

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860017

研究課題名(和文) 金属触媒を用いないクロスカップリング反応の開発とその応用研究

研究課題名(英文) Development of Metal-free crossand its application-coupling reaction

研究代表者

森本 功治 (MORIMOTO, KOJI)

立命館大学・総合科学技術研究機構・助教

研究者番号：10543952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

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、芳香族化合物としてヘテロ原子を有するフェノール類やアニリン類の酸化的カップリング反応を検討し、さらに触媒的な分子間でのクロスカップリング反応の開発に成功した。さらに超原子価ヨウ素反応剤を用いたグリコシル化反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：The biaryls units including phenol are important structural motifs for a wide range of functional molecules such as bioactive natural products, liquid crystals, and ligands for transition metal catalysts. Therefore, the direct oxidative cross-coupling of C-H bonds of phenols is a significantly attractive and convenient straightforward route to the synthesis of biaryls by avoiding the pre-functionalization of the starting materials. I developed a broadly applicable organo iodine(III) induced oxidative cross-coupling reaction of phenols and anilines. I also developed an excellent glycosylation of 2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-glycosides using a combination of phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) and trifluoromethanesulfonic acid. The reaction proceeded under mild conditions without use of heavy metal oxidants.

研究分野：有機合成化学

キーワード：クロスカップリング ヨウ素 芳香族 グリコシル化

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、これを利用して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・コリユ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にし、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。

4. 研究成果

申請者は一般に化学的に不安定なピロール類のヨードニウム塩についても、その反応性を利用した結合形成反応を検討した。その結果、種々のピロールのヨードニウム塩を、ルイス酸を添加して様々なアゾール類と反応させるとピロール類の炭素-窒素結合形成反応が起こることを明らかにした。本反応をリサイクル型反応剤を用いたクリーンな反応へと展開した。

芳香環上にOH基を有するフェノールを含むビアリール化合物は生物活性天然物などの有用物質に見られる部分骨格で、その合成法は重要な研究課題である。フェノール類の分子間でのクロスカップリング反応としては、C-H活性化による手法が多く報告されている。しかし、C-H活性化による手法は反応の制御が困難で、生成物は目的の二量体のみならず、三量体等の混合物となるといった問題点を有している。

尚、フェノール類と芳香族化合物とのカップ

リング反応で、有機金属を用いても全く達成されていなかった触媒的クロスカップリング反応にも成功した。他にも、カテコールのカップリング反応による、ディスコティック液晶材料の中間体として有用な2,3,6,7,10,11ヘキサヒドロキシトリフェニレン (HHTP) の合成を達成した。

芳香環上にNH₂基を有するアニリン類と芳香族化合物とのクロスカップリング反応によって得られるピアリール骨格は、有機触媒や金属触媒リガンド、医薬品や機能性分子など様々な有用な化合物に含まれる部分骨格であり、その効率的な合成法の開発は有機合成上、重要な研究課題である。アニリン類のクロスカップリング反応としては、根岸、鈴木カップリング反応等が基質一般性の非常に高い反応であるが、予めカップリングする双方の芳香環に官能基導入を行う必要がある。また、アニリン類における直接的な酸化のクロスカップリング反応として既存の方法は、高温条件下でのPdやCu等の遷移金属触媒の使用が不可欠であった。

このような背景下、申請者はヨウ素反応剤を触媒的に用いるクロスカップリング反応を検討し、 μ -オキソ無水物型ヨウ素触媒存在下、*m*CPBAを共酸化剤として用いることにより、適切な保護基を有するアニリン類を室温で芳香族化合物との分子間クロスカップリング反応が効率的に進行することを明らかにした。

先に述べたようにフェノール類の酸化による結合形成反応は合成化学だけでなく生合成機構的にも、極めて重要な反応である。そこで先のフェノール類の酸化のカップリング反応のヨウ素反応剤の触媒化を検討し、4-メトキシノドベンゼン触媒存在下、OXONEを共酸化剤として用いることにより、適切な保護基を有するアニリン類を室温で芳香族化合物との分子間クロスカップリング反応が効率的に進行することを明らかにした。

さらに糖鎖医薬品や天然由来の生理活性配糖体を簡便かつ効率的に合成できるグリコシル化反応の開発は、有機合成上の重要なテーマである。近年の糖鎖合成において、チオグリコシドは、そのC-S結合が保護基となり得る一方で、反応剤を選択すると特異的に活性化できることから特に注目されているドナー基質(グリコシル化ドナー)である。今回、三価の超原子価ヨウ素反応剤を用いた効率的な新規グリコシル化反応の開発を指向した。我々はこれまでに三価超原子価ヨウ素反応剤であるPhI(OAc)₂(phenyliodine diacetate)、PIDA、PhI(OAcF₃)₂(phenyliodine bis(trifluoroacetate))、PIFAを用いた種々のカップリング反応の開発研究を行ってきた。そこでこれ迄の知見を活かし、新しい優れたグリコシル化反応の開

発を検討した。その結果、種々のグリコシルスルフィドをドナー基質として用い、アルコールとの反応を行ったところ、ヨウ素反応剤と適切なルイス酸を添加することで、グリコシル化反応が高収率で進行することを明らかにした。

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7件)

森本功治、坂本一真、大鹿貴男、土肥寿文、北 泰行
Organo-Iodine(III) Catalyzed Oxidative Phenol-Arene and Phenol-Phenol Cross-Coupling Reaction"
Angew. Chem. Int. Ed. **55**, 3652-3656 (2016) 査読有り
DOI: 10.1002/anie.201511007

Clean Synthesis of *N*-pyrrolyl Azoles by Metal-Free Oxidative Cross-Coupling Using Recyclable Hypervalent Iodine Reagent
Morimoto K., Ogawa R., Koseki D., Takahashi Y., Dohi T., Kita Y.
Chem. Pharm. Bull. **63**, 819-824 (2015). 査読有り

Phenyliodine Bis(trifluoroacetate) (PIFA) as an Excellent Promoter of 2-Deoxy-2-phthalimido-1-thioglycosides in the Presence of Triflic Acid in Glycosylation Reactions C-N Coupling of Azoles with Pyrroles Using Hypervalent Iodine Reagent
Kajimoto T., Morimoto K., Ogawa R., Dohi T., Kita Y.
Eur. J. Org. Chem. **10**, 2138-2142 (2015). 査読有り

N¹-Selective Oxidative C-N Coupling of Azoles with Pyrroles Using a Hypervalent Iodine Reagent
Morimoto K., Ohnishi Y., Nakamura A., Sakamoto K., Dohi T., Kita Y.
Asian J. Org. Chem. **3**, 382-386 (2014). 査読有り

Organocatalytic C-H/C-H' Cross-Biaryl Coupling: C-Selective Arylation of Sulfonanilides with Aromatic Hydrocarbons
Ito M., Kubo H., Itani I., Morimoto K., Dohi T., Kita Y.
J. Am. Chem. Soc. **135**, 14078-14081 (2013). 査読有り

Metal-Free Oxidative para Cross-Coupling of Phenols
Morimoto K., Sakamoto K., Ohnishi Y.,

Miyamoto T., Ito M., Dohi T., Kita Y.
Chem. -Eur. J. **19**, 8726-8731 (2013). 査
読有り

Oxidative Trimerization of Catechol
to Hexahydroxytriphenylene
Morimoto K., Dohi T., Kita Y.
Eur. J. Org. Chem. **9**, 1659-1662 (2013). 査
読有り

〔学会発表〕(計 27 件)

森本功治, 坂本一真, 高橋優介, 土肥寿
文, 北 泰行 ヨウ素反応剤を用いたフェ
ノール類の酸化的クロスカップリング反応の
開発 「有機分子触媒による未来型分子変
換」第 6 回公開シンポジウム 2016 年 1 月
23 日 大阪科学技術センター 大ホール (大
阪府 大阪市)

梶本哲也, 森本功治, 小川亮輔, 土肥寿
文, 北 泰行 Phenyl iodine
bis(trifluoroacetate) (PIFA) as an
Excellent Promoter of Thioglycosides in
Glycosylation Reaction Pacificchem 2015,
2015 年 12 月 19 日, Hawaii (USA)

森本功治, 中村 光, 土肥寿文, 北 泰行
メタルフリー酸化的カップリング反応を用
いた EDOT-Pyrrole 型 共役系化合物の分子
設計に関する研究 第 8 回有機触媒シンポジ
ウム兼「有機分子触媒による未来型分子変
換」第 5 回公開シンポジウム 沖縄県市町村
自治会館・自治会館ホール (沖縄県 沖縄
市) 2015 年 5 月 10 日

梶本哲也, 森本功治, 小川亮輔, 土肥寿
文, 北 泰行
超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤とするチオ
グリコシドを用いたグリコシル化反応の開発
日本薬学会第 135 年会 デザインクリエイ
ティブセンター神戸 (兵庫県神戸市) 2015
年 3 月 27 日

森本功治, 中村 光, 坂本一真, 土肥寿
文, 北 泰行
Oxidative C-N Coupling of Azoles with
Heteroaromatic Compounds
The 24th French-Japanese Symposium on
Medicinal and Fine Chemistry Lyon (France)
2014 年 9 月 15 日

森本功治, 中村 光, 坂本一真, 土肥寿
文, 北 泰行, 第 4 回超原子価ヨウ素化学国
際会議 2014 年 7 月 3 日, ヒルトン成田ホテ
ル (千葉県, 成田市)
N1-Selective Oxidative C-N Coupling of
Azoles with Pyrroles

森本功治, 伊藤元気, 土肥寿文, 北 泰行
「有機分子触媒による未来型分子変換」第 4
回公開シンポジウム(分子活性化 - 有機分子
触媒合同シンポジウム) 2014 年 6 月 20 日,
北海道大学学術交流会館 (北海道, 札幌市)、

有機ヨウ素反応剤を触媒的に用いる芳香族化
合物の酸化的クロスカップリング反応

森本功治, 坂本一真, 土肥寿文, 北 泰行
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) フェノール類の
酸化的クロスカップリング反応の開発と有用
物質合成への応用

森本功治, 坂本一真, 土肥寿文, 北 泰行
第 104 回有機合成シンポジウム 2013 年 11
月 6 日, 早稲田国際会議場 (東京都新宿区)
フェノール類の酸化的クロスカップリングに
よるピアリール合成

森本功治, 坂本一真, 土肥寿文, 北 泰行
9th AFMC International Medicinal Chemistry
Symposium in 2013 (AIMECS13) 2013 年 10
月 17 日 Grand hotel taipei (台湾);
Efficient Metal -Free Oxidative *para*
Cross-Coupling of Phenols

森本功治, 土肥寿文, 北 泰行日本プロセ
ス化学会 2013 サマーシンポジウム 2013 年 7
月 19 日つくば国際会議場 (茨城県つくば市)
メタルフリーな直接的ヘキサヒドロキシトリ
フェニレンの合成法の開発

森本功治, 土肥寿文, 北 泰行
14th Tetrahedron Symposium 2013 年 6 月 26
日ウイーン (オーストリア)
Oxidative Direct Synthesis of
Hexahydroxytriphenylene (HHTP)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本功治 (MORIMOTO KOJI)

立命館大学 総合科学技術研究機構 助
教

研究者番号: 10543952