

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05478

研究課題名(和文) 環状有機カチオンへの求核付加における立体化学逆転現象の機構解明と不斉合成への応用

研究課題名(英文) Stereoselective nucleophilic additions to cyclic organocations: Inversion of stereochemistry and their utility for asymmetric synthesis

研究代表者

菅 誠治 (Suga, Seiji)

岡山大学・自然科学学域・教授

研究者番号：50291430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ピペジン由来(6員環)およびピロリジン由来(5員環)の置換基をもつ各種環状N-アシルイミニウムイオンをインダイレクトカチオンプール法で発生させ、各種求核剤との反応における立体選択性について精査した。その結果、求核剤の違いにより立体選択性が逆転する現象を見出し、その発現機構に求核剤の構造と有機カチオンの対イオンが深く関与していることを明らかにした。また、この現象を利用した多置換環状アルカロイドの不斉合成に取り組み、1種類のカチオン前駆体から4つの立体異性体をほぼ100%のエナンチオマー過剰率で得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘテロ原子を有する環状化合物は、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、最も重要な課題の一つである。中でも、ヘテロ原子の1位に炭素カチオンを生成させ、これに求核剤を作用させることにより、この炭素上で結合形成を行う反応は、汎用される分子変換手法の一つであるが、立体選択性に関する議論は経験則に基づくものが主であった。本研究は独自に見出した有機カチオンの発生法を使って、分光学的な手法を含めた実験科学と計算科学を組み合わせることで、これらの立体選択性を理解することができることを示した点が最も重要な点である。

研究成果の概要(英文)：Various cyclic N-acyliminium ions having substituents derived from piperidine (6-membered ring) and pyrrolidine (5-membered ring) were generated by the indirect cation pool method, and the stereoselectivity in the reaction with various nucleophiles was examined. As a result, we found a phenomenon that the stereoselectivity was completely inverted by changing the nucleophiles, and clarified that the structure of the nucleophile and the counterion of the organic cation strongly affected the phenomenon. Asymmetric synthesis of disubstituted cyclic alkaloids using this phenomenon was also performed, and four stereoisomers with an enantiomeric excess of almost 100% from a single cation precursor were successfully obtained.

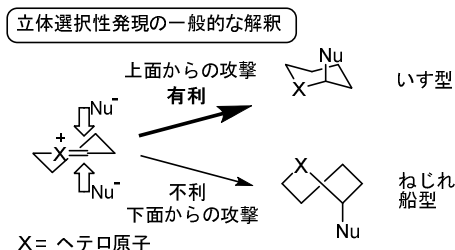
研究分野：有機合成化学

キーワード：カチオンプール法 イミニウムイオン 立体化学 求核剤

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

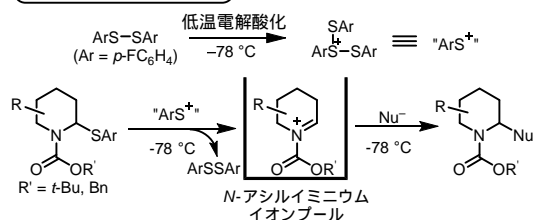
ヘテロ原子を有する環状化合物は、生物活性を有するものが多く、その立体選択的な合成法の開発はこの研究領域において、最も重要な課題の一つである。中でも、ヘテロ原子の 位に炭素カチオンを生成させ、これに求核剤を作用させることにより、この炭素上で結合形成を行う反応は、汎用される分子変換手法の一つである。例えば、ヘテロ原子を含む 6 員環有機カチオンの反応では、カチオンは右図のような半いす型構造をとり、これに対する「求核剤の攻撃が上面から起こる」と一般的には説明されているが、あくまでも経験則に基づく解釈であり、分光学的な手法や計算科学に基づく議論はほとんどなされていなかった。



一方、申請者らは、「カチオンプール法」という方法論の提案を行ってきた (*J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546; *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2650 など)。この方法を用いると、アルカロイド合成の鍵中間体として重要な *N*-アシルイミニウムイオンやアルコシカルベニウムイオンのような高活性な炭素カチオンを低温電解酸化反応により不可逆的に発生し“溶液状態で蓄える”ことができ、これを NMR や IR などを用いて分光学的に解析することができるという大きな利点がある。さらに、ジアリールジスルフィド (ArSSAr) の低温電解酸化により発生させた“ ArS^+ ”種を「活性化剤」とする「インダイレクトカチオンプール法」を見出し (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7710) この手法を用いてピペジン由来 (6 員環) 置換基をもつ各種環状 *N*-アシルイミニウムイオンの「立体配座」を低温 NMR 解析により初めて直接観察することにより、上記の説明が正しいことを立証した (*Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1192)。

この研究の最中に、アリルグリニヤール反応剤との反応において、この説明と真逆な立体選択性 (高い選択性で *cis* 体が生成) で反応が進行するという非常に不思議な現象を見出した。4 位、5 位、6 位に置換基のあるピペリジン由来の *N*-アシルイミニウムイオンを用いてこの現象を検証した結果、いずれのカチオンでもこの逆転現象がおこることがわかった。

インダイレクトカチオンプール法



2. 研究の目的

以上のような背景のもと、本研究では、主に以下の二つの課題解決を目的に研究を遂行した。(1)なぜ、このような逆転現象がおこるのか? について、実験化学的な調査に加えて、計算科学的手法も駆使してこの現象の発現理由を徹底解明する。また、上記アリル化以外にもこのような現象がおこるか? についても調査する。

(2)この現象を利用した多置換環状アルカロイドの不斉合成に取り組む。具体的には、1 種類の前駆体から多様な光学的に純粋な化合物群を一挙に得る方法について検討する。生物活性化合物の合成に際して、エナンチオマーやジアステレオマーの混ざりものが生成してしまう可能性がある場合には、一つの立体異性体を選択的に得る方法が極めて重要であり、この試みを通じて、本研究の実践的利用の可能性を探る。

3. 研究の方法

(1)立体化学の逆転現象については、イオン反応において重要な因子である対イオン (この場合には対アニオン) を変えて、反応の選択性を調査する。通常、化学的な方法で発生させた *N*-アシルイミニウムイオンの対アニオンは反応剤の性質に依存するため、多様な対アニオンを用いた反応化学の研究は困難である。これに対して、電解反応を用いる手法では、通常、カチオン種の対アニオンは支持電解質の対アニオンから供給されるため、多様な対アニオンを使った反応探索を容易に行うことができる。今回、これまでに見出した異常な反応系で、対イオンを変えた系統的な調査を行うこととした。また、様々な有機金属反応剤を *N*-アシルイミニウムイオン作用させて、立体化学の逆転現象について一般性を調査する。

(2)本研究では 1 つのアキラル化合物を出発として 4 種類の光学的に純粋な化合物の不斉合成を行う。具体的には、Beak らにより提唱されているエナンチオ選択的脱プロトン化と SPh 基の導入による「インダイレクトカチオンプール法」の前駆体合成、光学的に純粋なものとするための再結晶、および本研究の主題である立体化学の逆転現象を組み合わせ、4 つの立体異性体を一挙に純品で得る方法を提示する。

4. 研究成果

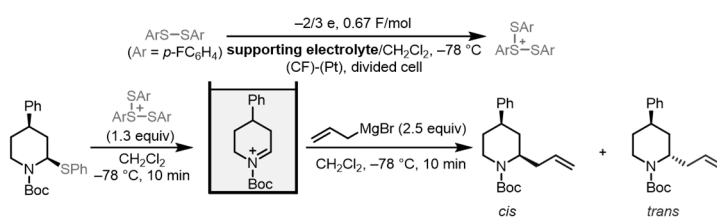
(1)イオン反応において重要な因子である対イオン(この場合には対アニオン)を変えて、反応の選択性を調査した。トリブチルアルルスタンナンとの反応では対アニオンの影響は全く観測されなかったのに対して、アリルグリニャール反応剤を用いた反応における立体化学の逆転現象が *N*-アシルイミニウムイオンの「対アニオン」に大きく依存した現象であることが明確になった。また、有機マグネシウム反応剤の構造にも選択性が依存することがわかった。これまでの NMR による構造解析でわかっていた *N*-アシルイミニウムイオン自体の構造データとこれらの知見をもとに、計算化学による遷移状態を計算することにより、*cis* 異性体が *trans* 異性体に優先して生成するモデルを提唱した。

その他の有機金属反応剤において、同様の逆転現象がおこるかどうかが検証を行ったところ、有機クプラートをを用いたメチル化やフェニル化においても逆転がおこることがわかった。

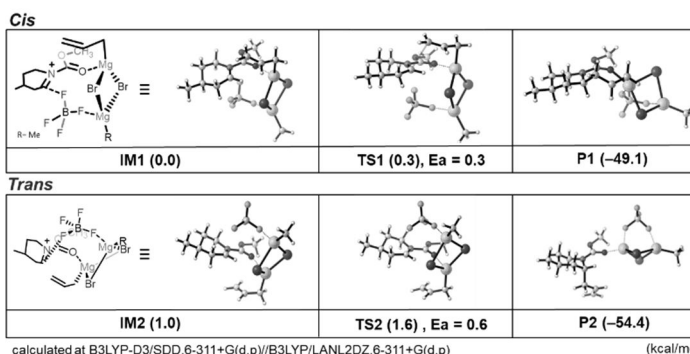
さらに、ピロリジン由来(5員環)の *N*-アシルイミニウムイオンの立体選択性を調査したところ、ピペリジン由来のものと同様に、求核剤の違い(トリブチルアルルスタンナンとアリルグリニャール反応剤)により真逆な立体化学をもつ化合物が高選択的に生成することがわかった。5員環の *N*-アシルイミニウムイオンの NMR による直接観測、*N*-アシルイミニウムイオンの対イオンが選択性に及ぼす効果、*N*-アシルイミニウムイオンと求核剤の反応の遷移状態計算等を組み合わせ考察したところ、先に提唱した立体選択性の発現機構モデルと矛盾しないこともわかった。結論として、これまでの実験により、この逆転現象が論理的に説明できたものと考えている。

(2)今回取り上げる環状アルカロイドのような生物活性化合物の合成では、単一の立体化学をもつ純粋な化合物をいかにシンプルかつ簡便に合成するかは非常に重要な課題である。具体的には、アキラルな化合物 1 のエナンチオ選択的脱プロトン化(Beakの方法として有名:例えば *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1197)と SPh 基の導入による「インダイレクトカチオンプール法」の前駆体合成、

光学的に純粋なものとするための再結晶、および本研究の主題である立体化学の逆転現象を組み合わせ、4つの立体異性体を一挙に純品で得る方法について検討を行った。その結果、4つの立体異性体をほぼ100%のエナンチオマー過剰率で得ることに成功した。

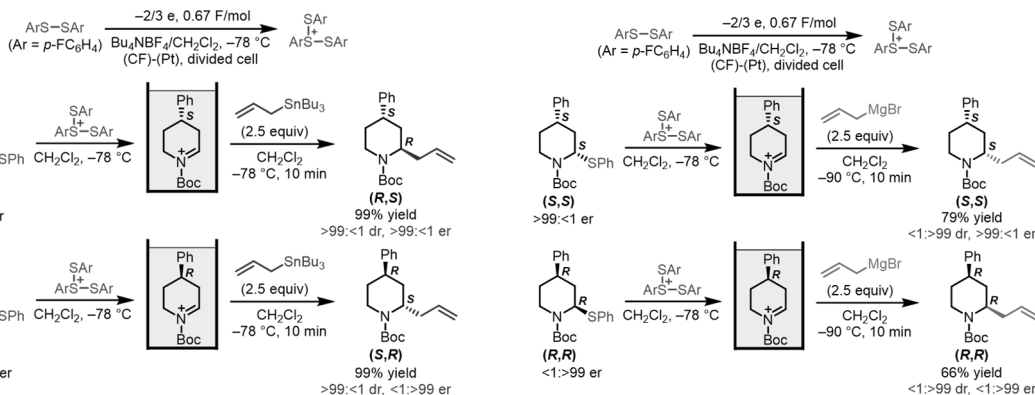
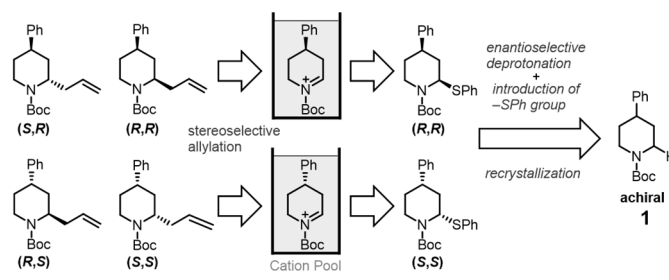


entry	supporting electrolyte	<i>cis</i> / <i>trans</i> ^a
1	[Bu ₄ N] ⁺ [BF ₄] ⁻	96 / 4
2	[Bu ₄ N] ⁺ [B(C ₆ F ₅) ₄] ⁻	36 / 64
3	[Bu ₄ N] ⁺ [PF ₆] ⁻	46 / 54
4	[Bu ₄ N] ⁺ [ClO ₄] ⁻	84 / 16
5	[Bu ₄ N] ⁺ [OTf] ⁻	98 / 2
6	[Bu ₄ P] ⁺ [BF ₄] ⁻	96 / 4
7	[Et ₄ N] ⁺ [BF ₄] ⁻	97 / 3



calculated at B3LYP-D3/SDD,6-311+G(d,p)/B3LYP/LANL2DZ,6-311+G(d,p)

(kcal/mol)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yuji Kurimoto, Jun Yamashita, Koichi Mitsudo, Eisuke Sato, and Seiji Suga	4. 巻 23
2. 論文標題 Electrosynthesis of Phosphacycles via Dehydrogenative C-P Bond Formation Using DABCO as a Mediator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3120-3124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Eisuke Sato, Mayu Fujii, Hiroki Tanaka, Koichi Mitsudo, Masaru Kondo, Shinobu Takizawa, Hiroaki Sasai, Takeshi Washio, Kazunori Ishikawa, Seiji Suga	4. 巻 86
2. 論文標題 Application of an Electrochemical Microflow Reactor for Cyanosilylation: Machine Learning-Assisted Exploration of Suitable Reaction Conditions for Semi-Large Scale Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 16035-16044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Koichi Mitsudo, Ren Matsuo, Toki Yonezawa, Haruka Inoue, Hiroki Mandai, and Seiji Suga	4. 巻 59
2. 論文標題 Electrochemical Synthesis of Thienoacene Derivatives: Transition Metal-Free Dehydrogenative C-S Coupling Promoted by a Halogen Mediator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 7803-7807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202001149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 K. Mitsudo, K. Yoshioka, T. Hirata, H. Mandai, K. Midorikawa, S. Suga	4. 巻 30
2. 論文標題 1,10-Phenanthroline or Electron Promoted Cyanation of Aryl Iodides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1209-1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611793	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 藤井麻由・佐藤英祐・光藤耕一・菅誠治
2. 発表標題 電気化学的手法を用いたシアノシリル化反応のフロー系への展開と機械学習による反応最適化
3. 学会等名 第45回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁木祐太・光藤耕一・佐藤英祐・菅誠治
2. 発表標題 電解法による1,2-ジメトキシベンゼンの三量化反応
3. 学会等名 第45回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 光藤耕一・栗本悠司・山下惇・菅誠治
2. 発表標題 電気化学的な脱水素型C-P結合形成反応によるホスホールオキシドの合成
3. 学会等名 第37回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤英祐・國本俊平・田中宏樹・光藤耕一・菅誠治
2. 発表標題 マイクロフロー電解リアクターによるカルボニル化合物のシアノメチル化反応とニトロメチル化反応
3. 学会等名 第37回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅 誠治
2. 発表標題 活性・反応性にこだわった有機合成
3. 学会等名 日本農薬学会第47回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仁木 祐太・佐藤 英祐・菅 誠治
2. 発表標題 触媒量の電気で進行するアリルアリールエーテルのClaisen転位反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 千華・國本 俊平・佐藤 英祐・菅 誠治
2. 発表標題 連続型両極フロー電解：エポキシド転位とニトロメチル化反応の集積化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雪上 絢加・佐藤 英祐・菅 誠治
2. 発表標題 電気化学的連続脱水素化反応によるカルバゾール骨格の形成法
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村 恭之・饒平名 浩太郎・光藤 耕一・菅 誠治
2. 発表標題 電気化学的なC-O結合形成を経るスルトン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井 麻由・佐藤 英祐・光藤 耕一・菅 誠治
2. 発表標題 電気化学的手法を用いたアルデヒドのアルキニル化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寒川紗衣・佐藤英祐・菅 誠治
2. 発表標題 陽極酸化を用いたスピロオキシンドール骨格の形成法
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長原 拓也・片浦 望・菅 誠治・光藤 耕一
2. 発表標題 電気化学的手法を用いた連続的縮環反応による置換ベンゾチエノベンゾチオフェンの合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 惇・栗本 悠司・光藤 耕一・菅 誠治
2. 発表標題 電気化学的なC-P結合形成を経るジアリールホスホールオキシドの合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichi Mistudo and Seiji Suga
2. 発表標題 SIL Electrochemical Synthesis of Thienoacenes: Dehydrogenative C-S Coupling Promoted by a Halogen Mediator
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions (ISOR14) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seiji Suga, Kazuki Yoshioka, Takayuki Hirata, Koichi Mitsudo, Koji Midorikawa
2. 発表標題 Electron-Transfer Driven Cyanation of Aryl Iodides
3. 学会等名 237th ECS Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 陽香, 光藤 耕一, 菅 誠治
2. 発表標題 PEM 型リアクターを用いる電気化学的水素化
3. 学会等名 第9回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Suga, K. Mitsudo, T. Yonezawa, and R. Matsuo
2. 発表標題 Electrochemical Dehydrogenative Cyclization Using a Halogen Mediator for the Synthesis of Thienoacene Derivatives
3. 学会等名 PRiME 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松邨 和馬、佐藤 英祐、光藤 耕一、菅 誠治
2. 発表標題 ピロリジン由来N-アシルイミニウムイオンのアリル化反応における立体選択性の逆転現象
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立花 有梨、光藤 耕一、菅 誠治
2. 発表標題 アリールチオールの電解酸化によるジベンゾチオフエン骨格の形成反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井 麻由、佐藤 英祐、光藤 耕一、菅 誠治
2. 発表標題 マイクロフロー電解リアクターを用いたシアノシリル化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅誠治
2. 発表標題 電解法を用いた有機化合物の触媒的分子変換
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片浦 望・米澤時希・光藤耕一・菅 誠治
2. 発表標題 ハロゲンメディエータを用いた連続的な縮環反応によるチエノチオフェンの合成
3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤時希・松尾 恋・井上陽香・光藤耕一・菅 誠治
2. 発表標題 ハロゲンメディエータを用いた電気化学的脱水素型環化反応によるチエノアセンの合成
3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅 誠治
2. 発表標題 「活性」にこだわった有機反応の開発
3. 学会等名 フロンティア化学教育研究センター講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅 誠治
2. 発表標題 ハロゲンメディエーターを用いる有機電解合成
3. 学会等名 ハロゲン利用ミニシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國本俊平・田中宏樹・林田 賢佑・光藤 耕一・菅 誠治
2. 発表標題 フロー電解リアクターを用いたアルデヒドのシアノメチル化反応
3. 学会等名 電気化学会第87回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅 誠治
2. 発表標題 マイクロフロー電解セルを用いた触媒的反応の開発
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗本悠司・光藤耕一・菅 誠治
2. 発表標題 分子内 C-H官能基化を経るフルオレノールの合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片浦 望・光藤耕一・菅 誠治
2. 発表標題 電気化学的な連続縮環反応によるチエノチオフェンの合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上陽香・光藤耕一・菅 誠治
2. 発表標題 PEM型リアクターを用いたエノンの選択的還元
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 淵上寿雄、跡部真人、稲木信介、木瀬直樹、諸藤達也、河内卓彌、垣内史敏、雨夜徹、岡田洋平、千葉一裕、仙北久典、松本浩一、若林知成、尾野村治、栗山正巳、山本耕介、信田尚毅、斉藤毅、西山繁、野上敏材、星野勝義、石船学、光藤耕一、菅誠治、山中一郎、鳶越恒、久枝良雄、田嶋稔樹、山本崇史、栄長泰明、館野拓之、佐山和弘、清水章弘	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 340
3. 書名 有機電解合成の新潮流	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------