

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05484

研究課題名(和文) デザイン型ヨウ素化合物を触媒とする酸化的カップリング反応の開発

研究課題名(英文) Development of Oxidative Coupling Reactions Using Designer Iodine Catalysis

研究代表者

UYANIK Muhammet (UYANIK, Muhammet)

名古屋大学・工学研究科・助教

研究者番号：20452188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,600,000円

研究成果の概要(和文)：酸・塩基触媒触媒の分野では、既に、有機分子触媒が従来の金属錯体触媒を凌駕しつつある。しかし、その一方で、遷移金属の特徴である酸化・還元機能をもったキラル有機分子触媒の開発は遅れている。現在、遷移金属の代替元素として注目されているのがヨウ素である。我々は、ヨウ素の超原子価の特徴を活かし、ヨウ素化合物を有機分子触媒に用いる環境低負荷型酸化的カップリング反応の開発及び不斉ヨウ素触媒の開発に成功した。触媒前駆体にはヨードアレンまたは第四級オニウムヨードを、共酸化剤には過酸化水素や過酸化アルコールを用い、反応系に一切の毒性の強い物質を用いないことを特徴としている。

研究成果の概要(英文)：Although a great advancement has been made in the development of acid-base organocatalysis in recent years, organocatalyzed redox reactions have less investigated. We interested in the redox ability (hypervalent ability) of iodine as an alternative to heavy metals and transition metals. We developed several redox organocatalysis for the highly efficient and selective oxidative transformations based on iodine chemistry. Importantly, the catalytic active species could be generated in situ from the corresponding stable and safe precursors (iodoarenes or onium iodides) in the presence of appropriate oxidants under environmentally friendly conditions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヨウ素 酸化 カップリング 触媒反応 エナンチオ選択的反応

1. 研究開始当初の背景

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。特に、水銀、タリウム、鉛などの重金属酸化剤と比較的類似した反応性を示し、これら重金属酸化剤に代わる低毒性の酸化剤として汎用されるようになってきた。しかし、その中に溶解性が悪く、また爆発性を有するものもあるので取り扱いが困難であるため実用的な酸化剤とは言い難い。そこで、最近その一つの解決策として、ヨードアレン(ArI)を触媒前駆体にし、Oxoneや有機過酸(mCPBAや過酢酸等)のような共酸化剤存在下、超原子価ヨウ素化合物を*in situ*で調製し、それを触媒的に用いる技術が開発されてきた(総説: Uyanik *et al.* *Chem. Commun.* **2009**, 2086; Kita *et al.* *Chem. Commun.* **2009**, 2073を参照)。

2007年頃から、我々も超原子価ヨウ素化学に着目し、触媒量のIBXと化学量論量のOxoneを共酸化剤に用いるアルコール酸化反応の開発研究に着手し、2009年にIBXよりも酸化力の強い2-ヨードキシベンゼンスルホン酸(IFS)触媒を開発し、アルコール高効率酸化反応の開発に成功した(Uyanik *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 251)。

2010年には、1-ナフトール誘導体のエナンチオ選択的脱芳香族反応の新規不斉触媒として立体配座が柔軟なキラルヨードアレン触媒を開発し、mCPBAを共酸化剤に用いて92% eeのエナンチオ選択性を達成した(Uyanik *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2175)。そして、2013年に、配座柔軟性のより高いアミド基を導入した第2世代ヨードアレン触媒を開発し、それまでに困難であったフェノール類の脱芳香族反応にも成功し、最高99% ee以上のエナンチオ選択性を達成した(Uyanik *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9215)。これらの柔軟かつ機能的触媒設計は世界に強いインパクトを与え、現在、世界中で様々な酸化反応において利用されるようになってきている。

2010年に、キラル第四級アンモニウムヨージドを不斉触媒前駆体に、過酸化水素やtert-ブチルヒドロペロキシド(TBHP)を共酸化剤に用いる新規酸化システムを開発し、ケトフェノール類のエナンチオ選択的エーテル環化反応を開発した(Uyanik *et al.* *Science* **2010**, 328, 1376)。無機のヨウ素源を触媒前駆体を利用し、mCPBAの代わりに過酸化水素やTBHPを利用することができたのはこの分野の世界的なブレークスルーとなった。2010年以降、本酸化システムは国内外で数多くの研究者が参入しており、数多くの反応が報告されてきたが(300報以上論文発表)、その詳細な触媒

機構は謎のままであった。そして2014年に、本触媒反応の活性触媒種が次亜ヨウ素酸塩(I0)であり、その不安定な活性種は反応系中でトリヨージド(I₃)の不活性種になることを突き止めた。さらに、これはK₂CO₃等の無機塩基存在下で分解し、再び活性な[I0]に変換できることを見出した。これがブレークスルーとなって触媒量を一桁削減することに成功した。こうして、不斉有機酸化触媒では世界最高の触媒回転数(TON = 2000)を達成した(Uyanik *et al.* *Science* **2014**, 345, 291)。様々なタイプのヨウ素化合物を触媒的に用いるこれらの研究成果は本研究を立案するうえでの基盤となった。

2. 研究の目的

酸・塩基触媒触媒の分野では、既に、有機分子触媒が従来の金属錯体触媒を凌駕しつつある。しかし、その一方で、遷移金属の特徴である酸化・還元機能をもったキラル有機分子触媒の開発は遅れている。現在、遷移金属の代替元素として注目されているのがヨウ素である。本研究課題では、ヨウ素の超原子価の特徴を活かし、ヨウ素化合物を有機分子触媒に用いる環境低負荷型酸化的カップリング反応の開発及び不斉ヨウ素触媒の開発を目的とした。触媒前駆体にはヨードアレンまたは第四級オニウムヨージドを、共酸化剤には過酸化水素や過酸化アルコールを用い、反応系に一切の毒性の強い物質を用いないことを特徴としている。

3. 研究の方法

本申請研究では、ヨウ素化合物を新規分子設計し、それらを有機分子触媒とする選択的酸化反応の開発を行った。また、ヨウ素触媒を3つのタイプに分け、環境低負荷型酸化的カップリング反応の開発研究を遂行した。

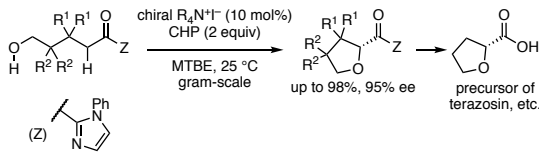
- (1) 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる選択的酸化的カップリング反応の開発
- (2) 超原子価ヨウ素(III)触媒の設計及びエナンチオ選択的脱芳香族環化反応の開発
- (3) 超原子価ヨウ素(V)触媒の設計及びフェノール類の位置選択的酸化反応の開発

4. 研究成果

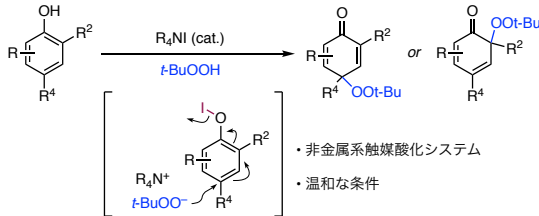
(1) 次亜ヨウ素酸塩触媒:

① エナンチオ選択的酸化的環状エーテル化反応: キラル第4級アンモニウムヨウ化物と過酸化水素又はアルコールの過酸化物から*in situ*で調製されるキラル次亜ヨウ素酸塩触媒を用い、ヒドロキシケトンの酸化的環状エーテル化反応による光学活性 2-アシルテトラヒドロフランの不斉合成を検討した。その結果、クメンヒドロペロキシド(CHP)を酸化剤として用いて高濃度で反応を行うと、目的の生成物が高い化学及び不斉収率で得

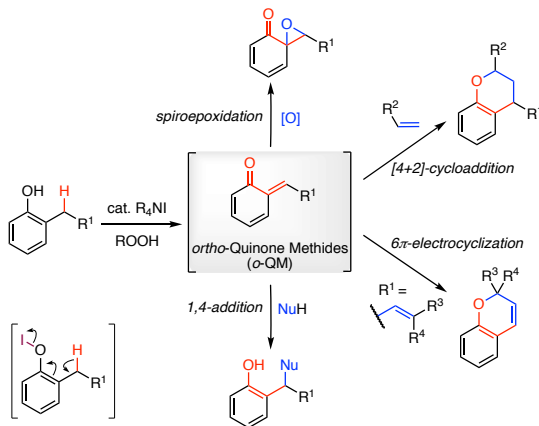
られた。また、イミダズリル補助基は容易にカルボン酸へ変換でき、テラゾシン等 2-アシル THF 骨格を含む多くの医薬品の不斉合成が可能となった。



②過酸化脱芳香族化反応：触媒量のヨウ化物と過酸化水素あるいはアルキルヒドロペルオキシドから *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるフェノール類の酸化反応を検討し、過剰量の TBHP を酸化剤かつ求核種に用いることで、フェノール類の非金属系過酸化脱芳香族化反応の開発に初めて成功した。本反応は、様々な化合物に変換可能なシクロヘキサ-2,4-または-2,5-ジエノン骨格が構築され、その有用性が高い。



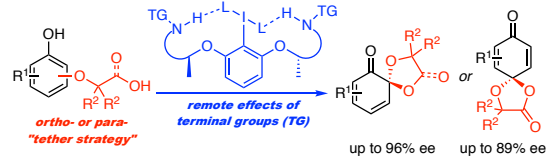
③有用合成中間体キノンメチド(QM)の新規合成法：QM は様々な天然物や生物活性物質の合成中間体として有用であり、それを用いた反応は数多く開発されている。しかし、QM は不安定な中間体であり、従来の *in situ* 生成法では様々な課題が残されていた。我々は次亜ヨウ素酸塩触媒を用いてフェノール類の酸化(β-水素脱離)による QM の新規 *in situ* 生成法とそれに続くタンデム反応の開発に成功した。



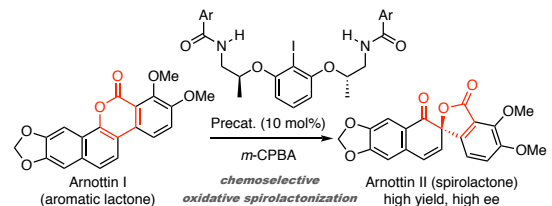
(2) 超原子価ヨウ素(III)触媒：

①キノンモノケータルの新規不斉合成法：キラル超原子価ヨウ素(III)触媒を分子設計し、*ortho*-及び *para*-ヒドロキノン誘導体のエナ

ンチオ選択的酸化脱芳香族化反応を開発し、対応するキノンモノケータル体を高い化学及び不斉収率で得ることに成功した。特に、分子内水素結合を特徴とする立体配座が柔軟な本触媒では、触媒末端の立体電子遠隔効果により高い不斉誘起が可能になった。次亜ヨウ素酸塩触媒では、非金属系触媒によるフェノール類の過酸化脱芳香族化反応に初めて成功し、様々な有用化合物に変換可能なシクロヘキサ-2,4-又は-2,5-ジエノン骨格の新たな構築法を開発した。超原子価ヨウ素(III)触媒では、分子内水素結合を鍵とするデザイン型触媒を用いることで、これまでに非常に困難とされてきた(エナンチオ選択的酸化が未報告)、*ortho*-及び *para*-ヒドロキノン類の初めてのエナンチオ選択的酸化脱芳香族化反応に成功した。これにより、様々な天然物や生物活性物質の不斉合成が可能になる。

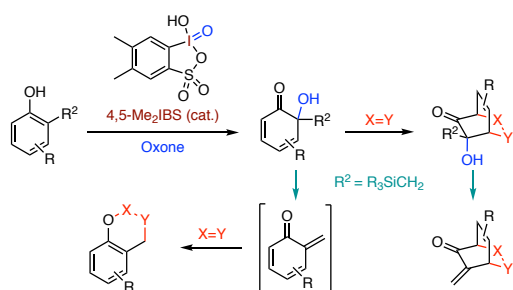


②Arnottin II の不斉合成：既に、我々は *m*-CPBA 存在下、*in situ* で調製されるキラル超原子価ヨウ素(III)触媒を用いて、脂肪族カルボン酸を側鎖に持つフェノール類のエナンチオ選択的酸化スピロラクトン化反応に成功していた。今回、基質をアルノチン I 由来のピアリールヒドロキシカルボン酸とし、本触媒システムを用いるアルノチン II の不斉合成を検討した。しかし、堅固な骨格を有するピアリールヒドロキシカルボン酸は不安定であり、酸化スピロラクトン化よりも分子内脱水縮合反応によるラクトン化が進行しやすく、反応選択性及びエナンチオ選択性の制御が困難であった。そこで、アルノチン I を出発原料に使い、その加水分解と続くエナンチオ選択的酸化スピロラクトン化をワンポットで行うことにした。詳細な検討の結果、アルノチン II が高い化学及び不斉収率で合成できた。



(3) 超原子価ヨウ素(V)触媒：超原子価ヨウ素(V)触媒を用いた世界初のフェノールの高位置選択的酸化反応の開発に成功した。本研究では、非含水条件で高活性を示す

IBS/Oxone 触媒システムを用いることで、2-置換フェノールからは 1,2-キノール及びその二量体を効率よく得ることに成功した。特に非対称な 2-置換フェノールの酸化反応では、これまでにない高位置選択的な酸化反応により対応する 1,2-キノール及びその二量体が高収率で得られた。加えて、基質のオルト位にシリルメチル基を導入することで、さらに位置選択性が向上することを見出した。その際、反応点の正電荷のさらなる安定化を目指し、オルト位にシリルメチル基を導入した基質を設計し、 β -ケイ素効果によって高い位置選択性を発現するだけでなく、反応活性も大幅に向上することを新たに見出した。シリル基はさらなる化学変換が可能であり、様々な有用骨格の合成に応用することにも成功した。



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 9 件、すべて査読有)

- ① T. Suzuki, S. Watanabe, M. Uyanik, K. Ishihara, S. Kobayashi, K. Tanino, Asymmetric total synthesis of (-)-maldoxin, a common biosynthetic ancestor of the chloropupekeananin family, *Org. Lett.* **2018**, in press. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01502.
- ② M. Uyanik, Y. Mutsuga, K. Ishihara, 4,5-Dimethyl-2-iodoxybenzenesulfonic acid catalyzed site-selective oxidation of 2-substituted phenols to 1,2-quinols, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3956-3960. DOI: 10.1002/anie.201612463.
- ③ M. Uyanik, N. Sasakura, M. Mizuno, K. Ishihara, Enantioselective synthesis of masked benzoquinones using designer chiral hypervalent organoiodine(III) catalysis, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 872-876. DOI: 10.1021/acscatal.6b03380.
- ④ M. Uyanik, K. Nishioka, K. Ishihara, Ammonium hypiodite-catalyzed peroxidative dearomatization of phenols, *Heterocycles* **2017**, *95*,

1132-1147. DOI: 10.3987/COM-16-S(S)84.

- ⑤ M. Uyanik, H. Hayashi, H. Iwata, K. Ishihara, Chiral ammonium hypiodite salt-catalyzed enantioselective oxidative cycloetherification to 2-acyl tetrahydrofurans, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 353-355. DOI: 10.1246/cl.160004.
 - ⑥ ウヤヌク ムハメット, 石原一彰, キラル第四級アンモニウム次亜ヨウ素酸塩触媒, *月刊ファインケミカル*, **2016**, *12*, 16-24.
 - ⑦ M. Uyanik, D. Suzuki, M. Watanabe, H. Tanaka, K. Furukawa, K. Ishihara, High-performance hypiodite/hydrogen peroxide catalytic system for the oxylactonization of aliphatic γ -oxocarboxylic acids, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 387-389. DOI: 10.1246/cl.141110.
 - ⑧ M. Uyanik, N. Sasakura, M. Kuwahata, Y. Ejima, K. Ishihara, Practical oxidative dearomatization of phenols with sodium hypochlorite pentahydrate, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 381-383. DOI: 10.1246/cl.141130.
 - ⑨ M. Uyanik, N. Sasakura, E. Kaneko, K. Ohori, K. Ishihara, Chiral ammonium hypiodite-catalyzed enantioselective oxidative dearomatization of 1-naphthols using hydrogen peroxide, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 179-181. DOI: 10.1246/cl.141012.
- [学会発表] (計 68 件)
- ① M. Uyanik, “Hypiodite catalysis for oxidative coupling reaction” The 2nd M&M SYNTHEC Unit International Meeting, Nagoya University, Japan, 2017 (国際、依頼講演).
 - ② M. Uyanik, “Enantioselective hypiodite catalysis for oxidative cyclization” The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII), Inuyama, Japan, 2017 (国際、招待講演).
 - ③ O. Katade, N. Sahara, T. Kato, M. Uyanik, K. Ishihara, “Hypiodite-catalyzed enantioselective oxidative dearomatization of phenols”, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII), Poster Presentation, P78, Inuyama, Japan,

- September 12-15, 2017.
- ④ N. Sahara, Y. Hattori, M. Tsukahara, M. Uyanik, K. Ishihara, “Hypiodite-catalyzed chemoselective direct α -azidation of carbonyl compounds”, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII), Poster Presentation, P55, Inuyama, Japan, September 12-15, 2017.
- ⑤ H. Tanaka, N. Ukegawa, M. Uyanik, K. Ishihara, “Chiral hypiodite-catalyzed enantioselective oxidative dearomatization of indole derivatives”, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII), Poster Presentation, P54, Inuyama, Japan, September 12-15, 2017.
- ⑥ H. Iwata, M. Uyanik, K. Ishihara, “Chiral hypiodite-catalyzed enantioselective oxidative cascade cyclization”, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII), Poster Presentation, P53, Inuyama, Japan, September 12-15, 2017.
- ⑦ N. Sahara, M. Uyanik, K. Ishihara, “Hypiodite-catalyzed chemoselective direct α -azidation of carbonyl compounds” 1st Singapore Japan Germany Trilateral Symposium on Precision Synthesis & Catalysis, Nanyang Technological University, Singapore, 2017.
- ⑧ M. Uyanik, “Development of selective oxidation reactions using designer iodine catalysts” 日本化学会祭第 97 春季年会, 慶應義塾大学, 横浜, 2017 (進歩賞受賞講演).
- ⑨ ウヤヌク ムハメット, “ヨウ素酸化触媒の開発” 有機合成化学セミナー, 岡山大学, 2017 (招待講演).
- ⑩ M. Uyanik, “Designer iodine catalysis for oxidative coupling reactions” 2nd Joint Workshop on WCCU and SMA, Chiba University, Japan, 2016 (国際、招待講演).
- ⑪ ウヤヌク ムハメット, “ヨウ素酸化触媒の開発” 自然科学研究機構分子科学研究所, 岡崎, 2016 (招待講演).
- ⑫ ウヤヌク ムハメット, “ヨウ素酸化触媒の開発” 東京大学大学院薬学系研究科, 2015 (招待講演).
- ⑬ M. Uyanik, “Catalytic oxidation

reactions using iodine compounds” Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry (ACSOC), Antalya, Turkey, 2015 (国際、基調講演).

[図書] (計 3 件)

- ① M. Uyanik, K. Ishihara, Wiley, Oxidation of alcohols and amines, *In PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, Z. Rappoport (Ed.), **2018**, in press.
- ② M. Uyanik, K. Ishihara, Georg Thieme-Verlag KG, (-Oxidation of carbonyl compounds, *In Science of Synthesis: Catalytic Oxidation in Organic Synthesis*, K. Muñiz (Ed.), **2017**, pp. 635-670.
- ③ M. Uyanik, K. Ishihara, John Wiley & Sons, Asymmetric oxidative dearomatization reaction, *In Asymmetric Dearomatization Reactions*, S.-L. You (Ed.), **2016**, pp. 129-152.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<https://www.ishihara-lab.net/english/staff-members/muhammet-uyanik/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

ウヤヌク ムハメット (UYANIK, Muhammet)
名古屋大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号: 20452188