

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2013

課題番号：25620078

研究課題名(和文)有機分子触媒による酸化的炭素-炭素カップリング反応

研究課題名(英文)Oxidative Carbon-Carbon Coupling Reactions Using Organocatalysis

研究代表者

UYANIK Muhammet (UYANIK, Muhammet)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20452188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：ビアリールやアリールキノン化合物は、生物活性化合物や有機機能性材料に含まれる有用な分子骨格であり、その効率的な製造法が強く求められている。本研究ではヨウ素系触媒による直截的炭素-炭素カップリング反応によるビアリール化合物の新規合成法を開発した。具体的には触媒量のヨウ化物と化学量論量の過酸化水素水を用い、フェノール類の炭素-炭素ホモカップリング反応を開拓した。また、同媒的酸化システムと、アルカリ金属の高いボラート塩とシュウ酸の酸触媒システムを組み合わせることで、ヒドロキノンとアリール化合物のワンポット酸化的クロスカップリング反応によるアリールキノンの新規合成法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Biaryl compounds and arylquinones are key skeletons of many biologically active compounds and functional organic materials. The efficient and environmentally benign synthetic method for those compounds is required. We succeeded in oxidative biaryl coupling reaction of substituted phenols or naphthols catalyzed by hypoiodite salts, which were generated in situ from the corresponding iodide and aqueous hydrogen peroxide as a co-oxidant. The corresponding biphenols or binaphthols were obtained in moderate to high yields. Additionally, depending on the substrates, diphenoquinones or dinaphthoquinones were also obtained by further oxidations. Moreover, we succeeded in hypoiodite-catalyzed oxidation of hydroquinones to quinones with aqueous hydrogen peroxide. The subsequent one-pot cross coupling of these quinones with aryl compounds could be achieved catalyzed by alkali or alkaline earth metal bulky borate salts to give the corresponding arylquinones in good yields.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学 有機化学 酸化的カップリング ビアリール アリールキノン

1. 研究開始当初の背景

鈴木カップリング、根岸カップリング、Heckカップリング反応に代表されるように、炭素-炭素カップリング反応は有機合成化学及び化学産業上、極めて重要な反応である。これらの反応には触媒として酸化還元能をもつ遷移金属であるパラジウムやニッケルが利用されている。また、ホウ素、亜鉛、マグネシウム、スズ等の金属も反応剤に使われているため、反応後に大量の金属塩が副生する。資源問題や環境問題が深刻化するなか、これらの問題を克服するため、有機分子触媒による直截的な炭素-炭素カップリング反応を開発する必要がある。最近、我々は触媒量の第4級アンモニウムヨウジド ($R_4N^+I^-$) と化学量論量の過酸化水素や *tert*-ブチルヒドロペロキシド (TBHP) を用いて分子内及び分子間の酸素-炭素カップリング反応に成功した (*Science* **2010**, 328, 1376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5331; *ChemCatChem* **2012**, 4, 177)。これらの反応で副生するものは *tert*-ブチルアルコールや水のみであり、金属を全く使用しないので金属塩の副生もない。成功の大きな鍵は、 R_4N^+ が速やかに酸化され、次亜ヨウ素酸塩 ($[R_4N^+][IO^-]$) になる点にある。即ち、ヨウ素には遷移金属のように酸化還元能があり、遷移金属・重金属の代替元素として利用可能である。

一方、ビアリールやアリールキノン骨格は生物活性化合物や機能性有機材料等に含まれる有用な分子構造であり、その効率的な構築法が強く求められている。これまでに数多くの合成法が報告されている。フェノール類の酸化的ビアリールカップリングはビアリール化合物の有用な合成方法の一つであるが、従来法では主に銅やパラジウムのような遷移金属触媒や重金属酸化剤が用いられていた。また、アリールキノン類の合成法としてルイス酸触媒を用いる電子豊富なアリール化合物のキノンへのマイケル付加及びそれに続く酸化反応によってアリールキノンを合成する方法は有用な手法の一つであった。しかし、これらの従来法では高価で毒性の高い遷移金属が用いられていることや、反応終了後に酸化剤由来の不要物質が大量に生成するなど、様々な課題が残されていた。このように、非金属触媒による sp^2 炭素- sp^2 炭素結合形成反応の例は未だ報告されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、上記の知見に基づいた非金属触媒による炭素-炭素カップリング反応の開拓を目的とした。カップリング反応を触媒的に行うためには、触媒サイクルでは酸化的付加/還元的脱離を繰り返す必要があるため、酸化還元能を有する遷移金属や重金属が必須と

考えられてきた。しかし、酸化還元能をもつ金属の多くがレアメタルであることや強い毒性がもつため、元素戦略上、問題であることが指摘されてきた。本研究では、その代替元素として我が国に豊富な資源であるヨウ素に着目し、遷移金属を全く必要としない新規カップリング反応を開拓することを大きな目的とした。

3. 研究の方法

我々は、これまでの課題を解決し、ビアリールカップリング反応を確立するため、当研究室で開発されたヨウ化物/過酸化水素水の触媒的酸化反応システムに注目した。具体的には以下の2つの新反応を検討した。

①フェノール類のビアリールカップリング反応：触媒量の第4級アンモニウムヨウジドと化学量論量の過酸化水素水を用い、*in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒によるフェノール類の芳香族アルコール間の位置選択的炭素-炭素ホモカップリング反応の検討を行った (図1)。この触媒システムでは基質にフェノールを用いれば、*in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩が基質2分子と反応し、求電子的に活性化された **A** (アクセプター) と求核的に活性化された **B** (ドナー) が形成されると考えた。中間体 **A** と **B** がカップリングすれば中間体 **C** が生成し、これが再芳香族化すれば目的のビアリール化合物が生成すると考えた。

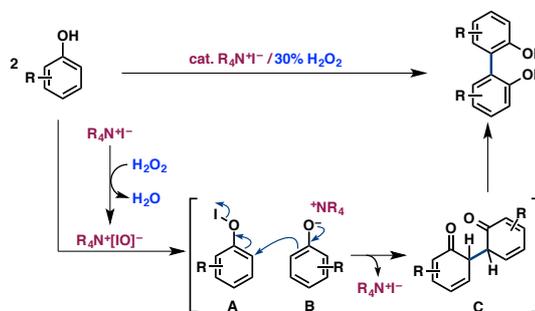


図1 次亜ヨウ素酸塩触媒による酸化的ビアリールホモカップリング反応の作業仮説

②ヒドロキノンのタンデム型ワンポット酸化/クロスカップリング反応におけるアリールキノンの合成：上記のヨウ化物/過酸化水素水の触媒的酸化システムと、我々が以前開発したアルカリ金属の嵩高いボラート塩とシュウ酸の触媒システム (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9093) を組み合わせることで、ヒドロキノンをアリール化合物のワンポット酸化的クロスカップリング反応を検討した (図2)。本反応では過酸化水素水存在下で触媒量のヨウ化物を用いるヒドロキノンのキノンへの酸化反応 (Step 1 と 3) と、それに続く Lewis 酸触

媒によるキノンとアリール化合物のクロスカップリング反応 (Michael 付加, Step 2) により、ワンポッドでヒドロキノンからアリールキノンが合成できると考えた。

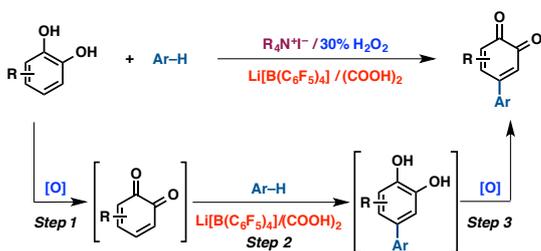


図2 酸化触媒システムと酸触媒システムの組み合わせによるタンデム型ワンポット酸化/クロスカップリング反応の作業仮説

4. 研究成果

①フェノール類のビアリールカップリング反応：上記の触媒的酸化システムを用いてフェノール類の酸化的ビアリールカップリング反応に成功し、様々なビフェノールやビナフトール化合物を高収率で合成できた。また、基質によっては過剰酸化によってジフェノキノンやビナフトキノンも選択的に高収率で得られた (図3)。本手法を用いると様々な生物活性物質や天然物の合成中間体の環境に優しい効率的な合成が可能となった。従来法では、これらの化合物は化学量論量の重金属酸化剤を用いて合成されていた。

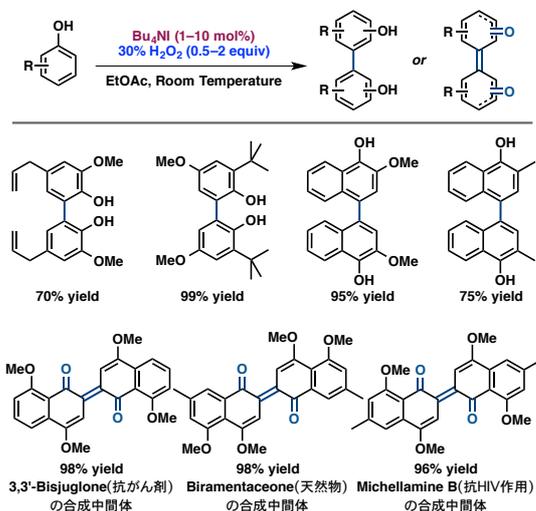


図3 次亜ヨウ素酸塩触媒による酸化的ビアリールホモカップリング反応

②ヒドロキノンのタンデム型ワンポット酸化/クロスカップリング反応におけるアリールキノンの合成：触媒量のヨウ化物と化学量論量の過酸化水素から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒を用いて、ヒドロキノンを酸化し、キノンを得ることに成功した (図4)。

また、Li や Ca の高いポラート塩ルイス酸触媒を用いることにより、酸化で得られたキノンとアリール化合物とのワンポットクロスカップリング反応に成功した。このタンデム型反応により様々なアリールキノンが高収率で得られた。今後は更なる基質適応範囲の拡大に向けて研究を進める予定である。

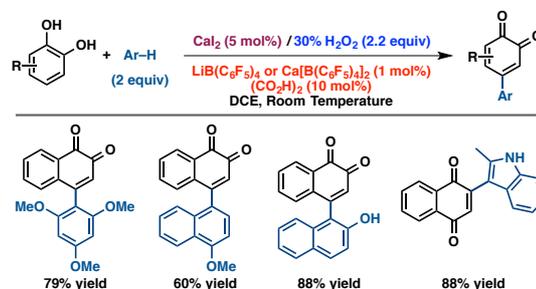


図4 ヒドロキノンのタンデム型ワンポット酸化/クロスカップリング反応によるアリールキノンの合成

本研究では開発したこれらの手法は、(i) 安全・安価な過酸化水素水を酸化剤とし、(ii) 副生成物は水のみであり、(iii) 温和な条件下で反応が進行する等の様々な特長があり、環境低負荷型酸化的カップリング反応と言える。今後は、反応機構の解明に向けて更なる研究を行い、不斉酸化的ビアリールカップリング反応へ展開して行く予定である。また、ヘテロ芳香族化合物の酸化的ホモ及びヘテロビアリールカップリング反応を開発し、有用性の高いビアリール化合物の合成法の確立を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計0件)

〔学会発表〕 (計3件)

- ① 永田大, UYANIK Muhammet, 石原一彰, “(次)亜ヨウ素酸塩触媒によるフェノール類の酸化的ビアリールカップリング反応” 第48回有機反応若手の会, デュープレックスセミナーホテル, 茨城県, 2013年7月29-31日, P-54 (ポスター発表)。
- ② 永田大, UYANIK Muhammet, 石原一彰, “ヒドロキノンのタンデム型ワンポット酸化/クロスカップリング反応によるアリールキノンの合成” 日本化学会第94回春季年会, 名古屋大学, 愛知県, 2014年3月27-30日, 2B7-04-A (口頭講演A)。
- ③ 永田大, UYANIK Muhammet, 石原一彰, “ヒドロキノンのタンデム型ワンポット酸化/クロスカップリング反応によるアリールキノンの合成” 日本化学会第94回春季年会, 名古屋大学, 愛知県, 2014年3月27-30日, 1PC-235 (ポスター発表)。

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：アリアルヒドロキノンの製法及びアリアルキノンの製法

発明者：石原一彰、UYANIK Muhammet

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：特許願 2014-046259 号

出願年月日：2014 年 3 月 10 日

国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ishihara-lab.net/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

ウヤヌク ムハメット (UYANIK, Muhammet)

名古屋大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：20452188

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし