

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 若手研究(スタートアップ)  
 研究期間： 2008 ~ 2009  
 課題番号： 20850021  
 研究課題名(和文) アゾリウムカチオンを核とする高機能性キラル相間移動触媒の創製と  
 応用  
 研究課題名(英文) Development of Chiral Azolium Salts as a Phase-Transfer Catalyst  
 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

研究成果の概要(和文)： $\alpha$ -アミノ酸を出発原料とする光学活性トリアゾリウム塩を設計・合成し、優れた反応活性と立体制御能を有する触媒を開発することに成功した。本触媒は、不斉触媒として重要な高活性・高立体制御能という機能を有するのはもちろんのこと、アミノ酸という安価で入手容易なキラル化合物から簡便に合成可能である。また、様々な結合形成反応への展開を考慮した場合、多彩な置換様式の類縁体が簡便な合成法によって創製可能であるという点も、特筆すべき長所となる。

研究成果の概要(英文)：A series of chiral triazolium salts have been designed as a new class of chiral phase-transfer catalyst, and readily prepared from easily available optically pure  $\alpha$ -amino acids. The reactivity and selectivity of these chiral triazolium salts as chiral phase-transfer catalysts have been evaluated in the asymmetric cyanation and alkylation under mild liquid-liquid phase-transfer conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,320,000	396,000	1,716,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,520,000	756,000	3,276,000

研究分野：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、不斉合成、オニウム塩、相間移動触媒

## 1. 研究開始当初の背景

現代社会では、環境破壊やエネルギー資源の枯渇といった問題から目をそらすことはできず、物質生産の根幹を支える合成化学も、

その方向性を大きく転換する必要に迫られている。特に、低環境負荷型の有機合成プロセスの確立や、希少金属に頼らず、普遍性元素のみを活用した変換反応の開発が急務で

あり、高収率・高選択性の追求はもちろんのこと、用いる元素、原子効率、反応溶媒といった点においての本質的改善が求められている。そのような観点から、近年、活性中心に金属原子を持たない低分子光学活性有機分子触媒に関する研究開発が大きな注目を集め、国内外を問わず数多くのグループによって精力的な研究がなされている (P. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138)。有機分子触媒は、炭素や窒素、酸素、硫黄、リンなどの普遍性元素のみで構成されているため、真に優れた機能を備えたものが見出されれば、半永久的に人類の物質生産を支え続けることが可能である。また、穏和な条件下で反応を実施でき、厳密な操作を必要としない上、回収・再利用が容易なため、工業化しやすいという利点も明確である。

代表者は、環状共役型の構造を有するアゾリウムカチオンの安定性や平面性といった固有の性質に光を当て、柔軟な分子設計によりキラル相間移動触媒としての卓越した機能の発現を目指して研究を開始した。

## 2. 研究の目的

有機分子触媒の中でも、有機イオン対であるオニウム塩はユニークな存在であり、主に両親媒性を活かした相間移動条件下での反応制御に用いられてきた。相間移動触媒反応に関する代表的な研究例としては、代表者が以前在籍していた研究グループ (京大院理、丸岡啓二研究室) によって開発されたデザイン型キラルアンモニウム塩と、それを用いた光学活性  $\alpha$ -アミノ酸の実践的不斉合成法が広く知られている (T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139)。またその他にも、複数の研究グループによって様々な触媒が報告されており、キラルオニウム塩を相間移動触媒とする不斉合成反応は、潜在的に高い実用性を有する手法として世界的な注目を集めている (T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222)。しかし、真に有用な有機合成プロセスとして定着させるためには、解決しなければならない課題も多い。既知のキラルオニウム塩の分子構造に改めて注目すると、そのほとんどがテトラアルキルアンモニウム塩であった。しかし、類似の基本構造を有する触媒に依存しては、当然のごとく、多様な反応系の構築はおぼつかない。実際、研究開始当初までに報告されていた反応は、グリシン誘導体のような活性  $\alpha$ -プロトンを持つ炭素求核剤を用いた類似の形式のものが大半であった。それゆえ、キラルオニウム塩を相間移動触媒とする化学は、依然として限られた適用範囲の中にあり、その多様性や、潜在的な可能性の追究、有機イオン対の反応性・選択性に関する系統的理解が重要な課題となっていた。ま

た、従来のアンモニウムカチオンを用いる場合、対アニオンとなる求核種がどの方向にどのような向きで存在するのかを予測することが非常に困難となるが、オニウム塩の三次元構造と触媒機能との相関を理解するための基礎的知見が不足しているため、効果的な不斉場の構築には膨大な数の検討を要することも問題であった。代表者は、この問題がカチオン部位の基本構造に多様性を持たせたキラルオニウム塩の設計、合成、評価がほとんど手つかずの状態にあることに由来すると捉え、従来のテトラアルキルアンモニウム塩とは分子構造が全く異なる触媒の創製に取り組み、その物性および機能評価を通してオニウム塩の構造と触媒作用との相関についての本質的理解を深めるとともに、新規触媒の特徴を活かした高付加価値化合物の効率的合成法を提案することで、有機分子触媒化学の研究領域に新たな潮流を生み出したいと考えた。具体的には、共役効果による安定性や平面性といったユニークな性質を有するアゾリウム塩に着眼し、独自の分子設計によって従来のキラル相間移動触媒を凌駕する触媒機能を引き出し、全く新しい不斉炭素骨格変換反応の開発を試みた。

## 3. 研究の方法

研究目的達成のために最も重要な点は、キラルアゾリウムカチオンの分子設計である。核となるアゾリウムカチオンは、イミダゾリウムもしくはその部分還元体であるイミダゾリニウムカチオン、または、トリアゾリウムカチオンを候補として選定した。さらに、機能発現後の実用化を考慮し、いずれの触媒も安価で入手用意なキラル化合物を出発原料とし、簡便に合成できる構造にすることを意識した。

研究初期段階は、アキラルなイミダゾリウムおよびイミダゾリニウム塩を合成し、それらの安定性および相間移動触媒機能の評価を行った。いずれのカチオンも、強塩基性条件下で徐々に分解し、触媒としての機能を失ってしまうことが判明したが、分解のメカニズムがアゾール環の 2-位の炭素への求核付加を起点とする開環反応であることを突きとめ、適切な分子修飾を施すことにより一般的な相間移動反応条件下での安定性を獲得させることに成功した。さらに、シアノ化やアルキル化といった種々の反応において、高い相間移動触媒機能を発現することを見出した。この結果により、有機分子触媒としての利用というアゾリウム塩の新たな可能性が明示された。

続いて、キラルな触媒の設計、合成および評価に取り組んだ。 $\alpha$ -アミノ酸やビシナルジアミンといった入手容易な化合物をキラル源として選択し、それらから簡便に合成可

能な骨格をデザインし、合成と機能評価を行った。その結果、初期に検討した触媒では、各種合成反応において高効率に反応を進行させるものの、合成化学的に満足いくレベルの立体選択性を獲得できなかった。触媒構造と立体選択性との相関に関する詳細な検討を行い、不十分な選択性の理由はカチオン中心の近傍に存在する嵩高い置換基の存在に由来すると判断するに至った。

そこで、触媒設計の抜本的な方向転換を図り、基質の接近を許容する十分な空間の確保と効果的な不斉場の構築を両立し得る新規軸不斉型イミダゾリウムカチオンのデザインに取り組んだ。具体的には、アゾール環の2位の置換基を、モノオルト置換型ベンゼンとすることで、軸不斉を生みだし、これを効果的な不斉場の構築に活用できないかと考えた。軸不斉は、触媒合成の過程で新たに生じることになるが、骨格内の他の不斉点を利用したジアステレオ選択的合成を行うことで、制御可能であると見込んだ。実際、ある程度の制御には成功したが、検討を重ねたにも関わらず、立体化学的に純粋な化合物を得るには至らなかった。そこで次に、触媒の光学分割に挑んだ。イミダゾリウムに限らず、すべてのオニウム塩は非常に極性が高く、有機溶媒への溶解性が低い。そのため、キラルカラムによる分割は建設的ではない。そこで、イミダゾリウム塩の対アニオンを、酒石酸などの光学活性な酸の共役塩基に交換することでジアステレオマーとし、分別再結晶が出来ないかと考えた。しかし、この試みは成功せず、イミダゾリウム塩の光学分割は困難であると結論づけた。

研究2年目を迎え、イミダゾリウム塩の限界が顕在化してきたのを機に、トリアゾリウムカチオン核とする分子設計・合成へと研究の重心を移した。トリアゾール環は、アジド化合物とアセチレンのHuisgen環化によって簡便に構築可能であることが利点である。 $\alpha$ -アミノ酸を出発物質とし、短工程で、簡便かつ効率的に合成可能なキラルトリアゾリウム塩を設計・合成し、その機能評価を行なったところ、幸いにも、高い相間移動触媒機能と立体制御能を有することが判明した。さらに、本触媒は、骨格を構成するパーツがいずれも入手容易かつ多様な構造を持つという特長を有しており、それゆえに、多様な材料の組合せによって生み出されるオニウム塩触媒の構造ライブラリーは、実に多彩である。モデル反応としていたシアノ化以外の反応系に適用しても、良好な結果を与えたことから、本触媒の有効性を明らかにすることに成功した。

#### 4. 研究成果

トリアゾリウムカチオンを核とする新規

光学活性オニウム塩を創製し、相間移動触媒としての優れた機能を引き出すことに成功した。開発した触媒は、天然に豊富に存在し、安価かつ入手容易な(L)-アミノ酸を出発原料とし、(+), (-)両方のエナンチオマーを簡便かつ効率的に合成可能であるという実用的メリットを有している。さらに、非常に多彩な構造ライブラリーを有するという点が、幅広い適用範囲の獲得に繋がると期待できる。既に、生理活性化合物の部分構造として有用なキラル分子の効率的な不斉合成反応へと適用し、良好な結果を得ることに成功している。現在、この成果をまとめ、学術雑誌に投稿するための準備を行っている。

本触媒は、これまでテトラアルキルアンモニウム塩のみによる研究展開に支えられてきたオニウム塩の化学に、新たな機軸をもたらすものであると同時に、高い実用的優位性を有していることから、学術的に高い価値があるのみならず、大きな波及効果を秘めていると期待できる。

#### 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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大松 亨介 (KOHISUKE OHMATSU)

名古屋大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：00508997