

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19550050  
 研究課題名(和文) 超原子価ヨウ素化合物による不斉酸化反応およびその触媒サイクルの構築  
 研究課題名(英文) Asymmetric Oxidation and Catalytic Cycle using Hypervalent Iodine

研究代表者  
 藤田 守文 (FUJITA MORIFUMI)  
 兵庫県立大学・大学院物質理学研究科・准教授  
 研究者番号：00275314

研究成果の概要：隣接基関与を利用した酸化反応制御によって、位置および立体選択的に多置換テトラヒドロフラン生成物を与える反応系を開発した。安価で入手しやすい乳酸を不斉源とする光学活性超原子価ヨウ素化合物を合成し、テトラヒドロフラン生成反応に用いた。その場合のエナンチオ選択性は不十分であったが、キラル補助基を導入した反応基質を用いるとほぼ単一の立体異性体を得ることができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：反応有機化学・超原子価・不斉合成・酸化・乳酸・隣接基関与

## 1. 研究開始当初の背景

超原子価ヨウ素化合物は、穏和な酸化剤として有機合成反応に広く用いられている。また、金属を一切用いない酸化剤として、環境調和の側面で近年注目を集めている。高度な立体、位置、および官能基選択性の制御によって高付加価値な酸化生成物を与える反応系の開発を目指して、光学活性超原子価ヨウ素化合物を用いた不斉酸化反応が研究されてきたが、スチレン、ケトン、またはスルフィドの酸化反応などに限られており、またそのエナンチオ選択性はそれほど高いものではなかった。(研究計画遂行中の 2008 年に、フェノール類の酸化的スピロラクトン化反

応において最高 86%ee の選択性が報告された。)

申請者は、アシロキシブテンとヨードシルベンゼンとの反応において、アシルオキシ基の転位を伴うテトラヒドロフラン生成物が得られることを見出したのを発端に、この反応を不斉合成反応へ展開することで有用なキラル合成素子を得ようと着想した。

## 2. 研究の目的

(1) 超原子価ヨウ素化合物を用いたアシロキシブテンの酸化的テトラヒドロフラン生成反応の反応経路を精査し、それに基づいて選択性および収率の向上のための反応条件最

適化と使用可能な反応基質の範囲の拡張を目指す。

(2) 安価で入手しやすい不斉源を用いて、新規な光学活性超原子価ヨウ素化合物を合成し、テトラヒドロフラン生成反応を不斉合成反応へ展開する。

### 3. 研究の方法

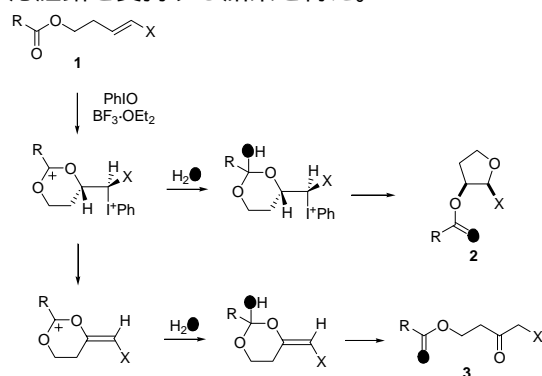
同位体標識や立体化学的手法を取り入れた生成物分析によって、テトラヒドロフラン生成反応の反応経路を調べた。そこで得られた知見をもとに、テトラヒドロフラン生成反応の条件最適化を行った。

乳酸を不斉源とする光学活性超原子価ヨウ素化合物を合成し、不斉テトラヒドロフラン生成反応に用いた。NMR, クロマトグラフィ、旋光度など分析手法を用いて、生成物の立体化学純度および絶対構造を決定した。

### 4. 研究成果

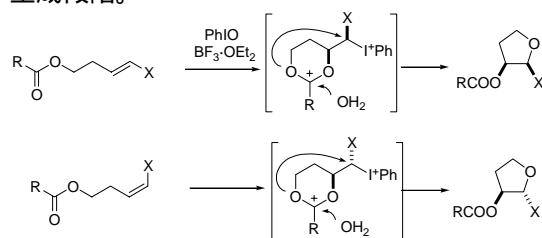
#### (1) テトラヒドロフラン生成反応経路の精査

同位体標識：アシロキシブテン 1 とヨードシルベンゼンとの反応を行うと、テトラヒドロフラン 2 およびケトン 3 が生成した。この反応経路を調べるため、 $^{18}\text{O}$ -標識した水存在下で得られた生成物を分析した。その結果、 $^{18}\text{O}$ -同位体はテトラヒドロフランおよびケトン生成物のカルボニル酸素として導入されていることがわかった。アシロキシ基が隣接基関与してジオキサニルカチオン中間体を形成し、それに対して水が付加している反応経路を想定すれば、合理的に説明できる。また、次に示す立体化学的検証からも、この反応経路を支持する結果を得た。

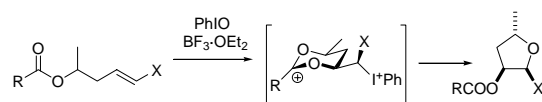


立体化学：*(E)*-基質から *cis*-テトラヒドロフラン生成物、*(Z)*-基質から *trans*-テトラヒドロフラン生成物が得られた。この結果は、テトラヒドロフラン生成反応に含まれる次の二つの段階がいずれも立体特異的に進行していることを示唆している。1) ヨウ素(III)の求電子付加とアシロキシ基の求核的隣接基関与とが連動したジオキサニルカチ

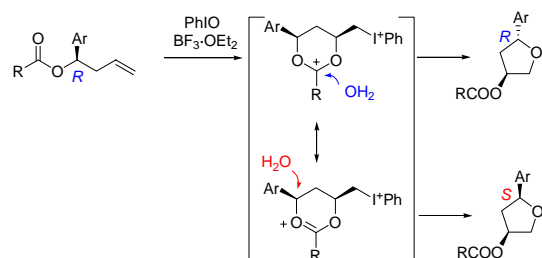
オン生成段階、2) アルコールによるヨードニオ基の  $\text{S}_{\text{N}}2$  によるテトラヒドロフラン環生成段階。



4-ペンテン-2-イルカルボン酸エステル基質を用いると、高い立体選択性でテトラヒドロフラン生成物を与えた。ジオキサニルカチオン生成の際、エネルギー的に有利な *cis*-異性体カチオンが優先して得られるとすると、テトラヒドロフラン生成物の立体化学を合理的に説明できる。このジアステレオ選択性は、アシル基の電子の効果に影響を受ける。電子求引性のアシル基の場合には、選択性が向上する傾向が見られた。これらの実験結果から、ヨウ素(III)のオレフィンへの求電子付加段階だけでなく、アシロキシ基の求核的隣接基関与の段階も立体区別段階に含まれていることが示唆される。



アリール置換基をもつ反応基質を用いた場合には、立体選択性が低下し、*trans*-テトラヒドロフラン生成物ではなく *cis*-生成物が優先した。その原因を検討するため、光学活性基質を用いて、生成物の立体化学を調べた。*trans*-生成物は反応基質の立体化学を保持していたのに対して、*cis*-生成物の立体化学は反転していた。水がジオキサニルカチオンに反応する際、ベンジル位で反応するため、立体反転した *cis*-生成物が得られると考えられる。



以上の立体化学に関する結果は、すべてジオキサニルカチオンを経由する反応経路で合理的に説明できる。

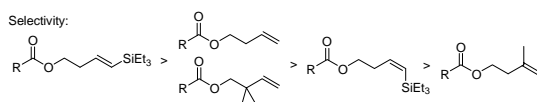
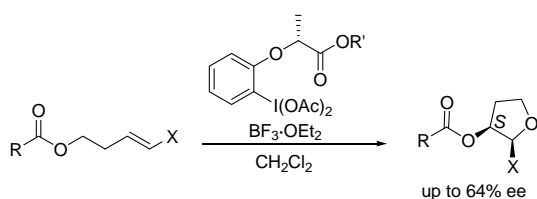
## (2) 反応条件の最適化

ジオキサニルカチオンを経由するテトラヒドロフラン生成反応において、ケトン **3** の副生によって収率が低下する場合がある。ビニル位の置換基  $X = H$  の場合にはケトンがほとんど副生しなかったのに対し、 $X = SiEt_3$  や  $X = CH_3$  の場合にはかなりの量のケトンの副生が見られた。これら置換基  $X$  の立体および電子的効果によってジオキサニルカチオンからの 1,2-脱離が起こり易くなっていると考えられる。特に、アシル部分の置換基  $R$  が  $Ph$  や  $t-Bu$  場合、 $R = Me$  に比べて、ジオキサニルカチオンへの水の付加が電子および立体効果によって抑制されるため、ケトンの副生が多く見られた。その水の付加経路を促進するため、積極的に水を添加して反応を行うとケトンの収率は低下した。ただしこの場合、塩化メチレン溶媒に可溶性の水の量が限られる。そこでトルエンスルホン酸-水和物として加えたところ、ほぼケトンの副生を抑えることができた。

## (3) 不斉合成反応

乳酸を不斉源とする超原子価ヨウ素化合物

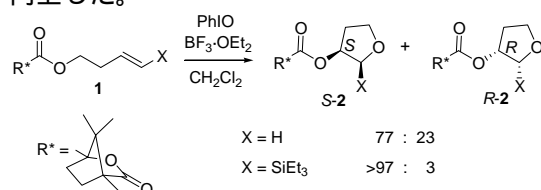
乳酸を不斉源とする光学活性超原子価ヨウ素化合物を合成して、テトラヒドロフラン生成反応に用いた。得られたテトラヒドロフラン生成物のエナンチオマー比は、反応基質の構造、特に炭素-炭素二重結合部分の立体効果に大きく影響していた。ヨウ素試薬がオレフィンのエナンチオ面を区別して求電子付加する段階の制御が重要であることと矛盾しない。(E)-ケイ素置換基質が最も高い選択性を示し、最高 64% ee の光学活性テトラヒドロフラン生成物を得た。さらなる選択性の向上を目指して、次に示すキラル補助基を用いた不斉合成反応の検討を行った。



### キラル補助基

反応基質のアシル基部分をキラル補助基として利用するため、光学活性カルボン酸を導入した反応基質を合成した。検討したキラ

ル補助基のうちで、カンファン酸を用いた場合に最も高い立体選択性が得られた。特にケイ素置換基質を用いた場合には、ほぼ単一のジアステレオマーが得られ、その生成物からキラル補助基を除去することでほぼ純粋な光学活性テトラヒドロフラン生成物を得ることができた。一方、選択性が不十分であったブチニル基質に関しては、乳酸を導入した光学活性超原子価ヨウ素化合物を用いて二重不斉誘起反応を行うと、96:4 まで選択性が向上した。



## (4) まとめ

本研究で得られた知見のうち、1) アシロキシ基の隣接基関与による反応の制御や、2) 乳酸を不斉源とする不斉合成反応試薬の設計などは、超原子価ヨウ素化合物による酸化反応に限らず、他の反応系にも応用できる概念ではなかるうか。ここで示した研究成果が、超原子価ヨウ素化合物による酸化反応の発展への寄与にとどまらず、有機反応化学全般に対する一助となることを願う。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

M. Fujita, Y. Ookubo, T. Sugimura: Asymmetric cycloetherification based on a chiral auxiliary for 4-acyloxy-1-butene substrates during oxidation with iodosylbenzene via a 1,3-dioxan-2-yl cation, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1298-1300 (2009). 査読有り

M. Fujita, H. Suzawa, T. Sugimura, T. Okuyama: Stereoinduced Cyclization of Acyloxyalkenes Using Iodosylbenzene via 1,3-Dioxan-2-yl Cation, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3326-3329 (2008). 査読有り

M. Fujita, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama: Oxygenation vs Iodonio Substitution during the Reactions of Alkenylsilanes with Iodosylbenzene: Participation of the Internal Oxy Group, *Chem. Commun.*, 1139-1141 (2007). 査読有り

M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama: Enantiodifferentiating Tetrahydrofuranlylation of But-3-enyl

Carboxylates Using Optically Active Hypervalent Iodine(III) Reagents via a 1,3-Dioxan-2-yl Cation Intermediate, *Tetrahedron Lett.* **48**, 8691-8694 (2007) 査読有り

[学会発表](計 18 件)

大久保祐弥・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素による酸化反応：キラル補助基を用いた不斉テトラヒドロフラン化反応、日本化学会第 89 春季年会(船橋、2009)

宮田和志・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素によるビニル安息香酸の位置および立体選択的ラクトン化、日本化学会第 89 春季年会(船橋、2009)

藤田守文：活性酸素を用いた高選択的酸化反応の開発、平成 20 年度兵庫県立大学研究発表会(神戸、2008)

大久保祐弥・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いたテトラヒドロフラン生成反応におけるジアステレオ制御、第 4 回分子情報ダイナミクス研究会(吹田、2008)

宮田和志・藤田守文・杉村高志：光学活性超原子価ヨウ素を用いた不斉酸化反応、第 4 回分子情報ダイナミクス研究会(吹田、2008)

大久保祐弥・諏沢 宏・藤田守文・杉村高志：1,3-ジオキサニルカチオン中間体に起因するテトラヒドロフラン生成反応の立体制御、第 19 回基礎有機化学討論会(吹田、2008)

宮田和志・三浦弘貴・藤田守文・杉村高志：光学活性超原子価ヨウ素によるスチレンの酸化反応、第 19 回基礎有機化学討論会(吹田、2008)

諏沢 宏・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素によるアシロキシブテンの酸化反応：隣接基効果によるジアステレオ制御、日本化学会第 88 春季年会(東京、2008)

三浦弘貴・奥野開郎・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素の求電子付加のエナンチオ面選択性、日本化学会第 88 春季年会(東京、2008)

諏沢 宏・奥野開郎・藤田守文・杉村高志・奥山 格：超原子価ヨウ素(III)とアシロキシアルケンとの反応：隣接基関与による立体制御、化学プラットホーム@関西シンポジウム 2007(姫路、2007)

藤田守文・奥野開郎・杉村高志・奥山格：光学活性超原子価ヨウ素(III)化合物によるアシロキシブテンのテトラヒドロフラン化反応、第 34 回 有機典型元素化学討論会(吹田、2007)

藤田守文・奥野開郎・李 熙鎮・杉村高志・奥山 格：1,3-ジオキサニルカチオン中間体を經由する超原子価ヨウ素の求電子反応制御、第 57 回有機反応化学討論会(東広島、2007)

奥野開郎・李 熙鎮・藤田守文・杉村高志・奥山 格：光学活性超原子価ヨウ素を用いたテトラヒドロフラン化反応、第 57 回有機反応化学討論会(東広島、2007)

藤田守文・奥野開郎・李 熙鎮・杉村高志・奥山 格：超原子価ヨウ素を用いた反応における 1,3-ジオキサニルカチオン中間体の生成と制御、第 3 回分子情報ダイナミクス研究会(吹田、2007)

奥野開郎・李 熙鎮・藤田守文・杉村高志：光学活性超原子価ヨウ素を用いたアシロキシアルケンの酸化反応、モレキュラーキラリティー 2007(東京、2007)

M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura: Asymmetric Oxidation of Acyloxyalkenes Leading to Acyloxyfurans using Hypervalent Iodine Reagents, 19th International Symposium on Chirality (San Diego, 2007)

M. Fujita, Y. Akiyama, T. Sugimura: Asymmetric Synthesis of Optically Active Peroxides Using Reactions of Naphthalenes with Singlet Oxygen, 19th International Symposium on Chirality (San Diego, 2007)

M. Fujita, Y. Akiyama, A. Eguchi, S. Hirayama, T. Sugimura, T. Okuyama: Stereoselectivity in Addition of Singlet Oxygen to Naphthalenes and Transformation to Optically Active Peroxides, Post-symposium of ISNA-12 in Himeji on Functional Aromatic Compounds (Kamigori, 2007)

[図書](計 2 件)

M. Fujita, T. Okuyama: Generation of Alkylideneallyl Cation from Alkylidenecyclopropanone Acetals, In *Recent Developments in Carbocation and Onium Ion Chemistry*, ed. by K. K. Laali, American Chemical Society, Chap. 5, pp. 88-105 (2007).

T. Okuyama, M. Fujita: Vinyl Iodonium Salts as Precursors to Vinyl Cations, In *Recent Developments in Carbocation and Onium Ion Chemistry*, ed. by K. K. Laali, American Chemical Society, Chap. 4, pp. 68-87 (2007)

研究組織

(1)研究代表者

藤田 守文(FUJITA MORIFUMI)

兵庫県立大学・大学院物質理学研究科・准  
教授

研究者番号：00275314

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし