

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18350020

研究課題名（和文）

カチオンプールの炭素-炭素多重結合への付加を基軸とする多成分反応の開発

研究課題名（英文）

Multi-component coupling reactions based on the additions of cation pools to carbon-carbon multiple bonds

研究代表者

菅 誠治 (SUGA SEIJI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：50291430

研究成果の概要（和文）：

炭素-炭素多重結合もつ不飽和化合物に対して、求核剤および求電子剤を付加させる三成分型反応は、多成分反応の最も基本的な様式の一つであるが、炭素カチオンを求電子剤として反応を開始させ、求核剤で反応を終結する反応例は極めて少ない。本研究では、カチオンプール法によって蓄えた炭素カチオンを用いることにより、この形式の反応開発を行った。その結果、分子内カルボヒドロキシル化反応へと展開することによる高立体選択的テトラヒドロフラン環の構築法、および連続的炭素-炭素結合形成にもとづくキラルなジアミノアルコール類の高立体選択的合成法を開発することに成功した。

研究成果の概要（英文）：

Multi-component coupling reactions, especially three-component reactions based on the sequential additions of nucleophiles and electrophiles to carbon-carbon multiple bonds are quite important to provide a variety of organic compounds; however, there are few examples of the reactions initiated by the additions of carbocations to carbon-carbon multiple bonds. In this project, we focus on the development of this type of cationic multi-component couplings on the basis of the cation pool method. We have developed a new method to construct a substituted tetrahydrofuran ring in a highly stereoselective manner by using intramolecular cationic carbo-hydroxylation, and a method to provide chiral diamino alcohols which is based on the sequential C-C bond formations initiated by the addition of a cation pool to an enamide.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	10,600,000	0	10,600,000
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	1,260,000	16,060,000

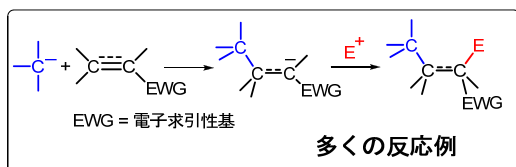
研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

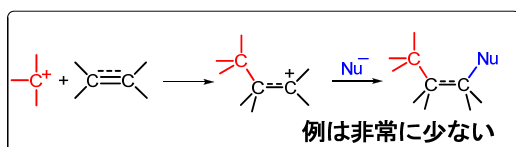
キーワード：炭素カチオン、多成分反応、有機電子移動反応、カチオンプール法

### 1. 研究開始当初の背景

多様性に富むさまざまな化合物群の高効率な供給が強く求められるようになり、これらを一挙に構築する方法論としての効率的な多成分反応の開発に多大な注目が集まっている。なかでも、炭素-炭素二重結合や三重結合などの $\pi$ 電子をもつ不飽和化合物に対して、求核剤および求電子剤を付加させる三成分反応は、多成分反応の基本的な様式の一つであり、これまでも有力・実践的な反応が多数開発されている。この形式の反応は、①炭素-炭素多重結合に対して求核剤を作用させ、生じた炭素アニオンを求電子剤で補足し生成物を得る方法と、②炭素-炭素多重結合に対して求電子剤を作用させ、生じた炭素カチオンを求核剤で補足する方法の二つに大別される。①の形式の反応のなかで、求核剤として炭素アニオン（あるいはその等価体）を用いる反応は数多く知られている。



たとえば、野依らは、有機銅などの有機金属化合物を炭素アニオンとして用いる、いわゆるワンポット型反応により、プロスタグランジン類の効率的合成法を開発している。これに対して、②の形式の反応として、炭素カチオンを求電子剤として反応を開始させている例は極めて少ない。



これは、炭素カチオンの発生法に原因がある

と考えられる。一般に、炭素アニオンの化学では、有機金属化合物を炭素アニオン等価体として用いており、「炭素アニオンを反応溶液に加える」操作は通常の作業である。これに対して、炭素カチオンの化学では、トリチルカチオンやイミニウム塩など非常に安定な炭素カチオンを除いて、アルコキシ基やハロゲンなどの脱離基をもつ化合物を反応系中 (In-situ) で酸により活性化させることで、平衡反応により炭素カチオンを不可逆的に発生させる。したがって、「炭素カチオンを反応溶液に加える」操作は極めて稀であるため、②の形式の反応を行うこと自体一般低には極めて難しい。

### 2. 研究の目的

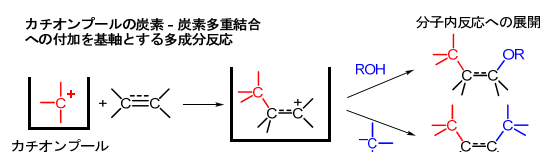
本研究では、申請者らが最近開発した「カチオンプール法」を用いて炭素カチオンの炭素-炭素多重結合への付加を開始段階とする多成分反応の開発を主たる研究目的とした。カチオンプール法は、低温下で有機化合物を電気化学的に酸化し、高い反応性を有する $N$ -アシルイミニウムイオン、アルコキシカルベニウムイオンなどの反応性に富む炭素カチオンを付加逆的に発生・蓄積する方法であり、炭素カチオンの反応を容易にワンポット型反応へと展開することが可能であると考えた。具体的には、カチオンプール法で蓄えた「反応性に富む炭素カチオン“そのもの”」を求電子剤として炭素-炭素多重結合と反応させることにより新たな炭素カチオンのプールを作り、これに各種求核剤を作用させる三成分反応の開発をめざした。

求核剤としては、水、アルコールなどのへ

テロ原子を用いた反応とこの反応の分子内反応への応用、および炭素求核剤を用いることで二つの連続的炭素-炭素結合形成をおこす反応に焦点をあて、研究を行うこととした。

### 3. 研究の方法

研究の開始段階において、炭素カチオンとして*N*-アシルイミニウムイオンを用いた二つの反応系を見出していた。一つ目は、アルケンあるいはアルキンに対して*N*-アシルイミニウムイオンを作用させた後、塩基性条件で水を加えることで、炭素-炭素多重結合に対して炭素とヒドロキシル基が導入される反応であり、もうひとつは、エナミドに対して*N*-アシルイミニウムイオンを作用させた後、炭素求核剤を作用させることで、二つの炭素-炭素結合が連続的に生成する反応である。これらをベースとして、①炭素カチオンの発生活の改良、②上記コンセプトを分子内に水酸基をもつ化合物へ適用し、これによる反応の集積化によるテトラヒドロフラン環の立体選択的合成法への開発、③二つの炭素-炭素結合の連続的な形成によるキラル化合物の合成を計画し研究を推進した。



### 4. 研究成果

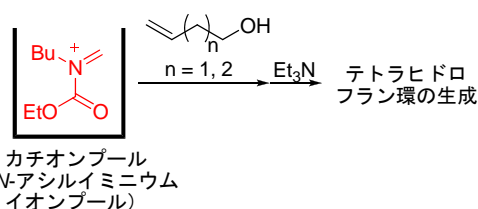
#### (1) 炭素カチオンの発生活の改良

*N*-アシルイミニウムイオンなどの炭素カチオンを蓄える方法としてこれまでにカチオン前駆体の低温下における直接電解による「カチオンプール法」を開拓してきたが、その適用範囲は限られていた。より広範囲に使える方法としてあらたに「インダイレクトカチオンプール法」を開発した。この方法では、 $ArS^+$ 基をもつ化合物に低温電解酸化で発生させた

$ArS^+$ を作用させることで、中性に近い条件下で炭素カチオンを発生させることができるのが特長である。

(2) 分子内カルボヒドロキシ化反応へのと展開と高立体選択的テトラヒドロフラン環の構築法の開発

カチオンプール (*N*-アシルイミニウムイオン) に対して、炭素-炭素二重結合をもつアルコールを作用させると、炭素カチオンの二重結合への付加に続いて、連続的に分子内で水酸基の付加がおこり、テトラヒドロフラン環が高効率的に生成することがわかった。

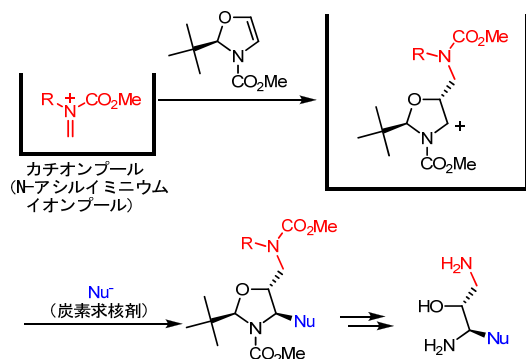


例えば、*N*-アシルイミニウムイオンと4-ペンテノールの反応を行うとexo環化が進行し、高収率でテトラヒドロフラン環化合物が生成した。これに対して、4-メチル-3-ペンテノールとの反応ではendo環化が選択的に進行した。すなわち、水酸基と二重結合の間のメチレン鎖の長さによって、endo、exo選択性が完全にコントロールされることがわかった。また、3-オクテノールを求核剤とした反応においても、endo環化が選択的に進行した。この際、非常に興味深いことにE体からはtrans生成物が、Z体からはcis生成物がそれぞれほぼ完全な選択性で立体選択的に得られたことである。

オレフィン	生成物	endo/exo	収率, %
		exo	98
		endo	quant
		endo	58 (cis/trans 1:99)
		endo	69 (cis/trans 98:2)

(3) 二つの炭素-炭素結合の連続的な形成  
によるキラル化合物の合成

これまでに本研究者らは、カチオンプールと二重結合をもつ反応ユニットとしてエナミドを作用させ、引き続いてこれに求核剤を加えるワンポット型反応を行うと、3成分カップリング体が高立体選択的に得られることを見出している。キラルなエナミドを用いてこの反応を行うと、キラル化合物供給のための高立体選択的な多成分カップリング反応になるのではないかと考え研究を行った。オレフィンとして、L-セリンから合成した光学活性なオキサゾリジン誘導体をキラルなエナミドユニットとして用い、カチオンプール法で作った *N*-アシルイミニウムイオンを作用させ、ついで炭素求核剤でトラップすると、3成分カップリング体が、単一の立体化学を持つ化合物として選択的に得られた。この反応は光学活性ジアミノアルコール類の供給手段として非常に有効であると考えられる。



さらに、高速混合・除熱などに優れた効果をもつマイクロフローシステムを用いるとこれらの反応の収率が格段に向上することも見出した

## 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 19 件)

① Cationic Three-component Coupling Involving an Optically Active Enamine Derivative.  
From Time Integration to Space Integration of

## Reactions

Suga, S.; Yamada, D.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 404-406.

② Addition of ArSSAr to Carbon-Carbon Multiple Bonds Using Electrochemistry. Fujie, S.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2823-2829.

③ Addition of ArSSAr to Dienes via Intramolecular C-C Bond Formation Initiated by a Catalytic Amount of ArS<sup>+</sup>. Matsumoto, K.; Fujie, S.; Suga, S.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2009**, 5448-5450.

④ Direct and Indirect Electrochemical Generation of Alkoxy-carbenium Ion Pools from Thioacetals. Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Suzuki, S.; Suga, S.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10901-10907.

⑤ Thiofluorination of Carbon-Carbon Multiple Bonds Using Electrochemically Generated ArS(ArSSAr)<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. Fujie, S.; Matsumoto, K.; Suga, S.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2009**, 38, 1186-1187.

⑥ Synthesis of Thiochromans Based on Indirect Cation Pool Method. Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Fujie, S.; Suga, S.; Yoshida, J. *Heterocycles* **2008**, 76, 1103-1119.

⑦ Microflow System Controlled Carbocationic Polymerization of Vinyl Ethers. Nagaki, A.; Iwasaki, T.; Kawamura, K.; Yamada, D.; Suga, S.; Ando, T.; Sawamoto, M.; Yoshida, J. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1558-1567.

⑧ An Electroinitiated Cation Chain Reaction: Intramolecular Carbon-Carbon Bond Formation Between Thioacetal and Olefin Groups. Matsumoto, K.; Fujie, S.; Ueoka, K.; Suga, S.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2506-2508.

⑨ Reaction of *N*-Acylium Ion Pool with Benzylsilane. Implication of a Radical/Cation/Radical Cation Chain Mechanism Involving Oxidative C-Si Bond Cleavage Maruyama, T.; Mizuno, Y.; Shimizu, I.; Suga, S.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1902-1903.

⑩ Indirect Cation Pool Method. Rapid Generation of Alkoxy-carbenium Ion Pools from

Thioacetals. Suga, S.; Matsumoto, K.; Ueoka, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7710-7711.

[学会発表] (計 47 件)

国内学会

・マイクロフロー型電解セルを用いた有機活性種の発生と合成化学への展開

菅 誠治

第 62 回コロイドおよび界面化学討論会

2009 年 9 月 19 日 岡山理科大学

・高活性有機カチオンの化学とマイクロ反応プロセス

菅 誠治

有機合成化学協会中国四国支部 第 63 回パネル討論会

2009 年 5 月 16 日

・電解酸化により生じる有機イオウカチオン種を開始剤とするカチオン連鎖反応

松本浩一、藤江駿介、菅 誠治、吉田潤一

日本化学会第 89 春季年会

2009 年 3 月 27~30 日、日本大学

・カチオンプールと分子内に求核性官能基を有するオレフィンとの反応

菅 誠治、芦刈洋祐、上岡 耕司、吉田潤一

日本化学会第 89 春季年会

2009 年 3 月 27~30 日、日本大学

・低温電解酸化により発生・蓄積させたアリアルビス (アリアルチオ) スルホニウムイオンとアルケンおよびアルキンの反応

菅 誠治、藤江駿介、松本浩一、吉田潤一

第 32 回 有機電子移動化学討論会

2008 年 6 月 26~27 日、近畿大学

・カチオンプール法を用いたテトラヒドロフラン環の立体選択的構築法

菅 誠治、芦刈洋祐、上岡耕司、吉田潤一

第 32 回 有機電子移動化学討論会

2008 年 6 月 26~27 日、近畿大学

・カチオンプール法に基づくテトラヒドロフラン環の構築法

菅 誠治、芦刈洋祐、木内洋平、竹内友也、上岡耕司、吉田潤一

電気化学会第 75 大会、山梨大学

2008 年 3 月 29~31 日

・インダイレクトカチオンプール法を利用したチオクロマン類の合成

松本浩一、菅 誠治、吉田潤一

日本化学会第 88 春季年会、立教大学

2008 年 3 月 26 日~29 日

・インダイレクトカチオンプール法による N-アシルイミニウムイオンプールの創製と利用

菅 誠治、上岡耕司、吉田潤一

日本化学会第 88 春季年会、立教大学

2008 年 3 月 26 日~29 日

・低温電解酸化により発生・蓄積させたアリアルビス (アリアルチオ) スルホニウムイオンを用いたアルケンおよびアルキンのチオ

フルオロ化

菅 誠治、藤江駿介、吉田潤一

日本化学会第 88 春季年会、立教大学

2008 年 3 月 26 日~29 日

・カチオンプール法を用いたテトラヒドロフラン環の立体選択的構築法

菅 誠治、芦刈洋祐、上岡耕司、吉田潤一

日本化学会第 88 春季年会、立教大学

2008 年 3 月 26 日~29 日

・カチオンプール法に基づく含窒素ヘテロ環化合物の分子変換

菅 誠治、渡辺 充、宋 春紅、吉田潤一

第 37 回複素環化学討論会、長野

2007 年 10 月 17 日~19 日

・低温電解酸化により生じるアリアルビス (アリアルチオ) スルホニウムイオンを用いた分子変換

松本浩一、上岡耕司、藤江駿介、菅 誠治、吉田潤一

電気化学秋季大会、東工大

2007 年 9 月 19 日~20 日

・カチオンプール法を用いたテトラヒドロフラン環形成反応

菅 誠治、芦刈洋祐、木内洋平、竹内友也、上岡耕司、吉田潤一

第 31 回 有機電子移動化学討論会、鳥取大学

2007 年 6 月 14 日~15 日

・低温電解酸化により生じる有機イオウ活性種を用いたテトラヒドロピラン環形成反応

松本浩一、上岡耕司、藤江駿介、菅 誠治、吉田潤一

第 31 回 有機電子移動化学討論会、鳥取大学

2007 年 6 月 14 日~15 日

・低温電解酸化により生じる有機イオウ活性種と炭素-炭素多重結合の反応

菅 誠治、藤江駿介、松本浩一、上岡耕司、吉田潤一

第 31 回 有機電子移動化学討論会、鳥取大学

2007 年 6 月 14 日~15 日

・有機イオウ活性種を用いた炭素カチオンのマイクロフロー迅速発生法

菅 誠治、上岡耕司、松本浩一、吉田潤一

第 31 回 有機電子移動化学討論会、鳥取大学

2007 年 6 月 14 日~15 日

・マイクロフローシステムを利用した高反応活性種の発生と反応制御

Combinatorial Chemistry 研究会 第 25 回公開セミナー、東工大

2007 年 9 月 27 日

・低温電解酸化により生じる有機イオウ活性種を用いたヘテロ環化合物の合成

松本浩一、上岡耕司、藤江駿介、菅 誠治、吉田潤一

日本化学会第 87 春季年会、関西大学

2007 年 3 月 25 日~28 日

・低温電解酸化により生じる有機イオウ活性種とアルケンおよびアルキン類との反応

菅 誠治、藤江駿介、松本浩一、上岡耕司、吉田潤一

日本化学会第 87 春季年会、関西大学  
2007 年 3 月 25 日～28 日

・有機イオウ活性種を用いたアルコキシカルベニウムイオンのマイクロフロー迅速発生法

菅 誠治、上岡耕司、松本浩一、吉田潤一

日本化学会第 87 春季年会、関西大学  
2007 年 3 月 25 日～28 日

・カチオンプール法を用いた新規ヘテロ環形成反応

菅 誠治、木内洋平、竹内友也、上岡耕司、吉田潤一

日本化学会第 87 春季年会、関西大学  
2007 年 3 月 25 日～28 日

・カチオンプール法を用いた新規ヘテロ環形成反応

菅 誠治、木内洋平、竹内友也、上岡耕司、吉田潤一

日本化学会第 87 春季年会、関西大学  
2007 年 3 月 25 日～28 日

・電子移動反応により発生・蓄積した活性種を用いる合成化学

菅 誠治

第 33 回有機反応懇談会、同志社大学  
2006 年 8 月 3 日

・ジアリールジスルフィドの低温電解酸化により生じる活性種の構造と反応挙動

松本浩一、菅 誠治、上岡耕司、吉田潤一  
第 30 回 有機電子移動化学討論会、東工大

2006 年 6 月 22 日～23 日

・ジアリールジスルフィドの低温電解酸化により生じる活性種を用いたカチオンプールの迅速発生法

菅 誠治、松本浩一、上岡耕司、吉田潤一

第 30 回 有機電子移動化学討論会、東工大  
2006 年 6 月 22 日～23 日

国際学会

・Electroorganic Synthesis Using Micro Reaction Systems

Seiji Suga

International Symposium on Green and Sustainable Chemistry in Tottori

2009.11.14

・Cation Chain Reactions Initiated by Electrogenerated ArS<sup>+</sup>

Kouichi Matsumoto, Shunsuke Fujie, Koji Ueoka, Seiji Suga, Jun-ichi Yoshida

The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry

2009.11.12

・Synthesis of Diarylthio Compounds by the Reactions of Alkenes and Alkynes with

Electrochemically Generated Arylbis(arylthio)sulfonium Ions

Seiji Suga, Shunsuke Fujie, Kouichi Matsumoto, Jun-ichi Yoshida

213th ECS Meeting - Phoenix

2008.5.18-22

・Electro-Initiated Cationic Chain Reaction. Intramolecular C-C Bond Formation between Thioacetal and Olefin

Kouichi Matsumoto, Shunsuke Fujie, Koji Ueoka, Seiji Suga, Jun-ichi Yoshida

213th ECS Meeting - Phoenix

2008.5.18-22

・Indirect Cation Pool Method. Rapid Generation of Alkoxy-carbenium Ion Pools from Thioacetals

Seiji Suga, Kouichi Matsumoto, Koji Ueoka, Jun-ichi Yoshida

ISOETC-2007, Keiko University

2007.1.7-10

・Indirect Cation Pool Method. Rapid Generation of Alkoxy-carbenium Ion Pools from Thioacetals

Koji Ueoka, Kouichi Matsumoto, Seiji Suga, Jun-ichi Yoshida

IKCOC10, Kyoto

2006.11.13-17

・Arylbis(arylthio)sulfonium Ions Generated by Anodic Oxidation at Low Temperature

Kouichi Matsumoto, Shunsuke Fujie, Koji Ueoka, Seiji Suga, Jun-ichi Yoshida

IKCOC10, Kyoto

2006.11.13-17

・Intramolecular Participation in Alkoxy-carbenium Ion Pools

Seiji Suga, Shinkiti Suzuki, Jun-ichi Yoshida

ISOR2006, Kobe

2006.4.23-26

〔図書〕(計 1 件)

「マイクロリアクター利用に向けた有機合成反応」菅 誠治 「マイクロリアクターによる合成技術と工業生産」サエンス&テクノロジー社, 2009, pp99-118.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

菅 誠治 (SUGA SEIJI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：50291430