

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：34504

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20545

研究課題名（和文）不斉合成を志向した第4級アンモニウム塩の構造修飾

研究課題名（英文）Structure modification of quaternary ammonium salts toward enantioselective synthesis

研究代表者

榊原 陽太（Sakakibara, Yota）

関西学院大学・理学部・助教

研究者番号：60963220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：第4級アンモニウム塩は界面活性剤をはじめとする様々な有用物質に含まれている重要な構造である。しかし、その合成法は古くから用いられている求核置換反応に依存しているのが現状であり、未だに合成困難な構造が多く存在している。この課題を解決するために、本研究ではアンモニウム塩の構造修飾という新たなアプローチの確立を目指した。その結果、これまでに合成法が存在しなかった置換基が導入されたアルケニルアンモニウム塩の合成法を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、アンモニウム塩の構造修飾という新たな合成アプローチを実証したことにある。このアプローチにより、これまでは合成困難で世の中に存在しなかった第4級アンモニウム塩を多数合成することができるようになった。また、アンモニウム塩は身の回りの多くの有用物質に含まれる構造であるため、本研究で実証した概念は医薬品や材料科学などの分野にも新たな選択肢を与えるものである。

研究成果の概要（英文）：Quaternary ammonium salts are important structures found in various useful materials, including surfactants. However, their synthesis relies on the traditional nucleophilic substitution reaction, and many structurally challenging compounds remain difficult to synthesize. To address this challenge, this study aimed to establish a new approach to structural modification of ammonium salts. As a result, a synthetic method for substituted alkenyl ammonium salts, which had not previously been synthesized, was successfully developed.

研究分野：有機合成化学

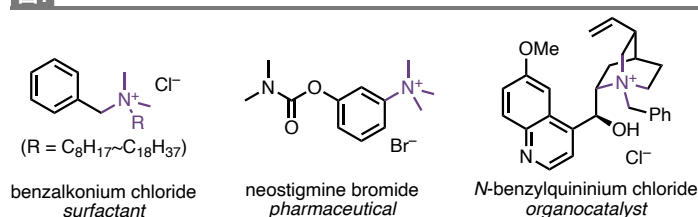
キーワード：アンモニウム塩 ラジカル反応

1. 研究開始当初の背景

窒素原子上に正電荷を有する第4級アンモニウム骨格は、その特異な電氣的・構造的な特徴から有機分子触媒や医薬品、イオン液体、界面活性剤など多くの有用分子の鍵骨格となっている(図1)。実際に第4級アンモニウム塩は、その生産量が年間 500,000 トン

を超えており、創薬分野から材料科学分野にまで多岐に渡り利用されている。しかしながら、有機合成の観点から見ると、構築可能な第4級アンモニウム塩の構造は驚くほど少ない。これは第4級アンモニウム塩の合成法が非常に限られていることに起因する。第4級アンモニウム塩の主な合成法としては、第3級アミンとハロゲン化アルキルを用いる求核置換反応が知られているが、本合成法では脱離反応が併発するため立体障害の小さいアルキル基しか導入できない¹。近年では、アリールジアゾニウム塩を始めとする求電子的なアリール化剤を用いることでアリール基の導入が達成されているが、依然として「最終段階で第3級アミンと求電子剤を反応させ第4級アンモニウム骨格を構築する」という合成法に依存していた²。

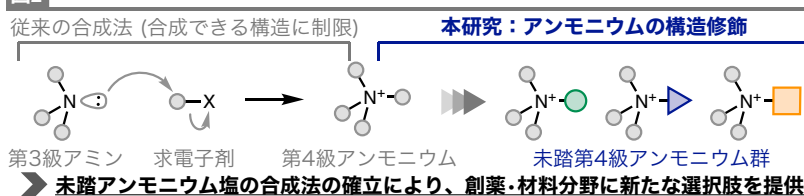
図1



2. 研究の目的

本研究では「第4級アンモニウム塩の構造修飾」といった新たな合成アプローチのもと、従来法では合成困難であった新規アンモニウム塩の合成手法の確立を目的とする(図2)。

図2



3. 研究の方法

第4級アンモニウム塩の構造修飾というアプローチを実証するために、はじめにアルケニルアンモニウム塩に着目した。アルケニルアンモニウム塩とはアンモニオ基に直接アルケニル基が結合した化合物であり、最も単純な構造をもつトリメチルビニルアンモニウム塩 **1** はノイリンと呼ばれ生体分子にも含まれることが知られている。しかし、この構造は対応するエナミンと求電子剤の求核置換反応が窒素原子上で進行しないことから合成が難しく、アルケン部位に置換基が導入されたアルケニルアンモニウム塩の合成例はほとんど知られていなかった(図3)。そこで本研究ではトリメチルビニルアンモニウム塩 **1** から二段階で合成できる α -ブロモアルケニルアンモニウム塩 **2** を原料とし、遷移金属触媒や光触媒を利用した反応を開発することで、アルケン部位に置換基が導入されたアルケニルアンモニウム塩の合成を行った(図4)。

図3

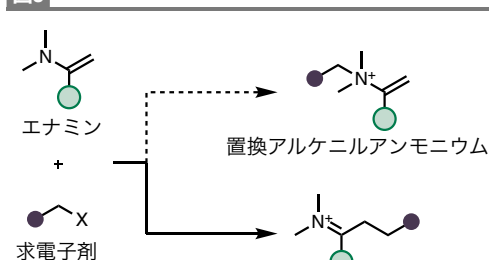
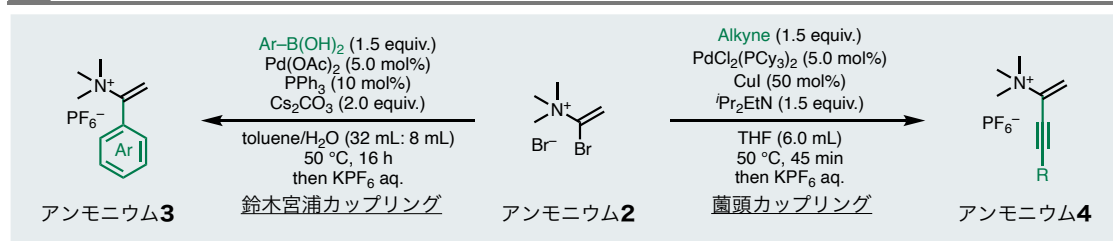


図4

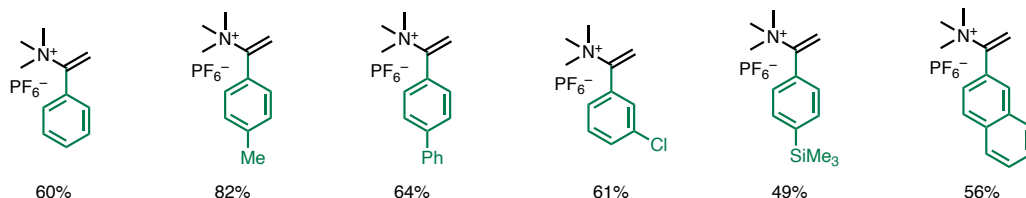


4. 研究成果

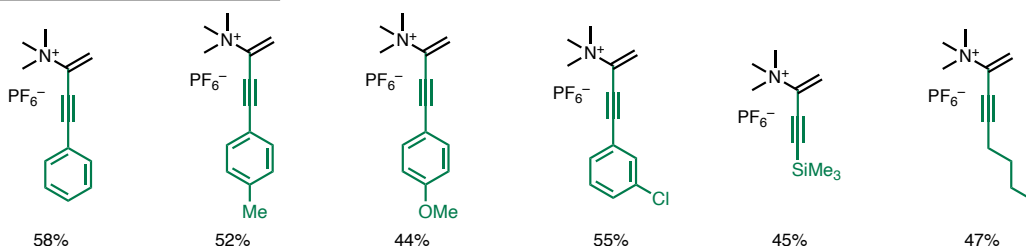
はじめに、 α -ブロモアルケニルアンモニウム塩 **2** を基質とし、遷移金属触媒を用いたカップリング反応の探索を行った。その結果、Pd 触媒存在下、アリールボロン酸を反応させることで鈴木宮浦カップリング反応が進行することを発見した。また、Pd 触媒と Cu 触媒を用い、反応剤をアルキンへと変更することで菌頭カップリング反応が進行することも明らかにした(図5)³。鈴木宮浦カップリング反応では α 位にアリール基が導入されたアルケニルアンモニウム塩 **3** が得られ、菌頭カップリング反応では α 位にアルキル基が導入されたアルケニルアンモニウム塩 **4** が得られる。いずれの反応も基質適用範囲は広く、本手法により多くの新規アルケニルアンモニウム塩の合成が可能となった。



鈴木宮浦カップリングの適用範囲の例

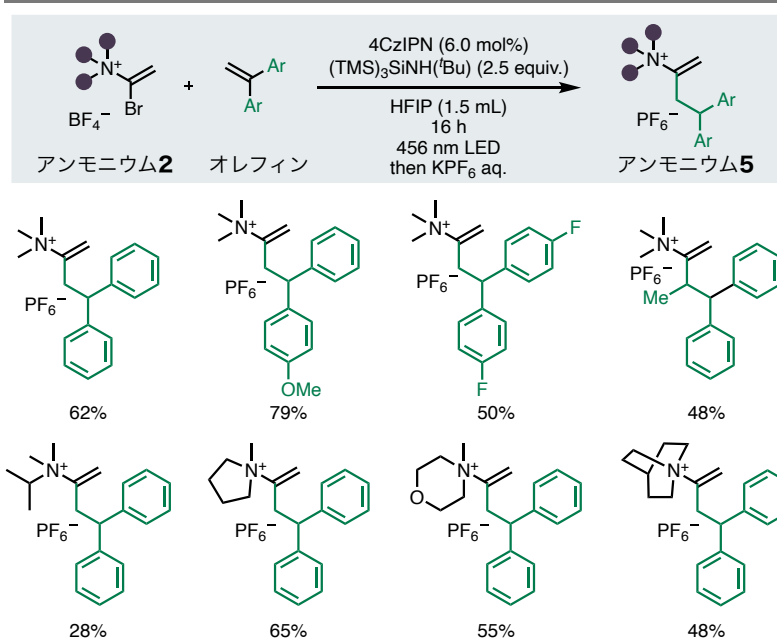


菌頭カップリングの適用範囲の例



また、光触媒を利用したアルケニルアンモニウム塩の修飾反応の探索も行った。その結果、 α -ブロモアルケニルアンモニウム塩 **2** に対して、光触媒存在下、反応剤としてオレフィン、ハロゲン引き抜き剤としてアミノシラン化合物を作用させることで α 位のアルキル化反応が進行することが明らかになった(図6)⁴。本反応の鍵活性種は α -ブロモアルケニルアンモニウム塩 **2** から臭素原子の引き抜きによって生じる反応性の高い α -アンモニオビニルラジカルである。本反応では様々な構造をもつジアリールエチレンや α -ブロモアルケニルアンモニウム塩が適用可能であり、 α 位にアルキル基が置換された新規アルケニルアンモニウム塩 **5** を15種類以上合成することに成功した。また、得られたアンモニウム塩 **5** の変換反応を検討したところ、オレフィン部位の還元や、脱メチル化によるエナミンへの誘導も可能であることを明らかにした。

図6



以上のように、アルケニルアンモニウム塩というこれまで合成法が発展してきていなかった化合物群に着目することで、「第4級アンモニウム塩の構造修飾」という新たなアプローチの有用性を明らかにすることができた。現在はこれらの反応で合成できるようになったアルケニルアンモニウム塩のオレフィン部位を反応点とするラジカル反応の開発や、アンモニウム塩の不斉合成への応用に向けて研究を進めている。

[References]

- 1) J. Dockx, *Synthesis* **1973**, 8, 441. 2) S. Arava, C. E. Diesendruck, **2017**, 49, 3535. 3) A. Yoshita, Y. Sakakibara, K. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, 96, 303. 4) R. Tonedachi, A. Yoshita, Y. Sakakibara, K. Murakami, *Synthesis* **2024**, 56, eFirst.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Yoshita Aoi, Sakakibara Yota, Murakami Kei	4. 巻 96
2. 論文標題 Synthesis of α -Substituted Alkenylammonium Salts through Suzuki-Miyaura and Sonogashira Coupling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 303 ~ 305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20230018	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 Sakakibara Yota, Murakami Kei, Tonedachi Rina, Yoshita Aoi	4. 巻 56
2. 論文標題 Photoredox-Enabled Synthesis of α -Alkylated Alkenylammonium Salts	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-2302-5887	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13件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 吉田葵、榊原陽太、村上慧
2. 発表標題 Synthesis of new ammonium salts by functionalization of alkenylammonium salts
3. 学会等名 ISIRCE (International Symposium on Innovative Reactions through Controlling Electrons) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田葵、榊原陽太、村上慧
2. 発表標題 光触媒を用いたアルケニルアンモニウム塩の修飾
3. 学会等名 第56回有機反応若手の会
4. 発表年 2022年

1．発表者名 吉田葵、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 光触媒を用いたアルケニルアンモニウム塩の修飾
3．学会等名 第42回有機合成若手セミナー
4．発表年 2022年

1．発表者名 吉田葵、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 光触媒を用いたアルケニルアンモニウム塩の修飾
3．学会等名 第12回CSJ化学フェスタ
4．発表年 2022年

1．発表者名 吉田葵、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 光触媒が可能とするアンモニオ基に隣接した環構造の構築
3．学会等名 日本化学会第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 木之下拓海、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 Switchable synthesis of ammonium salts via α -ammonio radical
3．学会等名 ISIRCE (International Symposium on Innovative Reactions through Controlling Electrons) (国際学会)
4．発表年 2022年

1．発表者名 木之下拓海、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 α -アンモニオラジカルを鍵活性種とする新規第4級アンモニウム塩の合成
3．学会等名 第56回有機反応若手の会
4．発表年 2022年

1．発表者名 木之下拓海、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 α -アンモニオラジカルを鍵活性種とする新規第4級アンモニウム塩の合成
3．学会等名 第42回有機合成若手セミナー
4．発表年 2022年

1．発表者名 木之下拓海、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 α -アンモニオラジカルを鍵活性種とする新規第4級アンモニウム塩の合成
3．学会等名 第12回CSJ化学フェスタ
4．発表年 2022年

1．発表者名 寺田昂祐、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 α -アンモニオラジカルを鍵とするアミンの γ 位選択的官能基化反応
3．学会等名 日本化学会第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 刀祢館莉奈、吉田葵、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 光触媒を用いたα-アンモニオビニルラジカルの発生
3．学会等名 日本化学会第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 平手和希、木之下拓海、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 α-アンモニオラジカルを用いるα-ハロゲンアンモニウム塩の自在合成
3．学会等名 日本化学会第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 濱脇康佑、牧原勇太、前田文平、榊原陽太、村上慧
2．発表標題 アンモニオラジカルを経由した1,3-プロパンジアミンの合成
3．学会等名 日本化学会第103春季年会
4．発表年 2023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
---------	---------