

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890280

研究課題名（和文）

活性ヨウ素種を用いたヘテロ芳香族化合物の新規酸化的結合形成反応とその応用

研究課題名（英文）

Development and application of novel bond formation reactions of heteroaromatic compounds via iodonium intermediates.

研究代表者

森本 功治 (morimoto koji)

立命館大学・立命館グローバル・イノベーション機構・ポスドクトラルフェロー

研究者番号：10543952

研究成果の概要（和文）:

芳香族化合物は医薬、農薬の基本骨格であるだけでなく、そのオリゴマーやポリマーは近年、材料科学分野で実用化されているため、有用な前駆体となる高度に官能基化された芳香族化合物類の高効率的な合成法の開発は重要な研究課題である。申請者はヨウ素反応剤を用いた、幅広いヘテロ芳香族ビアリール類合成法の開発に成功した。さらにヨードニウム塩の反応性を利用することで、電子豊富な 3 位置換チオフェン類の、位置選択的なビアリールカップリング反応の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）:

Biaryl compounds are versatile building blocks in the synthesis of natural products, pharmaceuticals, agricultural chemicals and π -conjugated organic materials. Therefore, the development of convenient cross-coupling reaction for giving biaryls is one of the important subjects in organic chemistry.

I have developed the biaryl cross-coupling reaction of heteroaromatic compounds *via* diaryl iodonium salts, leading to various heterobiaryls. In addition, we also developed a metal-free regioselective oxidative synthesis of head-to-tail (H-T) bithiophenes using hypervalent iodine(III) reagent. This unique unsymmetrical coupling reaction was realized through the iodonium intermediate for the switching reactivity of 3-substituted thiophenes, and exclusive nucleophilicity of the neutral 3-substituted thiophenes at the 2-position.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010 年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
総計	2,040,000	612,000	2,652,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、ヘテロ芳香族、超原子価ヨウ素、ビアリール

1. 研究開始当初の背景

芳香族化合物は医薬、農薬の基本骨格であるだけでなく、そのオリゴマーやポリマーは近年、材料科学分野で実用化されているため、

これらの有用な前駆体となる高度に官能基化された芳香族化合物類の高効率な合成法の開発は重要な研究課題である。中でも官能基化を必要としない芳香族化合物の酸化

的な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手法である。しかしながら酸化的手法を用いた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する問題があり、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。最近になって、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。しかしながら酸化剤の他に高価なレアメタルや、過剰な基質の使用、さらに過酷な条件を必要とし、収率にも問題がある。そのため効率的な酸化的手法を用いた新たなビアリール合成法の開発が望まれていた。

一方で、申請者らの研究室では、従来汎用されてきた毒性の高い重金属酸化剤に代わる、安全で多様な反応性を有する3価の超原子価ヨウ素化合物に注目し、芳香族化合物の新規酸化反応を中心に基礎研究と応用開発に取り組んでいる。ごく最近、超原子価ヨウ素反応剤を用い、芳香環の一電子酸化により生成するカチオンラジカルの反応性をコントロールすることにより、酸化的手法を用いては合成困難であった芳香族化合物のクロスカップリング反応の開発に成功している。さらに、本カチオンラジカルを経由する反応を、ヘテロ芳香族化合物であるチオフェン類やピロール類へと応用し、最近チオフェン類のジアリールヨードニウム塩が、フルオロアルコール中で興味深い反応性を示し、種々の置換チオフェン類の高選択的なクロスカップリング反応が進行することを見出しており、これを利用し種々のヘテロ芳香族ビアリール合成へと展開している。このように酸化的手法を用いた高度な芳香族化合物の官能基化法を有していた。

2. 研究の目的

研究の背景にも記述したように、高度に官能基化されたビアリール化合物の高効率な合成法の開発は、重要な研究課題である。芳香環に芳香環をつなぐ手法としては、鈴木カップリングや熊田・玉尾・コリュー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とされており、現在も多くの研究者らにより活発に新たなクロスカップリング反応の研究開発が行われている。中でも官能基化を必要としない芳香族化合物の酸化的な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

い有用な手法である。しかし酸化的手法を用いた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、反応の制御が困難でこれまでに効果的な手法はなかった。本研究では、特に3価の超原子価ヨウ素種であるヘテロ芳香族化合物由来のヨードニウム塩の反応性を明らかとし、レアメタルを必要としない、ヨードニウム塩の新規反応性を基盤とする官能基化を必要としないヘテロ芳香族化合物への直接的な新規炭素-炭素結合形成法の開発研究を目的とし、研究を行った。さらに本手法を応用し、共役系化合物の機能性ポリマー、オリゴマー合成への展開を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、これまで類例のない遷移金属触媒を必要としないヘテロ芳香族化合物の新規炭素-炭素結合形成反応の開発を行った。特に3価の超原子価ヨウ素種であるヘテロ芳香族化合物由来のヨードニウム塩の興味深い反応性を利用し、原料の官能基化を必要としない直接的な炭素-水素結合の官能基化の開発を行った。この際の工夫として、すでに申請者らが有する種々の芳香族化合物に対する官能基化技術を併せて利用することにより、高度に官能基化されたヘテロ芳香族化合物の独創的かつ環境調和型の合成法の実現を目指した。さらに機能性ポリマー、オリゴマー等の新規共役系化合物の合成を、2年間の研究期間を目処に重点的に行った。

(1) ヘテロ芳香族化合物の酸化のカップリング反応の開発

ポリチオフェン類やポリピロール類は導電性ポリマーとして実用化されている重要な化合物であり、そのポリマー主鎖の修飾の際には、ポリマー前駆体となるチオフェン環やピロール環の効果的な修飾が必要である。最近申請者は、ピロール類の酸化的二量化反応においてヨウ素反応剤の活性化剤として良い結果を示したTMSBrをルイス酸として用い、さらに溶媒に $(CF_3)_2CHOH$ を用いるとチオフェン類の高位置選択的な酸化のカップリング反応が進行することを見出している。従来の酸化のカップリング反応ではホモダイマーが副生するなど、反応の制御は極めて困難であった。競合する手法として最近、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応が報告され、大きな注目を集めているが(Fagnou *et al.* *Science*, 2007, 316, 1172.)、我々の手法はパラジウムを用いる手法と比較して、配位性官能基等を必要としない独創的な手法である。また本反応がヨードニウム塩を反応中間体として含む前例のない新しい反応機構で進行していることを明らかとしており、この理由として3価のヨ

ウ素置換基が申請者の見出した系において高い脱離性を示すためと考えている。そこで、このヨードニウム活性法を利用すれば、直接的な酸化のカップリング反応の開発が可能になると考え、検討した。その結果、ヘテロ芳香族ビアリール類の中で、高導電性を示すポリチオフェンの有用な合成前駆体として重要な化合物であるhead-to-tail (H-T) 型のピチオフェンの酸化的手法を用いた位置選択的合成に成功した。3位置換チオフェン類の酸化のカップリング反応では、対称なhead-to-head (H-H) 体、tail-to-tail (T-T) 体のみでの合成しか報告されておらず、今回私が開発した手法は遷移金属触媒を用いない酸化的手法を用いた初めてのH-T型ピチオフェン類の合成法である。さらにヘテロ芳香族化合物の一電子酸化により生成するカチオンラジカル種に対する結合形成反応を検討したところ、酸化的手法を用いた様々な結合形成反応の開発に成功した。

(2) 安定なヨードニウム塩を用いた新規結合形成反応の開発

現在までにヨードニウム塩自身の反応性に関しては系統的には研究されておらず、いくつか金属触媒等を用いる芳香族化合物との反応への利用等がいくつか報告されているのみであった (N. R. Deprez, M. S. Sanford, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 1924.)。一方で申請者の反応は、3価のヨウ素置換基が脱離基として働くといったこれまでにないヨードニウム塩自身の反応性を利用したものである。申請者の系では3価のヨウ素置換基が高い脱離能を有するため、安定で単離可能なヨードニウム塩も様々な求核剤と反応し、置換反応を起こすことが期待できた。そこで種々ヨードニウム塩の活性化剤であるルイス酸を検討したところ、チオフェン類のヨードニウム塩の興味深い反応性を見出し、種々のヘテロ芳香族ビアリール類合成へと展開することに成功した。

4. 研究成果

以上、申請者は遷移金属を用いない一般性の高い様々なヘテロ芳香族ビアリール類の合成法や結合形成反応の開発に成功し、さらに本反応がヨードニウム中間体のユニークな反応性を明らかにした。本手法は、これまでほとんど研究されていない、ヨードニウム塩自身の反応性の開拓であり、直接的かつ位置選択的に電子豊富なヘテロ芳香族化合物に炭素-炭素結合を形成できる有用な手法として、現在汎用されている遷移金属触媒を用いた方法にとって代わるものとして大いに期待できる。今後は、さらにフラン環やアゾール類などの様々なヘテロ芳香族ジアリ

ールヨードニウム塩と、芳香族化合物や炭素求核剤との直接的な結合形成反応の開発へと展開し、更にヨードニウム塩の反応性を明らかにしたい。

また現在コンデンサや光電子デバイス等としてチオフェン類やピロール類のポリマー、オリゴマーは実用化されている重要な化合物の一つである。私は遷移金属を用いない新規ヘテロ芳香族ビアリール類の合成法を見出し、本反応が穏和な条件下で進行し、一般性、実用性の高い優れた反応であることを明らかにした。今後、更にその他の多様な官能基を有するヘテロ芳香族ビアリール合成へ応用展開し、生成物のカップリング体の特徴を生かした新規機能性材料合成へと挑戦したいと考えている。

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3件)

Morimoto, Koji; Yamaoka, Nobutaka; Ogawa, Chieko; Nakae, Tomofumi; Fujioka, Hiromichi; Dohi, Toshifumi; Kita, Yasuyuki, Metal-free regioselective oxidative biaryl coupling leading to head-to-tail bithiophenes: Reactivity switching, a concept based on the iodonium(III) intermediate. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3804-3807. (IF: 5.1) 査読有

Dohi, Toshifumi; Ito, Motoki; Yamaoka, Nobutaka; Morimoto, Koji; Fujioka, Hiromichi; Kita, Yasuyuki, Unusual ipso Substitution of Diaryliodonium Bromides Initiated by a Single-Electron-Transfer Oxidizing Process. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 3334-3337. (IF: 11.8) 査読有

Dohi, Toshifumi; Ito, Motoki; Yamaoka, Nobutaka; Morimoto, Koji; Fujioka, Hiromichi; Kita, Yasuyuki, Hypervalent iodine(III): selective and efficient single-electron-transfer (SET) oxidizing agent. *Tetrahedron, (Account of Special Issue)*, **2009**, *65*, 10797. (IF: 2.9) 査読有

[学会発表](計9件)

Morimoto Koji

Metal-free direct biaryl coupling reaction of heteroaromatic compounds via iodonium intermediate

2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 15-20 December 2010, Honolulu, Hawaii (poster presentation)

超原子価ヨウ素中間体を經由する効率的
ヘテロ芳香族ビアリール類合成

森本 功治、山岡信貴、仲江朋文、石角
陽平、土肥寿文、北 泰行
第36回反応と合成の進歩シンポジウム、
2010年11月1日~2日(ポスター発
表)、ウインクあいち(愛知県産業労働
センター)(愛知県)

超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール
類からのオルトスピロラクトン骨格構
築法

森本 功治、仲江朋史、畑佳世子、Simon
B. Cämmerer、土肥寿文、北 泰行
第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、
2010年10月30日(口頭発表)、摂南
大学(大阪府)

遷移金属触媒を用いないヘテロ芳香族化
合物のクロスカップリング反応の開発
ヘテロ芳香族ヨードニウム中間体の反応
性の解明

森本 功治、山岡信貴、仲江朋史、石角
陽平、土肥寿文、北 泰行
第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、
2010年10月30日(口頭発表)、摂南
大学(大阪府)

芳香族ヨードニウム塩の新規イプソ置換
反応

森本 功治、山岡信貴、伊藤元気、仲江朋
史、藤岡弘道、土肥寿文、北 泰行
第130回日本薬学会年会、2010年3月
28日(口頭発表)、岡山大学(岡山県)

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

森本 功治、山岡信貴、仲江朋史、土肥寿
文、北 泰行
第59回日本薬学会近畿支部総会・大会、
2009年10月24日(口頭発表)、近畿大
学(大阪府)

超原子価ヨウ素反応剤を用いた含ヘテロ
芳香族ビアリール類の効率的合成法

土肥寿文、小川智恵子、伊藤元気、森
本 功治、藤岡弘道、北 泰行
第39回複素環化学討論会、2009年10
月15日(ポスター発表)、さわやかちば
県民プラザ(千葉県)

Koji Morimoto, Motoki Ito, Chieko Ogawa,
Hiromichi Fujioka, Toshifumi Dohi,
Yasuyuki Kita
Metal-free biaryl coupling reaction of
heteroaromatic compounds using hypervalent
iodine(III) reagent

22nd International Congress on Heterocyclic
Chemistry, 2-7 August 2009, St. John's,
Canada (poster presentation)

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

森本 功治、伊藤元気、小川智恵子、山
岡信貴、藤岡弘道、土肥寿文、北 泰行
第7回次世代シンポジウム、2009年7
月23日(口頭発表)、大阪大学(大阪府)

〔図書〕(計0件)
〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本 功治 (MORIMOTO KOJI)
立命館大学・立命館グローバル・イノベー
ション研究機構・ポストドクトラルフェロ
ー
研究者番号：10543952