

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 12756 号
------	---------------

氏 名 西岡 浩平

### 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)

### 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	西川 俊夫
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦

## 論文審査の結果の要旨

西岡浩平君提出の論文「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)」は、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる3つの新規反応として、(1)*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、(2)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、(3)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を開発している。いずれも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である。各章の概要は以下の通りである。

第1章では序論を述べている。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。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。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。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。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が報告された。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述べている。

第2章では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について述べている。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-ジエン骨格を有しているため、合成中間体として価値が高い。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。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-シクロヘキサジエン骨格を構築することに成功し、本反応を鍵とするvitamin K<sub>1</sub>及びvitamin K<sub>3</sub>の合成を報告している。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、西岡君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。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、様々な官能基(クロロ、ブロモ、ヨード、アルキニル、オキシカルボニル、ヒドロキシ等)を有する基質にも適応可能である。また、生成物の誘導を行い、ペルオキシエポキシ体を高ジアステレオ選択的に得ることに成功した。

第3章で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型アジド化反応について述べている。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<sub>N</sub>2反応の2段階で合成される。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<sub>3</sub>あるいはTMSN<sub>3</sub>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。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、西岡君は次亜ヨウ素酸塩触媒の存在下、TMSN<sub>3</sub>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。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章ではアレ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について述べている。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。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、クロマン及びクメン誘導体の合成も可能である。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。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、非金属系でのQMsの酸化的生成法は未だ開発さ

## 論文審査の結果の要旨

れていない。第2章で述べた過酸化脱芳香族化反応の研究で、基質が二量化したスピロクロマンが副生成物として得られた。西岡君は、このスピロクロマンが基質のベンジル位の $\beta$ -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のではないかと考え、 $t$ -BuOOHの付加反応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ール(ArO-I)鍵中間体の脱芳香族型脱離反応の促進を目指した。次亜ヨウ素酸アリー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。そこで、 $\alpha$ 位のプ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。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、 $6\pi$ -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。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(±)-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への応用が期待される。

以上のように本論文では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を開発している。これらの評価方法並びに得られた成果は、環境に優しい化学工業プロセス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、本論文提出者である西岡浩平君は博士(工学)を受けるに十分な資格があると判断した。