

主論文の要約

論文題目 Development of New Strategies for the Oxidative Dearomatization of Phenol Derivatives
(フェノール類の新規脱芳香族型酸化反応の開発)

氏名 笹倉 新葉

論文内容の要約

1. 序論

フェノール類の脱芳香族型酸化反応は様々な天然物や生物活性物質を合成する上で有用な鍵反応の一つである。従来、この種の反応には猛毒重金属酸化剤や遷移金属触媒が用いられてきた。しかし、医薬品等の合成においてそれらの毒性の高い金属の使用は望ましくない。最近では、それらに代わる環境調和型の酸化剤として超原子価ヨウ素が注目されている。

1987年、北らは化学量論量の超原子価ヨウ素(III)化合物を用いるフェノールの脱芳香族型酸化反応を初めて報告した。この先駆的な報告から超原子価ヨウ素(III)化合物を使ったフェノール誘導体の酸化反応は様々な天然物や生物活性物質の合成に応用されてきた。しかし、超原子価ヨウ素(III)化合物の化学量論量の使用においてはその爆発性や溶解性が乏しい等いくつかの課題が残されていた。その中で、2005年、北らと落合らは超原子価ヨウ素化合物を反応系中で調製し、それを触媒的に用いることに初めて成功した。

一方、光学活性超原子価ヨウ素(III)触媒の開発は最も挑戦的なテーマの一つである。特に、フェノール類の脱芳香族型酸化反応においては、反応中に超原子価ヨウ素(III)化合物が解離してフェノキセニウムイオンが生じるため、不斉誘起は難しいと考えられてきた。その

中で、当研究室では立体配座に柔軟性をもたせた超原子価ヨウ素(III)触媒(2)を分子設計し、それを用

いるフェノール誘導体の脱芳香族型酸化反応において、高い化学及び不斉収率で対応する生成物を得ることに成功している。なお、活性種の超原子価ヨウ素(III)触媒(2)は対応する光学活性ヨードアレン(1)とメタククロ過安息香酸(*m*-CPBA)から反応系中で調製され、またその際に分子内水素結合によって有効な不斉場が構築される(図1)。さら

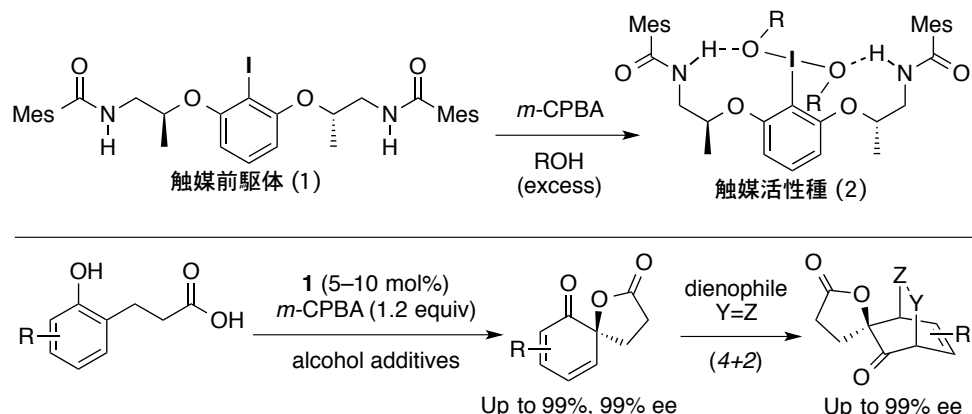


図1: デザイン型超原子価ヨウ素触媒の開発とそれを用いるエナンチオ選択的脱芳香族型酸化反応

に、アルコールの添加効果によってフェノキセニウムイオン中間体の生成を抑えることにも成功している。

しかし、本触媒的酸化システムでは、共酸化剤として高価で爆発性を有する *m*-CPBA を用いる必要があり、それ由来の副生成物であるメタクロロ安息香酸 (*m*-CBA) の除去も課題として残されている。また、基質適用範囲は2位にカルボン酸側鎖を有するフェノール誘導体に限定され、得られた生成物から有用な化合物への誘導も困難である。これらのような課題の克服を目指し、本学位論文では、効率的で実用的な脱芳香族型酸化反応の開発並びに、高付加価値化合物への応用について検討した。

2. 光学活性次亜塩素酸塩触媒と過酸化水素による1-ナフトール類のエナンチオ選択的脱芳香族型酸化反応の開発

最近、当研究室では共酸化剤として過酸化水素または *t*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) 存在下、触媒量のテトラアルキルアンモニウムヨード(3)から反応系中で調製されるテトラアルキルアンモニウム次亜ヨウ素酸塩(4)を使った新規触媒的酸化システムを報告している(図2)。また、この触媒的酸化システムを用いるケトフェノール類のエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応の研究過程において、電子豊富なフェノールを用いた場合、脱芳香族型酸化反応が容易に進行することを見出した。

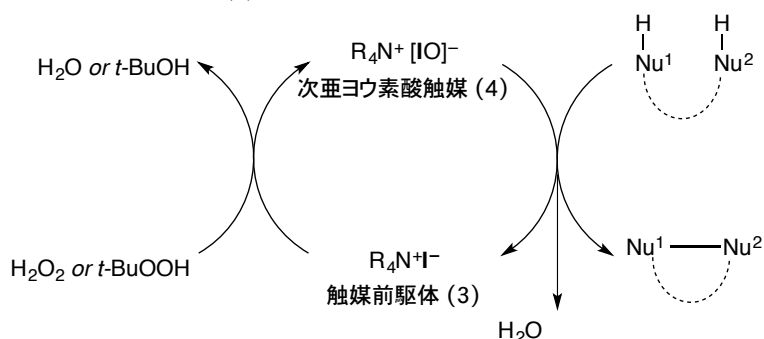


図2: 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる酸化的カップリング反応

本研究では、これらの知見をもとに、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる2位にカルボン酸側鎖を有するフェノールのエナンチオ選択的脱芳香族型スピロラクトン化反応の開発を行った。反応条件等を精査した結果、触媒量の光学活性第四級アンモニウムヨード(3)と安全、安価な30%過酸化水素を用いて、1-ナフトール誘導体の高エナンチオ選択的脱芳香族型スピロラクトン化反応の開発に成功した(図3)。

本手法は、これまでに報告している次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる不斉酸化反応と異なり、不斉補助基である *N*-フェニルイミダゾイル基を必要としない。また、本触媒的酸化システムは、非ハロゲン溶媒中、温和な条件下で進行し、副生成物は水のみである環境低負荷型の反応である。

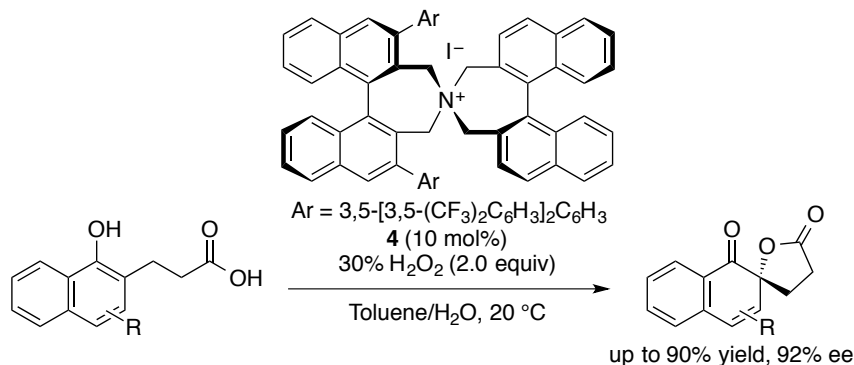


図3: 光学活性次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる1-ナフトール誘導体の脱芳香族型酸化反応

3. 光学活性超原子価ヨウ素(III)触媒を用いる Masked-オルトベンゾキノンの不斉合成法の開発

Masked-オルトベンゾキノン (MOB) は、様々な天然物や生物活性物質の合成中間体として有用である(図4)。従来、MOB はジアセトキシヨードベンゼン (PIDA) またはビス (トリフルオロアセトキシ) ヨードベンゼン (PIFA) 等の超原子価ヨウ素(III)化合物を用いるオルト位にアルコキシ基を有するフェノール類の脱芳香族型酸化反応によって合成されてきたが、そのほとんどがアキラルまたはラセミ体である。

その中で、2008 年、Quideau らは化学量論量の超原子価ヨウ素(III) 化合物を用いる光学活性ジオール由来のフェノールの脱芳香族型酸化反応により、光学活性 MOB のジアステレオ選択的な合成法の開発に成功した。さらに、本手法を用いて天然物である(+)-biscarvacrol の不斉全合成にも成功している。しかし、光学活性 MOB のエナンチオ選択的合成法は報告されていない。この理由は、フェノール誘導体のオルト位のアルコキシ基の電子供与性により、超原子価ヨウ素(III) 化合物が解離した中間体を経由した反応 (dissociative path) が促進されるためだと考えられる。

本研究では、光学活性ヨウ素触媒を用いる MOB の触媒的エナンチオ選択的成法の開発を検討した。初期検討として、 α -ヒドロキシカルボン酸由来の基質をデザインし、次亜ヨウ素酸塩触媒(4)を用いる脱芳香族型酸化反応を行った。残念ながら、対応するジオキサノンタイプ MOB は低いエナンチオ選択性 (11% ee) で得られた (図 4a)。この様なイオンペア型の触媒では dissociative path を抑えることは難しいと考え、当研究室で開発した、立体配座に柔軟性を持たせた光学活性超原子価ヨウ素(III)触

媒(2)を用いて種々検討を行った。その結果、メタノール添加することにより非常に高いエナンチオ選択性で光学活性 MOB を得ることに成功した (図 4b)。これは、酸性度の低いメタノールが超原子価ヨウ素のリガンドになることで、dissociative path が抑制されたためだと考えられる (図 4c)。

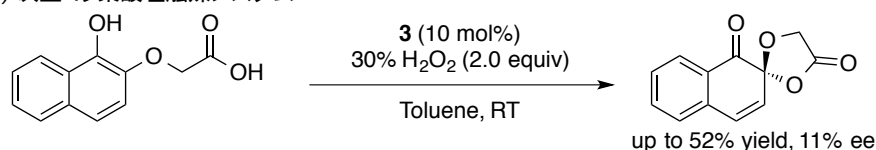
次に、高いエナンチオ選択性で誘導したジオキサノンタイプの MOB から天然物への誘導について検討した。しかし、その構造的特徴に起因する不安定性から、様々な反応条件においてラセミ化や分解反応が進行することが分かった。

そこで、1,2-ジオール

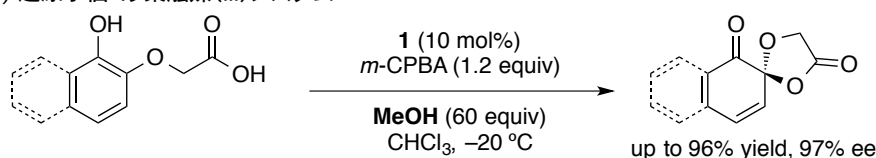
由来の基質を酸化させて合成するケタールタイプの MOB はジオキサノンタイプの MOB より安定あると考え、アルコール側鎖に 2 つの置換基を有する基質を分子設計し、本触媒的酸化システムによる新たな光学活性 MOB 合成法の確立を検討した。当研究室で開発された光学活性超原子価ヨウ素(III)触媒(2)を用いて、基質の側鎖をデザインし、反応条件を精査することによって、dissociative path や化学

選択性、生成物の安定性等の課題を解決し、目的の生成物を高い化学及び不斉収率で得ることに成功した。本法により高いエナンチオ選択性で合成されたケタールタイプの MOB は、安定性に優れており、様々な生物活性物質のビルディングブロックになることが期待できる (図 5)。

a) 次亜ヨウ素酸塩触媒システム



b) 超原子価ヨウ素触媒(III)システム



c) メタノールの添加効果

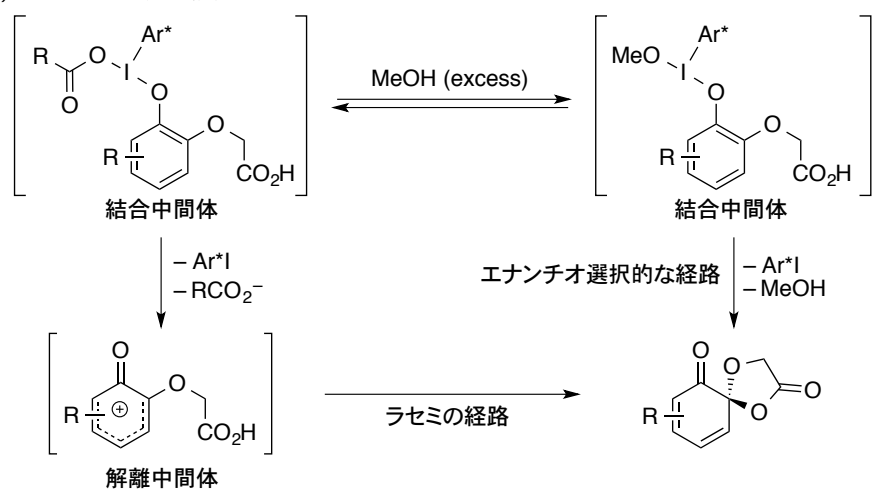


図4:ジオキサノンタイプMOBの触媒的エナンチオ選択的な合成法の開発

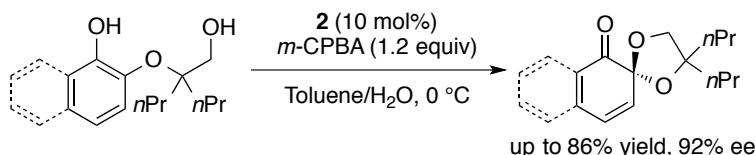
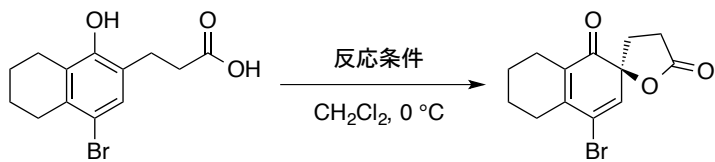


図5:ケタールタイプMOBの触媒的エナンチオ選択的な合成法の開発

4. 次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いるフェノール類の実践的脱芳香族型酸化反応の開発

当研究室ではこれまでに立体配座に柔軟性をもたせた光学活性超原子価ヨウ素(III)触媒(**2**)を分子設計し、それを用いたフェノール誘導体の脱芳香族型酸化反応において、対応するスピロラクトンを高い化学及び不斉収率で得ることに成功している。しかし、本触媒的酸化システムではヨードアレン(**1**)の共酸化剤として、高価で爆発性を有する *m*-CPBAを用いる必要があり、酸化剤由来の副生成物も課題となる。そのため、*m*-CPBAに変わる酸化剤の利用が強く求められる。過酸化水素は、安全安価で環境低負荷型の酸化剤であるが、酸化力が低く、触媒前駆体であるヨードアレン(**1**)を酸化することができない。そこで、安価で、高い酸化能力を有しており、副生成物は水と塩化ナトリウムのみである次亜塩素酸ナトリウム五水和物に着目した。



1 (10 mol%), <i>m</i> -CPBA (1.2 equiv)	95% yield, 98% ee
1 (10 mol%), NaOCl·5H ₂ O (1.2 equiv) <i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄ (5 mol%)	80% yield, 1% ee
NaOCl·5H ₂ O (1.2 equiv), <i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄ (5 mol%)	77% yield, –

図6: 次亜塩素酸ナトリウム五水和物の共酸化剤としての利用

しかし、この触媒的酸化システムに次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いることはできなかったが、興味深いことに、次亜塩素酸ナトリウム五水和物のみでもスピロラクトン化反応が円滑に進行することを見出した(図6)。種々条件検討した結果、水を共溶媒として用いることで、反応は短時間で終了し、目的の生成物を定量的に得ることに成功した。また、従来の次亜塩素酸ナトリウム水溶液と比較し、次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いた方が、高い収率で目的の生成物が得られることがわかった。特に、固体で用いた場合、市販の次亜塩素酸ナトリウム五水和物よりも、カネカ(株)製の次亜塩素酸ナトリウム五水和物の方がより活性が高いことがわかった。さらに、スピロラクトン化だけでなくスピロエーテル化やスピロアミド化、2,4,6-トリメチルフェノールのパラ位でのヒドロキシ化や、1,2-や1,4-ヒドロキノンの酸化も円滑に進行し、目的の生成物が高い収率で得られた(図7)。

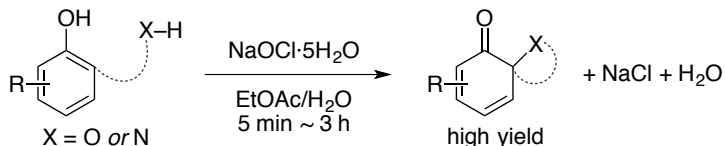


図7: 次亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いるフェノール類の脱芳香族型酸化反応

4. 結論

本博士論文では、フェノールの脱芳香族型酸化反応の持ついくつかの課題を克服するために、3つの戦略に沿って研究を行った。一つ目は、光学活性第四級アンモニウムヨードと安全で安価な過酸化水素から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる1-ナフトール誘導体のエナンチオ選択的脱芳香族型酸化反応であり、対応するスピロラクトンを高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。二つ目は、光学活性ヨードアレンと *m*-CPBAから *in situ* で調製される光学活性超原子価ヨウ素(III)触媒を用いる1,2-ジオールから誘導されたフェノールのエナンチオ選択的脱芳香族型酸化反応であり、有用合成中間体である光学活性MOBの触媒的エナンチオ選択的な合成法の開発に初めて成功した。最後は、安価で酸化能力の高いナトリウム次亜塩素酸塩五水和物を用いるフェノールの効率的かつ実用的な脱芳香族型酸化反応を開発した。