

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20750026

研究課題名（和文） カチオン種による多重結合の活性化を用いた新規炭素－炭素結合形成反応の開発

研究課題名（英文） Development of novel C-C bond formation based on activation of multiple bonds using cationic species

研究代表者

松本 祥治 (MATSUMOTO SHOJI)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：50302534

研究成果の概要（和文）：多重結合をもつ化合物とヨウ素やヨウ化水素などのカチオン源との反応によって、炭素－炭素結合や炭素－硫黄結合の形成を伴った新規環化反応を開発し、分子内および分子間での結合形成を達成した。分子内反応では、置換基の影響を明らかにするとともに、反応物質の3次元的な配座が反応進行に重要であることを明らかにした。分子間反応によって得られたジヒドロキノリン誘導体は蛍光発光を示す化合物であり、機能性材料合成に利用できることを示した。

研究成果の概要（英文）：I achieved the development of new types of reaction including carbon-carbon bond and carbon-sulfur bond formations based on the activation of multiple bonds using cationic species derived from molecular iodine or hydrogen iodide. The intra- and intermolecular reactions gave the corresponding cyclic compounds. In the case of the intramolecular reactions, I found that a structure as well as a substituent of the reactant are important to make the cyclization reaction. I also obtained the luminescent materials when the reaction of intermolecular carbon-carbon bond formation proceeded. It is suggested that these reactions can be applied to the formation of useful functional materials.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：合成化学、カチオン、多重結合、環化反応、光反応、ヨウ素、環境調和

1. 研究開始当初の背景

有機化合物は、医薬品はもとより電子機器など様々な機能性材料へと利用されており、有機化合物を合成する新しい方法の開発は益々重要となっていた。とくに新規炭素－炭素結合形成反応の開発は、有機化合物を効率的に構築する上で必要不可欠な反応である。報告者は、研究開始当初二重結合を持つ化合物とヨウ素分子との反応により、種々の芳香族化合物の合成について報告しており、併せ

て三重結合を持つ化合物との反応によってヨウ素原子が取り込まれた環化反応が進行することを明らかにしていた。こうしたヨウ素の三重結合への活性化を伴った反応では、ヘテロ原子による求核攻撃に基づいた反応が主であり、オレフィンが反応する例は報告者によって初めて達成されていた。また、金属錯体の配位による三重結合の活性化を利用した反応も報告され、当該反応の重要性がますます高まっている状況であった。以上の

ような背景から、カチオン種の配位により活性化した多重結合が他の様々な多重結合と反応することで、炭素-炭素結合形成反応を起こすことが可能と考え、研究を開始するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、多重結合へのカチオン種の配位による活性化を経た新規炭素-炭素結合形成反応の開発を行うことを目的とした。活性化法に対しては、重金属を用いない反応を検討することで環境に低負荷な反応系の開拓を目指した。とくに、日本が誇る資源であるヨウ素を用いたカチオン種生成に注目し、ヨウ素やヨウ化物を用いた反応を検討することで、多重結合を活性化する際に得られる結合と、生じたカチオン種により引き起こされる炭素-炭素結合といった複数の結合を一挙に構築することで、より効率的な有機合成反応として展開させることを目指した。また、本研究による反応の有用性を明らかにするために、機能性材料開発への展開を目指すとともに、反応により得られた化合物自体が直接的に機能性材料として利用できるような反応についても検討することとした。

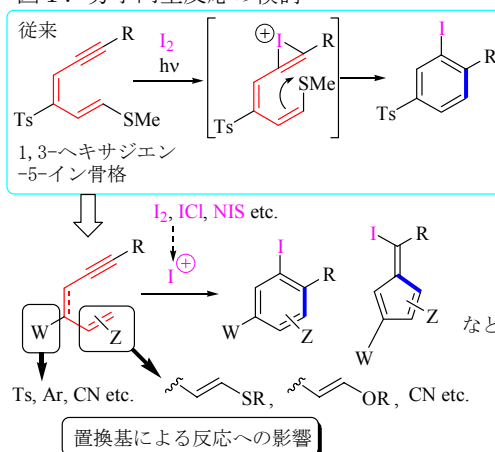
3. 研究の方法

本研究は、カチオン種により活性化された多重結合からの、他の多重結合への反応による炭素-炭素結合形成反応を開発することが目的であり、以下の3つのポイントに注目して検討を進めた。I) 多重結合を活性化してカチオン種を生成する方法、II) カチオン種が反応する部位の種類、III) 反応点同士の距離や位置の変化および分子内・分子間による変化。分子内および分子間それぞれの方法について述べる。

(1) 分子内型反応の検討

既に知見の得られている1,3-ヘキサジエン-5-イン骨格を基本骨格とし、置換基や多重結合を変化させた化合物での検討によって、カチオン種により活性化された多重結合を用いた分子内型での炭素-炭素結合形成反応進行の可否について検討した(図1)。活性化のためのカチオン種としては、ヨウ素資源の有効利用を念頭にヨウ素分子(I₂)やN-ヨードスクシンイミド(NIS)など、ヨウ素カチオン種を主に検討した。側鎖置換基の影響への知見を得るため、従来のトシル基に加えてアリール基およびシアノ基を導入した化合物について検討した。カチオン種の反応部位となる位置における置換基について、メチルチオ基に加えてアルコキシ基で検討するとともに、新たな結合様式の開拓を目指してシアノ基による検討を行った。また、主鎖の自由度が向上した化合物を用いて、環化反応の可否等について検討を行った。

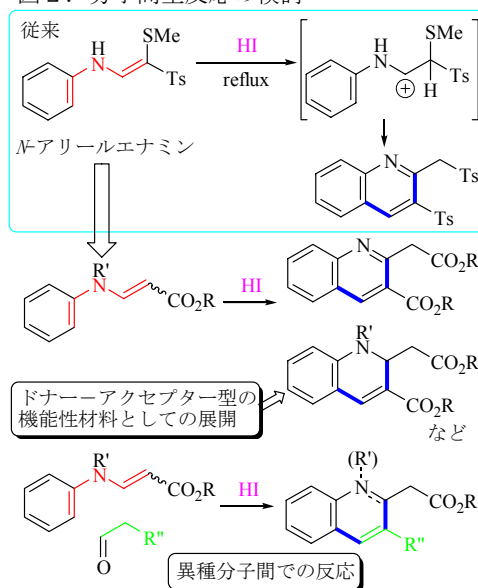
図1. 分子内型反応の検討



(2) 分子間型反応の検討

カチオン種による活性化を経た反応を分子間反応へ展開させるために、電子豊富なエナミン骨格との反応に注目して検討した。既にN-アリールエナミン骨格において、2つの炭素-炭素結合の形成を伴ってキノリン環が得られることが見出されており、この反応を展開させることで有用化合物の合成を試みた(図2)。とくに、この反応をジヒドロキノリン骨格で止めることができれば、ドナー-アクセプター構造を持った化合物となるため、光学的特徴を持った機能性材料となることが期待された。さらに、多様な置換形態を持つ環状化合物形成へと展開させるために、異分子間での反応についても検討した。反応系中でのエノール化による多重結合性の発現を期待し、アルデヒド化合物との反応について検討し、従来脱離基として損失していたアリールアミノ部位に変わり水を脱離基としたアトムエコノミーにも適った反応への展開を検討した。

図2. 分子間型反応の検討

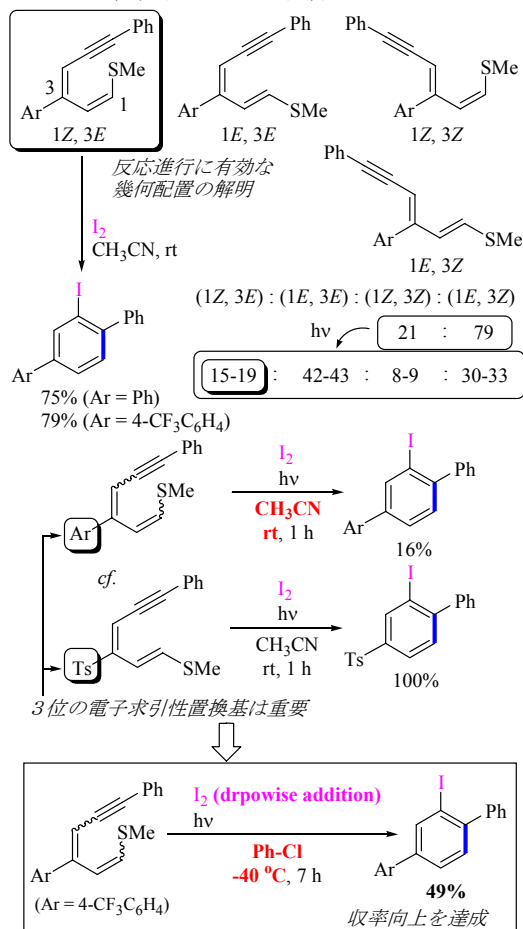


4. 研究成果

(1) 1,3-ヘキサジエン-5-イン骨格での検討

光照射下でのヨウ素による環化反応が進行していた 3-トシル-1-メチルチオ-1,3-ヘキサジエン-5-イン構造に対して、3位および1位の置換基効果について検討した (図3)。3位への検討として、トシル基をフェニル基および電子求引性の 4-トリフルオロメチルフェニル基にかえた化合物について合成および反応を検討した。その結果、本化合物は二重結合の幾何配置によっていくつかの構造異性体を得られるが、1Z,3E 体においてのみヨウ素との環化反応が進行して炭素-炭素結合形成を伴ってヨードベンゼン誘導体が生成することが明らかになった。異性化は高圧水銀灯による光照射によって達成可能であったが、トシル基を持つ化合物の場合と異なり、他の異性体はヨウ素と反応して複雑な混合物を与えた。また、フェニル基と 4-トリフルオロメチルフェニル基による光照射時の反応性の差から、電子求引基が3位に存在することで光異性化の速度が向上することが見られた。以上の結果から、3位の置換基としてトシル基のような強力な電子求引基の導入が重要であることが明らかとなった。しかしながら、シアノ基を3位に導入し

図3. 3位置換基による影響

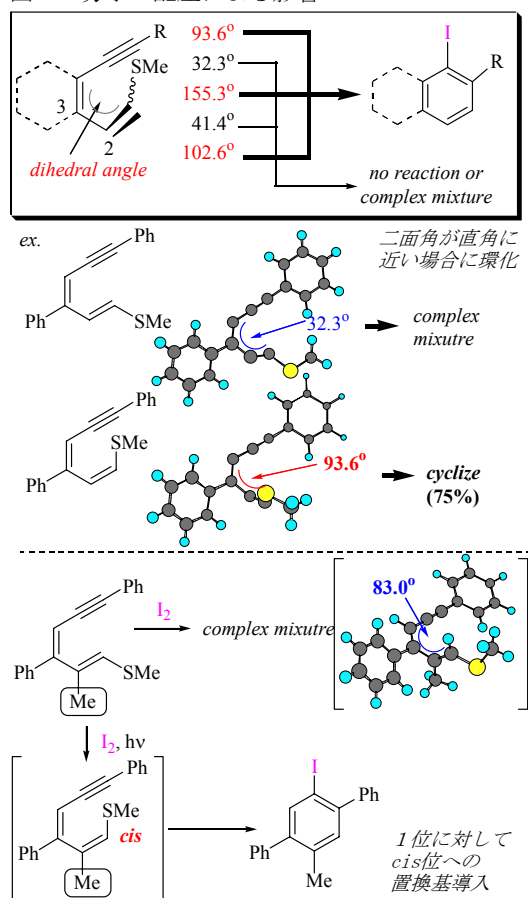


た化合物では、暗所・光照射下ともにヨウ素との反応では複雑な混合物を与えたことから、ある程度高い置換基が環化反応には必要であることが示唆された。

本反応の汎用性を高めるために、3位にアリール基を有する化合物において収率向上について検討した。その結果、環化に適さない異性体とヨウ素との副反応を抑えるために低極性溶媒としてクロロベンゼンを用い、低温で光異性化を起こさせながらヨウ素を滴下導入することで異性体混合物からの収率を16%から49%にまで向上させることに成功した。

反応進行において、二重結合の幾何配置が重要であることが明らかとなったため、幾何配置の相違が化合物の構造に与える影響について、半経験的分子軌道計算 (PM3) に基づいて検討した。その結果、環化反応が進行する構造では2つの二重結合間の二面角が90度に近くなっていることが示された (図4)。しかしながら、二面角が90度と予想される化合物でも環化反応が進行しない系が見いだされ、環化進行の可否を評価するためには二重結合間の二面角が垂直であるとともに、1位において主鎖に対して *cis* 配座の位置に置換基が存在することも重要であることが明らかとなった。

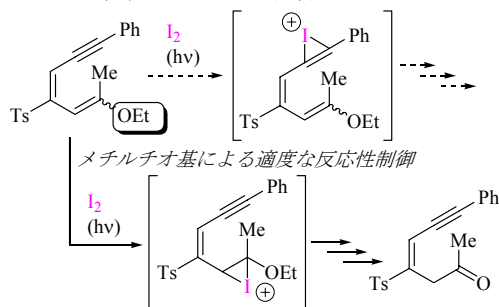
図4. 分子の配座による影響



ヨウ素によるカチオン種生成を経た反応が進行した上記系に対して他のカチオン種との反応を検討した。ハロゲン化アリーの照射によって生成するアリールカチオン種との反応(参考: *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 128, 10670 (2006) など)を検討したが目的の環化反応は進行せず、ヨウ素のような温和な条件で相互作用可能な多重結合の活性化が有効であることが示された。

1位の置換基であるメチルチオ基についても注目し、3位をトシル基、1位にアルコキシ基を有する化合物に対してヨウ素との反応について検討した(図5)。その結果、ヨウ素添加によって速やかにビニルエーテル部位の加水分解が進行してしまうことが明らかとなった。このことから、1位をアルコキシ基とすることでヨウ素が5位の三重結合ではなく1位の二重結合を活性化することが明らかとなり、メチルチオ基が二重結合に与える電子的な効果が環化反応には重要であることが分かった。

図5. 1位置換基による影響

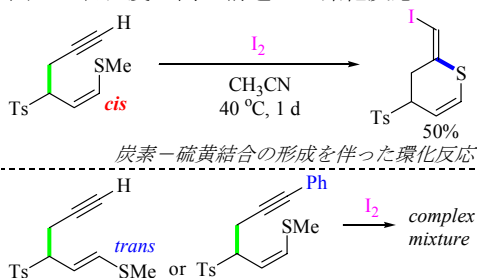


(2) 1-ヘキセン-5-イン骨格および類縁骨格での検討

1,3-ヘキサジエン-5-イン骨格での検討による知見を基に、3-4位間の二重結合を単結合へと変化させ、より自由度の高い1-ヘキセン-5-イン骨格での環化反応について検討した。その結果、1位の *cis* 配座にメチルチオ基を有する化合物において、三重結合の活性化を経て炭素-硫黄結合の形成を伴って、3,4-ジヒドロ-2*H*-チオピラン誘導体が生成することが明らかとなった(図6)。この反応は、1位のメチルチオ基が *trans* 配座の場合には複雑な混合物を与えた。このことから、3-4位間の自由度が増した場合、より求核能の高い部位(この場合、メチルチオ基)からの反応が進行することが示された。また、三重結合上の置換基としてフェニル基を導入するとチオピラン誘導体は生成しなかったことから、置換基の高さが反応に大きな影響を与えることが示唆された。この立体的な影響は、結合形成原子と三重結合上の置換基の距離がより近い1,3-ヘキサジエン-5-イン骨格におけるヨードベンゼン環合成時には見られなかったことから、自由度が高くなることでより反応性の高い化合物および構造

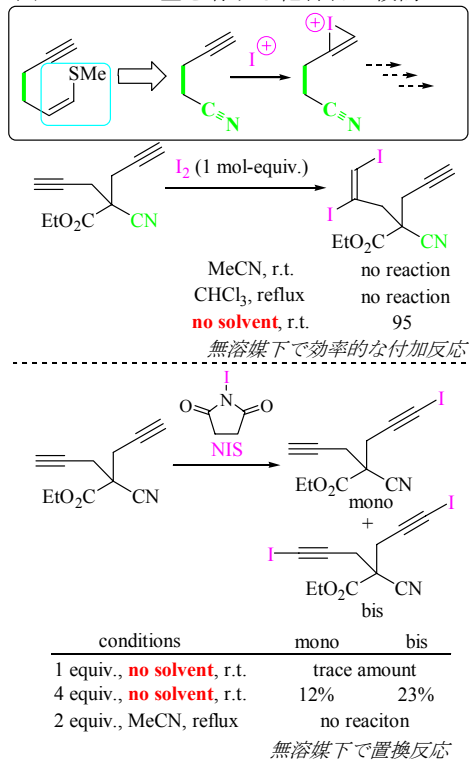
においてのみ環化反応が進行したものと考えられる。

図6. 自由度の高い構造での環化反応



さらに、他の多重結合との反応を期待し、末端の二重結合にかえてシアノ基を有する化合物との反応を検討した(図7)。その結果、期待する環化反応は進行しなかったが、カチオン種がヨウ素分子由来の場合に三重結合への付加反応が確認された。この付加反応は室温においても高い収率で反応が進行するとともに、反応剤であるヨウ素分子を構成している両方のヨウ素原子が生成物に取り込まれる、原子効率の高い反応として見出された。また、無溶媒条件下において速やかに反応することから、環境調和型の反応として期待できる。また、カチオン種が *N*-ヨードスクシンイミド(NIS)由来の場合には置換反応が進行した。この反応も、無溶媒条件下において良好に進行した。以上の結果から、新規な炭素-炭素結合形成を伴った環化反応は進行しなかったが、ヨウ素化反応に対して新たな知見を得ることができた。

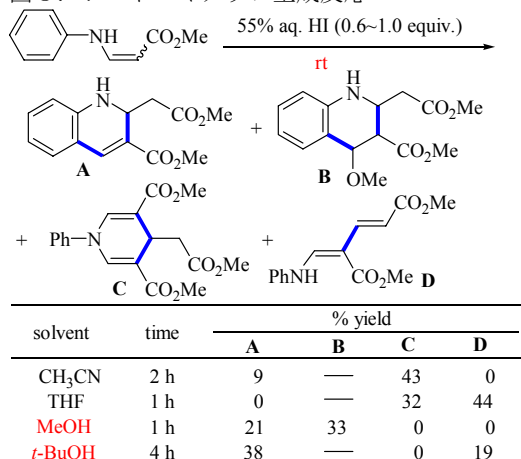
図7. シアノ基を有する化合物の検討



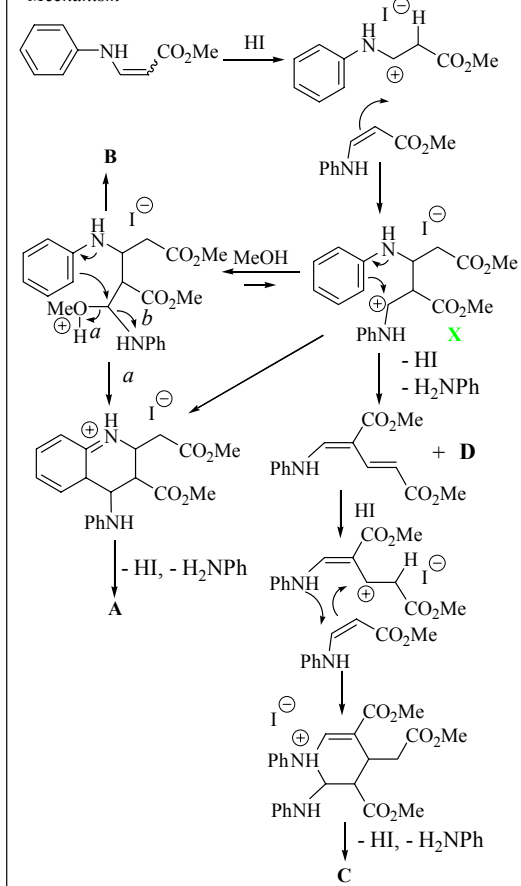
(3) *N*-アリアルエナミン骨格での検討

3-(*N*-アリアルアミノ)アクリル酸誘導体を用いた分子間反応について検討した (図8)。多重結合の活性化法として、ヨウ化水素を用いたところ2分子反応より得られたジヒドロキノリン誘導体 (A および B) や3分子が反応することに得られたと考えられるジヒドロピリジン誘導体 (C) が生成した。反応溶媒を変えることで得られる化合物が変化し、アルコール溶媒を用いた場合に選択的にジヒドロキノリン誘導体得られることを明らかにした。このことから、反応系中で生成するカチオン種への溶媒和 (もしくはカウ

図8. ジヒドロキノリン生成反応



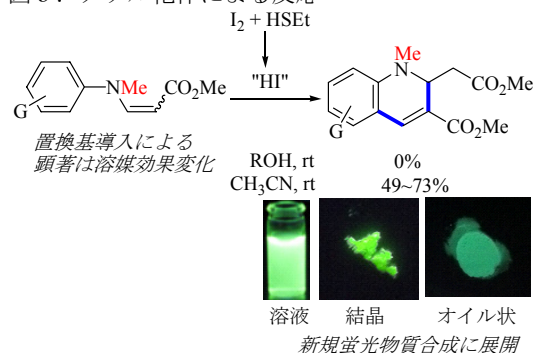
Mechanism



ンターアニオンであるヨウ化物イオン付加)によって生成物に変化することを明らかにした。この反応は、従来のトシル誘導体と比べて室温でも進行することから酸化されることなくジヒドロキノリン誘導体として得ることができた。

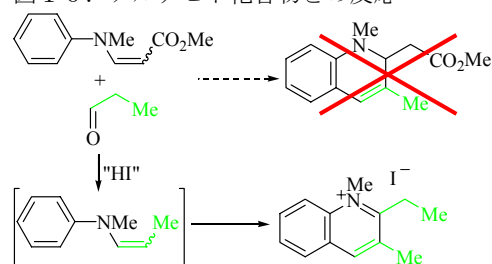
窒素上にメチル基を導入して検討したところ、アルコール溶媒では反応が全く進行しなくなるという置換基による顕著な溶媒効果の相違が確認された (図9)。メチル化された化合物では、無水条件にて希釈状態で調整されたヨウ化水素を用い、アセトニトリル中で反応させることでジヒドロキノリン誘導体を得ることができた。得られた化合物群は、溶液および凝集状態 (結晶およびオイル状) いずれにおいても蛍光発光を示した。

図9. メチル化体による反応



異種分子間での反応へと展開させるために、3-(*N*-アリアルアミノ)アクリル酸誘導体とアルデヒド化合物をヨウ化水素共存下で反応させたが、エナミン構造におけるアミノ部位の掛け変わりを介してアルデヒド由来の置換基を有するキノリニウム誘導体を確認され、異なる置換基を有するキノリン誘導体は得られなかった (図10)。反応の詳細は不明であるが、エナミン構造の置換基の電子的な性質によって、分子間反応の進行のしやすさが変化するものと考えられる。

図10. アルデヒド化合物との反応



以上、種々の多重結合に対してカチオン種 (ヨウ素カチオンおよびヨウ化水素由来のプロトン) との反応を検討し、分子内および分子間での炭素-炭素結合の形成を伴った種々の新規反応を開拓した。併せて、蛍光性を有する化合物群の合成にも適用できることを明らかにした。

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5件)

- ① Shoji Matsumoto, Daisuke Samata, Motohiro Akazome, Katsuyuki Ogura, "Synthesis and Physical Properties of Various Organic Dyes Derived from a Single Core Skeleton, 1,2-Dihydroindol-3-one", *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 50, No. 1, 2009, 111-114.
- ② Shoji Matsumoto, Kazuto Kimura, Takeru Sano, Motohiro Akazome, Katsuyuki Ogura, "Electric Conductivity in the Complex of Mesoionic *anhydro*-3-Hydroxythiazolo [3,2-*a*]pyridinium Hydroxide with Iodine", *J. Photopolym. Sci. Tech.*, 査読無, Vol. 22, No. 5, 2009, 677-678.
- ③ Shoji Matsumoto, Sheng Qu, Takamitsu Kobayashi, Masahiro Kanehiro, Motohiro Akazome, Katsuyuki Ogura, "Novel Formation of Dipyrrolo- and Diindolo [1,2-*a*:2',1'-*c*]quinoxaline Derivatives and Their Optical Properties", *Heterocycles*, 査読有, Vol. 80, No. 1, 2010, 645-656.
- ④ Shoji Matsumoto, Takahiro Mori, Motohiro Akazome, "Formation of 1,2-Dihydroquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives from Methyl 3-(Arylamino)acrylates with Hydrogen Iodide", *Synthesis*, 査読有, No. 21, 2010, 3615-3622.
- ⑤ 松本祥治, 小倉克之, "ヨウ素および(ポリ)ヨウ化水素を用いた多重結合活性化による環構造構築反応", *有機合成化学協会誌*, 査読有, Vol. 69, No. 2, 2011, 147-158.

[学会発表] (計10件)

- ① Shoji Matsumoto, Hitohiro Nishimura, Katsuyuki Ogura, "Formation of Iodobenzene Derivatives from 1-(Methylthio)-1,3-hexadien-5-ynes: The Effect of Aryl Group at the 3 Position", *International Meeting on Fluorinated-Peptide Chemistry*, 2008年11月4日, お茶の水女子大学(東京)
- ② 松本祥治, 西村仁宏, 小倉克之, "3-アリール-1-メチルチオ-1,3-ヘキサジエン-5-インのヨウ素分子によるヨードベンゼン誘導体生成反応", 第11回ヨウ素学会シンポジウム, 2008年11月7日, 千葉大学(千葉)
- ③ 松本祥治, 木村真人, 西村仁宏, 小倉克之, "アルキン部位とチオビニル部位間での炭素-炭素結合形成によるヨウ素置換芳香族化合物の生成反応", 第35回有機

典型元素化学討論会, 2008年12月11日, 首都大学東京(東京)

- ④ 松本祥治, 森 隆浩, 木村真人, 赤染元浩, "3-(アリールアミノ)アクリル酸エステルと酸による新規ジヒドロキノリン誘導体生成反応", 日本化学会第89春季年会, 2009年3月27日, 日本大学(千葉)
- ⑤ Shoji Matsumoto, Kazuto Kimura, Takeru Sano, Motohiro Akazome, Katsuyuki Ogura, "Electric Conductivity in the Complex of Mesoionic *anhydro*-3-Hydroxythiazolo [3,2-*a*]pyridinium Hydroxide with Iodine", *The 26th International Conference of Photopolymer Science and Technology: Materials & Processes for Advanced Microlithography and Nanotechnology*, 2009年7月3日, 千葉大学(千葉)
- ⑥ 松本祥治, 森 隆浩, 赤染元浩, "ヨウ化水素と3-(アリールアミノ)アクリル酸エステルによる新規ジヒドロキノリン誘導体生成反応", 第12回ヨウ素学会シンポジウム, 2009年10月29日, 千葉大学(千葉)
- ⑦ 松本祥治, 影山裕一, 西村仁宏, 赤染元浩, "1-メチルチオ-3-トシル-1-ヘキセン-5-イン誘導体とヨウ素の反応", 2010年3月27日, 近畿大学(大阪)
- ⑧ 松本祥治, 森 隆浩, 赤染元浩, "1,2-ジヒドロ-3-カルボキシキノリン誘導体の蛍光特性", 2010年3月29日, 近畿大学(大阪)
- ⑨ 松本祥治, 森 隆浩, 赤染元浩, "ジヒドロキノリン誘導体合成におけるヨウ化水素生成法の影響", 第13回ヨウ素学会シンポジウム, 2010年11月9日, 千葉大学(千葉)
- ⑩ Shoji Matsumoto, Kenji Takase, Masato Kimura, Hitohiro Nishimura, Keisuke Sakamoto, Motohiro Akazome, "Novel Formation of Iodobenzene Derivatives from 1-(Methylthio)-1,3-alkadien-5-ynes via Iodine-induced C-C Bond Formation", *2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies*, 2010年12月17日, Honolulu (U. S. A.)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 祥治 (MATSUMOTO SHOJI)
千葉大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号: 50302534