

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08230

研究課題名(和文)ヘテロ原子を有する芳香族化合物類の革新的なメタルフリー酸化的結合形成

研究課題名(英文) Innovative metal-free oxidative bond formation of aromatic compounds having heteroatoms

研究代表者

森本 功治 (Morimoto, Koji)

立命館大学・薬学部・助教

研究者番号：10543952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヘテロ原子を有する芳香族化合物の酸化による結合形成反応は合成化学的また生合成機能的にも、極めて重要な反応である。本研究では超原子価ヨウ素反応剤を用いた、ヘテロ原子の活性化による結合形成反応の開発を行い、新しいカップリング反応とグリコシル化反応を見出した。本手法の確立は、現在汎用されている遷移金属を用いたカップリング反応に代わる新しい手法となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物中の触媒を用いて結合させるクロスカップリング反応は、日本で生まれた化学分野の革新技術として世界からも高く評価され、その応用は多岐にわたっている。現在最も汎用されているクロスカップリング反応は、レアメタルであるパラジウムを用いた根岸カップリングや鈴木カップリングに代表される手法であるが触媒として高価なレアメタルを用い、芳香環にハロゲンやメタルを導入して官能基化を行う必要があり、そのために反応工程が長くなることが課題とされている。本手法の確立は、現在汎用とされている遷移金属を用いたクロスカップリング反応に代わるものとして期待できる。

研究成果の概要(英文)：The bond formation reaction by the oxidation of an aromatic compound having a hetero atom is an extremely important reaction in terms of synthetic chemistry and biosynthetic mechanism. In this study, we developed a bond formation reaction by activation of heteroatoms using a hypervalent iodine reagent. The establishment of this method has become a new alternative to the coupling reaction using transition metals, which is currently widely used.

研究分野：有機合成

キーワード：超原子価ヨウ素 ヘテロ原子 グリコシル化 カップリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機化合物中の二つの性質の異なる炭素と炭素を、触媒を用いて結合させるクロスカップリング反応は、日本で生まれた化学分野の革新技术として世界からも高く評価され、その応用は多岐にわたっている。クロスカップリングによる結合形成には一般的な求核置換反応などが用いられないため、これを直接可能にする遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応が汎用されている。現在最も汎用されているクロスカップリング反応は、レアメタルであるパラジウムを用いた根岸カップリングや鈴木カップリングに代表される手法であるが、最近もさらに有効なクロスカップリング反応を求めて、活発な研究開発が行われている。現在汎用されている手法は、触媒として高価なレアメタルを用い、芳香環にハロゲンやメタルを導入して官能基化を行う必要があり、そのために反応工程が長くなることが課題とされている。一方で官能基化を必要としない芳香族化合物の CH/CH 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 (Fagnou, K. et al., *Science*, **2007**, *316*, 1172.)。しかし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結合形成法の開発が望まれている。

研究代表者の研究室では、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、特に phenyliodine diacetate (PIDA) や phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) を用いるカチオンラジカルを経る新規反応を見出した。研究代表者らは、これまでにカチオンラジカルを経る反応を用いて芳香族化合物の多様な新規炭素-炭素結合形成、新規官能基化反応(求核置換反応、等)を開発すると共に、各種生物活性天然物の合成の鍵反応として利用してきた (Kita, Y. et al. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 209.)。研究代表者はヘテロ芳香族化合物に注目し、チオフェン類のヨードニウム塩が興味深い擬カチオン種としての反応性を有しており、置換チオフェン類の選択的クロスカップリング反応が進行することを見出していた (*J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1668.)。さらに本手法を、3 位置換チオフェン類の位置選択的の反応へと展開し (*Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3804.)ピロール類やインドール類において、炭素-炭素、炭素-窒素結合形成反応が収率良く進行することを報告した (*Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 382.)。また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において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や、(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14078.)フェノール類の酸化的クロスカップリング反応が効率的に進行することを見出していた (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652.)。

2. 研究の目的

芳香族ビアリアル類は、生物活性天然物や医薬品に多くみられる部分骨格であり、高度に官能基化されたビアリアル化合物の高効率的な合成法の開発は、重要な研究課題である。最近我々の研究室では、遷移金属触媒を用いないで安価な 3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いた芳香族化合物類の、酸化的ビアリアルカップリング反応を見出した。本研究では、開発したビアリアルカップリング反応の一般化と効率化を目指す。すなわち芳香族化合物のヨードニウム化合物を活用した、様々な芳香族ビアリアル類の合成ならびにオリゴマー合成や、さらにヨウ素反応剤の触媒化を検討し、有用なヘテロ原子を有する芳香族オリゴマー合成法の開発を行った。またヘテロ原子の活性化を利用したグリコシル化反応の開発を目的とし、研究を遂行した。

3. 研究の方法

本研究では、遷移金属触媒を必要としないヘテロ芳香族化合物の酸化的クロスカップリング反応の開発を行う。特に 3 価の超原子価ヨウ素種による芳香族化合物の酸化により生成するカチオン種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。この際には工夫として、すでに研究代表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。さらに芳香族化合物の結合形成反応だけでなく、得られた生成物に関して生物活性天然物の合成への展開を目指した。この際には様々な反応条件でヨウ素反応剤を活性化すると芳香族化合物のクロスカップリング反応が進行する知見を活かすことにより、ヘテロ原子を有する芳香族化合物のカップリング反応が可能になると考え研究した。

4. 研究成果

大きく 2 つの研究内容について以下の研究成果を得た。

(1) ヘテロ原子を有する芳香族化合物のカップリングの開発としてアニリン類のカップリング反応の開発を行った。Morimoto, K.; Koseki, D.; Dohi, T.; Kita, Y. Oxidative Biaryl Coupling of *N*-Aryl Anilines by Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent. *Synlett* **2017**, *28* (20), 2941–2945. Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. Metal-Free Oxidative Cross-Coupling Reaction of Aromatic Compounds Containing

Heteroatoms. *Synlett* **2017**, 28 (14), 1680–1694. さらにカップリング反応の開発としてフェノール類から誘導可能なキノンモノアセタールを用いたフェノール類のカップリング反応の開発を行った。Kamitanaka, T.; Morimoto, K.; Tsuboshima, K.; Koseki, D.; Takamuro, H.; Dohi, T.; Kita, Y. Efficient Coupling Reaction of Quinone Monoacetal with Phenols Leading to Phenol Biaryls. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55 (50), 15535–15538.

(2)超原子価ヨウ素反応剤を硫黄の活性化を用いた新規グリコシル化反応の開発を行い、以下の成果を得ている。Kajimoto, T.; Morimoto, K.; Ogawa, R.; Dohi, T.; Kita, Y. Phenylodine Bis(Trifluoroacetate) (PIFA) as an Excellent Promoter of 2-Deoxy-2-Phthalimido-1-Thioglycosides in the Presence of Triflic Acid in Glycosylation Reactions. *European J. Org. Chem.* **2015**, (10), 2138–2142. Kajimoto, T.; Morimoto, K.; Ogawa, R.; Dohi, T.; Kita, Y. Glycosylation Reaction of Thioglycosides by Using Hypervalent Iodine(III) Reagent as an Excellent Promoter. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64 (7), 838–844. Morimoto, K.; Yanase, K.; Odaka, I.; Kita, Y.; Kajimoto, T. Environmentally-Benign Glycosylation Reaction Using Odorless Thio-Glycosides and Hypervalent Iodine(III) Reagent. *Heterocycles* **2019**, 99 (1), 680. Morimoto, K.; Yanase, K.; Ikeda, T.; Uchikawa, C.; Kita, Y.; Kajimoto, T. N-Glycosylation Reaction of Thio-Glycoside Using Hypervalent Iodine(III) Reagent. *Heterocycles*, **2020**, 101, 621.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morimoto Koji, Yanase Kana, Ikeda Takumi, Uchikawa Chihiro, Kita Yasuyuki, Kajimoto Tetsuya	4. 巻 101
2. 論文標題 N-Glycosylation Reaction of Thio-Glycoside Using Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 621 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)53	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamitanaka Tohru, Morimoto Koji, Dohi Toshifumi, Kita Yasuyuki	4. 巻 30
2. 論文標題 Controlled-Coupling of Quinone Monoacetals by New Activation Methods: Regioselective Synthesis of Phenol-Derived Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611735	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morimoto Koji, Yanase Kana, Odaka Ibuki, Kita Yasuyuki, Kajimoto Tetsuya	4. 巻 99
2. 論文標題 Environmentally-Benign Glycosylation Reaction Using Odorless Thio-Glycosides and Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 680 ~ 693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)35	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Dohi Toshifumi, Ueda Shohei, Iwasaki Kosuke, Tsunoda Yusuke, Morimoto Koji, Kita Yasuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Selective carboxylation of reactive benzylic C-H bonds by a hypervalent iodine(III)/inorganic bromide oxidation system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.3762/bjoc.14.94	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kita Yasuyuki, Morimoto Koji, Kamitanaka Toru, Dohi Toshifumi	4. 巻 97
2. 論文標題 Metal-Free Oxidative Cross-Coupling of Pyrroles with Electron-Rich Arenes Using Recyclable Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 632 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)52	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Koji, Koseki Daichi, Dohi Toshifumi, Kita Yasuyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Oxidative Biaryl Coupling of N-Aryl Anilines by Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2941 ~ 2945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1590875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dohi Toshifumi, Ueda Syuhei, Hirai Akiko, Kojima Yusuke, Morimoto Koji, Kita Yasuyuki	4. 巻 95
2. 論文標題 Selective aryl radical transfers into N-heteroaromatics from diaryliodonium salts with trimethoxybenzene auxiliary	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1272-1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-16-S(S)90	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Koji, Dohi Toshifumi, Kita Yasuyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Metal-free Oxidative Cross-Coupling Reaction of Aromatic Compounds Containing Heteroatoms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1680 ~ 1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588455	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dohi Toshifumi, Koseki Daichi, Sumida Kohei, Okada Kana, Mizuno Serina, Kato Asami, Morimoto Koji, Kita Yasuyuki	4. 巻 359
2. 論文標題 Metal-Free O-Arylation of Carboxylic Acid by Active Diaryliodonium(III) Intermediates Generated in situ from Iodosoarene	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Cat	6. 最初と最後の頁 3503 ~ 3508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201700843	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 森本 功治
2. 発表標題 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のグリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第37回日本糖質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いた新規グルクロニル化反応の開発
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Morimoto
2. 発表標題 Glucuronydation Reaction using Hypervalent Iodine(III) as an Excellent Promoter
3. 学会等名 The 6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 功治
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤としたグルクロニル化反応の開発
3. 学会等名 第 11 回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本功治
2. 発表標題 ヘテロ芳香族及び関連化合物のメタルフリー酸化的結合形成反応
3. 学会等名 第3回近畿薬学シンポジウム:化学系の若い力(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Morimoto, K. Samkamoto, T. Dohi, Y. Kita
2. 発表標題 Organo-Iodine(III) Catalyzed Oxidative Cross-coupling of Phenols
3. 学会等名 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本功治
2. 発表標題 ヘテロ原子を有する芳香族化合物類の革新的なメタルフリー酸化的結合形成
3. 学会等名 産研若手合成セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本功治、小関大地、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いた N-アリアルアニリン類の酸化的カップリング反応
3. 学会等名 第 67 回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田中 徹 坪島昂平 森本功治 土肥寿文 北 泰行
2. 発表標題 キノノンモノアセタールとフェノール類のクロスカップリングを応用した縮環ベンゾフラン合成
3. 学会等名 第 47 回 複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本功治
2. 発表標題 ヘテロ原子を有する芳香族化合物類の革新的なメタルフリー酸化的結合形成
3. 学会等名 第43回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本功治
2. 発表標題 ヘテロ原子を有する芳香族化合物類の革新的なメタルフリー酸化的結合形成
3. 学会等名 近畿大学 若手セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本功治、坂本一真、高橋優介、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 有機ヨウ素触媒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
3. 学会等名 第10回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考