

報告番号	※ 甲 第 11033 号
------	---------------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Development of Hypoiodite Catalysis for the Oxidative Coupling Reactions  
(次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いる酸化のカップリング反応の開発)

氏 名 鈴木 大介

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 1. 研究背景及び目的

酸化のカップリング反応は有機合成化学において最も基本的で重要な結合形成反応の一つである。その特長として、原料の官能基化を必要としない直接的で副生成物の少ない有用な結合形成反応であることが挙げられる。これまでに重金属や遷移金属、レアメタルを用いた酸化のカップリング反応が数多く開発されてきた。しかし、環境問題や資源問題が深刻化する中、有害元素や希少元素の使用を回避することが望ましい。そこで近年、有毒重金属酸化剤や貴金属・遷移金属触媒に代わる環境低負荷型の酸化剤としてヨウ素化合物が注目されている。ヨウ素はその原子価を容易に拡張して超原子価化合物を形成し、重金属酸化剤のような酸化・還元能力を示すため、様々なカップリング反応を促進する。これまで、ヨウ素化合物を触媒的に用いる手法は、有機ヨウ素化合物をメタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) 等の有機過酸によって酸化して超原子価ヨウ素を調製するのが一般的であった。しかし、共酸化剤として用いる *m*-CPBA は爆発性を有し、また、激しい条件下で Baeyer-Villiger 酸化等の副反応が起こる問題があった。その解決策として、我々はヨウ化カリウムやテトラブチルアンモニウムヨード等の無機ヨウ素化合物 ( $M^+I^-$ ,  $M = K, R_4N, R_4P$  etc.) を触媒前駆体に用いる全く新しい酸化システムを開発した (図1)。無機ヨウ素化合物は過酸化水素存在下、反応系中で高活性な次亜ヨウ素酸塩 ( $M^+[IO]^-$ ) に酸化され、これが触媒活性種となり酸化のカップリング反応を促進する。本システムは比較的安全で安価な過酸化水素を共酸化剤に用い、副生成物は水のみである、原子効率の高い環境低負荷型の

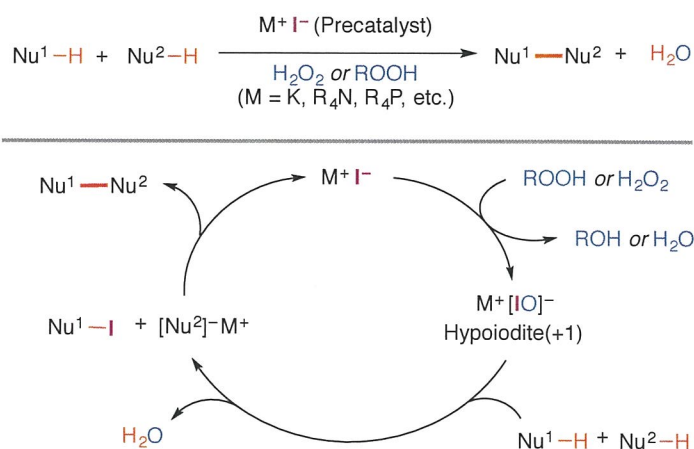


図1: 無機ヨウ素化合物/過酸化水素を用いる触媒的酸化システム

触媒的酸化システムである。本博士論文の目的は、ヨウ化物と過酸化水素により *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いた酸化的カップリング反応の開拓である。

## 2. 次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いるカルボニル化合物の $\alpha$ -オキシアシル化反応

$\alpha$ -アシロキシカルボニル化合物は医薬品の合成における重要なビルディングブロックであり、また数多くの天然物や生理活性物質に含まれる。その直接的な合成法として、これまでに鉛、マンガン、タリウムなどの有害な重金属酸化剤を化学量論量用いる合成法が報告されてきた。一方、超原子価ヨウ素化合物を触媒的に用いる方法も開発されている。2005

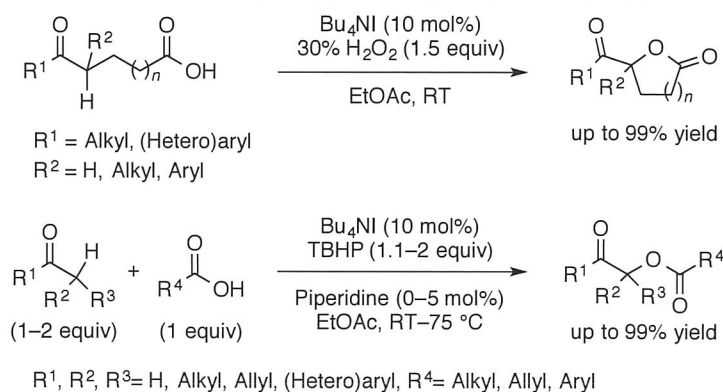


図2: 次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いるカルボニル化合物の  $\alpha$ -オキシアシル化反応

年に落合らは、ヨードベンゼンから *in situ* で調製される超原子価ヨウ素を用いたケトンの  $\alpha$ -オキシアセチル化反応に初めて成功した。しかし、1) 共酸化剤に高価で爆発性のある *m*-CPBA を用いる、2) 激しい反応条件が必要、3) カルボン酸を溶媒として用いる、4) 化学選択性が低い、5) 多量のルイス酸 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) が必要、などの課題があった。本研究では、それらの課題の解決を目的とし、上述の  $\text{M}^+\text{I}^-/\text{H}_2\text{O}_2$  触媒的酸化システムをカルボニル化合物の  $\alpha$ -オキシアシル化反応に適用した。触媒前駆体にテトラブチルアンモニウムヨージドを用い、共酸化剤として30%過酸化水素水もしくは *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) を用いた結果、ルイス酸やブレンステッド酸非存在下でも様々なカルボニル化合物とカルボン酸の酸化的分子内及び分子間カップリング反応に成功した (図2)。本研究の達成には共酸化剤の選択が鍵であった。共酸化剤として  $\text{H}_2\text{O}_2$  を用いると、芳香族オキソカルボン酸の分子内オキシラクトン化反応は良好に進行したが、ケトンとカルボン酸の分子間カップリング反応ではほとんど生成物が得られなかった。これは分子間反応が分子内反応と比較して活性が低いことに起因している。系中で調製される次亜ヨウ素酸 ( $[\text{IO}]^-$ ) 活性種は非常に不安定であり、基質の酸化が遅いと過剰酸化や不均化により不活性種であるトリヨージド ( $[\text{I}_3]^-$ ) やヨウ素酸塩類 ( $[\text{IO}_3]^-$  もしくは  $[\text{IO}_4]^-$ ) に変換されることが分かっている (図3, *path a*)。また、過酸化水素は  $[\text{IO}]^-$  により触媒的に水と酸素分子に分解されうる (図3, *path b*)。すなわち、基質の酸化が律速となり、触媒の失活経路が優先したため反応が止まったと考えられる。従って、触媒活性種の調製・再生を律速段階にすることが一つの解決方法と考え、 $\text{H}_2\text{O}_2$  よりも弱い酸化剤である TBHP を共酸化剤に用いた。その結果、反応が良好に進行し、様々なケトンとカルボン酸から対応する  $\alpha$ -アシロキシカルボニル化合物を定量的に得ることに成功した。また、アルデヒドの  $\alpha$ -オキシアシル化反応は、触媒量の第二級アミンを添加することにより、高効率で生成物が得られた。これは、アルデヒドからエナミン中間

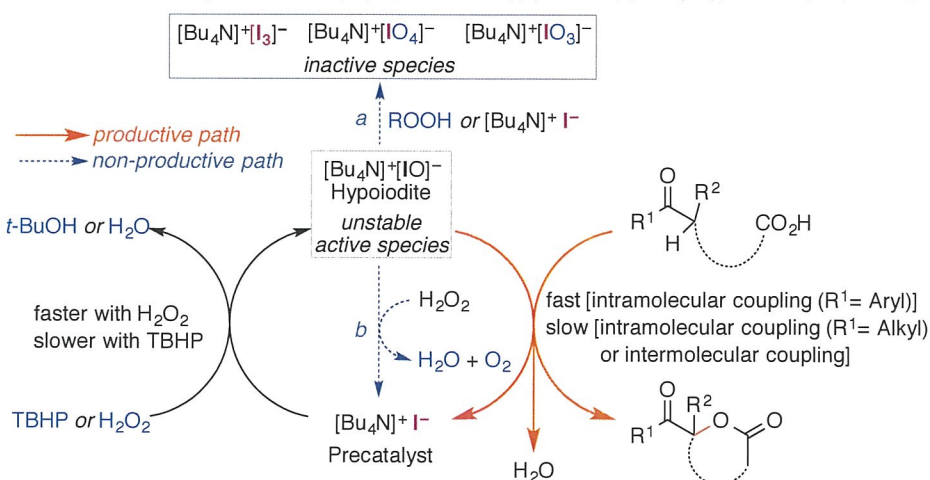


図3: 次亜ヨウ素酸を触媒として用いる  $\alpha$ -オキシアシル化反応における考えられる触媒サイクル



体を形成し、本反応が促進されたためと考えられる。

### 3. 次亜ヨウ素酸/過酸化水素触媒システムを用いた脂肪族オキシカルボン酸の高効率オキシラクトン化反応

芳香族オキシカルボン酸のオキシラクトン化反応は良好な結果を与えたものの、脂肪族オキシカルボン酸のオキシラクトン化反応では生成物が中程度の収率でしか得られていなかった。この原因は、分子間反応と同様に脂肪族オキシカルボン酸の反応性が芳香族オキシカルボン酸よりも低いためと考えられる。そこで共酸化剤としてTBHPを用いた結果、収率の向上に成功した。しかし、工業的汎用性、コスト、原子効率の観点から $\text{H}_2\text{O}_2$ を共酸化剤として用いる方が望ましいため、本研究では脂肪族オキシカルボン酸のオキシラクトン化反応に有効な次亜ヨウ素酸/ $\text{H}_2\text{O}_2$ 触媒システムを開発することを目指した。我々の最近の研究では、次亜ヨウ素酸/TBHP触媒システムにおいて次亜ヨウ素酸 ( $[\text{IO}]^-$ ) がトリヨード ( $[\text{I}_3]^-$ ) に変換されることが不活性化の原因だと解明した

(図3, *path a*)。対照的に、次亜ヨウ素酸/ $\text{H}_2\text{O}_2$ 触媒システムでは、実験結果から、 $[\text{IO}]^-$ が過酸化水素を触媒的に水と酸素分子に分解する(図3, *path b*)ことが主な不活性化の原因だと予想された。そこで、濃度が薄い条件で反応を行う、もしくは、 $\text{H}_2\text{O}_2$ を徐々に加えることで触媒失活経路を抑えられると考え、検討した結果、高収率で対応するアシロラク톤を合成することに成功した(図4)。尚、これらの生成物はポリマー原料として工業的に重要な化合物である。

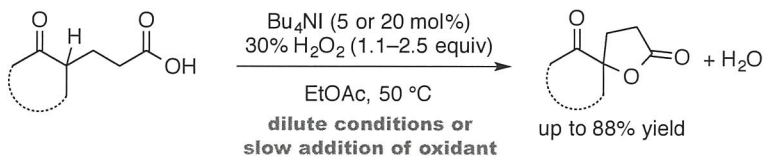


図4: 次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いる脂肪族オキシカルボン酸のオキシラクトン化反応

### 4. キラル次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いたエナンチオ選択的酸化的アミノ環化反応

無機ヨウ素化合物を用いた不斉反応はこれまでに報告例が無く非常に困難な分野である。著者の所属する研究室では、最近、光学活性なヨウ素酸塩触媒を用いたケトフェノールの酸化的不斉エーテル環化反応に成功した。そこで本研究ではケトアミンやケトアニリン誘導体の分子内酸化的アミノ環化反応にキラル次亜ヨウ素酸/過酸化水素触媒システムを適用させることを目的とした。得られる含窒素ヘテロ環化合物は、多くの天然物や医薬品等の生物活性物質に含まれる重要な骨格である。研究の結果、スルホンアミド系保護基を導入したケトアミドにおいて、共酸化剤として*tert*-ブチルヒドロペルオキシド存在下、触媒量のピナフルル由来スピロ型キラル第四級アンモニウムヨードを用いて反応を行った結果、対応する2-アシルインドリン、テトラヒドロキノリンや2-アシルアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン誘導体等の幅広い骨格の含窒素ヘテロ環化合物を高い化学及び不斉収率で得ることに成功した。これほど幅広い骨格を一挙に構築する不斉反応はこれまでに例がない。

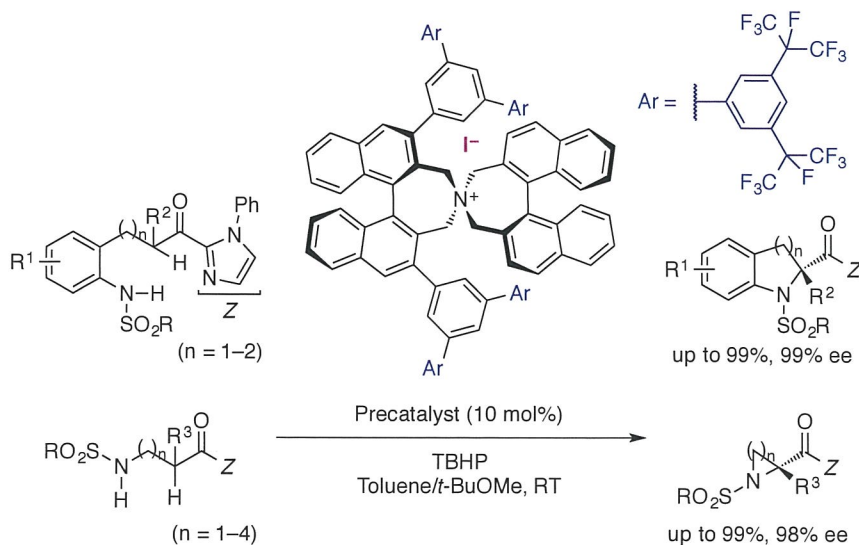


図5: キラル次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いるエナンチオ選択的酸化的アミノ環化反応

触媒の最適構造を検討し、電子求引性及び脂溶性の高い置換基を導入した触媒を用いることによって、ほぼ単一のエナンチオマーが得られた（図5）。次に、7員環の合成を検討したところ、用いる触媒によってケトンの $\alpha$ 位または $\beta$ 位で酸化的環化反応が起こることを見出し、同じ基質から6または7員環の窒素ヘテロ環化合物を選択的に得ることに成功した。例えば、触媒の3,3'位にビフェニル基を導入した触媒**1b**を用いると6員環が選択的に得られ、ターフェニル基を導入した**1d**を用いると7員環を選択的に合成することに成功した（図7）。本反応の考えられうるメカニズムを図6に示す。反応の初期段階でビニルハイポヨジド中間体Aが生成される。中間体Aのアニモニウムイミデートが分子内 $S_N2'$ 環化を起こすことにより7員環の環化体が得られる（図6, *path a*）。一方、中間体Aが $\beta$ -脱離を起こすとエノンBが生成し、Bのマイケル付加反応によって6員環の環化体が得られる（図6, *path b*）。

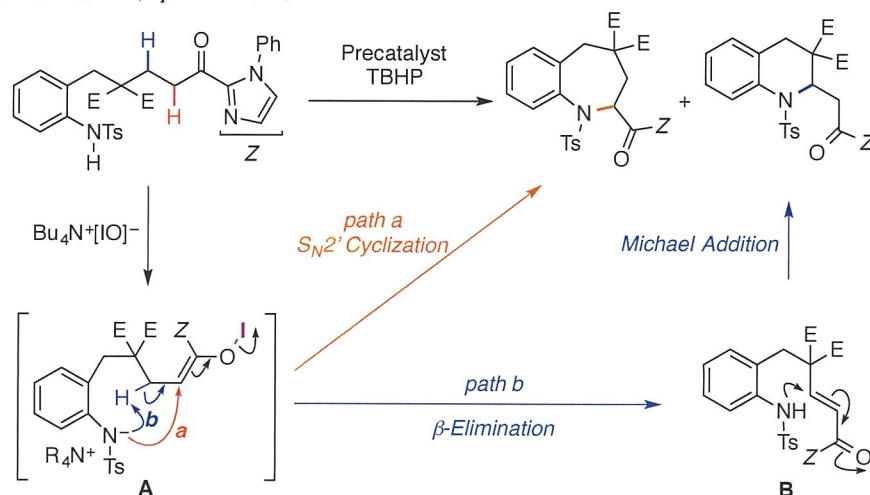


図6:  $\alpha$ -酸化 versus  $\beta$ -酸化

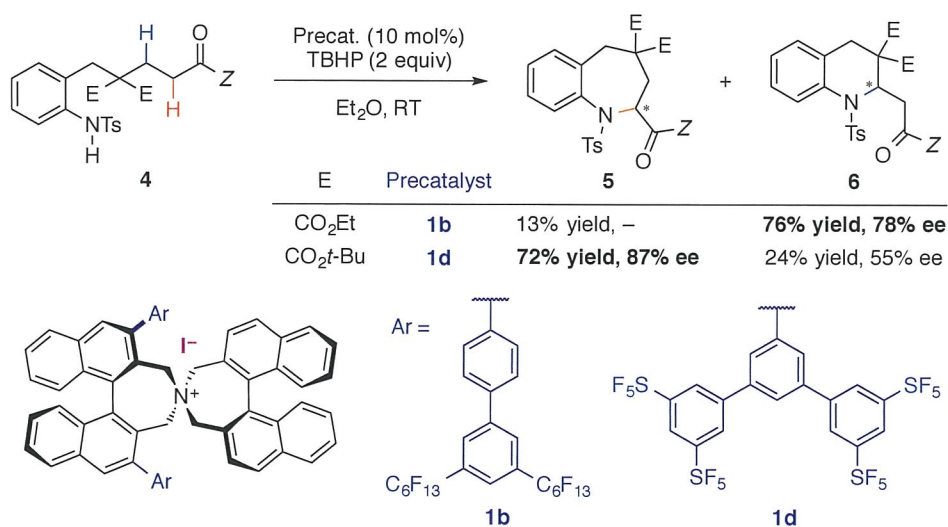


図7: 位置及びエナンチオ選択的酸化的アミノ環化反応を鍵とする6,7員環合成

## 5. 結論

以上、著者は、次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いる酸化的C–Oカップリング及びC–Nカップリング反応を開発した。触媒サイクルから反応活性の課題点を考察し、高効率な酸化的触媒システムを構築することに成功した。また、位置及びエナンチオ選択的酸化的アミノ環化反応によって、前例が無い程の幅広い含窒素ヘテロ環化合物を合成し、さらに、カルボニル基の $\beta$ -位でのカップリング反応も達成した。