

# 超原子価ヨウ素触媒

名古屋大学大学院工学研究科

石原 一彰

## 1. 緒言

ヨウ素は容易に酸化されてその原子価を拡張し、オクテット則を超える超原子価化合物を形成するため、遷移金属のような酸化・還元性を示す(図1)。このため、鉛、水銀、タリウム、クロム、オスニム等の猛毒な重金属酸化物の代替物質として、超原子価ヨウ素化合物を利用した酸化的変換反応の開発が進められている。しかし、超原子価ヨウ素化合物のなかには爆発性が懸念されるものも多く、単離して酸化剤として用いることが困難である場合も多い。また、有機合成化学以外でも、近年、ヨウ素の用途が広く見出されており、今や、工業的に使い捨てが許される状況にはない。ヨウ素の生産量世界第2位を誇る我が国にとって、ヨウ素は貴重な資源である。こうした状況を踏まえ、最近、超原子価ヨウ素化合物を触媒的に用いる酸化的変換反応の開発に注目が集まっている。

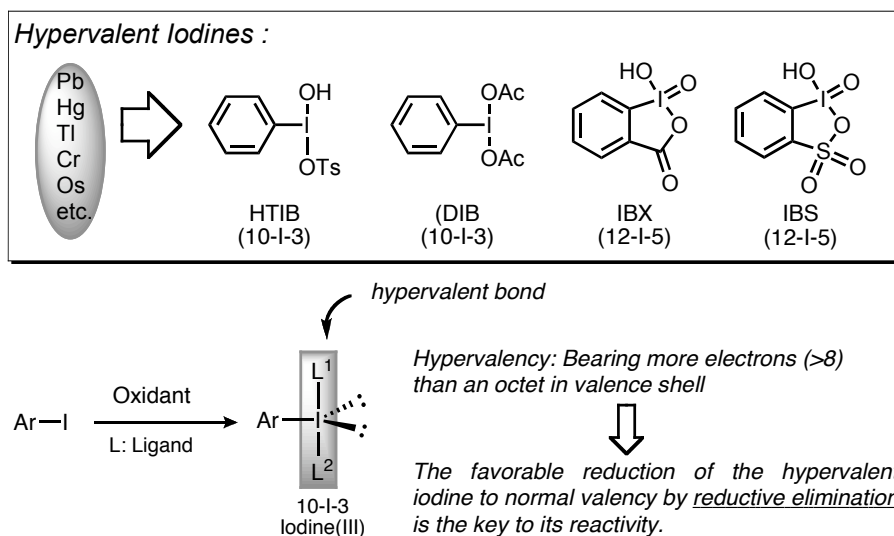


図 1. 超原子価ヨウ素化合物

## 2. IBS 触媒を用いるアルコールの選択的酸化反応

+3 価の超原子価ヨウ素化合物である 2-ヨードキシ安息香酸(**IBX**)は官能基選択性に優れたアルコールの酸化剤として広く利用されている。しかし、**IBX** を触媒として用いるには十分な活性がないのが現状である。我々は、**IBX** の代わりに 2-ヨードキシベンゼンスルホン酸(**IBS**)を触媒に用い、共酸化剤としてオキソン(**Oxone**:  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ )の存在下、

アルコールを酸化する方法を開発した (図 2) <sup>1)2)</sup>。IBS はその前駆体である 2-ヨードベンゼンスルホン酸またはそのアルカリ塩(**1a**)をオキソンで酸化することによって調製される。5-メチル-2-ヨードベンゼンスルホン酸(**1b**)由来の Me-IBS は IBS よりも触媒活性が高い。大抵の基質に対し IBS は 0.1–5.0 mol% の触媒量で十分である。このアルコールの酸化反応では、オキシソンの添加量を加減することによって、第 1 級アルコールを選択的にアルデヒドまたはカルボン酸に酸化できる。また、嵩高い第 2 級アルコールも問題なくケトンに酸化できる。さらに、シクロアルカノールの酸化では、IBS の触媒量を 5 mol% まで増やすことによって、選択的に  $\alpha,\beta$ -シクロアルケノンに酸化できる。一方、IBS の触媒量を 0.1 mol% まで減らすと、シクロアルカノンから選択的にラクトンへ酸化できる。この反応は中間体であるシクロアルカノンの Baeyer–Villiger 酸化によってラクトンが生成するが、この Baeyer–Villiger 酸化には IBS は関与せず、オキシソンの酸化力で起こることがわかっている。IBS 触媒/オキソンによる酸化条件は、第 3 級アリルアルコールの水酸基の 1,3 転位に続く酸化反応にも有効である <sup>2b)</sup>。第 3 級アリルアルコールは酸に不安定なため、オキソンをそのまま用いると、脱水反応が優先し、ジエンが副生する。この問題を回避するため、オキソンに炭酸カリウムを加えて、マイルドオキソンを調製して使用すれば、所望の 1,3 転位/酸化反応が進行する。この反応では、Me-IBS が特に有効である。

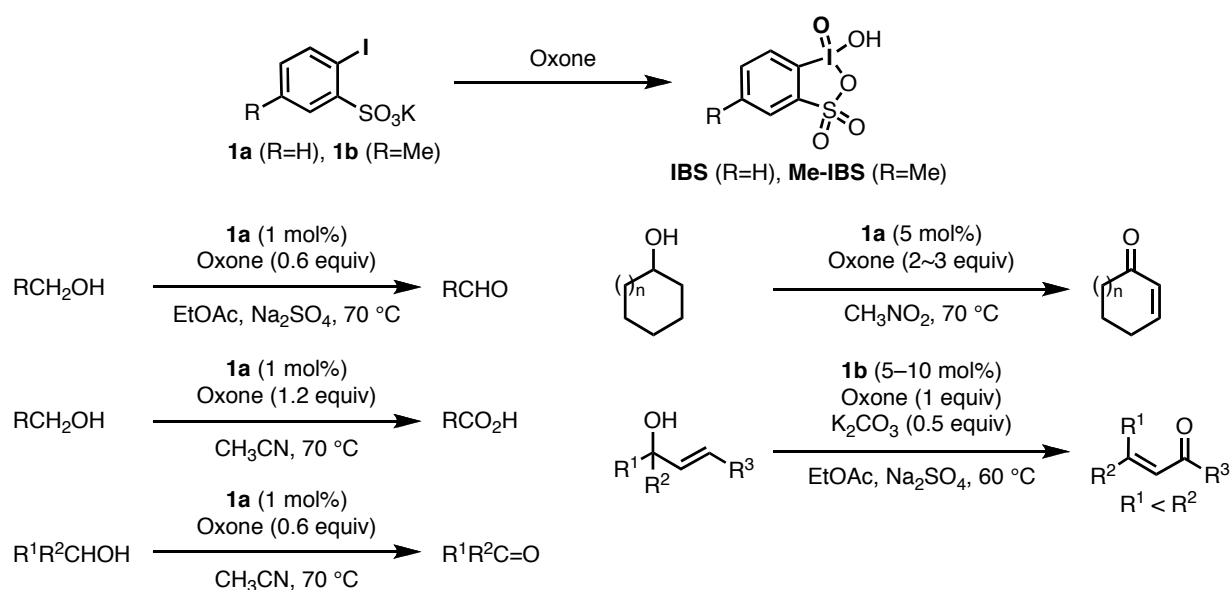


図 2. IBS 触媒を用いるアルコールの酸化反応

### 3. キラルブレinstेटド酸複合型超原子価ヨウ素不斉触媒

酸化・還元機能をもつ不斉触媒の多くにはパラジウムやルテニウムなどのレアメタルが利用されている。我々は、ヨウ素元素に遷移金属元素同様、酸化・還元機能があることに着目し、レアメタルの代わりにヨウ素元素を用いた触媒開発も行っている。最近、我々は立命館大学の北泰行ら <sup>3)</sup>が開発したナフトール類の不斉分子内酸化的カップリング反応に

有効なキラル超原子価ヨウ素触媒 **2** の開発に成功した (図 3) <sup>4)5a,b)</sup>。共酸化剤として *m*-CPBA 存在下、触媒 **2** を用いると医薬品中間体として有用なスピロラクトンを最高 92%ee で合成できる。触媒 **2** の 2 つのアミドプロトンが水素結合を通して不斉反応場の構築に重要な働きをしている。触媒前駆体 **3** は、2,6-ジヒドロキシヨードベンゼンを基本骨格とし、入手容易な L-乳酸をキラル源に 3 段階で合成可能な C<sub>2</sub> 対称なキラルヨードアレンであり、*in situ* で *m*-CPBA によって **2** に酸化される。

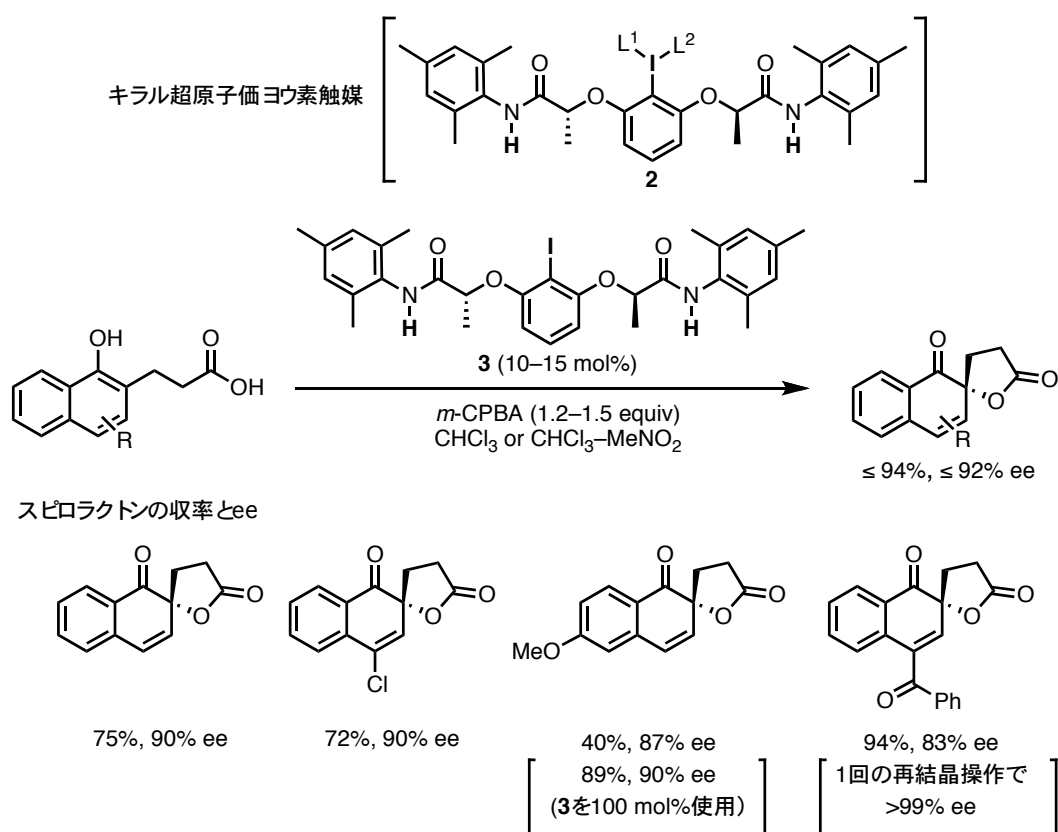


図 3. 1-ナフトール類の不斉分子内酸化的カップリング反応

更に最近、我々は **3** の第 2 世代とも呼ぶべき超原子価ヨウ素触媒の前駆体 **4** を開発した <sup>5c)</sup>。触媒前駆体 **4** は 1-ナフトール類のみならず 2-ナフトール類の不斉分子内酸化的カップリング反応にも有効であり、高収率、高エナンチオ選択的にラクトンを得た。2-ナフトール類の不斉分子内酸化的カップリング反応としては初めての成功例である。化合物 **3** に比べ、**4** は酸やアルカリに安定であり、不斉炭素のエピ化の心配もない。興味深いことに、**3** や **4** は相当する非プロトン性ヨードアレンよりも酸化されやすく、生じる超原子価ヨウ素化合物の触媒活性も高いことがわかっている。このことから、分子内水素結合が触媒反応を促進していることが示唆される。しかも **3** より調製される第 2 世代触媒は、第 1 世代触媒 **2** よりも活性が高い。

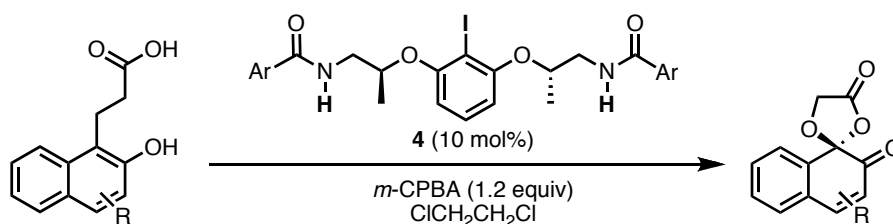


図 4. 2-ナフトール類の不斉分子内酸化的カップリング反応

この成功例に代表されるように、一般にカップリング反応の触媒にはヨードアレン(ArI)由来の+3 価の有機超原子価ヨウ素化合物(ArIL<sub>2</sub>)が用いられる。しかし、ArI を触媒前駆体に用いる場合、共酸化剤に *m*-CPBA のような爆発性がある比較的酸化力の強い過酸を使わなければならない。*m*-CPBA を用いれば、メタクロロ安息香酸(*m*-CBA)が副生する。*m*-CPBA の代わりに過酸化水素や酸素を用いることができれば、副生成物は水のみとなるが、長年、この問題を解決できないでいた。

ごく最近になって、我々は ArI の代わりにヨウ化テトラアルキルアンモニウム (R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup>) を触媒前駆体にすると、過酸化水素や *tert*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)のような比較的弱い酸化剤を用いても、速やかに触媒活性のある原子価状態 (+1 or +3 価のヨウ素酸塩) にすることができることを発見した。さらに、京都大学の丸岡啓二ら<sup>6)</sup>によって開発されたキラル相間移動触媒のスピロ型のアンモニウムカチオンを利用したキラルヨウ化第 4 級アンモニウム(*pre-5*, 1–10 mol%)を不斉触媒前駆体に、過酸化水素または TBHP を共酸化剤に用いる 2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル-*N*-フェニルイミダゾリルケトン(**6**)の不斉酸化的エーテル環化反応を開発し、光学活性 2-アシル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(**7**)を高収率(≤99%)かつ高選択的(≤98% ee)に合成することに成功した(図 5)<sup>5)</sup>。触媒回転数(TON)、触媒比活性(TOF)、不斉収率、化学収率、E-ファクター、どの数値をとっても、従来の不斉ヨウ素触媒技術を超えた。生成物 **7** の多くは結晶性がよく、1 回の再結晶操作で光学純度を>99% ee に上げることができる。触媒前駆体のヨウ化物イオン I<sup>-</sup> (-1 価のヨウ素) は共酸化剤によって+1 価の次亜ヨウ素酸アニオン (IO<sup>-</sup>) に酸化される。さらに酸化されると、+3 価の亜ヨウ素酸アニオン (O=IO<sup>-</sup>) になる。現在、IO<sup>-</sup> と O=IO<sup>-</sup> のどちらが真の触媒種かは特定できていない(図 5)。生成物 **7** の *N*-フェニルイミダゾリル基は、本反応で高い不斉誘導を発現するために必要な補助基であるが、**7** の光学純度を下げることなくエトキシ基に変換することができるため、2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格を含む光学活性天然物や生理活性物質の合成に大変有効である(図 5)。生成物 **7** の誘導体には、抗脂血症薬、抗癌剤、アルツハイマー治療薬、鎮痛薬などの新薬の候補になるものが多数含まれており、本触媒技術の医薬品合成プロセスや新薬探索研究への応用が期待される。この反応の注目すべき点は、(1)金属を全く使用せず、(2)副生成物は水または *tert*-ブタノールのみであり、(3)室温、常圧下での穏和な条件にも関わらず、(4)触媒効率が高い上に反応が速く、(5)不斉収率が高く、

高収率で目的の生成物を合成出来る等、効率的で極めて環境に優しいことにある。

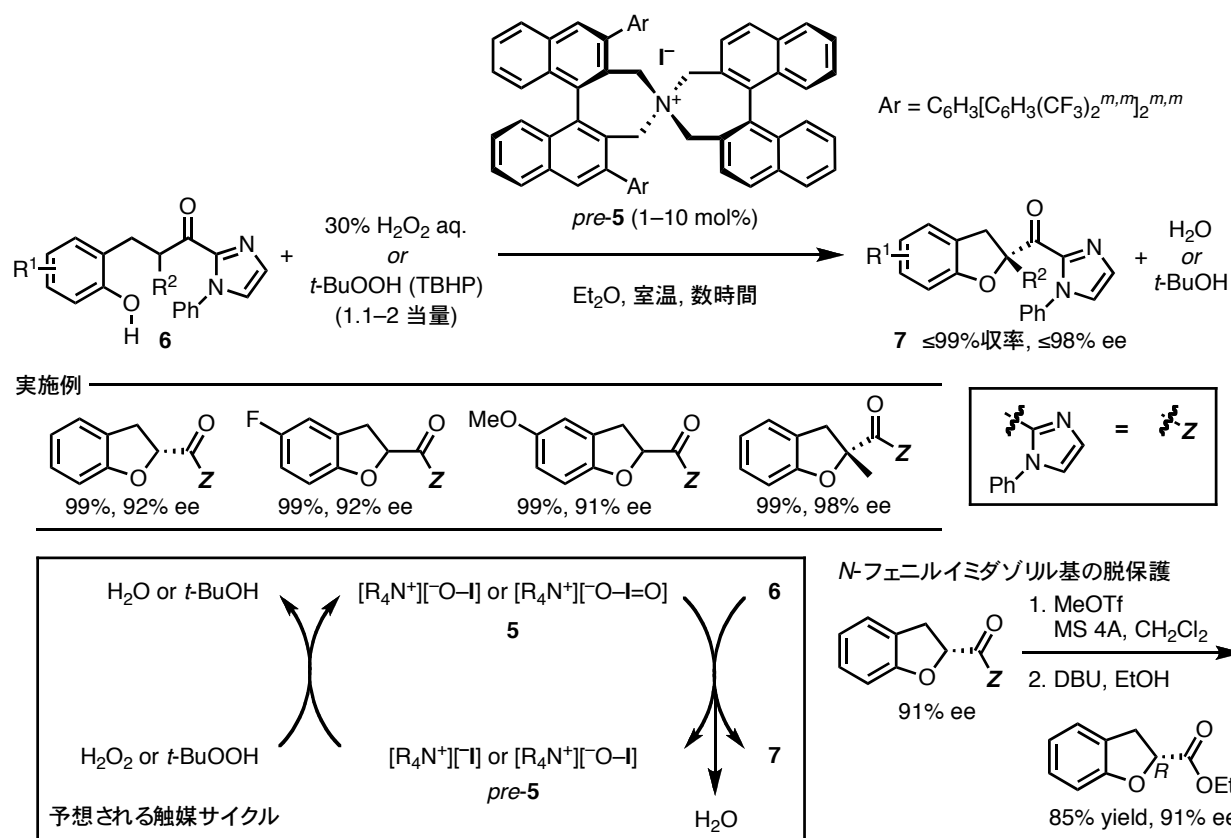


図5. 不斉触媒**5**による不斉酸化的エーテル環化反応と生成物**7**のエステルへの変換

更に最近、不斉触媒**4**とTBHPの系が2-(2-ヒドロキシフェニル)プロピル-N-フェニルイミダゾリルケトン(**8**)の不斉酸化的エーテル環化反応にも効果的であることを見出し、高収率、高エナンチオ選択的に光学活性2-アシルクロマン(**9**)を得ることに成功した(図6)<sup>8)</sup>。

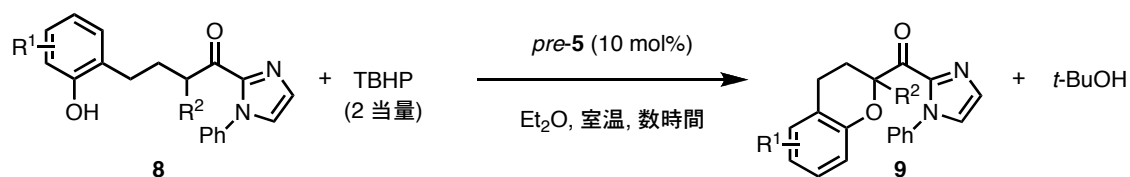


図6. 不斉触媒**5**による不斉酸化的エーテル環化反応

#### 4. 今後の展開

今後も超原子価ヨウ素触媒を利用した様々な酸化・還元型の有機反応を開発していく所存である。従来の重金属酸化剤、遷移金属触媒の代替としてだけでなく、超原子価ヨウ素触媒の特徴を活かした新反応を開拓して行ければと願っている。また、ヨウ素だけでなく、他のハロゲンも超原子価の特性を持っているので、各々のハロゲンの特徴を活かした触媒設計が重要である。今後も、省エネルギー、元素戦略、グリーンケミストリーの観点から、

環境調和型高効率精密有機合成技術を開発し、医農薬・化学産業の発展に貢献できれば幸甚である。

#### 参考文献

1. *Feature article*: Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086.
2. (a) Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251. (b) Uyanik, M.; Fukatsu, R.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3470. (c) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 83. 2009年、日産化学工業(株)へ技術移転。現在、*pre*-IBS及び*pre*-5-Me-IBSのアルカリ塩は純正化学(株)及びAldrichより販売されている。
3. Dohi, T.; Maruyama, T. A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787.
4. (a) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3848.
5. (a) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175. (b) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841. (c) 安井, 岡本, Uyanik, 石原 日本化学会第91春季年会(2011) 講演番号 2C1-15. 現在、触媒前駆体 **3** は和光純薬から販売されている。
6. *The first report*: (a) Ooi, T.; Kameda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. *Review*: (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
7. (a) Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Science* **2010**, *328*, 1376. (b) Muhammet Uyanik, M. Ishihara, K. *Chimica Oggi–Chemistry Today* **2011**, *29*, 18.
8. 林, Uyanik, 石原 日本化学会第91春季年会(2011) 講演番号 3C1-17.