

令和元年6月11日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08186

研究課題名(和文)有機ヨウ素化合物が触媒する新規反応の開発と合成化学的利用

研究課題名(英文) Development of New Organoiodine-Catalyzed Reactions and Their Applications in Synthetic Chemistry

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、研究代表者らがこれまでに報告したメタルフリーな酸化のカップリングをさらに効果的に触媒する新規超原子価ヨウ素化合物をいくつか開発した。一般に官能基を消費して結合形成を行う金属触媒を用いる合成法に対して、本法ではより官能基が残った化合物が得られるといった優れた利点がある。本特徴を活かし、得られた生成物を高度に酸化された芳香環を持つ天然物や機能性分子の有用前駆体として用いる合成化学戦略の応用展開を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酸化反応は炭素-水素結合を直接、結合形成や官能基化に用いるといった点で魅力的な合成戦略であり、グリーンケミストリーの理念に合致している。最近、芳香族化合物の炭素-水素結合を直接、酸化のカップリングさせる反応が実現し、医薬品や機能性材料の新規合成戦略として注目を集めている。希少なレアメタル触媒の使用が必要であった本法を、有機ヨウ素触媒を用いて行うことを可能とする本研究成果は、学術的のみならず社会的にも大きな波及効果をもたらすことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this research, we have developed several new hypervalent iodine compounds that can more effectively catalyze the metal-free oxidative couplings reported by us. Compared with the synthetic methods using metal catalysts that can generally perform the bond formation by compensation of the functional group, our method has significant advantage in obtaining the coupling products remaining more functional groups. Utilizing this characteristics, we have extended our synthetic strategy to apply the obtained compounds as the useful precursors for natural products with highly oxygenated aromatic rings as well as some functional molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学

1. 研究開始当初の背景

20世紀までの触媒の科学は遷移金属を中心とするものが主であったが、金属は毒性と環境負荷の面で懸念があり、環境調和型の新しい合成技術として有機触媒が注目されている。研究代表者らはこれまで、ヨウ素化合物の未知の反応性の解明と環境調和型合成への応用を一貫して行っている。ヨウ素超原子価種の酸化能が金属元素の代替として今後大きく展開できることを明らかとし、有機合成において、今やレアメタルにも代わる元素として期待されている。特に、2005年に信頼性あるヨウ素触媒プロセスを論文誌に発表したことを切掛けに、ヨウ素触媒の研究が数多く報告されるようになり、今では21世紀発の新しい有機触媒として広く認められるようになった。基本的な触媒プロセスの構築概念は現在までに大きく進展したので、今後は実用的な触媒の設計が重要となる。そのようなデザイン型ヨウ素触媒の例として、研究代表者らはキラルな不斉ヨウ素触媒を2008年に世界で初めて報告した。これに続き、国内外でデザイン型ヨウ素触媒の開発が活発化した。酸化のカップリングに有効な高活性触媒の理論的設計については、これまで目立った報告がなかった。

2. 研究の目的

現代の合成化学では安全・簡便で環境にやさしく、地球に存在する資源をバランス良く活用した未来に残る手法の開発が求められている。本研究では、日本に豊富に存在する元素資源を有効利用する持続可能で実用的な有機合成法の開発を進める。なかでも、最近明らかとなりつつある「超原子価ヨウ素」が示す遷移金属様の反応挙動は、未来に残る持続可能な手法として、創薬研究や医薬品、およびファインケミカル製造分野で有望である。研究代表者らは超原子価ヨウ素反応剤を量論量用いた世界発のメタル触媒フリーな酸化のカップリング法を2008年に報告しており、本研究ではその触媒化の実現に向けて、独自の着想に基づく高活性触媒を設計する。これまで希少資源の使用なくして困難であった合成反応を、ヨウ素を用いて実現し、天然物や生体関連分子、機能性物質の合成を達成することで、学術的な評価と実用化に向けてのアピールを発信する。

3. 研究の方法

天然物や生体関連分子、機能性材料には多数の官能基を持ち高度に酸化された芳香環、およびそれらが酸化してカップリングした多量体や脱芳香族化された構造を含むものが多いため、新しい酸化的手法の開発は医薬品関連物質や機能性分子の創生分野において重要である。本研究では、研究代表者らが最近見出した超原子価ヨウ素化合物を量論量用いた新しい芳香環の酸化のカップリングについての研究をさらに深化させるための、本戦略に適した高活性な有機ヨウ素触媒の開発を行う。官能基変換や結合形成法として古くから重金属酸化剤がこの目的に使用されたが、いずれも重篤な毒性を示すことが問題であった。すなわち、本研究では未踏である有機触媒を用いた酸化のカップリングの成功を目指す。一般に官能基を消費して結合生成を行う金属を用いる合成法に対して、酸化のカップリングでは官能基が残った化合物が得られるため、高度に酸化された芳香環由来天然物や機能性物質の合成への応用も併せて行う。

4. 研究成果

酸化反応は官能基変換や結合形成法として重要であり、古くから重金属酸化剤がこの目的に使用されたが、いずれも重篤な毒性を示すことが問題であった。このような背景下、本研究では研究代表者らが最近見出した超原子価ヨウ素化合物を量論量用いた芳香環の新しい酸化のカップリングについての研究をさらに深化させるための、高活性有機ヨウ素触媒の開発を行った。

平成28年度は、環境調和型酸化反応の開発に適う有機触媒の創生を目指し、期間全体の研究の鍵となる有機ヨウ素触媒と酸化のカップリング法を開発を精力的に行った。具体的には、芳香環の酸化のカップリングにおいて、同種芳香環のカップリングや過剰酸化を防ぐための原料間および原料-生成物間の優れた基質認識が可能な触媒活性種として、高い反応性と化学選択性を併せ持った新規架橋型超原子価ヨウ素触媒を用いた反応系を確立した。また、架橋型超原子価ヨウ素触媒の特異な水溶性を活かし、アンモニウム塩などの水溶性構造の導入等の工夫を加えることで、回収と再利用可能な機能性ヨウ素触媒の開発とそれを用いた環境調和型酸化反応の実現にも成功した。さらに、次年度以降に予定していたフェノール類の酸化のカップリングへの応用についての研究を前倒しで行い、超原子価ヨウ素触媒を利用したフェノールどうしの選択的な酸化のクロスカップリングを実現した。

続いて平成29年度は、申請書に掲げた研究計画に加え、前年度に得られた成果を基に発展的なテーマの開拓を行った。有機ヨウ素触媒の開発については多機能化を目指した触媒の開発を検討した。具体的には、前年度に合成した触媒に対し、酸化-還元による機能スイッチ型の有機ヨウ素触媒としての機能評価を、種々の触媒反応において確認した。研究者らの新規触媒は軸性キラリティーを有しており、高選択的な不斉反応に有望であるため、当初の計画を前倒しとし、立体選択性、官能基選択性がより高い新しい有機ヨウ素触媒の創生についての研究も進

めた。当初目標としていた有機ヨウ素触媒の多機能化に加え、今後、精密な分子設計を施すことで、基質認識能や空間認識能がより高い触媒の創製が期待できるものと考えている。

本合成研究課題の最終段階として、平成 30 年度は申請書に掲げた研究計画の完遂を目指し、これまでの成果のまとめとそれを補完する追加実験を行った。有機ヨウ素触媒の開発については、これまでに設計した高活性触媒の酸化的カップリングにおける機能の実証に加え、キラルヨウ素触媒の設計ではヨウ素近傍の環境を置換基導入により変えることで、基質認識能や官能基選択性がより高い触媒へと改良した。また、有機ヨウ素触媒酸化的カップリングの利用展開として、研究者らの方法で得られる官能基が温存されたカップリング生成物を、高度に酸化された芳香環由来天然物や機能性物質の骨格構築の有用合成中間体として利用する化学的変換を行った。

以上についての研究成果を、学会や研究会、学術論文として発表し、著書や総説としてまとめ、触媒については特許化および市販化することで、成果を国内外に広く発信・還元した。当初の研究目標は十分に達成出来、本研究課題の 3 年間に予定した十分な研究成果が得られている。一方、超原子価ヨウ素触媒については、我々が今回打ち出した反応性向上の指針のみでは数 mol% 程度への触媒量低減が限界であった。今後は、このような現状を打破する新たな触媒性能向上の新指針を提案・実証し、0.1 mol% でも機能する優れた有機酸化触媒の創製を目指す。我々が開発した触媒はヨウ素中心の反応性が高いため、有機触媒としての構造多様化を行っても十分な活性を保持しつつ、立体および化学選択的な触媒の分子設計や機能化へと発展できる優れた有機触媒になると考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件)

上田中 徹、森本功治、土肥寿文、北 泰行

Controlled-coupling of quinone monoacetals by new activation methods: Regioselective synthesis of phenol-derived compounds

Synlett **30**, 印刷中 (2019) 査読有

DOI: 10.1055/s-0037-1611735

武永尚子、上田祥平、林 巧実、土肥寿文、北垣伸治

Vicinal functionalization of uracil heterocycles with base activation of iodonium(III) salts

Heterocycles **99**, 印刷中 (2019) 査読有 (Tohru Fukuyama 's Special Issue)

DOI: 10.3987/COM-18-S(F)93

小関大地、青砥絵里佳、莊司俊貴、渡辺和真、尹 康子、北 泰行、土肥寿文

Efficient *N*-Arylation of azole compounds utilizing selective aryl-transfer

TMP-iodonium(III) reagent

Tetrahedron Lett. **60**, 1281-1286 (2019)

査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.04.012

土肥寿文、佐々裕隆、堂地濤緒、安井千尋、北 泰行

Oxidative coupling of *N*-methoxyamides and related compounds toward aromatic hydrocarbons by designer μ -oxo hypervalent iodine catalyst

Synthesis **51**, 1185-1195 (2019) 査読有 (GOLDEN SYNTHESIS Special Issue 2019)

DOI: 10.1055/s-0037-1611661

土肥寿文、上田祥平、岩崎功祐、角田悠輔、森本功治、北 泰行

Selective carboxylation of reactive benzylic C-H bonds by hypervalent iodine(III)/inorganic bromide oxidation system

Beilstein J. Org. Chem. **14**, 1087-1094 (2018)

査読有 (Special Issue: Hypervalent Iodine in Organic Synthesis)

DOI: 10.3762/bjoc.14.94

武永尚子、上田祥平、林 巧実、土肥寿文、北垣伸治

Facile synthesis of stable uracil-iodonium(III) salts with various counterions

Heterocycles **97**, 1248-1256 (2018) 査読有 (Kiyoshi Tomioka 's Special Issue)

DOI: 10.3987/com-18-s(t)80

土肥寿文、佐々裕隆、宮崎恵太郎、藤嶽美穂代、武永尚子、北 泰行
Chiral atropisomeric 8,8'-diiodo binaphthalene for asymmetric dearomatizing
spirocyclizations in hypervalent iodine oxidations
J. Org. Chem. **82**, 11954-11960 (2017)
査読有 (Special Issue: Hypervalent Iodine Reagents)
DOI: 10.1021/acs.joc.7b02037

森本功治、小関大地、土肥寿文、北 泰行
Oxidative biaryl coupling of *N*-aryl anilines using hypervalent iodine(III) reagent
Synlett **28**, 2941-2945 (2017)
査読有 (Special Issue: Hypervalent Iodine Reagents)
DOI: 10.1055/s-0036-1590875

土肥寿文、小関大地、住田康平、岡田佳奈、水野瀬里奈、加藤麻未、森本功治、北 泰行
Metal-free *O*-arylation of carboxylic acid by active diaryliodonium(III) intermediates
generated *in situ* from iodosoarenes
Adv. Synth. Catal. **359**, 3503-3508 (2017) 査読有
DOI: 10.1002/adsc.201700843

小笠原正道、佐々裕隆、Hu Hao、天野雄太、中島 光、武永尚子、中島清彦、北 泰行、高橋
保、土肥寿文
Atropisomeric chiral diiododiene (*Z,Z*)-2,3-di(1-iodoalkylidene)tetralin: Synthesis,
enantiomeric resolution, and application in asymmetric catalysis
Org. Lett. **19**, 4102-4105 (2017) 査読有
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01876

土肥寿文、上田祥平、平井晶子、小島悠資、森本功治、北 泰行
Selective aryl radical transfers into *N*-heteroaromatics from diaryliodonium salts with
trimethoxybenzene auxiliary
Heterocycles **95**, 1272-1284 (2017) 査読有 (Masakatsu Shibasaki's Special Issue)
DOI: 10.3987/com-16-s(s)90

上田中 徹、森本功治、坪島昂平、小関大地、高室ひと穂、土肥寿文、北 泰行
Efficient coupling reaction of quinone monoacetal with phenols leading to phenol biaryls
Angew. Chem. Int. Ed. **55**, 15535-15538 (2016) 査読有
DOI: 10.1002/anie.201608013

森本功治、大西佑亮、小関大地、中村 光、土肥寿文、北 泰行
Stabilized pyrrolyl iodonium salts and metal-free oxidative cross-coupling
Org. Biomol. Chem. **14**, 8947-8951 (2016) 査読有
DOI: 10.1039/C6OB01764A

[学会発表](計 80 件)

土肥寿文、佐々裕隆、堂地澗緒、安井千尋、小関大地、北 泰行
 μ -オキソ超原子価ヨウ素触媒を用いる芳香族化合物の酸化的 C - N 結合形成カップリング
第 44 回 反応と合成の進歩シンポジウム、2018 年

土肥寿文
 μ -Oxo hypervalent iodine catalysis for oxidative coupling of N-H substrates to various
aromatics
ArmChemFront 2018、2018 年

土肥寿文、佐々裕隆、天野雄太、豊田洋輔、仲江朋史、北 泰行
超原子価ヨウ素反応剤を用いたアルキン側鎖活性化型不斉脱芳香化スピロ環化 - 官能基化反応
第 48 回 複素環化学討論会、2018 年

土肥寿文
Oxidative coupling using μ -oxo hypervalent iodine reagent (招待講演)
International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis
(MACOS)、2018 年

小関大地、青砥絵里佳、渡邊和真、土肥寿文
新規ヨードニウム塩を用いた選択的アリール化：ヘテロ芳香族のC-Nカップリング反応
第38回有機合成若手セミナー、2018年

上田祥平、小宮山慧南、山岡信貴、土肥寿文、北 泰行
ヨードニウム塩を用いるキサンテン類のメタルフリーベンジル位アリール化反応
第7回 JACI/GSC シンポジウム、2018年

小関大地、南方俊樹、井上美沙子、土肥寿文、北 泰行
超原子価ヨウ素反応剤を用いるシリルエノラートの酸化的分子間カップリング反応
日本薬学会第138年会、2018年

土肥寿文
Hypervalent iodine-induced silyl enolate coupling for new C-C bond-forming reaction
(招待講演)
International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018、2018年

土肥寿文、小関大地、南方俊樹、井上美沙子、山岡信貴、北 泰行
 μ -oxo 超原子価ヨウ素種を利用するシリルエノールエーテル類の酸化的カップリング反応
(富山学生ポスター賞)
第43回反応と合成の進歩シンポジウム、2017年

土肥寿文、上田祥平、平井晶子、水野瀬里奈、北 泰行
含窒素ヘテロ芳香族類とジアリールヨードニウム塩との選択的ラジカルカップリング反応
第67回近畿支部大会・総会、2017年

土肥寿文、佐々裕隆、宮崎恵太郎、天野雄太、武永尚子、北 泰行
8,8'-ジヨードピナフタレン型超原子価ヨウ素触媒を用いる不斉脱芳香化スピロ環化反応
2017年度先端錯体工学研究会 (SPACC) 年会、2017年

土肥寿文
New metal-free coupling reaction by controlling the reactivity of diaryliodonium salts
(招待講演)
The International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017、2017年

土肥寿文
酸化剤のみで進行する芳香族化合物の新規カップリング反応 (招待講演)
先端化学セミナー、2017年

土肥寿文
超原子価ヨウ素種を触媒とするアニリンおよびフェノール類の酸化的カップリング反応
六甲有機合成研究会、2017年

土肥寿文、小関大地、水野瀬里奈、岡田佳奈、小島悠資、北 泰行
Designer diaryliodonium salts for efficient metal-free arylations of carboxylic acids
and other nucleophiles
21th International Conference on Organic Synthesis、2016年

土肥寿文
超原子価ヨウ素 - フルオロアルコール系を用いた新規酸化反応の開発 (招待講演)
セントラル硝子 (株) 講演会、2016年

土肥寿文、藤田ゆり子、高室ひと穂、上田中 徹、北 泰行
キノモノアセタールの酸触媒制御による選択的置換型カップリング反応
第66回近畿支部大会・総会、2016年

土肥寿文
New conceptual diaryliodonium salts for metal-free arylation of carboxylic acids and
other coupling reactions
Euro Chemistry 2016、2016年

水野瀬里奈、土肥寿文、岡田佳奈、岩崎功祐、北 泰行
ヨードニウム塩形成を利用するメタル触媒フリーカルボン酸カップリング
第5回 JACI/GSC シンポジウム、2016年

〔図書〕(計2件)

土肥寿文、北 泰行
Patai's Chemistry and Functional Groups: Hypervalent Halogen Compounds (Edited by Olofsson, B.; Marek, I.; Rappoport, Z.)
"Oxidative C-C Bond Formations (Couplings, Cyclizations, Cyclopropanation, etc.)"
John Wiley & Sons Ltd (Chichester, UK), 1-84 (2018)

森本功治、土肥寿文、北 泰行
「有機ヨウ素触媒酸化的ピアリールカップリング - フェノール類の選択的クロスカップリングへの展開」
月刊ファインケミカル (シーエムシー出版) 45、7-15 (2016)

〔産業財産権〕

出願状況 (計2件)

(1) 名称: *p*-キノン類の製造方法

発明者: 知名秀泰、土肥寿文

権利者: 学校法人 立命館

種類: 特許

番号: JP 2018239812

出願年: 平成30年12月21日

国内外の別: 国内

(2) 名称: 2-ヨードソ安息香酸類の製造方法

発明者: 知名秀泰、土肥寿文

権利者: 学校法人 立命館

種類: 特許

番号: JP 2018239815

出願年: 平成30年12月21日

国内外の別: 国内

取得状況 (計0件)

〔その他〕

【研究室ホームページ】

<http://www.ritsumeai.ac.jp/pharmacy/dohi/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 知名 秀泰

ローマ字氏名: China Hideyasu