

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2015

課題番号：24689002

研究課題名(和文) 超原子価種が触媒する新規結合形成反応の開発

研究課題名(英文) Development of new bond-forming reactions catalyzed by hypervalent species

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) 20,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、超原子価ヨウ素化学の反応設計において特に重要となる超原子価ヨウ素原子の導入段階と還元的結合形成過程に独自の工夫を加え、金属触媒なしでは通常起こらない斬新な結合形成法を開発し、さらにそれを効率化する反応剤設計およびプロセス開発を行った。本法を基盤とし、すでに有する独自の有機合成技術とを組み合わせることで、高度に酸化および官能基化された芳香環やその誘導体等の一群の化合物を合成し、生物活性物質や機能性材料の核構造の合成に適う分子骨格構築法へと発展させた。

研究成果の概要(英文)：In this research, we have developed novel bond-forming methods not usually occurring without the use of metal catalysts, by modifying the introduction of hypervalent iodine species and the reductive bond-forming processes of specific importance in reaction design of hypervalent iodine chemistry. In addition, a new design of the reagents and process development aiming at enhancing the reaction efficiencies have been carried out with success. Based on the newly developed strategy as well as our original synthetic techniques, by synthesizing a family of highly oxygenated and functionalized aromatics and their derivatives, we have further extended the strategy to a series of new constructing methods of molecular backbones for enabling the synthesis of core structures of bioactive compounds and functional materials.

研究分野：有機合成化学

キーワード：新規反応開発

## 1. 研究開始当初の背景

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極めて重要である。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工業的にも頻繁に使用されたが、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、これを代替する方法として、遷移金属触媒を用いた有機合成反応が、複雑な芳香族化合物、またそれらがカップリングした芳香環二量体や多量体を合成する方法として活発に研究されてきた。

一方、天然資源の乏しい我が国には、希少資源に代わる再生可能資源の利用促進戦略と持続可能な循環型社会に即した合成化学の確立が、科学技術創造立国としての地位を保つために今後必要となる。2000年ごろから、金属触媒の問題点(分離・回収難、再現性・容易性、希少資源)の解決に応えうる合成化学として、金属元素を含まない有機分子触媒が注目されている。これは近年の合成化学におけるルネッサンスを引き起こしたが、既存の有機分子触媒は炭素、窒素、酸素などから成るために、金属元素を核とする触媒とは大きく性質が異なっている。

## 2. 研究の目的

本研究では、遷移金属と有機触媒の双方の特徴をもった日本に豊富な元素資源の合成化学的な有効利用とその応用展開を目標に、多彩な反応性を示しかつ毒性が低く安全な超原子価ヨウ素を活用した合成研究を押し進める。これまで有機酸化剤では困難で、希少な遷移金属の使用なしでは不可能であった炭素-水素結合の直截的な変換反応や不飽和炭素の変換の実現に焦点を当て、超原子価元素の金属類似のユニークな特徴を活かした効果的な炭素-炭素結合形成法を開発する。この難しい課題を従来必要な希少金属触媒を用いずに行うことができれば、新しい合成化学の概念として大きなインパクトを与え、広く一般化する。また、回収型の反応剤や高活性触媒の設計等により環境にやさしく廃棄物の少ない新規方法論として確立し、さらに不斉合成、医薬品開発や機能性材料の創生に役立てて、実用性を飛躍的に向上させる。

これらの貢献を通じて、創薬研究および医薬品やファインケミカル合成の場に将来の残る、環境にやさしく持続可能な独創性の高い合成法として、確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

超原子価ヨウ素の新規な化学挙動を鍵とする合成研究を四段階にわけ、それぞれを毎年ごとに進展させる。初年度からは、反応設計において特に重要となる超原子価ヨウ素原子の導入段階と還元的結合形成過程の二点に独自の工夫を加え、金属なしでは通常起こらない斬新な結合形成法を開発し、さらにそれを効率化する反応剤設計およびプロセス開発を行う。本法を基盤とし、さらに申請者がすでに有する独自の有機合成技術とを組み合わせることで、高度に酸化および官能基化された芳香環やその誘導体等の一群の化合物を合成し、生物活性物質や機能性材料の核構造の合成に適う分子骨格構築法へと発展させる。得られた知見と新規化合物群を基に、研究の後半ではより複雑な構造を持つ天然物や生物活性物質の短行程合成、高分子重合体等の具体的な目標を定めた応用研究を行い、本研究を社会に役立つ有用物質の創生研究へとつなげる。

## 4. 研究成果

平成 24 年度は、反応設計において特に重要となる超原子価ヨウ素原子の導入段階と還元的結合形成過程の二点に独自の工夫を加え、金属なしでは通常起こらない斬新な結合形成法を開発した。また、新規な反応剤設計および触媒プロセスの開発を行い、環境調和型の斬新な結合形成法の開発と実用的な反応系への改良を行った。すなわち、金属類似の反応性を利用する独創的な結合形成反応の開発として、申請者らの芳香環および不飽和炭素への直接的な超原子価ヨウ素導入法で発生する新規活性種に対し、炭素-超原子価ヨウ素結合の活性化に関する独自の知見を活かした反応制御を行い、金属触媒を用いずに炭素-水素結合や炭素-炭素不飽和結合に対して様々な結合形成が行える斬新かつ応用性の高い反応をいくつか実現した。さらに、それぞれの活性種の特徴を組み合わせたハイブリッド型の新しい反応の開発も行った。また、ヨウ素原子のカチオン性が高く、多くの反応で従来の反応剤より優れた酸化能を示す、独自に開発した新規超原子価ヨウ素反応剤を上記反応に最適な反応剤や触媒として適用し、高効率な触媒反応の開発や新規官能基導入法の実現に成功した。

続いて平成 25 年度は、前年度に開発した方法を用いて高度に酸素化された芳香族由来天然物や天然および非天然型のオリゴフェノール、導電性や光増感作用を示す複素環オリゴマーなどをターゲットに、生物活性物質や機能性材料の核構造の合成研究を行った。さらに、超原子価ヨウ素反応剤を用いるクロスカップリング法がこれらの研究の過程で進捗したため、研究実施計画に新たに追加し

た。すなわち、基質への超原子価ヨウ素原子の導入段階と還元的結合形成過程の二点に独自の工夫を加え、アゾール類やアニリン類などの含窒素芳香族化合物と様々な異種芳香族間との新規メタルフリークロスカップリング法を実現し、基質適用性を大幅に拡張することができた。続いて、実用性向上を目指し、有機触媒用いるメタルフリーな初めての例として、高活性ヨウ素触媒を用いた触媒的クロスカップリングにも成功した。これらの研究に加えて、リサイクル型反応剤の利用促進等を図ることで、環境調和型の斬新な合成法の開発と実用的な反応系への改良を行い、理想的な結合形成法への質的変換を目指した。特に、我々が以前に開発したリサイクル型ヨウ素反応剤が、これまで同様に上記の全ての例でも用いることを確認した。

申請者の開発した有機触媒的な酸化的結合形成法は炭素-水素結合部位を直接的に官能基化や結合形成へと用いるため、理論的に、官能基を消費して結合生成を行う金属触媒を用いるカップリング方法に比べ、多数の官能基が残ったより入手困難な生成物を得るのに都合が良い。そこで平成26年度はこれまでの研究背景の下に、目標とする天然物や生物活性物質、高分子重合体等の短工程合成を達成し、独創的な本合成手法の優位性と有用性を実証した。また、申請者らが世界に発信したキラル超原子価ヨウ素種を利用して、興味深い生物活性を示すキラルスピロ炭素を有する天然物の核構造の不斉構築等、ターゲット分子の不斉合成を見据えた研究展開を行った。

本合成研究課題の最終段階として、平成27年度は前年度までの基盤研究を完遂しつつ、得られた化合物群の機能評価を外部等と共同して行い、新規有用物質の創生を目指した。特に、これまで得られた各種芳香族由来生成物について、興味深い生物活性を示す天然物の核構造や各種有機材料の構成要素、不斉配位子として、医薬品開発や機能性材料のシーズ候補となると考え、関連する新規化合物の供給と機能評価を行った。我々が開発した有機触媒的な酸化的結合形成法と、慣用的な遷移金属触媒を用いたカップリング法との比較を実際に行い、ヨウ素触媒法の優位性や特徴を明らかにした。また、本合成法を未来に残る持続可能な分子変換技術として遺すことを目指し、その環境調和性を活かした資源の有効利用につながる天然バルク原料のグリーン変換プロセスについても検討するなど、研究成果の社会への還元についても意識した研究展開を行った。

当初の研究目標は十分に達成出来、当初4年間に予定した以上の研究成果が得られている。

##### 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24件)

上田中 徹、高室ひと穂、清水康平、荒牧祐大、土肥寿文、北 泰行  
New synthesis of tetrahydrobenzodifurans by iterative coupling of quinone monoacetals and alkene nucleophiles  
*Heterocycles* **92**, 印刷中 (2016) 査読有

土肥寿文、北 泰行  
Hypervalent iodine-induced oxidative couplings (New metal-free coupling advances and their applications in natural product syntheses)  
*Top. Curr. Chem.* **373**, 1-23 (2016)  
査読有  
DOI: 10.1007/128\_2016\_667

土肥寿文、北 泰行  
Metal-free oxidative biaryl coupling by hypervalent iodine reagents  
*Curr. Org. Chem.* **20**, 580-615 (2016)  
査読有  
DOI: 10.2174/1385272819666150716173142

北 泰行、土肥寿文  
Pioneering metal-free oxidative coupling strategy of aromatic compounds using hypervalent iodine reagent  
*Chem. Rec.* **15**, 886-906 (2015) 査読有  
DOI: 10.1002/tcr.201500020

土肥寿文、上田中 徹、高室ひと穂、三島悠資、鷲見尚彦、北 泰行  
A new arylation of silyl enol ethers by quinone monoacetal substitution  
*Tetrahedron Lett.* **56**, 3046-3051 (2015)  
査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.11.085

土肥寿文、北 泰行  
New site-selective organoradical based on hypervalent iodine reagent for controlled alkane sp<sup>3</sup> C-H oxidations  
*ChemCatChem* **6**, 76-78 (2014) 査読有  
DOI: 10.1002/cctc.201300666

土肥寿文、望月瑛介、山下大輔、宮崎恵太郎、北 泰行  
Efficient oxidative spirolactamization by  $\mu$ -oxo bridged heterocyclic hypervalent iodine compound  
*Heterocycles* **88**, 245-260 (2014) 査読有  
DOI: 10.3987/COM-13-S(S)11

伊藤元気、久保浩子、井谷 樹、森本功治、土肥寿文、北 泰行

Organocatalytic C-H/C-H' cross-biaryl coupling: C-selective arylation of sulfonanilides with aromatic hydrocarbons  
*J. Am. Chem. Soc.* **135**, 14078-14081 (2013)  
査読有  
DOI: 10.1021/ja407944p

土肥寿文、武永尚子、仲江朋文、豊田洋輔、山崎幹雄、城 始男、藤岡弘道、丸山明伸、北 泰行  
Asymmetric dearomatizing spirocyclization of naphthols catalyzed by spirobiindane-based chiral hypervalent iodine species  
*J. Am. Chem. Soc.* **135**, 4558-4566 (2013)  
査読有  
DOI: 10.1021/ja401074u

土肥寿文、山岡信貴、中村彰太、住田康平、森本功治、北 泰行  
Efficient synthesis of a regioselective oligothiophene photovoltaic dye molecule, MK-2 and related compounds: A cooperative hypervalent iodine and metal catalyzed synthetic route  
*Chem.-Eur. J.* **19**, 2067-2075 (2013)  
査読有  
DOI: 10.1002/chem.201203503

伊藤元気、井谷 樹、豊田洋輔、森本功治、土肥寿文、北 泰行  
Synthesis of boron-substituted diaryliodonium salts and selective transformation toward functionalized aryl boronates  
*Angew. Chem., Int. Ed.* **51**, 12555-12558 (2012) 査読有  
DOI: 10.1002/anie.201206917

土肥寿文、上田中 徹、渡辺昇平、胡 寅俊、鷲見尚彦、北 泰行  
Efficient synthesis of oxygenated terphenyls and other oligomers: Sequential arylation reactions through phenol oxidation-rearomatization  
*Chem.-Eur. J.* **18**, 13164-13168 (2012)  
査読有  
DOI: 10.1002/chem.201202086

土肥寿文、福島圭一郎、上田中 徹、森本功治、武永尚子、北 泰行  
An excellent dual recycling strategy for the hypervalent iodine/nitrosyl radical mediated selective oxidation of alcohols to aldehydes and ketones  
*Green Chem.* **14**, 1493-1501 (2012)  
査読有  
DOI: 10.1039/c2gc16632a

〔学会発表〕(計 103 件)

土肥寿文、岡田佳奈、水野瀬里奈、住田康平、小関大地、北 泰行  
ヨードニウム塩形成を利用したカルボン酸選択的メタルフリーアリアル化法  
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 29 日  
パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

土肥寿文、岩崎功祐、中山卓也、森本功治、北 泰行  
超原子価ヨウ素反応剤を用いるベンジル位 sp<sup>3</sup> C-H 結合メタルフリー官能基化反応  
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 28 日  
パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

森本功治、高橋優介、土肥寿文、北 泰行  
超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノールおよびカテコール類と炭素求核剤との生成物選択的カップリング反応 (優秀発表受賞)  
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 28 日  
パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

土肥寿文、小関大地、望月瑛介、仲江朋文、北 泰行  
高反応性超原子価ヨウ素触媒を用いたスピロ -ラクタム環の合成  
第 65 回近畿支部総会・大会、2015 年 10 月 17 日、大阪大谷大学 (大阪府富田林市)

土肥寿文、住田康平、水野瀬里奈、佐村和紀、加藤麻未、北 泰行  
Highly efficient metal-free arylation method of carboxylic acids utilizing electron-rich diaryliodonium salts (優秀ポスター発表受賞)  
18<sup>th</sup> The Society of Iodine Science Symposium、2015 年 9 月 16 日、千葉大学 (千葉県千葉市)

土肥寿文、小関大地、望月瑛介、仲江朋文、北 泰行  
高反応性酸素架橋型超原子価ヨウ素種の生成を鍵とする高効率の触媒的酸化反応  
第 32 回有機合成化学セミナー、2015 年 9 月 15 日、ニューウェルシティ湯河原 (静岡県熱海市)

土肥寿文、住田康平、加藤麻未、佐村和紀、森本功治、北 泰行  
New conceptual diaryliodonium salts for metal-free arylation of carboxylic acids giving aryl esters  
The 3<sup>rd</sup> International Symposium on Process Chemistry、2015 年 7 月 14 日、Kyoto International Conference Center (京都府京都市)

土肥寿文、北 泰行

Development of new hypervalent iodine catalytic method in oxidative coupling reactions  
7<sup>th</sup> International Conference on Green and Sustainable Chemistry, 2015年7月8日  
Hitotsubashi Hall (東京都千代田区)

土肥寿文、井上美沙子、山岡信貴、住田康平、北 泰行  
超原子価ヨウ素を用いるカルボニル化合物の位クロスカップリング反応  
日本薬学会第135年会、2015年3月27日  
デザイン・クリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市)

土肥寿文、上田中 徹、高室ひと穂、三島悠資、鷲見尚彦、北 泰行  
キノノンアセタールを利用したシリルケテンアセタールの新規アリール化反応  
日本薬学会第135年会、2015年3月26日  
神戸学院大学(兵庫県神戸市)

土肥寿文、加藤麻未、住田康平、佐村和紀、北 泰行  
電子豊富ヨードニウム塩を利用する環境調和型カルボン酸カップリング反応  
日本薬学会第135年会、2015年3月26日  
神戸学院大学(兵庫県神戸市)

土肥寿文、望月瑛介、宮崎恵太郎、加藤大詩、北 泰行  
酸素架橋型超原子価ヨウ素反応剤と炭素種との反応  
第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014年11月11日、東北大学(宮城県仙台市)

土肥寿文、住田康平、佐村和紀、山岡信貴、森本功治、北 泰行  
電子豊富ヨードニウム塩を用いる炭素-炭素結合形成メタルフリーアリール化反応  
第106回有機合成シンポジウム、2014年11月6日~11月7日、早稲田大学(東京都新宿区)

土肥寿文、宮崎恵太郎、望月瑛祐、栄井修平、仲江朋史、北 泰行  
軸不斉型キラルヨウ素触媒を用いる不斉脱芳香化スピロ環化反応  
第44回複素環化学討論会、2014年9月11日、札幌市民ホール(北海道札幌市)

土肥寿文、伊藤元気、森本功治、北 泰行  
Organocatalytic C-H/C-H cross-biaryl-coupling of sulfonanilides with aromatic compounds  
4<sup>th</sup> International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, 2014年7

月3日、ヒルトン成田(千葉県千葉市)

土肥寿文、上田中 徹、胡 寅俊、北 泰行  
有機ヨウ素触媒によるキノノンアセタール類への求核種導入反応  
日本薬学会第134年会、2014年3月29日  
熊本大学(熊本県熊本市)

土肥寿文、中村彰太、山岡信貴、北 泰行  
超原子価ヨウ素反応剤を用いるエノール類と求核種とのカップリング反応  
日本薬学会第134年会、2014年3月28日  
熊本大学(熊本県熊本市)

土肥寿文  
超原子価ヨウ素種を触媒とするメタルフリー合成法の開発  
第69回白鷺セミナー、2013年12月13日、大阪府立大学(大阪府堺市)

土肥寿文、上田中 徹、胡 寅俊、渡辺昇平、荒牧祐大、北 泰行  
非対称キノンへの位置選択的新規求核種導入法の開発と多環式複素環骨格構築への応用  
第43回複素環化学討論会、2013年10月17日、長良川国際会議場(岐阜県岐阜市)

土肥寿文、望月瑛祐、佐村和紀、久保浩子、北 泰行  
ピアリール型超原子価ヨウ素反応剤の反応性と触媒活性  
日本薬学会第63回近畿支部大会・総会、2013年10月12日、同志社女子大学(京都府京田辺市)

⑲ 土肥寿文  
超原子価ヨウ素種を触媒とする新規酸化反応の開発  
新学術領域研究 有機分子触媒による未来型分子変換、第2回有機分子触媒若手セミナー、2013年9月14日、ラフォーレ倶楽部 伊東温泉(静岡県伊東市)

⑳ 土肥寿文、胡 寅俊、上田中 徹、鷲見尚彦、北 泰行  
Controlled coupling of nucleophiles toward quinone monoacetal, the all carbon electrophilic molecule  
14<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium, 2013年6月28日、Vienna(Austria)

㉑ 土肥寿文、北 泰行  
New oxidative spirocyclization utilizing oxygen-bridged hypervalent iodine species  
14<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium IKCOC-12, 2012年11月14日、リーガールイタルホテル京都(京都府京都市)

㉒ 土肥寿文、北 泰行

New synthesis utilizing designer  
oxo-bridged hypervalent iodine species  
ICCOS-2012、2012年9月17日、Moscow  
(Russia)

② 土肥寿文、上田中 徹、渡辺昇平、胡 寅  
俊、鷲見尚彦、北 泰行

Concise and expeditious strategy toward  
oxygenated terphenyls *via* phenol  
oxidation-rearomatization process  
ICCOS-2012、2012年9月17日、Moscow  
(Russia)

〔図書〕(計9件)

北 泰行、土肥寿文

「超原子価ヨウ素触媒反応 ~メタルフリ  
ー酸化的カップリング反応への触媒設計  
~」

CSJ Current Review - 有機分子触媒の  
最前線(化学同人)印刷中(2016)

土肥寿文、森本功治、北 泰行

「超原子価ヨウ素を用いる芳香環酸化的  
クロスカップリングの基本戦略」

JACI ニュースレター(新化学技術協会) 8、  
7(2016)

土肥寿文、北 泰行

「酸化的カップリングにおける超原子価ヨ  
ウ素触媒法の開発」

SIS ニュースレター(ヨウ素学会) 17、2-10  
(2016)

土肥寿文

「酸化的カップリングにおける新規超原子  
価ヨウ素触媒法」

化学と工業(日本化学会) 68、1111(2015)

土肥寿文、北 泰行

Iodine Chemistry and Application  
(Edited by Kaiho, T.)  
"Chapter 6: Hypervalent Iodine",  
"Chapter 14: Oxidizing Agents",  
"Chapter 15: Reaction of Iodo Compounds"  
Wiley-Blackwell (Hoboken, New Jersey),  
636(103-158, 277-302, 303-328)(2014)

土肥寿文

「医薬品関連分子への直接的同位体導入 -  
金属ナノ粒子触媒による重水素化」  
化学(化学同人) 69、62-63(2014)

北 泰行、土肥寿文

「超原子価ヨウ素試薬の新展開 - 有機ヨウ  
素触媒酸化的ピアリアルカップリング -」  
月刊ファインケミカル(シーエムシー出版) 69、  
31-40(2014)

北 泰行、土肥寿文

「超原子価ヨウ素 ~金属に代わる酸化剤  
および触媒としての利用~」  
CSJ Current Review - 未来を拓く元素戦略  
- 持続可能な社会を実現する化学  
(化学同人) 68-76(2013)

土肥寿文、北 泰行

Quinones: Occurrence, medicinal uses and  
physiological importance (Edited by  
Price, E. R.; Johnson, S. C.)  
"Quinone Monoacetal Compounds in  
Application to Controlled Reactions with  
Nucleophiles"  
NOVA Science Publisher (New York), (2013)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

(1) 名称: 有機色素MK-2の製造方法  
発明者: 北 泰行、土肥寿文  
権利者: 学校法人 立命館  
種類: 特許  
番号: JP 2012188699  
出願年月日: 平成24年8月29日  
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

【大学研究室紹介ページ】

[http://www.ritsumei.ac.jp/~td1203/seimi  
tsu2015.pdf](http://www.ritsumei.ac.jp/~td1203/seimi_tsu2015.pdf)

6. 研究組織

(1) 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