

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17819

研究課題名(和文)新規アミン結合型超原子価ヨウ素を用いた直截的炭素-窒素結合形成反応

研究課題名(英文)Direct C-N Bond Formation Using I-N Bonding Hypervalent Iodine

研究代表者

森山 克彦(Moriyama, Katsuhiko)

千葉大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：00509044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、環境低負荷型分子変換反応の開発の一つとして、新規ヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素化合物の創製を行ない、これら化合物を用いた複素環化合物の直截的アミノ化反応を検討した。その結果、様々な複素環(アリール)ヨードニウムビススルホンイミドの合成に成功した。さらに、インドリル(アリール)ヨードニウムビススルホンイミドを用いたインドールのCsp2-Csp2プロモアミノ化反応、Csp2-Csp3遠隔位ヨードアミノ化反応、及び触媒的3位アミノ化反応を達成した。これらの反応を鍵とした様々なアミノインドール誘導体の合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed the design of I-N bonding hypervalent iodine compounds and the direct amination of heterocycles using these compounds as low environmental load type transformation in this work. As a result, Csp2-Csp2 bromoamination, remote Csp2-Csp3 iodoamination, and catalytic 3-amination of indole derivatives were accomplished by handling I-N bonding hypervalent iodine compounds. Furthermore, synthesis of various amino-substituted indole derivatives from products of these transformations were succeeded.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミノ化反応 複素環化合物 超原子価ヨウ素 ハロゲン化 ヨウ素

## 1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学は、金属触媒反応や不斉反応等の高度な分子変換法の確立により、飛躍的な進歩を成し遂げている。そして、これらの反応は新規物質の創製や医薬品開発において重要な役割を担うことが期待されている。最近では、重金属の代わりとなる有機化合物の設計が注目されており、超原子価ヨウ素化合物は金属代用型有機分子の一つとして幅広く利用されている。例えば、(ジアセトキシ)ベンゼン (DIB)、[(*p*-トシロキシ)(ヒドロキシ)ヨード]ベンゼン (Koser 試薬)、及び 2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) はアルコールの酸化反応、カルボニル化合物の  $\alpha$ -位炭素-酸素結合形成反応、及び電子豊富な芳香族化合物の酸化的クロスカップリング反応に用いられている。また、ジアリルヨードニウム塩、Togni 試薬、及びアルキルヨードニウム塩はカルボニル化合物の  $\alpha$ -位炭素-炭素結合形成反応による極性転換反応に有用な有機試薬として利用されている。このようにヨウ素-酸素結合型超原子価ヨウ素試薬は金属代用型試薬として、特有の分子変換法に用いられている。一方、ヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素試薬では、[*N*-(*p*-トシル)イミノ]ヨードンが知られているが、汎用性が低く共触媒として重金属を用いる必要がある。上記に示したように、多種のヨウ素-酸素結合型超原子価ヨウ素化合物が一般的に利用されているにもかかわらず、ヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素化合物を用いる重金属代用型分子変換は殆ど達成されていない。しかし、特有の反応性を持つ超原子価ヨウ素と窒素官能基を組み合わせることにより、従来では成し得なかった分子変換が可能になると期待できる。

## 2. 研究の目的

実用的なヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素化合物の合成に関する研究について、Muñiz らは DIB とビス(スルホニル)イミドから、(アセトキシ)(ビススルホニル)ヨードベンゼン(PhI(OAc)[N(SO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>]) の合成に成功し、電子豊富なアルケンへのアミノ化反応を達成した(Angew. Int. Ed., 2011, 50, 9478-9482)。この報告と同時期に、我々は超原子価ヨウ素を用いた環状イミドの Hofmann 型転位反応に成功した(Organic Letters, 2012, 14, 946-949)。しかし、メタルフリーな反応に利用できる窒素結合型超原子価ヨウ素化合物はこの化合物のみであり、また、反応性の高いアルケンにしか適用できていない。従って、種々の有機分子に適用できる重金属代用型アミノ化反応に有用な新規アミノ結合型超原子価ヨウ素化合物の開発はグリーンサステナブルケミストリーのブレイクスルーとなることが期待できる。本申請研究では、新規窒素結合型超原子価ヨウ素の開発として、アミノ結合型超原子価ヨウ素の創製及びこの試薬を利用した環境低負荷型分子変換法を行な

う。

## 3. 研究の方法

本申請研究では、新規アミノ結合型超原子価ヨウ素化合物の創製を行ない、構造解析及び安定性など、物性評価を行なう。将来的には、新規アミノ結合型超原子価ヨウ素化合物の製品化を目標とする。そして、この化合物を用いた化学選択的アミノ化反応を確立する。具体的には、複素環化合物のアミノ化反応を伴うマルチカップリング反応を検討し、この反応の反応機構を明らかにすると共に、生物活性化合物の短工程合成を達成する。本研究の準備段階として、新規アミノ複合型超原子価ヨウ素化合物の合成を検討しており、これまでに、インドリル(アリール)ヨードニウムビススルホンイミド (3) の合成に成功した(図 1)。

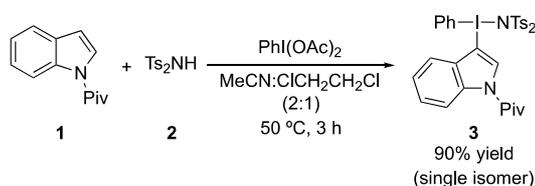


図1 インドリル(アリール)ヨードニウムイミドの位置選択的合成

(ジアセトキシ)ヨードベンゼン、ビス(トシル)イミド (2)、及び *N*-ピバロイルインドール (1) をアセトニトリル及びジクロロエタンの混合溶媒中、50 °C に加温したところ、目的のインドリル(フェニル)ヨードニウムビストシルイミド (3) が 90%収率で得られた(図 3)。3 は空气中に安定であり、単結晶 X 線構造解析により、3 の結晶構造が明らかとなった。その結果、従来の超原子価ヨウ素(III)化合物と同様に T 字構造を有しており、従来の超原子価ヨウ素化合物と同様に、金属代用型有機分子としての可能性を期待する。

## 4. 研究成果

(1) 複素環(アリール)ヨードニウムビススルホンイミドの合成

本研究では、インドリル(フェニル)ヨードニウムビストシルイミド (3)の合成(図 1)の知見を基に、インドール以外の複素環、アリール基、及びビススルホンイミド基を有する超原子価ヨウ素化合物の網羅的合成を検討した。その結果、複素環として、ピロール、インダゾール、ウラシル、チオフェン、またはキノリン誘導体を用いることができ、アリール基やビススルホンイミド基も様々な官能基を用いることにより、様々な複素環(アリール)ヨードニウムイミドを高収率で得ることに成功した(図 2)。

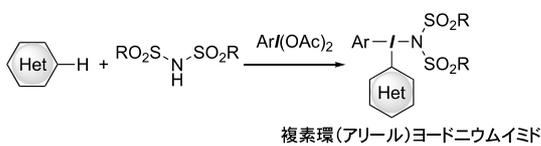


図2: 複素環(アリール)ヨードニウムイミドの合成

## (2) ヨウ素-窒素結合型複素環超原子価ヨウ素化合物を利用したインドール誘導体のハロアミノ化反応

新規ヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素化合物を用いた新規アミノ化反応に着手し、インドリル(フェニル)ヨードニウムイミドを用いた直截的炭素-窒素結合形成反応を精査した。その結果、インドリル(フェニル)ヨードニウムイミドに求電子剤である 1,3-ジプロモ-5,5-ジプロモヒダントイン (DBH) を作用させると、イミド基の 1,3-転位を伴うプロモアミノ化反応が進行し、インドール骨格にアミノ基と臭素原子が同時に置換した 2-アミノ-3-プロモインドール誘導体が高収率および位置選択的に得られた(図3)。また、この知見を活かして、インドール誘導体から(ジアセトキシ)ヨードベンゼン、ビススルホンイミド、及び DBH を作用させることにより、直截的に目的の 2-アミノ-3-プロモインドール誘導体を高収率および位置選択的に得ることができた(図3)。

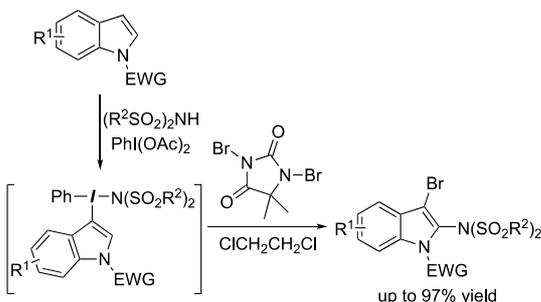


図3: インドリル(フェニル)ヨードニウムイミドを利用したインドール誘導体の C<sub>sp2</sub>-C<sub>sp2</sub>プロモアミノ化反応

一方、インドリル(フェニル)ヨードニウムイミドの形成を伴う 2-メチルインドール誘導体のハロアミノ化反応を精査した。はじめに、2-メチルインドール誘導体に(ジアセトキシ)ヨードベンゼン及びビススルホンイミドを作用させると、2-メチルインドリル(フェニル)ヨードニウムイミドが効率的に得られることがわかった(図4)。さらに、この化合物にハロゲン化剤である 1,3-ジヨード-5,5-ジプロモヒダントイン (DIH) を加えると、イミド基の 1,4-転位を伴うヨードアミノ化反応が進行し、2-メチルインドール骨格のメチル基とインドール環の 3 位がアミノ基とヨウ素原子に置換された 2-アミノメチル-3-ヨードインドール誘導体が高収率および位置選択的に得られた。また、DIH を過剰量用いることで、直截的に目的の 2-アミノメチル-3-ヨードインドール誘導体が高収率で得られた。これ

ら二つの反応条件はそれぞれ異なる反応機構で進行することを明らかにした。

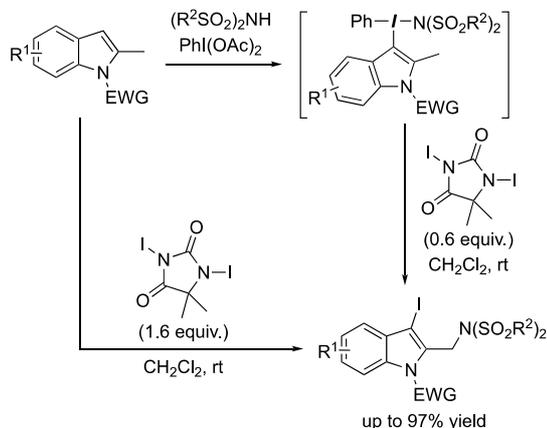


図4: インドリル(フェニル)ヨードニウムイミドを利用した2-メチルインドール誘導体の C<sub>sp2</sub>-C<sub>sp3</sub>ヨードアミノ化反応

さらに、これらの反応を鍵反応として、生物活性が期待できる新規アミノインドール誘導体の合成にも成功した(図5)。

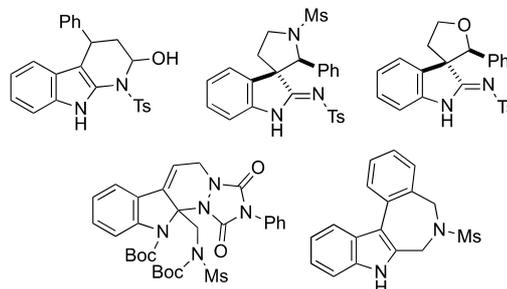
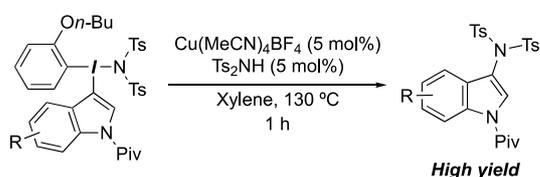


図5: ハロアミノ化反応を鍵反応として合成したアミノインドール誘導体

## (3) ヨウ素-窒素結合型複素環超原子価ヨウ素化合物を利用した触媒的炭素-窒素結合形成反応

超原子価ヨウ素化合物と遷移金属触媒を組み合わせた分子変換反応が注目を集めており、超原子価ヨウ素の酸化力により触媒の反応活性を高めることが、この分子変換を実現するための重要な要因であることが知られている。これら背景のもと、本申請研究では、インドリル(アリール)ヨードニウムイミドを用いた銅触媒を組み合わせたインドール選択的炭素-窒素結合形成反応を検討した。その結果、N-ピバロイルインドリル(2-ブトキシフェニル)ヨードニウム-ビススルホンイミドをテトラキス(アセトニトリル)銅(I)テトラフルオロボラート触媒存在下、キシレン中、加熱条件で作用させたと、反応はインドール選択的に進行し、目的の 3-アミノインドール誘導体を高収率で得た(図6)。また、本反応におけるインドール選択性は超原子価ヨウ素のフェニル基の置換基が重要であることが明らかとなった。



**3-position and indole selective C-N coupling reaction**

図6: インドリル(アリール)ヨードニウムイミドを用いた触媒の炭素-窒素結合形成反応

## 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 1 1 件)

- (1) Katsuhiko Moriyama, Recent Advances in Oxidative C–C Coupling Reaction of Amides with Carbon Nucleophiles, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **2017**, 58, 4655-4662.
- (2) Teppei Sasaki, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, Preparation of 3-Iodoquinolines from *N*-Tosyl-2-propynylamines with Diaryliodonium Triflate and *N*-Iodosuccinimide, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2017**, 82, 11727-11726, DOI:10.1021/acs.joc.7b01433.
- (3) Katsuhiko Moriyama, Tsukasa Hamada, Yu Nakamura, Hideo Togo, Catalytic dehydrogenative dual functionalization of ethers: dealkylation-oxidation-bromination accompanied by C–O bond cleavage via aerobic oxidation of bromide, *Chemical Communications*, 査読有, **2017**, 53, 6565-6568.
- (4) Kazuma Ishida, Hideo Togo, Katsuhiko Moriyama, Preparation of Heteroaromatic (Aryl)iodonium Imides as I–N Bond-Containing Hypervalent Iodine, *Chemistry-An Asian Journal*, 査読有, **2016**, 11, 3583-3588.
- (5) Katsuhiko Moriyama, Masako Kuramochi, Kozo Fujii, Tsuyoshi Morita, Hideo Togo, Nitroxyl-Radical-Catalyzed Oxidative Coupling of Amides with Silylated

Nucleophiles through *N*-Halogenation, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, **2016**, 55, 14546-14551.

- (6) Katsuhiko Moriyama, Chihiro Nishinohara, Hideo Togo, “Magnesium Lewis Acid Assisted Oxidative Bromoetherification Involving Bromine Transfer from Alkyl Bromides with Aldehydes by Umpolung of Bromide, *Chemistry - A European Journal*, 査読有, **2016**, 22, 11934-11939.
- (7) Teppei Sasaki, Kotaro Miyagi, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, Direct Preparation of 3-iodochromenes from 3-Aryl- and 3-Alkyl-2-propyn-1-ols with Diaryliodonium Salts and NIS, *Organic Letters*, 査読有, **2016**, 18, 944-947.
- (8) Katsuhiko Moriyama, Chihiro Nishinohara, Toru Sugiue, Hideo Togo, Oxidative Oxygen-Nucleophilic Bromo-Cyclization of Alkenyl Carbonyl Compounds Without Organic Wastes Using Alkali Metal Reagents in Green Solvent, *RSC Advances*, 査読有, **2015**, 5, 85872-85878.
- (9) Katsuhiko Moriyama, Toru Sugiue, Chihiro Nishinohara, Hideo Togo, Divergent Synthesis of  $\alpha,\gamma$ -Disubstituted  $\gamma$ -Butyrolactones through Diastereoselective Bromo-lactonization Using Alkali Metal Bromides: Asymmetric Total Synthesis of (+)-Dubiusamine C, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2015**, 80, 9132-9140.
- (10) Katsuhiko Moriyama, Toru Sugiue, Yuki Saito, Shoichi Katsuta, Hideo Togo, 2,6-Bis(amido)benzoic Acid with Internal Hydrogen Bond as Brønsted Acid Catalyst for Friedel–Crafts Reaction of Indoles, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, **2015**, 357, 2143-2149.
- (11) Katsuhiko Moriyama, Kazuma Ishida, Hideo Togo, Regioselective C<sub>sp2</sub>–H dual

functionalization of indoles using hypervalent iodine(III): bromo-amination *via* 1,3-migration of imides on indolyl(phenyl)iodonium imides, *Chemical Communication*, 査読有, **2015**, *51*, 2273-2276.

〔学会発表〕(計16件)

臭化物イオンの酸素酸化によるアルケニルアルコールの触媒的プロモエーテル化反応、富塚 亮彦、浜田 司、森山 克彦、日本化学会第98春季年会(2018)(2018年3月20日~23日、日本大学船橋キャンパス)

ヨウ素試薬を用いた2-メチルインドール誘導体の遠隔ヨードアミノ化反応、浜田 司、石田 一馬、東郷 秀雄、森山 克彦、日本化学会第98春季年会(2018)(2018年3月20日~23日、日本大学船橋キャンパス)

銅触媒を用いたインドリル(アリアル)ヨードニウムイミドの転位型炭素-窒素結合形成反応、渡辺 和寛、森山 克彦、日本化学会第98春季年会(2018)(2018年3月20日~23日、日本大学船橋キャンパス)

(招待講演) Amino-halogenation of Indoles as Dual Functionalization Using N-I Bonding Hypervalent Iodine Compounds, Katsuhiko Moriyama, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018 (March 07, 2018, Siem Reap, Cambodia)

(招待講演) Dual Functionalization of Indoles *via* Amino-halogenation Using N-I Bonding Hypervalent Iodine Compounds, Katsuhiko Moriyama, The 8<sup>th</sup> International Meeting on Halogen Chemistry (Inuyama Aichi, Japan, September 13, 2017)

Dual-Functionalization of Ethers *via* Aerobic Oxidation of Bromide Ion, Tsukasa Hamada, Hideo Togo, Katsuhiko Moriyama, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (September 13, 2017, Inuyama, Aichi, Japan)

臭化物イオンの酸化を利用した環状エーテルの酸素官能基化反応、浜田 司、東郷 秀雄、森山 克彦、日本化学会第97春季年会(2017)(2017年3月16日~19日、慶応義塾大学日吉キャンパス)

マグネシウムルイス酸の活性化による臭素移動型酸化的プロモエーテル化反応、森山 克彦、西ノ原 千尋、東郷 秀雄、日本化学会第97春季年会(2017)(2017年3月16日~19日、慶応義塾大学日吉キャンパス)

ニトロキシラジカル触媒を用いたハロゲン化剤活性化によるアルケンのプロモエステル化反応、倉持 昌子、森山 克彦、日本化学会第97春季年会(2017)(2017年3月16日~19日、慶応義塾大学日吉キャンパス)

Nitroxyl-Radical-Catalyzed Oxidative Coupling of Amides with Silylated

Nucleophiles through N-Halogenation, Masako Kuramochi, Hideo Togo, Katsuhiko Moriyama, 2nd Joint Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU) and Soft Molecule Activation (SMA) (December 20, 2016, Chiba University)

11 ニトロキシラジカル触媒を用いたアルケニルカルボン酸の6員環プロラクトン化反応、倉持 昌子、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第96春季年会(2016)(平成28年3月24日~3月27日、同志社大学京田辺キャンパス)

12 臭化物イオンの酸素酸化によるエーテル類の酸化的二重官能基化反応、浜田 司、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第96春季年会(2016)(平成28年3月24日~3月27日、同志社大学京田辺キャンパス)

13 Dual Functionalization of Indoles Using Imide-combined Hypervalent Iodines (III), Katsuhiko Moriyama, Joint Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU) and Soft Molecule Activation (SMA) (March 17, 2016, Chiba University)

14 (招待講演) ハロゲン化合物を利用した酸化的二重官能基化反応の開発、森山 克彦、有機合成化学協会東海支部 総合講演会(平成27年12月12日、名古屋大学)

15 (招待講演) ハロゲン化合物の酸化を基盤とする環境調和型分子変換法、森山 克彦、第9回化学系若手研究者講演会(平成27年12月11日、千葉大学)

16 ニトロキシラジカル触媒を用いたハロゲン結合活性化によるアミドとケイ素求核剤の酸化的カップリング反応、倉持 昌子、森山 克彦、東郷 秀雄、第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム(平成27年11月21日~11月22日、長岡工業高等専門学校)

〔図書〕(計1件)

“ニトロキシラジカル触媒の新展開”, 森山 克彦, 化学と工業 1月号, 査読有, p.29 (2017).

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 光学活性ピロリジン触媒及びこれを用いた方法

発明者: 森山 克彦、東郷 秀雄、杉上 徹

権利者: 千葉大学

種類: 特願

番号: 2015-234304

出願年月日: 2015年11月30日

国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://fineorgreact.chem.chiba-u.jp/>

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

森山 克彦 (MORIYAMA KATSUHIKO)

千葉大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：00509044