

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410117

研究課題名(和文) カチオンプール法を用いた多置換環状アルカロイドの立体選択的合成法

研究課題名(英文) Stereoselective Synthesis of Cyclic Alkaloids Using the Cation Pool Method

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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、環状アルカロイドの合成において重要な中間体である環状N-アシルイミニウムイオンを例にとり、カチオンの立体配座とその反応における立体選択性の相関関係を詳細に検討することを第一目標として研究を推進した。その結果、環状N-アシルイミニウムイオンの立体構造をNMRにより決定し、これまで仮説として提唱されていた反応モデルを実験的に確かめることができた。本研究により当該の合成反応の実践的指針を獲得できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present research is to reveal the mechanistic insight of diastereoselective synthesis of di-substituted piperidine derivatives accomplished by the reaction of N-acyliminium ions, which are prepared by the Indirect Cation Pool Method. The reactions of highly reactive N-acyliminium ions having a piperidine skeleton with a substituent, generated and accumulated from the corresponding thioaminals by the treatment of electrochemically generated arylsulfonium ion pool, with carbon nucleophiles gave rise to the formation of the corresponding di-substituted piperidine derivatives in a highly-stereoselective manner. We validated the relationship of the conformations of cationic intermediates and stereoselectivities. The conformations of the N-acyliminium ions were determined by NMR spectroscopy, and the origin of the stereoselectivity was mostly clarified.

研究分野：化学

キーワード：選択的合成 イミニウムカチオン アルカロイド カチオンプール法 電解酸化

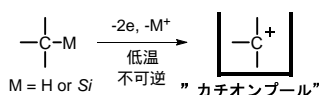
### 1. 研究開始当初の背景

炭素カチオンの化学は、1960年代に Olah らの超強酸中における NMR 解析により飛躍的に発展した。この研究では、有機化学の根幹をなす炭素カチオンの存在を初めて分光学的に直接明らかにした点において極めて意義深い(1994年ノーベル化学賞)。つづいて、1990年代以降、Mayr らによって直線自由エネルギー関係を基軸とした膨大な速度論実験に基づいて炭素カチオンを含めた多くの求電子剤の反応性に関する定量化が行われ、有機カチオン反応が反応剤に固有の「反応指標」に基づいて理解できることが実験科学的に示された。炭素カチオンの化学において、これら二つの画期的な研究が発表される中で、*N*-アシルイミニウムイオン実践的な有機合成に汎用される炭素カチオン種の立体構造(とくに立体配座)と反応性や立体選択性の関係を、分光学的、速度論的手法を用いて解析、理解しようとした例はこれまでほとんどなく、まさに有機カチオン反応のブラックボックスとして、現時点ではほぼ手つかずの状態であった。

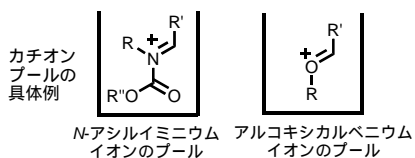
### 2. 研究の目的

近年申請者らは「カチオンプール法」という方法論の提案を行ってきた(Chem. Eur. J. 2002, 8, 2650)。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キ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、「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(例えば、J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9546)。

#### カチオンプール法



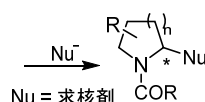
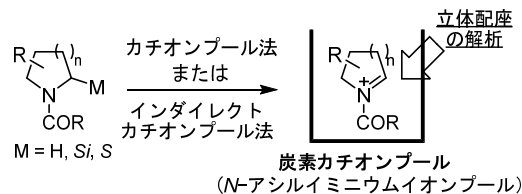
"超高活性な炭素カチオンを蓄え、分光学的に解析できる"ことが特長



このカチオンプール法により発生・蓄積した環状 *N*-アシルイミニウムイオンの立体配座を分光学的に明らかにし、このカチオンと各種求核剤との反応における反応性や立体選択性を実験的に解析すれば、立体選択的有機カチオン反応の合理的設計とこれを用いた環状アルカロイドの立体選択的合成の基礎化学的指針を得ることができるのではないかと考え、本研究を推進することとした。

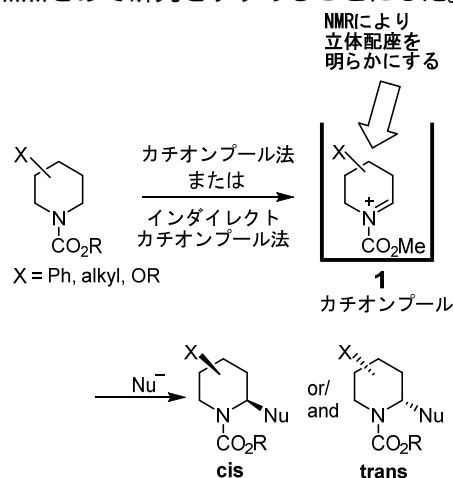
具体的には、上述のカチオンプール法あるいは後述のインダイレクトカチオンプール法を用いて発生、「蓄えた」環状 *N*-アシル

イミニウムイオンの立体構造(立体配座)を、多次元 NMR を中心とした各種分光光学手法を用いて解析を行い、カチオンの立体配座がその反応挙動(反応性および立体選択性)とどう関係しているのか?を詳細に検討することにより、立体選択的有機カチオン反応の開発と深化のための実践的な指針獲得をめざすこととした。



### 3. 研究の方法

立体化学を明らかにする環状の *N*-アシルイミニウムイオンの最初のターゲットとして、4、5、6 位に置換基を有するカチオン **1** に焦点をあて研究をすすめることにした。



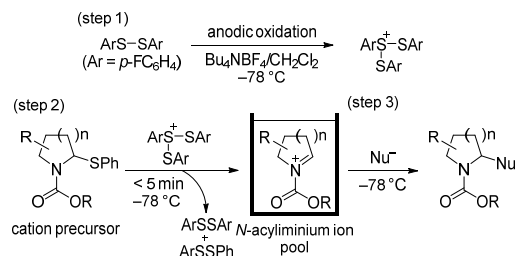
**1** を選んだ理由は、6員環化合物であるピペリジン誘導体は、5員環化合物のピロリジン誘導体に比較して、構造がリジッドであるので構造解析が比較的容易ではないかと予想されること、置換のピペリジン誘導体はいわゆる privileged structure として、医薬品開発の上で注目集めていること、の二点からである。

### 4. 研究成果

初期検討の段階で、通常のカチオンプール法を用いたカチオンの発生と蓄積にやや問題があることがわかったので、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の発生を行うこととした。

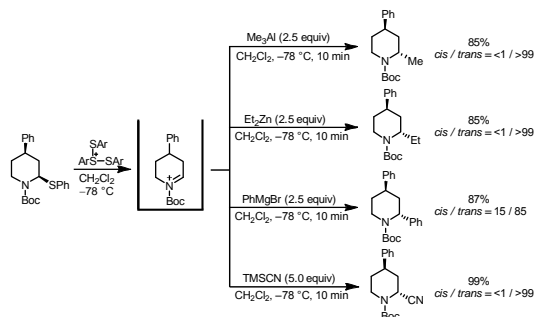
インダイレクトカチオンプール法とは、ジアリールジスルフィドを低温電解酸化することにより発生・蓄えたアリールビス(アリールチオ)スルホニウムイオンを(step 1)、フェニルチオ基を有する前駆体と反応させることにより(step 2)、炭素カチオン種を迅速に発生・蓄積する方法である。インダイ

レクトカチオンプール法において発生する副生成物はジアリールジスルフィドのみであるので、系中を中性に保つことができる上に、基質を直接電解酸化することがないので、基質適応範囲も広い。

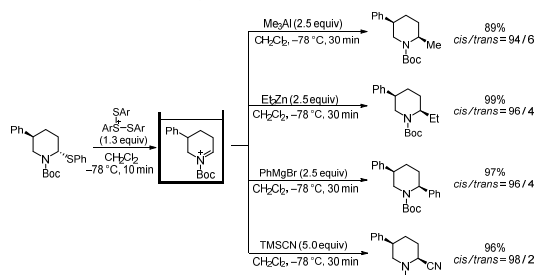


以下、実際の実験結果を記す。

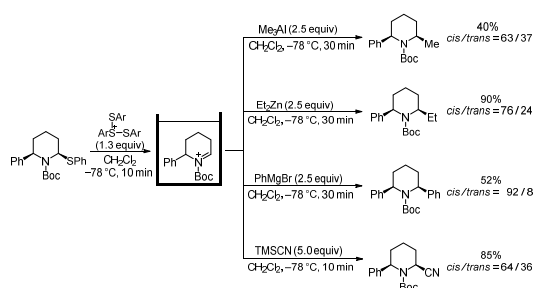
発生させた 4 位に Ph 基を有する N-アシルイミニウムイオンに対して、各種炭素求核剤との反応を行ったところ、試したすべての反応で trans 体が主生成として得られた。いずれの反応においても選択性は高かった。4 位に Me 基をもつものも同様の傾向であった。



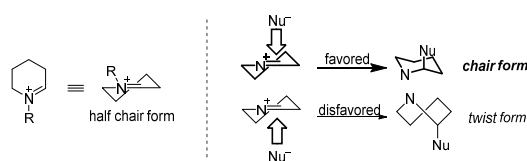
つぎに、インダイレクトカチオンプール法を用いて発生させた 5 位に Ph 基を有する N-アシルイミニウムイオンに対して、各種炭素求核剤との反応を行った。このカチオンでは、いずれの場合においても高収率かつ高い立体選択性で cis 選択的に目的物が得られることが分かった。5 位に Me 基をもつものも同様の傾向であった。



さらに、インダイレクトカチオンプール法を用いて発生させた 6 位に Ph 基を有する N-アシルイミニウムイオンに対して、各種炭素求核剤との反応を行った。この場合には、選択性がやや低いものの、いずれの場合においても cis 選択的に目的物が得られることが分かった。選択性が中程度である理由としては、6 位の Ph 基によりかさ高い Boc 基の回転が妨げられ、求核攻撃の傾向に影響したためと考えられる。

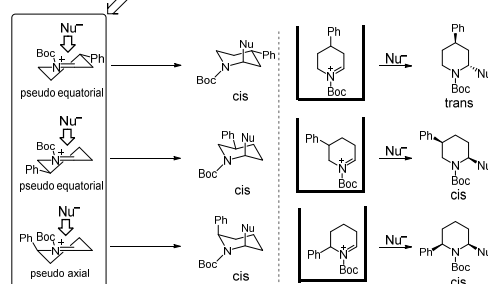


続いて、これらの選択性が発現するメカニズムについて考察を行った。六員環 N-アシルイミニウムイオンは半いす型構造をとっているとされており、このカチオン種に対し求核剤は生成物がより安定ないす型配座をとるように紙面上側から求核攻撃すると考えられているが、実験化学的な検証はほとんど行われていない。



一般に、中間体の N-アシルイミニウムイオンは反応系中にわずかに生成するトランジェントな不安定活性種であるが、カチオンプール法ではこの不安定活性種と比較的高濃度に蓄積できているために、低温 NMR を用いた直接的観測ができると考えた。4、5、6 位に置換基をもつ N-アシルイミニウムイオンの低温 NMR 測定を行ったところ、それぞれのカチオンの立体配座が確定でき、上記の仮設が正しいことが実証できた。

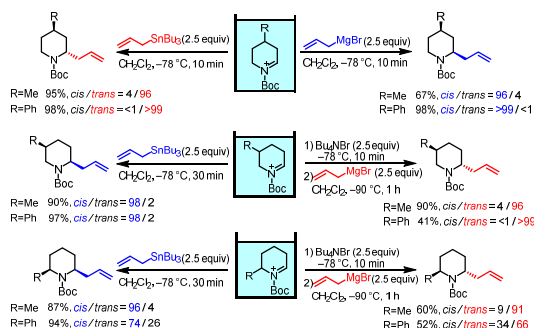
立体配座を NMR で観測



本研究により、立体選択的有機カチオン反応の開発と深化、さらにはこの知見を基盤とした環状アルカロイドの立体選択的合成のための実践的指針を獲得できると考えている。

もう一点、思いがけない発見があった。これまで、各種置換基を有する N-アシルイミニウムイオンに対し求核剤としてアリルトリブチルスタナンを作用させると、上記の説明にしたがったアリル化生成物ができるのに対して、臭化アリルマグネシウムを用いると立体化学が完全に逆転した生成物が得られることがわかった。現時点ではなぜこのような逆転現象がおこるのか？、理由は全くわからないが、この現象を使ったピペリジンアルカロイドの立体選択的合成を現在進めている。さらに、この研究課題の継続テーマを

再び基盤 C 研究として採択していただき、メカニズム解明に向けて研究を推進している。



## 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15件)

Kamimoto, N.; Nakamura, N.; Tsutsumi, A.; Mandai, H.; Mitsudo, K.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Hasegawa, J.; Suga, S., Facile Synthesis of 1,4-Bis(diaryl)-1,3-butadiynes Bearing Two Amino Moieties by Electrochemical Reaction-Site Switching, and Their Solvatochromic Fluorescence, *Asian J. Org. Chem.* 2016, 5 (3), 373 - 379、査読有  
DOI: 10.1002/ajoc.201500502

Matsumoto, K.; Miyamoto, Y.; Shimada, K.; Morisawa, Y.; Zipse, H.; Suga, S.; Yoshida, J.; Kashimura, S.; Wakabayashi, T., Low temperature in situ Raman spectroscopy of an electro-generated arylbis(arylthio)sulfonium ion, *Chem. Commun.* 2015, 51 (66), 13106-13109、査読有、DOI: 10.1039/c5cc03585f

Mandai, H.; Shimowaki, K.; Mitsudo, K.; Suga, S., Remarkable Enhancement of the Rate of the Intramolecular Morita-Baylis-Hillman Reaction by the Combination of a Nucleophilic Catalyst and 1,3-Diphenyl-2-thiourea, *Asian J. Org. Chem.* 2014, 3, 437-441、査読有  
DOI: 10.1002/ajoc.201402001

Ashikari, Y.; Kiuchi, Y.; Takeuchi, T.; Ueoka, K.; Suga, S.; Yoshida, J., Addition of N-Acyliminium Ion Pools to Alkenes Having a Nucleophilic Moiety: Integration of Intermolecular and Intramolecular Reactions, *Chem. Lett.* 2014, 43, 210-212、査読有  
DOI: 10.1246/cl.130947

Mitsudo, K.; Fukunaga, S.; Fujita, T.; Mandai, H.; Suga, S.; Tanaka, H.,

Recyclable Palladium Catalyst in PEG/CH<sub>3</sub>CN Biphasic System for Electro-oxidative Wacker-type Reaction, *Electrochemistry* 2013, 81 (5), 347-349、査読有

DOI: 10.5796/electrochemistry.81.347

Mitsudo, K.; Okada, T.; Shimohara, S.; Mandai, H.; Suga, S., Electro-reductive Halogen-Deuterium Exchange and Methylation of Aryl Halides in Acetonitrile, *Electrochemistry* 2013, 81 (5), 362-364、査読有

DOI: 10.5796/electrochemistry.81.362

Matsumoto, K.; Shimazaki, H.; Sanada, T.; Shimada, K.; Hagiwara, S.; Suga, S.; Kashimura, S.; Yoshida, J., Electrogenerated Acid (EGA) Catalyzed Addition of Diaryldisulfides to Carbon-Carbon Multiple Bonds, *Chem. Lett.* 2013, 42 (8), 843-845、査読有  
DOI: 10.1246/cl.130255

[学会発表](計95件)

菅誠治、電気化学的に創製したカルボカチオンを用いた立体選択的合成および触媒反応、2015年度 G S C セミナー 有機合成ミニシンポジウム 2015、2015年10月13日、鳥取大学(鳥取県鳥取市)

山本純也、赤木智也、山下庄広、灰佐将弘、光藤耕一、菅誠治、N-アシルイミニウムイオンの立体化学および炭素求核剤との反応における立体選択性、2015年電気化学会秋季大会、2015年9月11-12日、埼玉工業大学(埼玉県深谷市)

Seiji Suga, Electrochemically Generated Carbocations for Stereoselective Synthesis and Catalytic Reactions, 7th Spanish-Portuguese-Japanese Organic Chemistry Symposium, 2015年6月23-26日、Seville(Spain)

Seiji Suga, Electrochemically Generated Carbocations for Stereoselective Synthesis and Catalytic Reactions, JSPS Bilateral Joint Research Seminar "Interdisciplinary Seminar for Innovative Organic Chemistry" 2014年12月1-3日、Strasbourg(France)

Seiji Suga, Electrochemically Generated Carbocations for Stereoselective Synthesis and Catalytic Reactions, Gesellschaft Deutscher Chemiker "Electrochemistry 2014 -Basic Science and Ley Technology for Future

Applications-","、2014 年 9 月 22-24 日、  
Mainz(Garmany)

山本純也、赤木智也、山下庄広、光藤耕一、菅誠治、インダイレクトカチオンプール法を用いた二置換ピペリジン誘導体の立体選択的合成、第 38 回有機電子移動化学討論会、2014 年 6 月 26-27 日、長良川国際会議場（岐阜県岐阜市）

菅誠治、低温電解反応により創製した有機活性種を用いる合成化学、電気化学会 第 81 回大会、2014 年 3 月 29-31 日、関西大学千里山キャンパス（大阪府吹田市）

赤木智也、光藤耕一、菅誠治、インダイレクトカチオンプール法を用いたピペリジン誘導体の立体選択的合成、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27-30 日、名古屋大学東山キャンパス（愛知県名古屋市）

〔図書〕(計 1 件)

J. Yoshida, T. Nokami, S. Suga、CRCPress, "Organoelemental Compounds" in "Organic Electrochemistry 5<sup>th</sup> Edition", 2016, pp. 1357-1392

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称：軸不斉を有するピリジン誘導体又はその塩、及びそれからなる不斉触媒  
発明者：萬代大樹、菅誠治  
権利者：国立大学法人 岡山大学  
種類：特許  
番号：特願 2015-96117  
出願年月日：2015 年 5 月 9 日  
国内外の別：国内

名称：軸不斉を有するピリジン誘導体又はその塩、及びそれからなる不斉触媒  
発明者：萬代大樹、菅誠治  
権利者：国立大学法人 岡山大学  
種類：特許  
番号：特願 2014-1699749  
出願年月日：2014 年 8 月 23 日  
国内外の別：国内

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

菅 誠治 (SEIJI SUGA)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：50291430