

機関番号： 14301
研究種目： 基盤研究 (A)
研究期間： 2008~2010
課題番号： 20245008
研究課題名 (和文)
有機活性種のレドックス変換
研究課題名 (英文)
Redox Conversion of Organic Reactive Intermediates
研究代表者 吉田 潤一 (YOSHIDA JUN-ICHI)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号： 30127170

研究成果の概要 (和文)：

カチオンプール法による不安定有機カチオン種の発生と溶液としての蓄積、およびアニオンフロー法による不安定有機アニオン種の発生と分解する前の利用を確立するとともに、それらを基盤として、有機カチオン種の還元や有機アニオン集の酸化により有機ラジカルを発生させ、合成反応に利用することができた。これらの成果により、レドックス反応を用いた有機活性種の異種有機活性種への変換を基盤とする合成反応に新たな可能性が開かれた。

研究成果の概要 (英文)：

Reduction of organic cations generated by the cation pool method and oxidation of organic anions generated by the anion flow method were studied. The resulting organic radical species could be effectively used for synthetic reactions. The results obtained in this study open new possibilities of redox conversion of organic reactive intermediates in organic synthesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	13,700,000	4,110,000	17,810,000
2009 年度	12,400,000	3,720,000	16,120,000
2010 年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
年度			
年度			
総計	37,000,000	11,100,000	48,100,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学

キーワード：有機カチオン、有機ラジカル、有機アニオン、レドックス、活性種

1. 研究開始当初の背景

有機化学をさらに力のある学術領域へと高めていくには、その根幹となる有機活性種の生成と反応の制御の確立が鍵となる。これまで、個々の有機活性種に関しては精力的に研究がなされ大きな成果が得られているが、異種活性種相互の変換など活性種複合系に関する研究例は少ない。我々は、電子移動反応を低温で行うことにより、不安定な有機カチオン種を、超強酸などを用いずに通常の反応メディア中で不可逆的に発生させ蓄える画期的な方法を開発した。このように、不安

定な有機カチオンを溶液として蓄えることができるというカチオンプール法の実現により、有機活性種の異種活性種への変換を鍵とした新合成法開拓への道が開かれた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、カチオンプール法などを基盤として、有機カチオンや有機アニオン、といった有機活性種を、レドックス反応を用いて異種有機活性種に変換するとともに、それらを組み合わせた新規な反応系を構築することであり、それにより、有機活性種化学

の深化を目指す

3. 研究の方法

本研究の鍵になるのは、有機カチオン種および有機アニオン種を溶液として蓄える（あるいは利用する）方法である。カチオンプール法については、より不安定な有機カチオンに対応できるようにインダイレクト法の確立を行った。アニオンについてはフロー法による発生を行い、有機アニオン種のレドックス変換に適用できるようにした。レドックス反応の方法として電極反応と一電子移動剤を用いる化学的な方法の両面から研究を遂行した。

4. 研究成果

平成20年度は、有機カチオンから出発するアプローチとしては、インダイレクトカチオンプール法を確立するとともに、ダイレクトカチオンプールによる dendritic 状カチオンのプールの調製およびそのレドックス分子変換を行った。すなわち、ジアリアルメタンを電解酸化することにより、ジアリアルカルベニウムイオンプールを生成させ、これにケイ素置換ジアリアルメタンを反応させ一つのケイ素置換ジアリアルメタンに二つのカチオンが付加した生成物を得た。この生成物をさらに電解酸化することにより、次世代ジアリアルカルベニウムイオンを発生させ、これをケイ素置換ジアリアルメタンと反応させることができた。この変換を繰り返すことにより dendritic 状ジアリアルカルベニウムイオンを調製し、それを電解還元カップリングさせることに成功した。一電子還元によりラジカル中間体が生成し、それがホモカップリングしたものと推定される。この成果は分子量が大きく立体的にも高活性種に対してもレドックス分子変換が十分可能であることを示すものとして意義深い。また、有機アニオンから出発するアプローチとしては、マイクロフロー系を利用した不安定アニオン種の発生法を開発した。たとえば、エポキシドを脱プロトン化してオキシラニルアニオンを発生させ、それを分解させることなく求電子剤で補足することに成功した。マイクロフロー系的高速熱移動による温度制御と滞留時間を短く制御できることが主要要因と考えられる。

平成21年度は、有機カチオンから出発するアプローチとしては、平成20年度より継続して dendritic 状カチオンのプールの調製およびそのレドックス分子変換を検討した。また、カチオン発生の方法として、直接電解酸化ではなく、電解酸化で発生させた活性種を用いる方法（インダイレクトカチオンプール

法）についても検討を行った。すなわち、 ArSSAr を低温電解酸化して得られる $\text{ArS}(\text{ArSSAr})^+$ をオレフィンと反応させエピスルホニウムイオンを調製した。このカチオン種は、これに ArSSAr が反応して環が開いてできるスルホニウムイオンと平衡状態にあることを、種々の検討から明らかにした。また、種々の求核剤をと反応させることにより、 ArS と求核剤とがオレフィンに付加した生成物や、2つの ArS がオレフィンに付加した生成物が得られ、生成物からもカチオン種中間体の存在を確認した。これらの成果を基盤にして、非共役ジエンと ArSSAr に対して触媒量の ArS^+ を作用させることにより環化反応が起こり、この反応がカチオン連鎖機構で進行することも明らかにした。

さらに、糖トリフラートに対してスルフィドを作用させることにより、スルホニウムイオンが生成する反応および、スルホニウムイオンがメタノールなどの求核剤と反応する過程についても、NMR を用いて詳細に解析を行った。

平成22年度は有機アニオンの調製およびそれらのレドックス分子変換を検討した。アニオンプールの利用が困難であることが明らかとなったので、アニオンフロー法を用いた。具体的には、不安定アリアルリチウム種の発生とそれらの塩化鉄(III)による参加を用いたラジカル種の発生とホモカップリングをフローマイクロリアクター中で行った。まず、フローマイクロリアクターシステムを用いて *p*-プロモアニソールのハロゲン-リチウム交換反応により *p*-メトキシフェニルリチウム種を発生させ、続いて塩化鉄(III)を作用させることによりホモカップリング反応が効率的に起こるのか検討を行った。反応温度を $-78 \sim 24^\circ\text{C}$ の範囲で、ホモカップリング反応のためのリアクター中の滞留時間を $0.12 \sim 7.0$ s の範囲で変化させ反応を行ったところ、広い温度時間領域において良好な収率で目的生成物が得られることが明らかとなった。この結果は、より不安定で反応制御により低温条件を必要とするアリアルリチウム種でも本反応系に適用できることを示唆する。そこで、ニトロ基やシアノ基を有する様々な不安定アリアルリチウム種を用いて本反応の検討を行ったところ、いずれの場合も比較的良好な収率で目的生成物が得られた。

以上、3年間の研究で、カチオンプール法およびアニオンフロー法を基盤として、有機カチオンの還元や有機アニオンの酸化を行い、有機ラジカルを発生させ合成反応に利用することができた。これらの成果により、レド

ックス反応を用いて有機活性種を異種有機活性種に変換するとともに、それらを組み合わせた新規な反応系を構築し、有機活性種化学の深化を行うという目的を達成することができた。

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 41 件)

①Asymmetric Carbolithiation of Conjugated Enynes: A Flow Microreactor Enables the Use of Configurationally Unstable Intermediates before They Epimerize (査読有)

Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J.
J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 3744-3747.

②Glycosyl Sulfonium Ions as Storable Intermediates for Glycosylations (査読有)

Nokami, T.; Nozaki, Y.; Saigusa, Y.; Shibuya, A.; Manabe, S.; Ito, Y.; Yoshida, J.
Org. Lett. **2011**, *13*, 1544-1547.

③Organic reactions mediated by electrochemically generated ArS^+ (査読有)

Matsumoto, K.; Suga, S.; Yoshida, J.
Org. Biomol. Chem. **2011**, *9*, 2586 - 2596.

④Green and Sustainable Chemical Synthesis Using Flow Microreactors (査読有)

Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A.
Chem. Sus. Chem. **2011**, *4*, 331-340.

⑤Anionic Polymerization of Alkyl Methacrylates using Flow Microreactor Systems (査読有) Nagaki, A.; Miyazaki, A.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 548-555.

⑥Generation and Reactions of Oxiranylolithiums Using a Flow Microreactor (査読有)

Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J.
Chem.-Eur. J. **2010**, *16*, 14149-14158.

⑦Synthesis of Polystyrenes - Poly(alkyl methacrylates) Block Copolymers via Anionic Polymerization Using an Integrated Flow Microreactor System (査読有)

Nagaki, A.; Miyazaki, A.; Yoshida, J.
Macromolecules **2010**, *43*, 8424-8429.

⑧Cross-Coupling in a Flow Microreactor. Space Integration of Lithiation and Murahashi Coupling (査読有)

Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayashi, A.; Yoshida, J.
Angew. Chem., Int. Ed. **2010**, *49*, 7543-7547.

⑨A Flow Microreactor System Enables Organolithium Reactions without Protecting Alkoxy carbonyl Groups (査読有)

Nagaki, A.; Kim, H.; Moriwaki, Y.; Matsuo, C.; Yoshida, J.
Chem.-Eur. J. **2010**, *16*, 11167-11177.

⑩Controlled Polymerizations Using Microreactors (査読有)

Nagaki, A.; Yoshida, J.
Kobunshi **2010**, *59*, 569-573.

⑪Building Addressable Libraries as Platforms for Biological Assays by an Electrochemical Method (査読有)

Yoshida, J.; Nagaki, A.
Angew. Chem., Int. Ed. **2010**, *49*, 3720-3722.

⑫A new highly sterically demanding silyl (TEDAMS) group. Synthesis by multiple substitution of tris(diphenylmethyl)silane with diarylcarbenium ions. (査読有)

Terao, K.; Watanabe, T.; Suehiro, T.; Nokami, T.; Yoshida, J.
Tetrahedron Lett. **2010**, *51*, 4107-4109.

⑬Addition of ArSSAr to Carbon-Carbon Multiple Bonds Using Electrochemistry (査読有)

Fujie, S.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J.
Tetrahedron **2010**, *66*, 2823-2829.

⑭Cationic Three-Component Coupling Involving an Optically Active Enamine Derivative. From Time Integration To Space Integration of Reactions (査読有)

Suga, S.; Yamada, D.; Yoshida, J.
Chem. Lett. **2010**, *39*, 404.

⑮Generation and Reaction of Cyano-Substituted Aryllithium Compounds Using Microreactors (査読有)

Nagaki, A.; Kim, H.; Usutani, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J.
Org. Biomol. Chem. **2010**, *8*, 1212.

Selected by the Editorial Board of *Synfacts* (*Synfacts* **2010**, 582.)

⑯Thiofluorination of Carbon-Carbon Multiple Bonds Using Electrochemically Generated $\text{ArS}(\text{ArSSAr})^+\text{BF}_4^-$ (査読有)

Fujie, S.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Yoshida, J.
Chem. Lett. **2009**, *38*, 1186.

⑰Direct and Indirect Electrochemical Generation of Alkoxy carbocation Ion Pools from Thioacetals (査読有)

Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Suzuki, S.; Suga, S.;

Yoshida, J.

Tetrahedron **2009**, *65*, 10901-10907.

⑱ Nitro-Substituted Aryl Lithium Compounds in Microreactor Synthesis: Switch between Kinetic and Thermodynamic Control (査読有)

Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J.
Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, *48*, 8063-8065.

⑲ *N*-Bus-aziridinylolithiums Using Microreactors (査読有)

Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J.
Chem. Lett. **2009**, *38*, 1060-1061.

⑳ マイクロリアクターを用いたアニオン重合の制御 (査読有)

Nagaki, A.; Yoshida, J.
「マイクロリアクターによる合成技術と工業生産」サイエンス&テクノロジー, **2009**, 147-159.

㉑ Carbolithiation of Conjugated Enynes with Aryllithiums in Microflow System and Applications to Synthesis of Allenylsilanes

(査読有) Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J.
Org. Lett. **2009**, *11*, 3614-3617.

㉒ Addition of ArSSAr to dienes via Intramolecular C-C bond formation initiated by a catalytic amount of ArS⁺ (査読有)

Matsumoto, K.; Fujie, S.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2009**, 5448.

㉓ Microflow System Controlled Anionic Polymerization of MMA (査読有)

Nagaki, A.; Tomida, Y.; Miyazaki, A.; Yoshida, J.
Macromolecule **2009**, *42*, 4384-4387.

㉔ マイクロフロー合成化学の魅力 – 時間を空間で制御する新しい合成化学の創製 –

(査読有) Yoshida, J.; Nagaki, A.
化学 **2009**, *64*, 22-26.

㉕ Synthesis of Unsymmetrical Substituted Biaryls via Sequential Lithiation of Dibromobiaryls Using Integrated Microflow Systems. (査読有)

Nagaki, A.; Takabayashi, N.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 16.

㉖ Generation and Reactions of α -Silyl Oxiranylithium Using Microflow System.

(査読有) Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J.
Chem. Lett. **2009**, *38*, 486-487.

㉗ Oxiranyl Anion Methodology Using Microflow Systems (査読有)

Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J.

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 1654-1655.

㉘ Generation of Diarylcarbenium Ion Pools via Electrochemical C-H bond Dissociation.

(査読有) Okajima, M.; Soga, K.; Watanabe, T.; Terao, K.; Nokami, T.; Suga, S.; Yoshida, J.
Bull. Chem. Soc. Jpn **2009**, *82*, 594-599.

㉙ α - and β -Glycosyl Sulfonium Ions; Generation and Reactivity. (査読有)

Nokami, T.; Shibuya, A.; Manabe, S.; Ito, Y.; Yoshida, J.
Chem.-Eur. J. **2009**, *15*, 2252-2255.

㉚ Electro-initiated Coupling Reactions of *N*-Acyllithium Ion Pools with Arylthiomethylsilanes and Aryloxymethylsilanes

(査読有) Suga, S.; Shimizu, I.; Ashikari, Y.; Mizuno, Y.; Maruyama, T.; Yoshida, J.
Chem. Lett. **2008**, *37*, 1008-1009.

㉛ Aryllithium Compounds Bearing Alkoxy carbonyl Groups. Generation and Reactions Using a Microflow System. (査読有)

Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J.
Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, *47*, 7833.

㉜ Synthesis of Unsymmetrical Biaryls by Means of Mono-Selective Reaction of polyhaloarenes Using Integrated Microflow System. (査読有)

Nagaki, A.; Takabayashi, N.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3937.

㉝ Microflow System Controlled Anionic Polymerization of Styrenes. (査読有)

Nagaki, A.; Tomida, Y.; Yoshida, J.
Macromolecules **2008**, *41*, 6322-6330.

㉞ Iterative Molecular Assembly Based on the Cation Pool Method. Convergent Synthesis of Dendritic Molecules. (査読有)

Nokami, T.; Ohata, K.; Inoue, M.; Tsuyama, H.; Shibuya, A.; Soga, K.; Okajima, M.; Suga, S.; Yoshida, J.
J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 10864-10865.

㉟ Electrochemical Conversion of Thioglycosides to Glycosyl Triflate. (査読有)

Nokami, T.; Shibuya, A.; Yoshida, J.
Trends in Glycoscience and Glycotechnology **2008**, *20*, 175-185.

㊱ Microflow System Controlled Carbocationic Polymerization of Vinyl Ethers (査読有)

Nagaki, A.; Iwasaki, T.; Kawamura, K.; Yamada, D.; Suga, S.; Ando, T.; Sawamoto, M.; Yoshida, J.

Chem. Asian J. **2008**, *3*, 1558.

③⑦ Oligosaccharide Synthesis based on a One-pot Electrochemical Glycosylation-Fmoc Deprotection Sequence. (査読有)

Nokami, T.; Tsuyama, H.; Shibuya, A.; Nakatsutsumi, T.; Yoshida, J.
Chem. Lett. **2008**, *37*, 942-943.

③⑧ Modern Strategies in Electroorganic Synthesis (査読有) Yoshida, J.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265.

③⑨ Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis by Using Microreactors. (査読有)

Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T.
Chem.-Eur. J. **2008**, *14*, 7450.

④⑩ Synthesis of Thiochromans Based on Indirect Cation Pool Method. (査読有)

Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Fujie, S.; Suga, S.; Yoshida, J. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1103.

④⑪ An Electroinitiated Cation Chain Reaction: Intramolecular Carbon-Carbon Bond Formation between Thioacetal and Olefin Groups.

(査読有) Matsumoto, K.; Fujie, S.; Ueoka, K.; Suga, S.; Yoshida, J.
Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, *47*, 2506-2508.

[学会発表] (計 19 件)

① 「電解酸化を利用したグリコシルスルホニウムイオンの発生・蓄積とグリコシル化反応」

野上敏材

電気化学会第 78 回大会 横浜国立大学
2011 年 3 月 29 日～31 日

② Synthesis of dendronized polymers using dendritic diarylcarbenium ion pools

Nokami, T.

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PacifiChem 2010)
Hawaii, U.S.A. 2010 年 12 月 15 日～20 日

③ Synergy between Organic Electrochemistry and Flow Microreactor Chemistry」

Yoshida, J.

PacifiChem 2010, Green Electrochemistry
Hawaii, U.S.A. (Dec. 17, 2010) (Invited)

④ Flash chemistry using flow microreactors

Yoshida, J.

PacifiChem2010. Achieving Efficiency in Organic Reactions via Greener Processes and Practices Hawaii, U.S.A. (Dec. 17, 2010) (Invited)

⑤ Flash Chemistry Fast Chemical Synthesis in Flow Microreactors.

Yoshida, J.

The 14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, Groningen, The Netherlands
(3 -7-7 October 2010) (Plenary)

⑥ Iterative Molecular Assembly Based on the Cation-Pool Method. Convergent Synthesis of Dendritic Molecules First Symposium on Electrosynthesis

Yoshida, J.

Bonn, Germany (October, 2, 2010) (Invited)

⑦ Flash Chemistry Fast Chemical Synthesis in Flow Microreactors

Yoshida, J.

Ischia Advanced School of Organic Chemistry Ischia Porto, Napoli, Italy (September 25 - 29, 2010) (Invited)

⑧ ArS⁺ Initiated Addition of ArSSAr to Dienes via Intramolecular C-C Bond Formation

Yoshida, J.

217th ECS Meeting, Manuel M. Baizer Award Symposium on Organic Electrochemistry
Vancouver, Canada (April 25, 2010)

⑨ Electrochemical Activation of Thioglycosides Using Bu₄NOTf as an Electrolyte for Analysis of Glycosylation Intermediates and Oligosaccharide Synthesis Nokami, T.

The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS-2010) 東京 2010 年 8 月 1 日～6 日

⑩ 「時間を空間で制御する合成化学」

吉田潤一

第 10 回 GSC シンポジウム学術総合センター一橋記念講堂 2010/3/4 (Invited)

⑪ 「フラッシュケミストリーフローマイクロリアクターを用いる超高速精密有機合成」

吉田潤一

社団法人日本粉体工業技術協会
平成 21 年度 第 3 回晶析分科会
キャンパスプラザ京都 2010/2/2 (Invited)

⑫ 「Flash Chemistry. The Concept and Some Applications」

Yoshida, J.

The German Environment Foundation (DBU) Workshop Nobel Process Windows in Chemical Engineering, Osnabruck, Muenster Germany 2009/12/10 (Invited)

⑬ 「Iterative Molecular Assembly Based on the

Cation-Pool Method. Convergent Synthesis of Dendritic Molecules.]

Yoshida, J.

The Sixth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals, The University of Tokyo 2009/11/14~16 (Invited)

⑭ 「フラッシュフローケミストリー ミクロ構造をもつフロー型反応器中での超高速反応を利用する有機合成」

吉田潤一

平成21年度有機合成化学北陸セミナー
富山観光ホテル 2009/10/9~10 (Invited)

⑮ 「フラッシュフローケミストリー ミクロ構造をもつフロー型反応器中での超高速反応を利用する有機合成」

吉田潤一

有機合成化学協会関西支部幹事講演会
塩野義製薬 摂津事業所 2009/8/5

⑯ 「フラッシュケミストリー マイクロリアクターを用いる高速化学合成」

吉田潤一

九州大学先導研講演会 九州大学先導研
2009/7/5

⑰ 「Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis in Micro Flow Systems」

Yoshida, J.

EuCheMS Chemistry Congress, Torino Italy
2008/9/16-20 (Invited)

⑱ 「Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis in Micro Flow Systems」

Yoshida, J.

Post ISOR2008, Taipei, Taiwan 2008/11/24

⑲ 「Iterative Molecular Assembly based on the Cation-Pool Method. Convergent Synthesis of Dendritic Molecules」

Yoshida, J.

The 9th ISOR-2008, Chaiyi, Taiwan 2008/11/2
(Invited)

[図書] (計 5件)

①2009 「Handbook of micro reactors: Devices, Reactions and Applications. Volume 2 (Liquid Phase and Liquid/Liquid Phase Reactions: Addition and elimination reactions)」

Yoshida, J.; Nagaki, A. Wiley-VCH

②2009 「Handbook of micro reactors: Devices, Reactions and Applications. Volume 2 (Liquid Phase and Liquid/Liquid Phase Reactions: Oxidations and reductions)」

Yoshida, J.; Nagaki, A. Wiley-VCH

③2009 「Handbook of micro reactors: Devices, Reactions and Applications. Volume 2 (Gas Phase and Gas/Liquid Phase Reactions: Substitution)」

Yoshida, J.; Nagaki, A. Wiley-VCH

④2009 「Handbook of micro reactors: Devices, Reactions and Applications. Volume 2 (Polymerization: Cationic Living Polymerization)」

Yoshida, J.; Nagaki, A. Wiley-VCH

⑤2008 「FLASH CHEMISTRY : Fast Organic Synthesis in Microsystems」

Yoshida, J. Wiley

[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

吉田 潤一 (YOSHIDA JUN-ICHI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号 : 30127170

(2) 研究分担者

野上 敏材 (NOKAMI TOSHIKI)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号 : 60402963