

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05469

研究課題名(和文) ハロゲンの酸化を駆使した革新的官能基化反応による含酸素ヘテロ環化合物の合成と応用

研究課題名(英文) Synthesis and Application of Oxygen-containing Heterocycles through Functionalization by Oxidation of Halide

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、超原子価ヨウ素を用いた極性転換型官能基化反応による含酸素ヘテロ環化合物の合成、及びハロゲン化物イオンの酸化を利用した官能基化反応による含酸素ヘテロ環化合物の合成を検討した。では、超原子価ヨウ素の創製及び酸化的官能基化反応に重点を置き、ではハロゲンの性質を巧みに利用したハロゲン移動型連続反応や炭素-水素結合活性化による直截的官能基化反応を中心に検討した。この2つの課題を成し遂げることで環境調和を指向した含酸素ヘテロ環化合物の合成を確立することができた。さらに、これらの生成物を基盤とした光学活性ポリエーテル化合物を創製し、新規不斉触媒としての評価を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物合成や医薬品合成を含む含酸素ヘテロ環化合物の合成は、多くの研究者が、独自の手法を用いて幅広く行っている。しかし、そのほとんどが、糖のようにすでに立体選択的に官能基が導入された化合物を用いる合成や複数の遷移金属を利用した合成法であり、本研究の成果により、環境調和型の手法を利用した含酸素ヘテロ環化合物の直截的官能基導入反応や官能基の導入を伴うヘテロ環構築反応等の高度な官能基化を駆使したユニークな官能基置換含酸素ヘテロ環化合物の合成を開拓することができた。また、ポリエーテル化合物の創製研究が展開できたことにより、低分子型イオノフォアを指向した機能性含酸素化合物の創製が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we developed (1) synthesis of oxygen-containing heterocycles by the umpolung functionalization using hypervalent iodine compounds, and (2) synthesis of oxygen-containing heterocycles by oxidative functionalization via oxidation of halides to establish the organic synthesis of oxygen-containing heterocycles in harmony with the environment. We focused on a design of hypervalent iodine compound (III) and the oxidative transformation of that in the section 1, and the direct functionalization via halogen transfer and the activation of C-H bond using the property of halogen in the section 2. Furthermore, we designed the optically active polyether based on the oxygen-containing heterocycles, and evaluated the polyether as a novel chiral catalyst for the enantioselective transformation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ハロゲン 酸化反応 含酸素ヘテロ環 官能基化反応 超原子価ヨウ素 グリーンケミストリー ポリエーテル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

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合成など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、これらの反応は有機材料や医薬品開発において重要な役割を担っている。最近では、次世代に繋がる有機合成化学の一つとして機能性有機分子化合物の創製研究が必要不可欠となっている。特に、含酸素ヘテロ環化合物は多岐にわたる機能性分子として優れた骨格であり、シンプルな含酸素ヘテロ環化合物の合成法は確立されている。しかし、複数の官能基を持つ複雑な含酸素ヘテロ環化合物の効率的な合成法は挑戦的な課題である。一方、現代社会において、グリーンケミカルプロセス（環境調和型合成プロセス）は、実用的合成法の確立の一環として注目を集めている。例えば、有機合成において、希少金属の利用、試薬のコスト、毒性及び安全性が考慮された反応開発は重要な研究課題である。海洋国家である日本において、入手容易なハロゲンを駆使した有機反応の開発は、日本の特徴を活かした有機合成化学を世界に発信することができる重要な課題である。特に、臭素やヨウ素は重金属の性質に類似していることから、重金属代用型反応試材として利用することができる。また、これら元素は必須元素として、人類の生存のために重要な役割を持っており、特に、負電荷を有するハロゲンの酸化は生体内の生合成に関わる重要なプロセスとして知られている。そこで、申請者は、天然資源の直接的な利用及び生体反応模倣型反応を志向した分子変換反応として、ハロゲンの酸化を基盤とした革新的官能基化反応による新規含酸素ヘテロ環化合物の開発に着目した。

2. 研究の目的

本申請研究では、ハロゲンの酸化を基盤とする革新的官能基化反応による含酸素ヘテロ環化合物の効率的な合成法を確立し、得られた含酸素ヘテロ環化合物を利用した機能性物質の創製研究を展開する。一般的に、シンプルな直截的官能基化反応としては、重金属を用いる方法が知られているが、本法のような二重官能基化反応や連続的分子変換反応のような高度な分子変換反応は未開拓である。本研究で鍵となるハロゲンの酸化は、反応系中で高活性な正電荷を有するハロゲンを形成し、ハロゲン原子が潜在的に有する複数の性質を柔軟に引き出すことができる。このハロゲンの高活性かつ柔軟な性質を駆使することにより、異なる複数の反応を同時に促進する挑戦的な分子変換の実現を目指す。このような、重金属を用いない精密な分子変換反応は、ハロゲンの酸化にしかできない有機反応であり、本研究ではこの斬新な分子変換反応の触媒反応を確立する。また、本研究は生合成模倣型有機合成手法として位置付けられる重要な課題である。

3. 研究の方法

本申請研究を実現するために、ハロゲンの特徴を最大限活用すべく、ヨウ素及び臭素を用いた反応開発をそれぞれ遂行した。即ち、(1)超原子価ヨウ素を用いた極性転換型官能基化反応、及び(2)ハロゲン化物イオンの酸化を利用した官能基化反応を遂行することにより、高度に官能基化された含酸素ヘテロ環化合物の合成を確立した。そして、本手法で合成した含酸素ヘテロ環化合物から、(3)新規人工イオノフォアを指向したポリエーテル化合物の創製を行ない、従来よりも優れた含酸素機能性物質の創製を目指した。

4. 研究成果

(1) 超原子価ヨウ素を用いた極性転換型官能基化反応

超原子価ヨウ素を利用した極性転換型官能基化反応として、三価超原子価ヨウ素化合物を利用した2-メチルインドール誘導体の遠隔位ヨードエステル化反応を検討した。具体的には、2-メチルイン

ドール誘導体と(ビストリクロロアセトキシ)ヨードアレーンを作用させ、反応系中でインドリルヨードニウムトリクロロアセテートを形成させた後、ヨウ素化剤である*N,N*-ジヨードヒダントイン(DIH)や*N*-ヨードスクシンイミド(NIS)と反応させると、目的の2-トリクロロアセトキシメチル-3-ヨードインドール誘導体が高収率で得られた。

一方、超原子価ヨウ素化合物を用いたアリール転位による含酸素ヘテロ環化合物の合成を検

討した。*N*-シンナミル-(4-メトキシベンジル)スルホンアミドを用いて、[ヒドロキシ(トシロキシ)ヨード]ベンゼン(Koser試薬)と作用させたところ、アリール基が転位した1,3-テトラヒドロオキサジン誘導体が高収率で得られた。また、この生成物を単結晶X線構造解析により、立体構造を明らかにしたことで、反応機構を考察することができた。さらに、この反応で得られた生成物の誘導化を検討し、様々なジアリール誘導体を合成することに成功した。

(2) ハロゲン化物イオンの酸化を利用した官能基化反応

臭素の酸化を利用した官能基化反応として、光学活性アルケニルアルコールの酸化的プロモエーテル化に成功した。光学活性ルテニウム触媒を用いたアルケニルケトンの官能基選択的不斉還元により得られた光学活性アルケニルケトンを基質とし、臭化水素酸及び触媒量の亜硝酸ナトリウムを酸素雰囲気化で反応させたところ、目的の2-ブロモメチル-5-置換テトラヒドロフランが高収率及び*trans*選択的に得られた。本反応機構においても、亜硝酸触媒が酸素酸化により硝酸イオンを形成し、これが臭化物イオンを酸化して進行していると考えられる。本反応は、有機廃棄物を全く出さない環境調和型分子変換法である。また、生成物である*trans*-2-ブロモメチル-5-置換テトラヒドロフランを種々の求核剤を反応させることで、ヘテロ原子置換テトラヒドロフランの合成に成功した。酸化的プロモエーテル化による光学活性置換テトラヒドロフランの合成は殆ど行われておらず、本研究は新しい含酸素ヘテロ環化合物の合成である。

次に、臭化物イオンの酸化による炭素-窒素結合切断反応による酸素導入反応を検討した。2位置換環状アミンを基質として、臭化水素酸及びオキシソとニトロメタン中で反応させると、酸化的炭素-窒素結合切断反応が進行し、アルキルアミノケトン誘導体を高収率で得た。さらにこの生成物をヨウ化テトラブチルアンモニウム及び*tert*-ブチルヒドロペルオキシドと作用させることで、分子内アミノ化反応が進行し、目的の2-アシルアゼチジン誘導体を効率的に得る事ができた。この結果により、環状アミンの形式的環縮小反応を達成した。また、この生成物から様々なアゼチジン誘導体の合成にも成功した。

さらに、臭化物イオンの酸化による新規含酸素ヘテロ環化合物の合成を目的とし、脱芳香族化を伴う炭素-炭素結合形成反応による含酸素ヘテロ環化合物の合成を達成した。具体的に、*N*-シンナミル-(4-メトキシベンジル)スルホンアミドを臭化カリウム及び酸化剤であるオキシソとアセトニトリル及び水の混合溶媒中で反応させると、反応は円滑に進行し、目的の*trans*-アザスピロジエノンが高収率及び高ジアステレオ選択的に得ることができた。この反応は、アミド誘導体以外にもエーテル誘導体でも適用可能であることがわかった。本反応は、生理活性化合物の合成に有用なジエノンを有するスピロ骨格の効率的な構築法である。

また、ハロゲン化物イオンの酸化利用したプロモエーテル化反応では、アルデヒド及び3-ヒドロキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドを用いたWittig反応を行ない、ブテノール誘導体を形成した後、引き続き、酸化剤であるOxoneを添加することで、酸化的臭素移動型プロモエーテル化反応が進行し、目的の2-置換-3-ブロモテトラヒドロフラン誘導体を良好な収率で得ることに成功した。

(3) 新規人工イオノフォアを指向したポリエーテル化合物の創製

上記の項目で合成した光学活性2-ブロモメチル-5-アリールテトラヒドロフラン誘導体を用いた光学活性ポリエーテル化合物の合成を検討した。具体的には、(R)-ピナフトール、2,6-ジヒドロキシピリジン、第二級アミン、第四級アンモニウム塩を有する様々な光学活性ポリエーテル化合物を合成することができた。さらに、これら光学活性ポリエーテル化合物の有用性を評価

するために、不斉有機触媒としての機能性を評価した。その結果、第二級アミンを有する光学活性ポリエーテルを用いたシクロヘキサノン及び β -ニトロスチレンの不斉Michael反応がエナンチオ選択的に進行することを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8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 Katsuhiko Moriyama, Masako Kuramochi, Seiji Tsuzuki, Kozo Fujii, Takeshi Morita	4. 巻 23
2. 論文標題 Nitroxyl Catalysts for Six-Membered Ring Bromolactonization and Intermolecular Bromoesterification of Alkenes with Carboxylic Acids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 268-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c3546	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 Katsuhiko Moriyama	4. 巻 14
2. 論文標題 Recent Advances in Retained and Dehydrogenative Dual Functionalization Chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2077-2090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100048	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 Yuna Nishiguchi, Katsuhiko Moriyama	4. 巻 363
2. 論文標題 Aniline-type Hypervalent Iodine(III) for Intramolecular Cyclization via C-H Bond Abstraction of Hydrocarbons Containing N- and O-Nucleophiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3354-3358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202100316	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 Yukari Oka, Seiji Tsuzuki, Katsuhiko Moriyama	4. 巻 57
2. 論文標題 Chiral Anthranilic Pyrrolidine as Custom-made Amine Catalyst for Enantioselective Michael Reaction of Nitroalkenes with Carbonyl Compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11457-11460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC04453B	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 Shirota Hideaki, Moriyama Katsuhiko	4. 巻 124
2. 論文標題 Low-Frequency Vibrational Motions of Polystyrene in Carbon Tetrachloride: Comparison with Model Monomer and Dependence on Concentration and Molecular Weight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 2006 ~ 2016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.9b10672	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 Watanabe Kazuhiro, Moriyama Katsuhiko	4. 巻 85
2. 論文標題 C-H Sulfonylation via 1,3-Rearrangement of Sulfonyl Group in N-Protected 3-Bis-sulfonimidoindole Derivatives Using Fluorine Reagent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5683 ~ 5690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b03498	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 Nishiguchi Yuna, Tomizuka Akihiko, Moriyama Katsuhiko	4. 巻 362
2. 論文標題 Formal Ring Contraction of Cyclic N Sulfonamides via C-N Bond Cleavage and Amination by Oxidation of Halides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 5518 ~ 5523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202001034	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 Akihiko Tomizuka, Katsuhiko Moriyama	4. 巻 361
2. 論文標題 Bromoetherification of Alkenyl Alcohols by Aerobic Oxidation of Bromide: Asymmetric Synthesis of 2-Bromomethyl 5-Substituted Tetrahydrofurans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1447-1452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201801557	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 Kazuhiro Watanabe, Katsuhiko Moriyama	4. 巻 24
2. 論文標題 Cu-Catalyzed Oxidative 3-Amination of Indoles via Formation of Indolyl(aryl)iodonium Imides Using o-Substituted (Diacetoxyiodo)arene as a High-Performance Hypervalent Iodine Compound	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24061147	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西口 由菜、森山 克彦
2. 発表標題 アニリン型超原子価ヨウ素(III)化合物を用いたC-H結合活性化による分子内環化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 紫、森山 克彦
2. 発表標題 キラルアミノメチルピロリジン触媒を用いた、 α -不飽和イミノインドール誘導体の[4+2]環化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 紫、森山 克彦
2. 発表標題 カスタムメイド型光学活性ピロリジリアントラニル酸触媒を用いるニトロアルケンのエナンチオ選択的Michael反応
3. 学会等名 第81回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡 紫、森山 克彦
2. 発表標題 カスタムメイドな光学活性ピロリジリアントラニル酸触媒を用いた α -ニトロスチレン類のエナンチオ選択的Michael反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口 由菜、森山 克彦
2. 発表標題 アニリン型超原子価ヨウ素(III)化合物を用いたスルホンアミドのHofmann-Löffler-Freytag反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺 和寛、森山 克彦
2. 発表標題 (ジアセトキシオード)-2-置換ベンゼンを用いたインドール誘導体の3位選択的アミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森山 克彦、渡辺 和寛、浜田 司
2. 発表標題 亜硝酸触媒を用いた臭素の二重活性化による置換テトラヒドロピランの酸化的環縮小反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 和寛、森山 克彦
2. 発表標題 オルトアルコキシ置換（ジアセトキシヨード）アレーンを用いたインドール誘導体のアミノ化反応を鍵とする位置選択的二重官能基化
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 光学活性ピロリジン誘導体またはその酸性塩、光学活性 -カルボリン誘導体、およびそれらの製造方法	発明者 森山克彦、岡紫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願：2021-132965	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 光学活性2-置換-5-プロモメチルテトラヒドロフラン誘導体及びその製造方法	発明者 森山克彦、冨塚亮彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願：2019-025092	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関