

主 論 文 の 要 約

論文題目 Molecular Design of Amide-triazolium and Zwitterionic Triazolium
Amidate for Catalytic Application (アミドトリアゾリウムおよび双性
イオン型トリアゾリウムアミデートの分子設計と触媒機能創出)

氏 名 古川 由季乃

論 文 内 容 の 要 約

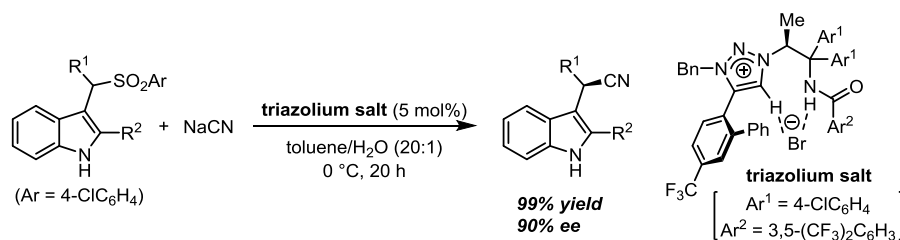
Chapter 1. General Introduction

有機分子触媒を駆使した反応開発は有機化学の中核を担う分野の一つであり、新たな有機分子触媒の開発に伴って可能な変換反応の種類は急速に増加し続けている。これは裏を返せば有機分子触媒の開発によって有機合成の広がりが増していると言い変えることが出来る。新規分子変換法の開拓を志向した触媒開発を考える際、最もシンプルであるが挑戦的な戦略は今まで使われてこなかった骨格を用いた分子設計である。本博士論文研究では、これまで触媒の主骨格としてほとんど用いられてこなかった「1,2,3-トリアゾール」および「アミド」をもつ分子を新たに設計し、その有機分子触媒としての能力を引き出した。

Chapter 2. Catalytic Asymmetric Cyanation of Alkylideneindolenines Generated from Sulfonylalkylindoles

3位に分枝アルキル置換基を有するインドールは、天然物や薬理活性物質に含まれる重要な骨格である。これまでに報告された類似の生成物を与える反応の多くは、Friedel-Crafts反応など、インドールの優れた求核力を利用したものであった。一方で、3-スルホニルアルキルインドールから系内で発生するアルキリデンインドレニンを求電子的な反応中間体として用い、適当な求核剤を作用させると、前述の手法とは異なる置換様式の3-置換インドールが得られる。本手法は用いる求核剤の種類によって容易に様々な構造類縁体を構築できる優れた戦略であるが、既存の報告は2-ナフトールを用いた一例を除いてエノラートを求核剤とする反応に限られていたり。これらの知見を踏まえ、本研究では光学活性1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒として²⁾、安価な金属シアニドによる求核的不斉シアノ化反応の開発に取り組んだ。

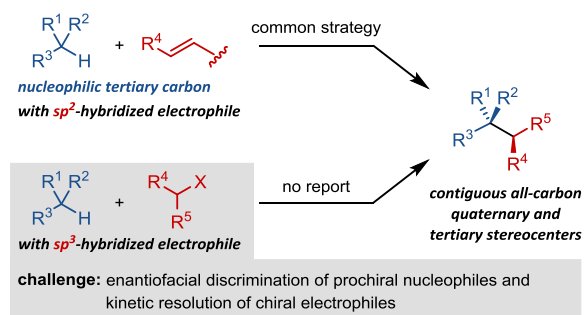
本反応では、系中に微量の水を共存させることで金属表面に第三の層である ω 層が形成され、金属シアニドの固体表面からのシアニ化物イオンの抽出が促進される結果、反応が効率的に進行することを見出した。その後、脱離基であるスルホン基および触媒構造の最適化を行うことで、高収率・高立体選択的に反応を進行させることに成功した（下図）。また、本反応の生成物から、光学純度を損なうことなくキラルトリプタミン誘導体へと変換可能であることを実証している。



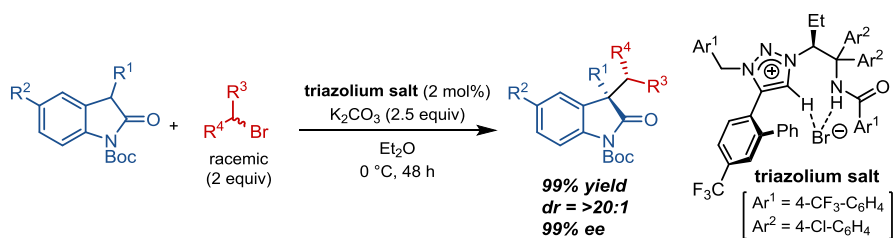
Chapter 3. Diastereo- and Enantioselective Phase-Transfer Alkylation of 3-Substituted Oxindoles with Racemic Secondary Alkyl Halides

二連続不斉炭素構築反応は、形成される結合周りの立体的な混み具合に起因して反応の促進および立体制御の実現に大きな困難を伴うため、不斉合成における最高難度の課題のひとつに位置づけられている。現在までに報告されている三級—四級二連続不斉炭素構築反応はマイケル付加反応、クライゼン転位、遷移金属錯体を触媒として用いたアリル位アルキル化反応など、 sp^2 混成軌道をもつ炭素求電子剤に対する付加反応に限られていたため、生成物の構造が類似せざるをえなかった。

本研究では光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩の卓越した立体制御能を活用し²⁾、ラセミ体の第二級アルキルハライドを用いた 3-置換オキシインドールのアルキル化反応、すなわち sp^3 混成軌道をもつ炭素求電子剤に対する不斉置換反応を開発することで、新たな置換様式を有する三級—四級二連続不斉炭素構築を達成した（右図）。



本反応では、不斉触媒がオキシインドールに由来するエノラートのプロキラル面の識別に加えて、アルキルハライドの速度論的光学分割を行うことで、ほぼ完全な立体選択性を実現している。特に、触媒構造が生成物のジアステレオ選択性に与える影響が大きく、触媒のアミノ酸残基由来の置換基の構造を精査することで高ジアステレオ選択的に反応を進行させることに成功した（次頁図）。

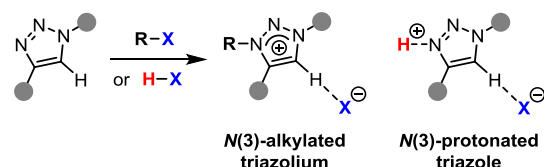


本反応は、3 位に種々のアルキル置換基を有するオキシインドールに対して有効である。さらに、様々な芳香族置換基をもつ第二級ハライドについても適用可能であるが、メチル基をエチル基もしくは芳香族置換基をエステル基に置き換えた基質を用いた場合にはジアステレオ選択性が低下した。これらの結果から、アルキルハライドの置換基は速度論的光学分割に大きな影響を与えていると考えられる。また、グラムスケールで反応を行った際にも収率・光学純度を損なうことなく生成物が得られることを確認している。

Chapter 4. Protonated Bis-1,2,3-triazoles as an Anion-Binding Chiral Brønsted Acid for Catalytic Asymmetric Friedel–Crafts Reaction of Indoles with Imines

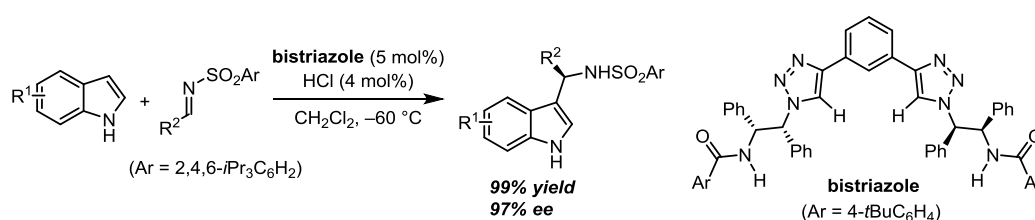
プロトンは最も基本的なルイス酸であり、多彩な有機反応を進行させる優れた触媒である。今日までに様々な種類のキラル Brønsted 酸触媒が開発されてきたが、ほとんどの触媒は酸性官能基を有するひとつのキラル分子として設計されている。そのため、標的とする反応に合わせて酸性度を調節する必要がある場合には、全く別の触媒を一から合成し直さなければならない。一方、キラル Brønsted 塩基とアキラルな強酸との塩や、キラルなアニオン捕捉分子とアキラルな酸との会合体をキラル Brønsted 酸触媒として活用する試みがなされている³⁾。これらの形式の触媒は、原理的に組み合わせるアキラルな酸を変えることで触媒活性を調節出来るという大きな利点を持つが、その特徴を十分に引き出した成功例は報告されていなかった。本研究では、新たに 1,2,3-トリアゾールを主骨格に据えたキラルな水素結合ドナー分子を設計し、アキラルな酸との会合体のキラル Brønsted 酸触媒としての性能を確認した。

1,4-二置換 1,2,3-トリアゾールは銅を触媒とするヒュスゲン環化反応によって容易に化学選択的に構築できる骨格であり、これまでに配位子や超分子の骨格として幅広く利用されてきた。本骨格はその合成の容易さに起因する構造多様性に加え 5 位の炭素上の水素が水素結合供与能を有することが知られており、その性質は 3 位の窒素原子上をアルキル化したトリアゾリウム塩において飛躍的に向上する⁴⁾。そこで、この特徴をプロトンに応用したプロトン化トリアゾリウム塩でアニオンを捕捉することを考えた (右図)。



アニオン捕捉分子の設計戦略に一般的に用いられる、捕捉能を向上させるための手法を踏襲し、複数のトリアゾールに加え同じく水素結合供与部位をもつアミド基を分子内の適切な位置に配置し捕捉するアニオンを取り囲むように捕捉する形の分子を設計した。実際

に合成した分子と各種アキラルな酸との 1:1 混合物を、*N*-スルホニルイミンとインドールの Friedel–Crafts 反応に適用した。その結果、用いる酸の酸性度に応じて収率および副生成物の生成比が変動し、キラルアニオン捕捉分子とアキラルな酸との組み合わせを変化させるだけでその触媒活性を調節出来ることがわかった。また、構造化学的な知見を得るため、¹H NMR 測定による滴定実験を行った。その結果、重アセトニトリル中ではキラルビストリアゾールと臭化水素酸とは 1:2 の会合体を形成し、高い会合定数を示すことがわかった。また比較実験の結果からビストリアゾールのアミド基上の水素はアニオン捕捉に対しては効力を発揮しないものの反応を効率的かつ高い選択性で進行させるために重要であることがわかった。最適化された反応条件において各種アルキルもしくはアリーール置換基を有するイミンおよびインドールに対して良好な結果を示した (下図)。



Chapter 5. Zwitterionic Trizolium Amidate for Hydrogen Atom Transfer Reaction via Synergy with Photoredox Catalysts

水素原子移動反応 (HAT 反応) は不活性な sp^3 炭素上を直接官能基化する手法として非常に強力であり、近年のラジカルの生成を経る有機光反応への注目も相まって再び盛んに研究されている素反応である。HAT 反応を促進する分子はカルコゲンラジカルを筆頭にこれまでに数多く報告されてきている。一方、アミドから発生するアミジルラジカルも HAT 試薬として働きうることが知られているが、その結合解離エンタルピー (BDE) の高さから従来の HAT 触媒に比べ強力な引き抜き能を有するもののラジカル自体の発生が難しいという問題を有している。そのため、既報の反応のほとんどは、系内もしくは事前調製したハロアミドのハロゲン-窒素結合の均等開裂を起点とする当量反応に限られ、アミジルラジカルの触媒的利用に成功した例は報告されていなかった⁵⁾。近年プロトン共役電子移動 (PCET) 反応を利用してアミドから直接的にアミジルラジカルを発生させる手法が報告されたが、それらも当量以上のアミドが必要であった⁶⁾。著者は HAT 触媒として機能する新しいアミジルラジカル前駆体として、双性イオン型トリアゾリウムアミデートを開発した。

結論

本研究では、これまで有機分子触媒の開発において用いられた例の少ない「1,2,3-トリアゾール」および「アミド」を主骨格に据えた分子を新たに開発し、その有機分子触媒としての能力を引き出した。2 章および 3 章では所属研究室で独自に開発された光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を用いた形式的な不斉置換反応の開発を行った。4 章では 1,2,3-トリアゾ

ールのアニオン捕捉能に着目し、水素結合供与能をもつキラルな有機分子とアキラルな酸との水素結合を介した会合体がキラル Brønsted 酸触媒として働くことを発見した。5 章ではこれまで水素結合を介した基質認識など触媒分子内において補助的な役割を果たしてきたアミド基の有機光反応における性質に注目し、新たな HAT 触媒を開発した。

参考文献

- (1) Yu, L.; Xie, X.; Wu, S.; Wang, R.; He, W.; Qin, D.; Liu, Q.; Jing, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3675.
- (2) (a) Ohmatsu, K.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307. (b) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18706. (c) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Nakashima, T.; Ooi, T. *Chem* **2016**, *1*, 802. (d) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *Synlett* **2017**, *28*, 1291.
- (3) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.
- (4) Mullen, K. M.; Mercurio, J.; Serpell, C. J.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4781.
- (5) (a) Francisco, C.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012. (b) Schmidt, V. A.; Quinn, R. K.; Brusoe, A. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14389. (c) Martínez, C.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287.
- (6) (a) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539*, 268. (b) Chen, D.-F.; Chu, J. C.; K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14897.

発表論文

- (1) Ohmatsu, K.; Furukawa, Y.; Nakauguro, D.; Ooi, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1350.
- (2) Ohmatsu, K.; Furukawa, Y.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13113.
- (3) Furukawa, Y.; Suzuki, R.; Gramage-Doria, R.; Ohmatsu, K.; Ooi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *accepted*.