

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22489

研究課題名（和文）創薬・生命科学への展開を指向した短寿命高活性カルボカチオン種の制御

研究課題名（英文）Control of short-lived highly reactive carbocation species for drug discovery and life science applications

研究代表者

国嶋 崇隆（KUNISHIMA, MUNETAKA）

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：10214975

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、炭素活性種の中で有機合成上の制御がもっとも困難なカルボカチオンに焦点をあて、その発生法と安定化法の開発を行った。その結果、効果的な脱離基を設計することにより、極めて温和な条件下での1分子脱離機構に基づくカルボカチオン種の発生法の開発に成功した。また、生じたカチオン種に対して可逆的に配位し、これを安定化する捕捉剤を開発し、捕捉溶液を一定時間保存後に求核剤との反応が進行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

有機合成化学において、カルバニオン、ラジカル、カルベノイドなどが様々に用いられていることと比べて、同じ活性炭素反応種のカルボカチオンは特に制御が難しいため、その実用性は高いとは言いがたい。本研究は、このカルボカチオンの発生と安定性を制御するための新たな方法論を提唱・確立する点で高い学術的意義があると同時に、これによりカルボカチオンの特長を活かした新たな活用が可能となり、医薬品開発をはじめ有機合成を基盤とする様々な研究や産業の発展を通じた社会貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this project, we focused on carbocations, which are the most difficult carbon-active species to be controlled in organic synthesis, and developed new methods for their generation and stabilization. By designing an effective leaving group, we succeeded in developing a method for the generation of carbocation species by a unimolecular elimination mechanism under extremely mild conditions. In addition, we developed a capturing agent that reversibly coordinates to and stabilizes the generated cationic species, and the reactions with nucleophiles proceed after the capturing solution is stored for a certain period.

研究分野：化学系薬学

キーワード：カルボカチオン 一分子脱離反応 アルキル化反応 トリアジン及び誘導體

1. 研究開始当初の背景

炭素反応活性種の中で、カルバニオン、炭素ラジカル、カルベンが有機合成化学や生命科学において様々に利用されていることと比べると、カルボカチオンの化学はほとんど進歩しておらず、その実用性は決して高くない。その原因は、正電荷を有する不安定な6電子構造にあり、それ故発生法が過酷で、保存ができない短寿命となっていると考えられる。いわゆる一分子求核置換反応においてはカルボカチオン発生が律速段階であり、生じたカチオンは直ちに求核剤と反応させて生成物へ変換する必要がある。そのため、反応は求核剤共存下に行わなければならない、カチオン発生の過酷な条件下に耐えられる化合物しか求核剤として利用できない。また、この過酷な条件が原料や生成物の分解を引き起こすことがあれば、定量的な化学変換が困難となる。もし、求核剤非存在下でカルボカチオンを発生されれば、共存する反応物、溶媒、脱離基などの求核性または塩基性部位とのランダムな反応によって速やかに分解することになる。

一方で、カルボカチオン種の高い反応性は、通常では反応し得ない弱い求核性化合物との反応を可能にする点で合成化学上極めて魅力的である。そこで、もしカルボカチオンの温和な一般的発生と生じたカチオンを一定時間安定化することが可能となれば、カルボカチオン発生段階と求核剤との反応段階を完全に分けることができ、これまで利用不可能であった様々な求核性化合物との反応が可能となり、その有用性は格段に向上すると期待される。

関連する研究としては電解酸化を用いて発生させたカチオンを低温下で保存するカチオンプール法が報告されていた¹。ここでは酸素や窒素などのヘテロ原子で安定化されたカチオンを主に対象としており、最も酸化されやすいC-HやC-C結合の酸化的開裂によって低温下でカルボカチオンを発生・保存することに成功している。一方で、一分子求核置換反応における1段階目の脱離基の遊離反応による方法は、有機合成化学者にとって馴染みのある反応で、基質一般性も高いと期待できるが、この反応によるカチオンの保存に関する報告は申請者の知る限り知られていなかった。

申請者らは、数年間に亘って酸触媒アルキル化剤や中性ベンジル化剤などの開発研究を実施しており、一連の研究を通して開発した独創的な脱離基の設計に関するノウハウと、それらの化学的知見を蓄積してきた²。こうした背景のもとカルボカチオン制御の方法論を新たに着想し本課題を提案するに至った。

2. 研究の目的

一分子求核置換反応は、反応機構的にもよく研究され有機合成化学者はもちろん有機化学を学ぶ学生にとって馴染みの深い二段階反応である。不安定なカルボカチオンを生ずる第一段階は、吸熱的であり、同じカチオン種を生成するとしても出発物質の脱離能に応じた反応条件が必要となる。アルコールや有機ハロゲン化物など入手容易な原料を用いることができるなど一般性も高いと考えられる。そこで本研究課題では、強酸や強熱を必要としない温和なカルボカチオンの発生法を開発することと、生じたカルボカチオン種の分解を抑制し安定化するための方法を開発することの2点を目的とする。特に酸素や窒素などのヘテロ原子との共役によって安定化されたオキソカルベニウムやイミニウムカチオンにとどまらず、より不安定で活性なカルボカチオン種をも対象とする。これにより、従来の一分子求核置換反応では使用することが困難な強酸や、高温で分解しやすい求核剤を利用することが可能となり、さらにその結果、温和な条件下での新たな反応選択性の発現などが実現できれば、カルボカチオンの有用性が格段に向上すると期待される。

3. 研究の方法

(1) 温和なカルボカチオン発生法の開発：申請者らの開発してきたアルコキシトリアジン類 (TriATs) は安価な化合物からの合成が容易で、原子効率の高い酸触媒アルキル化剤であり、反応活性種は何れもアルキルトリフラート型のカルボカチオン種であると考えられる³。従って、これらは有力なカルボカチオン発生源となるが、トリフル酸などの強酸性の触媒が必要な点が課題であった。トリアジンの脱離能は、ラクタム-ラクチム型互変異性化エネルギーを起動力としていると考えられる。一方で、シアヌル酸-イソシアヌル酸間の段階的相互変換のなかで平衡の位置がイソシアヌル酸側へ寄るほど、このエネルギーが大きくなると報告されている⁴。こうした知見に基づいて、弱酸性触媒で進行するベンジル化剤 (DMBOT) の開発に成功している⁵。そこで、この方法を各種アルキル基に適用することにより温和な条件下にアルキルカチオン種を発生する反応 (剤) の開発を行う。

また、同様の互変異性化を駆動力とする方法論に基づいて、より安定なカルボカチオン種については温和な加温条件下におけるカチオン発生法の開発を行う。

(2) カルボカチオン捕捉剤の開発：一分子脱離反応においてしばしば問題となる脱離基とカルボカチオンの再結合という副反応を逆に利用し、カルボカチオンと可逆的に結合解離する化合物の開発を行う。上述の酸触媒アルキル化剤開発において蓄積した脱離基に関する知見に加え^{3,6}、申請者らが開発した中性ベンジル化剤において見出した脱離基に関する知見に基づいて分子

設計を行う⁷。(1)の方法で温和な条件下に発生させたカルボカチオンに対してこの化合物を作用させることにより、可逆的な捕捉により一時的なカチオン安定化を検討する。

4. 研究成果

(1) 高活性な脱離基の開発と温和なカルボカチオン発生法の開発： 上述した DMBOT 開発に基づいて⁵、その合成上の問題点を克服するために N,N-ジアリルトリアジン骨格の効率的な合成方法を開発し、安価な塩化シアヌルから 2 工程で得られた共通の誘導体に対し種々のアルコールを作用させるだけで、様々なアルキル基を有する反応剤の開発に成功した。一連の化合物はピリジニウム塩という弱酸性の触媒を作用させるだけで、室温数分から数時間以内にカルボカチオン等価体を発生し、アルコールの *O*-アルキル化反応が進行することを明らかにした⁸。同様の互変異性化エネルギーによる脱離反応の活性化理論はアルキル化に留まらずアシル化反応においても有効であり、新たな脱水縮合剤の開発にも成功した⁹。また、安定性の高い *p*-メトキシベンジルカチオン種の発生においては、互変異性化エネルギーのやや小さなトリアジノン骨格を持つ脱離基が適切であることを見出し、置換基を調節することにより室温で安定に単離保存できながら、50 という加温条件下で中性条件下速やかにカチオン種を発生する新しい反応剤の開発に成功した¹⁰。このようにトリアジン骨格の互変異性化エネルギーと置換基変換により脱離能を自在に制御することが可能であることを示すことに成功した。

(2) カルボカチオン種への可逆的捕捉剤の開発： 上述の研究を通して得られた知見に基づいて分子設計した化合物について種々検討を行った結果、発生させるカチオン安定性に応じた構造的チューニングをすることにより、期待したとおりカルボカチオン種に可逆的に配位する捕捉剤を見出すことに成功した。これらを用いると温和に発生した置換ベンジルカチオン種が 0 という常温に近い温度で数時間安定に存在することを明らかにした。さらにこのカチオン等価体の捕捉溶液をアルコールなどの酸素求核剤や低反応性の炭素求核剤に作用させたところ、アルキル化反応が高収率に進行した。また、開発した捕捉剤を用いると上述したアルキル化剤を経由することなく、対応するアルコール類から一挙にカルボカチオン捕捉溶液を得ることが出来ることを見出した。以上の成果について 2 件の学会発表をするとともに¹¹、現在学術論文としてまとめている段階である。そのため捕捉剤に関する具体的な化学構造については論文発表前のため公表を控える。以上のとおり、萌芽期にある挑戦的な研究として期待した成果が得られたので、これに基づいて、今後は多様なカルボカチオン種に適用するとともに、従来の一分子求核置換反応では用いることの出来ない、酸や加熱に弱い官能基を有する求核剤との反応について検討を行う予定である。

参考文献

- 1) (a) Yoshida, J.; Suga, S.; Suzuki, S.; Kinomura, N.; Yamamoto, A.; Fujiwara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546. (b) Okajima, M.; Suga, S.; Itami, K.; Yoshida J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6930.
- 2) Kunishima, M.; Yamada, K.; Fujita, H.; Kitamura M. *J. Synth. Org. Chem.* **2017**, *75*, 1023.
- 3) (a) Yamada, K.; Fujita, H.; Kunishima, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026. (b) Yamada, K.; Fujita, H.; Kitamura, M.; Kunishima, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 2989.
- 4) Liang, X.; Zheng, W.; Wong, N.-B.; Li, J.; Tian, A. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2004**, *672*, 151.
- 5) Fujita, H.; Kakuyama, S.; Kunishima, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 833.
- 6) Fujita, H.; Kakuyama, S.; Fukuyoshi, S.; Hayakawa, N.; Oda, A.; Kunishima, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4568.
- 7) Yamada, K.; Tsukada, Y.; Karuo, Y.; Kitamura, M.; Kunishima, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12274.
- 8) Fujita, H.; Yamashita, R.; Fujii, T.; Yamada, K.; Kitamura, M.; Kunishima, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4436.
- 9) Yamada, K.; Kota, M.; Takahashi, K.; Fujita, H.; Kitamura, M.; Kunishima, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15042.
- 10) Fujita, H.; Terasaki, H.; Kakuyama, S.; Hioki, K.; Kunishima, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3093.
- 11) (a) 工藤 丈太郎, 藤田 光, 寺崎 博満, 角山 哲史, 国嶋 崇隆, 日本薬学会第 140 年会 . (b) 北岡 佑紀, 藤田 光, 工藤 丈太郎, 寺崎 博満, 角山 哲史, 国嶋 崇隆, 日本薬学会第 141 年会 .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 Fujita Hikaru, Yamashita Rina, Fujii Takanori, Yamada Kohei, Kitamura Masanori, Kunishima Munetaka	4. 巻 2019
2. 論文標題 Preparation of Alkyl Ethers with Diallyltriazenedione-Type Alkylating Agents (ATTACKs-R) Under Acid Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4436 ~ 4446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900607	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 Yamada Kohei, Kota Mika, Takahashi Kensuke, Fujita Hikaru, Kitamura Masanori, Kunishima Munetaka	4. 巻 84
2. 論文標題 Development of Triazinone-Based Condensing Reagents for Amide Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15042 ~ 15051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01261	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 Fujita Hikaru, Terasaki Hiromitsu, Kakuyama Satoshi, Hioki Kazuhito, Kunishima Munetaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Development of a Storable Triazinone-Based Reagent for O-p-Methoxybenzylation under Mild Heating Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3093 ~ 3097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00732	査読の有無 無
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 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hikaru Fujita, Hiromitsu Terasaki, Satoshi Kakuyama, Kazuhito Hioki, Munetaka Kunishima
2. 発表標題 Stable Triazinone-Based Reagent for O-p-Methoxybenzylation under Mild Heating Conditions
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国嶋 崇隆
2. 発表標題 含窒素芳香環の特性を活用したアルキル化剤の開発
3. 学会等名 フルオラス科学研究会 第12回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国嶋 崇隆
2. 発表標題 実用性を指向した新規反応剤の開発
3. 学会等名 第51回 有機合成セミナー (2019) 「巧みな創意工夫に基づく化学技術」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 脊戸 里々佳, 藤田 光, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 トリアジンジオン型アルキル化剤を用いたアミドの酸触媒N-パラメトキシベンジル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 丈太郎, 藤田 光, 寺崎 博満, 角山 哲史, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 含窒素複素環化合物を用いたカルボカチオンの安定化及び反応性の制御
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北岡 佑紀, 藤田 光, 工藤 丈太郎, 寺崎 博満, 角山 哲史, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 含窒素複素環を脱離基とするカルボカチオンの可逆的発生法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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
研究分担者	藤田 光 (Fujita Hikaru) (40782850)	金沢大学・薬学系・助教 (13301)	2020年5月1日付で研究分担者に追加

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
---------	---------