

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	11969	号
------	-------	-------	---

氏 名 六鹿 達矢

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)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦

論文審査の結果の要旨

六鹿達矢君提出の「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)」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られることを明らかにしている。各章の概要は以下の通りである。

第1章は序論である。元素戦略の観点から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。2-ヨードキシ安息香酸(IBX)をはじめとする5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。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。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効率かつ高選択的な酸化反応に成功している。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。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-キノンの合成について述べている。1,2-キノ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。そこで、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に適用することで、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、高い化学収率で1,2-キノンを合成することに成功した。本研究の応用として、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ピカノールの全合成例が既に報告されている。

第3章では高活性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-キノールの合成について述べている。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。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。非対称な2-置換フェノールの酸化反応では、反応中間体から2位が酸化されて得られる1,2-キノール-ヨウ素(III)エステルの加水分解によって1,2-キノールまたはその二量体が得られる。一方、6位で反応するとカテコール-ヨウ素(III)エステルが還元的脱離してヨウ素(I)と1,2-キノンを与える。IBSは分子内に強い電子求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)エステルの加水分解の進行がIBXよりも容易となり、その触媒の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のそれより強く、反応中間体において、IBS-フェノール錯体はIBX-フェノール錯体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

論文審査の結果の要旨

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。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。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。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-キノールとジェノフィルとの[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。

最終章では本研究の結論を与えている。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。

以上のように本論文では超原子価ヨウ素(V)触媒を用いた初めてのフェノールの高位置選択的酸化反応の開発に成功している。これらの評価方法並びに得られた結果は、複雑な天然物や医薬品の選択的合成への応用を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である六鹿達矢君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。