

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06985

研究課題名（和文）酸素酸化触媒を活用した環境調和型脱水素環化反応の開発

研究課題名（英文）Development of environment-friendly dehydrogenative cyclization reaction using catalytic aerobic oxidation

研究代表者

松本 健司（Matsumoto, Kenji）

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：20531817

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、グリーン触媒の「不均一系触媒」とクリーンな酸化剤「酸素」を組み合わせる不均一系酸素酸化反応に着目し、効率的で環境にやさしい直截的分子変換プロセスの開発を目指して研究に取り組んだ。その結果、異種アニリン-アニリン間での高選択的クロスカップリング反応、そしてジアリールアミン類の分子内酸化カップリング反応によるカルバゾール合成法の開発を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不均一系触媒は一般的に均一系触媒と比べて反応性で劣るため、不均一系触媒が実践的合成で活躍できる場は限られてきた。例えばC-H結合活性化では、高価な均一系触媒と過剰量の酸化剤を用い過酷な条件を要することが多く、不均一系C-H活性化反応の報告は少ない。本研究により、入手容易な不均一系触媒を用いアミノ芳香環の直截的分子変換を実現した。さらなる進展により不均一系触媒反応の新たな可能性を切り拓くことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on an aerobic oxidation reaction with a heterogeneous catalyst and aimed to develop a highly efficient and environment-friendly catalytic molecular transformation process. As a result, we have achieved the development of a highly selective aniline-aniline cross-coupling reaction and catalytic intramolecular oxidative biaryl coupling of diarylamines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：酸素酸化 酸化カップリング グリーンケミストリー 不均一系触媒 触媒 環化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高原子効率で廃棄物をださない環境調和型分子変換法の開発が、社会的に求められている。例えば、クロスカップリング反応は、誰でも使える簡便な反応として創薬等の有機合成分野や材料科学分野において広く利用されている。しかし、有機ハロゲン化物などの活性化基質を事前調製する必要があり、副生する多量の廃棄物が課題になっている。従って、有機ハロゲン化物を用いない、より効率的で環境に優しい直裁的分子変換プロセスの開発が強く望まれている。このような背景のなか、芳香環 C-H 結合を切断し直接つなげる芳香環直接連結反応（酸化的ビアリールカップリング反応）が注目を集めている。本反応では、有機ハロゲン化物などの活性化基質が不要で煩雑な事前調製の手間が省ける。また触媒反応では通常、触媒量の金属元素に量論量の共酸化剤を組み合わせるが、酸素を利用できれば無害な水が生成するのみで有害な廃棄物をゼロに近づけることができる。さらに不均一系触媒は、触媒の分離・再利用が容易など反応工程の簡略化（グリーン化）に多くの利点を有している。これらの観点から申請者は、グリーン触媒の「不均一系触媒」とクリーンな酸化剤「酸素」を組み合わせる環境調和型酸化的ビアリールカップリング反応の開発に取り組んできた。しかし、申請者の研究は端緒に就いたばかりである。そのため、本研究の実用性および合成的有用性を明らかにするには、グリーンケミストリー志向型の新たな直裁的分子変換法の開拓が重要である。

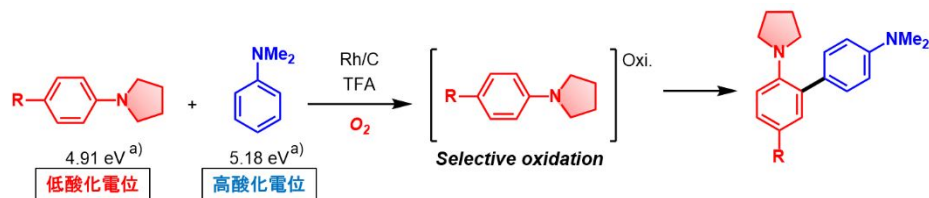
2. 研究の目的

上述のように申請者は、独自に見出した不均一系触媒の酸素酸化触媒特性を活用し、高原子効率の酸化的ビアリールカップリング反応の開発に取り組んできた。芳香族アミンの酸化カップリング反応は、これまで反応制御が難しく触媒化困難であったが、空气中で触媒的に進行させることに世界で初めて成功した。さらに本反応は、クロスカップリングや分子内反応など多彩な π 共役分子の合成に適応できることを明らかにした。本研究では、これまでの成果をさらに発展させるべく、より高難度な分子変換反応である異種アニリン - アニリン間でのクロスカップリング反応、そしてジアリールアミン類の分子内酸化カップリング反応によるカルバゾール合成法の開発に取り組んだ。

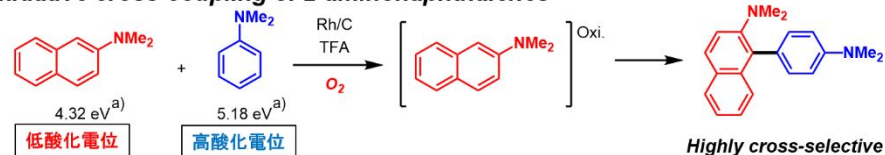
3. 研究の方法

以前に開発した 2-アミノナフタレンのクロスカップリング反応では、ジメチルアニリンと比べて酸化電位が低いため、2-アミノナフタレンの一電子酸化が優先しクロスカップリング反応が高選択的に進行した（図 1）。一方、アニリン同士の場合、酸化電位の差が小さく反応性も類似していることから一方のアニリンを選択的に酸化することは特に難しい。そこで強い電子供与基であるピロリジノ基を導入すれば、*N*-フェニルピロリジンの酸化電位を他のアニリン類より低くでき、所望のクロスカップリング反応が高選択的に進行すると考えた。

ピロールやカルバゾールなどの複素環化合物は、医薬品や天然物中に頻出する重要な化合物群の一つである。これまでに *o*-テルフェニルの脱水素環化反応を開発しており、今回、ジアリールアミン類の分子内脱水素反応を検討した。



Oxidative cross-coupling of 2-aminonaphthalenes

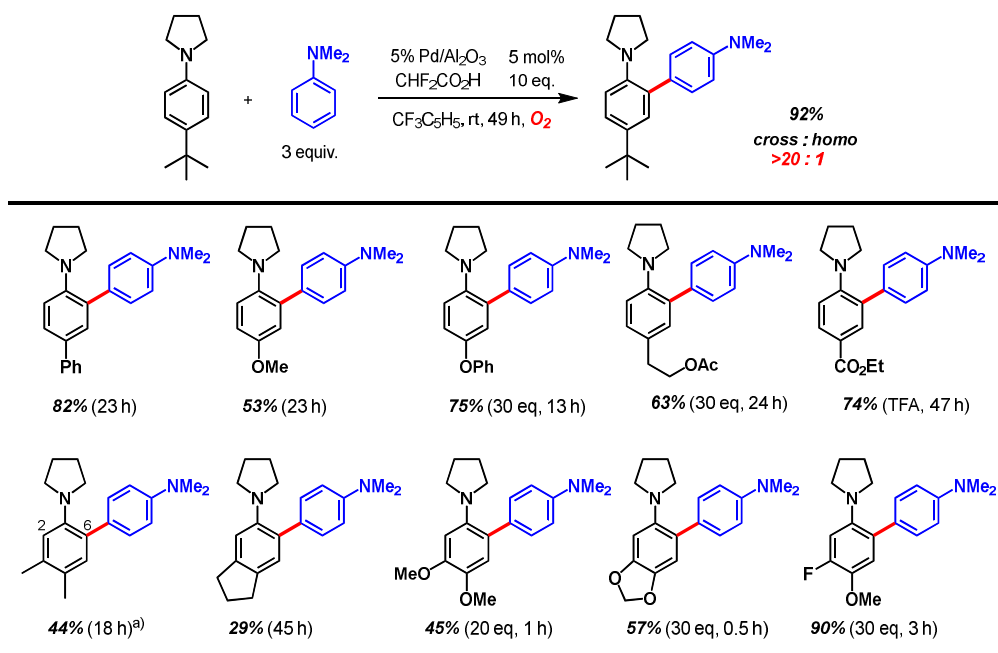


^{a)} HOMO-LUMO gap was calculated by gaussian09W B3LYP/ 6-31+g(d).

図 1 異種アニリン - アニリン間でのクロスカップリング反応

4. 研究成果

(1) 不均一系触媒を用いた高選択的脱水素アニリン - アニリンクロスカップリング反応の開発
 アニリン誘導体として *N*-(4-*tert*-ブチルフェニル)ピロリジンと *N,N*-ジメチルアニリンを用いて、入手容易な不均一系触媒である Pd/Al₂O₃ 触媒とジフルオロ酢酸の存在下室温で反応に付すと、期待通りクロスカップリング反応が高選択的に進行し、2-アミノピフェニルを高収率で得ることに成功した(図2)。対照実験としてピペリジン誘導体やジメチルアニリン誘導体を反応に付しても、目的のカップリング体は全く得られず、ピロリジノ基が重要であることが示唆された。次に、本反応の基質適応範囲を明らかにするため、様々なピロリジン誘導体やアニリン誘導体とのクロスカップリング反応を検討した。電子吸引性置換基のエチルエステルやフッ素置換体の反応も進行し高い官能基許容性を有すること、そしていずれの反応も所望のカップリング体を高選択的に与えることが分かった。アニリンだけでなくフェノールやアニソール類も利用でき、幅広い基質適応範囲を有することも明らかにした。さらにステロイドホルモンのエストロンや光学活性なプロリン誘導体とのクロスカップリングにも適用できた。以上のように



^{a)} 6-isomer : 2-isomer = 16.2 : 1

図 2 不均一系 Rh/C 触媒を用いたアニリン - アニリン脱水素クロスカップリング反応

本反応は、異種アニリン - アニリン間だけでなく、アニリン - フェノール誘導体間やアニリン - アニソール誘導体間でのクロスカップリング反応にも適応可能であり、高い一般性で非対称ビアリールを高選択的に合成できることを明らかにした。

(2) 不均一系触媒を用いた芳香族アミン類の分子内酸化的ビアリールカップリング反応の開発

カルバゾールをはじめとする含窒素複素環は、天然物、生物活性分子、およびその他機能性分子中に頻出する基本骨格であり、その効率的構築法の開発は有機合成化学における重要課題の一つである。近年、原子効率やグリーンケミストリーの観点から炭素 - 水素結合活性化を鍵とする合成法が注目を集めており、遷移金属触媒による炭素-炭素結合形成や炭素-窒素結合形成反応によるカルバゾール類の効率的合成法が数多く開発されている。そこで今回、芳香族アミン類の分子内カップリング反応によるカルバゾール類合成法を検討した。最初に、基質として *N*-ベンジル置換ジアリールアミンを用いて、添加酸や触媒について検討した。その結果、不均一系 Rh/C 触媒とトリフルオロ酢酸を組み合わせる反応条件により、カルバゾール体を高収率で得られることが分かった(図3)。次に、基質適応範囲を明らかにするため窒素上置換基について検討した。*n*-プロピル基置換体やシクロヘキシル基置換体の環化反応は円滑に進行し、カルバゾール体をいずれも高収率で得た。*tert*-ブチル置換体を用いた場合、*tert*-ブチル基の脱保護など副反応が進行し反応が複雑化した。そのため、触媒活性の高い Pd/Al₂O₃ 触媒を用いて短時間で反応を完結させたところ、*tert*-ブチル置換カルバゾールを収率 38% で得た。次にトリアリールアミンの環化反応を検討した。4-*tert*-ブチルフェニル基を持つ基質の反応は、これまでと同様に円滑に進行し、*N*-アリール置換カルバゾールを収率 94% で得た。電子豊富な 3,4,5-トリメトキシフェニル体や電子吸引性のエステル置換基を持つトリアリールアミンを用いた反応も触媒的に進行した。以上のように、本反応は窒素上に様々な置換基を有するカルバゾールの合成に適応可能であることが分かった。さらに、本酸化反応に使用する 5% Rh/C 触媒を 0.1 mol% 以下まで減量しても効率的に進行したことから、不均一系触媒として実用的な特性も確認した。

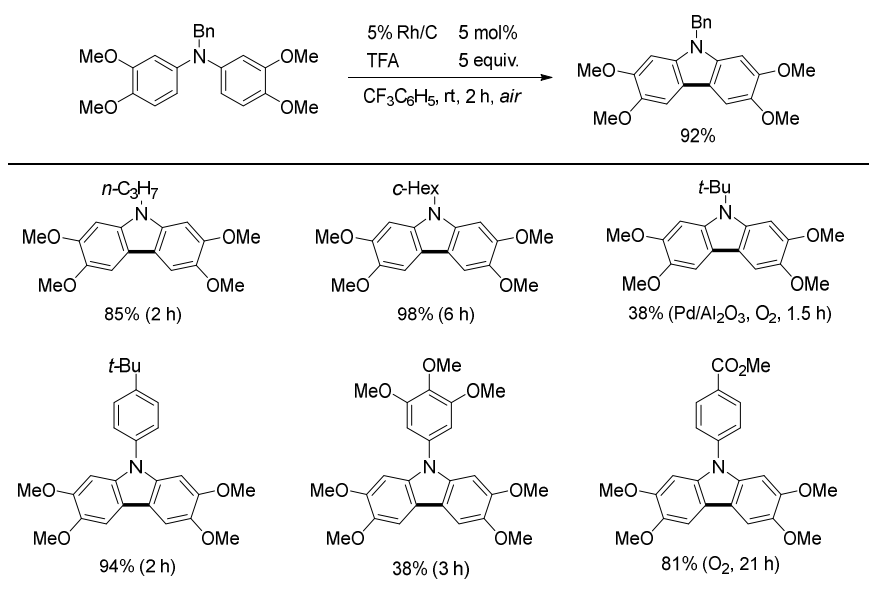


図3 芳香族アミン類の分子内ビアリールカップリング反応

以上のように、本研究では、独自に見出した不均一系触媒の新規な空気酸化触媒反応の新展開

として、アニリン - アニリンクロスカップリング反応による非対称ビアリールの高選択的合成法の開発、そして芳香族アミン類の分子内ビアリールカップリング反応による多置換カルバゾール合成法の開発を達成した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumoto Kenji, Toubaru Yasunori, Tachikawa Shohei, Miki Ayaka, Sakai Kentaro, Koroki Syota, Hirokane Tsukasa, Shindo Mitsuru, Yoshida Masahiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Catalytic and Aerobic Oxidative Biaryl Coupling of Anilines Using a Recyclable Heterogeneous Catalyst for Synthesis of Benzidines and Bicarbazoles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15154 ~ 15166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirokane Tsukasa, Watanabe Shino, Matsumoto Kenji, Yoshida Masahiro	4. 巻 61
2. 論文標題 A facile synthesis of trisubstituted allenamides by DBU-promoted isomerization of propargylamides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152146 ~ 152146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.152146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shindo Mitsuru, Makigawa Saki, Kodama Kozue, Sugiyama Hiromi, Matsumoto Kenji, Iwata Takayuki, Wasano Naoya, Kano Arihiro, Morita Miyo Terao, Fujii Yoshiharu	4. 巻 179
2. 論文標題 Design and chemical synthesis of root gravitropism inhibitors: Bridged analogues of ku-76 have more potent activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phytochemistry	6. 最初と最後の頁 112508 ~ 112508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytochem.2020.112508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Masahiro, Mori Shunya, Matsumoto Kenji, Hirokane Tsukasa	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Dihydrobenzo[1,4]oxazines by Palladium-Catalyzed Cyclization of N-Substituted 2-Aminophenols with Propargylic Carbonates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 435 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto, K.; Takeda, S.; Hirokane, T.; Yoshida, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 A Highly Selective Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Aniline - Aniline Cross-coupling Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7279-7283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto, K.; Nakano, R.; Hirokane, T.; Yoshida, M.	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of Bridgehead-Functionalized Triptycene Quinones via Lewis Acid-Promoted Diels-Alder Reactions of 9-Acyloxanthracenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 975-978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida, M.; Shibata, M.; Mukae, S.; Kinoshita, K.; Matsumoto, K.; Hirokane, T.	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of Pyrone-annulated 2-Oxabicyclo[3.3.1]nonanes by Palladium-Catalyzed Cyclization of 4-Hydroxy-2-pyrone with Allylic Bisacetates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto, K.; Kobayashi, Y.; Hirokane, T.; Yoshida, M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Aerobic Intramolecular Oxidative Coupling using Heterogeneous Catalyst for Synthesis of N-Substituted-2,3,6,7-Tetramethoxycarbazoles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Pharmaceutical Bulletins	6. 最初と最後の頁 167-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00947	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirokane, T.; Kawakami, A.; Matsumoto, K.; Yoshida, M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Diastereoselective synthesis of 5-iodoalkenyl-2-oxazolines by electrophilic cyclization of allenyl amides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 93-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shindo, M.; Makigawa, S.; Matsumoto, K.; Iwata, T.; Wasano, N.; Kano, A.; Terao-Morita, M.; Fujii, Y.	4. 巻 172
2. 論文標題 Essential structural features of (2Z,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid for inhibition of root gravitropism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phytochemistry	6. 最初と最後の頁 112287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytochem.2020.112287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松本健司, 新藤充, 吉田昌裕	4. 巻 79
2. 論文標題 不均一系触媒による酸素を用いた芳香環C-H結合の酸化的分子変換法の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 755-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.755	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松本健司
2. 発表標題 不均一系触媒を用いた芳香族アミン類の酸素酸化的分子変換法の開発
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム、オンライン (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊柴乃、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルアミドの水素移動による三置換アレナミドの簡便合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会、京都
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西岡舞、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルエステルと α -エナミノカルボニル化合物を用いた連続的環化反応による多置換ピロールの合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会、京都
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林由典、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 不均一系ロジウム触媒による芳香族アミン類の分子内酸化的ピアリールカップリング反応開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会、京都
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田美沙、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルアゼチジンの開環反応による α,β -不飽和ケトンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会、京都
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣兼司、高田美沙、苅谷冬也、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 金触媒を用いたプロパルギルアゼチジンの開環反応による α,β -不飽和ケトンの合成
3. 学会等名 第59回日本薬学会中四国支部学術大会、Web開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林由典、松本健司、廣兼司、吉田昌裕
2. 発表標題 触媒的分子内脱水素カップリングによるカルバゾール合成法の開発
3. 学会等名 第58回日本薬学会中四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西岡舞、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた α,β -エナミノカルボニル化合物とプロパルギルエステルの環化反応による四置換ピロールの合成
3. 学会等名 第58回日本薬学会中四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺柴乃、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 DBUを用いたプロパルギルアミドの水素移動による三置換アレナミドの合成
3. 学会等名 第58回日本薬学会中四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平林拓也、山田江梨子、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた環状 α -ジケトンとプロバルギルエステルの連続的環化反応
3. 学会等名 第58回日本薬学会中四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本健司、武田哲、廣兼司、吉田昌裕
2. 発表標題 異種アニリン間での高選択的脱水素クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Matsumoto, Satoshi Takeda, Yasunori Toubaru, Tsukasa Hirokane, Masahiro Yoshida
2. 発表標題 Heterogeneous Metal Catalyzed Aerobic Dehydrogenative Biaryl Coupling of Aniline Derivatives
3. 学会等名 ISPC2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本健司、橋本紀子、廣兼司、吉田昌裕
2. 発表標題 酸化的アシロキシ化反応によるベンゾクマリン合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本健司、中野李菜、廣兼司、吉田昌裕
2. 発表標題 芳香族アミン類の脱水素酸化反応による含窒素多環集積分子の迅速合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田昌裕、湊信也、松本健司、廣兼司
2. 発表標題 有機塩基を用いたプロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻谷冬也、廣兼司、高田美沙、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 プロパルギルアゼチジンの開環反応による α,β -不飽和ケトンと置換テトラヒドロキノリンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本健司、魚崎直哉、廣兼司、吉田昌裕
2. 発表標題 不均一系触媒によるBINOL類の酸化的環骨格転位反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大久保沙耶、森俊也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギルエステルとトシル置換2-アミノベンジルアミンの連続的環化反応
3. 学会等名 第60回日本薬学会中四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関