

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011 ~ 2012

課題番号：23750110

研究課題名（和文）

キラルトリアゾリウムカチオンの機能追及と触媒的不斉合成への応用

研究課題名（英文） Development of Chiral 1,2,3-Triazolium Salts and Its Application for Catalytic Asymmetric Reactions

研究代表者

大松 亨介 (OHMATSU KOHSUKE)

名古屋大学・工学研究科・助教

研究者番号：00508997

研究成果の概要（和文）：代表者らが独自に開発した光学活性 1,2,3-トリアゾリウムイオンのさらなる機能追及と触媒的不斉合成への応用に取り組んだ。開発したトリアゾリウムイオンは、静電的相互作用および水素結合に起因する高いアニオン認識能と、幅広い構造多様性を有している。本研究では、従来のオニウムイオンにはない、トリアゾリウム固有の性質の活用を基軸とし、 α -シアノ- α -スルホニルカルボアニオンを求核剤とする不斉 Mannich 型反応、及び、シリケートを介したアジリジンのエナンチオ選択的ハロゲン化反応の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：Highly enantioselective chloride and bromide ring openings of meso aziridines with trimethylsilyl halides have been successfully developed by utilizing chiral 1,2,3-triazolium chlorides. The potential utility of the asymmetric halide ring-opening strategy has also been demonstrated by its application to the kinetic resolution of racemic, terminal aziridines. These catalytic asymmetric nucleophilic halogenations based on the use of trimethylsilyl halides rely on the ability of the appropriately modified, chiral 1,2,3-triazolium chloride to generate the requisite halosilicates and extend precise stereocontrol over the halide ion transfer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機分子触媒・イオン対・オニウム塩・1,2,3-トリアゾール・不斉合成

1. 研究開始当初の背景

生理活性物質や医薬品の中にはキラルな化合物が遍在しており、その効率的合成を可能にする不斉触媒の開発は、現代有機化学における重要な研究課題のひとつであり、同時に、日本が世界をリードしている領域である。なかでも、不斉触媒の代表格であるキラル金属錯体の開発と応用は、まさに日本のお家芸であり、分野における圧倒的な存在感を示し、多大な貢献を成し遂げてきた。

一方、生体・金属に次ぐ第三の均一系触媒である有機分子触媒は、産・学会から大きな注目を集めており、近年爆発的な進歩を続け

ている。これまでに優れた研究開発が国内から多数報告されているが、分野のさらなる発展を牽引し、世界をリードし続けるためには、今後もより多様な分子の合成を軸に、優れた機能を発現し得る触媒の創製と実用的不斉合成反応の開発を追求しなければならない。

そのような背景のもと、代表者らは、高い立体制御能の発現が期待でき、安価な原料から簡便に合成可能で、かつ、幅広い構造多様性を有し、様々な反応基質に柔軟に対応し得る新規触媒の創製という指針で研究に取り組み、光学活性 1,2,3-トリアゾリウムカチオンの開発とオキシインドールの高立体選択

的アルキル化反応の実現に成功していた。

2. 研究の目的

トリアゾリウムイオンの最大の特徴は、静電引力と二つの水素結合（アゾール環の C(5)-H とアミドの N-H）によってアニオンを精密に認識できる点である。二つの水素結合の存在は、X 線回折および NMR によって明らかにしており、同時に、水素結合が高立体選択性を実現する上で不可欠な要素であることを示す結果も得ていた。さらに、 α -アミノ酸を出発原料としてクリックケミストリーなどの簡便な手法で効率的に合成可能であり、入手容易な試薬との組合せで幅広い構造多様性が獲得できる点も大きな魅力である。

本研究では、1,2,3-トリアゾリウムイオンのさらなる構造修飾を軸に、高機能性不斉触媒の創製と応用に取り組み、多彩な実用的不斉合成反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

触媒の分子修飾は、カチオン中心であるアゾール環の電荷密度および水素結合供与能と反応性・選択性との相関理解に基づいて展開した。従来のオニウム塩触媒の研究では、カチオンの構造とアニオンの反応性との関係についての理解はほとんど進んでおらず、反応性向上のための触媒設計指針が皆無なのが現状であった。これは、テトラアルキルアンモニウム塩などの既存の多くの触媒の場合、カチオン中心の電子状態を調節することができず、カチオンの電荷密度とアニオンの反応性との系統的な評価が困難であったことが原因のひとつである。トリアゾリウムイオンの場合、N(3)および C(4)上の置換基によりカチオン中心であるアゾール環の電荷密度を容易に調整できる。また、アゾリウム部位の C(5)-H の酸性度も置換基に応じて変化し、酸性官能基の水素結合供与能もアルコールやアミドなどの選択に応じて自在に設定可能である。本研究ではまずこの特長に光を当て、カチオンの電荷密度と水素結合供与能、すなわちアニオンとの鍵相互作用である静電引力および水素結合の強弱と、触媒活性・立体制御能の相関についての理解を目指した。その上で、アニオン近傍に位置する置換基および、分子全体の三次元構造を決定づける置換基の変更・修飾により、標的とする結合形成反応を高効率・高立体選択的に進行させるための分子構造を探索した。

触媒ライブラリーの構築が進んだ段階で、トリアゾリウム塩の機能を活かした新規不斉合成反応の開発に着手した。具体的には、 α -シアノスルホン求核剤とする不斉 Mannich 型反応の実現に挑んだ。 α -シアノスルホンはシアノ基とスルホニル基という有

機合成化学的に重要な二つの官能基を備え、相当するカルボアニオンはシアノ基及びスルホニル基の誘起効果により安定化を受けることが知られていた。そのアニオンは、共鳴効果の影響を強く受けるエノラートとは異なる構造化学的特徴を有する「非エノラート型カルボアニオン」であり、 α -炭素上の非共有電子対と二つの S=O 結合がゴーシュ配座をとる傾向にあるため、炭素上に異なる二つの置換基が存在する場合にはスルホニルカルボアニオンは面不斉を持つキラルなアニオンとなる。そのため、スルホニルカルボアニオンの反応では、エノラートの場合とは異なる作用機序で不斉が発現すると考えられた。

同時並行で展開させた研究として、安価でありふれているにも関わらず、精密有機合成では利用されてこなかった塩化物または臭化物イオンを求核剤とする触媒的不斉炭素-ハロゲン結合生成反応の開発にも取り組んだ。しかし、ハロゲン化物イオンそのものを利用・制御して目的の反応を実現するのは困難であったため、ハロゲン化物イオンとケイ素化合物から生じる高配位シリケートを鍵活性種として活用した。

高配位ケイ素化合物では、s 性の低下に伴い中心ケイ素のルイス酸性性が向上するとともに、ケイ素上の置換基の求核力が増大することが知られている。このようなユニークな性質を利用することで、シリルエノールエーテルやアリルシランなどの様々なアニオン等価体を用いた不斉合成が可能になる。同様にシリルハライドを用いることで、一般的に利用困難なハロゲン化物イオンを求核剤とする不斉反応の実現が期待できたが、その成功例は極めて高い反応性を有するテトラクロシランを用いたメソエポキシドの非対称化反応に限られていた。

そこで、トリアゾリウムイオンが、塩化物イオンなどの各種アニオンと二つの水素結合を介して相互作用し、構造の定まった有機イオン対を形成するという知見のもと、シリルハライドと光学活性トリアゾリウム塩を組み合わせた求核的不斉ハロゲン化反応の開発を試みた。

具体的には、取り扱い容易なトリメチルシリルハライドを求核剤とするアジリジンのエナンチオ選択的ハロゲン化反応の実現を目指した。シリルクロリドとアジリジンの反応は、フッ化物イオン等のルイス塩基性アニオンを用いることで効率的に進行することが報告されているが、立体制御を実現した例はなく、また、その反応機構に関する研究もなされていなかった。一般に、シリル化合物を求核剤とするオニウム塩触媒反応では、二通りの反応機構が支持されている。一つは、オニウム塩がもつ塩基性アニオンがシリル

化合物の中心ケイ素を攻撃し、イオン交換を経て反応活性なイオン対を与える機構である。もう一つは、塩基性アニオンの相互作用により高配位シリケートが生じ、これが活性種として作用するというものである。前者の機構で反応が進行する場合、アジリジンの塩素化はオニウムクロリド単独でも進行すると予想される。本研究ではこの点に着目し、各種比較実験及び分光学的手法により、シリケートアニオンが真の活性種として機能しているという結論を得た。

4. 研究成果

光学活性 1,2,3-トリアゾリウムイオンの高いアニオン認識能、立体制御能、幅広い構造多様性を十分に活かすことで、 α -シアノスルホンの不斉 Mannich 型反応の開発を達成した。具体的には、触媒構造に加えて反応条件の最適化を行い、高効率かつ高エナンチオ選択的に目的の Mannich 付加体を得ることに成功した。

しかしこの反応では、シアノスルホンに由来する不斉炭素の立体制御は十分ではなかった。そこで、反応基質や触媒構造の更なる最適化により、新たに α -シアノスルホンの不斉アルキル化反応の開発に取り組んだ。その結果、トリアゾリウムイオンの構造と反応条件を種々検討することで、 α -シアノ- α -スルホニルカルボアニオンの立体制御を可能とし、高収率かつ良好なエナンチオ選択性で反応を進行させ得ることを明らかにした。

また、対イオンとして塩化物イオンを持つアゾリウム塩がトリアルキルシリルクロリドの活性化に効果的であることを見出し、塩化物イオンによるアジリジンの不斉開環反応の立体制御へと結実させた。本触媒システムは、連続した二つのキラル炭素を備えた β -ハロアミン類の合成手法として有用であることに加え、速度論的光学分割によりキラルな三置換アジリジンを得るための類例のないプロセスでもある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① 大松亨介、濱嶋優太、大井貴史
Catalytic Asymmetric Ring Openings of Meso and Terminal Aziridines with Halides Mediated by Chiral 1,2,3-Triazolium Silicates
J. Am. Chem. Soc. 査読有 Vol. 134, **2012**, pp.8794-8797.
DOI: 10.1021/ja3028668
- ② 大松亨介、後藤彩乃、大井貴史
Catalytic asymmetric Mannich-type

reactions of α -cyano α -sulfonyl carbanions
Chem. Commun. 査読有 Vol. 48, **2012**, pp.7913-7915.

DOI: 10.1039/C2CC32398B

- ③ 大松亨介、清川真梨、大井貴史
Chiral 1,2,3-Triazoliums as New Cationic Organic Catalysts with Anion-Recognition Ability: Application to Asymmetric Alkylation of Oxindoles
J. Am. Chem. Soc. 査読有 Vol. 133, **2011**, pp.1307-1309.
DOI: 10.1021/ja1102844

[学会発表] (計 11 件)

- ① 安藤祐一郎、大松亨介、大井貴史
ラセミ体の 2,2-二置換アジリジンの開環反応による触媒的二連続 不斉四級炭素構築
日本化学会第 93 春季年会 (滋賀) 2013 年 3 月 22-25 日
- ② 後藤彩乃、大松亨介、大井貴史
光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒とする α -シアノスルホンの不斉アルキル化反応
日本化学会第 93 春季年会 (滋賀) 2013 年 3 月 22-25 日
- ③ 袴田祐介、大松亨介、大井貴史
ラセミ体の第二級ハライドを用いたオキシインドールの不斉アルキル化反応
日本化学会第 93 春季年会 (滋賀) 2013 年 3 月 22-25 日
- ④ 後藤彩乃、大松亨介、大井貴史
1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒とする α -シアノスルホンの不斉 Mannich 型反応
第 43 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (名古屋) 2012 年 11 月 10-11 日
- ⑤ 大松亨介
光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩の創製と触媒的不斉合成への応用
有機分子触媒による未来型分子変換 第 1 回有機分子触媒 若手セミナー (那須) 2012 年 9 月 8-9 日
- ⑥ 濱嶋優太、大松亨介、大井貴史
1,2,3-トリアゾリウムシリケートを介するアジリジンの触媒的不斉ハロゲン化反応
日本化学会第 92 春季年会 (横浜) 2012 年 3 月 25-28 日
- ⑦ 濱嶋優太、大松亨介、大井貴史
1,2,3-トリアゾリウムシリケートを介するアジリジンの触媒的不斉ハロゲン化反応
日本化学会第 92 春季年会 (横浜) 2012 年 3 月 25-28 日
- ⑧ 後藤彩乃、大松亨介、大井貴史
1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒とする α -シアノスルホンの不斉 Mannich 型反応

日本化学会第 92 春季年会 (横浜) 2012
年 3 月 25-28 日

- ⑨ 大松亨介
Chiral 1,2,3-Triazolium Salts for Catalytic
Asymmetric Reactions
*The 1st Nagoya Symposium on Green
Synthesis & Catalysis*, (Nagoya) March 13
2012.
- ⑩ 濱嶋優太、大松亨介、大井貴史
キラルトリアゾリウム塩を触媒とするメ
ソアジリジンの不斉塩素化反応
第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋
季大会 (長野) 2011 年 11 月 5-6 日
- ⑪ 濱嶋優太、大松亨介、大井貴史
キラルトリアゾリウム塩を触媒とするメ
ソアジリジンの不斉塩素化反応
名古屋大学 G-COE プログラム 第 5 回物
質科学フロンティアセミナー (名古屋)
2011 年 10 月 21-22 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.apchem.nagoya-u.ac.jp/06-II-3/ooiken/Home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大松 亨介 (OHMATSU KOHSUKE)
名古屋大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号: 00508997

(2) 研究分担者

研究分担者なし

(3) 連携研究者

研究連携者なし