

報告番号	甲 第 13119 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 **Development of Hypohalite-Mediated Oxidative Chemoselective Coupling Reaction**
 (次亜ハロゲン酸塩による酸化的化学選択的カップリング反応の開発)

氏 名 佐原 直登

論文内容の要旨

第1章 序論

ハロゲン X (X = Cl, Br, I) は地球上に豊富な元素の一つである。自然界では4500以上のハロゲン化合物がすでに発見されている。これらの化合物は生体内でハロゲン化酵素によって調製された次亜ハロゲン酸 (XO⁻) による酸化的ハロゲン化反応によって生合成されている。一方で、有機合成化学では、従来分子状ハロゲンや *N*-ハロスクシンイミドのような求電子的ハロゲン化剤を用いてハロゲン化反応が行われてきた。

しかし、分子状ハロゲンは毒性や腐食性が高く扱いが難しく、*N*-ハロスクシンイミドのような求電子的ハロゲン化剤はアトムエコノミーが低いなどの課題を有している。これらの問題を解決するために、近年、ハロゲン化物イオンを酸化剤で酸化して求電子的ハロゲン化剤である次亜ハロゲン酸 (XO⁻) を *in situ* で発生させる酸化的ハロゲン化反応の開発が進められている。また、特にヨウ素はその脱離能の高さから酸化剤存在下、レドックス触媒としても利用できる (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的カップリング反応の触媒機構を

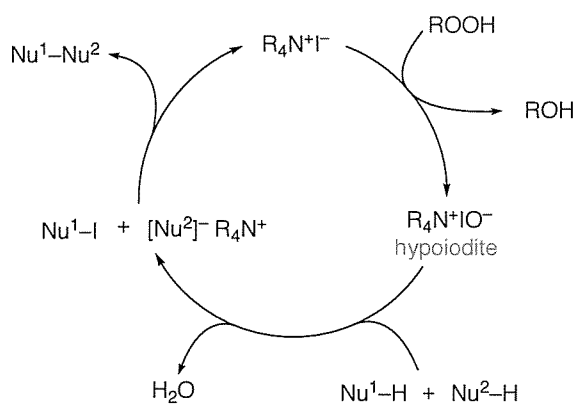


図1 次亜ヨウ素酸塩触媒サイクル

図1に示す。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ハロゲン化する。その後、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が、ハロゲン化された求核種とカップリングし、触媒が再生する。本触媒システムでは、対カチオンや酸化剤を適切に選ぶことで反応性及び選択性を調整することが可能である。

本博士論文では、次亜塩素酸塩を用いるアレノール類の酸化的塩素化反応及び次亜ヨウ素酸塩触媒による酸化的カップリング反応、特にアレノール類の脱芳香族化及びカルボニル化合物の α -アジド化について論ずる。

第2章 NaCl/oxone を用いるアレノール類の位置選択的酸化的塩素化反応

アレノール類の脱芳香族化反応は様々な天然物や生物活性物質を合成する上で有用な鍵反応の一つである。特に、ハロゲン化を伴う脱芳香族化反応は入手容易な平面分子から四級炭素を含む複雑な三次元分子のビルディングブロックを合成できるため有用な反応である。これまでは塩素ガスや *N*-クロロスクシンイミド (NCS) などの求電子的塩素化剤を用いる手法が報告されているが、生成物の過剰反応や官能基耐性の低さが問題になっていた。そこで、私は安全で安価な塩化ナトリウムを塩素源に使い、適切な酸化剤存在下、*in situ* で調製された次亜塩素酸塩を用いたアレノール類の酸化的脱芳香族型塩素化反応の開発に取り組んだ。酸化剤に複合塩である oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) を用いると、目的生成物を高い収率で得ることに成功した (図2) 本手法は高い官能基許容性を示し、アルキンやアルケンを有する基質でも良好な収率で目的生成物が得られた。これは、塩化物イオンが酸化され次亜塩素酸が調製される段階が遅く、その後の基質との反応が早いいため反応系内の次亜塩素酸の濃度が最小限に留まっているか

らだと考えられる。また、本手法を拡張し、キラル相間移動触媒存在下反応を行うことで、エナンチオ選択的脱芳香族型塩素化反応にも成功した。

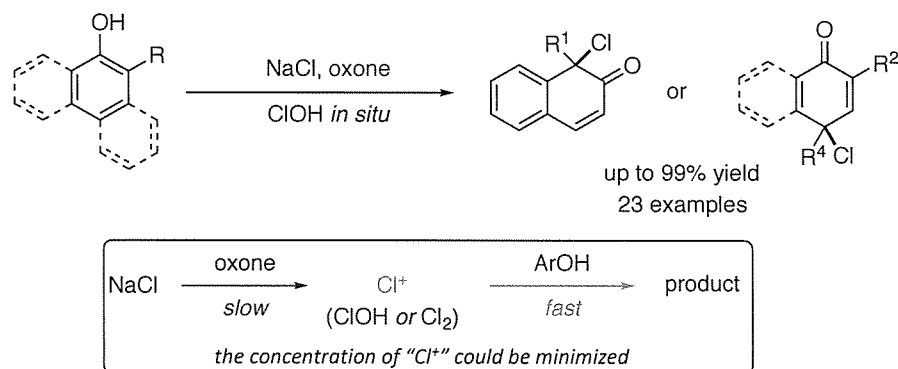


図2 次亜塩素酸によるアレノール類の脱芳香族的塩素化反応

第3章 I^+ /Oxone 触媒を用いるアレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応

アレノール類の脱芳香族的スピロ環化は、これまでに、分子内求核種としてカルボキシル基を有するアレノール類の酸化的スピロラクトン化反応が数多く報告されている。一方で、分子内求核種にヒドロキシ基やアミド基を有するアレノールの酸化的スピロエーテル化およびスピロアミノ化反応は報告例が少ない。最近、酸化剤として *m*CPBA 存在下、超原子価ヨウ素触媒を用いる手法も報告されているが、基質適用範囲は狭く、多

くの場合、副生する *m*CBA による分子間カップリングと競合し、収率は中程度に留まっている (超原子価ヨウ素を用いる例: Jain, N.; Xu, S.; Ciufolini, M. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4542)。一方、我々は酸化剤として oxone を用いるキラル第四級アンモニウム次亜ヨウ素酸塩触媒によるアレノール類のエナンチオ選択的酸化的スピロラクトン化を報告している (Uyanik, M.; Kato, T.; Sahara, N.; Outa, K.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11619)。この触媒システムでは、酸性条件下での水素結合相互作用または *in situ* で生成された触媒種である I_2 とのハロゲン結合相互作用を介したヨウ化物の還元的脱離の加速により、これまでの I^+/H_2O_2 または $ROOH$ システムと比較して高活性の触媒作用を示す。

そこで、私は $I^+/oxone$ 触媒システムを用いたアレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応を開発した (図 3)。酸化剤に oxone を用いると、円滑に反応が進行し、高い収率で目的生成物が得られた。触媒量は最大 0.1 mol% まで削減することができ、最高触媒回転数 (TON) と回転頻度 (TOF h^{-1}) はそれぞれ 900 と 450 を達成できた。本反応において、oxone の酸性度は反応性の向上だけでなく、化学選択性の向上にも関与していることが示唆された。また、分子内求核種にヒドロキシ基を有するアレノールの基質において、酸化剤を使い分けることで、スピロエーテル化反応とキノンメチドの生成を伴う分子内 1,4-付加反応をそれぞれ選択的に進行させることにも成功した。

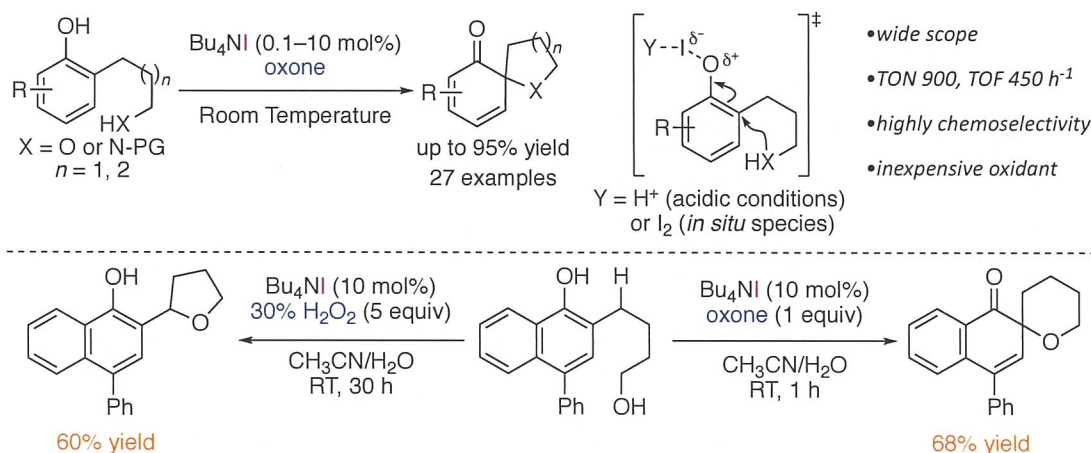


図3 次亜ヨウ素酸塩触媒によるアレノール類の酸化的スピロ環化反応

第 4 章 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物の酸化的 α -アジド化反応

アジド基は様々な分野で幅広く使用されている重要な官能基である (総説: Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188)。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、カルボニル化合物の α -アジド化合物の合成法は、カルボニルの α -ハロゲン化やスルホキシル化とそれに続くアジ化物イオンの付加反応の多段階を要した。近年、直接的アジド化反応が報告されているが、求電子的なアジド化剤として高価なトシルアジドなどを用いる必要がある。また、超原子価ヨウ素化合物を用いたアジド化反応も報告されているが、試薬の爆発性や副生成物などの課題が残されている。このように、効率的なアジド基の導入法の確立は強く求められている。特に、

生物活性物質などの複雑な骨格や様々な官能基を有する分子への導入は難易度が高く、有効な手段は限られている。複雑な分子へアジド基を導入するためには温和な条件が好ましい。さらに、本反応は分子間カップリング反応であるため、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる場合、効率的に反応が進行するシステムを構築する必要があった。そこで、私は触媒機構を再考察し、アジ化ナトリウムをアジド源とするカルボニル化合物の酸化的 α -アジド化反応の開発を行った (図5)。

この酸化的アジド化を達成するには、3つの大きな問題があった。まず、アジ

化ナトリウム源としてアジ化ナトリウムを使用すると、カップリング反応後に水酸化ナトリウムが副産物として生成し、エステル部分の加水分解が起こった。この副反応を抑制するために、pH 7 緩衝液を用いた。次に、中性条件下での反応性を高めるために、高活性の第四級アンモニウムカチオンを設計した。機構解析によると、律速段階はカルボニル化合物のヨウ素化であることが示唆された。第四級アンモニウムカチオンは、水素結合または静電的相互作用によりエノラート化の促進またはエノラートの反応性を高めていると考えられる。第三に、本反応では、過酸化水素は他の酸化剤よりも効果的であったが、過酸化水素の分解が競合し、反応完結に過剰量必要とした。この非生産的な経路には、ラジカル機構が関与しており、過酸化水素の分解を抑えるために、さまざまなラジカル捕捉剤を検討した。結果として、触媒量の *N-tert-butyl- α -phenylnitrone* (PBN) を使用することで、過酸化水素の分解を抑制し、生成物を高収率で得ることに成功した。本手法は温和な条件で反応が進行するため、複雑な構造である様々な生物活性物質にアジド基を導入することができ、合成後期のアジド化反応 (late-stage azidation) として有用な手段であると言える。

このように反応活性の高い 1,3-ジカルボニルの α -アジド化に成功したが、単純なケトンの反応性は低く適用できなかった。この問題

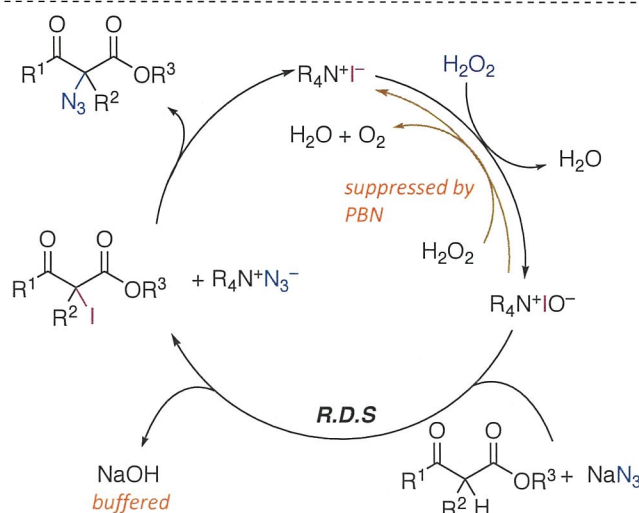
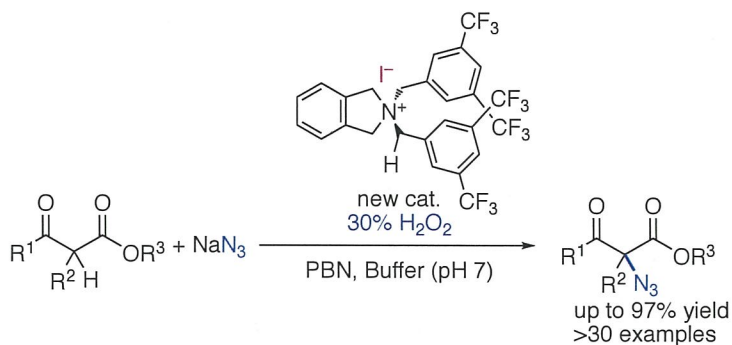


図4 次亜ヨウ素酸塩触媒によるカルボニル化合物の α -アジド化反応

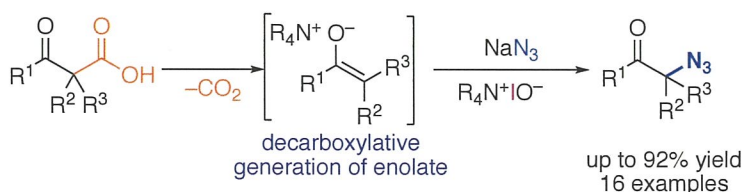


図5 次亜ヨウ素酸塩触媒脱炭酸を伴う α -アジド化反応

を解決するために脱炭酸しやすいβ-オキシカルボン酸を基質に用いれば、エノラート中間体が容易に生成し、ケトンのα-アジド化体が得られると考えた。検討の結果、脱炭酸的アジド反応が進行し、対応するα-アジドモノカルボニル化合物を高収率で得ることに成功した (図 5)。本反応はα-二置換 β-オキシカルボン酸を基質に用いても円滑に反応が進行するため、第四級炭素が構築できる有用性の高い反応であると言える。

また、エナンチオ選択的α-アジド化反応への展開も行なった (図 6)。これまで、エナンチオ選択的直接的α-アジド化反応の報告例は限られており、その全てが高価で爆発性のある超原子価ヨウ素化合物由来のアジド化合物を使用する必要があった。私はビナフチル由来スピロ型キラル第四級アンモニウムカチオン (総説: Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222) を対カチオンに用いることで安価なアジ化ナトリウムをアジド源にエナンチオ選択的直接的α-アジド化反応の開発に成功した。これは、キラル次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる初めてのエナンチオ選択的分子間カップリング例である。

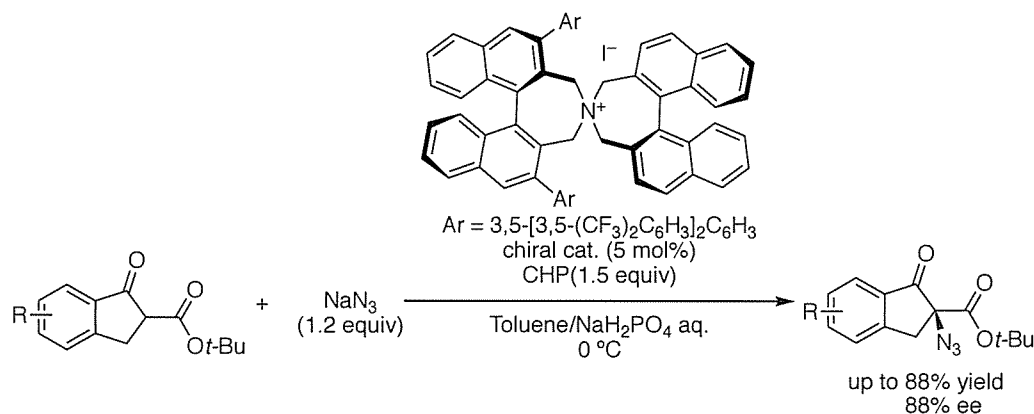


図6 キラル次亜ヨウ素酸塩触媒によるカルボニル化合物のエナンチオ選択的α-アジド化反応

5. 結論

本博士論文では、次亜ハロゲン酸塩を用いる酸化的ハロゲン化およびカップリング反応を開発について述べられている。第一に安価な塩化ナトリウムと oxone から *in situ* で調製される次亜塩素酸塩を用いるアノール類の酸化的脱芳香族型塩素化反応であり、対応する塩素化化合物を高収率で得ることに成功した。第二に I⁺/oxone 酸化システムを使用したアレノール類の酸化的スピロエーテル化及びスピロアミノ化反応であり、従来法よりも高い収率で対応するスピロ環化体を得ることに成功した。第三に次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるカルボニル化合物のアジド化反応であり、複雑な骨格を有する医薬品や天然物の誘導体へアジド基の導入を成功した。これらの反応では次亜ハロゲン酸塩を適切な条件下で *in situ* 調製することによって、高い化学選択性を出すことが可能になった。