

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620085

研究課題名(和文)鉄触媒を活用したラジカル型直接アリール化反応の開発

研究課題名(英文)Development of Fe-catalyzed radical type-arylation

研究代表者

米山 公啓 (Komeyama, Kimihiro)

広島大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80432681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：鉄反応剤を用いた芳香族ラジカル種の簡便発生方法を開発し、これらを用いたベンゾキノンの直接アリール化反応に開発に成功した。本反応では、アスコルビン酸を添加物として使用することで触媒量の鉄錯体で同アリール化反応が効率的に進行することも判った。ベンゾキノンの替りにヒドロキノンを用いることで触媒量の鉄錯体で本アリール化反応が実現することがわかった。また、本芳香族ラジカル発生方法がヘテロ芳香族化合物の直接アリール化反応にも応用できることを見出した。本反応メカニズムの解明のため、DFT計算により、芳香族環の電子密度が大きくアリールラジカルの発生段階に寄与していることを発見した。

研究成果の概要(英文)：We found that iron reagents like FeSO₄ was effective reagent for the generation of aryl radicals from arylboronic acids. For its synthetic applications, we achieved a direct arylation of benzoquinones with the generated aryl radicals from the boronic acids, in which a diverse set of monoarylated benzoquinones were obtained in good yields. In addition, addition of ascorbic acids to the reaction media or replacement of benzoquinones by hydroquinones made the iron-mediated arylation change to catalytic reaction. Furthermore, we tried to a direct arylation of heteroarenes by means of iron-mediated aryl radical generation, wherein many type of heteroarenes such as pyridines, pyridine, pyrimidines could participated in the arylation. To gain a insight of the radical generation process, we investigated the process by DFT calculation. As a results, electron density on the aryl ring of boronic acids strongly depended on the efficiency of the radical generation process.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：鉄 ラジカル カップリング ピアリール ヘテロ芳香族化合物 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、鉄反応剤ならではの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。このような背景の中、鉄反応剤にとって温故知新であるラジカル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、芳香族ラジカル種の発生方法は多くない。効率的な芳香族ラジカル種の発生方法の開発研究は、ビアリー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た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

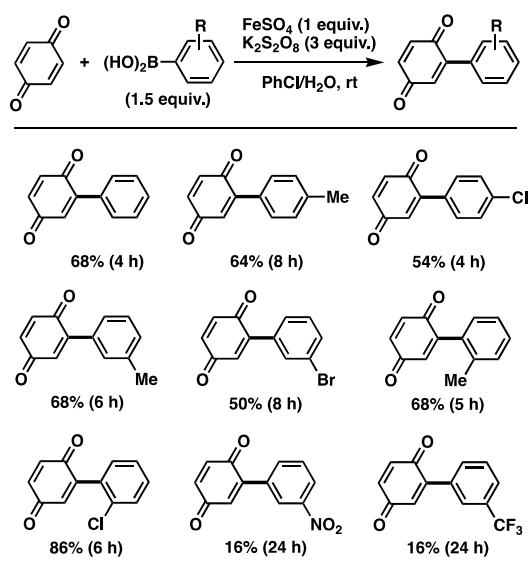
(2) 芳香族ラジカル種のビアリール合成法に応用したラジカル型カップリング反応の創出研究

4 研究成果

(1) 鉄反応剤を活用した芳香族ラジカル種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、希少性の高い銀触媒を使用する問題点が残っている。

このような研究背景を踏まえ、本研究項目では、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



Scheme 1. Example of Fe-mediated direct arylation of quinone

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1)。また、本反応系内に、アスコルビン酸やヒドロキノン等

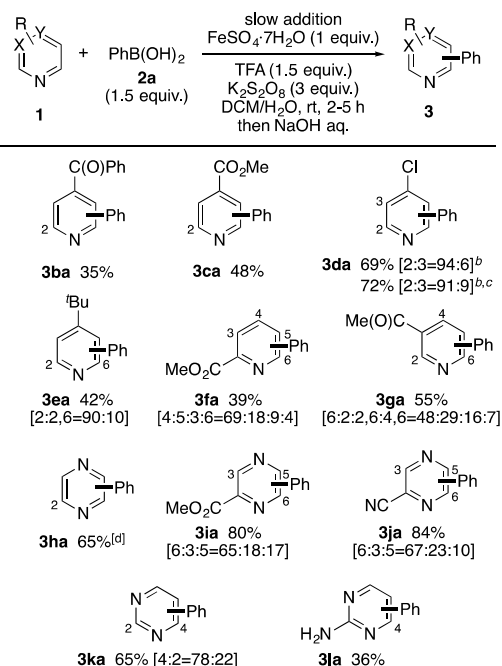
の還元剤を添加することで、本反応を触媒反応に変換することにも成功した。

(2) 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

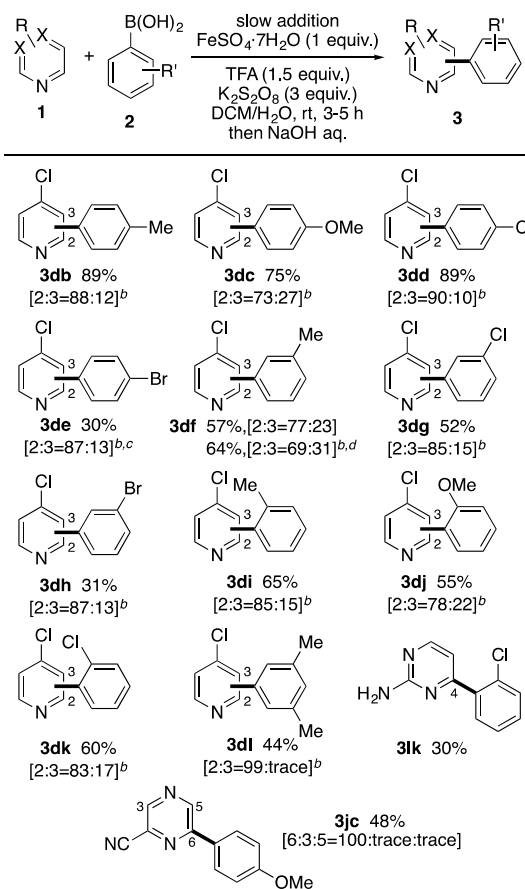
アリール化ピリジン類は、天然物や医薬・農薬品に含まれる重要な分子骨格であり、これまでに数多くの合成手法が開発されている。その中で鈴木-宮浦反応などの古典的なクロスカップリング反応が最も信頼性の高い手法であるが、出発原料の入手容易性や排出量の低減という観点から、C-H結合の直接アリール化反応が近年活発に研究されている。しかし、これらの合成手法の多くは、PdやRh等の希少な金属触媒を使用する反応が殆どであり、入手容易な反応剤による反応経路開発が必要視されている。

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AgNO₂触媒とK₂S₂O₈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FeSO₄とK₂S₂O₈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)、K₂S₂O₈(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2)。

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、対応するピアリ-



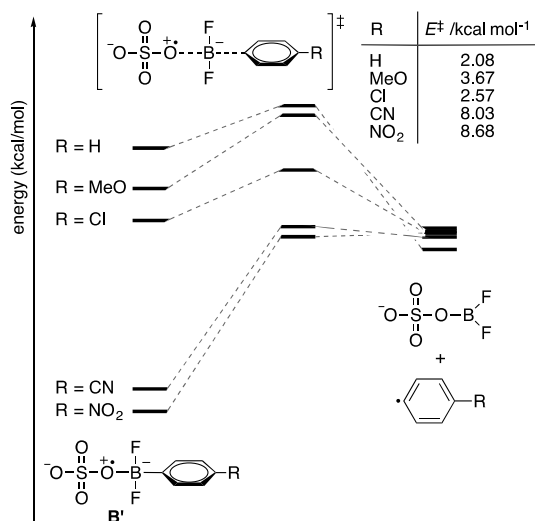
Scheme 2. Iron-mediated direct and site-selective arylation of heteroarenes with phenyl boronic acids



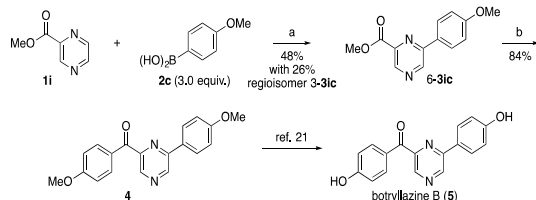
Scheme 3. Iron-mediated direct arylation of heteroarenes with numerous aryl boronic acids

ル分子を効率的に形成することが判った(スキーム3)。

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 4)。

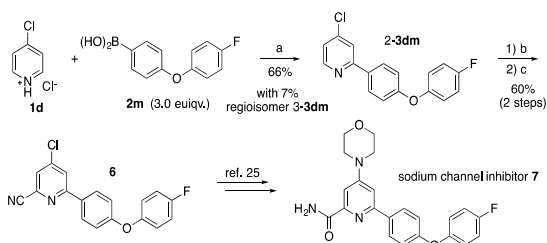


Scheme 4. Substituent effect on the energy barrier of the C-B bond homolytic cleavage reaction, calculated at the UB3LYP/6-31G(d).



Scheme 5. 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.

最後に、本直接アリール化反応を利用する



Scheme 6. 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.

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 5 と 6)。

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. Scope and limitation for FeSO₄-mediated direct arylation of heteroarenes with arylboronic acids and its synthetic applications, Kimihiko Komeyama, Yuya Nagao, Manabu Abe, Ken Takaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2014**, 87, 301–313. (査読有り)
2. Cobalt-catalyzed formal [4+2] cycloaddition of α,α' -dichloro-*ortho*-xylenes with alkynes, Kimihiko Komeyama, Yuji Okamoto, Ken Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 11325–11328. (査読有り)
3. FeSO₄-promoted direct arylation of benzoquinones with ArB(OH)₂ or ArBF₃K, Kimihiko Komeyama, Tetsuya Kashihara, Ken Takaki, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1084–1086. (査読有り)
4. Cobalt-catalyzed annulation of aryl iodides with alkynes, Kimihiko Komeyama, Tetsuya Kashihara, Ken Takaki, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5659–5662. (査読有り)

6 [学会発表](計 7 件)

1. 米山公啓・岡本祐治・高木謙, 「コバルト触媒を用いたオルト-キシレンジクロリドとアルキンの環化付加反応」、2B3-16、第 94 回日本化学会春季年会、名古屋大学(東山キャンパス)、2014 年 3 月 29 日
2. 米山公啓・朝倉遼太・高木謙, 「コバルト触媒を用いたアルキンのビスベンジル化反応」、2B3-17、第 94 回日本化学会春季年会、名古屋大学(東山キャンパス)、2014 年 3 月 29 日
3. Kimihiko Komeyama・Ryota Asakura, Yuji Okamoto, Tetsuya Kashihara, Ken Takaki, Cobalt-catalyzed functionalization of alkynes with carbon-halogen bonds, 3P100, ICOMC XXVI, Sapporo, 2014 年 7 月 15

- 日
4. 米山公啓、「コバルト触媒による炭素-ハロゲン結合の活性化手掛かりとしたアルキンの官能基化」、ID17、第 114 回触媒討論会、広島大学(東広島キャンパス)、2014 年 9 月 25 日
 5. 米山公啓、「コバルトおよびニッケル触媒を用いた炭素-ハロゲン結合の科学変換」、第 1 回次世代の有機化学・広島シンポジウム、広島大学(東広島キャンパス)、2014 年 10 月 10 日
 6. 米山公啓、「ユビキタス金属を活用した有機合成反応」、第 4 6 回有機金属若手の会夏の学校、宮城(ホテル・蔵王)、2013 年 7 月 15 日
 7. 米山公啓、「ユビキタス金属を活用した炭素-炭素結合の官能基化」、コニカミノルタ特別講演会、コニカミノルタ(株)アドバンストレイヤーカンパニー有機材料研究所(八王子)、2013 年 9 月 11 日

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