

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620036

研究課題名(和文)ヨードニウム種の安定化戦略に基づく未踏炭素 - 炭素結合形成の実現

研究課題名(英文) Realization of unprecedented carbon-carbon bond formation based on the stabilization strategy of iodonium species

研究代表者

土肥 寿文 (Dohi, Toshifumi)

立命館大学・薬学部・准教授

研究者番号：50423116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々が提案する架橋型構造の安定化による反応中間体単離のコンセプトに基づき、超原子価ヨードニウム種の単離と構造決定を行い、その反応性に関する新たな知見から、合成化学的な応用へと展開した。また発展的研究として、より不安定で、これまで合成化学的な利用例がほとんどない sp^3 炭素 - 超原子価ヨウ素結合を有するヨードニウム中間体の発生と利用を行い、新しい結合形成反応を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：Based on our concept for isolation of reaction intermediate by stabilization with bridged structure, we have succeeded in isolation and structural determination of hypervalent iodonium species, and as an extension of the strategy new synthesis has been developed by utilizing new information of the intermediates in reactivity. In addition, as an extended research theme, we have discovered a new bond-forming reaction by performing generation and use of very unstable iodonium intermediate having sp^3 carbon-hypervalent bonds not utilized in synthesis before.

研究分野：有機化学

キーワード：新規反応開発

1. 研究開始当初の背景

高活性な化学種を発生させ有機合成へと利用する手法がこれまで数多く報告されているが、高活性化学種は多くが不安定で短寿命なため、その合成化学的な利用の幅が限られる場合が多い。超原子価ヨウ素化合物を用いる酸化反応では、一般に基質とヨウ素原子との結合が形成した後、続く求核剤の関与する還元的結合形成を経て反応が進行するが、想定中間体である「ヨードニウム種(炭素とヨウ素イオンの結合を2つ持つ化合物の総称)」の炭素-ヨウ素結合は切れ易く、単離することは難しい。この反応における想定中間体を適切な分子設計を施すことで安定化し、単離することができれば、反応機構や中間体についての有益な情報が得られるだけでなく、これらを利用した未知の合成化学が展開できる。

2. 研究の目的

日本で豊富に採れるヨウ素(世界生産の25%程度産出)を積極的に利用する合成化学が国内外で研究されており、本研究で提案する反応中間体はその反応過程の実験的検証を与えるのみでなく、段階的な活性化によりこれまで利用の難しかった反応中間体を有用な新規合成モジュールとして用いる未知の結合形成を行うことができる。そこで、ヨウ素を用いる酸化反応において想定反応中間体の実証に焦点を当て、架橋型環状構造に基づく安定化が見込める新規ヨードニウム種の合成と単離、反応性の解明を行い、その特徴を活かした有機合成への応用を試みる。反応性に富み通常は単離の難しい超原子価反応中間体を適度に安定化させ、自由自在に活性化する手法を開発する。

また、超原子価ヨウ素によるメタルフリーカップリングは、現在、主に芳香族類に限定されている。本概念を sp^3 炭素-超原子価ヨウ素結合を持つ化合物まで発展させることができれば、類例がない新規結合形成が実現できることになり、メタルフリー合成のルネッサンスになる。

3. 研究の方法

初年度は、本概念の実証に適切ないくつかのタイプの超原子価ヨードニウム種に焦点を当て、主に、その安定化と単離構造決定、化学挙動の解明と有機合成への応用を検討する。すなわち、超原子価ヨウ素を用いるアルキンの酸化における反応中間体として、配位子および分子設計により安定化されたいくつかの超原子価ヨードニウム種の発生と単離を行う。その構造に関する決定的証拠を得るために、安定化と結晶化に適した対イオン

をスクリーニングし、X線結晶構造解析を行う。次年度への展開に向けて、得られた安定化ヨードニウムの化学挙動を解明すべく、単離した超原子価ヨードニウム種の安定化配位子を選択的に取り除く化学的手法を検討する。この際、安定化配位子の除去により発生する高活性超原子価ヨウ素種の化学挙動について、機器分析等の手法を用い反応生成物を解析する。

続いて、初年度の知見を活かして、単離した超原子価ヨードニウム種の自在活性化を目標に、その反応性の制御を試みる。このような超原子価ヨードニウム種を経る段階的な結合形成は、異種官能基が順次導入された通常は得難い生成物が簡便に得られるため、本法を多官能基化された環状分子の合成手法として応用すべく、環状の安定化超原子価ヨードニウム種に対する新規結合形成法としての応用を種々検討する。

当初掲げた本計画目標が早期に達成できた場合は、さらに不安定なヨードニウム中間体の発生と利用を検討する。研究の過程で新しく重要と思われるアイデアが見出された場合は、研究計画に積極的に取り組み、革新的な融合研究として発展させる。

4. 研究成果

当初予定していた sp^2 炭素型ヨードニウムの安定化分子設計による反応中間体単離と構造決定に成功し、その反応性と合成化学的応用を探ることで、様々な官能基が導入された興味深い骨格を持つ新規化合物の合成へと展開することができた。また、発展的研究として掲げていたより不安定な sp^3 炭素-超原子価ヨウ素結合を有するヨードニウム中間体の発生と利用についても、これまでに報告例のない新しい結合形成反応を見出すことができた。すなわち、 sp^3 炭素-ヨウ素結合を持つ化合物のヨウ素原子選択的酸化法を新たに開発することで、極めて不安定な sp^3 炭素-超原子価ヨウ素結合を系中で効果的に発生させることに成功し、その還元的開裂を反応の駆動力とした新しい炭素求核種導入法を開発した。

以上の研究成果は当初2年間に予定した研究計画以上のものであり、目標達成度は十分である。今後は、最終年度の研究で、有機ヨウ素化合物のヨウ素原子選択的酸化、特に sp^3 炭素上のヨウ素原子を選択的に超原子価状態に活性化する方法についての強力な手段と有益な知見が得られたため、今後はこれを利用した新規反応の開発と有機合成への応用を精力的に行う。特に、超原子価状態に活性化した sp^3 炭素上のヨウ素の反応における立体化学は興味深い。併せて、 sp^3 炭素-水素結合へのヨウ素導入の効率化や、金属触媒等の力を借りて、今後は未踏である sp^3 炭素への直接的超原子価ヨウ素導入の実現を目

指す。今後の研究の実験結果の解釈についても、すでに連携のある理論化学の研究者との共同研究を基に、一定の理論的説明を得るよう鋭意努力する。

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5件)

上田中 徹、高室ひと穂、清水康平、荒牧雄大、土肥寿文、北 泰行
New synthesis of tetrahydrobenzodifurans by iterative coupling of quinone monoacetals and alkene nucleophiles *Heterocycles* **92**, 印刷中 (2016) 査読有

土肥寿文、北 泰行
Hypervalent iodine-induced oxidative couplings (New metal-free coupling advances and their applications in natural product syntheses) *Top. Curr. Chem.* **373**, 1-23 (2016) 査読有
DOI: 10.1007/128_2016_667

土肥寿文、北 泰行
Metal-free oxidative biaryl coupling by hypervalent iodine reagents *Curr. Org. Chem.* **20**, 580-615 (2016) 査読有
DOI: 10.2174/1385272819666150716173142

北 泰行、土肥寿文
Pioneering metal-free oxidative coupling strategy of aromatic compounds using hypervalent iodine reagent *Chem. Rec.* **15**, 886-906 (2015) 査読有
DOI: 10.1002/tcr.201500020

土肥寿文、上田中 徹、高室ひと穂、三島悠資、鷲見尚彦、北 泰行
A new arylation of silyl enol ethers by quinone monoacetal substitution *Tetrahedron Lett.* **56**, 3046-3051 (2015) 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.11.085

[学会発表](計48件)

土肥寿文、岡田佳奈、水野瀬里奈、住田康平、小関大地、北 泰行
ヨードニウム塩形成を利用したカルボン酸選択的メタルフリーアリアル化法
日本薬学会第136年会、2016年3月29日
パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

土肥寿文、岩崎功祐、中山卓也、森本功治、北 泰行
超原子価ヨウ素反応剤を用いるベンジル位 sp^3 C-H 結合メタルフリー官能基化反応
日本薬学会第136年会、2016年3月28日
パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

森本功治、高橋優介、土肥寿文、北 泰行
超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノールおよびカテコール類と炭素求核剤との生成物選択的カップリング反応(優秀発表賞受賞)
日本薬学会第136年会、2016年3月28日
パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

土肥寿文、小関大地、望月瑛介、仲江朋文、北 泰行
高反応性超原子価ヨウ素触媒を用いたスピロ-ラクタム環の合成
第65回近畿支部総会・大会、2015年10月17日、大阪大谷大学(大阪府富田林市)

土肥寿文、住田康平、水野瀬里奈、佐村和紀、加藤麻未、北 泰行
Highly efficient metal-free arylation method of carboxylic acids utilizing electron-rich diaryliodonium salts (優秀ポスター発表賞受賞)
18th The Society of Iodine Science Symposium、2015年9月16日、千葉大学(千葉県千葉市)

土肥寿文、小関大地、望月瑛介、仲江朋文、北 泰行
高反応性酸素架橋型超原子価ヨウ素種の生成を鍵とする高効率の触媒的酸化反応
第32回有機合成化学セミナー、2015年9月15日、ニューウェルシティ湯河原(静岡県熱海市)

土肥寿文、住田康平、加藤麻未、佐村和紀、森本功治、北 泰行
New conceptual diaryliodonium salts for metal-free arylation of carboxylic acids giving aryl esters
The 3rd International Symposium on Process Chemistry、2015年7月14日、Kyoto International Conference Center(京都府京都市)

土肥寿文、北 泰行
Development of new hypervalent iodine catalytic method in oxidative coupling reactions
7th International Conference on Green and Sustainable Chemistry、2015年7月8日
Hitotsubashi Hall(東京都千代田区)

土肥寿文、井上美沙子、山岡信貴、住田康平、北 泰行
超原子価ヨウ素を用いるカルボニル化合物の位クロスカップリング反応
日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 27 日
デザイン・クリエイティブセンター神戸（兵庫県神戸市）

土肥寿文、上田中 徹、高室ひと穂、三島悠資、鷲見尚彦、北 泰行
キノンモノアセタールを利用したシリルケテンアセタールの新規アリール化反応
日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日
神戸学院大学（兵庫県神戸市）

土肥寿文、加藤麻未、住田康平、佐村和紀、北 泰行
電子豊富ヨードニウム塩を利用する環境調和型カルボン酸カップリング反応
日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日
神戸学院大学（兵庫県神戸市）

土肥寿文、望月瑛介、宮崎恵太郎、加藤大詩、北 泰行
酸素架橋型超原子価ヨウ素反応剤と炭素種との反応
第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム、
2014 年 11 月 11 日、東北大学（宮城県仙台市）

土肥寿文、住田康平、佐村和紀、山岡信貴、森本功治、北 泰行
電子豊富ヨードニウム塩を用いる炭素-炭素結合形成メタルフリーアリール化反応
第 106 回有機合成シンポジウム、2014 年 11 月 6 日～11 月 7 日、早稲田大学（東京都新宿区）

土肥寿文、宮崎恵太郎、望月瑛祐、栄井修平、仲江朋史、北 泰行
軸不斉型キラルヨウ素触媒を用いる不斉脱芳香化スピロ環化反応
第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 11 日、札幌市民ホール（北海道札幌市）

土肥寿文、伊藤元気、森本功治、北 泰行
Organocatalytic C-H/C-H cross-biaryl-coupling of sulfonanilides with aromatic compounds
4th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry、2014 年 7 月 3 日、ヒルトン成田（千葉県千葉市）

〔図書〕(計 7 件)

北 泰行、土肥寿文
「超原子価ヨウ素触媒反応 ～メタルフリー酸化のカップリング反応への触媒設計～」

CSJ Current Review - 有機分子触媒の最前線（化学同人）印刷中（2016）

土肥寿文、森本功治、北 泰行
「超原子価ヨウ素を用いる芳香環酸化的クロスカップリングの基本戦略」
JACI ニュースレター（新化学技術協会）8、8（7）（2016）

土肥寿文、北 泰行
「酸化のカップリングにおける新規超原子価ヨウ素触媒法の開発」
SIS ニュースレター（ヨウ素学会）17、28（2-10）（2016）

土肥寿文
「酸化のカップリングにおける新規超原子価ヨウ素触媒法」
化学と工業（日本化学会）68、1161（1111）（2015）

土肥寿文、北 泰行
Iodine Chemistry and Application
(Edited by Kaiho, T.)
"Chapter 6: Hypervalent Iodine",
"Chapter 14: Oxidizing Agents",
"Chapter 15: Reaction of Iodo Compounds"
Wiley-Blackwell (Hoboken, New Jersey),
636 (103-158, 277-302, 303-328) (2014)

土肥寿文
「医薬品関連分子への直接的同位体導入 - 金属ナノ粒子触媒による重水素化」
化学（化学同人）69、74（62-63）（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）69、78（31-40）（2014）

〔その他〕

【大学研究室紹介ページ】
<http://www.ritsumei.ac.jp/~td1203/seimitsu2015.pdf>

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 准教授
研究者番号：50423116