

令和元年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05777

研究課題名(和文) 環状イミニウムカチオンと炭素求核剤の反応における立体化学の逆転現象

研究課題名(英文) Nucleophilic Additions to Cyclic N-Acyliminium Ions: Inverse Stereoselectivity

研究代表者

菅 誠治 (Suga, Seiji)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：50291430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：環状アルカロイドは高い生物活性を有するものが多く、その立体選択的な合成法の開発はこの研究領域において最も重要な課題の一つである。本研究は、環状アミンの位での結合構築法のうち、インダイレクトカチオンプール法で発生させた多様なN-アシルイミニウムイオン中間体に対して、求核剤の違いによる立体化学の逆転現象に注目し研究を行った結果、求核剤の違いにより立体化学が逆転する現象の一般性を示すことができた。また、この現象のメカニズムについても検証実験を行い、応用についても検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不安定な反応中間体である環状の有機カチオンの立体化学に関する知見は、非常に乏しく、これを分光学的に決定し、選択性を論じる試みはほとんどなかった。本研究はインダイレクトカチオンプール法を用いてこれらの反応の立体化学を基礎的な部分から再度見直し、検証することで、有機合成において極めて重要なN-アシルイミニウムイオンの化学全体を俯瞰しようとする研究であり、有機カチオン化学と医薬品に多くみられる環状アルカロイド合成の分野においてその意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：Cyclic alkaloids often have high biological activity, and development of their stereoselective synthesis is one of the most important issues in this research area. In this study, the stereochemistry in the reaction of the N-acyliminium ion intermediates generated by the indirect cation pool method was investigated. As a result of research focusing on the inverse stereochemistry phenomena, we show the generality of this phenomenon. In addition, some control experiments were conducted for the elucidation of mechanism of this phenomenon, and applications were also examined.

研究分野：有機合成化学

キーワード：イミニウムイオン 立体化学 求核剤 カチオンプール法



はチオアセタールをカチオン前駆体として用いるテトラヒドロフラン環構造のオキシカルベニウムイオンが生成できることをすでに報告しており、この方法を適用してカチオンを発生・蓄積する。

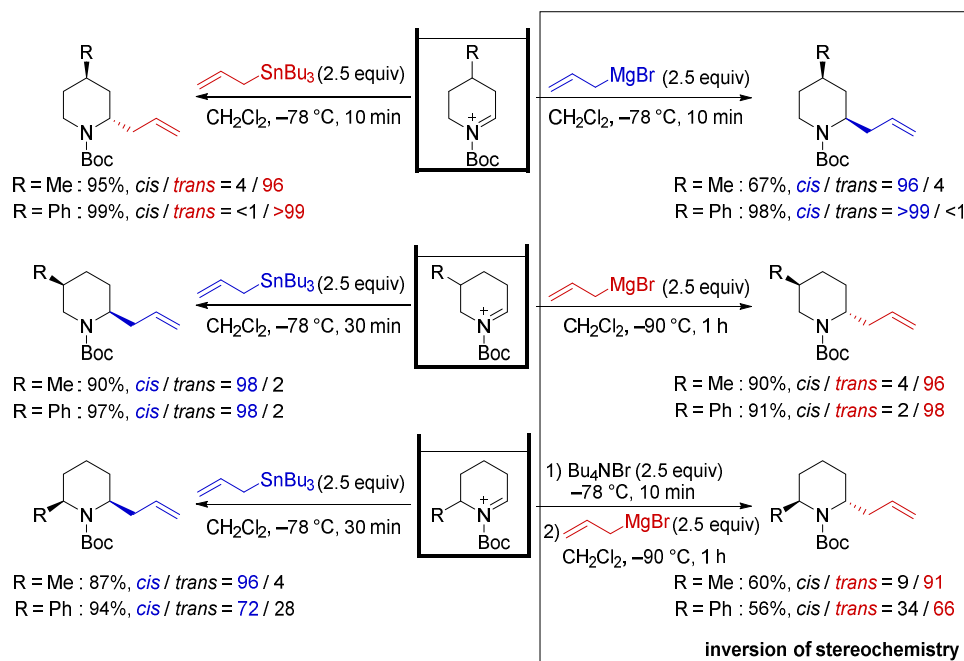
### 3. 研究の方法

上述のインダイレクトカチオンプール法を用いて、立体化学の逆転現象の一般性を調査するとともに、他のアリル有機金属反応剤を用いて実験的にこの逆転現象のメカニズムを詳細に解析した。また、合成化学的な応用について検討し、さらには、環状オキシカルベニウムイオンへの展開をはかることで、環状炭素カチオンとして重要な糖化学への応用も視野に入れて研究を推進した。具体的には、ジアリールジスルフィドの低温電解酸化により生じるスルホニウムイオンを、アリールチオ基を有する各種カチオン前駆体に作用させることで *N*-アシルイミニウムイオンを不可逆的に発生・蓄積させ、これに対して各種炭素求核剤を作用させることにより炭素-炭素結合生成体の立体化学を分析する方法を主な実験手法とした。

### 4. 研究成果

#### 1) 立体化学の逆転現象の一般性の調査

インダイレクトカチオンプール法を用いて、5位、6位にそれぞれ Me 基あるいは Ph 置換基をもつ *N*-アシルイミニウムイオンのプールをつくり、これにアリルスタンナンおよびアリルグリニャール反応剤を加えたところ、上記立体化学の逆転現象は5位や6位に置換基を有するピペリジンでも見られ、本手法を用いることで、アリル化反応においては求核剤を使い分けただけで高収率かつ高い立体選択性で立体化学が逆 (*trans* と *cis*) のアリル化体の作り分けが可能であることがわかった。



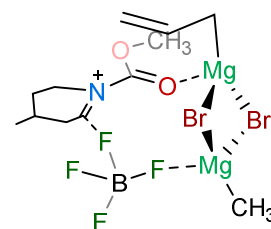
#### 2) 逆転現象のメカニズムを解析

インダイレクトカチオンプール法を用いて *N*-アシルイミニウムイオンを発生させた場合、対イオンは  $\text{ArSSAr}$  の低温電解酸化に使用した支持電解質の陰イオンとなる。そこで、まず、支持電解質の違いによる立体選択性の違いについて検討を行った。 *cis* 選択的にアリル化が進行するアリルグリニャール反応剤をアリル化剤として用いた場合には、用いる支持電解質により、選択性が大きく変化することがわかった。一方で *trans* 選択的にアリル化が進行するアリルトリブチルスタナンとの反応においては、支持電解質を変えても立体選択性に全く変化は見られなかった。

また、Grignard 反応剤以外の有機金属反応剤を用いた検討、および会合状態の異なる有機マグネシウム反応剤でも検討を行い、金属や構造の違いにより、選択性が大きく変化することを実験的に明らかにした。

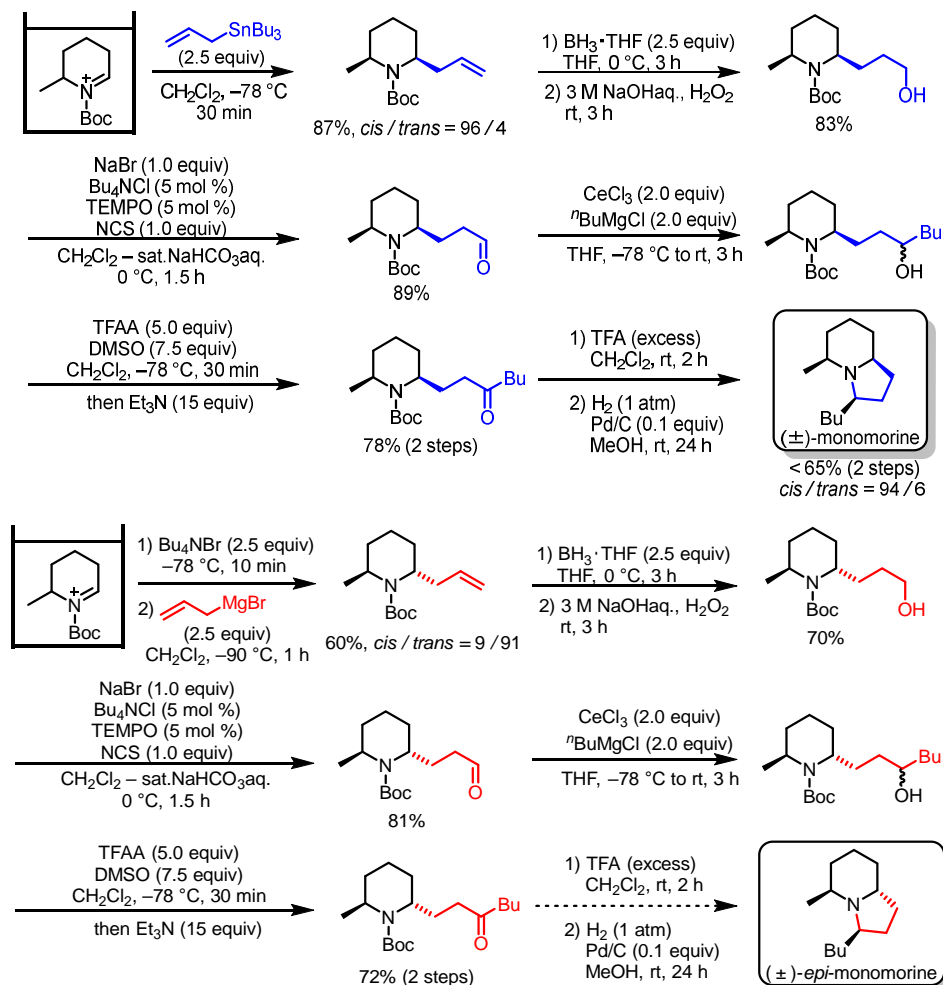
これらの結果および遷移状態の DFT 計算の結果から、本系において *N*-アシルイミニウムイオンのカチオン部位及び Grignard 反応剤の Mg に支持電解質が配位することによって通常とは異なる立体選択性で目的物が得られている可能性が強く示唆された。

さらに、このモデルを使って、4位、5位、6位に置換基をもつピペリジン由来の *N*-アシルイミニウムイオンの反応の詳細な遷移状態計算を行った結果、上記モデルが妥当であることが概ね支持された。



### 3) 合成化学的な応用と環状オキシカルベニウムイオンへの展開

この逆転現象の合成的な有用性を示すため、monomirine およびその epimer の合成を行った。epimer の方は全合成は未だ完了していないが、monomirine は立体選択的に合成することができた。



また、メチルクプラートやフェニルクプラートを求核剤として用いた際にも、アリルグリニヤール反応剤と同じく、通常とは逆の立体である *cis* 体が高い立体選択性で得られることを発見した。この発見は本手法の合成的な有用性を大きく広げるものと考えている。

NBoc 部分を酸素に変えたカチオン (オキシカルベニウムイオン) では立体化学の逆転現象はおこらなかった。逆に、このことから、実験化学的にも上記モデルの妥当性が示唆された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 2 件)

Koichi Mitsudo,\* Kazuki Yoshioka, Takayuki Hirata, Hiroki Mandai, Koji Midorikawa, and Seiji Suga\*

1,10-Phenanthroline or Electron Promoted Cyanation of Aryl Iodides

*Synlett* **2019** in press. (査読有)

DOI: 10.1055/s-0037-1611793

Koichi Mitsudo, Yuji Kurimoto, Kazuki Yoshioka, Seiji Suga\*

Miniaturization and Combinatorial Approach in Organic Electrochemistry

*Chemical Reviews* **2018**, *118*, 5985–5999. (査読有)

DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00532

Koichi Mitsudo, Yuji Kurimoto, Kazuki Yoshioka, Seiji Suga\*

Combinatorial electrochemistry for organic synthesis

*Current Opinion in Electrochemistry* **2018**, *8*, 8–13. (査読有)

DOI: 10.1016/j.coelec.2017.10.026

Koichi Mitsudo, Junya Yamamoto, Tomoya Akagi, Atsuhiko Yamashita, Masahiro Haisa, Kazuki Yoshioka, Hiroki Mandai, Koji Ueoka, Jun-ichi Yoshida, Seiji Suga\*

Stereoselective Nucleophilic Additions to Cyclic N-Acyliminium Ions Using the Indirect Cation Pool Method: Elucidation of Stereoselectivity by Spectroscopic Conformational Analysis and DFT

Calculations

*Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, *14*, 1192–1202. (査読有)

DOI: 10.3762/bjoc.14.100

Hiroki Mandai,\* Kazuki Fujii, Hiroshi Yasuhara, Kenko Abe, Koichi Mitsudo, Toshinobu Korenaga, Seiji Suga\*

Enantioselective Acyl Transfer Catalysis by a Combination of Common Catalytic Motifs and Electrostatic Interactions

*Nature Communications* **2016**, *7*, 11297. (査読有)

DOI: 10.1038/ncomms11297

〔学会発表〕(計60件)

菅 誠治, 活性”にこだわった有機反応の開発(招待講演), 第407回 光ナノサイエンス特別講義, 奈良先端科学技術大学院奈良(奈良), 2018年12月6日

Seiji Suga, Nucleophilic Additions to Cyclic *N*-Acyliminium Ions (招待講演), The 13th International Symposium on Organic Reactions, 新竹(台湾), 2018年11月21-24日

吉岡和紀・光藤耕一・菅 誠治, 環状 *N*-アシルイミニウムイオンと求核剤との反応における立体化学の逆転現象, 第42回有機電子移動化学討論会, プレスタワー(浜松), 2018年6月28-29日 ※優秀講演賞受賞

吉岡和紀・光藤耕一・菅 誠治, 環状 *N*-アシルイミニウムイオンのアリル化における立体化学の逆転現象, 日本化学会第98春季年会, 日本大学船橋キャンパス(千葉), 2018年3月20-23日

Seiji Suga, Stereoselective Synthesis of Substituted Piperidine Derivatives Using the Indirect Cation Pool Method (招待講演), 7th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, マイントツ(ドイツ), 2017年9月14-15日

吉岡和紀・灰佐将弘・光藤耕一・菅 誠治, インダイレクトカチオンプール法を応用したピペリジン誘導体の不斉合成, 第41回有機電子移動化学討論会, 北海道大学(札幌), 2017年6月22-23日

菅 誠治, 電場と磁場を利用するマイクロフロー合成システムの開発, マイクロ化学生産研究コンソーシアム講演会(招待講演), 京都大学(京都), 2017年3月28日

灰佐将弘・光藤耕一・菅 誠治, インダイレクトカチオンプール法を応用したピペリジン誘導体の不斉合成, 日本化学会第97春季年会, 慶應大学日吉キャンパス(横浜), 2017年3月16-19日

Seiji Suga, Junya Yamamoto, Tomoya Akagi, Masahiro Haisa, Koichi Mitsudo, Stereoselective Nucleophilic Additions to the *N*-Acyliminium Ions: Elucidation of Stereoselectivity By Spectroscopic Conformational Analysis, ECS 229<sup>th</sup> Annual Meeting, San Diego, USA, 2016年5月29日-6月3日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

研究室 website

<http://achem.okayama-u.ac.jp/reacteng/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

研究代表者氏名: 菅 誠治

ローマ字氏名: SUGA, Seiji

所属研究機関名: 岡山大学

部局名: 大学院自然科学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50291430