

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月12日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23750114

研究課題名（和文） 鉄反応剤によるラジカル種の触媒的発生方法の開発と精密有機合成への応用

研究課題名（英文） The development of the catalytic generation of radical species with iron reagents and its synthetic applications

研究代表者

米山 公啓 (KOMEYAMA KIMIHIRO)

広島大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：80432681

研究成果の概要（和文）：鉄反応剤を用いた，フェノール類から芳香族ラジカル種の簡便発生方法を活用したフェノールの直接カルコゲン化反応を達成した。また，鉄反応剤と酸化剤の組み合わせを活用することで，芳香族ボロン酸から芳香族ラジカルの効率発生方法を発見し，これを用いたキノンやヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応を見出した。

研究成果の概要（英文）：We found that iron reagents like FeCl_3 was effective mediator in the direct calcogenation of phenols, in which a diverse set of calcogenated phenol derivatives were obtained in regioselective manner. In addition, we have also developed that the iron/oxidant system was greatly effective for the generation of aryl radicals from the reaction with aryl boronic acids. The protocol was applied to the direct arylation of quinones and heteroarenes, giving rise to regio- and chemo-selective arylated products in good yields.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：有機合成化学，有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：鉄，ラジカル，カップリング，ビアリール，ヘテロ芳香族化合物，カルコゲン，フェノール，芳香族ボロン酸

1. 研究開始当初の背景

地球上に豊富に存在する鉄反応剤を活用した有機合成反応の開発は地球環境の保全する意味で，有機合成化学上極めて重要である。一方で，鉄反応剤ならでは反応開発研究はごく一部の研究者によって実施されているのみであり，鉄触媒の新規利用方法の創出を模索するためにも，新たな領域において，鉄反応剤の利用方法の開発研究が必要不可

欠であると考えた。その背景の中，鉄反応剤にとって温故知新であるラジカルの種の発生方法の開発研究を手掛かりに，鉄反応剤により誘発される新たな合成反応の開発研究に着手することにした。特に，有機ラジカル種の中でも，芳香族ラジカル種の効率的発生方法の創出とそれを用いた新たなビアリール化合物合成方法の開発研究を行うことにした。アルキルラジカル等は比較多くの研究

によりその発生方法が確立されているが、芳香族ラジカルの発生方法はあまり多くない。効率的な芳香族ラジカルの発生方法の開発研究は、ビアリアル化合物等の医薬品および機能性材料として有用性の高い π -共役系化合物の迅速合成に応用出来る有機合成化学上極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、鉄反応剤の特異な酸化還元能を活用し、有機ラジカル種の簡便発生方法を開発し、これらを用いた新規な有機合成反応を開発することである。

3. 研究の方法

以下に示す研究テーマに基づき、研究目的の達成を目指した。

(1) 鉄触媒とフェノールから形成する芳香族ラジカル種のトラップ剤との反応探索。

(2) 鉄反応剤により促進する芳香族ボロン酸からの芳香族ラジカル種の簡便発生方法の創出研究

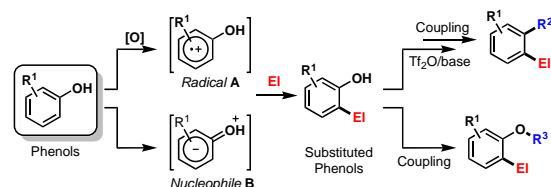
(3) (2) により形成する芳香族ラジカル種のビアリアル合成法に応用したラジカル型カップリング反応の創出研究

4. 研究成果

(1) 鉄反応剤を活用したフェノール類の直接的カルコゲン化反応の開拓

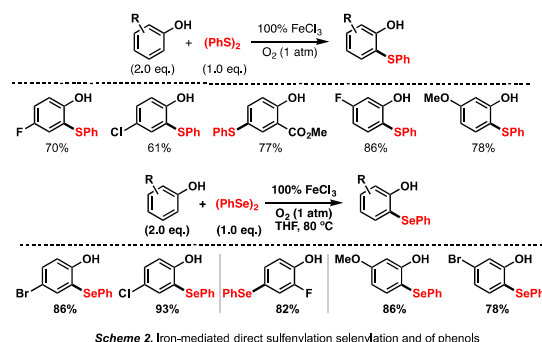
ジアリアルスルフィド (ArSAr) やジアリアルセレニド (ArSeAr) は、抗ガン性や抗酸化作用を有する生理活性化学上極めて有用な分子骨格である。これらの分子は、Pd や Cu 触媒を用いた ArX と ArSH または ArSeH とのクロスカップリング反応により合成できるが、希少金属種の使用と脱離塩の副生を伴うデメリットを有している。他方で、電子豊富な芳香族化合物とジスルフィドあるいはジセレニドとのフリーデルクラフト型求核置換反応によりジアリアルスルフィドあるいはジアリアルセレニド分子がそれぞれ生成することが知られている。しかし、これらの反応は求核性の極めて高いインドール類に反応例が限定されている。一方、フェノール類はラジカル的あるいは求核的な置換反応作用を合わせ持つ化学種である。さらに、同

分子はヒドロキシル基を偽ハロゲン官能基に変換後、クロスカップリング反応により多置換芳香族化合物への誘導、または、ヒドロキシル基の直接的な炭素-酸素結合形成反応により、ジアリアルエーテル類の合成が可能な有機合成化学上魅力的な出発基質である (スキーム 1)。



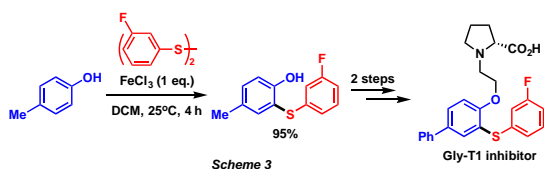
Scheme 1. Properties of phenols in organic synthesis

そこで本研究項目では、フェノール類と (ArS)₂ あるいは (ArSe)₂ による直接的アリールスルフィニル化あるいはセレニル化反応の開発研究を実施した。種々の反応条件を探索した結果、酸素雰囲気下で量論量の塩化鉄を用いることで多様なフェノール類に対応したスルフィニル化またはセレニル化反応が進行することを発見した (スキーム 2)。



Scheme 2. Iron-mediated direct sulfenylation selenylation and of phenols

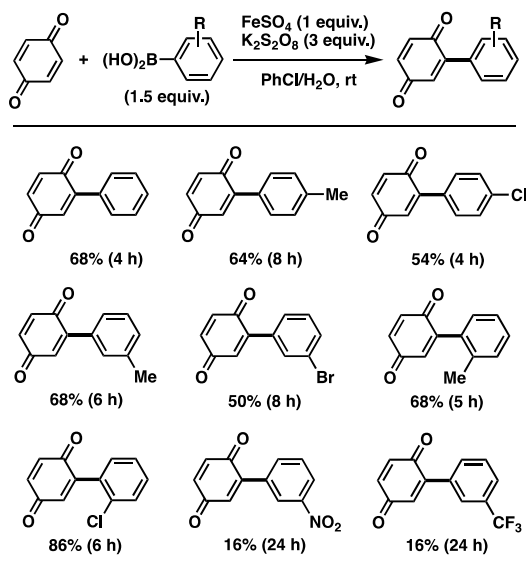
興味深いことに、本反応は、ジクロロエタン等の非配位性溶媒の他に、塩化鉄反応剤のルイス酸性を極端に低下する THF 溶媒を使用した場合でも効率的に進行する。また、添加物として、トリエチルアミンのような塩基を投与しても反応性の低下は観測されなかった。この溶媒効果は、本反応において、鉄反応剤がルイス酸として作用したので無く、ラジカルの発生に寄与したことを示す結果であると考えられる。また、このフェノールの直接的カルコゲン化反応を活用した医薬品 (Gly-T1 阻害剤) の全合成にも成功した (スキーム 3)。



(2) 鉄反応剤を活用した芳香族ラジカルの簡便発生方法の開発とキノン類の直接アリール化反応の開発

キノン骨格は、様々な天然物に含まれる主要な骨格であり、キノンのアリール化反応は医療や材料化学の分野においても非常に有用な物質変換反応の一つである。これまでに、Pd 触媒を用いたハロゲン化キノンと芳香族ボロン酸とのクロスカップリング反応が報告されている。また、近年では、Pd 触媒を用いたキノンの炭素-水素結合の直接アリール化反応も開発されている。さらに、芳香族ジアゾニウム塩から発生する芳香族ラジカルを活用した金属触媒を用いないお新しいアリール化反応も報告されている。しかし、それらすべての反応に貴金属触媒あるいは安全性に問題があるジアゾニウム塩の使用が必須である。他方で、Baranらによって AgNO₃ 触媒を用いた芳香族ボロン酸によるキノンへのアリール化反応が報告され、これまでのデメリットの一部が改善されたが、高価な銀触媒を使用する問題点が残っている。

このような背景をふまえ、本研究項目で



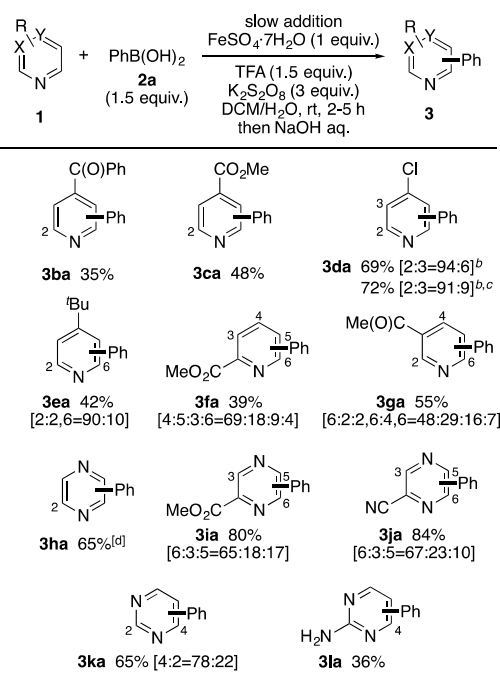
Scheme 4. Example of Fe-mediated direct arylation of quinone

は、安全・安価な硫酸鉄を用いた芳香族ボロン酸からの簡便な芳香族ラジカル種の発生方法の開発および、キノンの直接アリール化反応の探索を行った。その結果、電子不足な芳香族ボロン酸を除く、多くのボロン酸からのラジカル発生が可能であることがわかり、キノンとの反応から様々モノアリールキノンの環境調和な位置選択的な合成経路の開発に成功した (スキーム4)。

また、本反応系内に、アスコルビン酸やヒドロキノン等の還元剤を添加することで、本反応を触媒反応に変換することにも成功した。

(3) 鉄反応剤を活用したヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応の開発

アリール化ピリジン類は、天然物や医薬・農薬中に含まれる重要な分子骨格であり、これまでに数多くの合成手法が開発されている。その中で鈴木-宮浦反応などの古典的なクロスカップリング反応が最も信頼性の高い手法であるが、出発原料の入手容易性や排出物量の低減という観点から、C-H 結合の直接アリール化反応が近年活発に研究されている。しかし、これらの合成手法の多くは、Pd や Rh 等の希少な金属触

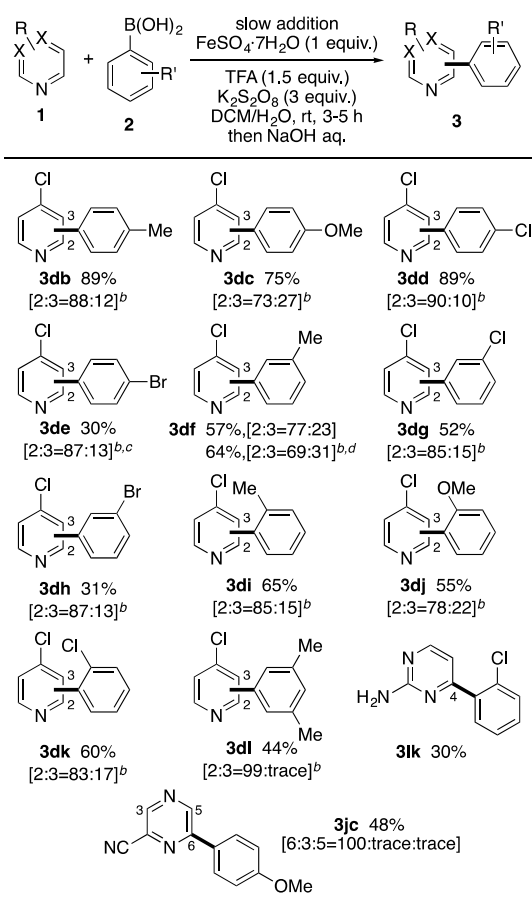


Scheme 5. Iron-mediated direct and site-selective arylation of heteroarenes with phenyl boronic acids

媒を使用する反応が殆どであり、入手容易な反応剤による反応経路開発が必要視されている。

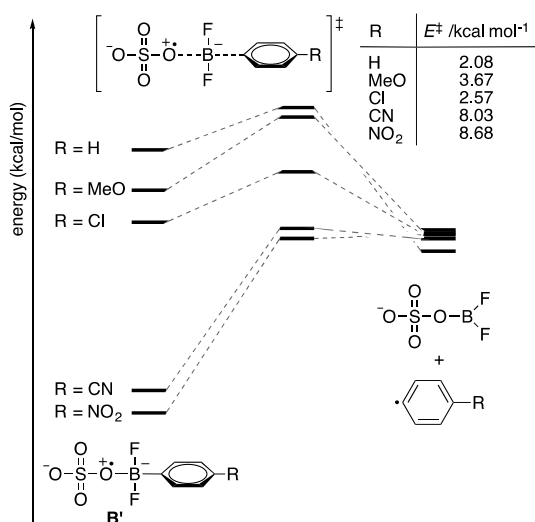
他方で、ラジカル種は含窒素芳香族化合物などの電子不足 π 共役系分子と反応し、直接アリール化反応が進行することが知られている。最近、Baran らは AgNO_2 触媒と $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ を用いる多様な官能基を有する芳香族ボロン酸からのアリールラジカル発生法を開発し、これらを用いた含窒素芳香族化合物の直接アリール化反応の開発している。今回、我々は地球上に豊富に存在する FeSO_4 と $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 酸化剤を使用することで、芳香族ボロン酸からアリールラジカルが発生し、ピリジンなどのヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応が効率的に進行する知見を得た。本反応は、先の項目で説明したキノン類の直接アリール化反応とは異なり、量論量の硫酸鉄(II)が必須である。すなわち、ピリジン塩酸塩とフェニルボロン酸 (1.5 当量)、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (6 当量) のジクロロメタン/水混合溶液に対し、硫酸鉄(II)水溶液 (1 当量) をシリンジポンプにより滴下することで、対応するアリール化ピリジンを効率的かつ位置選択的に形成することがわかった (スキーム 5)。

また、前項の研究と同様に、本アリール化反応においても、電子不足な芳香族ラジカル種の発生こそ達成出来なかったものの、それ以外の様々な芳香族ラジカル種の発生に効果を示し、これを用いてピリジンやピラジン、ピリミジン等のヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応に成功し、対応するビアリール分子を効率的に形成することが判った (スキーム 6)。



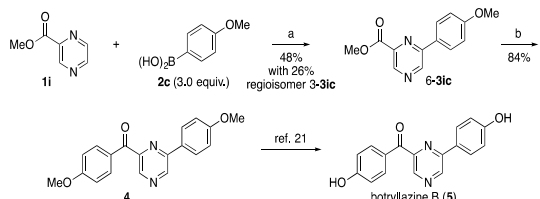
Scheme 6. Iron-mediated direct arylation of heteroarenes with numerous aryl boronic acids

さらに、本反応の機能解明のため、広島大学理学研究科 安倍学教授との共同研究で分子軌道計算法を用いた芳香族ラジカル種の発生機構における DFT 計算を行った結果、電子不足な芳香族ラジカル種の発生は、電子豊富なラジカル種の発生に比べ、非常に高い活性化エネルギーを有していることがわかった (スキーム 7)。

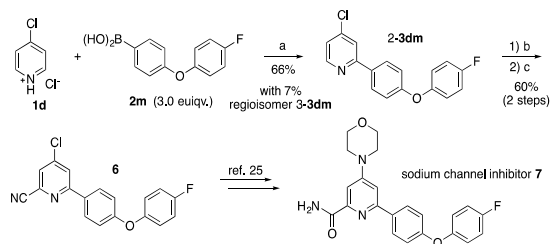


Scheme 7. Substituent effect on the energy barrier of the C-B bond homolytic cleavage reaction, calculated at the UB3LYP/6-31G(d).

最後に、本直接アリール化反応を活用することで、Botryllazine B と Na Channel 阻害剤の環境調和型全合成にも成功した (スキーム 8 と 9)。



Scheme 8. Formal synthesis of botryllazine B (5) via the Fe-mediated direct arylation. Reagents and Conditions: (a) FeSO₄·7H₂O (1.0 equiv.), K₂S₂O₈ (6.0 equiv.), PhCl/H₂O, rt, 2 h, and then NaOH aq.; (b) *p*-AnisylMgBr (1.1 equiv., slow addition), THF, -40 °C-rt, overnight.



Scheme 5. Formal synthesis of sodium channel inhibitor 7 via the Fe-mediated direct arylation. Reagents and Conditions: (a) FeSO₄·7H₂O (1.0 equiv.), K₂S₂O₈ (6.0 equiv.), DCM/H₂O, rt, 5 h, and then NaOH aq.; (b) *m*-CPBA (1.5 equiv.), DCE, rt, 24 h; (c) TMSCN (2.0 equiv.), Me₂NC(O)Cl (1.3 equiv.), DCM, 0 °C-rt, 24 h.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. FeSO₄-promoted direct arylation of benzoquinones with ArB(OH)₂ or ArBF₃K, Kimihiko Komeyama, Tetsuya Kashiara, Ken Takaki, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1084-1086. (査読有り)
2. Borderline metal-catalyzed carboarylation of alkynylarenes using *N,O*-acetals, Kimihiko Komeyama, Takahiro Yamada, Ryoichi Igawa, Ken Takaki, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6372-6374. (査読有り)

[学会発表] (計 2 件)

1. 米山公啓・山田敬弘・高木謙, 「ビスマス触媒を用いたイミニウムイオンとアルキニルアレーンのカルボアリール化反応」, 4H1-36, 第92回日本化学会春季年会, 慶応大学(日吉キャンパス), 2013 3/28.
2. 米山公啓・柏原徹夜・高木謙, 「鉄反応剤を用いたキノン類の直接的アリール化反応」, P3A-07, 第59回有機金属化学討論会, 大阪大学(吹田キャンパス), 2012 9/15.

[その他]

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/ktlab>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米山 公啓 (KOMEYAMA KIMIHIRO)

広島大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：80432681

(2) 研究分担者

研究者番号：

(3) 連携研究者

研究者番号：