

主論文の要約

論文題目 **Development of Iodofunctionalization of Alkenes Induced by Lewis Base–Halogen-Based Lewis Acid Cooperative Catalysts**
(Lewis 塩基-ハロ Lewis 酸協奏型触媒を用いたアルケンのヨード官能基化反応の開発)

氏 名 辻 泰隆

論文内容の要約

第1章 研究背景

求電子的ヨウ素化剤と求核剤を用いるアルケンのヨード官能基化は、変換容易なヨウ素原子と求核剤を一挙に導入することのできる重要な手法である。例えば、アルケンのヨードクロロ化反応やヨードラクトン化反応などは天然物や医薬品合成に多用される有用なヨード官能基化反応である。一方、対応する求電子的臭素化剤と比較して低い活性を持つ求電子的ヨウ素化剤は、反応の鍵となるヨードニウムカチオンの生成が時として困難である

(図 1a)。また、高い反応性を有するヨードニウムカチオンが生成してしまった後は反応制御が困難で副反応が進行してしまう。こうした観点から、現状では基質アルケンの反応性をチューニングすることで反応開発が行われている。基質アルケンの反応性に依存しない自在なヨード官能基化反応の実現のためには、ヨードニウムカチオンの生成とその反応を制御する必要がある。ヨードニウムカチオンの生成および制御を行うために、私は Lewis 塩基-ハロゲン Lewis 酸協奏的触媒に着目した (図 1b)。本手法では、Lewis 塩基-ハロゲン Lewis 酸により協奏的にハロゲン分子を活性化する。結果として、温和な条件下で容易にヨードニウムカチオンの生成が可能である。また引き続き

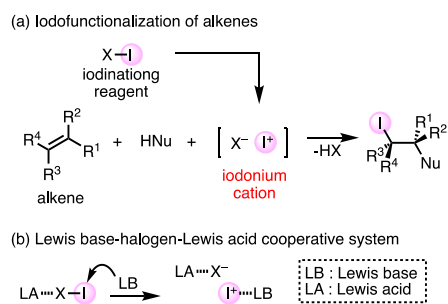


図1: ヨード官能基化反応におけるLewis塩基とLewis酸

Lewis 塩基-ヨードニウムカチオン錯体[ヨードニウムカチオン等価体]の生成により、反応性の制御も可能である。

本博士論文では、Lewis 塩基-ハロゲン Lewis 酸協奏型触媒による協奏的なハロゲン結合形成を用いたヨード官能基化反応の開発について述べる。具体的にヨードクロロ化反応、ヨードラクトン化反応、カスケード型ヨード環化反応について論ずる。

第2章 Lewis 塩基触媒によるアルケンのヨードクロロ化反応の開発

アルケンのヨードクロロ化反応は、海洋性天然物合成の鍵中間体である 1,2-ヨードクロロアルカンが得られる重要な反応である。一方、ヨードクロロ化剤である一塩化ヨウ素 ($I-Cl$) は高い反応性を有するため、副生成物が多数生成する制御困難な求電子的ハロゲン試薬とされる(図 2)。私は、 $I-Cl$ の高い反応性を制御するために、当研究室で開発したハロゲン Lewis 酸-Lewis 塩基協奏的触媒に着目した(図 3)。本手法を用いて I_2 を適切な Lewis 塩基と N -クロロイミドで協奏的に活性化できれば系中で $I-Cl$ が調製できる。また、調製した $I-Cl$ を Lewis 塩基とハロ Lewis 酸によって制御できれば副反応を抑制したヨードクロロ化反応の開発が期待できる。

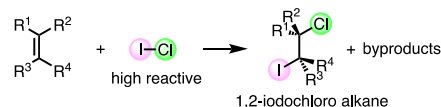


図2：これまでのヨードクロロ化反応と問題点

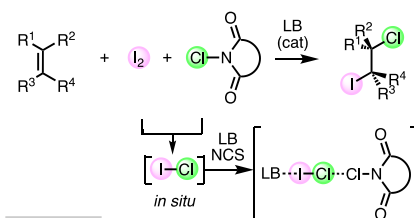


図3：本研究

まず私は、 I_2 と N -クロロイミドから調製される $I-Cl$ を用いてヨードクロロ化反応に有効な Lewis 塩基触媒の検討を行なった。その結果、強固な $C=S$ 及び嵩高い置換機を有するチオウレア Lewis 塩基 **A** 触媒が、高い活性を示した。本触媒システムでは、様々なアルケンから対応するヨードクロロ化体を高収率で与えた。さらに、本触媒システムでは、 $I-Cl$ の反応性に由来する副生成物を抑制できた(図 4)。例えば、複数の官能基を有するゲラニオール誘導体を基質として用いた場合、本触媒システムでは対応する生成物を 66%の収率で与えた。一方、 $I-Cl$ のみを用いたところ副反応が進行し、目的の生成物を全く与えなかった。他にも、芳香族上に TMS 基を有する基質、シクロペンチル基を有する基

質、 $I-Cl$ を用いた場合にヨード環化体を主生成物として与える基質においても本触媒システムは、 $I-Cl$ の反応性に由来する副生成物を抑制し対応する目的生成物を高収率で与えた。次に触媒活性種の単離及び X 線結晶構造解析による構造

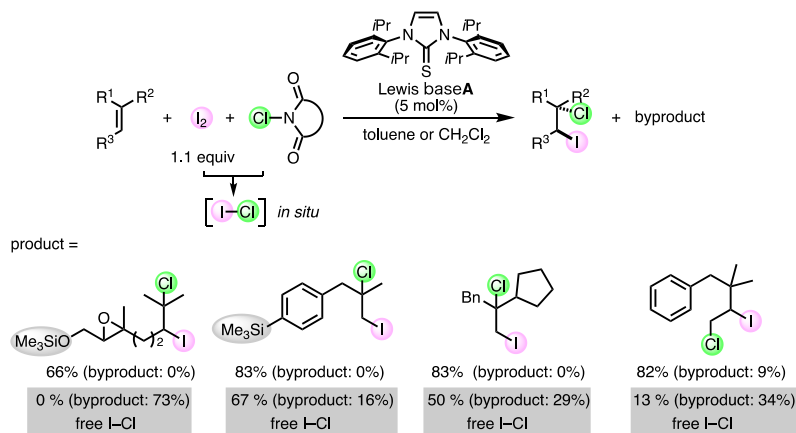


図4：Lewis塩基触媒による $I-Cl$ の系中調製を鍵としたアルケンのヨードクロロ化反応

決定を試みた(図 5)。まず Lewis 塩基触媒に対し2当量の I_2 を加えたところ、定量的に I_2 が消費された。X 線構造解析の結果、1 分子の I_2 が Lewis 塩基触媒と $I_2 \cdot$ Lewis 酸に挟まれている錯体 **X** が観測された。さらにこの錯体 **X** に *N*-クロロコハク酸イミド(NCS)を加えたところ、*N*-ヨードコハク酸イミド(NIS)の副生とともに触媒活性種と考えられる錯体 **Y** が得られた。本錯体内の $I-Cl$ は Lewis 塩基 **A** と $I_2 \cdot$ Lewis 酸によって挟み込まれていた。この事実は $I-Cl$ の高い反応性を酸-塩基により制御している事を示唆している。

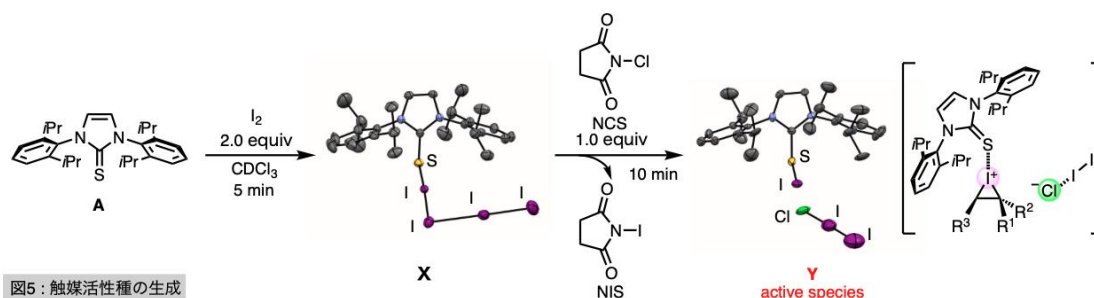


図5：触媒活性種の生成

第3章 Lewis 塩基触媒を用いるヨードラクトン化反応におけるヨウ素の添加効果

求電子的ヨウ素化剤を用いたヨードラクトン化反応は、ヨウ素原子の導入とラクトンの構築を一挙に行う有用な反応である。中でも近年、ヨードラクトン化反応におけるヨウ素の添加効果に注目が集まっている。NIS と I_2 を組み合わせることでエナンチオ選択的ヨードラクトン化反応のエナンチオ選択性および反応活性が劇的に向上することが報告されている

(図 6 a)。こうした反応では、NIS と I_2 の間での

ハロゲン結合形成による活性化が示唆されているものの、観測が難しい。不安定なハロゲン結合は錯体の単離や分析が困難であることが理由としてあげられる。したがって、詳細な活性化機構は明らかになっていない。ところで第2章ではヨードクロル化反応における触媒活性種 **Y** を単離することができた(図 5)。Lewis 塩基 **A** の σ 電子供与により $I-Cl$ と I_2 間のハロゲン結合が強化されたためであると考えられる。嵩高い置換基を持つ Lewis 塩基 **A** は、立体障害によりハロゲン結合の分解を抑制していることも理由としてあげられる。これらの事実から、Lewis 塩基 **A** を同様に用いることで、短寿命で不安定とされる I_2 と NIS 間のハロゲン結合を安定化できるはずであると考えた。この仮説を基にして、Lewis 塩基 **A**、 I_2 および NIS を用いたハロゲン結合の定性分析を行うこととした(図 6 b)。

まず、Lewis 塩基 **A** を用いて活性中間体の分析および単離を行うこととした。Lewis 塩基 **A** に 1 当量の I_2 を混合させたところ定量的な 1H NMR の化学シフトの変化を確認した。さらに NIS を加えることによりさらなる定量的な化学シフトの変化を確認した。さらに得られた錯体は、NOE および DOSY 測定により NIS が Lewis 塩基近傍に存在していることを確認した。一方で、Lewis 塩基 **A**、

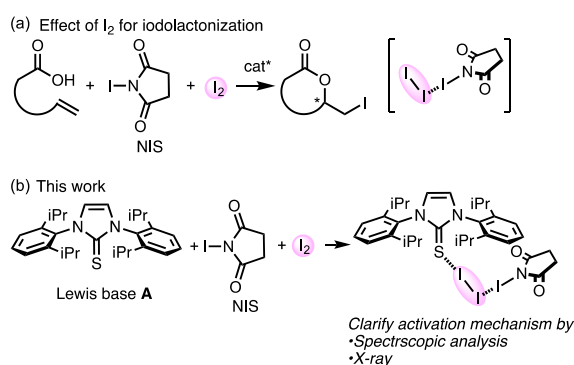


図6：(a)ヨードラクトン化反応におけるヨウ素の添加効果、(b)研究戦略

I_2 および NIS から得られる錯体を単離することはできなかった。そこで NIS に代わり $I\text{-NTf}_2$ を用いたところ、 I_5^+ 錯体が単離できた(図 7)。 I_5^+ 錯体は、Lewis 塩基 A、 I_2 および $I\text{-NTf}_2$ が 1:1:1 錯体を形成したのち、もう一分子の I_2 錯体を取り込むことで形成される。 I_5^+ 錯体は、 I_3^+ 錯体と I_2 錯体から構築されていると言えることから、 I_3^+ 錯体が系中で形成して

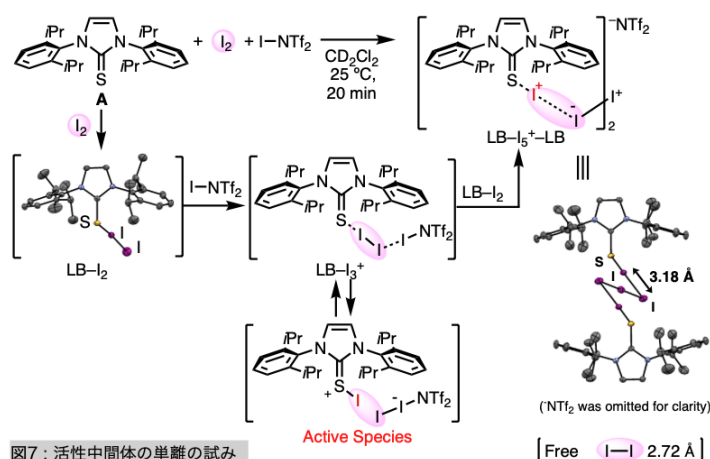


図7：活性中間体の単離の試み

いることを間接的に示唆する事実であると言える。 I_5^+ 錯体の極めて長い $I\text{-I}$ 結合は、ヨウ素がチオウレア Lewis 塩基と $I\text{-NTf}_2$ によって協奏的に活性化されていることを示唆している。またこの引き伸ばされた I_5^+ 錯体及び I_3^+ 錯体の $I\text{-I}$ 結合は容易に解離することが予想される。この事実から、活性なヨウ素化剤は、 I_3^+ 錯体中の I_2 解離により与えられる錯体であると考えられる。さらに Lewis 塩基 A を触媒とするヨードラクトン化反応における I_2 の添加効果の比較実験を行なった(図 8)。5 mol% の Lewis 塩基 A の存在下、アルケン酸のヨード環化反応を行なったところ、 I_2 を 20mol% 用いた場合ではヨードラクトン化生成物が高収率で得られたのに対して、 I_2 を用いなかった場合では低収率となった。この事実は、 I_2 の添加によるハロゲン結合形成が反応性を向上させている事を示唆している。

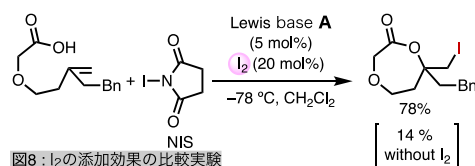


図8： I_2 の添加効果の比較実験

第4章 2-ゲラニルフェノール類のエナンチオ選択的カスケード型ヨード環化反応

ポリプレノイドの求電子的カスケード型環化反応は複数の結合と不斉点を一挙に構築できるため、多環式天然物合成において重要な反応である。1999 年に山本-石原らによって初めてプロトン求電子剤としたポリプレノイドの触媒的エナンチオ選択的環化反応が開発されてから、様々な求電子剤を用いた不斉環化反応が報告されてきた。一方で、求電子的ヨウ素化剤を用いたポリプレノイドのエナンチオ選択的ヨード環化反応はソフトなヨードニウムカチオンの立体制御が難しく未だ未発達の領域である。これまでの報告例は 2007 年に当研究室によって報告された 1 例のみであり、本報告においても当モル量のキラルプロモーターを必要とし、触媒化は達成されていない。近年、当研究室ではキラルアミドフォスフェイト触媒を用いたフェノール類のエナンチオ選択的ハロ環化反応を報告している。本報告では、2-ゲラニルフェノールを基質として用いたときに、フェノール部位に最も近い炭素炭素二重結合を選択的にヨード官能基化し、対応する生成物を高収率・高エナンチオ選択的に得ることができた。私は適切なキラル Lewis 塩基触媒を設計することで 2-ゲラニルフェノールのエナンチオ選択的カスケードヨード環化を開発できると考えた。すなわち、嵩高い置換基を有する Lewis 塩基触媒をデザインすることで、立体障害の少ない末端アルケンを選択的に

Reaction scheme showing the synthesis of a chiral Lewis base **B** and its application in the asymmetric iodolactonization of a substituted cyclohexenol derivative.

The reaction involves a substituted cyclohexenol derivative (with a methyl group and an R group) reacting with I_2 and a cyclic iodolactone reagent in the presence of a Lewis base (5 mol%) in toluene at $-78^\circ C$ for 12.5 h, yielding a bicyclic iodolactone product with high enantiomeric excess (*high ee*).

The structure of the chiral Lewis base **B** is shown, featuring a binaphthyl core with two chiral phosphonate groups, each substituted with an Ar group and a methyl group.

A transition state diagram is provided, showing the interaction between the Lewis base (LB) and the iodolactone reagent, leading to the formation of the bicyclic iodolactone product.