

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 1 月 18 日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890229

研究課題名（和文）

ヨウ素反応剤を用いた選択的カップリング反応による官能基化芳香族化合物の合成

研究課題名（英文）

Synthesis of Functionalized Aromatic Compounds by Iodine Mediated Selective Coupling

研究代表者

伊藤 元気 (ITO MOTOKI)

立命館大学・立命館グローバル・イノベーション研究機構・ポストドクトラルフェロー

研究者番号：30610919

研究成果の概要（和文）：

ヨウ素反応剤を用いることで、金属を用いず環境に優しい手法で有用な芳香族化合物の新規合成法を開発した。二種類の芳香環を連結する直接的なクロスカップリング反応によって、生物活性化合物によく見られる酸素で置換されたビアリール化合物の合成に成功し、天然物の骨格合成に応用した。また、新たにヨウ素原子とホウ素原子が置換した新規ヨードニウム塩を設計し、複雑な芳香族化合物の効率的合成に利用できることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Oxy-functionalized biaryls, which are often found in bioactive compounds, were obtained by iodine mediated direct cross-coupling under metal-free condition. Newly designed boron-functionalized iodonium salts utilized for efficient synthesis of complex aromatics.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成、ヨウ素反応剤、環境調和、メタルフリー、ビアリール、酸化的カップリング、天然物合成、機能性材料

1. 研究開始当初の背景

芳香族化合物は医薬品や機能性分子の基本構造であり、効率的に変換する手法の開発は重要である。現在一般的な金属触媒による合成法は工程数や廃棄物の面では改善を要するため、近年ではより直接的な酸化的手法が注目されているが、反応の制御が困難なため効率的な手法は限られている。一方、申請者らの研究室では環境に優しいヨウ素反応剤を用いる芳香環の直接的変換反応を開発し、

天然物合成等へと展開してきた (*Top. Curr. Chem.*, **2003**, *224*, 209.)。最近になってカチオンラジカル中間体の生成を制御することによりアルキルアレーン類のクロスカップリングに成功した (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1301)。また、新規超原子価ヨウ素種の開発及びその反応性の開拓にも取り組んでおり、ヘテロ環を含む種々の芳香族化合物から3価のジアリールヨードニウム塩を直接的に合成し (*Chem. Commun.* **2007**,

4152.)、クロスカップリング反応の中間体としての有用性を明らかにしてきた (*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668.)。

2. 研究の目的

本研究ではこれまで困難であった高度に官能基された芳香族化合物の酸化的クロスビアリアルカップリング反応やヨウ素反応剤の特異な選択性を活かした芳香族化合物の効率的合成法の開発研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 申請者が開発したアルキルアレーン類のクロスカップリング反応において、性質の類似した芳香環同士でもヨウ素反応剤に対する親和性の差を利用し、選択的なカチオンラジカル生成を介してクロスカップリング反応が進行することを明らかにしている。そこで本知見を基に、天然物に良く見られる酸素官能基を持つビアリアル骨格の合成へと応用するべく、フェニルエーテル類を基質として検討した。この際、反応性が高く、副反応を起こしやすいフェニルエーテル類の反応を効率的に進行させるため、ヨウ素反応剤の修飾による反応の制御を試みた。

(2) ヨウ素反応剤を用いた芳香族化合物の直接的変換反応が、ハロゲンや半金属元素といった変換容易な官能基を保ったまま反応が進行するという予備的な知見に着目し、ホウ素官能基化ジアリアルヨードニウム塩を新規に設計した。本化合物はヨウ素原子を選択的に変換できれば、有機合成に広く用いられる官能基化アリアルボロン酸の有用な合成前駆体として、複雑な芳香族化合物の効率的合成に広く利用できると考えられる。

4. 研究成果

(1) アルキルアレーン類のクロスカップリング反応を基に酸素官能基を持つナフタレン類とベンゼン類を基質として検討したところ、以前の条件下ではわずかながら同じ芳香環同士が結合したホモカップリング体が副生した。そこで以前の $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA) に替えて、フッ素で置換された $\text{C}_6\text{F}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$ (FPIFA) を用いるとホモカップリング体が副生せず、異なる芳香環同士が結合したクロスカップリング体のみが得られた。本カップリング反応は酸素以外にもハロゲン、窒素、ケイ素、炭素-炭素不飽和結合等の官能基存在下でも進行し、これらの官能基を活かして変換を行うことで、天然物の基本骨格を簡便に合成することに成功した。

(2) 以前に開発したフルオロアルコール溶媒中での炭素-水素結合変換によるジアリアルヨードニウム塩合成法を、アリアルボロ

ン酸誘導体に適用し、ホウ素官能基化ジアリアルヨードニウム塩の合成を試みた。その結果、アルコキシ基を持つものやチオフェン類においてホウ素官能基を損なわずにヨードニウム塩が得られた。また、より広汎な基質に適用するためにアリアルジボロン酸の部分的な変換による合成を試みたところ、予想に反して反応は進行しなかったものの、フルオロアルコール中で酢酸を添加することで反応が進行することを明らかにした。さらに得られたホウ素官能基化ヨードニウム塩を非触媒的条件下または銅触媒存在下で反応させることで、ヨウ素部位の選択的な変換によって官能基化アリアルボロン酸を効率的に合成することに成功した。

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 4 件)

- ① 著者名: 土肥寿文、伊藤元気、関口奨、北 泰行
論文標題: Hypervalent Iodine Induced Oxidative Cross Coupling via Heteroaromatic Cation Radical Intermediate
雑誌名: *Heterocycles*
査読: 有
発行年: 2012年
巻: 86
ページ: 767-776
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)39.
- ② 著者名: 土肥寿文、上田中徹、望月瑛介、伊藤元気、北 泰行
論文標題: Speedy and Clean Hypervalent Iodine/Nitroxyl Radical Mediated Oxidation of Alcohols Using Recyclable Adamantane Reagent with Highly Active 2-Azaadamantane-N-Oxyl Organocatalyst、
雑誌名: *Chem. Pharm. Bull.*
査読: 有
発行年: 2012年
巻: Vol. 60
ページ: 1442-1447. (cover issue)
DOI: org/10.1248/cpb.c12-00649
- ③ 著者名: 伊藤元気、井谷樹、豊田洋輔、森本功治、土肥寿文、北 泰行
論文標題: Synthesis of Boron-Substituted Diaryliodonium Salts and Selective Transformation toward Functionalized Aryl Boronates、
雑誌名: *Angew. Chem. Int. Ed.*
査読: 有
発行年: 2012年

巻 : Vol. 51
ページ : 12555-12558
DOI:10.1002/anie.201206917

- ④ 著者名 : 土肥寿文、伊藤元気、井谷樹、山岡信貴、森本功治、藤岡弘道、北 泰行
論文 標 題 : Metal-Free C-H Cross Coupling Toward Oxygenated Naphthalene-Benzene Linked Biaryls
雑誌名 : *Organic Letters*、
査読 : 有
発行年 : 2011 年
巻 : Vol. 13
ページ : 6208-6211.
DOI : 10.1021/o1202632h

[学会発表] (計 9 件)

- ① 発表者名 : 山岡信貴、中村彰太、住田康平、伊藤元気、森本功治、土肥寿文、北 泰行
演題 : ヨードニウム塩のリガンド移動を利用した新規炭素 - 炭素結合形成反応
学会名 : 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、20-09
発表場所 : タワーホール船堀 (東京都)
発表年月日 : 2012 年 11 月 6 日 (口頭発表)
- ② 発表者名 : 伊藤元気、久保浩子、井谷樹、土肥寿文、北 泰行
演題 : 超原子価ヨウ素(III)反応剤を用いるアニリン誘導体のクロスビアリアルカップリング反応の開発
学会名 : 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会、D-10-4
発表場所 : 武庫川女子大学(兵庫県)
発表年月日 : 2012 年 10 月 20 日 (口頭発表)
- ③ 発表者名 : 伊藤元気、井谷樹、土肥寿文、北 泰行
演題 : 金属フリーな酸化的クロスカップリングを鍵とする多環芳香族骨格合成への展開
学会名 : 第 42 回複素環化学討論会、2P-097
発表場所 : 京都テルサ(京都府)
発表年月日 : 2012 年 10 月 12 日 (ポスター発表、ポスター賞受賞)
- ④ 発表者名 : Motoki Ito, Itsuki Itani, Koji Morimoto, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
演 題 : Hypervalent Iodine(III) Mediated Oxidative Cross-Coupling Leading to Functionalized Biaryls
学 会 名 : International Conference Catalysis in Organic Synthesis
発表場所 : ロシア連邦 - モスクワ
発表年月日 : 2012 年 9 月 15 日-20 日 (ポスター発表)
- ⑤ 発表者名 : 伊藤元気、豊田洋輔、井谷樹、土肥寿文、北 泰行
演題 : 新規ホウ素官能基化ジアリールヨードニウム塩の合成と選択的アリール化反応
学会名 : 第 15 回ヨウ素学会シンポジウム、S08
発表場所 : 千葉大学けやき会館(千葉県)
発表年月日 : 2012 年 9 月 11 日 (ポスター発表)
- ⑥ 発表者名 : 伊藤元気、井谷樹、山岡信貴、土肥寿文、北 泰行
演題 : 酸化的クロスカップリングによる高度官能基化ビアリアル類の合成
学会名 : 日本薬学会第 132 年会 ; 29E02-pm11
発表場所 : 北海道大学札幌キャンパス (北海道)
発表年月日 : 2012 年 3 月 29 日 (口頭発表)
- ⑦ 発表者名 : 土肥寿文、山岡信貴、伊藤元気、北 泰行
演題 : ヨードニウム塩と電子豊富芳香族化合物との新規カップリング反応
学会名 : 日本薬学会第 132 年会 ; 29E02-pm07S
発表場所 : 北海道大学札幌キャンパス (北海道)
発表年月日 : 2012 年 3 月 29 日 (口頭発表、発表賞受賞)
- ⑧ 発表者名 : 伊藤元気、井谷樹、山岡信貴、土肥寿文、北 泰行
演題 : 過酢酸を用いた環境調和型ジアリールヨードニウム塩合成法
学会名 : 第 14 回ヨウ素学会シンポジウム、No. 04
発表場所 : 千葉大学けやき会館(千葉県)
発表年月日 : 2011 年 11 月 18 日
- ⑨ 発表者名 : 伊藤元気、井谷樹、山岡信貴、土肥寿文、北 泰行
演題 : 超原子価ヨウ素反応剤を用いるアルコキシアレーン類の選択的クロスカップリング
学会名 : 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会、H-14-4
発表場所 : 神戸学院大学(兵庫県)

発表年月日：2011年10月22日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 元気 (ITO MOTOKI)

立命館大学・立命館グローバル・イノベーション研究機構・ポストドクトラルフェロ
ー

研究者番号：30610919