

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05520

研究課題名(和文) 超原子価ヨウ素反応剤のヘテロ原子の活性化を利用した新規メタルフリー結合形成の開発

研究課題名(英文) Novel Bond Formation Reactions of Aromatic Compounds Using Heteroatom Activation

研究代表者

森本 功治 (Morimoto, Koji)

立命館大学・薬学部・講師

研究者番号：10543952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：今回C-N結合形成反応としてフェノチアジン類とのカップリング反応に成功した。さらにチオグリコシドをカルボン酸由来の超原子価ヨウ素反応剤と反応させることで、アシルO-グリコシル化合物の合成に成功した。これらのアシルO-グリコシル化合物はチオグリコシドアクセプターと反応して二糖を生成し、この方法を繰り返すことにより簡便な操作で三糖や四糖を合成することができることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的に酸化的手法はハロゲン化やメタル化といった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、副産物の少ない手法である。しかし官能基変換を必要としない方法は概して選択的が低いことが問題である。今回開発した手法は、重金属酸化剤よりも緩和な酸化能を有する3価の超原子価ヨウ素反応剤を用いるため、環境調和型の結合形成反応としてより優れた手法である。

研究成果の概要(英文)：In organic chemistry, cross-coupling reactions are important for the formation of various bonds such as carbon-carbon and carbon-nitrogen bonds, and are indispensable for the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, and organic materials. In this study, we succeeded in the coupling reaction with phenothiazines as a C-N bond forming reaction. Furthermore, by reacting thioglycosides with hypervalent iodine reactants derived from carboxylic acids, we succeeded in synthesizing acyl-O-glycosyl compounds. These acyl-O-glycosyl compounds reacted with thioglycoside acceptors to form disaccharides, and the method was repeated to synthesize trisaccharides and tetrasaccharides by a simple procedure.

研究分野：有機化学

キーワード：超原子価ヨウ素 アミノ化 グリコシル化

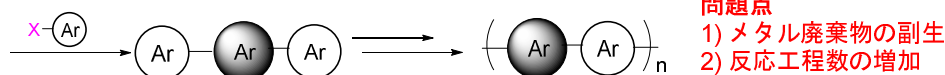
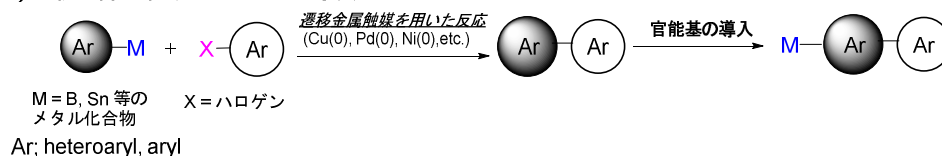
1. 研究開始当初の背景

有機化合物中の二つの性質の異なる炭素と炭素もしくはヘテロ原子を、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。しかし現在汎用されている根岸カップリングや鈴木カップリングに代表とされる結合形成反応は、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。また酸化的手法を用いた手法の場合、目的とする生成物の他にクロスカップリングの場合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ある。そのため効率的な新しいクロスカップリング反応を開発し、それを駆使して自在に結合をつなぎ芳香族化合物を修飾する方法が開発できれば、有機合成、医薬化学、材料科学の分野において非常に重要手法になると考える。本研究では新しいクロスカップリングの手法として、電子共役系分子を高効率かつ自在に合成できる手法の開発を提案する。また芳香族化合物だけでなく、効率的なグリコシル化反応を連続して用いるオリゴ糖の合成法の開発も行う。以下、概要を記載する。

先にも述べたように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、パラジウムやニッケル等の遷移金属触媒を用いる有機金属反応剤と有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応が、有機合成において現在汎用とされている。オリゴチオフェン等の有機 EL や有機半導体等の重要な有機材料である 電子共役系化合物を合成する際には、このクロスカップリング反応を繰り返し行い、電子共役系を伸張させる必要がある。しかし従来法では、クロスカップリング反応と得られたカップリング体のハロゲン化やメタル化を繰り返し行う必要があるため、合成に多工程が必要である(図1a)。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い(図1b)。

クロスカップリング

a) 遷移金属触媒を用いた段階的な手法



b) 酸化のカップリングを用いた直接的な手法

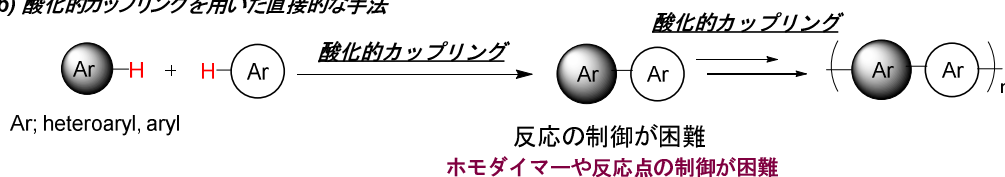


図1

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。代表者らは、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。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.)。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

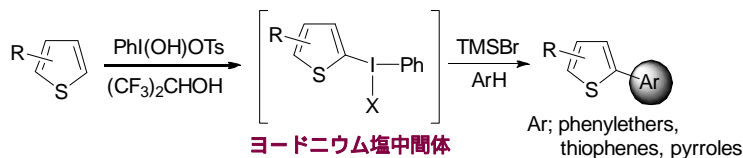


図2

メタルフリーでのクロスカップリング反応

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る (図2 *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 1668.)。さら本手法を、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ている (*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

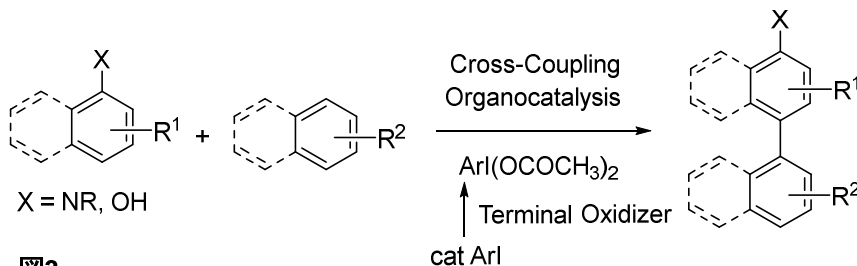


図3

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の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る (図3 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 3652.)。

一方で糖鎖合成純粋なオリゴ糖の合成は有機合成において重要である。しかしこのオリゴ糖の合成にはオリゴアレーンの合成と同様にグリコシル化反応を連続して用いれば合成可能だが、水酸基を位置選択的に保護し、グリコシド結合を立体選択的に配置するには、合成化学の分野で多くの問題があるのが現状である。したがって、より簡便かつより迅速にオリゴ糖を合成できる

新しい合成法は、非常に有機合成において重要である。代表者らは硫黄原子の超原子価ヨウ素反応剤による活性化を用いた新規 O-グ

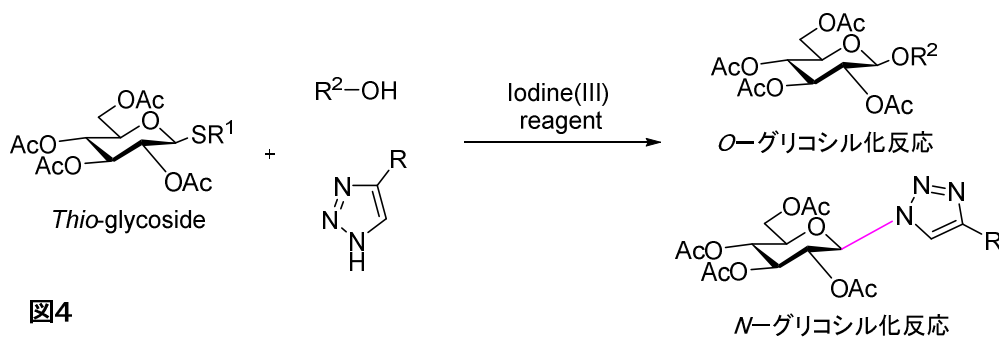


図4

リコシル化反応、最近では N-グリコシル化反応の開発にも成功している (図4)。

2. 研究の目的

今回代表者は、(1) 芳香族化合物のヘテロ官能基化反応並びに (2) グリコシル化反応の開発と有用化合物の合成への展開を研究した。

(1) 芳香族化合物のヘテロ官能基化反応

芳香族化合物のアミノ化反応は、芳香族アミン類のユニークな生理活性や有用性により、有機合成化学の重要な反応として広く研究されている。超原子価ヨウ素反応剤を用いた芳香族化合物の CH/NH クロスカップリングによる、酸化芳香族アミノ化反応の開発を行う。本研究では芳香族化合物と超原子価ヨウ素反応剤から生成する一電子酸化による反応中間体、並びにフェノール類やアニリン類の窒素原子の活性化を起点とした二電子酸化による反応中間体、クロスカップリング反応におけるアミノ化反応を検討する (図5)。準備段階として芳香族化合物のヘテロ官能基化反応としては、最近見出したフェノチアジン類とのカップリングだけでなく、単純なアミン類のカップリング反応も進行することが分かってきている。さらにフェノール類とトリアゾールのカップリングが進行することを確認している。本検討においてヨウ素反応剤の適切な

デザインを現在行っており、ヨウ素反応剤に置換基を導入すること、また環状のヨウ素反応剤を用いる

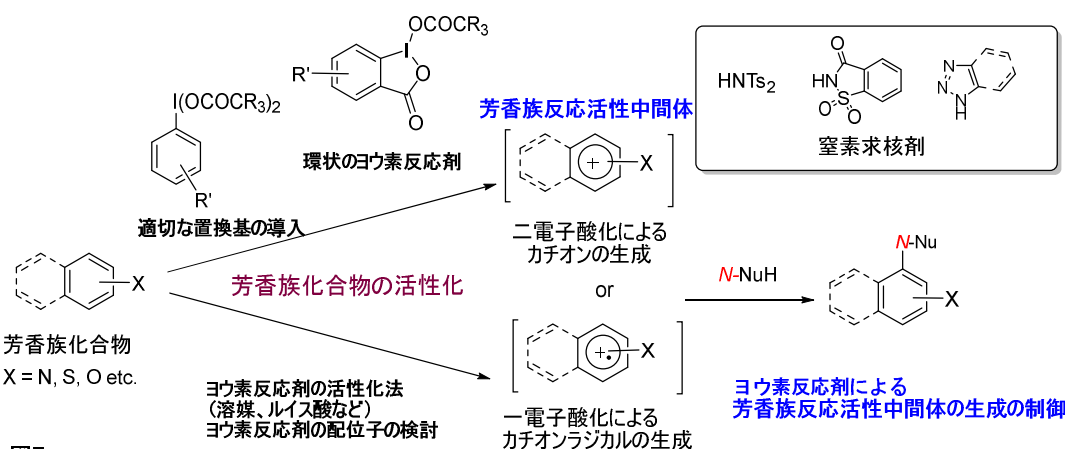


図5

ことで、一電子酸化と二電子酸化を制御できることが分かりつつある。本検討によるヘテロ官能基化としてまずヨウ素反応剤のデザインによる芳香族化合物の酸化から生成する反応中間体の制御と、幅広いアミノ化反応を達成したい。

(2) グリコシル化反応の開発と有用化合物の合成への展開

C-グリコシドは O-グリコシドと異なり、アノマー位が加水分解等の代謝分解を受けにくいいため、配糖体や糖鎖を認識する酵素や蛋白質を標的とした医薬品の開発において重要である。多彩なりガンドを有する超原子価ヨウ素反応剤やジアリールヨードニウム塩を用いる C-グリコシル化反応を検討する。更に様々な炭素求核剤との反応も検討し、新しい C-グリコシル化反応を確立する。このように超原子価ヨウ素反応剤の特性を活かすことで、炭素、酸素、窒素 - グリコシル化反応を目的とした。

3. 研究の方法

代表者がこれまで得た知見を元に、まず直接的アリール化法である**酸化的クロスカップリング法**を活用し、**芳香族化合物のヘテロ官能基化を行った**。また本研究を達成するためにヨウ素反応剤を分子レベルで設計・操作することで一電子酸化であるラジカル反応と、二電子酸化反応を意図的に制御することで、反応の開発を行った。次にグリコシル化反応を検討した。一般的なオリゴ糖鎖の合成では、グリコシル化により得られた糖のアノマー位の保護基を除去し、脱離基を導入して糖供与体とした後、次の糖受容体とグリコシル化反応を行う。このような工程を繰り返すことによって、糖鎖を伸長するが、反応操作が非常に煩雑となる。さらに最近見出している超原子価ヨウ素反応剤を用いた硫黄原子の活性化によるグリコシル化反応の開発に成功している。本反応では超原子価ヨウ素反応剤をチオグリコシドの硫黄原子を活性化し、効率的に反応が進行している。このように代表者はヘテロ原子を有する芳香族化合物や糖類の酸化を行うことで新しい結合形成反応に展開することで結合形成反応の開発を行った。

4. 研究成果

(1) Metal-Free Synthesis of Acyl Glycosides and Application to Oligosaccharide Synthesis, *Org Lett.*, 24, 9028-9032 (2022)

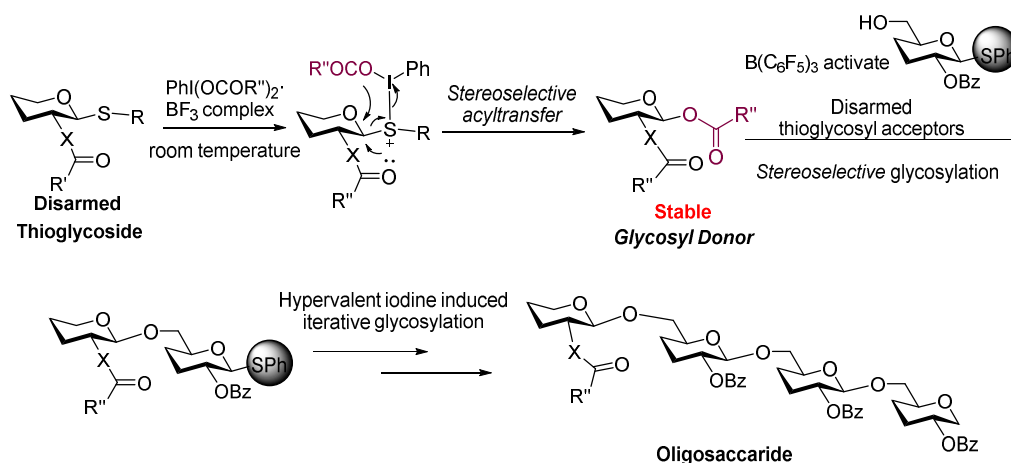
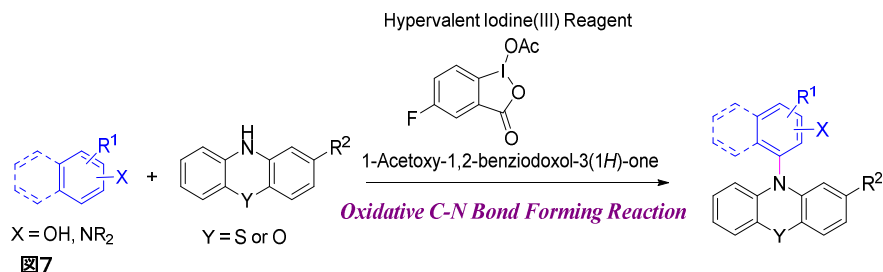


図6

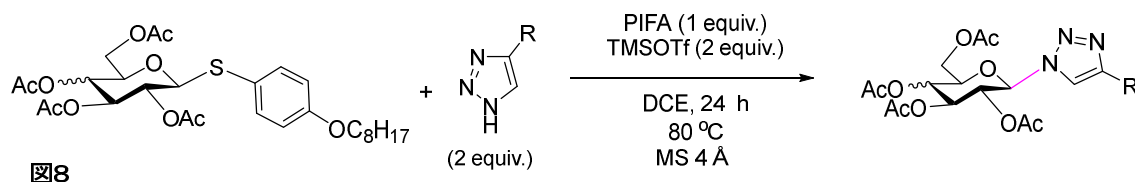
オリゴ糖は多くの生物学的プロセスに関与している。最適なアノマー選択性と位置選択性を達成することは依然として困難である。代表者は、チオグリコシドをカルボン酸由来の超原子価ヨウ素反応剤で酸化的にグリコシル化し、C-O結合を形成する方法を見出した。チオグリコシドと種々の超原子価ヨウ素カルボン酸塩を反応させると、アシル O-グリコシル化合物が得られた。これらのアシル O-グリコシル化合物はチオグリコシドアクセプターと反応して二糖を生成し、この方法を繰り返すことにより簡便な操作で三糖や四糖を合成することができることを明らかにした(図6)。一般に2種類のチオグリコシドのチオエーテル部位を選択的に酸化することで活性化し、グリコシル化を行うことは困難である。本問題点の解決に代表者はまず本手法ではアシル O-グリコシル化合物を合成した。そのアシル O-グリコシル化合物を反応中間体として用いることでチオエーテル部位を損なうことなく連続で反応を行うことができ、簡便な操作でのオリゴ糖合成が可能となった。

(2) Cyclic Hypervalent Iodine-Induced Oxidative Phenol and Aniline Couplings with Phenothiazines, *Org Lett.*, 24, 6088-6092 (2022)



C-H/N-H 結合の官能基化による分子間直接アリール C-N カップリングは有用な合成プロセスである。本研究では、環状構造を有する超原子価ヨウ素反応剤を用いて、フェノールおよびアニリンとフェノチアジンの金属を用いないクロス脱水素のカップリングを達成した。電子の豊富なフェノールやアニリンを用いることができ、中程度から高収率で *N*-アリールフェノチアジンを得ることができた。アニリンのアミノ化は 20°C で効率的に進行したが、これはこれまで報告されていない現象である。本研究での問題点は、電子豊富な芳香族化合物のホモカップリング体の副生であった。本問題点の解決に代表者はまず超原子価ヨウ素反応剤を検討し、環状構造のヨウ素反応剤を用いることで、フェノールの酸素原子が選択的にヨウ素反応剤と反応し、ラジカルを生成することなく反応することでクロスカップリング反応が可能になることを見出した。またヨウ素反応剤の置換基として電子求引基を導入することで、ヨウ素反応剤が活性化し芳香族化合物が酸化されることなく、クロスカップリング反応が効率的に進行するように最適化した (図 7)。

(3) *N*-Glycosylation of Thio-Glycoside Derived from Odorless Thiols Using Hypervalent Iodine(III) Reagent *Heterocycles* 103(2) 809-814 (2021)



無臭チオールから誘導したチオグリコシドを糖供与体として用いた場合、同程度の収率で *N*-グリコシル化が進行することを見出した。

種々のアゾール類との *N*-グリコシル化を $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (phenyliodine bis(trifluoroacetate)、PIFA) / TMSOTf 及び MS4 存在下において基質の汎用性を検討した。その結果、トリアゾール誘導体だけでなく様々なアゾール誘導体を糖供与体として用いた場合でも *N*-グリコシル化が進行することを見出した (図 8)。

その他、グリコシル化反応について総説を執筆した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 1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, Kajimoto Tetsuya, Kita Yasuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Metal-Free Synthesis of Acyl Glycosides and Application to Oligosaccharide Synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9028 ~ 9032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c03661	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, Toda Kentaro, Takeuchi Hitoshi, Dohi Toshifumi, Kita Yasuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Cyclic Hypervalent Iodine-Induced Oxidative Phenol and Aniline Couplings with Phenothiazines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6088 ~ 6092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c02470	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 Takashina Shiori, Takahashi Miki, Morimoto Koji, Inoue Koichi	4. 巻 70
2. 論文標題 LC-MS/MS Assay for the Measurement of Cannabidiol Profiling in CBD Oil from Japanese Market and Application for Convertible Tetrahydrocannabinol in Acetic Acid Condition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 169 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00901	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 Takahashi Miki, Morimoto Koji, Nishizaki Yuzo, Masumoto Naoko, Sugimoto Naoki, Sato Kyoko, Inoue Koichi	4. 巻 70
2. 論文標題 Study on the Synthesis of Methylated Reference and Their Application in the Quantity of Curcuminoids Using Single Reference Liquid Chromatography Based on Relative Molar Sensitivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00621	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, Kita Yasuyuki, Kajimoto Tetsuya	4. 巻 2021
2. 論文標題 Hypervalent iodine reagents as activators in glycosylation reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arkivoc	6. 最初と最後の頁 164 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24820/ark.5550190.p011.630	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, Kamitanaka Tohru, Kajimoto Tetsuya	4. 巻 103
2. 論文標題 N-Glycosylation of Thio-glycoside Derived from Odorless Thiols Using Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 809 ~ 816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)47	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 Koji Morimoto, Kana Yanase, Tohru Kamitanaka, and Tetsuya Kajimoto	4. 巻 103
2. 論文標題 N-Glycosylation of Thio-glycoside Derived from Odorless Thiols Using Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 807-814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)47	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 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 柳瀬 加奈、森本 功治、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いたアシルグリコシドの合成と糖供与体としての利用
3. 学会等名 日本薬学会 第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森本 功治、柳瀬 伽奈、金光 沙奈、戸田 健太郎、竹内 仁志、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 ヘテロ原子を有する芳香族化合物のメタルフリー酸化的アミノ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 柳瀬 伽奈、森本 功治、梶本 哲也、北 泰行
2. 発表標題 メタルフリーなアシルグリコシドの合成とオリゴ糖鎖合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森本功治、柳瀬伽奈、戸田健太郎、竹内仁志、土肥寿文、北泰行
2. 発表標題 環状超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノチアジンとフェノールおよびアニリン類の酸化的C-Nカップリング
3. 学会等名 日本プロセス化学会2022サマーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本功治
2. 発表標題 ヘテロ原子の活性化を用いた結合形成の反応の開発と触媒化
3. 学会等名 有機合成シンポジウム - 触媒化学の若い力 - (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Morimoto Koji, Yanase Kana, Yasusyuki KIKta, Kajimoto Tetsuya
2. 発表標題 N-glycosylation reaction of thio-glycoside using hypervalent iodine(III) reagent
3. 学会等名 Pacificchem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本 功治
2. 発表標題 有機ヨウ素反応剤を触媒とするヘテロ原子を有する化合物類の酸化的結合形成反応の開発
3. 学会等名 第13回 有機触媒シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本 功治 ^{1,2} , 柳瀬 伽奈 ¹ , 松原 浩平 ¹ , 北 泰行 ² , 梶本 哲也
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤を用いた無臭チオールから誘導したチオグリコシドのN-グリコシル化反応
3. 学会等名 日本薬学会141年会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------