

遷移金属触媒を用いないヘテロ芳香族化合物のクロスカップリング反応の開発

森本 功治

Metal-free Direct Biaryl Coupling Reaction of Heteroaromatic Compounds via Iodonium Intermediate

Koji MORIMOTO

*College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University,
1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-0058, Japan*

(Received May 30, 2011)

Biaryl compounds are versatile building blocks in the synthesis of natural products, pharmaceuticals, agricultural chemicals and π -conjugated organic materials. This review describes a recent progress for the biaryl cross-coupling reaction of heteroaromatic compounds using hypervalent iodine reagent. Our novel biaryl coupling reaction is a unique method for constructing various heteroaromatic biaryls without use of transition metal catalysts. From mechanistic point of view, the coupling reaction was realized through stable iodine intermediate generated from heteroaromatic compound and iodine (III) reagent.

Key words—hypervalent iodine; biaryl; heteroaromatic compound; iodonium intermediate

1. はじめに

有機化合物中の2つの性質の異なる炭素と炭素を、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。現在最も汎用されている芳香環に芳香環をつなぐクロスカップリング反応は、レアメタルであるパラジウムを用いた根岸カップリングや鈴木カップリングに代表される手法であるが、さらに新しいクロスカップリング反応を求めて、活発な研究開発が行われている。¹⁾ 現在頻用されている手法は、触媒としてレアメタルを用い、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る、そのために反応工程が長くなることが課題である。一方、このような官能基化を必要としない手法として、酸化的手法を用いたクロスカップリング反応が検討されるようになってきた。²⁻⁴⁾ 酸化的カップリング反応は、芳香環にハロゲン化やメタル化等の官能基化が

あらかじめ必要な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 (Scheme 1)。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ほかに、ホモダイマーが副生するといった問題があり、反応の制御が困難で、効果的な手法は最近まで報告されていなかった。

一方筆者らは、超原子価ヨウ素反応剤を用いる、新しい芳香族化合物類の酸化的クロスカップリング反応の開発に成功し、その有用性を明らかにしてきた。本総説では本反応の詳細について述べる。

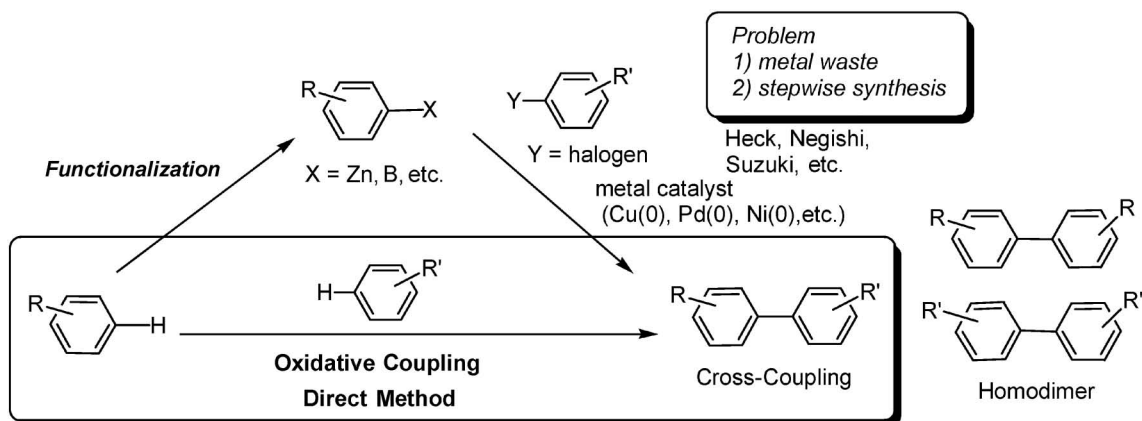
2. 超原子価ヨウ素反応剤を用いた酸化的カップリングの開発

先にも述べたように、酸化的クロスカップリング反応は、非常に短工程で生成物が得られる理想的な方法である。しかし、これまでの技術では、例えば芳香環 A と芳香環 B をカップリングさせる場合、目的のクロスカップリング体 A-B のみではなく A-A あるいは B-B といったホモカップリング体が副生するという問題があった。したがって酸化的カップリング反応においてホモカップリング体を副生することなく、クロスカップリング体を選択的に得ることが重要な課題である。

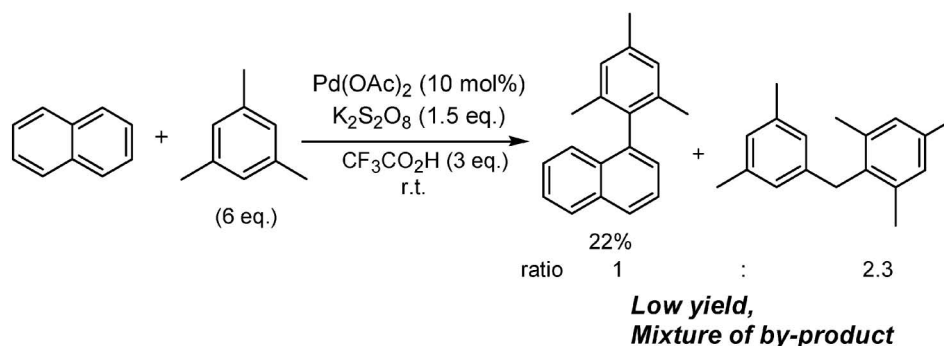
立命館大学薬学部 (〒525-0058 滋賀県草津市野路東 1-1-1)

e-mail: k-morimo@fc.ritsumeikan.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会近畿支部奨励賞 (化学系薬学) の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. Typical Biaryl Coupling Reaction of Aromatic Compounds



Scheme 2. Palladium Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of Aromatic Compound

一方でヨウ素は、日本が産出量第2位を誇る固有資源である。われわれの研究室では、これまでに毒性の強い重金属酸化剤の代替としての超原子価ヨウ素反応剤 phenyliodine bis (trifluoroacetate) (PIFA) と、電子豊富な芳香族化合物を極性が高く求核性の低い多フッ化アルコール中で反応させると、カチオンラジカル種を生成することを発見し、芳香環に一挙に求核種を導入することに成功した。本手法を複雑な構造を有する天然物の全合成や、ヘテロ芳香族化合物の結合形成反応に応用し、その有用性を明らかにしてきた。^{5,6)} しかしながら、炭素求核種導入反応においては分子内反応以外では、芳香族化合物のクロスカップリング反応に成功していなかった。⁷⁻¹²⁾ 最近になってパラジウム触媒を用いるナフタレンとメシチレンの酸化的カップリングが報告されたが、反応活性の高いメシチレンの二量化体が主生成体で、目的のクロスカップリング体はわずか22%しか得られていなかった (Scheme 2)。¹³⁾

このような背景下、筆者は超原子価ヨウ素反応剤

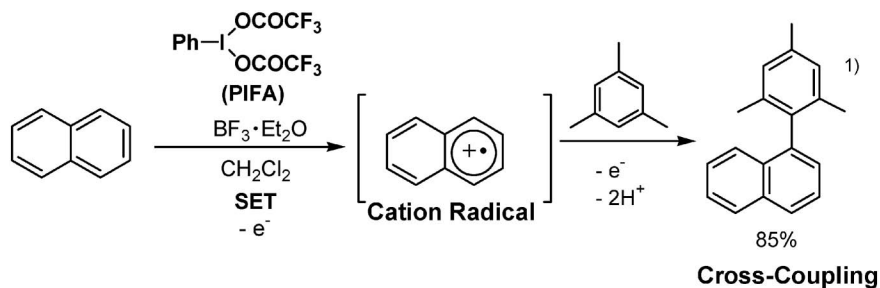
を用いる芳香族化合物のクロスカップリング反応の開発研究に着手した。種々検討した結果、低温下、ヨウ素反応剤 PIFA と多フッ化アルコールの代わりに $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を存在させると、先と同様の基質であるナフタレンとメシチレンにおいて、クロスカップリング体が選択的に得られることがわかった (Scheme 3)。¹⁴⁾

基質一般性については、Fig. 1 に示した。図には種々芳香族化合物のカップリングにより得られるクロスカップリング体を示している。ナフタレン類やフェナントレンを基質として用いても収率よく目的物が得られた。また、ハロゲン置換基として有す



森本功治

立命館大学グローバル・イノベーション研究機構ポスドクトラルフェロー。博士(薬学)。奈良県出身。2004年大阪大学薬学部総合薬学科卒業、2006年同大学院薬学研究科博士前期課程修了、2009年大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。2009年4月より現職。



Scheme 3. Oxidative Coupling Reaction of Aromatic Compound Using Hypervalent Iodine Reagent

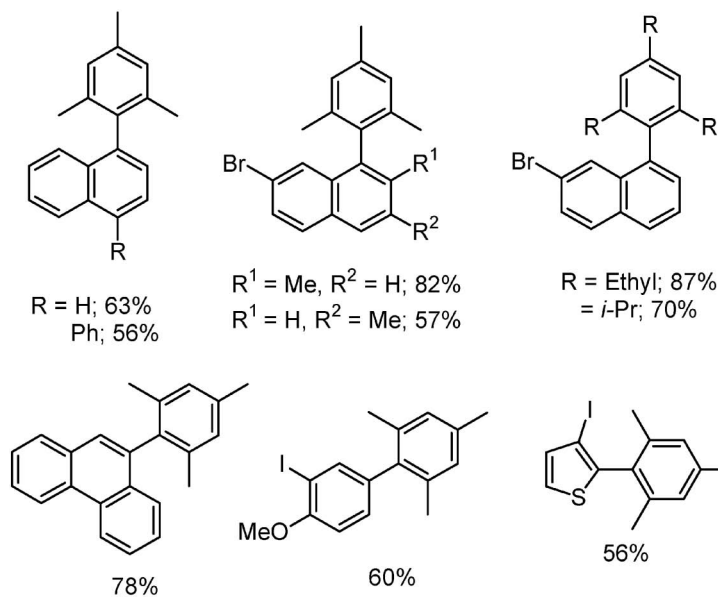
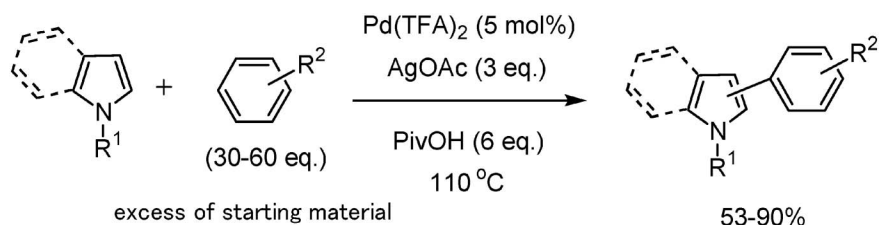


Fig. 1. Generality



Scheme 4. Palladium Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of Heteroaromatic Compounds

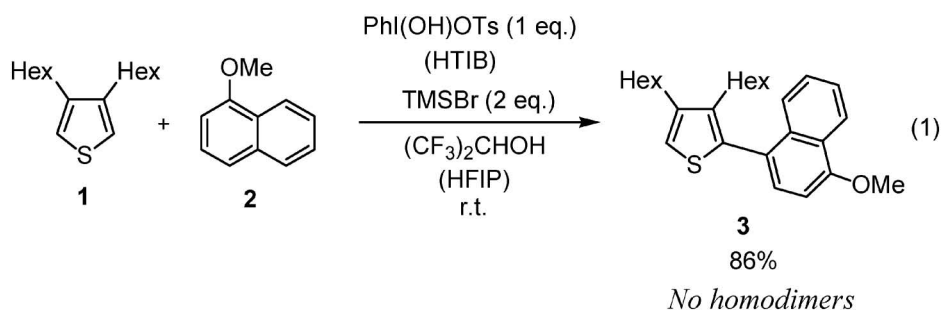
る基質においても反応中にハロゲン部位が損なわれることなく反応が進行する。この残存するハロゲンを利用して更なる化学変換が可能であり、われわれのカップリング反応の非常に興味深い特徴である。

3. ヘテロ芳香族化合物の酸化的カップリング

本クロスカップリング反応の拡張として、生物活性天然物や導電性ポリマー等の重要な骨格の1つであるビスヘテロ芳香族化合物に注目した。インドール類やピロール類等のヘテロ芳香族化合物の酸化的

カップリングは、酸化電位の低さから非常に困難である。最近、不安定なヘテロ芳香環の酸化的クロスカップリング反応が達成されたが、過剰な基質の使用と高温を必要とし、さらに酸化剤のほかにレア金属の添加が必要で、収率にも問題が残っていた (Scheme 4)。¹⁵⁾

チオフェン **1** とナフタレン **2** を基質として用い、先のアルキルアレーン類のクロスカップリング反応で見出した低温下、塩化メチレン中、ルイス酸と



して $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ や TMSOTf を用いる条件では反応は全く進行しなかった. しかしながら種々条件を検討した結果, ヨウ素反応剤として [hydroxy (tosyloxy) iodo] benzene ($\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$, HTIB) と bromo (trimethyl) silane (TMSBr) を用い, さらに溶媒として高極性な $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (HFIP) を用いたところ, 原料は完全に消失し, クロスカップリング体 **3** が高収率で得られることがわかった [Eq. (1)].

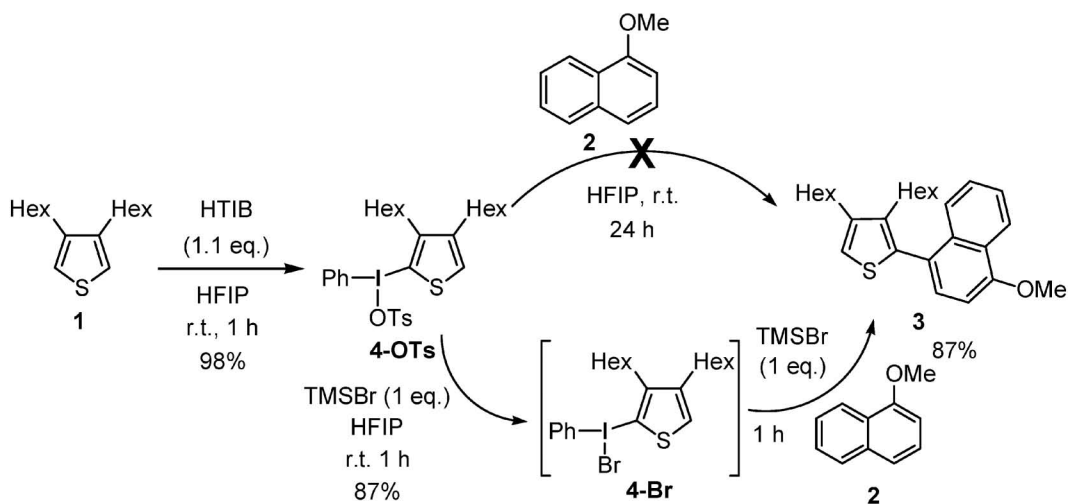
さらに, 本反応の反応機構を明らかにするため実験を行ったところ, ヨードニウム中間体を經由する, 新規な反応機構で進行していることを明らかにした (Scheme 5). すなわち, 本反応において, チオフェン **1** を HFIP 中で TMSBr を添加せずに HTIB と反応させると, チオフェンのジアリールヨードニウム塩 **4-OTs** が収率よく得られた.¹⁶⁻¹⁸⁾ そこで, 本反応でこのヨードニウム塩が反応中間体ではないかと考え, 得られた **4-OTs** に TMSBr を添加せず, ナフタレン **2** を加えて攪拌したが, 目的のカップリング体 **3** は全く得られず, **4-OTs** が回収され

るのみであった. 一方で, TMSBr を添加し反応を行ったところ, カップリング体 **3** が良好な収率で得られた. また TMSBr の役割の 1 つとして, ヨードニウムトシラート **4-OTs** のリガンド交換を起こし, より反応性の高いヨードニウムブロミド (**A**) を中間体として生成することを明らかにした.

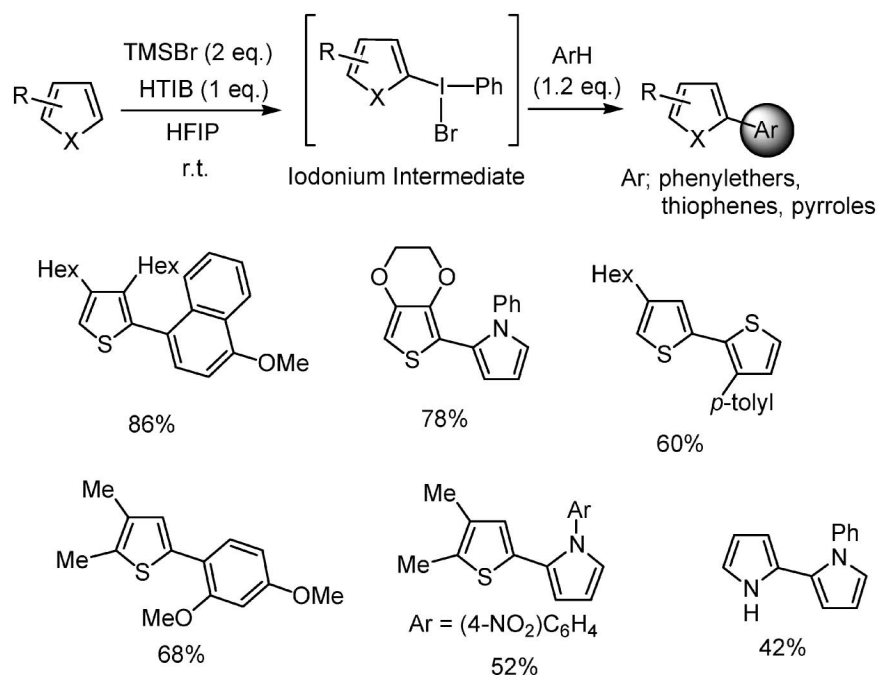
以上の知見から, チオフェン類を始めとするヘテロ芳香族化合物を, HFIP 中, TMSBr 存在下, ヨウ素反応剤 HTIB と反応させてヨードニウムブロミド **4-Br** を生成後にカップリング相手と反応させることで, クロスカップリング反応を用いた様々なヘテロ芳香族ビアリール化合物の合成法とした (Scheme 6). 本法では, ヘテロ芳香環-炭素芳香環だけでなく, 性質の類似しているヘテロ芳香環同士を選択的なクロスカップリングが可能である.^{19,20)}

4. 3 位置換チオフェン類の位置選択的酸化的カップリング

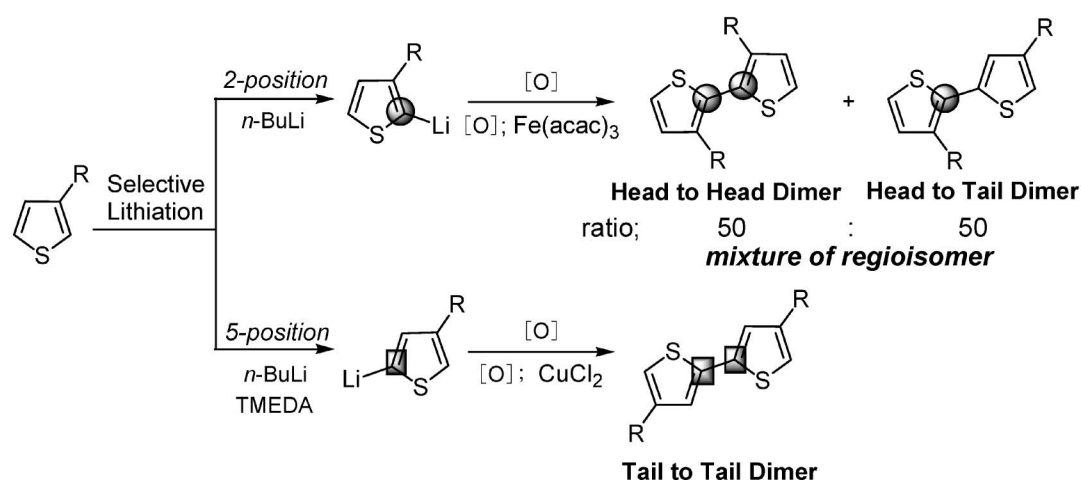
次に筆者はヘテロ芳香族ビアリール類の中で, head-to-tail (H-T) 型のビチオフェンに興味をもつ



Scheme 5. Reactivity of Iodonium Salt



Scheme 6. Cross-coupling Reaction of Heteroaromatic Compound

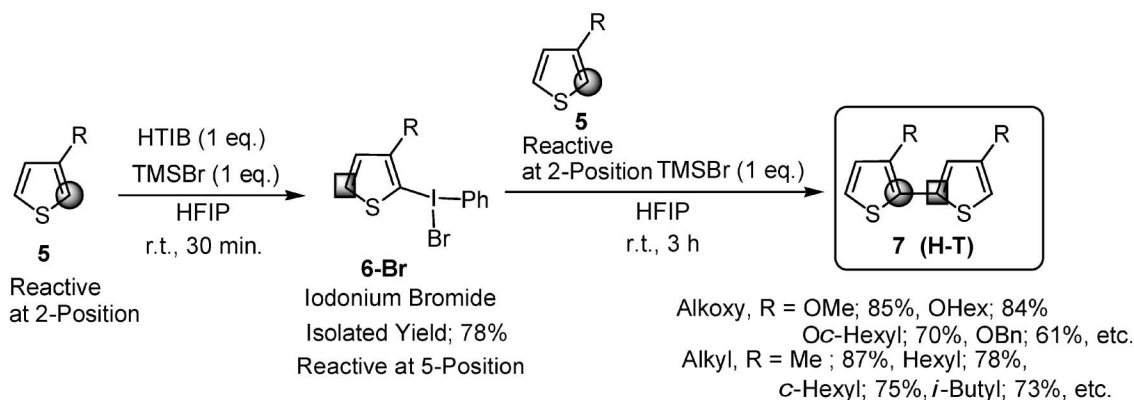


Scheme 7. General Methods for Oxidative Coupling Reaction of 3-Substituted Thiophenes

た. H-T型のピチオフェンは、高導電性を示すポリチオフェンの有用な合成前駆体として重要な化合物であるが、^{21,22)} 3位置換チオフェン類の酸化的カップリング反応では、対称な head-to-head (H-H) 体、tail-to-tail (T-T) 体のみ合成しか報告されていなかった (Scheme 7).²³⁻²⁵⁾ これに対して、チオフェン類の直接的な位置選択的カップリングはこれまで一例も報告されていなかった。

そこで、先のチオフェンのヨードニウム塩の反応性に注目し、3位置換チオフェン類 **5** に適用すれば、位置選択的なカップリング反応が可能になるの

ではないかと考えた。まず、種々の3位置換チオフェンを HFIP 中、ヨウ素反応剤 HTIB と反応させ、続いて TMSBr を1等量加えることで、2位で反応したヨードニウムブロミド **6-Br** を収率よく合成した。続いて、このヨードニウムブロミド **6-Br** に対し、さらに TMSBr とチオフェン **5** を1等量加えると、チオフェンの2位が選択的にヨードニウム塩の5位と反応し、H-T体 **7 (H-T)** のみが選択的に得られることがわかった (Scheme 8).²⁶⁾ 基質汎用性に関しては詳細は省略するが、電子豊富アルコキシ基やアルキル基をもつ様々なチオフェン類が適



Scheme 8. Regioselective Coupling Reaction of 3-Substituted Thiophene

用可能である。

5. おわりに

以上、筆者は遷移金属を用いない一般性の高い新規ヘテロ芳香族ビアリアル類の合成法の開発に成功し、さらに本反応がヨードニウム中間体を経由して進行するユニークな反応機構で進行していることを明らかにした。本手法は、直接的かつ位置選択的に電子豊富なヘテロ芳香族化合物に炭素-炭素結合を形成できる有用な手法として、現在汎用されている遷移金属触媒を用いた方法にとって代わるものとして大いに期待できる。さらに現在、開発した反応により合成できる特定のヘテロ芳香族クロスカップリング体を酸化重合させて得られるポリマーが、溶剤分散性を有するだけでなく、高い導電性や透明性並びに、優れた耐酸化性を有することがわかっている。^{27,28)} これらの研究は現在、共同研究により実用化を目指している。

謝辞 本研究を行うのに際し、終始ご指導頂きました立命館大学薬学部教授（大阪大学名誉教授）北 泰行先生に感謝致します。また、本研究に御協力頂きました共同研究者の学生の方々に感謝致します。最後に、本研究を行うに当たり支援頂きました日本学術振興会に感謝致します。

REFERENCES

- Jana C., Pathak T. P., Sigman M. S., *Chem. Rev.*, **111**, 1417–1492 (2011).
- McGlacken G. P., Bateman, L. M., *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 2447–2464 (2009).
- Ashenhurst A. J., *Chem. Rev. Soc.*, **39**, 540–548 (2010).
- Yeung C. S., Dong V. M., *Chem. Rev.*, **111**, 1215–1292 (2011).
- Kita Y., Tohma H., Hatanaka K., Takada T., Fujita S., Mitoh S., Sakurai H., Oka S., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3684–3691 (1994).
- Tohma H., Kita Y., *Top. Curr. Chem.*, **224**, 209–248 (2003).
- Tohma H., Morioka H., Takizawa S., Arisawa M., Kita Y., *Tetrahedron*, **57**, 345–352 (2001).
- Tohma H., Iwata M., Maegawa T., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **8**, 5377–5380 (2002).
- Dohi T., Morimoto K., Kiyono Y., Maruyama A., Tohma H., Kita Y., *Chem. Commun.*, 2930–2931 (2005).
- Dohi T., Morimoto K., Maruyama A., Kita Y., *Org. Lett.*, **8**, 2007–2010 (2006).
- Dohi T., Morimoto K., Ito M., Kita Y., *Synthesis*, 2913–2919 (2007).
- Dohi T., Morimoto K., Takenaga N., Goto A., Maruyama A., Kiyono Y., Tohma H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **72**, 109–116 (2007).
- Li R., Lu W., *Organometallics*, **26**, 4376–4378 (2007).
- Dohi T., Ito M., Morimoto K., Iwata M., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **47**, 1301–1304 (2008).
- Stuart D. R., Fagnou K., *Science*, **316**, 1172–1175 (2007).
- Dohi T., Ito M., Morimoto K., Minamitsuji Y., Takenaga N., Kita Y., *Chem. Commun.*, 4152–4154 (2007).
- Dohi T., Ito M., Yamaoka N., Morimoto K., Fujioka H., Kita Y., *Tetrahedron*, **65**, 10797–

- 10815 (2009).
- 18) Dohi T., Yamaoka N., Kita Y., *Tetrahedron*, **66**, 5775–5785 (2010).
- 19) Kita Y., Morimoto K., Ito M., Ogawa C., Goto A., Dohi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1668–1669 (2009).
- 20) Dohi T., Ito M., Yamaoka N., Morimoto K., Fujioka H., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **49**, 3334–3337 (2010).
- 21) Tonzola J. C., Alam M. M., Bean A. B., Jenekhe A. S., *Macromolecules*, **37**, 3554 (2004).
- 22) Osaka I., McCullough D. R., *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1202–1214 (2008).
- 23) Marsella M. J., Carroll P. J., Swager T. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9347–9348 (1994).
- 24) Allared F., Hellberg J., Remonen T., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1553–1554 (2002).
- 25) Barbosa F., Ebersson L., Gescheidt G., Gronowitz S., Hornfeldt A.-B., Persson O., *Acta Chem. Scand.*, **52**, 1275–1284 (1998).
- 26) Morimoto K., Yamaoka N., Ogawa C., Nakae T., Fujioka, H., Dohi T., Kita Y., *Org. Lett.*, **12**, 3804–3807 (2010).
- 27) Chigusa Y., Morimoto K., Kita Y., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2009–46653A.
- 28) Kita Y., Dohi T., Morimoto K., Morita Y., Hosomi T., Ishioka S., PCT Int. Appl. WO 2010007648 (2010).