

関西学院大学 研究成果報告

2023年 1月17日

関西学院大学 学長殿

所属：理工学研究科
職名：博士研究員
氏名：榊原 陽太

以下のとおり、報告いたします。

研究制度	<input type="checkbox"/> 特別研究期間 <input type="checkbox"/> 自由研究期間 <input type="checkbox"/> 大学共同研究 <input type="checkbox"/> 個人特別研究費 <input checked="" type="checkbox"/> 博士研究員 ※国際共同研究交通費補助については別様式にて作成してください。
研究課題	新規な構造を有する第4級アンモニウム塩の合成手法の開発および化合物ライブラリーの構築
研究実施場所	理工学研究科 村上研究室
研究期間	2022年 4月 1日 ～2023年 3月31日 (12ヶ月)

◆ 研究成果概要 (2,500字程度)

上記研究課題に即して実施したことを具体的に記述してください。

第4級アンモニウム塩は医農薬分子や界面活性剤、有機触媒を始めとする様々な有用分子に含まれている骨格である。しかしながら、その合成法は対応する第3級アミンと求電子剤を用いる古典的な求核置換反応に依存しており、この合成法の少なさ故に合成可能な構造が大きく制限されている。この課題を解決するために、本研究では① α -アンモニオラジカルの自在発生法の開発及び反応への応用、②アルケニルアンモニウム塩の合成法及び反応性の開拓、といった二つのアプローチによりこの課題を解決することを目指した。

① α -アンモニオラジカルの自在発生法の開発及び反応への応用

まず α -アンモニオラジカルの前駆体として、ヨードメチルアンモニウム塩を選定した。ヨードメチルアンモニウム塩からのラジカル発生は、古典的なスズラジカルによるヨウ素原子引き抜き反応が知られているが本手法には反応の選択性や収率、試薬の毒性といった観点で課題が残されていた。そこで本研究では光レドックス触媒に着目し、可視光照射下といった温和な条件下で α -アンモニオラジカルを発生させることでこれらの課題を解決することを目指した。実際に種々検討を行った結果、光レドックス触媒を用いることでヨードメチルアンモニウム塩から効率的に α -アンモニオラジカルを発生可能であることを見出し、このラジカル種を用いたオレフィン化合物のアンモニオメチル化反応を達成した。また特筆すべきことに、反応条件を変更することにより同一の原料から異なった生成物を合成できることも見出した。この生成物の作り分けは新規アンモニウム化合物ライブラリーの構築を加速することができる。また、本反応は温和な条件下進行するため官能基許容性にも優れており、複雑な構造をもつ天然物や医薬品にも適用可能である。

ここで確立した反応系は第3級アミンの γ 位選択的な官能基化にも応用可能である。すなわち、長鎖官能基を有する第3級アミンから対応するヨードメチルアンモニウム塩を合成し、確立したラジカル発生法を適用することで、分子内水素原子移動を経由した第3級アミンの γ 位選択的なラジカル種発生が可能である。この結果は、 α -アンモニオラジカルが新規のアンモニウム化合物合成のみでなく、従来法では困難であった第3級アミンの位置選択的な官能基化にも有効であることを示している。

続いて、新たな α -アンモニオラジカルの前駆体の探索に着手した。ここまでラジカル前駆体として用いていたヨードメチルアンモニウム塩は合成法の都合上、ヨウ素基が置換した炭素上に別の置換基をもつ誘導体が合成できないという課題を抱えていた。そこで私は天然に豊富に存在し、安価に入手可能なアミノ酸に着目し新たなラジカル前駆体の設計を行った。実際にアミノ酸から様々な構造のアンモニウム化合物を合成し、そこからのラジカル発生を検討したところ、オキシムエステルにより活性化したアンモニウム塩が最も効率よく対応するラジカル種を発生させることを発見した。このラジカル前駆体は触媒量のベンゾフェノン存在下、390nmの光を照射することで効率的に脱炭酸を起こしラジカル種を発生させる。この新たなラジカル前駆体を利用した新規反応をすでに3種類発見しており、現在収率の向上を目指し反応条件の最適化を行っている。

② アルケニルアンモニウム塩の合成法及び反応性の開拓

アルケニルアンモニウム塩はオレフィン部位にアンモニオ基が直接結合している化合物であり、電子不足且つ安定なエナミン等価体として興味深い反応性を示すことが予想される。しかしながら、これまで汎用的なアルケニルアンモニウム塩の合成法は知られておらず、またその反応性を調査した文献も非常に限られていた。そこでまず私は α 位に置換基を有するアルケニルアンモニウム塩の合成法の確立を目指して研究を開始した。種々検討を行った結果、 α 位にブロモ基を有するアルケニルアンモニウム塩に対し、Pd触媒を用いたクロスカップリング反応が適用可能であることを見出した。これにより様々な官能基をもつアリール基やアルキル基をアルケニルアンモニウム塩に導入することに成功した。また、同様の基質に対し、ハロゲン原子引き抜き反応を利用したアルキル化反応が進行することも明らかにした。

これらにより様々なアルケニルアンモニウム塩誘導体の合成が可能となったため、続いてここで合成した化合物群の反応性の調査を行った。これまでに知られていたアルケニルアンモニウム塩の反応性は全て二電子が関与するイオン反応であり、ラジカル反応におけるアルケニルアンモニウム塩の反応性は完全に未知であった。そこで私は光レドックス触媒が駆動するラジカル反応を用いることによりアルケニルアンモニウム塩の官能基化を試みた。その結果、ハロゲン化アルキルを反応剤とし、適切な光レドックス触媒とハロゲン引き抜き剤を用いることでアルケニルアンモニウム塩のヒドロアルキル化反応が進行することを見出した。反応剤として第1級、第2級、第3級いずれのハロゲン化アルキルも適用可能であり、本手法を用いることで多様な新規アンモニウム塩を合成することに成功した。また、本反応を応用し、反応剤としてジブロモメタンを用いることでアルケニルアンモニウム塩のシクロプロパン化反応も達成した。シクロプロパン構造は従来の求核置換反応ではアンモニウム塩に導入することが困難な構造であるため、本手法の学術的価値は高い。

以上、本研究はこれまで古典的な手法に依存していた第4級アンモニウム塩の合成法を刷新し、アンモニウムの化学を発展させることを目標に遂行した。その結果、 α -アンモニオラジカルという活性種とアルケニルアンモニウム塩という構造を利用する2つのアプローチのもと、複数の新規第4級アンモニウム塩合成法を開発することに成功した。実際に開発した手法を用いることで、新規構造をもつ第4級アンモニウム塩を60種類以上含む化合物ライブラリーの構築に成功している。このライブラリーに含まれる化合物群は共同研究により生物活性の有無を調査しており、いくつかの化合物が生物活性を示すことを明らかにしている。このヒット率の高さからもアンモニウム化学の秘めたポテンシャルの高さが伺え、さらなる合成法の発展が機能性アンモニウム化合物の創出を促進することは論を俟たない。

以上

提出期限：研究期間終了後2ヶ月以内

※個人特別研究費：研究費支給年度終了後2ヶ月以内 博士研究員：期間終了まで

提出先：研究推進社会連携機構（NUC）

※特別研究期間、自由研究期間の報告は所属長、博士研究員は研究科委員長を経て提出してください。

◆研究成果概要は、大学ホームページにて公開します。研究遂行上大学ホームページでの公開に支障がある場合は研究推進社会連携機構までご連絡ください。