

報告番号	甲 第 12756 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 Hypoiodite-catalyzed Chemoselective Oxidative Dearomatization of Arenols
(次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの化学選択的酸化的脱芳香族化反応)

氏名 西岡 浩平

論文内容の要旨

第1章 序論

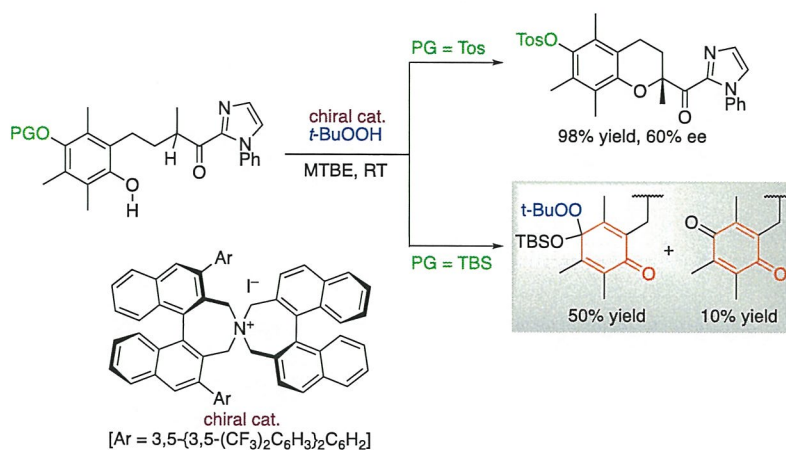
アレノールの酸化的脱芳香族化反応は有機合成上重要な反応の一つであり、その反応を鍵とする生物活性物質や天然物の合成がこれまでに数多く報告されている (*Asymmetric Dearomatization Reactions*, Shu-Li You (ed.), John Wiley & Sons; 2016)。従来、これらの反応には重金属酸化剤や遷移金属触媒が用いられてきたが、グリーンサステイナブルケミストリーの観点から毒性の強い重金属や貴金属の使用は好ましくない。近年、それらに替わる環境低負荷型酸化剤としてヨウ素化合物が注目されている。ヨウ素は、ハロゲン元素の中で分極しやすく、電気陰性度が小さいため、原子価を容易に拡張して超原子価状態となり、重金属酸化剤に匹敵する酸化・還元能力を示す。この性質を利用して、超原子価有機ヨウ素化合物を触媒に用いる様々な酸化的カップリング反応が研究されてきた。

2005年に、北らはメタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) を共酸化剤に用いて超原子価ヨウ素(III)触媒を *in situ* で調製するアレノールの触媒的酸化的脱芳香族化反応を初めて報告した (Kita *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6193.)。この先駆的な報告以降、超原子価ヨウ素(III)化合物を触媒的に用いる酸化的脱芳香族化反応は、数多くの天然物や生物活性化合物の合成に応用されてきた。しかし、これらの反応では、比較的爆発性の高い酸化剤と酸触媒が必要とされており、それによる副反応 (Baeyer-Villiger 酸化、エポキシ化等) が進行する等様々な問題が残されていた。

一方、当研究室では次亜ヨウ素酸塩を触媒的に用いる酸化的カップリング反応を報告し

ている (Uyanik, Ishihara *et al. Science* **2010**, *328*, 1376; *ChemCatChem* **2012**, *4*, 177.)。次亜ヨウ素酸塩は触媒量のヨウ化物と安全・安価な過酸化水素又は *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (*t*-BuOOH) や クメンヒドロペルオキシド (CHP) から *in situ* で調製される。本触媒システムの特徴は、遷移金属を全く使用せず、穏和な条件下で反応が進行

a) Initial findings regarding hypiodite-catalyzed oxidative dearomatization



b) Hypiodite-catalyzed enantioselective oxidative dearomatization

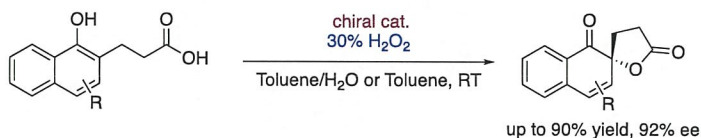


図1. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの酸化的脱芳香族化反応

し、副生成物は酸化剤由来の水又はアルコールのみである。この触媒的酸化システムを用いるケトフェノール類のエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応を研究していた際、電子豊富なアレノールを用いた場合、酸化的脱芳香族化反応が優先的に進行することが2014年に見出された (Uyanik, Ishihara *et al. Science* **2014**, *345*, 291; 図1a)。さらに、2015年にはキラル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脱芳香族型スピロラクトン化を報告された (Uyanik, Ishihara *et al. Chem. Lett.* **2015**, *44*, 179; 図1b)。しかし、当研究室で開発されてきた次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの酸化的脱芳香族化反応は分子内反応に限られていた。

本博士論文では、この次亜ヨウ素酸塩触媒システムを分子内反応から分子間反応へと拡張し、効率的で実用的なアレノールの化学選択的酸化的脱芳香族化反応の開発について論ずる (図2)。第2章、第3章では、次亜ヨウ素酸塩触媒存在下、過酸化物及びアジドを求核剤に用いる分子間の酸化的脱芳香族化反応について論ずる。第4章では、次亜ヨウ素酸塩触媒システムを発展させ、キノンメチド (QMs) の新規酸化的生成法、及びそれを中間体に用いる新規タンデム型反応について論ずる。

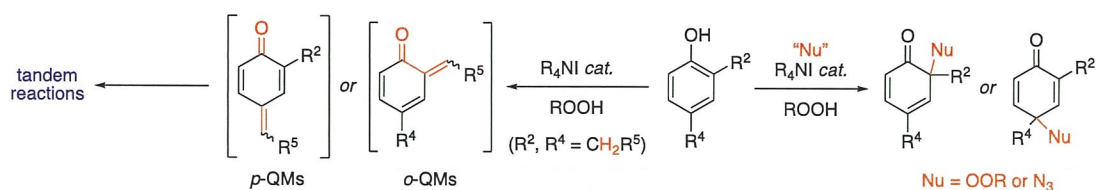
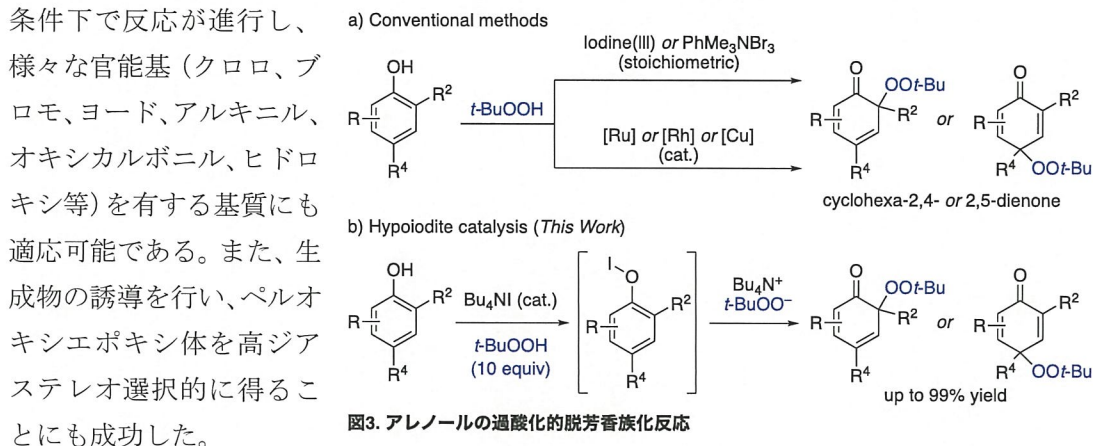


図2. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの酸化的脱芳香族化反応 (This Work)

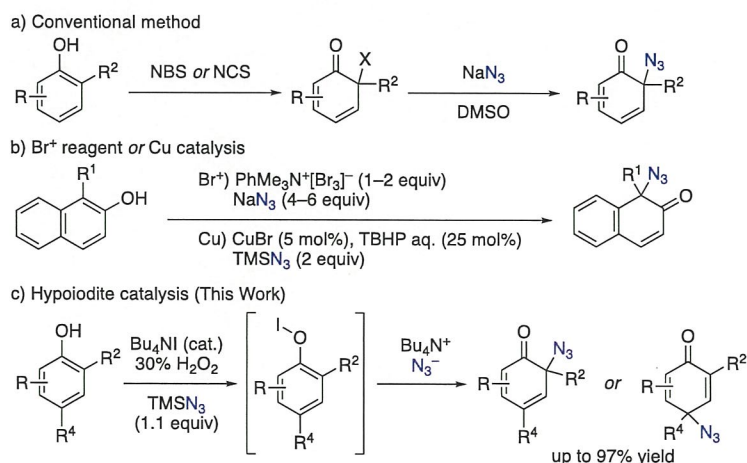
第2章 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの過酸化的脱芳香族化反応

近年、*t*-BuOOH を酸化剤かつ求核剤に用いるアレノールの過酸化的脱芳香族化反応が開発されている。この脱芳香族化された過酸化物は有用な化合物に変換可能なシクロヘキサ-2,4-及び-2,5-ジエノン骨格を有しているため、合成中間体としての価値が高い。従来の過酸化的脱芳香族化反応では、化学量論量の超原子価ヨウ素や第四級アンモニウム三臭化物、また触媒量の Ru、Rh、Cu 等の遷移金属が用いられてきた (図 3a)。例えば、村橋らは *t*-BuOOH の存在下、Ru 触媒を用いたアレノールの過酸化的脱芳香族化反応により 2,5-シクロヘキサジエノン骨格を構築することに成功し、本反応を鍵とする vitamin K₁ 及び vitamin K₃ の合成を報告している (Murahashi *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5355)。しかし、非金属系触媒での過酸化的脱芳香族化反応は未だ報告されていない。そこで、筆者は当研究室で開発された次亜ヨウ素酸塩触媒システムを用い、*t*-BuOOH を酸化剤かつ求核剤とするアレノールの化学選択的過酸化的脱芳香族化反応を開発した (図 3b)。本過酸化的脱芳香族化反応は穏和な条件下で反応が進行し、



第3章 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの酸化脱芳香族型アジド化反応

有機アジドは、1858年に初めて合成されて以来、様々な分野で幅広く使用されている重要な化合物の一つである。例えば、合成化学においてアジド基は還元することによりアミノ基へ、クリック反応によりトリアゾール基へ容易に変換が可能である。従来、アレノールからの第四級アジド化合



物の合成は、*N*-ハロスクシンイミド等を用いたアレノールのハロゲン化脱芳香族化反応と、それに続くアジドアニオンによる S_N2 反応の2段階で合成される (図 4a)。近年、銅触媒あるいは化学量論量の第四級アンモニウム三臭化物の存在下、 NaN_3 あるいは TMSN_3 を求核剤に用いる直接的アレノールの酸化的脱芳香族型アジド化反応が開発されている (図 4b)。しかし、非金属系触媒での反応は未だ報告されていない。そこで、筆者は次亜ヨウ素酸塩触媒の存在下、 TMSN_3 を求核剤とするアレノールの酸化的脱芳香族型アジド化反応を開発した (図 4c)。本酸化的脱芳香族型アジド化反応は酸化剤に過酸化水素を用いる極めて環境低負荷型反応であり、様々な官能基を有する 2-ナフトール、1-ナフトール、フェノール類に対して、目的のアジド化合物を効率的に合成することに成功した。

第 4 章 フェノールの酸化反応による高活性キノンメチドの化学選択的生成法の開発及びタンデム型反応への応用

キノンメチド (QMs) は様々な天然物や生物活性物質の高活性合成中間体として有用であり、それを用いた反応は数多く開発されている (最近の総説: Bray *et al. Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160; Pettus *et al. Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655.)。例えば、求核剤の *o*-QMs への 1,4-付加反応によりベンジル位に様々な官能基を導入することができ、また、親ジエンとの [4+2]-環化付加反応や分子内電子環状反応により、クロマン及びクロメン誘導体の合成も可能である (図 5, 青矢印)。

これまでに開発された主な方法として、キノンの互変異性化、アレノール誘導体に対する熱分解や光分解、特に最近では、酸や塩基による異性化反応があるが、これらの生成法では基質のベンジル位を予め活性化 (酸化) する必要がある (図 5, 緑矢印)。また、重金属酸化剤や遷移金属触媒を用いたアルキルフェノール類のベンジル位酸化による生成法も開発されているが (図 5, 赤矢印)、非金属系での QMs の

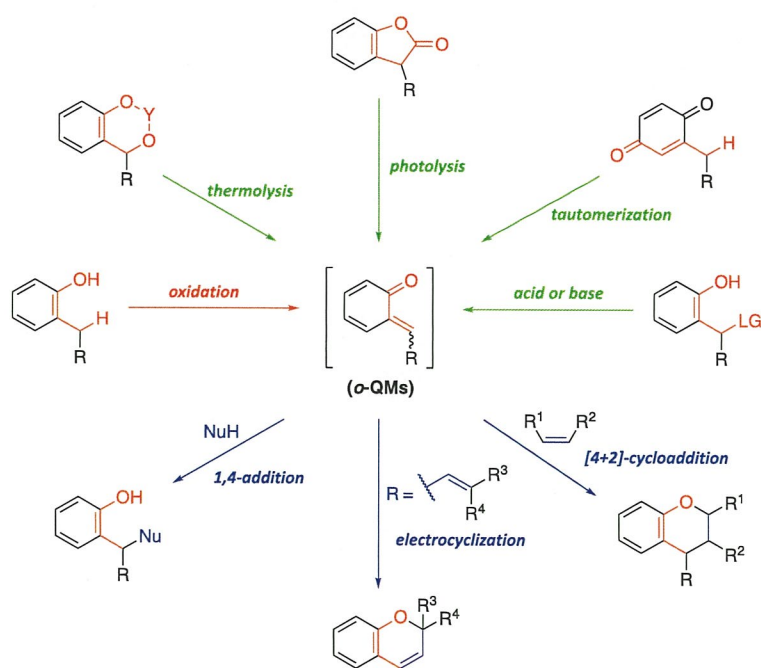


図5. *ortho*-キノンメチド (*o*-QMs) の生成法及びタンデム型反応

酸化的生成法は未だ開発されていない。

第 2 章で論じた過酸化的脱芳香族化反応の基質適用範囲を調べている際、セレンディピティーな発見をした。すなわち、基質として電子豊富な 1,3-ジメチル-2-ナフトール (1) を

用いた場合、*t*-BuOOH のオルト位での求核付加による目的の生成物 **2** は低収率でしか得られず、副生成物として基質が二量化したスピロクロマン **3** が同程度得られた (図 6a)。筆者は、このスピロクロマンが基質のベンジル位の β -水素脱離により *o*-QMs 中間体が *in situ* で生成し、続く [4+2]-二量化反応によって得られた

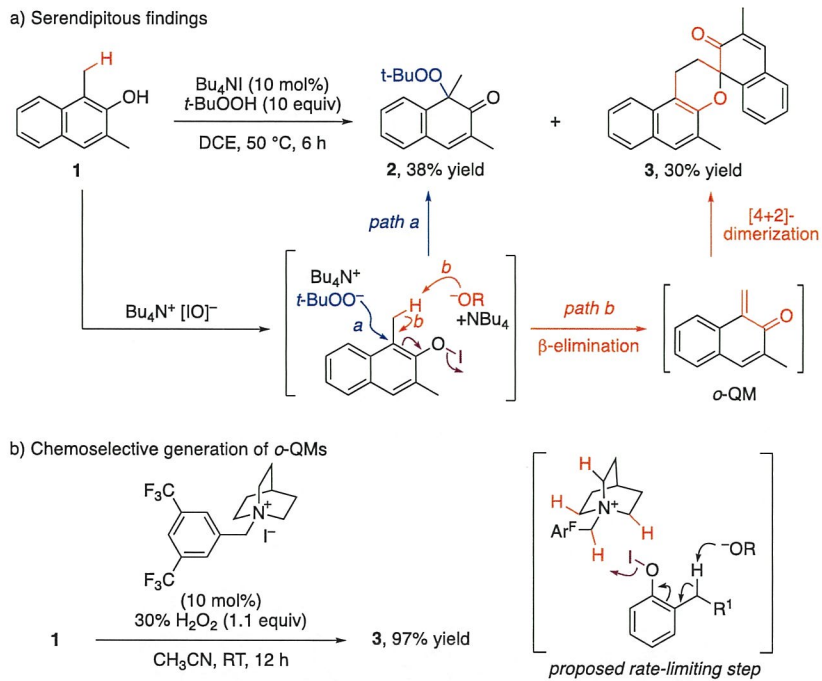


図6. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる化学選択的酸化的 *o*-QMs の生成法

のではないかと考えた。そこで、この化学選択的新規酸化反応に着目した。

推定される反応機構を考察し、*t*-BuOOH の付加反応 (*path a*) の進行を抑えるため、詳細な検討を行った結果、*t*-BuOOH の使用量を減らし、高極性のアセトニトリル溶媒中、酸化剤に過酸化水素を用いることで目的の生成物を化学選択的に得ることに成功した。さらに、本酸化反応の律速段階 (RDS) として推定される次亜ヨウ素酸アリアル (ArO-I) 鍵中間体の脱芳香族型脱離反応の促進を目的に検討した。次亜ヨウ素酸アリアル中間体からのヨウ素の還元的脱離はヨウ素と触媒の対カチオンとの水素結合あるいは静電相互作用により加速されると考えられる (図 6b)。そこで、 α 位のブレンステッド酸性を向上させるため電子求引基を導入したキヌクリジン由来のコンパクトな第四級アンモニウムカチオンを新規分子設計した。

この高活性酸化触媒を用いることで、反応時間の短縮及びグラムスケール合成において触媒量の低減に成功した。

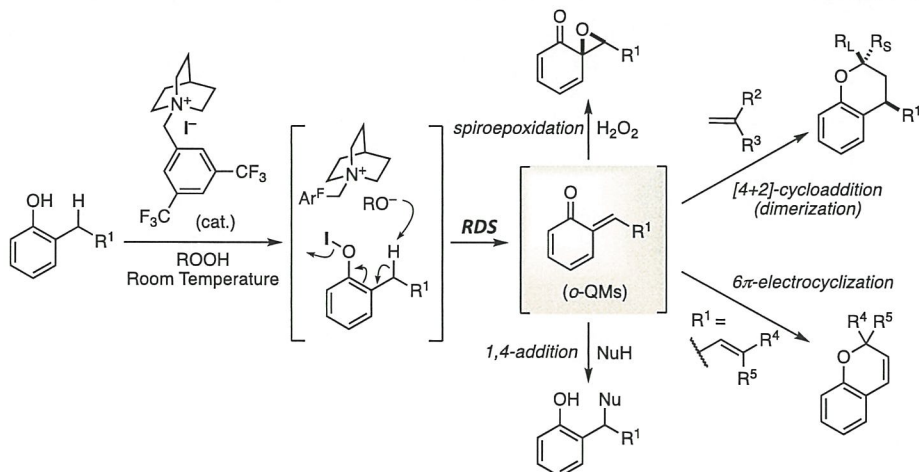


図7. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる QMs の生成及びそれに続くタンデム型反応

続いて、反応条件の最適化を行い、*o*-QMs の化学的選択的生成法及び、それに続くスピロエポキシ化や[4+2]-環化付加、6 π -電子環状、1,4-付加等のタンデム型反応への応用に成功した (図 7)。また、本手法によって様々な生物活性物質の簡易型合成が可能になった。例えば、5 環性天然物 (\pm)-schefflone の合成やキラル塩基触媒との複合によりアルツハイマー病治療に有効な化合物の不斉合成にも成功した。さらに、速度論的同位体効果や様々なコントロール実験により反応機構を解明した。これらの反応はスケールアップが可能であり、新薬の開発や医薬品製造プロセスに利用できると期待される。

結論

著者は、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるアレノールの酸化的脱芳香族化反応を分子内反応から分子間反応に拡張し、3つの新規反応を開発した。まず、第四級アンモニウムヨードと安全で安価な過酸化水素から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒の存在下、*t*-BuOOH を酸化剤かつ求核剤に用いるアレノールの過酸化的脱芳香族化反応であり、対応する脱芳香族化された過酸化物を高収率で得ることに成功した。次に、次亜ヨウ素酸塩触媒の存在下、求核剤にアジドを用いるアレノールの酸化的脱芳香族型アジド化反応であり、有用な化合物に変換可能な脱芳香族化されたアジド化合物を高収率で得ることに成功した。最後に、過酸化的脱芳香族化反応の研究過程のセレンディピティーな発見に基づき、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる化学選択的 *o*-QMs の生成及びそれに続く様々な求核剤とのタンデム型反応の開発に成功した。本手法は、遷移金属を全く使用せず、副生成物は水及び酸化剤由来のアルコールのみであり、穏和な条件下で反応が進行する等の様々な特長があり、環境低負荷型の次世代型酸化反応と言える。