

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21106002

研究課題名(和文)イオン反応の集積化

研究課題名(英文)Organic Synthesis

研究代表者

吉田 潤一(Yoshida, Jun-ichi)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30127170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 49,400,000円、(間接経費) 14,820,000円

研究成果の概要(和文)：有機カチオン種の発生・蓄積を可能とするカチオンプール法に基づいて電解反応と化学的反応の時間的集積化を達成し、 dendritic 構造をもつ機能性物質などの合成に応用した。また、空間的集積化によりカチオン性三成分カップリングなどを開発した。さらに、有機アニオン種についても、有機アニオン種の反応を空間的集積化することにより、ケトンカルボニル基を有するアリールリチウム種など極めて不安定な有機リチウム種を含む分子変換を可能にし、生物活性天然物合成に応用した。

以上、本研究では、不安定有機イオン種を用いる反応集積化の概念に基づき、従来法では実現困難な分子変換を達成した。

研究成果の概要(英文)： We developed the time integration of electrochemical and chemical reactions using the cation pool method, and applied it to the synthesis of functional materials such as dendritic molecules. The space integration of cationic reactions using flow microreactors was also achieved, and new transformations such as cationic three-component coupling reactions were developed. The space integration of anionic species was also achieved. We showed that a flow microreactor enables the generation and reactions of highly unstable organolithium species such as aryllithium species bearing ketone carbonyl groups. The method was successfully applied to the formal synthesis of a natural product. We also showed that flow microreactors allow generation and use of configurationally unstable chiral organolithium species.

In summary, we developed various transformations that are difficult to achieve by conventional methods based on reaction integration via short-lived, highly reactive ionic species.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・有機化学

キーワード：有機合成 炭素カチオン 炭素アニオン 有機電解 フロー合成

1. 研究開始当初の背景

有機イオン反応の化学は有機化学の中で中心的役割を果たしており、合成法としても極めて重要である。今までに蓄積された膨大な知見を再構築するとともに、新しい視点や斬新な手法を導入しさらなる飛躍が求められていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ワンポット法（時間的集積化）やフロー法（空間的集積化）を用いて活性な有機イオン種を生かしたまま逐次的に反応を行う集積化合成法を開拓することである。

3. 研究の方法

有機カチオン反応においては、当研究室で開発していた低温電解酸化によるカチオンプール法を基盤とした時間的集積化や空間的集積化を検討した。また、有機アニオン反応においては、フローマイクロリアクターの短く精密な滞留時間制御を駆使して、中間体が分解する前に利用する空間的集積化に焦点をあて研究を行った。

4. 研究成果

(1) 有機カチオン反応の集積化

有機カチオン種は有機合成に広く用いられているが、通常不安定で短寿命であるため、求核剤存在下に発生させて直ちに捕捉しなければ利用できない。そこで、低温電解酸化により有機カチオン種を発生させてこれを溶液として蓄え、任意の求核剤を後から加えて反応させるカチオンプール法を用いて、時間的集積化に基づく新規分子変換法を開発した。

低温電解酸化により、第三世代までの dendritic 状ジアルキルカルベニウムイオンを発生・蓄積し、官能基をもたないポリスチレンとの反応させることにより dendritic なイソドポリマーを一挙に合成した。

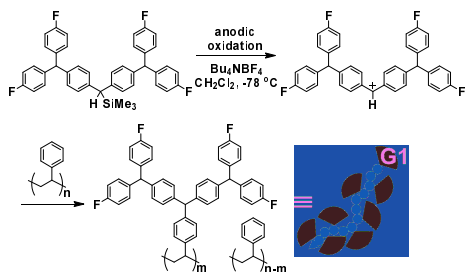
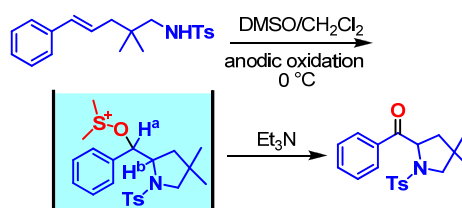


図1. デンドロナイズドポリマー合成

また、電解酸化により発生させたカルボカチオンに対してジメチルスルホキシドを反応させ、得られたアルコキシシ

ルホニウムイオンをトリエチルアミンと反応させ対応するカルボニル化合物を得、電気化学的酸化と化学的酸化の時間的集積化ができることを明らかにした。



さらに、カチオン反応の空間的集積化にも取り組んだ。たとえば、フローシステムを用いて、カチオン三分成分カップリング反応を達成した。

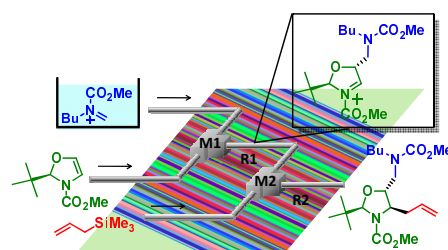


図2. 空間的集積化によるカチオン三分成分カップリング

低温電解酸化反応により調製した $ArS(ArSSAr)^+BF_4^-$ をカチオン発生剤として用いるインダイレクトカチオンプール法をフロー系に適用したインダイレクトカチオンフロー法を開発し、温度-滞留時間を変化させてグリコシルカチオンの安定性を評価するとともに、種々のグリコシル化反応に利用することに成功した。

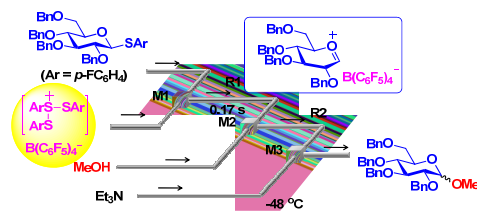


図3. インダイレクトカチオンフロー法によるグリコシル化

(2) 有機アニオン反応の集積化

不安定なアニオン種中間体を使って反応の集積化を行うためには、アニオン種を迅速に発生させ、それが分解する前に望む反応に利用することが必要である。そのためには、滞留時間を極めて短く制御できるフローマイクロリアクターを用いる空間的集積化が極めて有効であることを明らかにした。たとえば、滞留時間を 0.003 秒以下にすることによ

り、ケトンのカルボニル基を保護せずに、分子内に炭素アニオンとしての有機リチウム種を発生させ、後で加えたアルデヒドなどの求電子剤と反応させることに成功した。

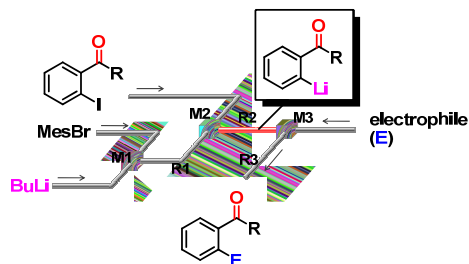


図4. ケトンカルボニル基を保護しない有機リチウム反応

さらに、この方法を利用して天然ポリフェノールの一つである Pauciflorol F の形式合成も達成した。

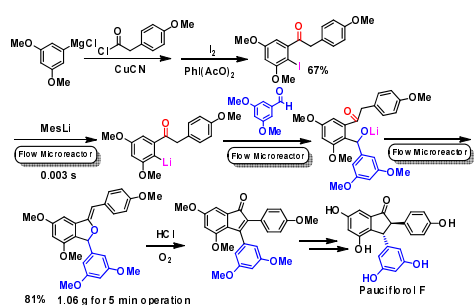


図5. 天然ポリフェノールの合成

また、フローマイクロリアクターによる滞留時間制御は、立体化学的に不安定な有機リチウム種の利用も可能にした。滞留時間を短く制御することにより、光学活性有機リチウム種をエナンチオ選択的に素早く発生させ、エピマー化する前に求電子剤と反応させる空間的反応集積化により光学活性アレン類の不斉合成を達成した。

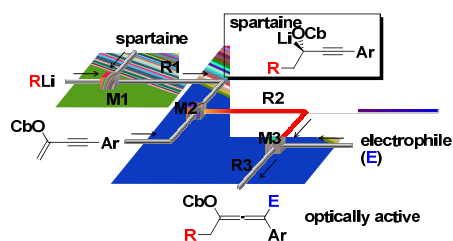


図6. 立体化学的に不安定な有機リチウム種を中間体とする不斉合成

さらに、フローマイクロリアクターを用いてハロゲン/リチウム交換反応、ホウ素化、鈴木-宮浦カップリングを空間的に集積化し、通常の有機リチウム反

応では使えない求電子性官能基をもった有機ハロゲン化物のクロスカップリングを達成した。

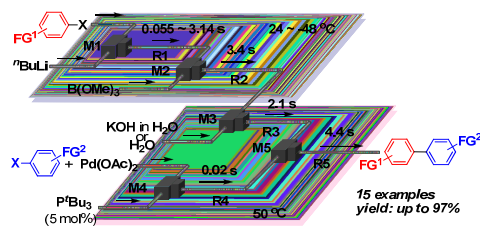


図7. ハロゲン/リチウム交換反応、ホウ素化、鈴木-宮浦カップリングの空間的集積化

(3) まとめ

以上のように、イオン反応の時間的および空間的集積化により、従来法では達成困難であった分子変換を達成できたことは国内外の有機合成化学の分野において大きなインパクトを与えた。また、機能性物質や生物活性物質などの合成にも展開することにより、開発した手法が実用的に利用できることを実証した。

今後、この分野において、さらに世界をリードしていくとともに、その成果を産業開に広めていくことが期待されている。

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 72 件)

- ① Ashikari, Y.; Shimizu, A.; Nokami, T.; Yoshida, J., Halogen and Chalcogen Cation Pools Stabilized by DMSO. Versatile Reagents for Alkene Difunctionalization, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16070–16073. 査読あり
DOI: 10.1021/ja4092648
- ② Nokami, T.; Hayashi, R.; Saigusa, Y.; Shimizu, A.; Liu, C.-Y.; Mong, K.-K. T.; Yoshida, J., Automated Solution-Phase Synthesis of Oligosaccharides via Iterative electrochemical Assembly of Thioglycosides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4520–4523. 査読あり
DOI: 10.1021/ol402034g
- ③ Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J., Electrochemical C–H Amination: Synthesis of Aromatic Primary Amines via *N*-Arylpyridinium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5000–5003. 査読あり
DOI: 10.1021/ja402083e

- ④ Nagaki, A.; Moriwaki, Y.; Yoshida, J., Flow synthesis of arylboronic esters bearing electrophilic functional groups and space integration with Suzuki–Miyaura coupling without intentionally added base. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11211–11213. 査読あり
DOI: 10.1039/C2CC36197C
- ⑤ Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J., Metal- and Chemical-Oxidant-Free C–H/C–H Cross- Coupling of Aromatic Compounds Using “Radical Cation Pools”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259–7262. 査読あり
DOI: 10.1002/anie.201202788
- ⑥ Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J., Lithiation of 1,2-Dichloroethene in Flow Microreactors. Versatile Synthesis of Alkenes and Alkynes by Precise Residence-Time Control. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3245–3248. 査読あり
DOI: 10.1002/anie.201108932
- ⑦ Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J., A flow microreactor approach to protecting-group-free synthesis using organolithium compounds. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264. 査読あり
DOI: 10.1038/ncomms1264
- ⑧ Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J., Asymmetric Carbolithiation of Conjugated Enynes: A Flow Microreactor Enables the Use of Configurationally Unstable Intermediates before They Epimerize. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744–3747. 査読あり
DOI: 10.1021/ja110898s
- ⑨ Saito, K.; Ueoka, K.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J., Indirect Cation Flow Method. Flash Generation of Alkoxy-carbenium Ions and Studies on Stability of Glycosyl Cations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5153–5156. 査読あり
DOI: 10.1002/anie.201100854
- ⑩ Ashikari, Y.; Nokami, T.; Yoshida, J., Integrated Electrochemical Chemical Oxidation Mediated by Alkoxysulfonium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11840–11843. 査読あり
DOI: 10.1021/ja202880n
- ⑪ Suga, S.; Yamada, D.; Yoshida, J., Cationic Three-component Coupling Involving an Optically Active Enamine Derivative. From Time Integration to Space Integration of Reactions. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 404–406. 査読あり
DOI:10.1246/cl.2010.404
- [学会発表] (計 77 件)
- ① J. Yoshida, Strategies and Tactics in Electroorganic Synthesis: Electroauxiliary, Cation Pool, and Flow Microreactor 225th Electrochemical Society Meeting, Orlando, FL, USA (May 11–15, 2014) (Award)
- ② J. Yoshida, Reaction Integration Using Cationic Reactive Intermediates The 11th International Symposium on Organic Reaction (ISOR 11) Taipei, Taiwan, ROC (November 19–22, 2013) (Invited)
- ③ J. Yoshida, Organolithium Chemistry in Flow Microreactors Based on High-Resolution Control of Reaction Time by Space 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, Kyoto Japan (September 23–26, 2013) (Invited)
- ④ J. Yoshida, Flash Chemistry Using Flow Microreactors. Organic Synthesis That Cannot Be Done in Batch Microwave and Flow Chemistry Conference 2013. Napa Valley, California, USA (July 20–23, 2013) (Plenary)
- ⑤ J. Yoshida, Flash Chemistry Using Flow Microreactors. The Principle and Applications Eight International Congress for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC Congress VIII). Pattaya, Thailand (May 5 – 8, 2013). (Plenary)
- ⑥ J. Yoshida, Flash Chemistry: organic chemistry that cannot be done in batch. Bürgenstock Conference 2013. Brunnen, Switzerland, (April 28 – May 3, 2013). (Invited)
- ⑦ J. Yoshida, Flash Chemistry Using Flow Microreactors. The Principle and Applications. The Ta-shue Chou Lectureship Award Symposium. Outstanding Achievements in Organic Synthesis. Academia Sinica, Taipei, Taiwan (March 8, 2013). (Award Lecturer)
- ⑧ J. Yoshida, Flash Chemistry Using Flow Microreactors. Principle and Applications. 5th Siegfried Symposium, Zurich, Switzerland (October, 5, 2012) (Invited)
- ⑨ J. Yoshida, Hot Reagents in High-tech

Reactors

GRIGNARD: 100 ans de modernité d'un Prix Nobel (100 year anniversary of Nobel Prize) Lyon, France (June 21–22, 2012) (Invited)

- ⑩ J. Yoshida, Organic Electrochemistry, Microreactors, and Their Synergy 10th International Symposium Organic Reactions (ISOR-10) Yokohama, Japan (Nov. 21–24, 2011) (Plenary)
- ⑪ J. Yoshida, Flash Chemistry: Fast Chemical Synthesis Using Flow Microreactors 2nd Asia-Pacific Chemical and Biological Microfluidics Conference, Nanjing, China (May 25 –27, 2011) (Plenary)
- ⑫ J. Yoshida, Synergy between Organic Electrochemistry and Flow Microreactor Chemistry PacifiChem 2010, Green Electrochemistry, Hawaii, U.S.A. (Dec. 17, 2010) (Invited)
- ⑬ J. Yoshida, Flash chemistry using flow microreactors PacifiChem2010. Achieving Efficiency in Organic Reactions via Greener Processes and Practices, Hawaii, U.S.A. (Dec. 17, 2010) (Invited)
- ⑭ J. Yoshida, Flash Chemistry Fast Chemical Synthesis in Flow Microreactors. The 14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, Groningen, The Netherlands (3 - 7 October 2010) (Plenary)
- ⑮ J. Yoshida, Iterative Molecular Assembly Based on the Cation-Pool Method. Convergent Synthesis of Dendritic Molecules First German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Bonn, Germany (October, 2, 2010) (Invited)
- ⑯ J. Yoshida, Flash Chemistry Fast Chemical Synthesis in Flow Microreactors Ischia Advanced School of Organic Chemistry Ischia Porto, Napoli, Italy (September 25 - 29, 2010) (Invited)

[図書] (計 1 件)

Yoshida, J.; Suga, S., Synthesis Assisted by Electricity, in Handbook of Green Chemistry - Green Processes. Vol. 7, Green Synthesis, Li, C.-J. Ed. Wiley-VCH, 2012. ISBN: 978-3-527-32602-0

[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
<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/yoshida-lab/>

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・講師
研究者番号：60402963

清水 章弘 (SHIMIZU, Akihiro)
京都大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：30584263

(3)連携研究者 なし