

令和 6 年 4 月 26 日現在

機関番号：13201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20709

研究課題名（和文）ビスマスによる脱水素型クロスカップリング反応の開発とその応用研究

研究課題名（英文）The development of bismuth-catalyzed dehydrogenative cross coupling and its application

研究代表者

笠間 建吾（Kasama, Kengo）

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・助教

研究者番号：40963236

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：極めて安全で安価な元素である典型金属ビスマス(Bi)は、毒性の高い遷移金属にとってかわる新たな元素であり、それを触媒とした反応開発が近年注目されている。これまでBiは、酸化還元触媒としての機能はほとんど知られていないことから、本研究ではBiを触媒とする脱水素型クロスカップリング（CDC）反応の開発に取り組んだ。その結果、ビスマストリフラート 酸素条件により3-ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトールのCDC反応の開発に成功した。本反応は、多様な基質にも適用できることを明らかにし、全21種、最大94%収率で目的のカップリング生成物を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで酸化還元機能はほとんど知られていない典型金属ビスマス（Bi）を酸化還元触媒として利用できることを示し、ビスマス化学の発展に貢献した。さらに、今回開発したビスマス触媒反応は、入手容易なBiを用いて、安全で効率よくピアリアル化合物ライブラリを拡充できることから、新たなケミカルスペースを提供することで創薬化学の発展への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：Bismuth (Bi), a typical metal, is known as a safe and inexpensive element that can replace highly toxic transition metals. The development of Bi-catalyzed reactions has recently attracted attention. Since Bi has little known function as a redox catalyst, in this study, we have developed the dehydrogenative cross-coupling (CDC) reactions using Bi as a catalyst. As a result, the CDC reaction of 3-hydroxycarbazole and 2-naphthol was successfully developed under bismuth triflate-oxygen conditions. The reaction was found to be applicable to a wide variety of substrates, and 21 desired coupling products were obtained in up to 94% yield.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ビスマス ピアリアル クロスカップリング 酸化反応 脱水素型カップリング

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

典型金属ビスマス (Bi) は、毒性の高い遷移金属に比べて、医薬品に含まれるほど極めて安全かつ安価な元素である。これまで主に三価の「ルイス酸触媒」として研究されてきた Bi は、最近、様々な酸化数を持つ Bi 化合物が報告されてきた。しかしながら、Bi の「酸化還元触媒」としての利用は極めて少なく、まだまだ未開拓の分野である (図1)。

近年、酸化カップリング反応が注目されており、特に、創薬における新たなケミカルスペースを拡充できるビアリールカップリング反応が求められている。ビアリールカップリング反応の中でも、炭素-水素 (C-H) 結合から、形式的に水素 (H₂) が脱離し、新たな炭素-炭素 (C-C) 結合をつくる脱水素型カップリング反応は理想的な反応である。さらに、異なる相手と化学・位置選択的に反応させる脱水素型クロスカップリング (CDC) 反応は、得られるビアリール化合物の多様性を大きく広げることができるため重要であるが、その達成は化学および位置選択性の問題から非常に困難である。

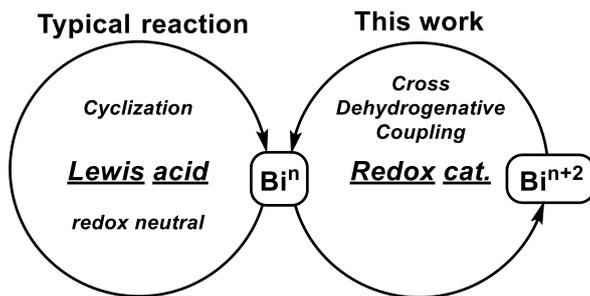
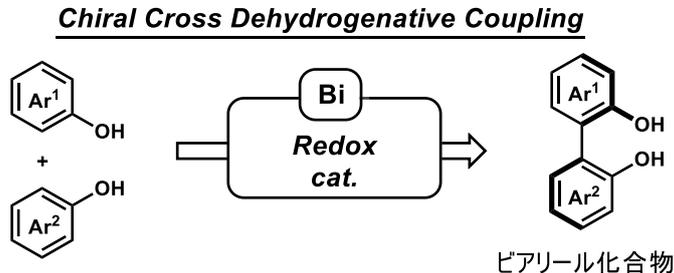


図1. ビスマス(Bi)触媒反応

2. 研究の目的

本研究では、生体に優しい Bi を酸化還元触媒とする CDC 反応の開発を目的とする。ビスマスのもつ酸化還元触媒としてのポテンシャルを明らかにし、さらに、ビスマスを中心とした不斉反応へ展開して、ビスマスによる CDC 反応の開発を行う (図2)。



3. 研究の方法

(1) ビスマス触媒 CDC 反応の実現可能性の検証

以前我々は遷移金属触媒条件にて3-ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトールを基質に CDC 反応が進行することを報告した^{1,2}。そこで、これらの基質を用いて、強力な酸化剤として知られている五価ビスマスによる脱水素型クロスカップリング反応を検討し、本反応の実現可能性を検証した。

(2) ビスマス触媒反応の触媒化と最適化

(1)で得られた結果を基に、3-ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトールを基質に様々なビスマス化合物および、三価ビスマスを五価へと酸化するための共酸化剤を検討した。また、溶媒や温度などの詳細も検討した。

(3) 基質適用範囲の検討

上記の検討で得られた最適条件をもちいて、酸化を受ける基質の3-ヒドロキシカルバゾール類と求核種となる2-ナフトール類について基質検討を行った。

(4) 不斉反応への展開と反応機構の解明

不斉リガンドを添加して、本反応の不斉化を検討した。また、反応機構解明のためいくつか検討を行った。

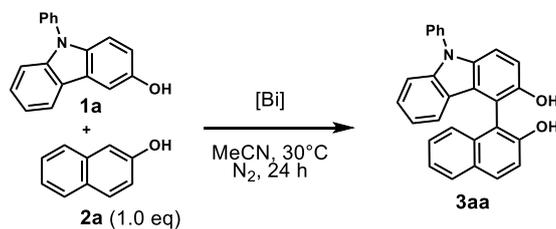
4. 研究成果

(1) ビスマス触媒 CDC 反応の実現可能性の検証

初めに、*N*-Ph-3-ヒドロキシカルバゾール **1a** と 2-ナフトール **2a** を基質に、化学量論量の五

価ビスマスを用いて検討した (Table 1)。三酸化ビスマスナトリウムやジ塩化トリフェニルビスマス、ジ酢酸トリフェニルビスマスを用いたところほとんど反応は進行しなかった (entries 1-3)。一方、炭酸トリフェニルビスマスを窒素雰囲気下 30 度で反応させたところクロスカップリング反応は進行し、目的の生成物 **3aa** が得られることを見出した (entry 4)。以上の結果から、反応系中で五価ビスマスを生成することができれば、本反応の触媒化が可能になると考えた。

Table 1

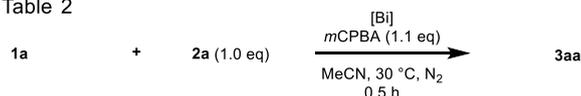


entry	[Bi] (mol%)	Yield of 3aa ^b
1	NaBiO ₃ (100)	trace
2	Ph ₃ BiCl ₂ (100)	n.d.
3	Ph ₃ Bi(OAc) ₂ (100)	n.d.
4	Ph ₃ Bi(CO ₃) ₂ (100)	24%

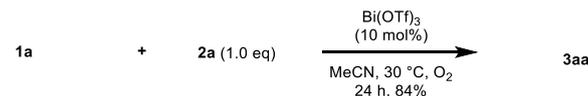
(2) ビスマス触媒反応の触媒化と最適化

続いて、ビスマスを酸化できることが知られている *m*CPBA を用いて³、各種ビスマス化合物の検討を行った (Table 2)。トリフェニルビスマスや BiBr₃ などではほとんど反応は進行しなかった (entries 1-4)。一方、ビスマストリフラートを触媒とした entry 5 では、非常に高い収率で反応が進行し、目的の **3aa** を 71% の NMR 収率で与えることが判明した。次に、共酸化剤の検討を行ったところ、五価ビスマスへと酸化できる三酸化ホウ素ナトリウム⁴では全く反応は進行しなかった。驚くべきことに、酸素を共酸化剤として用いたところ、84%と非常に高い収率で目的のクロスカップリング反応が進行することが判明した (Scheme 1)。反応溶媒はアセトニトリルもしくは酢酸エチルが最適であった。また、温度を上げると反応速度は向上するものの、生成物の分解速度も同時に速くなり、結果として収率は低下した。以上の結果から、本反応の最適条件を、触媒としてビスマストリフラートを用い、アセトニトリル中、酸素雰囲気下 30°C に決定した。

Table 2



entry	[Bi]	¹ H NMR yield
1	BiPh ₃ (10 mol%)	7%
2	BiBr ₃ (10 mol%)	< 5%
3	4BiNO ₃ (OH) ₂ ·BiO(OH) (2 mol%)	n.d.
4	Bismuth citrate (10 mol%)	n.d.
5	Bi(OTf) ₃ (10 mol%)	71%

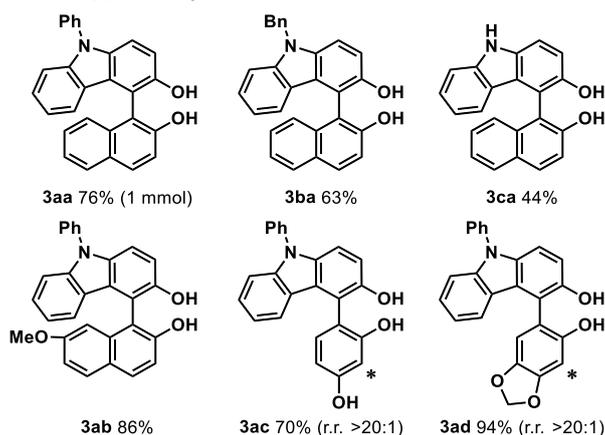


Scheme 1

(3) 基質適用範囲の検討

上記で得られた最適条件を用いて基質適用を範囲した。種々の 3-ヒドロキシカルバゾール類 **1** と求核種 **2** とを 1:1 のモル比で用いて、本反応のスケールアップと基質適用範囲を検討した (Scheme 2)。**3aa** は 1 mmol スケールにおいても 76%と良好な収率で合成可能であった。続いて、3-ヒドロキシカルバゾール **1** の窒素原子上の置換基を検討したところ、脱保護できる Bn 基でも中程度の収率で反応は進行し、目的化合物 **3ba** を与えた。無保護のカルバゾールの場合はずかしく収率の低下がみられたものの **3ca** を与えた。次に、種々の求核種 **2** を検討した。7 位にメトキシ基を有する 2-ナフトールの場合も反応は良好に進行し、**3ab** を 86%収率で与えた。さら

に、酸化されやすい基質であるセサモールやレゾルシノールにも適用可能であった。高い化学および位置選択性にて反応は進行し、70%収率で **3ac**、94%収率で **3ad** をそれぞれ与えた。この他、過酸化存在下では適用困難なアリル基などの基質にも適用できることを示し、全21種、最大94%収率で本反応の進行を確認した。



Scheme 2 基質適用範囲 (抜粋)

(4) 不斉反応への展開と反応機構の解明

不斉リガンドを添加して本反応の不斉化を試みた。単座配位子から多座配位子を種々検討したものの、ほとんど不斉は発現しなかった。唯一、オキサゾリン骨格を有する不斉リガンドを用いた場合に<5%ee 程度の反応性を示したものの、再現性に難があった。以上の結果より、本反応のリガンド添加による不斉反応への展開は困難であると判断した。

本反応は、窒素雰囲気下やインドールを基質とした場合には全く反応が進行しないことから、ビスマストリフラートが Lewis 酸としてのみはたらく反応機構である可能性は低い。また、TEMPO のようなラジカル補足剤を添加すると反応効率が低下することは判明しているが、反応機構の詳細は未だ明らかにすることができておらず、今後の課題である。

参考文献

- (1) Kasama, K.; Kanomata, K.; Hinami, Y.; Mizuno, K.; Uetake, Y.; Amaya, T.; Sako, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.; Akai, S. Chemo- and Regioselective Cross-Dehydrogenative Coupling Reaction of 3-Hydroxycarbazoles with Arenols Catalyzed by a Mesoporous Silica-Supported Oxovanadium. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 35342–35350.
- (2) Kasama, K.; Hinami, Y.; Mizuno, K.; Horino, S.; Nishio, T.; Yuki, C.; Kanomata, K.; Moustafa, G. A. I.; Gröger, H.; Akai, S. Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of C1-Symmetric Heterocyclic Biaryls. *Chem. Pharm. Bull.* **2022**, *70*, 391–399.
- (3) Gagnon, A.; Dansereau, J.; Le Roch, A. Organobismuth Reagents: Synthesis, Properties and Applications in Organic Synthesis. *Synth.* **2017**, *49*, 1707–1745.
- (4) Tanbouza, N.; Caron, L.; Khoshoei, A.; Ollevier, T. Catalytic Bismuth(V)-Mediated Oxidation of Hydrazones into Diazo Compounds. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2675–2678.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Kasama Kengo, Koike Yuta, Dai Haoyang, Yakura Takayuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Bismuth(III)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of 3-Hydroxycarbazoles with Arenols under an Oxygen Atmosphere	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6501 ~ 6505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.3c02211	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 笠間建吾、小池悠太、矢倉隆之
2. 発表標題 ビスマス酸化触媒とする3-ヒドロキシカルバゾール類と芳香族化合物とのクロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023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
---------	---------