

報告番号	甲 第 14483 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

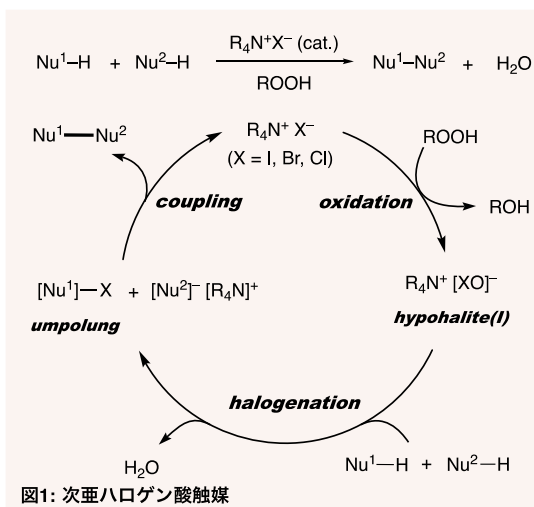
論文題目 **Development of Oxidative Coupling Reactions of Arenols and Alkenes Using Hypohalite Salts**
 (次亜ハロゲン酸塩を駆使するアレノールおよびアルケンの酸化のカップリング反応の開発)

氏 名 加藤 丈裕

論 文 内 容 の 要 旨

■ 第一章 序論

ハロゲン (X = I, Br, Cl) は主に海水中に陰イオンとして存在しており、地球上に豊富に存在する低毒性な資源である。ハロゲンは通常イオン化する際、陰イオン (-1) として存在し求核性を示すが、適切な酸化剤存在下で陽イオン (+1) に酸化され求電子性を示す。この特徴を活かし、ハロゲン化物イオンを適切な酸化剤で酸化することで、次亜ハロゲン酸 (XOH) や分子状ハロゲン (X₂) を *in situ* で発生させる酸化ハロゲン化反応の開発が進められている。また、特にヨウ素ではその高い脱離能を活かした酸化触媒としての利用例も報告されている (総説 : Uyanik, M.; Ishihara, K. *ChemCatChem*. **2012**, *4*, 177)。アンモニウム次亜ヨウ酸塩触媒による酸化のカップリング反応の触媒機構を図1に示す (X = I)。まず、ヨウ化物イオンが酸化剤によって酸化され、活性種である次亜ヨウ素酸塩 (IO⁻) が生成する。この活性種が一方の求核剤をヨウ素化することで極性転換し、ア



ンモニウムカチオンによって活性化されたもう一方の求核種とカップリングすることで触媒が再生する。本反応による副生成物は水または酸化剤由来のアルコールのみであるため環境調和型な触媒であるが、ヨウ素の酸化能の低さが課題として残されていた。

そこで私は、ヨウ素だけでなくより酸化能の高い臭素や塩素にも着目し、適切に使い分けることで高活性酸化システムの開発が可能になると考え研究に着手した。

■ 第二章 高活性次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールのエナンチオ選択的酸化的脱芳香族化反応の開発

アレノールの酸化的脱芳香族化反応によって構築されるシクロヘキサジエノン骨格やその誘導体は、数多くの天然物や生物活性物質に含まれている。既に石原らは、キラル第四級アンモニウムヨウ化物 ($R_4N^+I^-$) および過酸化水素から調製される次亜ヨウ素酸塩を触媒活性種に用いるアレノールのエナンチオ選択的酸化的脱芳香族化反応を開発済みである (I^-/H_2O_2 触媒)。しかし、触媒の酸化力の弱さから基質は高活性な 1-ナフトールにしか適応できていなかった。次亜ヨウ素酸は一般的に不安定であり、望みの酸化的カップリング反応が遅い場合、三ヨウ化物 (I_3^-) が安定な不活性種として生成することが知られている。加えて、過酸化水素を用いた場合、次亜ヨウ素酸によって過酸化水素の水と酸素への分解が競争的に進行する。そのため、本課題の解決には、これらの非生産的な機構を抑制しつつ、より高活性な触媒システムの構築が必要である。

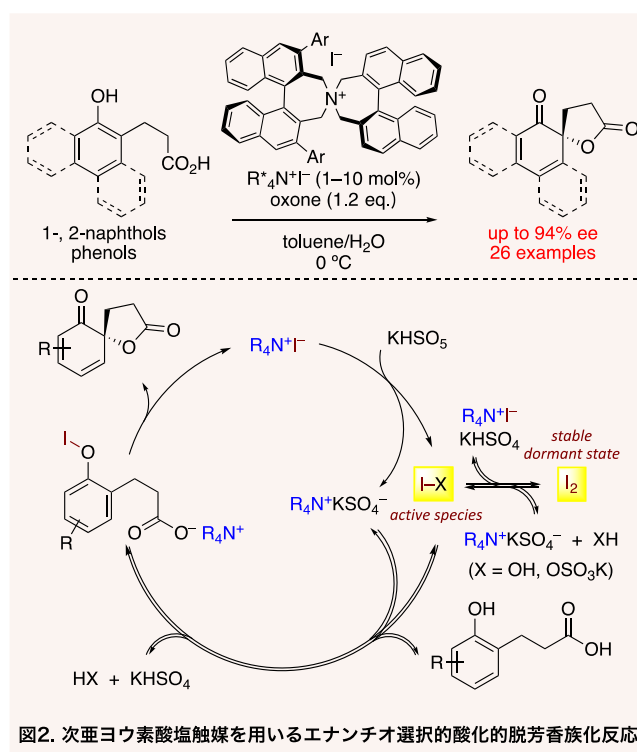


図2. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的脱芳香族化反応

そこで私は、次亜ヨウ素酸の酸化能が系中の酸性度に大きく影響することに着目し、酸性成分を有した酸化剤である oxone ($KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$) を用いることで高活性次亜ヨウ素酸塩触媒 ($I^-/oxone$ 触媒) を構築し、従来法 (I^-/H_2O_2 触媒) では酸化困難であったフェノール類の高エナンチオ選択的脱芳香族型カップリング反応を開発した (図 2)。一般的に酸化されやすいナフトールだけでなく、フェノールを原料に用いても円滑に反応が進行し、20 以上の基質適用範囲を示した。

そこで私は、次亜ヨウ素酸の酸化能が系中の酸性度に大きく影響することに着目し、酸性成分を有した酸化剤である oxone ($KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$) を用いることで高活性次亜ヨウ素酸塩触媒 ($I^-/oxone$ 触媒) を構築し、従来法 (I^-/H_2O_2 触媒) では酸化困難であったフェノール類の高エナンチオ選択的脱芳香族型カップリング反応を開発した (図 2)。一般的に酸化されやすいナフトールだけでなく、フェノールを原料に用いても円滑に反応が進行し、20 以上の基質適用範囲を示した。

続いて反応機構を詳細に調査した。レーザーラマン分光による分析の結果、本反応系中ではヨウ素 (I_2) が安定に存在していることを確認した。また、コントロール実験の結果、1 価のヨウ素種 (I^-) が反応活性種であり、ヨウ素 (I_2) が安定なドーマント種と

して存在していることで反応活性種の失活を大幅に抑制していることが示唆された。また、本反応はフェノール部位が1価のヨウ素種によって極性転換され、カルボン酸がアンモニウム塩とイオン対となることで活性化され、続く S_N2' 型の環化によって反応が進行していることが示唆された。

■ 第三章 次亜ハロゲン酸塩触媒を用いる低活性フェノールの酸化的脱芳香族化反応の開発

第二章では、 $I^+/oxone$ 触媒を用いるアレノールのエナンチオ選択的酸化的脱芳香族化反応を開発した。しかし、フェノールにおける基質適用範囲は電子供与性置換基を有する電子豊富な基質に限り、電子求引性置換基を有する電子不足なフェノールには適用できなかった。そこで、ヨウ素触媒システムを臭素にも拡大することで基質適用範囲のさらなる拡大を狙った。次亜臭素酸の酸化還元電位は、次亜ヨウ素酸よりも高いことから、次亜臭素酸を系中で調製することで、低活性フェノールの酸化反応が可能になるのではないかと考えた。詳細な検討の結果、高活性アンモニウム次亜臭素酸塩触媒を構築し、電子求引性置換基を有するフェノールの酸化的カップリング反応に成功した (図3)。さらに、これまでの分子内スピロラクトンだけでなく、C-O, C-N, C-C カップリング及び分子間反応を含む様々な基質への適用を達成した。本触媒システムは適切なキラル

第四級アンモニウム臭化物を用いることで不斉反応への展開も可能とし、ヨウ素触媒では困難であった電子不足なフェノールに対して高い化学及び不斉収率で脱芳香族体を得た。

一方、興味深いことにヨウ素触媒でも酸化可能な電子豊富なフェノールを用いて反応を検討したところ、同じ立体構造を有したキラルアンモニウムカチオンを用いてもヨウ素触媒と臭素触媒では逆の絶対立体配置の生成

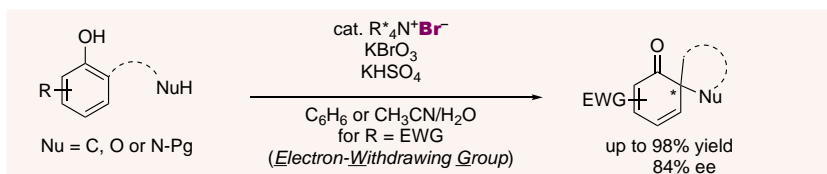


図3. 次亜臭素酸塩触媒を用いる酸化的カップリング反応

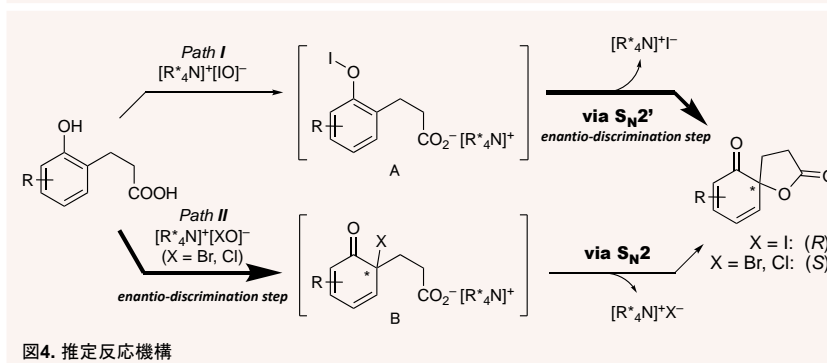


図4. 推定反応機構

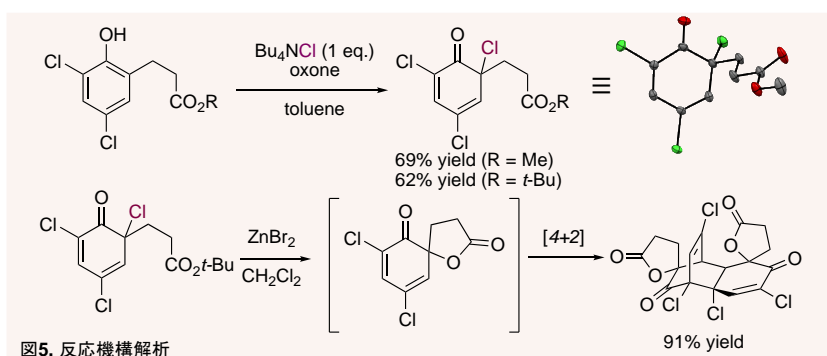


図5. 反応機構解析

物が得られた (図 4)。加えて、塩素を触媒として用いた場合でも臭素触媒と同様の絶対立体配置の生成物が得られた。本結果はヨウ素を触媒として用いた場合と臭素または塩素を触媒として用いた場合では反応機構が異なることを示唆している。

反応機構を明らかにするためにコントロール実験を行った (図 5)。その一つとしてカルボン酸をエステル保護することにより、脱芳香族型ハロゲン化体の単離を試みた結果、脱芳香族型塩素化体の単離に成功した。また、この生成物はルイス酸存在下、対応するスピロ化合物を高収率で得た。本結果および第二章の研究結果も踏まえ、ヨウ素を用いた場合は中間体 A、臭素または塩素を用いた場合は中間体 B を経由する機構で反応が進行することが示唆された。

■ 第四章 次亜塩素酸を用いるアルケンの酸化的リッター型クロロアミド化反応の開発

アルケンのクロロアミド化反応は、生物活性物質を合成する上で有用なアミド基と変換容易なハロゲンを一挙に導入できるため、有用な反応の一つである。数ある手法の一つとしてアルケンのリッター型クロロアミド化反応

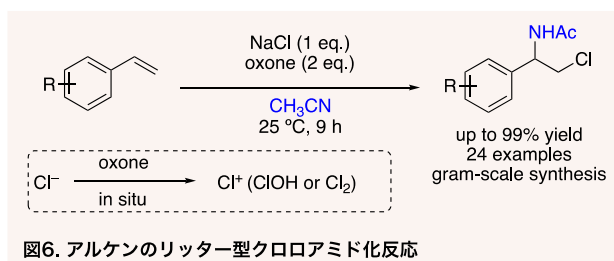


図6. アルケンのリッター型クロロアミド化反応

がある。これまでに、ルイス酸又はルイス塩基存在下、*N*-クロロスクシンイミド (NCS) などの求電子塩素化剤を用いる手法が報告されているが、遷移金属である銀や毒性の高いセレンなどを用いる必要があり、また塩素化剤由来の有機廃棄物が生成するため、環境調和型合成法の開発が求められている。そこで私は、安価な塩化ナトリウムを塩素源に oxone 存在下、*in situ* で調製された Cl^+ (ClOH 又は Cl_2) を用いたアルケンのリッター型クロロアミド化反応の開発に取り組んだ (図 6)。スチレンを基質に詳細な検討の結果、クロロアミドを高収率で得ることに成功した。一方、安価な求電子塩素化剤として知られる次亜塩素酸 5 水和物 ($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) を用いた場合、反応は複雑となり、クロロアミドは低収率にとどまった。これは NaCl/oxone 系では塩化物イオンの酸化は遅く、 Cl^+ と基質との反応は速いため、高活性な塩素源が極低濃度で存在しており、過剰反応を抑えられた結果であると考えられる。本手法はスチレン類、脂肪族アルケン、ビニルシランを含む 20 以上の基質適用範囲を示し、また副生成物は無機塩のみであるため精製が非常に容易である。実際に 7 g スケールでも反応は円滑に進行し、分液・濃縮操作後、ジエチルエーテルでの洗浄のみでクロロアミドを高い化学収率で得られることを見出した。

■ 結論

以上、私はハロゲン ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$) の特色をそれぞれ活かした 3 つの反応を開発した。これらは穏和な条件下で反応が進行し、容易にスケールアップが可能である。また、キラル第四級アンモニウムハロゲン化物を触媒として用いることで、不斉酸化的脱芳香族化反応へ展開した。さらに、反応機構解析を駆使することで、ヨウ素を用いた場合と臭素または塩素を用いた場合では反応機構が異なることを見出した。