

平成 22 年 6 月 28 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790009
 研究課題名（和文） 活性有機ヨウ素反応剤による飽和 C-H 結合の酸化とフェノール類の多官能基化
 研究課題名（英文） Oxidations of saturated C-H bonds and their applications for multiple functionalizations of phenols using active organoiodine reagents

研究代表者
 土肥 寿文（DOHI TOSHIFUMI）
 立命館大学・薬学部・助教
 研究者番号：50423116

研究成果の概要（和文）：超原子価ヨウ素反応剤と無機ブロミドとから生成する高活性反応剤の反応性について明らかとし、その特異な酸化能を有機合成へと応用し、有用性を実証した。本成果と、申請者がすでに有する独自の芳香環の酸化的変換技術、不斉合成法、反応剤のリサイクルや触媒の利用法等を組み合わせ、高度に多官能基されたフェノール類のより実用的な合成プロセスへと発展させた。

研究成果の概要（英文）：We have clarified the reactivities of highly reactive reagents, which are prepared from hypervalent iodine reagents and inorganic bromides. Their unique oxidation abilities are applied in organic synthesis to prove the utility of the new reagents. In combination of these results with our unique technologies for oxidative conversions of aromatic rings, asymmetric synthesis, recycling and catalytic utilization of the reagents, the methods became to be more practical processes for synthesizing highly functionalized phenolic compounds.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000円	630,000円	2,730,000円
2009年度	1,300,000円	390,000円	1,690,000円
総計	3,400,000円	1,020,000円	4,420,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：(1)有機ヨウ素、(2)酸化、(3)環境対応、(4)C-H 官能基化、(5)機能性化合物、(6)複素環化合物、(7)リサイクル、(8)有機触媒

1. 研究開始当初の背景

近年では環境に優しい合成手法が特に望まれており、炭素 - 水素結合の直接的な官能基化は原料物質のハロゲン化やメタル化等の構造修飾を一切必要としない簡便で廃棄物の少ない手法として注目されている。本目的の実現のために遷移金属触媒やいくつかの有機酸化剤を用いる研究が先行して行われているが、これらの手法は比較的活性な炭素 - 水素結合の修飾に限れており、毒

性や環境負荷の高い金属元素や試薬を用いる等の欠点があった。

2. 研究の目的

本研究課題では、毒性の少ない超原子価ヨウ素反応剤を利用する緩和な条件下での比較的の不活性な炭素 - 水素結合の直接的官能基化を検討する。本研究と、先に助成を頂いた若手研究（B）（H18-19）「超原子価ヨウ素化合物の化学的研究」の際に見出した独自の芳

香環の高度変換技術に関する知見とを複合的に利用し、高度に官能基化された芳香族化合物の新規合成法へと発展させることで、生物活性物質や機能性材料への応用を見据えた研究展開を目指す。

3. 研究の方法

特に超原子価ヨウ素反応剤と無機プロミドとから生成する高活性反応剤の反応性について明らかとし、その特異な酸化能を有機合成へと応用し、有用性を実証する。本研究と、申請者がすでに有する独自の芳香環の酸化的変換技術、反応剤のリサイクルや触媒的利用法等を組み合わせ、高度に多官能基された芳香族化合物の実用的プロセスを完成する。

4. 研究成果

毒性の少ない超原子価ヨウ素反応剤を利用するフェノール類の多官能基化を目的とした、緩和な条件下での不活性な炭素-水素結合の直接的官能基化を検討し、主に以下の成果を得た。

1. 超原子価ヨウ素反応剤と無機プロミドとから生成する特異な I(III)-Br 結合を有する高活性反応剤がラジカル的な反応性を有することを明らかとし、ベンジル水素の選択的活性化に基づく芳香族ケトン類の新規な直接的水中合成法を開発した。

2. I(III)-Br 結合を有する超原子価ヨウ素種が、Lewis 酸性をほとんど示さず、効果的にアルコール類を酸化することに着目し、水中でのラセミ化フリーの環境調和型アルコール酸化法へと応用した。

3. ヨウ素反応剤と種々プロミドからの、特異な I(III)-Br 結合を有するヨードニウム型化学種の直接合成に成功した。続いて、本化学種が適切な Lewis 酸の存在下で芳香族化合物に対して酸化能を示すことを明らかとした。これらの知見を応用し、本化学種を反応開始剤かつアリアル源として用いる斬新なビアリアル合成法を開発した。本法は遷移金属等を一切用いない炭素-水素結合の新規変換法である。

上記の結果と、申請者がすでに有する独自の芳香環の酸化的変換技術、不斉合成法、反応剤のリサイクルや触媒的利用法等を組み合わせ、高度に多官能基されたフェノール類のより実用的なプロセスへと発展させた。

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 14 件)

(1) 著者名: T. Dohi et al.

論文標題: Fluoroalcohols: versatile solvents in hypervalent iodine chemistry and syntheses of

diaryliodonium(III) salts

雑誌名: *Tetrahedron*

巻: 66

発行年: 2010

ページ: in press

(2) 著者名: T. Dohi et al.

論文標題: Unusual *ipso*-substitution of diaryliodonium bromides initiated by single-electron transfer oxidizing process

雑誌名: *Angew. Chem., Int. Ed.*

巻: 49

発行年: 2010

ページ: 3334-3337

(3) 著者名: T. Dohi et al.

論文標題: Enhanced reactivity of [hydroxyl(tosyloxy)iodo]benzene in fluoroalcohol media. Efficient direct synthesis of thienyl(aryl)iodonium salts

雑誌名: *Molecules*

巻: 15

発行年: 2010

ページ: 135-142

(4) 著者名: T. Dohi

論文標題: Recycling and catalytic approaches for the development of a rare-metal-free synthetic method using hypervalent iodine reagent

雑誌名: *Chem. Pharm. Bull.*

巻: 58

発行年: 2010

ページ: 1918-1931

(5) 著者名: T. Dohi et al.

論文標題: Hypervalent iodine(III): selective and efficient single-electron-transfer (SET) oxidizing agent

雑誌名: *Tetrahedron*

巻: 65

発行年: 2009

ページ: 10797-10815

(6) 著者名: T. Dohi

論文標題: Development of rare metal-free synthetic method using new iodine reagents

雑誌名: *Yakuagaku Zasshi*

巻: 129

発行年: 2009

ページ: 1187-1199

(7) 著者名: T. Dohi et al.

論文標題: Organoiodine-catalyzed oxidative spirocyclization of phenols using peracetic acid as green and economic terminal oxidant

雑誌名: *Aust. J. Chem.*

巻：62
発行年：2009
ページ：648-652

(8) 著者名： T. Dohi et al.
論文標題：Clean and direct synthesis of α, α' -
bithiophenes and bipyrrroles by metal-free
oxidative coupling using recyclable hypervalent
iodine(III) reagents

雑誌名： *Chem. Pharm. Bull.*

巻：57
発行年：2009
ページ：710-713

(9) 著者名： T. Dohi et al.
論文標題：Hypervalent iodine/ $\text{Et}_4\text{N}^+\text{Br}^-$
combination in water for green and

racemization-free aqueous oxidation of alcohols

雑誌名： *Tetrahedron Lett.*

巻：50
発行年：2009
ページ：3227-3229

(10) 著者名： T. Dohi, Y. Kita
論文標題：Hypervalent iodine reagents as a new
entrance to organocatalysts

雑誌名： *Chem. Commun.*

発行年：2009
ページ：2073-2085

(11) 著者名： T. Dohi et al.
論文標題：Metal-free oxidative cross-coupling of
unfunctionalized aromatic compounds

雑誌名： *J. Am. Chem. Soc.*

巻：131
発行年：2009
ページ：1668-1669

(12) 著者名： T. Dohi et al.
論文標題：Clean and efficient C-Hoxidation in
water using a hypervalent iodine reagent:
activation of polymeric iodosobenzene with
KBr in the presence of montmorillonite-K10

雑誌名： *J. Org. Chem.*

巻：73
発行年：2008
ページ：7365-7368

(13) 著者名： T. Dohi et al.
論文標題：A new H_2O_2 /acid anhydride system
for the iodoarene-catalyzed C-C bond-forming
reactions of phenols

雑誌名： *Org. Lett.*

巻：10
発行年：2008
ページ：3559-3562

(14) 著者名： T. Dohi et al.
論文標題：A chiral hypervalent iodine reagent
for enantioselective dearomatization of phenols
雑誌名： *Angew. Chem., Int. Ed.*

巻：47
発行年：2008
ページ：3787-3790

〔学会発表〕(計 32 件)

(1) 発表者名：土肥寿文 他
演題：ヨードニウム塩を鍵中間体とする官能基化
スピロ環状化合物の新規合成法
学会名：日本薬学会 第 130 年会
発表年月日：2010 年 3 月 28 日
発表場所：岡山

(2) 発表者名：土肥寿文 他
演題：芳香族ヨードニウム塩の新規イプソ置換反
応
学会名：日本薬学会 第 130 年会
発表年月日：2010 年 3 月 28 日
発表場所：岡山

(3) 発表者名：土肥寿文
演題：有機ヨウ素酸化剤 - 最近の進展 -
学会名：フルオロテクノロジーの育成と創薬、材
料、エネルギー、環境への展開に関する研究会
発表年月日：2010 年 2 月 8 日
発表場所：名古屋

(4) 発表者名：土肥寿文
演題：有機ヨウ素酸化剤 - その魅力と効果的な使
い方 -
学会名：平成 21 年度後期 (秋季) 有機合成化学
講習会
発表年月日：2009 年 11 月 18 日
発表場所：東京

(5) 発表者名：土肥寿文 他
演題：新規キラルヨウ素(III)反応剤を用いるフェ
ノール類の不斉酸化：有機分子触媒への展開
学会名：第 35 回 反応と合成の進歩シンポジウム
発表年月日：2009 年 11 月 17 日
発表場所：金沢

(6) 発表者名：土肥寿文 他
演題：ヘテロ芳香環の新規活性化法を基軸とする
直接的C-Hビアリールカップリング
学会名：第 96 回 有機合成シンポジウム
発表年月日：2009 年 11 月 6 日
発表場所：東京

(7) 発表者名：土肥寿文 他
演題：過酢酸を利用する実用的な有機ヨウ素触媒
フェノール酸化法の開発
学会名：第 12 回 ヨウ素学会シンポジウム
発表年月日：2009 年 10 月 29 日

発表場所：千葉

(8) 発表者名：土肥寿文 他

演題：ヨードニウム塩の新規活性化法を鍵とする
ヘテロ芳香族ビアリール合成

学会名：第 59 回 日本薬学会近畿支部大会

発表年月日：2009 年 10 月 24 日

発表場所：大阪

(9) 発表者名：土肥寿文 他

演題：超原子価ヨウ素反応剤を用いたヘテロ芳香
族ビアリール類の効率的合成法

学会名：第 39 回 複素環化学討論会

発表年月日：2009 年 11 月 23 日

発表場所：千葉

(10) 発表者名：土肥寿文

演題：ヨウ素資源の利用用途の開拓

学会名：イノベーションジャパン 2009

発表年月日：2009 年 9 月 16 日

発表場所：東京

(11) 発表者名：土肥寿文 他

演題：Design of new chiral hypervalent
iodine(III) reagents and their application in
asymmetric phenolic oxidations

学会名：IHC 21

発表年月日：2009 年 8 月 4 日

発表場所：St. Jones (Canada)

(12) 発表者名：土肥寿文 他

演題：New generation of recyclable
hypervalent iodine reagents and catalysts

学会名：IHC 21

発表年月日：2009 年 8 月 4 日

発表場所：St. Jones (Canada)

(13) 発表者名：土肥寿文 他

演題：金属触媒を用いないヘテロ芳香族化合物の
新規酸化的カップリング反応

学会名：第 7 回 次世代を担う有機化学シンポジ
ウム

発表年月日：2009 年 7 月 23 日

発表場所：大阪

(14) 発表者名：土肥寿文

演題：レアメタル代替を目的とする新規ヨウ素反
応剤を用いる合成法の開発

(平成 21 年度日本薬学会奨励賞 受賞講演)

学会名：日本薬学会 第 129 年会

発表年月日：2009 年 3 月 26 日

発表場所：京都

(15) 発表者名：土肥寿文 他

演題：I(III)-Br 結合を有するヨウ素反応剤を用い
た新規アミド化および求核種導入反応

学会名：日本薬学会 第 129 年会

発表年月日：2009 年 3 月 26 日

発表場所：京都

(16)

発表者名：土肥寿文 他

演題：ヘテロ芳香族ヨードニウム塩へのアレー
ン類の新規置換反応

学会名：日本薬学会 第 129 年会

発表年月日：2009 年 3 月 26 日

発表場所：京都

(17) 発表者名：土肥寿文 他

演題：超原子価ヨウ素反応剤を用いるヘテロ芳香
族化合物の酸化的ビアリールカップリング反応

学会名：第 38 回 複素環化学討論会

発表年月日：2008 年 11 月 23 日

発表場所：広島

(18) 発表者名：土肥寿文 他

演題：ヨウ素反応剤を用いるベンジル位の直接的
官能基化法の開発

学会名：第 94 回 有機合成シンポジウム

発表年月日：2008 年 11 月 8 日

発表場所：東京

(19) 発表者名：土肥寿文 他

演題：置換チオフェン類の酸化的二量化反応：位
置選択性の高度制御と反応剤のリサイクル

学会名：第 11 回 ヨウ素学会シンポジウム

発表年月日：2008 年 11 月 7 日

発表場所：千葉

(20) 発表者名：土肥寿文 他

演題：官能基化を必要としない新規酸化的ピア
リールカップリング反応の開発

学会名：第 34 回 反応と合成の進歩シンポジウム

発表年月日：2008 年 11 月 5 日

発表場所：京都

(21) 発表者名：土肥寿文 他

演題：ヨウ素反応剤を用いたベンジル位水素活性
化に基づく求核種導入反応

学会名：第 58 回 日本薬学会近畿支部大会

発表年月日：2008 年 10 月 25 日

発表場所：神戸

〔図書〕(計 2 件)

(1) 著者名：土肥寿文、北 泰行(分担)

出版社：化学同人

署名：使える！有機合成反応実践のてびき

発行年：2010 年

総ページ数：4 ページ

(2) 著者名：土肥寿文、北 泰行(分担)

出版社：化学同人

署名：化学フロンティアシリーズ，進化を続
ける有機触媒

発行年：2009 年
総ページ数：10 ページ

〔産業財産権〕

出願状況（計 4 件）

(1) 名称：アルコール酸化物の製造方法

発明者：土肥寿文 他

権利者：土肥寿文 他

番号：C07G41/06

出願年月日：平成 21 年 3 月 31 日

国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

特記事項なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

土肥 寿文 (DOHI TOSHIFUMI)

立命館大学・薬学部・助教

研究者番号：50423116