

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：34315

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23105006

研究課題名(和文)レアメタルを用いないカップリング反応による精密合成設計

研究課題名(英文)Fine Synthetic Design by Rare Metal-Free Coupling Reactions

研究代表者

北 泰行(Kita, Yasuyuki)

立命館大学・総合科学技術研究機構・教授

研究者番号：00028862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 39,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは環境調和型反応や不斉反応などの物質合成を志向した分子変換の実現を目指し、低毒性かつ安全で天然に豊富なヨウ素を鍵として用いたレアメタルを用いない新規反応の開発を行った。その主な成果として、有機ヨウ素分子触媒を用いる芳香族化合物のクロスカップリングの開発に成功し、有用化合物合成へと展開した。さらに、ヨウ素反応剤を不斉有機分子触媒として用いることで、有用な不斉反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Our research objectives in this project mainly focus on the development of novel molecular transformations for environmentally benign and asymmetric reactions aiming at fine chemicals and related compounds using hypervalent iodine reagents. As one of the major achievements, a series of new metal-free oxidative coupling strategies for effecting C-H functionalizations as well as direct cross-couplings between two C-H bonds of different aromatics has been established. We have also succeeded in realization of highly efficient iodine catalyzed asymmetric reactions by designing new chiral iodine catalysts as asymmetric organocatalysts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：創薬合成

### 1. 研究開始当初の背景

そのままでは反応しない有機化合物中の炭素と炭素とを触媒等を用いて活性化して繋ぐ手法は「カップリング法」と呼ばれ、20世紀に日本で大きく進展した革新的な化学技術として世界から高く評価されている。芳香環に芳香環をつなぐ方法としては、熊田・玉尾・コリュウや鈴木・宮浦カップリングなどに代表されるような、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応が汎用されており、現在も多く研究者らにより新たなクロスカップリング反応の研究開発が活発に行われている。中でも、官能基化を必要としない芳香族化合物間の酸化的 C-H/C-H クロスカップリング反応は、ハロゲン化やメタル化等の官能基化が予め必要な遷移金属を用いた結合形成反応に比べ、原料の構造修飾を必要としない直接的かつ簡便で、副産物の少ない有用な方法と思われる。しかし酸化的クロスカップリング反応の場合、目的とするカップリング体の他にホモダイマーが副生したり、生成物の過剰酸化を起こす等の問題があり、反応の制御が困難でこれまでに効果的な手法は報告されていなかった。最近、低収率であるが官能基化を必要としない直接的なインドール類やピロール類などの選択的な異種分子間カップリング反応が報告され、注目を集めている。しかし、その方法では高価なレアメタルを用いたり、一方の基質を過剰に使用したり、また、過酷な条件を必要とするため、さらに効率的な酸化的手法を用いた新たな結合形成法の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究のまず一つ目の目的は、従来必要なレアメタル触媒を使用せずにこのクロスカップリング反応を実現することであり、超原子価ヨウ素を用いた新規カップリング反応の開発に挑戦する。日本に豊富なヨウ素資源の有効活用とメタルフリーな合成化学の発展は 21 世紀の日本発の環境調和型合成研究のモデルケースとして、また実用化すれば社会に与える効果は絶大であろう。本研究により得られる各種ピアリール類は、有機材料の構成要素や興味深い生物活性を示す天然物の鍵骨格として、また、その光学活性体は不斉配位子として有用な化合物であり、天然型および非天然型に関わらずそれら新規化合物の供給は新しい機能性物質の創生につながる。

ヨウ素を用いるクロスカップリングの実現に関する最近の大きな発見は、一つのヨウ素に二つの炭素基が結合したヨードニウム塩の秘める興味深い反応性である。このようなヨードニウム型の化合物は従来のヨウ素化合物とは異なり、その特異な反応性や酸化能を利用することで (ACIE, 2010, 49, 3334.) 遷移金属による活性化無しに官能基化されていない芳香族と反応し、ピアリール成績体を与えるなど驚くべき挙動を示す (JACS,

2009, 131, 1668.)。ヨウ素の合成的利用価値を遷移金属に匹敵するまで飛躍的に高めるには、既知の反応の応用的利用のみではなく、このような未知の化学的挙動を開拓し、金属を用いる手法でも困難な分子変換に挑戦することが重要である。まずは、単離可能なヨードニウム型化合物の秘める反応性の全容解明を行い、加えて、通常は不安定で単離が難しいヨードニウム種にまで手を広げ、その安定化、単離構造決定と化学挙動の解明を行う。反応性に富むヨードニウム種を適度に安定化させ、自由自在に扱うことができれば、これらを新しい合成中間体として広く用いる独自の有機合成法の展開が期待できる。一方、ヨウ素有機触媒に関するこれまでの研究は基盤となる触媒系の構築に力を注いでいる段階にあり、触媒回転数、コスト、原子効率などの二次的な要素に対する改良にはほとんど手がつけられていない。有機ヨードニウム型化合物の高い反応性が最近の研究により示唆されたので、本研究では申請者らが独自に開発した架橋型ヨードニウム量論反応剤 **2** (ACIE, 2008, 47, 3787; CC, 2010, 46, 7697.) を有機触媒として活用し、触媒の分子設計の観点からこれら諸課題の包括的な解決に取り組む。ヨードニウム化合物の高い触媒能を実証し、触媒回転数の向上、より実用的な化学酸化剤の選択、リサイクル、さらには新しい不斉合成法の実現へとつなげる。

ヨウ素に関するこれらの基盤化学技術を柱に、領域研究者間の協力の下、理論化学的アプローチに基づく触媒や実践的有用物質の合成に役立つ反応へと最適化することで、有機ヨウ素触媒の有用性を実証し、最終的には環境にやさしい「超原子価元素触媒」として、有機触媒分野における独自の新概念を確立することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

本研究では、環境調和型反応や不斉反応などの物質合成を志向した分子変換の実現を目指し、レアメタルを用いないカップリング反応剤として低毒性かつ安全で天然に豊富なヨウ素を鍵として用いた新規反応システムの設計と開発を行う。まずは、ヨードニウム化合物の構造と反応性の相関について詳細に研究し、一方で独自のアイデアに基づく安定性や反応性の制御を試み、これらを効果的な有機分子触媒として役立てる新しい分子変換を実現する。研究室が持つ広範なヨウ素化合物ライブラリーを活かし、有機ヨウ素分子触媒を用いるカップリングの開発を行う。

### 4. 研究成果

#### [超原子価ヨウ素反応剤によるメタルフリー分子間クロスカップリングの開発]

酸化反応が炭素 - 水素結合を直接、結合形成や官能基化に用いる魅力的な合成戦略であることを考慮し、我々は現在、超原子価ヨウ

素反応剤を用いるメタルフリーな酸化的カップリング法の開発を精力的に行っている。通常、芳香族化合物の酸化的カップリングでは、酸化剤に加えて遷移金属触媒の使用が必須で、反応性の高い芳香環間でのホモカップリングが優先的に起こり、また過剰酸化するなど問題があるが、我々は超原子価ヨウ素反応剤の優れた芳香環選択性を利用して、メタル触媒フリーで、ホモカップリング体を生じず、クロスカップリング体を与える世界初の例を含めて、これまでにいくつかのカップリングへの展開に成功している。本年度は、超原子価ヨウ素反応剤によるメタルフリー分子間クロスカップリング開発の展開として、主に以下のことを行った。

#### (1) 超原子価ヨードニウム塩を利用したフェニルエーテル類のクロスカップリング反応

申請者らはヨードニウム塩の一電子酸化能を利用することで、ヘテロ芳香族ヨードニウム塩のヘテロ芳香環と電子豊富な芳香族化合物とがカップリングすることを報告した。本反応は電子豊富なヨードニウム塩においても酸性条件下同様のカップリングが起こることがわかった。特にフェニルエーテル由来のヨードニウム塩が電子豊富な芳香族化合物を一電子酸化することで芳香族カチオンラジカル種が生じ、続いてより電子豊富な芳香環がそのカチオンラジカルと反応することで、金属触媒を用いることなくカップリングを起こすことがわかった。一方、塩基性条件下では高い反応性を示す電子不足芳香環は反応を起こさず、反応は電子豊富な芳香環で選択的に進行した。

#### (2) 超原子価ヨウ素反応剤を用いた炭素-窒素結合形成ピアリールカップリング

続いて、ピロール類およびインドール類から調製できるヨードニウム塩のアゾール類に対する反応性を調べたところ、適切な活性化剤存在下、アゾール窒素のピロールおよびインドール環に対する炭素-窒素結合形成が効果的に進行することがわかった。本反応は無保護のピロールやインドールでも反応がうまく進行する点で優れている。また、これまでに報告されたアゾール類の $N_2$ 窒素選択的な酸化的カップリングとは相補的なものとなる。

#### (3) フェノールおよびアニリン類の酸化的クロスピアリールカップリング反応

一般に、反応性の高いフェノール類の酸化的カップリングでは、反応後の生成物にフェノール水酸基がそのまま残り、これが残った酸化剤とともに反応するため、過剰酸化が問題となる。超原子価ヨウ素反応剤を用いた際にも、基質フェノール類の活性化が十分に速くないため、収率の良い例は報告されていなかった。今回、我々はフェノール類の酸化的ク

ロスカップリングで、酸の添加による顕著な収率向上の効果を見出した。ここではフェノール酸素とヨウ素原子との配位子交換過程( $k_1$ )の速度向上により、原料フェノール類の活性化がその後のカップリングより早く起り、超原子価ヨウ素反応剤が早く消費されたため、生成物の過剰酸化が抑制されたと考えられる。本法は様々な組み合わせのフェノール類と芳香族化合物との反応に適用できる。本反応で得られる高度に酸化されたピアリール類は天然物や生体関連分子中に多く見られ、医薬品関連物質や機能性分子の合成に重要である。

以上の全てのカップリング反応形式において、我々が以前に開発した回収・再利用が容易なヨウ素反応剤がこれまで同様用いることを確認した。このように超原子価ヨウ素反応剤を用いる酸化的カップリングは、酸化反応自身が本来有する合成化学的な直截性と相まり、生成物の単離と酸化剤の回収を容易にする省力的かつ廃棄物の少ない環境調和型の合成手法になる。

#### (4) アニリン類の有機ヨウ素触媒酸化的クロスピアリールカップリング法の開発

一方、アニリン類は窒素原子上での反応が問題となり、超原子価ヨウ素を用いるピアリールカップリングの成功例はなかった。今回我々は、アニリン窒素上の保護基による制御を利用したアニリン芳香環選択的な酸化的ピアリールカップリングを確立した。さらに生成物の本酸化条件における安定性を調べたところ、保護基として導入したメシル基とアリール基の嵩高さにより、生成物の過剰酸化は抑制されていることがわかった。さらに高活性ヨウ素触媒 1 を用いることで、触媒的なクロスカップリングにも成功した。ここでは単純なヨウ化ベンゼンは効果的な触媒とならず、高活性触媒の使用が必須となる。本法はアニリン類に対して求核性を有する様々な芳香族化合物に適用でき、不斉補助基として光学活性なカンファースルホン酸で保護されたナフチルアミン類を用いて反応を行うと、軸不斉を有するピアリールアミン類の両方の光学活性体が入手可できる。ヨウ素触媒を用いるアニリン類と芳香族化合物との本反応は、有機酸化触媒を用いる酸化的ピアリールカップリングの初めての例である。

以上の方法全てにおいて、回収・再利用が容易なヨウ素反応剤を用いることができるため、ヨウ素カップリング法は省力的かつ廃棄物の少ない環境調和型の合成手法と言える。

#### **[メタルフリーヨウ素カップリングを鍵とする機能性物質の合成]**

上記の方法は一般に官能基を消費して結形成成を行う金属を用いる方法に比べ、より

入手困難な多数の官能基を持つ生成物を得るのに都合が良い。ヨウ素を用いるメタルフリーカップリング法を、液晶分子であるヘキサヒドロキシトリフェニレン (HHTP) と世界最高水準の光変換効率を示す太陽電池用増感色素 MK-2 の誘導体合成に役立つ簡便合成へと応用した。カテコールの反応より、二量化と続くクロスカップリング、分子内カップリングが一挙に進行し、HHTP がわずか一工程で、既法より良い純度と収率で得られた。オリゴチオフェン骨格を有する M-K2 は非金属系では最高レベルの増感色素で、10%以上の光変換効率を示す太陽電池の作成を目指して類縁体の開発が現在盛んに研究されている。しかし非対称型 head-to-tail チオフェン 4 量体構造の存在により、M-K2 の合成には現在 7~11 工程かかり、総収率も 6~27%と低く、類縁体の合成に莫大な時間を要している。一方、3 位アルキル化チオフェンのカップリングでは非対称ダイマーのみが選択的に生成し、これを鍵中間体として用いた 7 工程での従来の総収率 27%を遙かに上回る効率的ルートを確立した。

#### **[クロスカップリングに有用な新規官能基化ヨードニウム塩の合成]**

新規合成モジュールとして、半金属元素で官能基化されたヨードニウム塩の合成に取り組んだ。電子豊富な芳香族ホウ素化合物は極性の高いフルオロアルコール溶媒中で芳香環 C-H 結合と、ジホウ素化芳香環は酢酸により一つの C-B 結合が選択的に活性化され、ヨウ素反応剤との選択的な縮合でホウ素官能基化された芳香族ヨードニウム塩を効果的に得られた。これらの官能基化ヨードニウム塩は、ヨウ素クロスカップリングに加え、従来の金属触媒下での反応でもヨウ素部位選択的に反応し、ホウ素で官能基化された幅広いカップリング生成物を与える有用な合成モジュールとなることがわかった。

#### **[超原子価ヨウ素を用いた高不斉分子内カップリング]**

申請者らは、酸素架橋構造を有する二核超原子価ヨウ素化合物がフェノール類に対して高い反応性と化学選択性を示すことを明らかとした。これらを有機触媒として活用し、その高い再生能も活かし、ヨウ素有機触媒に関する諸課題の包括的な解決に取り組んだ。また、次年度はそのキラル構造の修飾を行い、ヨウ素のオルト位の置換基が大きく不斉収率を向上させることを見出した。これにより室温付近で世界最高水準の触媒的な分子内スピロ環化に成功し、共同研究で行った X 線構造解析の結果と合わせ、フェノール脱芳香族化の不斉誘起メカニズムを明らかとした。以上により、触媒回転数の向上、より実用的な化学酸化剤の選択、さらには高度な不斉合成法の実現に貢献した。

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 51 件)  
森本功治、坂本一真、大鹿貴男、土肥寿文、北 泰行  
Organo-Iodine(III) Catalyzed Oxidative Phenol-Arene and Phenol-Phenol Cross-Coupling Reaction"  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 3652-3656 (2016) 査読有り  
DOI: 10.1002/anie.201511007

土肥寿文、北 泰行  
New Site-Selective Organoradical Based on Hypervalent Iodine Reagent for Controlled Alkane sp<sup>3</sup> C-H Oxidations  
*ChemCatChem*. **6**, 76-78 (2014) 査読有り  
DOI: 10.1002/cctc.201300666

伊藤元気、久保浩子、井谷 樹、森本功治、土肥寿文、北 泰行  
Organocatalytic C-H/C-H' Cross-Biaryl Coupling: C-Selective Arylation of Sulfonanilides with Aromatic Hydrocarbons  
*J. Am. Chem. Soc.* **135**, 38, 14078-14081 (2013) 査読有り  
DOI: 10.1021/ja407944p

土肥寿文、武永尚子、仲江朋史、豊田洋輔、山崎幹緒、城 始勇、藤岡弘道、丸山明伸、北 泰行  
Asymmetric Dearomatizing Spirolactonization of Naphthols Catalyzed by Spirobiindane-Based Chiral Hypervalent Iodine Species  
*J. Am. Chem. Soc.* **135**, 4558-4566 (2013) 査読有り  
DOI: 10.1021/ja401074u

伊藤元気、井谷 樹、豊田洋輔、森本功治、土肥寿文、北 泰行  
Synthesis of Boron-Substituted Diaryliodonium Salts and Selective Transformation into Functionalized Aryl Boronates  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 12555-12558 (2012) 査読有り  
DOI: 10.1002/anie.201206917

土肥寿文、加藤大詩、兵藤 量、山下大輔、城 始勇、北 泰行  
Discovery of Stabilized Bisiodonium Salts as Intermediates in the Carbon-Carbon Bond Formation of Alkynes  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 3784-3787 (2011) 査読有り  
DOI: 10.1002/anie.201007640

土肥寿文、鷺見尚彦、上田中 徹、福島圭一郎、北 泰行

Coupling of Quinone Monoacetals Promoted by Sandwiched Bronsted Acids: Synthesis of Oxygenated Biaryls

*Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 6142-6146 (2011)  
査読有り

DOI: 10.1002/anie.201101646

北 泰行、土肥寿文、森本功治

Hypervalent Iodine Induced Metal-Free C-H Cross-Coupling to Biaryls

*J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **69**, 1241-1250 (2011) 査読有り DOI:org/10.5059

[学会発表](計 149 件)

北 泰行

Metal-Free Oxidative Biaryl Coupling Reactions by Hypervalent Iodine Reagent" Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 18 日、Hawaii (USA)

北 泰行

Metal-Free Oxidative Coupling Reactions by Hypervalent Iodine Reagent"内藤コンファレンス, 2015 年 7 月 7 日、シャトラーゼ ガトーキングダム サッポロ ホテル (北海道札幌)

北 泰行

Metal-Free Oxidative Coupling Reactions" 4th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, 2014 年 7 月 3 日、ヒルトン成田ホテル (千葉 成田)

北 泰行、土肥寿文、森本功治、伊藤元気

Metal-Free Oxidative Cross-Coupling Reaction of Aromatic Compounds Using Hypervalent Iodine Reagent

14th Tetrahedron Symposium 2013 年 6 月 27 日 ウィーン (オーストリア)

北 泰行

Hypervalent Iodine Reagent as an Entrance to Metal-Free Oxidative Coupling Reactions 1st International Conference of Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts, 滋賀プリンスホテル 滋賀県大津 2013 年 5 月 27 日

北 泰行

Metal-Free Coupling Reactions-Hypervalent iodine Mediated Synthesis of Biaryl and Heterobiaryl Compounds Japan-USA Organocatalytic Symposium in Hawaii 2012 年 12 月 16 日 ハワイ USA

北 泰行、土肥寿文、森本功治、伊藤元気  
Metal-Free Oxidative Cross-Coupling Reaction of Aromatic Compounds

International Conference "Catalysis in Organic Synthesis" (ICCOS-2012) 2012 年 9 月 17 日 モスクワ (ロシア)

北泰行、土肥寿文、森本功治

Metal-Free Oxidative Cross-Coupling Reaction of Unfunctionalized Heteroaromatic Compound Using Hypervalent Iodine Reagent IUPAC 19th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-19) 2012 年 7 月 2 日 メルボルン (オーストラリア)

北 泰行

Metal-Free Biaryl Synthesis using Hypervalent Iodine Reagents from Unfunctionalized Heteroaromatic Compounds The 23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry (ICH2011) 2011 年 8 月 4 日 グラスゴー (スコットランド)

[図書](計 13 件)

土肥寿文、北 泰行

Iodine: Chemistry and Applications (edited by Kaiho Tatsuo), Chapter 7 "Hypervalent Iodine", Chapter 16 "Oxidizing Agents", Chapter 17 "Reaction of iodo compounds" Wiley-Blackwell, (Hoboken, New Jersey), (2014)

北 泰行、土肥寿文

「超原子価ヨウ素試薬の新展開 - 有機ヨウ素触媒酸化的ピアリールカップリング -」月刊ファインケミカル (シーエムシー出版) 43, 31-40 (2014)

土肥寿文、北 泰行

Quinones: Occurrence, Medicinal Uses and Physiological Importance" Quinone Monoacetal Compounds in Application to Controlled Reactions with Nucleophiles NOVA Science Publisher (New York), 85-140 (2013)

藤岡弘道、北 泰行

Natural Products (edited by Kishan Gopal Ramawat, Jean-Michel Mérillonby) "Marine Pyrroloiminoquinone Alkaloids, Makaluvamines and Discorhabdins, and Marine Pyrrole-Imidazole Alkaloids", Springer, 285-299 (2013)

北 泰行、森本功治

『第 6 章 触媒残渣、副生成物の除去・低減化と回収・再利用技術』第 5 節、触媒の設計・反応制御 事例集 クロスカップリング反応におけるホモカップリング体生成の制御、

医薬品、工業材料、環境、新エネルギー分野における触媒の設計・反応制御 事例集、技術情報協会、413-418 (2013)

北 泰行、藤岡弘道  
Alkaloid Synthesis (edited by H-J Knölker Marine) Pyrroloiminoquinone Alkaloids, *Top. Curr. Chem.*, 309, Springer, 131-162, (2012)

北 泰行、土肥寿文  
『CSJ Current Review 未来を拓く元素戦略 持続可能な社会を実現する化学』(監修; 西原寛、岩澤伸治、林 克郎、辻 勇人)、超原子価ヨウ素～金属に代わる酸化剤および触媒としての利用～、化学同人、68-76 (2012)

北 泰行、土肥寿文  
『ヨウ素化合物の機能と応用展開 (監修: 横山正孝)』、3 配位ヨウ素化合物の反応、シーエムシー出版、135-151 (2011)

北 泰行、藤岡弘道、赤井周司  
『天然物合成で活躍した反応 実験のコツとポイント (有機合成化学協会 編)』、脱水反応、北 泰行、藤岡弘道、p22-23、ベンザインの反応、北 泰行、赤井周司、p98-99、ラジカル還元、北 泰行、藤岡弘道、p148-149、化学同人 (2011)

〔産業財産権〕

取得状況 (計 3 件)

名称: 有機色素 MK-2 の製造方法  
発明者: 北 泰行、土肥寿文  
権利者: 学校法人立命館  
種類: 特許権  
番号: 2012188699  
出願年月日: 2012 年 08 月 29 日  
国内外の別: 国内

名称: 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン類の製造方法  
発明者: 森本功治、土肥寿文、北 泰行  
権利者: 和光純薬工業株式会社 学校法人立命館  
種類: 特許権  
番号: 特願 2012-174481  
出願年月日: 2012 年 08 月 06 日  
国内外の別: 国内

名称: 2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン類の製造方法  
発明者: 森本功治、土肥寿文、北 泰行  
権利者: 和光純薬工業株式会社 学校法人立命館  
種類: 特許権  
番号: 特願 2012-174480  
出願年月日: 2012 年 08 月 06 日

国内外の別: 国内

〔その他〕  
ホームページ等  
[http://www.ritsumei.ac.jp/research/center/drug\\_discovery/](http://www.ritsumei.ac.jp/research/center/drug_discovery/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
北 泰行 (KITA YASUYUKI)  
立命館大学 総合科学技術研究機構 教授  
研究者番号: 00028862

(2) 研究分担者  
土肥寿文 (DOHI TOSHIFUMI)  
立命館大学 薬学部 准教授  
研究者番号: 50423116