

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月13日現在

機関番号：36102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15430

研究課題名(和文)不均一系触媒を用いた酸素酸化反応による環境調和型分子変換法の開発

研究課題名(英文) Development of Environmentally-benign Organic Transformations via Heterogeneously Catalyzed Aerobic Oxidations

研究代表者

松本 健司 (Matsumoto, Kenji)

徳島文理大学・薬学部・講師

研究者番号：20531817

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)：環境に調和した化学プロセスを実現する上で、真に効率的な触媒反応の開発が望まれる。酸素は最も理想的な酸化剤の1つであり、副生成物として水のみが生成する酸素酸化反応は、環境調和性に優れた合成反応である。申請者は、最近、入手容易な不均一系触媒が、酸素を酸化剤とする高活性な優れた不均一系酸素酸化触媒となることを見出した。本研究では、この知見をさらに発展させ、芳香環C-H結合を触媒的に直接酸素酸化する新規不均一系触媒反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品などのファインケミカル合成では、一般に多段階を要し多くの廃棄物を排出するため、地球環境に優しい合成技術の開発が強く望まれている。抗炎症、抗菌、抗腫瘍活性など広範な生物活性を示すことから、ビアリール骨格の環境調和合成法の開発は、有機合成化学における最重要課題の一つとなっている。今回開発した反応は、ビアリール骨格をはじめとする高度に官能基化された芳香環含有ファインケミカルの新しい合成戦略として期待される。本成果は、「環境に優しいものづくりプロセス」としてグリーンサステナブル社会の実現に大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：With the increasing pressure to develop environmentally friendly and sustainable methodologies, catalytic direct C-H bond activation has captured growing attention. Molecular oxygen is essentially recognized as an ideal oxidant from the viewpoints of economic efficiency and environmental impact. Recently, we found that heterogeneous rhodium catalyst can function as an excellent catalyst for the aerobic oxidative biaryl coupling under acidic conditions. Here, a novel protocol for the aerobic direct C-H acyloxylation of arenes employing a recyclable heterogeneous rhodium catalyst, have been developed. The trifluoroacethoxylation and dichloroacethoxylation of anthracene proceeded at the 9-position with exclusive regioselectivity. Furthermore, Lewis acid-mediated Diels-Alder reaction of 9-acyloxyanthracenes with 1,4-naphthoquinones was also demonstrated to provide rapid access the bridgehead-functionalized triptycene quinones.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不均一系触媒 酸素酸化反応 酸化カップリング アシロキシ化反応 ロジウム ビアリール トリプチセン グリーンケミストリー

1. 研究開始当初の背景

有機合成は、「もの」を創り提供する観点から創薬や物質科学研究の根幹技術として重要な役割を果たしている。近年、省資源、省エネ、環境負荷軽減への社会的要請から、アトムエコノミーやグリーンケミストリーを指向した真に効率的な触媒反応の開発が望まれている。その中で不均一系触媒は、触媒の分離・精製が容易で回収・再利用も可能など反応工程のグリーンプロセス化に多くの利点を有している。しかし、均一系触媒と比べると反応性が劣るため、適応可能な合成反応は限られている。例えば、不活性 C-H 結合の活性化反応では、高価な均一系触媒に過剰量の酸化剤を組み合わせ、高温等の過酷な反応条件を必要とし、不均一系触媒による C-H 結合活性化の報告はほとんどない。そのため、均一系触媒の単なる代替としてではなく、不均一系触媒のさらなる反応性の向上、そして不均一系触媒の特性を生かした高難度分子変換法および新反応の開発が強く望まれている。

このような背景のもと、我々は、独自に見出した不均一系触媒の新規な空気酸化触媒特性を契機に、アミノ芳香環 C-H 結合を直接分子変換するビアリール骨格構築法の開発に取り組んできた。我々が研究に着手した当時、芳香族アミンのビアリールカップリング反応は、一般に反応制御が難しく触媒化が困難など著しく制限されていた。そこで、酸性条件下でアンモニウム塩に変換すれば触媒的に進行するのではないかと考えた。様々な酸溶媒を検討した結果、不均一系 Rh/C 触媒存在下トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いると空气中でホモカップリングが高収率で進行することを見出した (図 1、1 2) [Org. Lett. 2014, 4754.]. さらに異種芳香族アミン間のクロスカップリング [Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 5272.] や分子内カップリング [Adv. Synth. Catal. 2016, 3057.] を開発し、非対称ビアリールやトリフェニレンなど多彩な 共役系分子の効率的合成に成功した。以上のように、不均一系触媒の新規反応性の開拓を起点に、これまで到達困難であった分子変換を次世代グリーン触媒プロセスとして新たな活躍の場を切り拓くことに成功した。

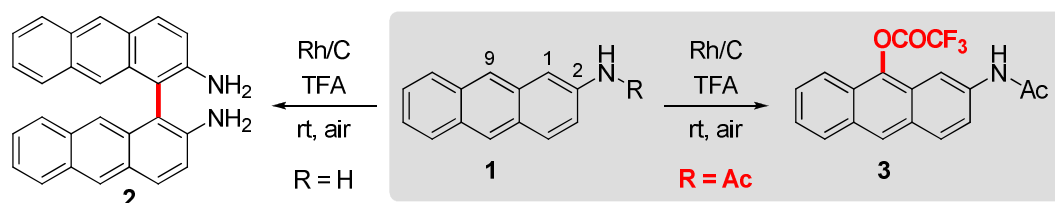


図 1 不均一系 Rh/C 触媒による触媒的芳香環酸素官能基化反応

2. 研究の目的

本研究では、現在最もチャレンジングな環境調和適合型高難度分子変換反応として、**不均一系酸素酸化による触媒的芳香環直接ヘテロ元素導入反応**の開発に取り組む。芳香環 C-H 結合を直接かつ触媒的にヘテロ元素に変換する反応は、入手容易な原料から短工程で官能基化できるため、省工程かつ原子効率の優れた合成法である。しかし**不均一系触媒による芳香環直接官能基化反応の報告はほとんどない**。そこで、上記のビアリールカップリング反応において、アセトアミド体 1 (R = Ac) を Rh/C 触媒反応に付したところ、9 位炭素上で直接トリフルオロアセトキシ化反応が進行すること (1 3) を見出した。本反応は空气中室温という温和な条件下で触媒的に進行した点で特徴的な反応である。本酸素酸化反応の確立を目的に、最適条件の精査、基質適応性の解明、そして分子内反応への応用について明らかにすべく本研究に着手した。

3. 研究の方法

本研究では、環境調和適合型高難度分子変換反応の開発を目的に、不均一系酸素酸化による触媒的芳香環直接ヘテロ元素導入反応を検討する。まず、様々な不均一系触媒や共溶媒を探索し、最適条件を精査する。次に、本反応の一般性を明らかにし、分子内酸素官能基化反応へと展開し、本不均一系酸素酸化を一般的合成法として確立することを目指す。

4. 研究成果

(1) 不均一系触媒を用いた芳香環 C-H 結合の触媒的アシロキシ化反応の開発

基質として 2-アセトアミドアントラセン 1 (R = Ac) を用いて、室温、酸素雰囲気下で様々な不均一系金属触媒を検討した。その結果、5% Rh/C 触媒を用いた時に最も円滑に進行し、良好な収率で 9-トリフルオロアセトキシ体が得られることが分かった。ピバルアミドや種々置換した 2-ベンズアミド体のトリフルオロアセトキシ化反応も進行した。2-アミド体だけでなく、

無置換アントラセンや2位に *tert*-Bu, Cl, Br 基を有するアントラセンの反応も進行したことから本反応は高い一般性を有することが分かった。さらに、溶媒にトリクロロ酢酸やジクロロ酢酸を用いると、各々アシロキシ化反応が進行することも明らかにした。また、本酸化反応に使用する5% Rh/C 触媒は、少なくとも8回の回収・再利用が可能であったことから、不均一系触媒として実用的な特性も確認することができた。アントラセンの酸化は通常9,10-アントラキノンまで変換されるため、直接的な酸素官能基化反応は容易でない。過剰量の重金属酸化剤や超原子価ヨウ素試薬を用いる従来法と比べて、本反応は空气中室温という温和な条件下で触媒的に進行する点で特徴的な反応である。

(2) 橋頭位官能基化トリプチセンキノンの簡便合成法の開発

トリプチセンは、バレレン骨格に3つのベンゼン環が縮環した化合物で、対称性の高い剛直な構造を有することから近年材料化学や超分子化学分野で注目を集めている。その中でもトリプチセンキノンは、生物活性やイプチセン合成の前駆体として有用性が高い機能性分子である。トリプチセンやトリプチセンキノンは、アントラセンとベンザインまたはベンゾキノンのDiels-Alder (DA) 反応により合成できるが、入手容易なアントラセン前駆体が制限され、また合成に多工程を要するなど課題が山積している。そこで、上述のアシロキシ化反応の合成的有用性を示すことを目的に、キノン類との環化付加反応による官能基化トリプチセンの合成について検討した。基質として9-ジクロロアセトキシアントラセンを用いて1,4-ナフトキノンのDiels-Alder 反応を検討した。加熱条件ではほとんど進行しなかったが、ルイス酸として塩化鉄を用いるとDiels-Alder 反応が円滑に進行し、環化付加体を高収率で得られることを見出した。塩化鉄以外に、塩化アルミニウムやスカンジウムトリフラートをを用いても高収率で環化付加体が得られた。また様々な置換1,4-ベンゾキノンの反応も進行した。次に、環化付加体の脱水素酸化反応により、橋頭位にアシロキシ基を有するトリプチセンキノンへと変換した(図2)。本反応は、様々な基質にも適応可能であり、官能基化トリプチセンの簡便合成法として期待できる。

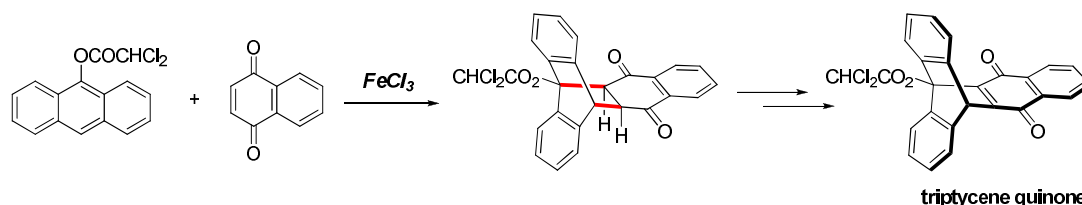


図2 9-アシロキシ化アントラセンと1,4-ナフトキノンのDiels-Alder 反応

(3) 不均一系酸素酸化触媒による分子内アシロキシ化反応の開発

次に、不均一系触媒による分子内アシロキシ化反応について検討した。これまでの知見に基づき反応条件を精査したところ、不均一系白金触媒と有機酸を組み合わせる時に、2-ナフチル安息香酸の酸化的ラクトン化反応が円滑に進行することを見出した。様々な置換した安息香酸誘導体のアシロキシ化反応も円滑に進行した。また反応機構を解明するため、ラジカル補足剤を添加すると環化反応は著しく阻害され、アルゴン雰囲気下では反応速度が大きく低下した。このことより、芳香環が一電子酸化され、生成したラジカルカチオンにカルボン酸が求核置換する反応機構で進行すると考えられる。本反応は、ベンゾクマリン類の簡便合成法として期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13件)

Matsumoto, K.; Nakano, R.; Hirokane, T.; Yoshida, M., Synthesis of Bridgehead-Functionalized Triptycene Quinones via Lewis Acid-Promoted Diels-Alder Reactions of 9-Acyloxyanthracenes, *Tetrahedron Letters* 60, 975-978 (2019). 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.03.001

Hirokane, T.; Kawakami, A.; **Matsumoto, K.**; Yoshida, M., Diastereoselective synthesis of 5-iodoalkenyl-2-oxazolines by electrophilic cyclization of allenyl amides, *HETEROCYCLES* 99 accepted (2019). 査読有
DOI: 10.3987/COM-18-S(F)19.

松本健司, 芳香環C-H結合の直接変換を指向した不均一系触媒反応の開発, *Yakugaku-Zasshi* 138, 1353-1361 (2018). 査読有
DOI: 10.1248/yakushi.18-00137

Fujita, S.; Nishikawa, K.; Iwata, T.; Tomiyama, T.; Ikenaga, H.; **Matsumoto, K.**; Shindo, M., Asymmetric Total Synthesis of (-)-Stemonamine and its Stereochemical Stability, *Chemistry A European Journal* 24, 1539-1543 (2018). 査読有

DOI: 10.1002/chem.201706057.

Fujita, S.; Suyama, M.; **Matsumoto, K.**; Yamamoto, A.; Yamamoto, T.; Hiroshima, Y.; Iwata, T.; Kano, A.; Shinohara, Y.; Shindo, M., Synthesis and evaluation of simplified functionalized BKA analogs, *Tetrahedron* 74, 962-969 (2018). 査読有

DOI: 10.1016/j.tet.2018.01.018

Tanaka, Y.; Murata-Hirai, K.; Iwasaki, M.; **Matsumoto, K.**; Hayashi, K.; Kumagai, A.; Nada, M.; Wang, H.; Kobayashi, H.; Kamitakahara, H.; Okamura, H.; Sugie, T.; Minato, N.; Toi, M.; Morita, C. T., Expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using a bisphosphonate prodrug, *Cancer Science* 109, 587-599 (2018). 査読有

DOI: 10.1111/cas.13491.

Matsumoto, K.; Mizushima, N.; Yoshida, M.; Shindo, M., Stereocontrolled Synthesis of Multisubstituted 1,3-dienes via an Allene-Claisen Rearrangement, *Synlett* 28, 2340-2344 (2017). 査読有

DOI: 10.1055/s-0036-1590970

Matsumoto, K.; Tachikawa, S.; Hashimoto, N.; Nakano, R.; Yoshida, M.; Shindo, M., Aerobic C-H oxidation of arenes using a recyclable, heterogeneous rhodium catalyst, *The Journal of Organic Chemistry* 82, 4305-4316 (2017). 査読有

Fujimoto, S.; **Matsumoto, K.**; Iwata, T.; Shindo, M., Aerobic Oxidative Homocoupling Reaction of Anilides Using Heterogeneous Metal Catalysts, *Tetrahedron Letters* 58, 973-976 (2017). 査読有

DOI: 10.1021/acs.joc.7b00300

Umezumi, S.; Gabriel dos Passos Gomes; Yoshinaga, T.; Sakae, M.; **Matsumoto, K.**; Iwata, T.; Alabugin, I.; Shindo, M., Regioselective One-pot Synthesis of Triptycenes via Triple-Cycloadditions of Arynes to Ynolates, *Angewandte Chemie, International Edition* 56, 1298-1302 (2017). 査読有

DOI: 10.1002/anie.201609111

Jeong, H.-J.; **Matsumoto, K.**; Itayama, S.; Kodama, K.; Abe, R.; Dong, J.; Shindo, M.; Ueda, H. Construction of dye-stapled Quenchbody by photochemical crosslinking to antibody nucleotide-binding site, *Chemical Communications* 53, 10200-10203 (2017). 査読有

DOI: 10.1039/C7CC03043F

Tanaka, Y.; Iwasaki, M.; Murata-Hirai, K.; **Matsumoto, K.**; Hayashi, K.; Okamura, H.; Sugie, T.; Minato, N.; Morita, C. T.; Toi, M., Anti-Tumor Activity and Immunotherapeutic Potential of a Bisphosphonate Prodrug, *Scientific Reports* 7, Article number: 5987 (2017). 査読有

DOI: 10.1038/s41598-017-05553-0

Okazaki, H.; Takeda, S.; Ishii, H.; Takemoto, Y.; Fujita, S.; Suyama, M.; **Matsumoto, K.**; Shindo, M.; Aramaki, H., A novel bongkreikic acid analog-mediated modulation of the size of lipid droplets: evidence for the appearance of smaller adipocytes, *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 40, 1192-1198 (2017). 査読有

DOI: 10.1248/bpb.b16-00915

[図書] (計 1 件)

Shindo, M., **Matsumoto, K.**, Metal Catalyzed Synthetic Reactions via Aerobic Oxidation as a Key Step, *New Horizon of Process Chemistry by Scalable Reactions and Technologies* (Eds.: K. Tomioka, T. Shioiri, H. Sajiki) Springer, 11-27 (2017). 査読有

[学会発表] (計 22 件)

岩田隆幸、藤田聡、富山泰至、**松本健司**、新藤充、ステモナルカロイドの不斉全合成とその異性化解析、第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、市民会館シアーズホーム夢ホール、熊本、2018 年 11 月

松本健司、藤本茂伸、堂籠健斗、廣兼司、新藤充、吉田昌裕、酸素酸化反応による触媒的ピアリアル骨格構築法の開発、第 60 回天然有機化合物討論会、久留米シティープラザ、福岡、2018 年 9 月

廣兼司、川上綾香、水口智貴、和田文恵、難波康祐、**松本健司**、吉田昌裕、プロパルギルアジリジンの 1,5-水素移動を鍵とする置換ピロリンとオキサゾリジンの立体選択的合成、第 48 回複素環化学討論会、長崎ブリックホール、長崎、2018 年 9 月

松本健司、橋本紀子、廣兼司、吉田昌裕、酸素を酸化剤に用いた触媒的分子内 C-H ラクトン化反応の開発、日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム、タワーホール船堀、東京、2018 年 7 月

松本健司、武田哲、廣兼司、吉田昌裕、不均一系パラジウム触媒を用いた異種アニリン間での酸化的クロスカップリング反応の開発、日本薬学会第 138 回年会、金沢市、2018 年 3 月

松本健司、橋本紀子、廣兼司、吉田昌裕、酸素を共酸化剤として用いる触媒的 C-H ラクトン化反応の開発、日本薬学会第 138 年会、金沢市、2018 年 3 月

松本健司、中野李菜、廣兼司、吉田昌裕、アシロキシ化アントラセンの Diels-Alder 反応による官能基化トリプチセン類の合成、日本薬学会第 138 年会、金沢市、2018 年 3 月

湊信也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕、有機塩基を用いたプロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成、日本薬学会第 138 年会、金沢市、2018 年 3 月

森俊也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕、パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギルエステルの連続的環化反応によるジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン骨格の構築、日本薬学会第 138 年会、金沢市、2018 年 3 月

松本健司、興相彰太、藤本茂伸、新藤充、吉田昌裕、酸素酸化反応による触媒的ピアリールホモカップリング反応の開発、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、富山国際会議場、富山市、2017 年 11 月

吉田昌裕、古田絵莉香、柴田弥希、向江早彩、松本健司、廣兼司、難波康祐、パラジウム触媒を用いたアリルジエステルと 4-ヒドロキシ-2-ピロンの環化反応、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、富山国際会議場、富山市、2017 年 11 月

松本健司、不均一系触媒を用いた酸化的分子変換法の開発、第 56 回日本薬学会中国四国支部学術大会 奨励賞受賞講演、徳島大学、徳島市、2017 年 10 月（招待講演）

藤田聡、富山泰至、岩田隆幸、松本健司、新藤充、ステモナルカロイドの不斉全合成とその異性化解析、第 47 回複素環化学討論会、高知県立県民文化ホール、高知、2017 年 10 月

松本健司、橋本紀子、飯山晃生、廣兼司、吉田昌裕、酸素を共酸化剤として用いる触媒的芳香環酸素官能基化反応の開発、第 56 回日本薬学会中四国支部学術大会、徳島大学、徳島市、2017 年 10 月

松本健司、武田哲、廣兼司、吉田昌裕、不均一系触媒を用いる触媒的アニリン - アニリンクロスカップリング反応の開発、第 56 回日本薬学会中四国支部学術大会、徳島大学、徳島市、2017 年 10 月

湊信也、廣兼司、松本健司、吉田昌裕、プロパルギルエーテルの不斉異性化反応による光学活性アレンの合成、第 56 回日本薬学会中四国支部学術大会、徳島大学、徳島市、2017 年 10 月

川上綾香、廣兼司、松本健司、吉田昌裕、アレニルイミンの求電子環化反応による 3-ヨードジヒドロピロールの合成法の開発、第 56 回日本薬学会中四国支部学術大会、徳島大学、徳島市、2017 年 10 月

藤田聡、富山泰至、岩田隆幸、松本健司、新藤充、(-)-Stemonamine の全合成およびその光学的安定性、第 59 回天然物有機化合物討論会、わくわくホリデーホール、札幌市、2017 年 9 月

松本健司、橋本紀子、中野李菜、太刀川祥平、新藤充、吉田昌裕、固定化金属触媒による酸素酸化反応の開発、日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム、大阪国際交流センター、2017 年 8 月

松本健司、不均一系触媒を利用した酸化的分子変換法の開発と応用、第 8 回徳島文理大学薬学部 学術講演会、徳島文理大学、徳島市、2017 年 7 月（招待講演）

⑲ 孫 軍、岩田隆幸、松本健司、牧川早希、児玉梢、狩野有宏、和佐野直也、藤井義晴、新藤 充、植物の根に対する重力屈性阻害作用を示すシス桂皮酸誘導体の構造活性相関研究および蛍光標識体の合成、第 54 回化学関連支部合同九州大会、北九州国際会議場、2017 年 7 月

⑳ 松本健司、興相彰太、酒井健太郎、新藤充、吉田昌裕、不均一系ロジウム触媒を用いた酸化的ピアリールカップリング反応の開発、第 111 回有機合成シンポジウム、岡山大学、2017 年 6 月

〔その他〕

ホームページ等

徳島文理大学薬学部 薬化学講座

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab01/index.htm>

6. 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。