

報告番号	甲 第 11969 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 **Development of Hypervalent Iodine(V) Catalysis for Selective Oxidation of Phenols**
(超原子価ヨウ素(V)触媒を用いるフェノールの高選択的酸化反応の開発)

氏 名 六 鹿 達 矢

論 文 内 容 の 要 旨

第 1 章 序 論

酸化反応は有機合成において最も基本的な反応の一つである。従来の酸化反応では鉛、クロム、オスミウムなどの有毒重金属が酸化剤として用いられてきた。最近、パラジウムやルテニウムなどの貴金属・遷移金属化合物を触媒的に用いる酸化反応が開発されている。しかし、元素戦略の観点から、有害元素や希少元素の使用は好ましくない。そのため、効率的且つ環境低負荷型酸化触媒の開発が強く求められている。その中で、近年これらの金属に代わる酸化剤としてヨウ素が注目されている。ヨウ素はハロゲン元素の中でも大きな原子半径を持ち、分極しやすく電気陰性度が小さいため、原子価を容易に拡張しオクテット則を超える超原子価状態 (3 価、5 価及び 7 価) を形成する (図 1)。このように重金属酸化剤と同様な酸化能力を示す超原子価ヨウ素化合物は多くの酸化的変換反応に用いられるようになってきた。さらに最近、触媒量の有機ヨウ素化合物とメタクロロ安息香酸や Oxone などの過酸を共酸化剤として用いて、系中で超原子価ヨウ素化合物を調製して用いるヨウ素触媒システムによる反応開発が報告されてきている。しかし、その多くは 3 価の超原子価ヨウ素化合物 (以下、「ヨウ素 (III)」) を用いる例である。一方、2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) をはじめとする 5

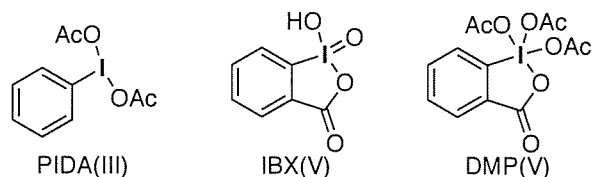


図1: 超原子価ヨウ素 (III or V) 化合物

価の超原子価ヨウ素化合物（以下、「ヨウ素(V)」）はヨウ素(III)を用いた場合には実現困難な酸化反応を可能にする。例えば、フェノールの酸化反応によるキノン、キノール合成では、含水条件でヨウ素(III)を用いたパラ位選択的酸化に対し、非含水条件でヨウ素(V)を用いるとオルト位選択的に酸化できる（図 2）。しかし、IBX は溶解性が悪く、また爆発性を有するため取り扱いが困難であった。そのため、IBX 酸化に代わる環境低負荷型のヨウ素(V)触媒システムを用いた酸化変換反応の開発は強く求められている。

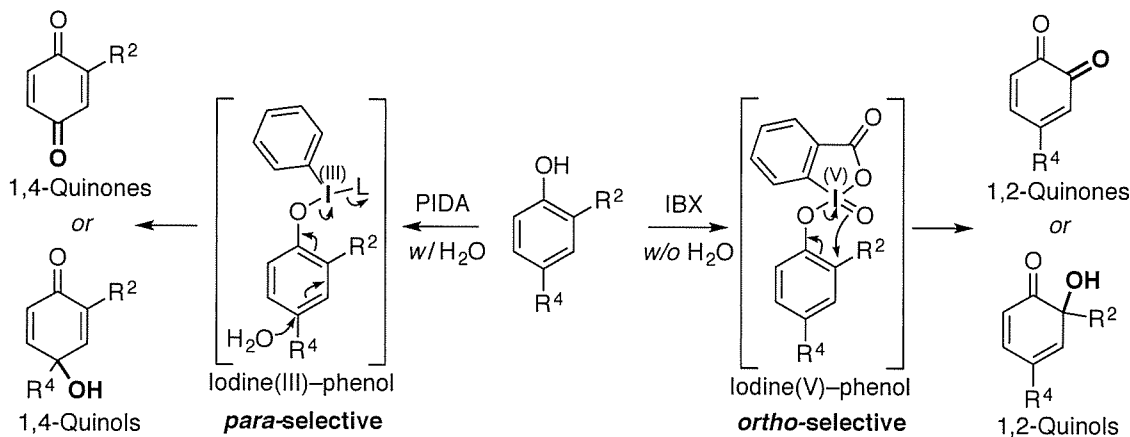


図2: ヨウ素 (III or V) 化合物を用いたフェノールの酸化反応

一方、当研究室では非含水条件で Oxone 存在下、触媒量の 2-ヨードベンゼンスルホン酸塩 (*pre*-IBS) から系中で調製される 5 価の 2-ヨードキシベンゼンスルホン酸 (IBS) を酸化触媒とするアルコールの高效率かつ高選択的な酸化反応に成功している（図 3）。本触媒システムは、取り扱いやすい安全・安価な無機塩の Oxone を共酸化剤に使い、温和な条件下で反応が進行し、既に実用化に成功している。また、本触媒システムはベンジル位 C-H

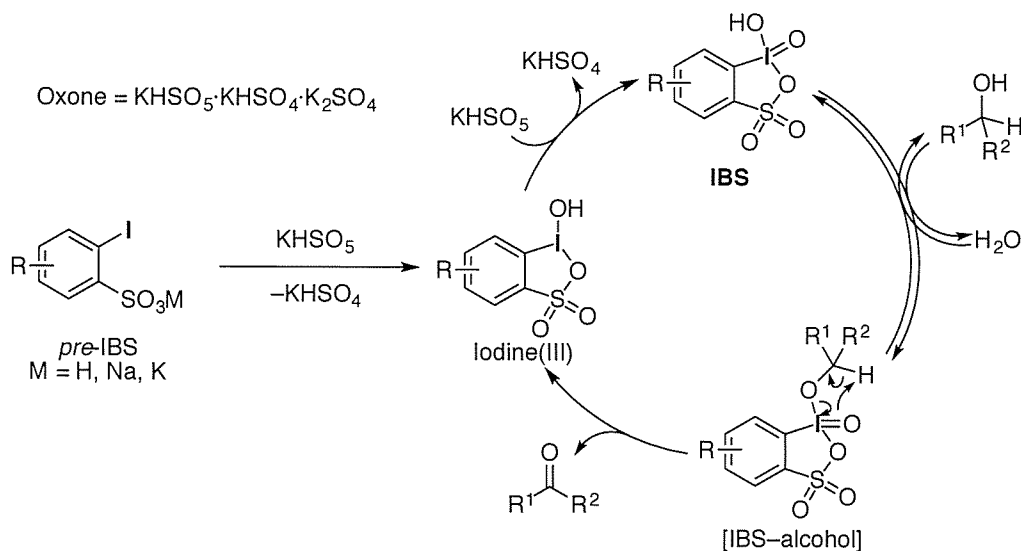


図3: IBS/Oxone 触媒的酸化システムを用いたアルコールの酸化反応

酸化反応や α -置換スチレンの酸化的 1,2-転位反応によるホモベンジルケトン合成などにも応用されており、汎用性が高い触媒システムであると言える（総説を参照：Wirth *et al. Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 950.）。これらの知見を元に、著者は IBS/Oxone 触媒システムを用いたフェノールの高選択的酸化反応の開発に取り組んだ。第 2 章では 5-Me-IBS/Oxone 触媒システムを用いた 1,2-キノンの効率的合成について、第 3 章では 4,5-Me₂-IBS/Oxone 触媒システムを用いた 2-置換フェノールの高位置選択的酸化反応による 1,2-キノールの合成について論述する。

第 2 章 5-Me-IBS 触媒を用いるフェノールのオルト位選択的酸化反応による 1,2-キノンの合成

1,2-キノロン骨格は様々な生物活性物質や天然物に含まれる重要な骨格である。例えば、抗ガン作用を有する β -ラパコンやクリプトタンシノン、アルコール脱水酵素の補酵素であるメトキサチン、メラニン前駆体の L-ドーパキノンが挙げられる。これまでに、フレミー塩やジメチルジオキシランなどを酸化剤として用いたフェノールの酸化反応によるキノンの合成例が報告されているが、1,2-キノンを得るためには基質のパラ位に嵩高い置換基を導入する必要があった。これに対して、化学量論量の IBX を用いたフェノールのオルト位選択的酸化反応による 1,2-キノロン合成例が既に報告されている。しかし、これまでにヨウ素触媒を用いたフェノールの酸化反応による 1,2-キノンの合成例は報告されていなかった。従来のヨウ素(V)触媒システムの多くは、共酸化剤として Oxone が用いられてきたが、Oxone は有機溶媒に溶けないため効率よく触媒を調製するために水を添加する必要があった。しかし、含水条件でのフェノール酸化はパラ位での酸化と競争することが予想される。著者は非含水条件で高活性を示す IBS/Oxone 触媒システムをフェノールの酸化反応を適用することで、効率的な 1,2-キノンの合成が可能だと考えた。検討の結果、非含水条件で Oxone と固液相間移動触媒存在下、*pre*-5-Me-IBS を用いることで、目的とする 1,2-キノロンが主生成物として得られた。さらなる検討の結果、i) 水の添加による 1,4-キノンの生成の促進、ii) 酸性酸化条件で 1,2-キノロンが過剰酸化されることを突き止めた。これらを抑制するため、乾燥剤として硫酸ナトリウム、塩基として炭酸カリウムを用いて、Oxone と共に 1 日攪拌して Oxone 本来の酸性度を抑えた、いわゆる“*Buffered Oxone*”を用いて反応を行うことで、高い化学収

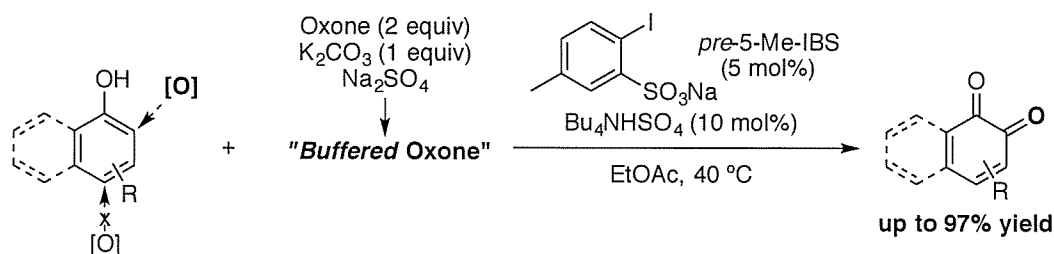


図4: IBS/Oxone 触媒的酸化システムを用いた1,2-キノンの合成

率で 1,2-キノンを合成することに成功した (図 4)。本研究成果の応用として、本手法を鍵反応として用いた生物活性物質デメチルサルビカノールの全合成例が既に報告されており (Matsushita *et al. Chem. Lett.* **2016**, *45*, 746.)、今後も医薬品合成などへの応用が期待される。

第 3 章 高活性 4,5-Me₂-IBS 触媒を用いるフェノールの高選択的酸化反応による 1,2-キノールの合成

1,2-キノール又はその二量体は、様々な天然物や生物活性物質に含まれる有用骨格である。例えば、抗菌性を示すフムロンやラシニレン C メチルエーテル、天然物ビスカルバクロールなどが挙げられる。これらの化合物を含む 1,2-キノール骨格は 2-置換フェノールの 2 位選択的酸化反応によって得られ、これまでに IBX (図 5, **1a**) を用いた反応開発、全合成研究が数多く報告されている。しかし、第 2 章で述べた 1,2-キノン合成同様、超原子価ヨウ素触媒に用いたフェノールのオルト位選択的酸化反応による 1,2-キノール類の合成法は報告されていなかった。従来の IBX 化学量論酸化反応による 1,2-キノール合成では、非対称フェノールの酸化反応では、2つのオルト位の反応選択性の制御が困難であった。図 5 に示すように、非対称な 2-置換フェノールの酸化反応では、反応中間体 **2** から 2 位が酸化されて得られる 1,2-キノール-ヨウ素(III)エステル(**3a** または **4a**)の加水分解によって 1,2-キノールまたはその二量体得られる。一方、6 位で反応するとカテコール-ヨウ素(III)エステル **5a** が還元的脱離してヨウ素(I)と 1,2-キノンを与える。従来の IBX 酸化反応では、目的とする 1,2-キノールを得るために **3a** または **4a** を強酸や還元剤で処理する必要があり触媒化が困難

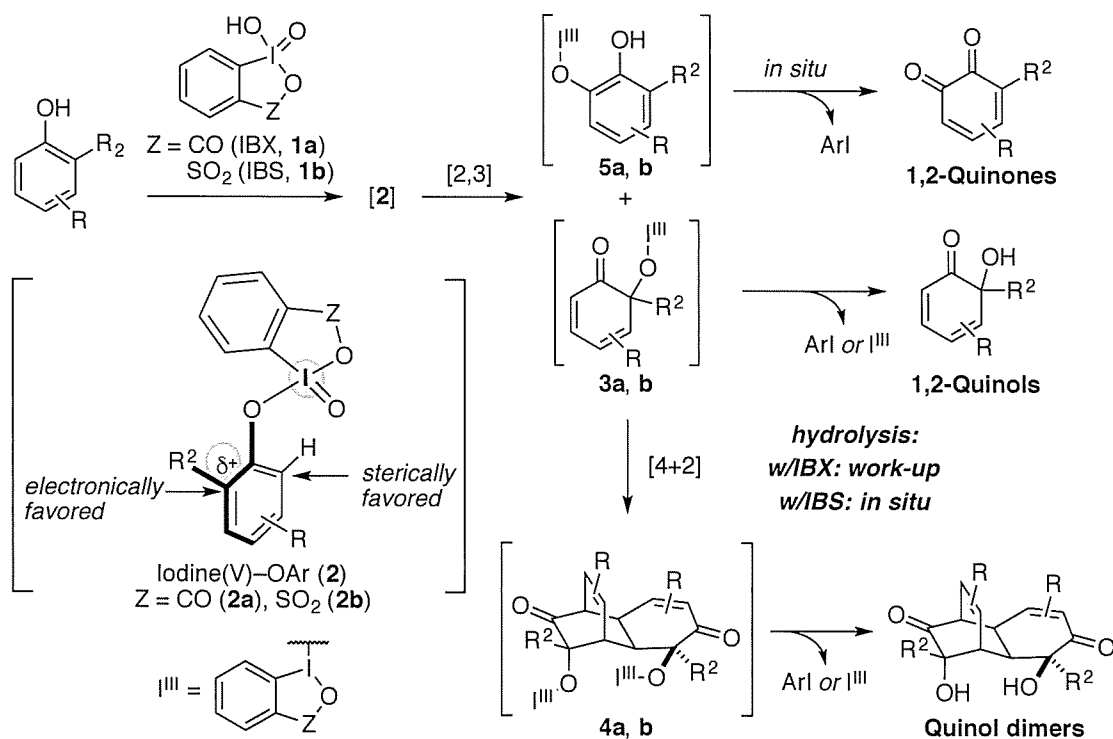


図5: ヨウ素(V)による2-置換フェノールの酸化: 従来の課題と本研究の作業仮説

であった。これに対して、IBS(**1b**)は分子内に強い電子吸引性基質であるスルホ基の効果により、1,2-キノール-IBS(III)エステル(**3b** または **4b**)の加水分解の進行が IBX よりも容易となり、その触媒的利用が期待できると考えた。また、IBS のヨウ素の Lewis 酸性は IBX のそれより高く、反応中間体 **2** において、IBS-フェノール錯体 **2b** は IBX-フェノール錯体 **2a** よりも基質のオルト位に生じる正電荷が向上することが考えられる。この時、置換基による正電荷の安定化効果の影響が大きくなり置換基側で酸化されやすくなることで、非対称フェノールの高位置選択的酸化反応も可能だと考えた。

この仮説のもと、IBS/Oxone 触媒システムを非対称フェノールの酸化反応に適用した結果、期待通り非対称フェノールの高位置選択的な 1,2-キノールの合成法を開発することに成功した(図 6)。相間移動触媒と buffered Oxone 存在下で 4,5-Me₂-IBS 触媒を用いることにより、低温条件下においても効率よく酸化反応が進行することが可能となったことで、位置選択性を向上させることができた。IBX 化学量論量酸化と比較して選択性だけでなく基質適用範囲も向上し、生物活性物質であるビスカルバクロールやラシニレン C メチルエーテルを高収率で得ることができた。

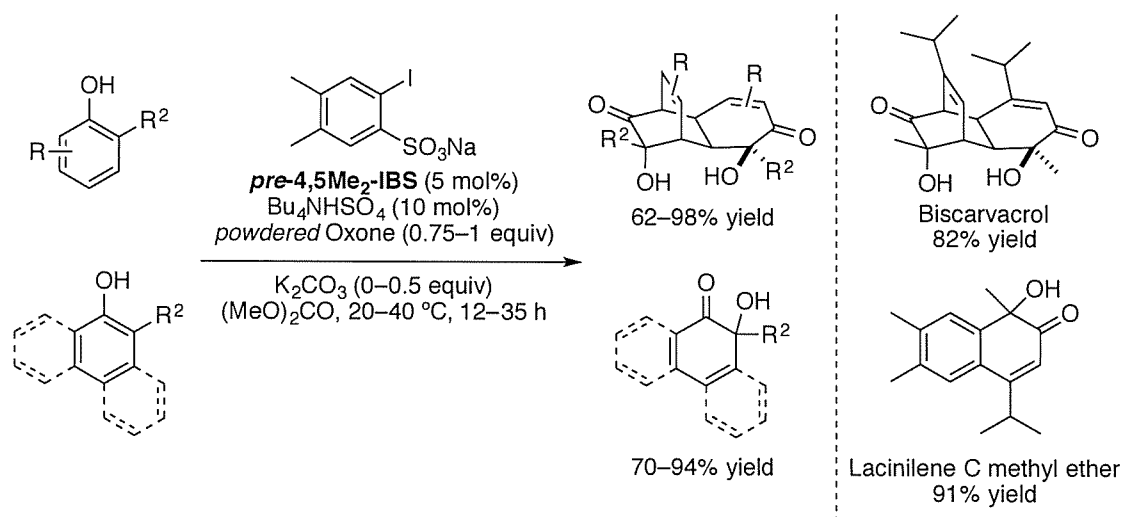
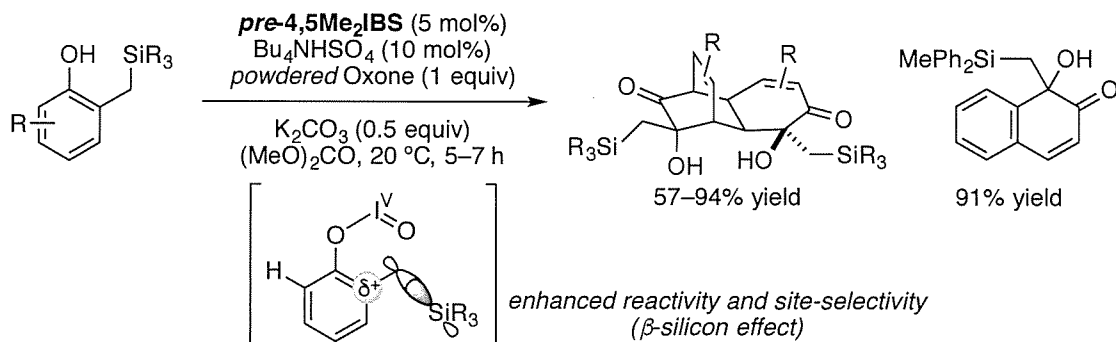


図6: 4,5-Me₂-IBS触媒を用いる2-置換フェノールの高位置選択的による1,2-キノールの合成

続いて、反応点の正電荷のさらなる安定化を目指し、オルト位にトリアルキルシリルメチル基を導入した基質を用いた結果、β-ケイ素効果によってさらに高い位置選択性を発現するだけでなく、反応活性も大幅に向上することを新たに見出した(図 7a)。シリル基は容易に導入可能であり、また得られた生成物は容易に脱保護が可能である。さらなる検討の結果、i) 得られる含シリル 1,2-キノールとジエノフィルとの[4+2]-付加反応、ii) 含シリル 1,2-キノールから系中で調製できるオルトキノンメチドとの[4+2]-付加環化反応によるクロマン骨格合成の開発にも成功し、様々な有用骨格の合成を達成した(図 7b)。

a) β -Silicon effect



b) Oxidative cascades

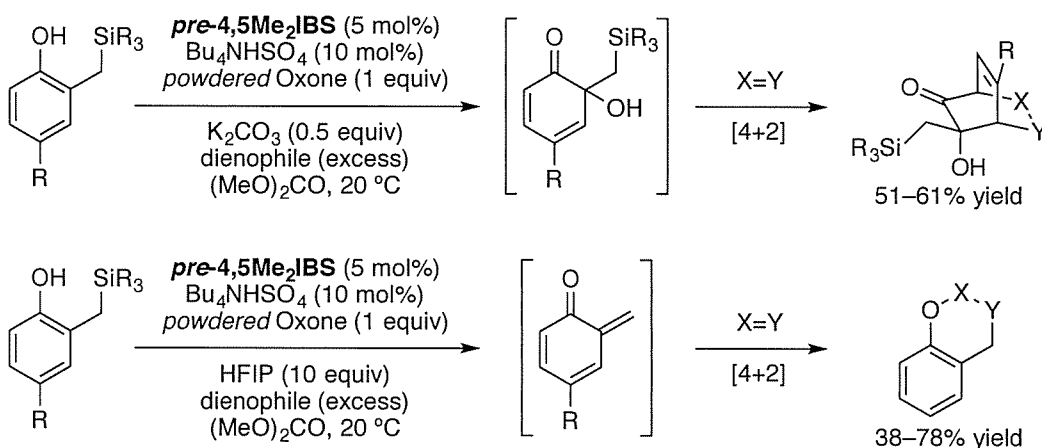


図7: シリル基を有効利用した1,2-キノールの高効率合成とその合成的応用

結論

著者は超原子価ヨウ素(V)触媒を用いた世界初のフェノールの高位置選択的酸化反応の開発に成功した。本研究では、非含水条件で高活性を示す IBS/Oxone 触媒システムを用いることで、2-無置換フェノールから対応する 1,2-キノンを、2-置換フェノールからは 1,2-キノール及びその二量体を効率よく得ることに成功した。特に非対称な 2-置換フェノールの酸化反応では、これまでにない高位置選択的な酸化反応により対応する 1,2-キノール及びその二量体が高収率で得られた。加えて、基質のオルト位にシリルメチル基を導入することで、さらに位置選択性が向上することを見出した。シリル基はさらなる化学変換が可能であり、様々な有用骨格の合成に応用することにも成功した。穏和な条件で高い触媒活性を示す本触媒システムは従来のヨウ素(V)酸化と比較して、高効率で基質適用範囲が広く実用性も高いため、環境低負荷型の優れたヨウ素(V)触媒システムであると言える。