換反応は多数報告されており、様々な反応剤が用いられている。しかし、不斉補助基を導入したジアリールメタノールへの適用は難しい場合が少なくない。そこで先ず、求核剤の拡張を目的として、反応条件の最適化を図る。

### (2) 特異な反応機構の解明

異なるルイス酸を用いることで、異なる生成物を与える反応は知られているが、用いるルイス酸の当量に応じて、生成比が変化していく現象は、極めて稀である。そこで、本反応の機構を明らかにすることを目的とする。

### (3) 特異な反応様式の探索

これまでの検討では、求核剤にスルホンアミドを用いた場合のみ、不斉誘導型ジアステレオ二方向性型の反応が進行することがわかっている。その他に特異な反応様式を起こす求核剤について調査する。

### (4) 生成物の不斉補助基を活用した触媒合成

不斉補助基は、キラル中心を含んだエチレングリコール骨格を有していることから、種々のメタル種とのキレーションを形成することが予想される。そこで、得られる生成物を基にして、キラル配位子を設計して、キラルなルイス酸触媒を合成する。

## 4. 研究成果

(1) S と N の両性求核剤として知られるテトラゾール-5-チオールを求核剤として、塩化鉄触媒下での、ベンジルアルコール類との化学二方向性型の脱水型求核置換反応の開発に成功した。中間体のカルボカチオンの安定性により反応条件を調整することで、広範な基質に対して本反応が適用可能であることがわかった。さらに、反応機構を明らかとするために、コントロール実験を実施したところ、速度論的支配により S-求核生成物が与えられ、熱力学的支配である N-求核生成物に転移することを明らかとした。

(2) これまでに報告例のないスルファミドを求核剤として適用することに成功し、ルイス酸触媒の存在下で、ベンジルアルコール類のスルファミド化反応を新たに見出した。得られたスルファミド骨格は容易にアミンに変換することができた。これまでに多くのスルファミド化反応が見出されているが、本手法は、従来法のいずれとも異なる新しい合成手法を提示するものである。

(3) 次いで、キレート性の不斉補助基を導入したアルコールを基質として、異なるルイス酸触媒を用いたジアステレオ二方向性型のスルファミド化反応の確立に成功した。さらに、この反応は用いるルイス酸触媒の当量により、ジアステレオ選択性が逆転する興味深い現象が観察された。また、本反応を活用して有機分子触媒として利用が考えられる、キラルなスルファミドの創出を果たした。

(4) 最終年度において、ここまでに確立した新規合成手法の実用性を実証することを目的として、より広範な基質の適用を試みた。検討の結果、ルイス酸触媒を用いた、不斉補助基を導入したアルコールを基質として、ヒドロキノン、ベンゾフラン、N-ヒドロキシアミンおよびスルファミン酸エステルを求核剤とした脱水型求核置換反応によるジアステレオテレオ選択的なカップリング反応の開発に成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oda Ryoga, Yamamoto Hiroshi, Nakata Kenya	4. 巻 10
2. 論文標題 FeCl <sub>3</sub> Catalyzed Diastereodivergent Sulfamidation of Diarylmethanol Diastereomixtures Bearing a Chiral Auxiliary Dependent on Catalyst Loading	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3266 ~ 3270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202100605	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 Suzuki Takeshi, Iwakura Manaya, Nakata Kenya	4. 巻 6
2. 論文標題 Highly Efficient Silylative Kinetic Resolution of Racemic 2-Alkyl-1-indanols Catalyzed by Chiral Guanidine <i>trans</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 11261 ~ 11264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.202103341	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 Oda Ryoga, Nakata Kenya	4. 巻 9
2. 論文標題 Chemodivergent Dehydrative Nucleophilic Substitutions of Diarylmethanols with 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol Catalyzed by FeCl <sub>3</sub>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1234 ~ 1242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000301	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 Oda Ryoga, Nakata Kenya	4. 巻 2021
2. 論文標題 Lewis Acid Catalyzed Nucleophilic Substitutions of Benzylic Alcohols with Sulfamides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 295 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001320	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 Sawada Erika, Nakata Kenya	4. 巻 50
2. 論文標題 Chiral Guanidine Catalyzed Acylative Kinetic Resolution of Racemic 2-Bromo-1-arylethanol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 371 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200786	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 Kanako Miyazaki, Kenya Nakata	4. 巻 87
2. 論文標題 Two-Step Kinetic Resolution of Racemic Secondary Benzylic Alcohols Using the Combination of Enantioselective Silylation and Acylation: One-Pot Procedure Catalyzed by Chiral Guanidine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10509 ~ 10515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01129	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 Manaya Iwakura, Takahisa Ikeue, Kenya Nakata	4. 巻 7
2. 論文標題 Design and Synthesis of Axial-Chirality-Containing Guanidine Catalysts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 e202202511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.202202511	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 金子丈臣、中田健也
2. 発表標題 ルイス酸触媒を用いた不斉補助基を導入したジアリアルメタノールとスルファミン酸エステル求核剤とのジアステレオ収束的な反応の開発
3. 学会等名 2021年日本化学会中国四国大会、高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩倉愛弥、鈴木健史、中田健也
2. 発表標題 不斉シリル化反応によるラセミ2-アルキル-1-インダノール類の速度論的光学分割法の開発
3. 学会等名 2021年日本化学会中国四国大会、高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田瞭我、中田健也
2. 発表標題 ルイス酸触媒を用いた化学二方向性選択的な脱水型求核置換反応
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国大会島根大会、島根大学
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中田健也
2. 発表標題 キラルなグアニジン触媒を用いた不斉シリル化反応による速度論的光学分割法の着想から展開
3. 学会等名 第36回若手化学者のための化学道場(in 岡山)岡山大学(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村凧沙・中田健也
2. 発表標題 酸化的C-H活性化を伴った不斉補助基制御によるジアステレオ選択的なジアリールメタンのアミド化反応の開発
3. 学会等名 第36回若手化学者のための化学道場(in 岡山)岡山大学
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎佳菜子・中田健也
2. 発表標題 キラルなグアニジン触媒を用いた不斉シリル化および不斉アシル化による二段階ワンポット速度論的光学分割の開発
3. 学会等名 第36回若手化学者のための化学道場(in 岡山)岡山大学
4. 発表年 2022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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関