

# ジアリールヨードニウム塩を用いる 求核剤のアリール化反応 —リガンドによる反応性と選択性の制御—

菊嶋孝太郎\*  
土肥 寿文\*

## *Arylation of Nucleophiles Using Diaryliodonium(III) Salts —Reactivity and Selectivity Controlled by Ligands—*

Kotaro Kikushima\* and Toshifumi Dohi\*

Diaryliodonium(III) salts ( $\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{I}^+\text{X}^-$ ) are hypervalent iodine(III) compounds that function as useful arylation agents forming aryl-carbon and aryl-heteroatom bonds with or without transition metal catalysts. The iodine(III) center of diaryliodonium salts has electrophilic properties, which induces the arylation reactions of nucleophiles. For the cases with  $\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$  in diaryliodonium salts, the chemoselectivity of aryl-group transfers depends on the nature of the aryl ligands, including electronic and steric effects. This article describes ligand control strategy leading to unified aryl selectivity and enhanced reactivity for the arylation of various nucleophiles.

Diaryliodonium(III) salts bearing trimethoxyphenyl (TMP) or mesityl (Mes) groups underwent the selective arylations, wherein TMP and Mes groups serve as “dummy ligand” to form aryl-carbon or aryl-heteroatom bonds with the other aryl groups. TMP-iodonium salts were employed for various types of arylation via single electron transfer process, metal-free ligand coupling, and metal-catalyzed coupling to afford the corresponding arylation products with unified selectivity. Furthermore, we found that TMP-iodonium acetates ( $\text{Ar}(\text{TMP})\text{I}^+\text{AcO}^-$ ) exhibit extremely high reactivities for metal-free arylation of phenols and hydroxylamines, wherein the interaction between the *ortho*-methoxy groups of TMP and the iodine(III) center presumably enhances the basicity of the acetate anion to cooperatively activate the nucleophiles. These effective metal-free arylations would provide practical methods for the synthesis of organic functional aromatic molecules.

**Key words:** hypervalent iodine, selective arylation, carbon-heteroatom bond formation, metal-catalyzed coupling

### はじめに

超原子価ヨウ素反応剤は金属に類似した反応特性を有しており、酸化反応や結合形成反応に利用されている<sup>1)</sup>。金属と比較して低毒性であり、また日本は世界に誇るヨウ素産出国であることから、これらを活用した有機合成手法の開発は大きな意義をもつ。3価の超原子価ヨウ素種の1つであるジアリールヨードニウム塩はアリール化剤として有用で、求核種と反応して芳香族炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合を形成する<sup>2,3)</sup>。芳香環にあらかじめ反応性の高いヨードニウム部位を導入することにより、効率的な結合形成が実現できる。

ジアリールヨードニウム塩は、3価の超原子価ヨウ素種であるフェニルヨージンジアセテート(PIDA)と同様に三方両錐形の構造様式をもち、ヨウ素中心は5配位構

造を形成する(図1a)。2つのアリールリガンドと1つのアニオンリガンドがT字構造をとり、アピカル位に位置する2つのリガンドとヨウ素中心とが三中心四電子結合を形成する。4つの電子が結合性軌道および非結合性軌道を満たすため、反結合性軌道は空となる(図1b)。HOMOにあたる非結合性軌道は両端に分布しており、ヨウ素中心は節となる。すなわち、配位原子の電子密度

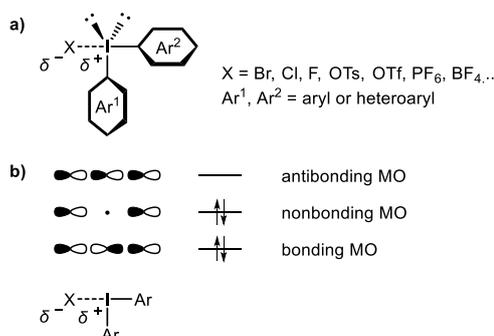


Fig. 1 (a) General structure of diaryliodonium(III) salts. (b) Molecular orbitals of the three-center-four-electron bond.

\* 立命館大学薬学部(525-8577 草津市野路東 1-1-1)

\* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University (1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu 525-8577, Japan)

が高く、ヨウ素中心の電子密度は低い。その結果、ヨウ素中心が求電子性を帯び、求核剤などに対するアリール化反応が進行する契機となる。ジアリールヨードニウム塩を用いたアリール化の反応機構として、1)電子豊富芳香族化合物からの一電子移動を経るピアリールの生成、2)求核剤とのリガンド交換と続くリガンドカップリングを経るアリール化、3)金属の酸化的付加を経る高原子価有機金属種の発生と続く還元的脱離によるアリール化などが挙げられる。

PIDA や Koser 試薬[PhI(OH)OTs]などの超原子価ヨウ素反応剤を用いる酸化的ピアリール合成では、添加した超原子価ヨウ素反応剤または系中で発生するジアリールヨードニウム塩による電子豊富芳香環の一電子酸化が鍵となり、炭素-炭素結合が形成される<sup>4)</sup>。実際に、Koser 試薬から容易に合成可能なチエニルヨードニウム塩やトリメトキシフェニルヨードニウム塩を用い、Lewis 酸存在下で電子豊富芳香族化合物との反応を行ったところ、チエニル基またはトリメトキシフェニル基と電子豊富芳香環が結合したヘテロピアリールが得られた(図2)<sup>5)</sup>。これらの反応では、ジアリールヨードニウム塩と電子豊富芳香環との電荷移動錯体(CT complex)の形成を経て一電子移動(SET)が進行し、続いてヨードニウム塩に結合するアリールリガンドが移動することでピアリールが生成する。2つのアリールリガンドのうち、より電子豊富な芳香環が移動するため、チエニル基やトリメトキシフェニル基をもつピアリールが選択的に得られる。

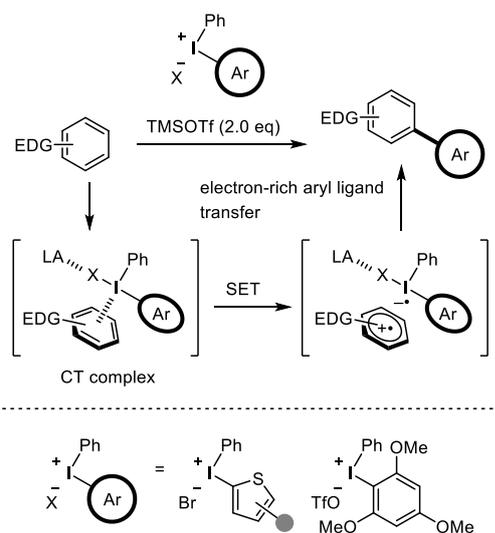


Fig. 2 Biaryl synthesis using diaryliodonium salts via SET process.

ジアリールヨードニウム塩がもつ2つのアリールリガンドは、一方が求核剤と結合を形成し、もう一方はヨードアレンとなる。上記の例にみられるように、ジア

リールヨードニウム塩が2つの異なるアリールリガンドをもつ場合、その選択性はそれぞれのアリール基の電子的および立体的要因に左右される。そのため、自身がヨードアレンとなり、様々なアリール基を選択的に導入できるリガンド(=ダミーリガンド, DL)が開発されてきた(図3)<sup>6)</sup>。本稿では、当研究室にて開発したいくつかの選択的アリール化反応を紹介する。

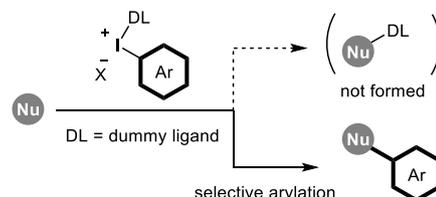


Fig. 3 Selective arylation of nucleophiles using diaryliodonium salts bearing dummy ligands.

## 1. TMP-ヨードニウム塩を用いる選択的メタルフリーアリール化反応

ジアリールヨードニウム塩の簡便合成法の開発に伴い<sup>3a,7,8)</sup>、様々な求核剤のアリール化反応が報告されてきた。リガンド交換を経るアリール化反応では、はじめにジアリールヨードニウム塩のアニオンリガンドと求核剤とが交換し、続いてリガンドカップリングが進行する。2つの異なるアリールリガンドをもつジアリールヨードニウム塩を用いた場合、より求電子的なアリールリガンドが求核剤とのリガンドカップリングを起こし、より電子豊富なアリールリガンドがヨウ化アレンとして脱離する。一方のアリールリガンドとして2,4,6-トリメトキシフェニル(TMP)基を導入したTMP-ヨードニウム塩を用いたアリール化反応においては、3つのメトキシ基によって電子豊富となったTMP基が特に高いダミーリガンド能を発現するため、選択性の一元化が可能となる(図4a)<sup>6c,e,f)</sup>。

TMP-ヨードニウム塩は一般的に、対応するヨードアレンとメタクロロ過安息香酸(*m*CPBA)およびトリメトキシベンゼンより容易に合成可能である(図4b)<sup>8)</sup>。すなわち、ヨードアレンを酸(HX)存在下で*m*CPBAによって酸化してKoser型試薬へと変換し、続いてトリメトキシベンゼンとの脱水反応によって対応するTMP-ヨードニウム塩が生成する。調製に優れた反応剤であり、反応混合物の濃縮とエーテル中での攪拌によって固体として析出し、ろ過のみで高純度のTMP-ヨードニウム塩が得られる。

### 1.1 TMP基をダミーリガンドに用いるピアリール合成

先述のとおり、TMP-ヨードニウム塩に対してLewis酸存在下で電子豊富芳香族を反応させると、TMP基を

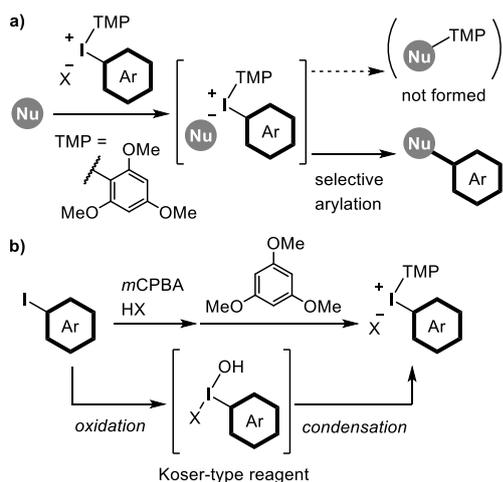


Fig. 4 (a) Selective arylation using TMP-iodonium salts.  
(b) Preparation of TMP-iodonium salts.

含むビアリールが生成する<sup>5)</sup>。一方、NaOH 存在下にて TMP-ヨードニウム塩とピロール(1a)との反応を行ったところ、結合形成するアリール基の選択性が逆転した(図5)<sup>9)</sup>。すなわち、TMP 基がダミーリガンドとして作用して、2-フェニルピロール(2a)が65%の収率で得ら

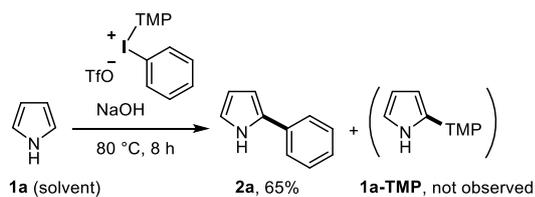


Fig. 5 Reaction of TMP-iodonium salt with pyrrole affording phenylpyrrole (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl).

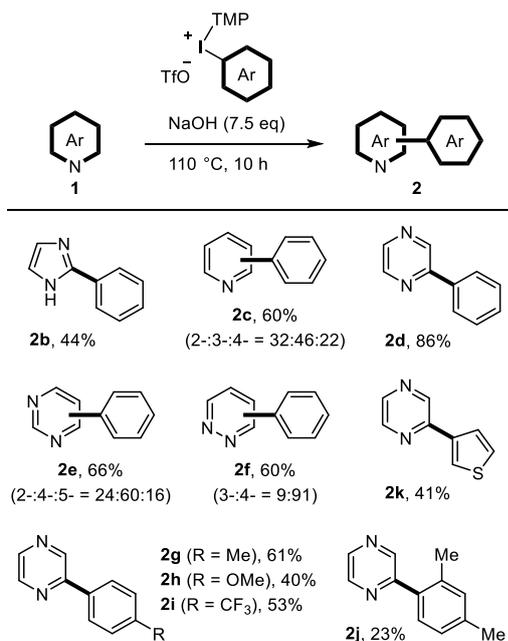


Fig. 6 Biaryl synthesis using TMP-iodonium salts with *N*-heterocyclic arenes for unified selective aryl transfer (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl).

れた。本反応は種々の含窒素芳香族化合物のアリール化に有効であり、2-フェニルイミダゾール(2b)、フェニルピリジン(2c)、およびピラジンを有するビアリール2d-2jの合成が可能である。電子供与性置換基や求引性置換基をもつフェニル基に加え、チエニル基の導入も可能であり、それぞれ対応するビアリール2g-2kが得られた(図6)。本反応ではTMP-ヨードニウム塩からフェニルラジカルが発生し、含窒素ヘテロ芳香族へのラジカル付加を経て生成物に至ると考えられる<sup>10)</sup>。このようにホモリシス開裂を経るアリール化反応においても、TMP 基がダミーリガンドとなりうるということがわかった。

## 1.2 TMP-ヨードニウム塩を経由するカルボン酸のアリール化反応

カルボン酸アリールエステルは、生物活性物質や機能的有機材料に含まれる骨格の1つである。その合成手法としては、1)塩素化剤や縮合剤によるカルボン酸の活性化と続くフェノール類との反応や、2)金属触媒を用いるカルボン酸とアリールハライドまたはアリールボロン酸エステルとのカップリング反応がある。ジアリールヨードニウム塩を用いる手法では、メタルフリー条件下でのカルボン酸の直接アリール化反応が可能となる<sup>3b)</sup>。Olofssonらは、ジアリールヨードニウムトリフラート塩を用いたカルボン酸のアリール化反応を報告している(図7a)<sup>11)</sup>。基質となるカルボン酸から直接ヨードニウム塩を発生することができれば、よりステップエコノミーな反応系が構築できると考えた。安息香酸(3a)およびヨードソベンゼンをトリメトキシベンゼン存在下、2,2,2-トリフルオロエタノール(TFE)中で反応を行ったところ、三成分脱水反応が進行して対応するTMP-ヨードニウム安息香酸塩が定量的に生成した(図7b)<sup>12)</sup>。得られた塩をトルエン中で加熱すると、リガンドカップリングが進行してフェニル安息香酸エステル(4a)を定

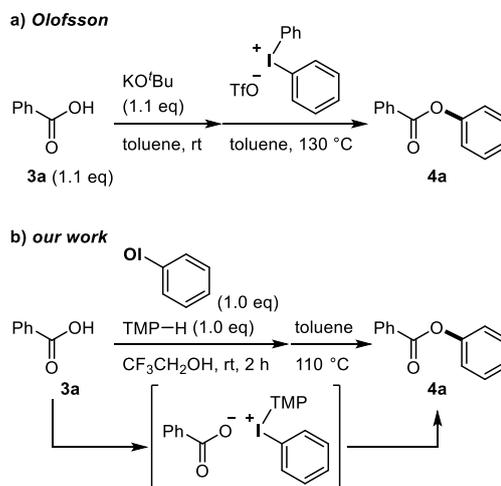


Fig. 7 *O*-Arylation of carboxylic acids (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl).

量的に与えた。

本アリールエステル化反応は種々の安息香酸類に適用可能であり、対応するフェニル安息香酸エステル誘導体 4b–4j が得られた(図 8)。脂肪族カルボン酸のアリール化にも有効であり、フェニルエステル化生成物 4k–4p が合成できる。また種々のヨードソアレンに適用可能であり、それぞれ対応するアリールエステル 4q–4x が得られた。また本反応手法を用いると、化学選択的な *O*-アリール化が可能である。すなわち、3つのヒドロ

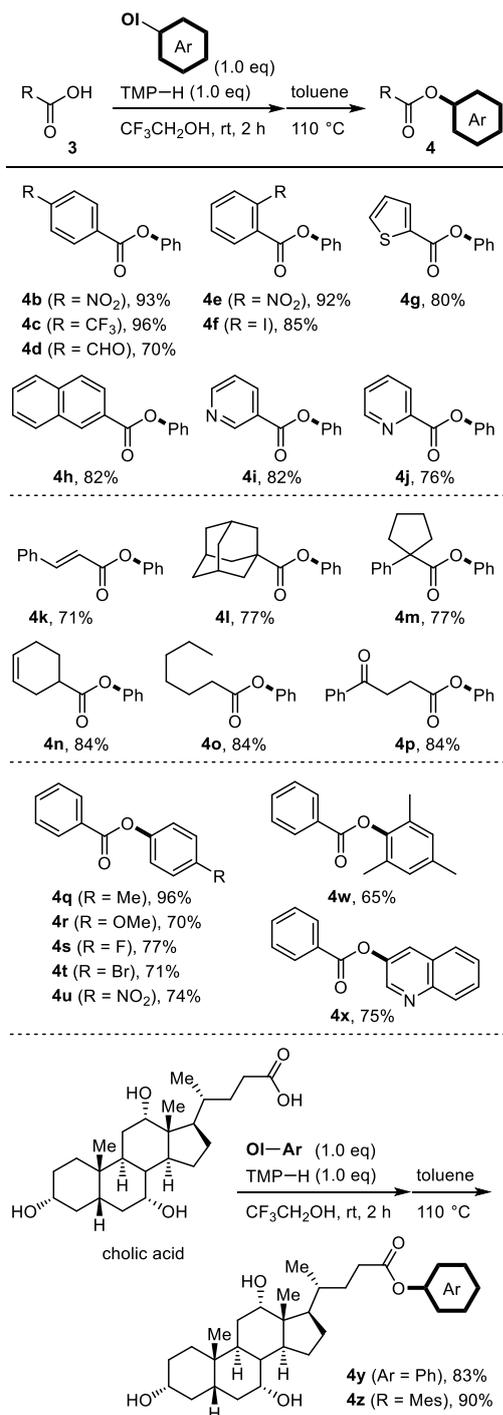


Fig. 8 Synthesis of various aryl esters via TMP-iodonium carboxylates (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl).

キシ基をもつコール酸に対して本アリール化反応を行ったところ、ヒドロキシ基に影響を及ぼすことなくカルボキシル基のみがアリール化された生成物 4y および 4z が得られた。既知のエステル化法では、ヒドロキシ基のアリール化の競合や反応溶媒への難溶性が確認され、2つの課題点を一挙に解決できる本手法の有用性が示された。

### 1.3 含フッ素カルボン酸塩の脱炭酸的アリール化反応

安息香酸や脂肪族カルボン酸のメタルフリーアリール化が TMP-ヨードニウム塩によって容易に進行する一方で、求核性の低いトリフルオロ酢酸のエステル化には当初適用できなかった。しかしながら、 $\alpha,\alpha$ -ジフルオロ- $\beta$ -ケト酸塩 5a を用いて TMP-ヨードニウム塩との反応を行ったところ、脱炭酸を伴うアリール化が進行して対応する  $\alpha$ -アリール- $\alpha,\alpha$ -ジフルオロメチルケトン 6a が得られた(図 9a)<sup>13</sup>。 $^1\text{H NMR}$  による追跡実験を行ったところ、はじめにリガンド交換が進行し、続いて

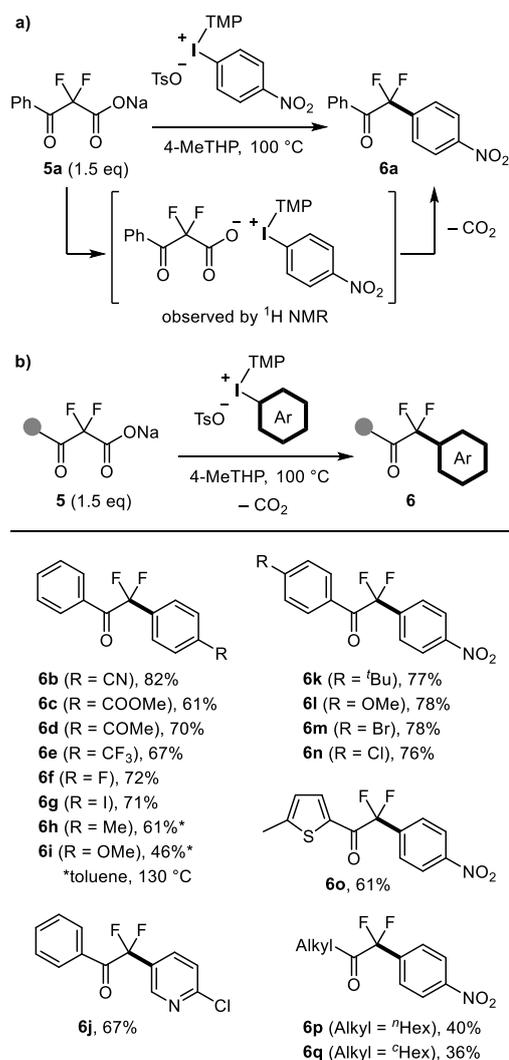


Fig. 9 Decarboxylative arylation of  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -keto acid sodium esters (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl, 4-MeTHP = 4-methyltetrahydropyran).

脱炭酸のアリール化が進行していることがわかった。種々の官能基をもつアリール基の導入が可能であり、アリール基やアルキル基をもつ $\alpha,\alpha$ -ジフルオロ $\beta$ -ケト酸塩から対応する $\alpha$ -アリール- $\alpha,\alpha$ -ジフルオロメチルケトン **6b-6q** が得られた(図 9b)。本法は、ジアリールヨードニウム塩を用いた脱炭酸のアリール化反応の初めての例である。従来、このような骨格は遷移金属触媒カップリング反応によって構築されており、本合成手法はメタルフリー代替手法となりうる。種々の官能基変換が可能であり、生物活性物質合成への応用が期待できる(図 10)。

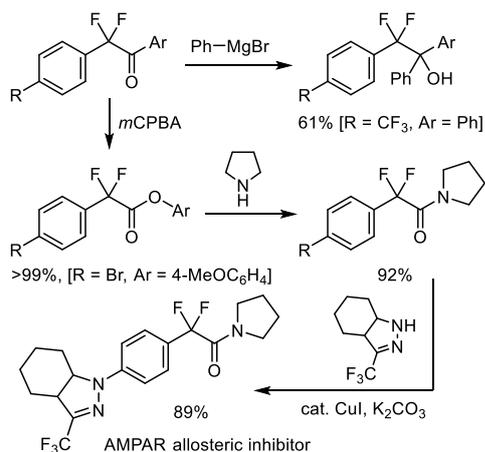


Fig. 10 Further transformation of difluoroketones.

上述の結果をもとに、ウラシル誘導体への含フッ素官能基導入を試みた(図 11)。2,6-ジクロロフェニル基(DCP)をもつウラシルヨードニウム塩 **7**<sup>14)</sup> に対して、 $\alpha,\alpha$ -ジフルオロ $\beta$ -ケト酸塩との反応を行ったところ、DCP基がダミーリガンドとして作用し、ウラシル側に含まれる官能基が導入された生成物 **6n** が得られた。興味深いことに、ヨードニウム塩が結合した炭素の隣的位置にジフルオロメチレン基が導入された。ウラシルは芳香族性が低く、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル部位への1,4-

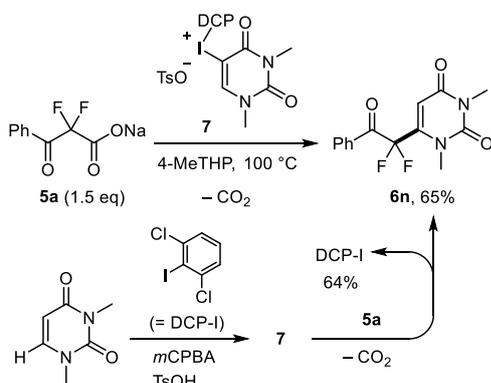


Fig. 11 Introduction of difluoromethyl group into uracil derivative.

加反応が優先して進行したものと考えている。ウラシルヨードニウム塩 **7** は、2,6-ジクロロヨードベンゼン(DCP-I)を用いるウラシル C-H 結合の直接ヨードニウム化により1段階で合成可能である。反応中に生成する DCP-I を回収し、ヨードアレーンのリサイクル利用が可能となる。

## 2. ジアリールヨードニウム塩と遷移金属触媒とを組み合わせた選択的アリール化反応

カルボン酸やフェノールの酸素原子は求核性が高く、ジアリールヨードニウム塩を用いることでメタルフリー条件下でのアリール化反応が可能である。一方で、求核性の低い求核剤のアリール化反応では、遷移金属触媒とジアリールヨードニウム塩を組み合わせる手法が有効である。金属触媒クロスカップリング反応において、ヨードニウム塩はヨードアレーンと比較して高い反応性を示す。低原子価金属種とジアリールヨードニウム塩から酸化付加を経て高原子価アリール金属種が発生し、還元脱離によって炭素-炭素結合が形成すると提唱されている。ダミーリガンドを活用する選択的アリール化においては、メシチル(Mes)基を導入した Mes-ヨードニウム塩が用いられてきた(図 12)<sup>15,16)</sup>。メシチル基のオルト位メチル基が高いため、Mes-I<sup>III</sup> 間では酸化付加が起こらずもう一方のアリール基が高原子価アリール金属種となるため、選択性が発現すると考えられている。Sanford および Gaunt らはそれぞれ、Mes-ヨードニウム塩とパラジウム触媒<sup>15b)</sup> または銅触媒<sup>15c)</sup> を用いた芳香族化合物 C-H 結合のアリール化反応を達成している。これらの例が示すように、ジアリールヨードニウム塩と遷移金属触媒とを組み合わせることによって、従来法では困難な結合形成が可能となる。

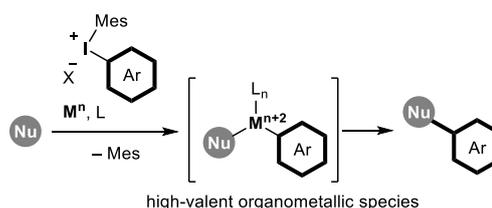


Fig. 12 Metal-catalyzed selective arylation using Mes-iodonium salts (Mes = mesityl).

### 2.1 Mes-ヨードニウム塩と銅触媒を用いるスルフィド類の S-アリール化反応

ジアリールヨードニウム塩を用いるジアリールスルフィドの S-アリール化反応は、1960年代後半に報告されており、銅触媒を用いた手法やメタルフリー条件下でのアリール化が知られている<sup>17)</sup>。一方、ダミーリガンドを活用した選択的 S-アリール化反応は報告例がな

かった。4-フルオロフェニル基をもつ Mes-ヨードニウム塩を用いてジフェニルスルフィド(8a)との反応を行ったところ、Mes 基がダミーリガンドとして作用して対応するトリアリールスルホニウム塩 9a が 75% の収率にて得られた。触媒量の酢酸銅を添加し、100 °C にて反応を行ったところ、収率の向上が見られた(図 13)<sup>18)</sup>。

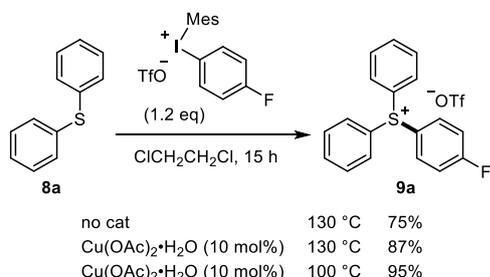


Fig. 13 Copper-catalyzed S-arylation of diphenyl sulfide (Mes = mesityl).

上記の条件のもとに種々のトリアリールスルホニウム塩 9b–9p の合成に取り組んだ(図 14)。種々のアリールリガンドをもつ Mes-ヨードニウム塩の利用が可能であったが、オルト位に置換基をもつ場合は反応性の低下が見られた。また、電子供与性および求引性置換基をも

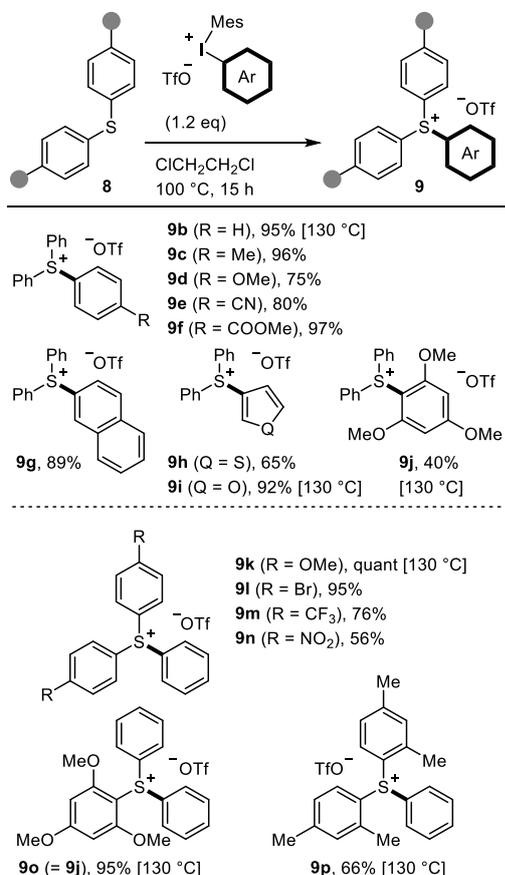


Fig. 14 Synthesis of various tritylsulfonium salts (Mes = mesityl).

つジアリールスルフィドのアリール化に適用可能であった。トリアリールスルホニウム塩やアリールチアントレニウム塩は、芳香族求核置換反応などのアリール化反応における有用な合成中間体であり<sup>19,20)</sup>、本手法を用いて合成可能である。

## 2.2 TMP-ヨードニウム塩と銅触媒を用いる含窒素ヘテロ芳香族化合物の N-アリール化反応

含窒素芳香族化合物の N-アリール化反応については、ジアリールヨードニウム塩と銅触媒とを用いた手法が 1990 年代後半より報告されている<sup>21)</sup>。Mes-ヨードニウム塩を用いた 1*H*-インダゾールのアリール選択的 N-アリール化反応は Pan らが報告した<sup>22)</sup>。しかしながら、Mes-ヨードニウム塩と銅触媒との組み合わせはベンゾイミダゾール(10a)の N-アリール化には適用できず、量論量の銅塩を用いた場合においても中程度の収率にとどまった(図 15)。我々は、反応性の向上を期待して TMP-ヨードニウム塩の利用を試みた。触媒量の銅塩存在下、10a と TMP-ヨードニウムトリフラート塩との反応を行ったところ、アリール化生成物 11a を定量的に与え、TMP リガンドが反応性向上に寄与することがわかった<sup>23)</sup>。また、TMP 基はダミーリガンドとして作用し、もう一方のアリール基のみが選択的に炭素-窒素結合を形成した。なお、アニシル基や 2,4-ジメトキシフェニル基をもつジアリールヨードニウム塩を用いたところ、導入されるアリール基の選択性が低下して 2 種類のアリール化生成物を与えた。

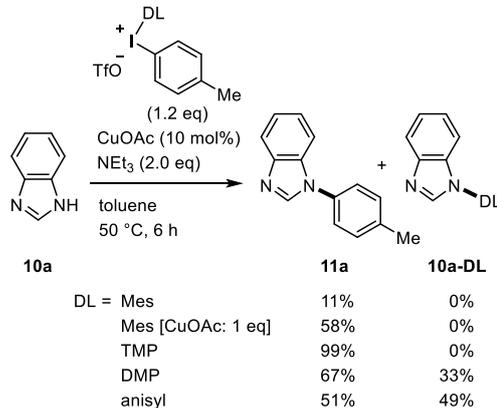


Fig. 15 Reaction of benzimidazole with diaryliodonium triflate bearing various dummy ligands (Mes = mesityl, TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl, DMP = 2,4-dimethoxyphenyl).

本手法では種々のアリール基の導入が可能であり、それぞれ対応する N-アリール化生成物 11b–11h を与えた(図 16)。非対称なベンゾイミダゾールを用いた際は、2 種類のアリール化生成物の混合物 11f–11h が生成した。本反応系はイミダゾールやピラゾールにも有効であり、それぞれ対応するアリール化生成物 11i–11k を与

えた。金属触媒を組み合わせた場合においても TMP-ヨードニウム塩が有用であることを示す結果である。

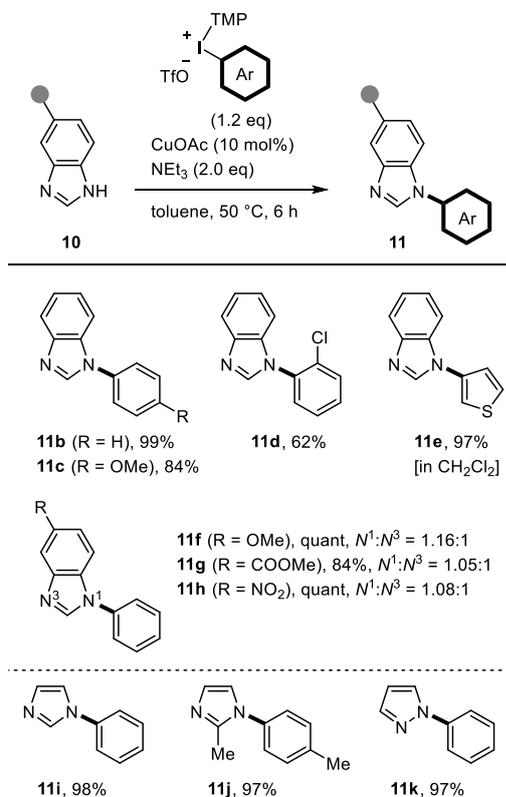


Fig. 16 Copper-catalyzed *N*-arylation of various azoles using TMP-iodonium triflates (TMP = trimethoxyphenyl).

### 3. 高反応性 TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いるヘテロ原子求核剤のアリール化反応

ジアリールヨードニウム塩を用いるフェノールの *O*-アリール化反応は、金属触媒を用いることなく進行する<sup>3b)</sup>。本法にて合成可能なジアリールエーテルは、天然物や医薬品にみられる骨格であることから、その効率的な手法の開発は興味をもたれる。TMP-ヨードニウム塩を用いる選択的アリール化は、Oloffsonらおよび Stuartらのグループによって報告されている(図 17a)<sup>6c,24)</sup>。一方で Gauntらはアニオンリガンドに着目し、ジアリールヨードニウムフルオリド塩を用いた高反応性 *O*-アリール化反応を達成している(図 17b)<sup>25)</sup>。すなわち、フルオリドアニオンの強い水素結合能によってヒドロキシ基を活性化し、フェノールの求核性を高めると同時に配位子交換を促進している。しかしながら、ジアリールヨードニウムフルオリド塩の合成は汎用性に乏しく、また TMP 基を用いた選択的アリール化は実施されていなかった。このような背景のもと、我々はアリール選択性の発現および反応性の向上を同時に達成するヨードニウム塩の開発に取り組んだ。詳細は後述する

が、アニオンリガンドにアセタートをもつ TMP-ヨードニウムアセタート塩は、その構造的特徴から高い反応性を示すと推測した(図 17c)。以下、TMP-ヨードニウムアセタート塩の合成法と構造的特徴、およびそれらを用いたアリール化反応について紹介する。

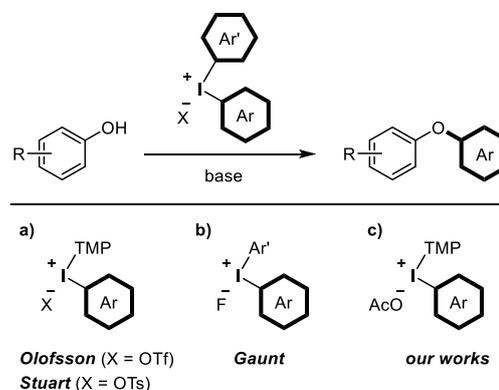


Fig. 17 *O*-Arylation of phenols using various diaryliodonium salts (TMP = trimethoxyphenyl).

### 3.1 TMP-ヨードニウムアセタート塩の合成と構造的特徴

TMP-ヨードニウムアセタート塩は、対応するヨードアレーンに対してフルオロアルコール(2,2,2-トリフルオロエタノールまたは1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール)中にて過酢酸の9%酢酸溶液を反応させ、続いてトリメトキシベンゼンを反応させることによって合成する(図 18a)<sup>26)</sup>。先述の TMP-ヨードニウム塩と同様に、エーテル処理による固体析出とろ過のみで精製可能である。

TMP-ヨードニウムアセタート塩の X 線結晶構造解析を行ったところ、アセタートリガンドの酸素原子とヨウ素原子間の距離が  $\text{AcO}-\text{I}=2.77 \text{ \AA}$  であることがわ

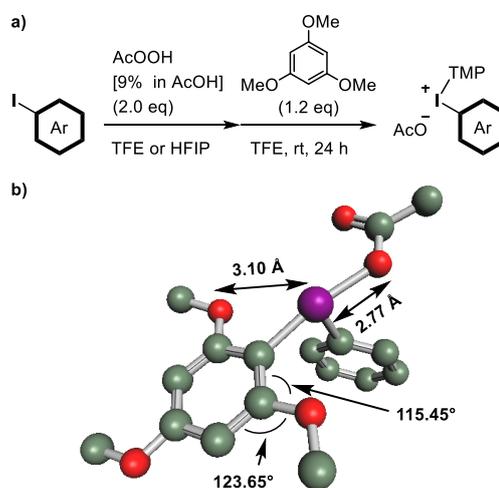


Fig. 18 (a) Preparation of TMP-iodonium acetate salts. (b) Structural feature of TMP-iodonium acetate.

かった(図 18b)。この距離は一般的なジフェニルヨードニウム塩のアニオンリガンドとヨウ素原子間の距離と比較して短く、先述のジフェニルヨードニウムフルオリド塩のフッ素-ヨウ素間の距離(F-I=2.55 Å)に近い<sup>27)</sup>。また、TMP 基のオルト位メトキシ基の酸素原子とヨウ素原子間に相互作用があることがわかった。すなわち、*ortho*-MeO-I の距離(=3.10 Å)がそれぞれの原子の van der Waals 半径の合計(=3.50 Å)よりも短く、オルト位メトキシ基の結合角度は、それぞれ  $\angle \text{MeO-C-C(-I)} = 115.45^\circ$  および  $\angle \text{MeO-C-C(-H)} = 123.65^\circ$  であった。後述のように、これらの構造的特徴が TMP-ヨードニウムアセタート塩が高い反応性を示す要因となる。

### 3.2 TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いる 2-ナフトールの O-アリール化反応

ジアリールヨードニウム塩を用いる 2-ナフトールのアリール化では、C-アリール化が競合する可能性がある。Quideau らはジフェニルヨードニウムクロリドが O-および C-アリール化混合物を与えると報告しており<sup>28a)</sup>、Kalek らはジアリールヨードニウムトリフラート塩を用いた C-アリール化選択的反応を報告している<sup>28b)</sup>。上記で合成した TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いたところ、塩基を添加せずとも反応が進行して O-アリール化生成物が選択的に得られた(収率: 82%) (図 19)<sup>29)</sup>。一方で、TMP-ヨードニウムトシラート塩を用いるとアリール化は全く進行しなかった。これらの結果は、TMP-ヨードニウムアセタート塩のアセタートリガンドがヒドロキシ基の脱プロトン化を促進していることを示している。反応中に生成する酢酸を中和する目的で炭酸水素ナトリウムを添加したところ、97%の収率にて目的物が得られた。ジフェニルヨードニウムアセタート塩との反応では収率は大幅に低下することから、TMP 基が反応性向上にも寄与していることがわかる。

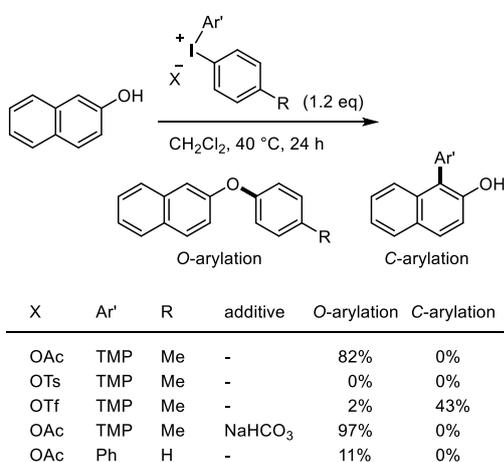


Fig. 19 O-arylation of 2-naphthol using various diaryliodonium salts (TMP=2,4,6-trimethoxyphenyl).

以上の結果より、TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いるアリール化反応では、TMP 基とアセタートアニオンが協働的に作用していると推測できる(図 20)。塩基を添加せずともアリール化が進行することから、アセタートアニオンが塩基の役割を果たし、ナフトールヒドロキシ基を活性化していると考えている。反応の進行とともに生成する酢酸を中和することにより、2-ナフトールとの反応が促進される。

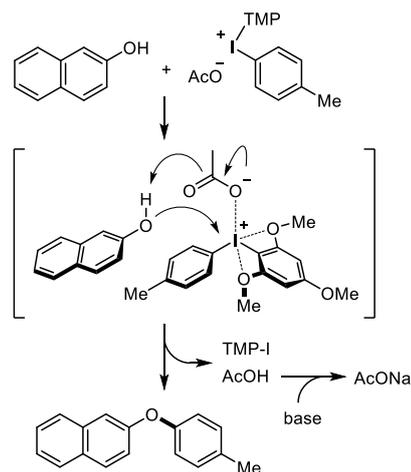


Fig. 20 Proposed reaction mechanism for O-arylation of 2-naphthol using TMP-iodonium acetate.

### 3.3 TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いるフェノールの O-アリール化反応

2-ナフトールは塩基を加えずともアリール化が進行したが、フェノール類のアリール化反応においては塩基の添加が必須であった。炭酸ナトリウム存在下、ジクロロメタンと水の混合溶媒(1:1)中、40 °C にて反応を行った際に、対応するジアリールエーテル 13 が収率よく得られた(図 21)。用いるヨードニウム塩としては、炭化水素基、電子供与性および電子求引性置換基をもつアリール基およびヘテロ環をもつものなど幅広く利用可能であり、いずれも 90% 以上の収率でアリール化生成物 13a-13f が得られた。フェノールに導入する官能基も同様に、炭化水素基、電子供与性および電子求引性置換基が適用可能であり、対応するジアリールエーテル 13g-13k が生成した。さらに、臭素原子(13k)、脂肪族アルコール(13l)、ホルミル基(13m)、アミド基(13n)、およびホウ素酸エステル(13o)をもつものでも、これらの官能基に影響を及ぼすことなく、高収率で対応するジアリールエーテルが得られた。天然物のアリール化にも適用可能であり、エストロン誘導体 13p が高収率で得られた。立体的に嵩高いジアリールエーテル 13q の合成においては、従来法<sup>24)</sup>と比較してより効率的に反応が進行した。

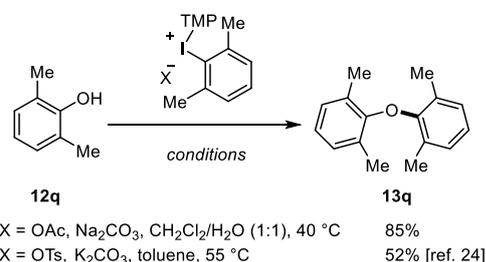
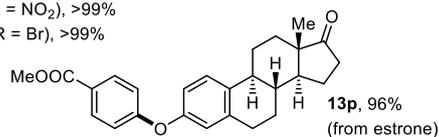
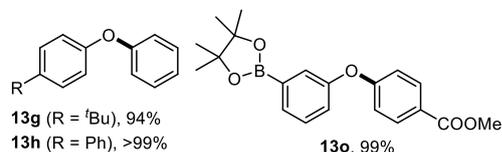
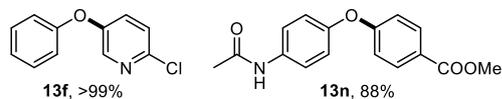
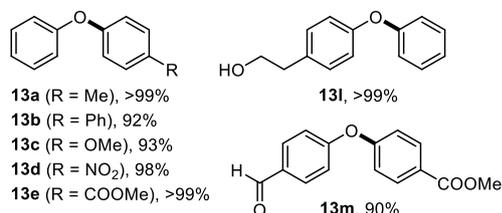
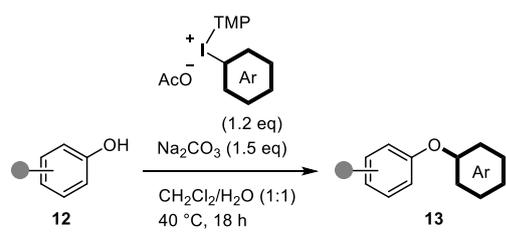


Fig. 21 *O*-Arylation of phenols using TMP-iodonium acetates affording various diaryl ethers (TMP = trimethoxyphenyl).

### 3.4 TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いるアルコキシアミン類の*N*-アリール化反応

超原子価ヨウ素反応剤によるアミノ化反応は、Buckwald-Hartwig アミノ化反応を代替するメタルフリーアニン合成法として有用である<sup>30</sup>。しかしながら、一電子移動を経る芳香族化合物 C-H 結合の直接アミノ化反応は、反応位置の制御が困難である。一方で、ジアリールヨードニウム塩を用いた場合はアミノ化の反応点を決定することができる。

先述の TMP-ヨードニウムアセタート塩を用いるアリール化反応は、アルコキシアミンの *N*-アリール化にも有効であった<sup>31</sup>。*N*-メトキシスルホンアミド 14 を用いてアリール化反応を試みたところ、トルエン溶媒中で

60 °C にて反応を行った際に目的物 15 が定量的に得られた (図 22)。種々のスルホニル基が利用可能であり、*N*-トシルアニリン 15a-15h や *N*-メシルアニリン 15i-

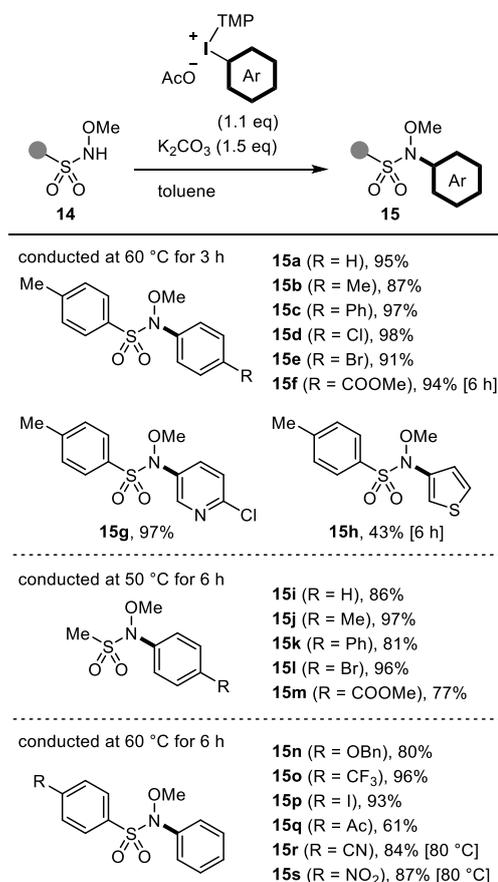


Fig. 22 *N*-Arylation of *N*-methoxysulfonamides using TMP-iodonium acetates (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl).

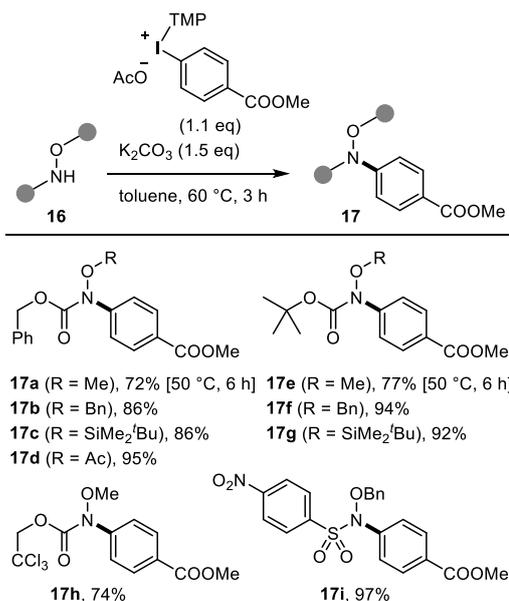


Fig. 23 *N*-Arylation of various *N,O*-protected hydroxylamines using TMP-iodonium acetates (TMP = 2,4,6-trimethoxyphenyl).

15mに加え、置換基を導入したベンゼンスルホニルアニリン誘導体 15n–15s が得られた。さらに、様々な保護基をもつヒドロキシアミン 16 を出発物質に用い、アニリン誘導体 17a–17i の合成に取り組んだ(図 23)。窒素原子の保護基として汎用性の高いベンジルオキシカルボニル基, *tert*-ブトキシカルボニル基, および 2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基, 酸素原子の保護基としてはベンジロキシ基やシロキシ基, アセトキシ基の利用が可能であった。

## おわりに

本総合論文では、ジアリールヨードニウム塩を用いる求核剤の選択的アリール化について、他グループによる重要な研究に触れつつ、我々が開発してきた反応を紹介した。いずれの反応においてもヨードニウム塩の配位子が大きな役割を果たしており、アリール化の選択性の一元化と反応性の向上に効果を発揮している。トリメトキシフェニル(TMP)基やメシチル(Mes)基を導入したジアリールヨードニウム塩は、もう一方のアリール基が求核剤と結合を形成する。特に TMP-ヨードニウム塩は、アリールラジカルの発生を経るアリール化、リガンド交換を経るメタルフリーアリール化、および金属触媒と組み合わせたアリール化のいずれにも利用可能であり、完全な選択性をもってアリール化が進行した。加えて、TMP 基はヨードニウム塩の反応性の向上にも寄与することがわかった。オルト位メトキシ基の酸素原子がヨウ素中心と相互作用を示し、リガンド交換や酸化付加の促進に影響しているものと考えられる。TMP 基とアセタートリガンドを組み合わせると反応性が劇的に向上し、フェノールの *O*-アリール化やヒドロキシアミンの *N*-アリール化が高収率で進行した。これらの例は、従来の遷移金属触媒カップリングに代わる合成手法になりうると考えている。持続可能な有機合成手法の創出を目指し、引き続き有機合成化学の発展に貢献できる研究を進めたい。

謝辞 本稿で紹介させていただいた一連の研究は、当研究室所属学生諸氏のたゆまぬ努力によって発展を遂げてきたものであり、ここに深く感謝いたします。また、ご指導やご助言を頂いた北泰行大阪大学名誉教授(現・立命館大学総合科学技術研究機構)に厚く御礼申し上げます。なお、本研究の一部は、文部科学省、日本学術振興会(JSPS)ならびに科学技術振興機構(JST)のご支援を受けて行われたものです。

(2022年12月19日受理)

## 文献

- (a) T. Dohi, Y. Kita, "Hypervalent Iodine", "Oxidizing Agents" "Reaction of Iodo Compounds", in *Iodine: Chemistry and Application* (Ed. T. Kaiho), Wiley-Blackwell, Hoboken, 2015, Chap 7, 16, and 17; (b) *Hypervalent Halogen Compounds* (Eds. B. Olofsson, I. Marek, and Z. Rappoport), *Patai's Chemistry and Functional Groups*, John Wiley & Sons, Chichester, 2018; (c) *Iodine Catalysis in Organic Synthesis* (Eds. K. Ishihara, K. Müniz), John Wiley & Sons, Chichester, 2022
- For selected reviews, see: (a) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **108**, 5299 (2018); (b) B. Olofsson, *Top. Curr. Chem.*, **373**, 135 (2016); (c) K. Kikushima, E. E. Elboray, J. O. C. Jiménez-Halla, C. R. Solorio-Alvarado, T. Dohi, *Org. Biomol. Chem.*, **22**, 3231 (2022)
- (a) F. M. Beringer, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2705 (1953); (b) F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2708 (1953)
- For selected reviews, see: (a) Y. Kita, T. Dohi, K. Morimoto, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **69**, 1241 (2011); (b) Y. Kita, T. Dohi, *Chem. Rec.*, **15**, 886 (2015); (c) T. Dohi, Y. Kita, *Top. Curr. Chem.*, **373**, 1 (2016); (d) T. Dohi, Y. Kita, *Curr. Org. Chem.*, **20**, 580 (2016) (e) K. Morimoto, T. Dohi, Y. Kita, *Synlett*, **28**, 1680 (2017)
- (a) T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 3334 (2010); (b) N. Yamaoka, K. Shimada, I. Itani, H. Kubo, Y. Ohnishi, S. Sekiguchi, T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Eur. J.*, **19**, 15004 (2013)
- For selected examples, see: (a) Y. Yamada, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2515 (1972); (b) N. Jalalian, T. B. Petersen, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.*, **18**, 14140 (2012) (c) J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himoto, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.*, **19**, 10334 (2013); (d) S. K. Sundalam, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.*, **80**, 6456 (2015); (e) A. H. Sandtorv, D. R. Stuart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 15812 (2016); minireview: (f) D. R. Stuart, *Chem. Eur. J.*, **23**, 15852 (2017)
- For selected examples, see: (a) A. J. Margida, G. F. Koser, *J. Org. Chem.*, **49**, 3643 (1984); (b) M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Commun.*, **2007**, 2521; (c) T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.*, **2007**, 4152; (c) E. A. Merritt, V. M. T. Carneiro, L. F. Silva, Jr., B. Olofsson, *J. Org. Chem.*, **75**, 7416 (2010)
- (a) T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron*, **66**, 5775 (2010); (b) T. L. Seidl, S. K. Sundalam, B. McCullough, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.*, **81**, 1998 (2016); (c) E. Lindstedt, M. Reitti, B. Olofsson, *J. Org. Chem.*, **82**, 11909 (2017)
- T. Dohi, S. Ueda, A. Hirai, Y. Kojima, K. Morimoto, Y. Kita, *Heterocycles*, **95**, 1272 (2017)
- (a) J. Wen, R.-Y. Zhang, S.-Y. Chen, J. Zhang, X.-Q. Yu, *J. Org. Chem.*, **77**, 766 (2012); (b) M. Tobisu, T. Furukawa, N. Chatani, *Chem. Lett.*, **42**, 1203 (2013)
- T. B. Petersen, R. Khan, B. Olofsson, *Org. Lett.*, **13**, 3462 (2011)
- T. Dohi, D. Koseki, K. Sumida, K. Okada, Y. Mizuno, A. Kato, K. Morimoto, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.*, **359**, 3503 (2017)
- K. Kikushinma, K. Yamada, N. Umekawa, N. Yoshio, Y. Kita, T. Dohi, *Green Chem.*, **2023**, **25**, DOI: 10.1039/D2GC04445E.
- (a) N. Takenaga, S. Ueda, T. Hayashi, T. Dohi, S. Kitagaki, *Heterocycles*, **97**, 1248 (2018); (b) N. Takenaga, T. Hayashi, S. Ueda, H. Satake, Y. Yamada, T. Kodama, T. Dohi, *Molecules*, **24**, 3034 (2019); (c) N. Takenaga, S. Ueda, T. Hayashi, T. Dohi, S. Kitagaki, *Heterocycles*, **99**, 865 (2019)
- (a) D. Chen, M. Ochiai, *J. Org. Chem.*, **64**, 6804 (1999); (b) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 7330 (2005); (c) R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 8172 (2008)
- Preparation of Mes-iodonium salts, see ref. 6c and follow: T. Dohi, T. Hayashi, S. Ueda, T. Shoji, K. Komiyama, H. Takeuchi, Y. Kita, *Tetrahedron*, **75**, 3617 (2019)

- 17) (a) J. W. Knapczyk, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 145 (1969); (b) J. V. Crivello, J. H. W. Lam, *J. Org. Chem.*, **43**, 3055 (1978); (c) L. Racicot, T. Kasahara, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, **16**, 6382 (2014)
- 18) N. Takenaga, Y. Yoto, T. Hayashi, N. Miyamoto, H. Nojiri, R. Kumar, T. Dohi, *Arkivoc*, **2022**, 7
- 19) For digest, see: Z.-Y. Tian, Y.-T. Hu, H.-B. Teng, C.-P. Zhan, *Tetrahedron Lett.*, **59**, 299 (2018)
- 20) F. Berger, M. B. Plutschack, J. Riegger, W. Yu, S. Speicher, M. Ho, N. Frank, T. Ritter, *Nature*, **567**, 223 (2019)
- 21) (a) I. P. Beletskaya, D. V. Davydov, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5621 (1998); (b) T. Zhou, Z.-C. Chen, *Heteroatom Chem.*, **13**, 617 (2002)
- 22) R. Zhang, Z. Liu, Q. Peng, Y. Zhou, L. Xu, X. Pan, *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 1816 (2018)
- 23) D. Koseki, E. Aoto, T. Shoji, K. Watanabe, Y. In, Y. Kita, T. Dohi, *Tetrahedron Lett.*, **60**, 1281 (2019)
- 24) R. T. Gallagher, S. Basu, D. R. Stuart, *Adv. Synth. Catal.*, **362**, 320 (2020)
- 25) L. Chan, A. McNally, Q. T. Toh, A. Mendoza, M. J. Gaunt, *Chem. Sci.*, **6**, 1277 (2015)
- 26) (a) T. Dohi, N. Yamaoka, I. Itani, Y. Kita, *Aust. J. Chem.*, **64**, 529 (2011); (b) H. China, D. Koseki, K. Samura, K. Kikushima, Y. In, T. Dohi, *Data Brief*, **25**, 104063 (2019)
- 27) Y.-S. Lee, J.-H. Chun, M. Hodoscšček, V. W. Pike, *Chem. Eur. J.*, **23**, 4353 (2017)
- 28) (a) A. Ozanne-Beaudenon, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 7065 (2005); (b) M. K. Ghosh, J. Rzymkowski, M. Kalek, *Chem. Eur. J.*, **25**, 9619 (2019)
- 29) K. Kikushima, N. Miyamoto, K. Watanabe, D. Koseki, Y. Kita, T. Dohi, *Org. Lett.*, **24**, 1924 (2022)
- 30) (a) T. Dohi, H. Sasa, M. Dochi, C. Yasui, Y. Kita, *Synthesis*, **51**, 1185 (2019); (b) H. Sasa, K. Mori, K. Kikushima, Y. Kita, T.

Dohi, *Chem. Pharm. Bull.*, **70**, 106 (2022)

- 31) K. Kikushima, A. Morita, E. E. Elboray, T. Bae, N. Miyamoto, Y. Kita, T. Dohi, *Synthesis*, **54**, 5192 (2022)

## PROFILE



菊島孝太郎 立命館大学薬学部・助教 博士 (工学)

〔経歴〕2010年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了, 2009年日本学術振興会特別研究員 (DC2 → PD), 2010年カリフォルニア工科大学博士研究員, 2011年名古屋市立大学薬学部助教, 2012年岡山大学異分野融合先端研究コア助手, 2014年大阪大学大学院工学研究科助教。2018年4月より現職, この間2022年9月~2023年2月カリフォルニア大学バークレー校客員研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: kixy@fc.ritsumei.ac.jp



土肥寿文 立命館大学薬学部・教授 博士 (薬学)

〔経歴〕2005年大阪大学大学院薬学研究科分子薬科学専攻博士後期課程修了, 同研究科助手, 2008年立命館大学薬学部助教, 2014年准教授, 2019年4月より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: td1203@ph.ritsumei.ac.jp