

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670001

研究課題名(和文)カルボカチオンを活性種とする不斉誘起反応の開発

研究課題名(英文)Asymmetric induction by using carbocations as a reactive species

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：不安定な活性種であるカルボカチオンを用いた不斉誘起は挑戦的かつ魅力的な研究課題である。申請者らは、プロキラルなカルボカチオンに対して、光学活性な不斉エーテルが面選択的に配位すれば、求核剤との反応において立体選択性の発現が可能であると考えた。その結果、本研究において、反応に必要なカルボカチオンを発生可能な各種反応剤の開発に成功し、さらに、不斉エーテル存在下、フェニルカルボカチオン種のFriedel-Crafts反応において、選択性は十分ではないが、不斉が誘起されることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric induction utilizing highly reactive carbocations is an attractive and challenging theme. We hypothesized that if an optically active asymmetric ether coordinates to a prochiral carbocation in a face-selective manner, stereoselectivity can be achieved in alkylation of nucleophiles. As a result, we succeeded in development of various reagents that enable to generate carbocationic species available for the study of asymmetric induction. In addition, in a Friedel-Crafts reaction using phenethylcationic species in the presence of an asymmetric ether, we observed asymmetric induction even though the selectivity was insufficient.

研究分野：有機化学

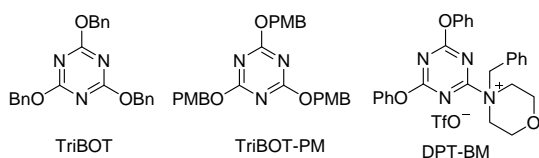
キーワード：Asymmetric induction Carbocations

1. 研究開始当初の背景

位置づけ: 酸素や窒素などの、隣接するヘテロ原子による安定化効果のない単純なカルボカチオン (*t*-ブチルカチオンやベンジルカチオンなど) を反応種に用いる有機反応の制御は困難であるが、その高い反応性は、不活性化化合物の化学変換という視点からは極めて魅力的である。とりわけ不斉誘起への利用は、非常に挑戦的な課題と言える。

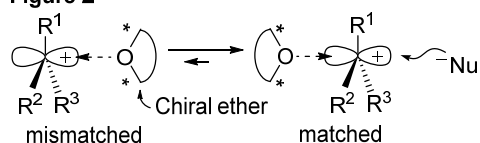
経緯と着想: 申請者らは、酸触媒および中性条件下での *o*-ベンジル化剤、TriBOT、TriBOT-PM および DPT-BM の開発研究において次の知見を得た (Figure 1): () これらの反応種はいずれもベンジルカチオン種であること、() 室温数分で反応が進行すること、() 配位性 (ドナー性) のエーテル溶媒でカチオン中間体が安定化されること、() 求核剤の pKa 値や立体因子を識別して官能基選択的にベンジル化が進行すること。

Figure 1



これらのことから、優れた脱離基を用いれば温和な条件下でも活性なカルボカチオン種を発生できることが明らかとなった。そこで、低温で発生させたプロキラルカルボカチオン種に、これらとは反応しない低求核性光学活性配位子を作用させれば、プロキラル面選択的に識別・配位安定化し、求核剤との反応がエナンチオ選択的に進行可能であると考察した (Figure 2)。

Figure 2



2. 研究の目的

極めて π 電子不足な含窒素芳香環である 1,3,5-トリアジンを脱離基に利用するアプローチにより、不安定反応種であるカルボカチオンを温和な条件下に発生させ、その反応を制御し、新しい触媒的不斉合成技術の開発を目指す。

具体的には以下の三つの課題について研究を行う。

(1) トリアジン型脱離基の設計に基づく各種 S_N1 型アルキル化剤 (カルボカチオン発生剤) の開発と反応性の解明

(2) (1) の反応剤を用いた各種求核剤との反応検討

(3) 上記 (1)、(2) の反応系において、光学活性不斉配位子によるカルボカチオンの

安定化条件の検討と、プロキラル面制御による不斉誘起反応

3. 研究の方法

(1) TriBOT や TriBOT-PM の開発コンセプトに基づいて、酸性条件下に第 2 級や 3 級カルボカチオン種を発生する反応剤の開発を行う。また、中性ベンジル化剤である DPT-BM の反応性を詳細に解明するとともに、その知見に基づいて、更に新しい中性アルキル化剤の開発を行う。次いで、これらの反応剤を基盤としてトリアジン骨格の構造特性に着目した新規脱離基の開発を行う。

(2) (1) で開発した反応剤を用いて従来のアルコールのアルキル化並びにそれ以外の求核剤との反応を検討し、至適条件を明らかにする。

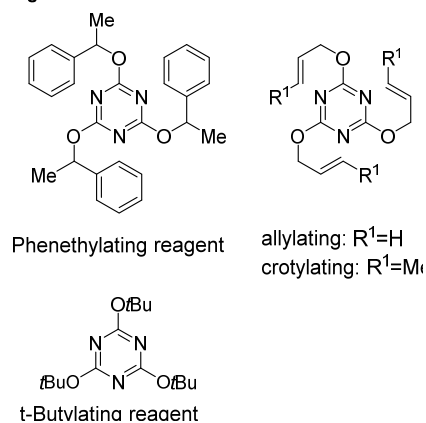
(3) これまでの研究から、ベンジルカチオン種の発生を伴う反応において、配位性のない塩化メチレン中では Friedel-Crafts 型の副反応が競合するが、エーテル系溶媒を用いると *o*-ベンジル化が高収率に進行することから、エーテルによる溶媒和がカチオン安定化の鍵と考えられる。そこで、不斉配位子としてエーテル性化合物を中心に反応検討を行う。

4. 研究成果

種々のアルキルカチオン等価体の発生法の開発を行い、その性質を評価するとともに、キラルエーテルを用いた不斉アルキル化反応について検討した。

(1) 酸性条件で反応する TriBOT 型アルキル化剤として、プロキラルなベンジルカチオン種を発生する 1-フェネチル化剤、アリルカチオン種を発生するアリル化剤とその誘導体である第 2 級のクロチル化剤、また第 3 級カチオン種を発生する *t*-ブチル化剤を開発し、それらのアルキル化反応における至適条件を明らかにした (Figure 3)。これらの成果については学会発表をするとともに、論文投稿中及び投稿準備中である。

Figure 3

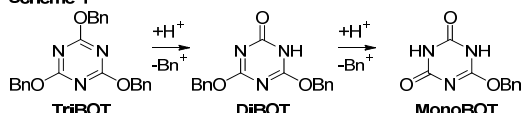


一方、中性ベンジル化剤である DPT-BM の反応性を解明し、その結果に基づいてアルコー

ルのベンジル化反応をまとめ、*Chem. Eur. J.* に論文発表した。

また、TriBOT は構造中の 3 つのベンジル基を全て反応に利用できるため、二つの反応中間体 (DiBOT 及び MonoBOT) を経由すると考えられる (Scheme 1)。これらの化合物は、分子構造の違う TriBOT とは異なる反応性を示すと考え、速度論的解析を行ったところ、反応性は MonoBOT > TriBOT > DiBOT であることを見出した。本研究成果に関しては、*J. Org. Chem.* に論文発表した。この成果はトリアジノン骨格が脱離基として優れた活性を有することを示唆する重要な知見である。

Scheme 1



(2)(1) の反応剤を用いたアルコール以外の各種求核剤との反応検討として、TriBOT を用いてエステルベンジル化反応が進行する条件を明らかにし、*Eur. J. Org. Chem.*

に論文発表した。また、DPT-BM を用いたアミドのベンジル化反応について、アミド構造と反応性の相関を解明し、一部を学会発表するとともに、詳細については論文投稿中である。また、関連するアルキル化反応としてジメチルアミノトリアジンを脱離基とする分子内 *N*-アルキル化反応を開発し、*Chem. Lett.* に論文発表した。

(3) 開発した一連の反応剤を用いたアルキル化反応の収率は、いずれもエーテル系溶媒中での収率が向上したことから、中間体のカルボカチオン種は、第一級ベンジルカチオン同様にエーテルの配位をうけて安定化することが示唆された。そこで、これらの反応剤を用いて各種条件下でプロキラルカチオン種を発生させ、不斉エーテルを配位子とするカルボカチオンの *O*-アルキル化において不斉誘起を種々検討したが、達成には至らなかった。最終的に、芳香環に対するフェネチルカチオン種の不斉 Friedel-Crafts 反応において、10%ee ではあるが不斉誘起に成功した (Scheme 2)。

以上の一連の研究成果を踏まえて、これまでで最も優れた脱離能を有する有望なアルキル化剤の構造がほぼ明らかになっている。また、プロキラルカチオンに対し面選択的な配位能を示す化合物についても明らかになってきていることから、今後は、これらの化合物を中心に、適切な立体的・電子的因子を有するカルボカチオンと不斉配位子、求核剤の最適な組み合わせを明らかにすることで、光学純度の向上を図り、当初の目的を達成したい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Hikaru Fujita, Naoko Hayakawa, and Munetaka Kunishima

Study of the Reactivities of Acid-Catalyzed *O*-Benzylating Reagents Based on Structural Isomers of 1,3,5-Triazine

J. Org. Chem. **2015**, *80*, 11200-11205.

査読有, DOI: 10.1021/acs.joc.5b02059

Kohei Yamada, Saki Yoshida, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima

O-Benzylation of Carboxylic Acids Using 2,4,6-Tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) under Acidic or Thermal Conditions.

Eur. J. Org. Chem. **2015**, *36*, 7997-8002.

査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201501172

Masanori Kitamura, Seina Yamamura, Hiroko Kobayashi, Mariko Yamamoto, Kayo Tada, Kazuhito Hioki, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima

Synthesis of Pyrrolidinium Salts using a Triazine-based Reagent under Mild Conditions

Chem. Lett. **2014**, *43*, 1593-1595.

査読有, DOI: 10.1246/cl.140503

Kohei Yamada, Yuichi Tsukada, Yukiko Karuo, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima

Development of a New Benzylating Reagent Spontaneously Releasing Benzyl Cation Equivalents at Room Temperature

Chem. Eur. J. **2014**, *20*, 12274-12278.

査読有, DOI: 10.1002/chem.201403158

[学会発表] (計 12 件)

Yukiko Karuo, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, Quick and mild methods for cleavage of amide-bonds by using a triazine-based benzylating reagent, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.16, Honolulu, Hawaii, USA.

Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima, Study of the reactivity of benzyloxytriazine derivatives (BOTs) for acid catalyzed *O*-benzylation, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.16, Honolulu, Hawaii, USA

角山哲史, 藤田光, 北村正典, 山田耕平, 国嶋崇隆, 新規酸触媒トリアジノン型ベンジル化剤の開発, 第 45 回複素環化学討論会, 2015.11.20, 早稲田大学 (東京)

藤田光, 国嶋崇隆, トリアジノン型酸触媒ベンジル化剤のジプロトン化機構による *O*-ベンジル化反応, 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015.10.27, 近畿大学 (大阪)

Naoko Hayakawa, Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Kazuma Yoshimura, Munetaka Kunishima, Development of acid-catalyzed alkylating

reagents based on triazine chemistry, The 3rd International Symposium on Process Chemistry, 2015.7.15, 京都国際会館(京都)
早川奈緒子, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆,
トリアジン骨格を基盤とする酸触媒 tert-ブチル化剤の開発, 日本薬学会第 135 年会, 2015.3.26, 神戸学院大学(兵庫)
軽尾友紀子, 小峰彩, 北村正典, 国嶋崇隆
アミノトリアジンを脱離基とするベンジル化剤の開発: 置換基効果に基づく分解反応の制御, 日本薬学会第 135 年会, 2015.3.26, 神戸学院大学(兵庫)
山村聖奈, 北村正典, 小林比呂子, 山本真理子, 多田佳世, 日置和人, 山田耕平, 国嶋崇隆, トリアジニルアミンを脱離基とした分子内閉環反応によるピロリジニウム塩の合成, 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2014.11.11, 東北大学(宮城)
Kohei Yamada, Yukiko Karuo, Yuichi Tsukada, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Development of a new benzylating reagent which releases benzyl cation-like species at room temperature, 14th Tetrahedron Symposium asia edition, 2014.10.29,30, Singapore EXPO Convention and Exhibition Centre (Singapore)
軽尾友紀子, 塚田裕以智, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, 電子欠乏性アミノトリアジンを脱離基としたベンジル化剤の開発, 第 44 回複素環化学討論会, 2014.9.11, 札幌市民ホール(北海道)
山田耕平, 吉田紗季, 吉村和真, 藤田光, 北村正典, 河合伸高, 国嶋崇隆, 酸触媒ベンジル化剤 TriBOT を用いた低環境負荷型エステル化反応の開発, 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム, 2014.8.1, タワーホール船堀(東京)
軽尾友紀子, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, ベンジルカチオン種の求電子付加に基づくアミド結合開裂反応の開発, 創薬懇話会 2014 in 岐阜, 2014.7.9, 岐阜長良川温泉 ホテルパーク(岐阜)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

名称: トリアジンジオン化合物

発明者: 国嶋崇隆

権利者: 国立大学法人金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-208908

出願年月日: 平成 27 年 10 月 23 日

国内外の別: 国内

名称: トリアジン化合物

発明者: 国嶋崇隆

権利者: 国立大学法人金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-037118

出願年月日: 平成 27 年 2 月 26 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

国嶋 崇隆 (KUNISHIMA, Munetaka)

金沢大学医薬保健研究域薬学系・教授

研究者番号: 10214975

(2) 研究分担者

北村 正典 (KITAMURA, Masanori)

金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授

研究者番号: 80453835