

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：34315
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790030
 研究課題名（和文）
 金属触媒を用いない革新的クロスカップリング反応によるビアリール新合成とその応用
 研究課題名（英文）
 Novel synthesis of biaryls via metal-free cross-coupling reaction and its application
 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

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。今回申請者はまず、チオフェン類とヨウ素反応剤から生成するヨードニウム塩の反応性を利用した、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を応用し、有用光素子である MK-2 の簡便合成に成功した。さらにその他の芳香族化合物としてフェノール類の酸化的カップリング反応を検討し、ディスコティック材料の重要な中間体であるヘキサヒドロトリフェニレン（HHTP）の簡便合成法の開発に成功した。

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.

Recently, we have developed a new synthetic method that enables metal-free regioselective oxidative coupling of 3-substituted thiophenes using hypervalent iodine(III) reagents. I have applied our coupling reaction of thiophenes to the synthesis of thiophene organic dyes as MK-2. Further study for the oxidative coupling reaction, we also developed a metal-free direct synthesis of the discotic liquid crystal hexahydroxytriphenylene (HHTP) using hypervalent iodine reagent.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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：有機合成化学、芳香族、超原子価ヨウ素、機能性有用化合物

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的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

前述にもあるように、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な有機合成上、魅力的な手法である。しかし酸化的な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。一方で最近我々はこのような問題点を解決した、新しいクロスカップリング反応を開発している。そこで本研究では、申請者らが開発したヘテロ芳香族化合物由来のヨードニウム塩を中間体とする我々の新しいカップリング反応を応用し、有用物質合成への展開を目指した。さらにその他の芳香族化合物クロスカップリング反応への展開、さらに有用物質合成に取り組んだ。

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芳香族化合物の新規炭素-炭素結合形成反応の応用研究を行った。特に3価の超原子価ヨウ素反応剤と芳香族化合物由来のカチオン性中間体の興味深い反応性を利用した、原料の官能基化を必要としない直接的なカップリング反応の応用研究を行った。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。その他の芳香族化合物への展開を、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的カップリング反応の応用研究

ポリチオフェン類や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(CF₃)₂CHOHを用いるとチオフェン類の高位置選択的な酸化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いる。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。さらに本手法を応用し、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ている。そこで本手法の応用研究として、色素増感太陽電池用有機色素であるMK-2に着目した。MK-2はアルキル基により機能化した新規のカルバゾール系有機色素であり、電子供与性(ドナー)部位であるカルバゾール骨格と電子吸引力(アクセプター)部位であるシアノアクリル酸基をオリゴチオフェン骨格で結合し、 π 電子共役系を拡張した構造を有している。このようなドナー・アクセプター構造により、可視光領域を中心に分子内の π - π^* 遷移による強い吸収を示すようになる。しかしながらその合成には多工程を有していた。そこで先に述べた位置選択的なピチオフェンの合成法を、MK-2の合成に応用したとこと7工程と、非常に効率的に合成することに成功した。

またその他の結合形成反応として、ジアリールヨードニウム塩に着目した。ジアリールヨードニウム塩は3価ヨウ素の高い脱離能のために種々のカップリング反応の基質となる有用な化合物である。今回我々は、効率的なヨードニウム塩合成法を基盤として、ホウ素で置換されたヨードニウム塩を合成する

ことに成功した。また得られたヨードニウム塩はヨウ素を選択的に他の官能基に変換することができ、合成上有用な官能基化アリールボロン酸の前駆体として利用できることを明らかにした。

(2)フェノール類の酸化のカップリング反応

フェノール類の酸化によるにおける結合形成反応は合成化学的だけでなく生合成機構的にも、極めて重要な反応である。一般的に、このような反応は、タリウム(III)、バナジウム(V)等の重金属酸化剤が汎用されてきたが、これら重金属酸化剤の重篤な毒性が大きな問題となっていた。一方で我々は反応溶媒として、求核性が低く高極性な1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol ((CF₃)₂CHOH) や 2,2,2-trifluoroethanol (CF₃CH₂OH) を用いることで、超原子価ヨウ素反応剤を用いる結合形成反応が収率良く進行することを明らかにし、これらの反応を多数の天然物の全合成に応用し、その有用性を明らかにしてきた。しかし、フェノール類の分子間でのクロスカップリング反応には成功しておらず、非常に困難なことが知られていた。そこで超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノールの酸化反応を、カテコール類に応用出来れば、有用なディスコチック液晶材料の中間体である HHTP が合成できると考え、検討した。その結果、カテコールを HFIP 中、添加剤としてメタンスルホン酸を添加し、ヨウ素反応剤として PIDA を用い反応させると、室温下でカップリング反応が一気に進行し、HHTP が高収率また簡便な操作で得られることを明らかにした。

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芳香族ビアリール類の合成法の応用研究として、チオフェン類またフェノール類のカップリング反応を応用し、様々な有用物質の簡便合成法の開発に成功した。またヨードニウム塩合成法を基盤として、ホウ素で置換された新しいヨードニウム塩を合成することに成功し、得られたヨードニウム塩はヨウ素を選択的に他の官能基に変換することができ、合成上有用な官能基化アリールボロン酸の前駆体として利用できることを明らかにした。今後は、様々な芳香族化合物の官能基化や有用物質への変換を行い本反応の有用性を示す。

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。現在、本反応の更なる応用研究として、多様な官能基を有する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展開しており、今後本研究を遂行することにより、本カップリング反応の有用性

を明らかにする。

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4件)

①著者名: Morimoto, Koji; Dohi, Toshifumi; Kita, Yasuyuki, 論文標題: Oxidative Trimerization of Catechol to Hexahydroxytriphenylene, 雑誌名: European Journal of Organic Chemistry, 査読: 有、巻: 9、発行年: 2013, ページ: 1659-1662. DOI: 10.1002/ejoc.201201515

②著者名: Dohi, Toshifumi; Yamaoka, Nobutaka; Nakamura, Shota; Sumida, Kohei; Morimoto, Koji; Kita, Yasuyuki, 論文標題: Efficient Synthesis of a Regioregular Oligothiophene Photovoltaic Dye Molecule, MK-2, and Related Compounds: A Cooperative Hypervalent Iodine and Metal-Catalyzed Synthetic Route 雑誌名: Chemistry - A European Journal, 査読: 有、巻: 19、発行年: 2013, ページ: 2067-2075. DOI: 10.1002/chem.201203503

③著者名: Ito, Motoki; Itani, Itsuki; Toyoda, Yosuke; Morimoto, Koji; Dohi, Toshifumi; Kita, Yasuyuki, 論文標題: Synthesis of Boron-Substituted Diaryliodonium Salts and Selective Transformation into Functionalized Aryl Boronates, 雑誌名: Angewandte Chemie, International Edition, 査読: 有、巻: 51、発行年: 2012, ページ: 12555-12558. DOI: 10.1002/anie.201206917

④著者名: Kita, Yasuyuki; Dohi, Toshifumi; Morimoto, Koji, 論文標題: Hypervalent iodine induced metal-free C-H cross couplings to biaryls, 雑誌名: Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi, 査読: 有、巻: 69、発行年: 2011、ページ: 1241-1250.

[学会発表] (計14件)

①発表者名: 森本功治, ○坂本一真, 大西佑亮, 土肥寿文, 北泰行、発表標題: 効率的なフェノール類の酸化のカップリング反応の開発、学会名: 日本薬学会第133年会、発表年月日: 2013年3月30日(土)、発表場所: パシフィコ横浜(神奈川県)

②発表者名: 土肥寿文, 山岡信貴, ○住田康平, 中村彰太, 森本功治, 北泰行、発表標題: 超原子価ヨウ素カップリングを利用するチオフェン系有機色素の効率的合成
学会名: 日本薬学会第133年会、発表年月日: 2013年3月29日(木)、発表場所:

パシフィコ横浜 (神奈川県)

③発表者名: 森本 功治、○仲江朋史、宮本健志、畑佳世子、Simon B. Cammerer、土肥寿文、北 泰行、発表標題: 天然物 Lactonamycin を志向した芳香族酸化型スピロラクトン骨格構築法、学会名: 第 102 回有機合成シンポジウム、発表年月日: 2012 年 11 月 9 日 (金)、発表場所: 早稲田国際会議場 (東京都)

④発表者名: 森本 功治、○大西佑亮、山岡信貴、土肥寿文、北 泰行、発表標題: 含窒素ヘテロ芳香族ヨードニウム化合物のカップリング反応研究、学会名: 第62 回 日本薬学会近畿支部総会・大会、発表年月日: 2012年10月20日 (土) 発表場所: 武庫川女子大学 (兵庫県)

⑤発表者名: 森本 功治、○坂本一真、井谷 樹、土肥寿文、北 泰行、発表標題: ヨウ素反応剤を用いるフェノール類と芳香族化合物とのクロスカップリング、学会名: 第62 回 日本薬学会近畿支部総会・大会、発表年月日: 2012年10月20日 (土) 発表場所: 武庫川女子大学 (兵庫県)

⑥発表者名: Morimoto Koji, 発表標題: Metal-Free Oxidative Coupling Reaction: The Efficient Synthesis of Bithiophenes Using Hypervalent Iodine Reagent 学会名: International Conference 'Catalysis in Organic Synthesis', 発表年月日: 2012 September 17 発表場所: Moscow, Rosia

⑦発表者名: Morimoto Koji, 発表標題: The Synthetic and Biological Studies of Discorhabdin Analogues 学会名: 9th International Conference on Organic Synthesis 発表年月日: 2012 July 3 発表場所: Melbourne, Australia

⑧発表者名: ○森本 功治, 山岡 信貴, 仲江朋史, 土肥 寿文, 北 泰行、発表標題: 置換チオフェン類の効率的酸化的カップリング反応、学会名: 日本薬学会 132 年会、発表年月日: 2012年3月30日 (金)、発表場所: 北海道大学 (北海道)

⑨発表者名: 森本 功治, ○仲江朋史, 畑 佳世子, B. Cammerer SIMON, 土肥寿文, 北 泰行、発表標題: 効率的なフェノール類の酸化的脱芳香化を伴う官能基化反応、学会名: 日本薬学会132年会、発表年月日: 2012年3月29日 (木)、発表場所: 北海道大学 (北海道)

⑩発表者名: Morimoto Koji, 発表標題: The Synthetic and Biological Studies of

Discorhabdin Analogues

学会名: 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS)、発表年月日: 2011 年 12 月 1 日 発表場所: 京王プラザホテル (東京都)

⑪発表者名: ○森本 功治・山岡信貴・仲江朋文・土肥寿文・北 泰行、発表標題: ヘテロ芳香族化合物の位置選択的な酸化的カップリング反応、学会名: 第 14 回 ヨウ素学会シンポジウム 発表年月日: 2011年11月18日 (金)、発表場所: 千葉大学 けやき会館 (千葉県)

⑫発表者名: 森本 功治、発表標題: 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 (受賞講演) 学会名: 第 61 回 日本薬学会近畿支部総会・大会、発表年月日: 2011 年 10 月 22 日、発表場所: 神戸学院大学 ポートアイランドキャンパス (兵庫県)

⑬発表者名: 森本 功治、○仲江 朋史、畑 佳世子、Simon B. Cammerer、土肥 寿文、北 泰行、発表標題: 超原子価ヨウ素反応剤を用いた効率的スピロラクトン形成反応の開発と天然物合成への応用、学会名: 第 41 回 複素環化学討論会、発表年月日: 2011 年 10 月 20 日 (木)、発表場所: 熊本市民会館 (崇城大学市民ホール) (熊本県)

⑭発表者名: Morimoto Koji, 発表標題: Metal-Free Oxidative Biaryl Coupling via the Iodonium(III)-Intermediate, 学会名: The 23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry (IHC-23), 発表年月日: 2 August 2011 発表場所: Glasgow, UK

〔図書〕 (計 1 件)

書名: 化学 66 巻 Non-レアメタルなクロスカップリング反応
著者名: 北 泰行・土肥寿文・森本 功治
出版社名: 化学同人
発行年: 2011 年
担当ページ: 12-18

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

① 名称: **2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシトリフェニレン類の製造方法**
発明者: 北 泰行, 土肥寿文, 森本 功治
権利者: 学校法人 立命館
種類: 特許
番号: JP 2012174480
出願年月日: 平成 24 年 8 月 6 日
国内外の別: 国内

② 名称:2,3,6,7,10,11-ヘキサヒドロキシト
リフェニレン類の製造方法
発明者:北 泰行, 土肥寿文、森本功治
権利者:学校法人 立命館
種類:特許
番号:JP 2012174481
出願年月日:平成 24 年 8 月 6 日
国内外の別:国内

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