

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22750087

研究課題名（和文）

デザイン型超原子価ヨウ素化合物を触媒に用いる環境調和型選択的酸化反応の開発

研究課題名（英文）

Development of Environmentally Benign Selective Oxidation Reactions Using Designer Hypervalent Iodine Catalysts

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

研究成果の概要（和文）：本研究では、デザイン型超原子価ヨウ素化合物を触媒的に用いる幾つかの酸化変換反応に成功した。具体的には、5価の2-ヨードキシベンゼンスルホン酸（IBS）を触媒とする、フェノール類の *ortho*-選択的酸化反応による対応する *ortho*-ベンゾキノン類の合成に初めて成功した。また、立体配座に柔軟性をもたせた3価の超原子価ヨウ素触媒をデザインし、それを触媒とする1-ナフトール誘導体の高エナンチオ選択的脱芳香環型酸化反応に成功した。さらに、触媒前駆体としてテトラアルキルアンモニウムヨージドを、共酸化剤として安全・安価な過酸化水素又はTBHPを用いる、カルボニル化合物の環境低負荷型オキシアシル化反応にも成功した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we achieved several oxidation reactions using designer hypervalent iodine catalysts. We have developed the first example of the organoiodine(V)-catalyzed regioselective oxidation of phenols to *ortho*-quinones using 2-iodoxybenzenesulfonic acid (IBS). Moreover, we succeeded in the rational design of conformationally flexible iodosylarenes based on secondary nonbonding interactions as chiral catalysts for the enantioselective oxidative dearomatization of 1-naphthols. Furthermore, we have developed the intra- and intermolecular direct α -oxyacylation reactions of carbonyl compounds catalyzed by *in situ*-generated ammonium (hypo)iodite species with hydrogen peroxide or TBHP as an environmentally benign oxidant.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応

1. 研究開始当初の背景

エネルギー問題、環境問題、資源問題が深刻化するなか、所望の有機化合物や材料を効率的に生産するためには、環境調和型かつ高機能触媒の開発が必要不可欠である。また、医

薬品等の光学活性化合物を選択的に効率よく合成するためには不斉触媒の開発が必要である。従来の不斉触媒の多くは、野依良治博士のノーベル化学賞に代表されるように金属錯体であり、その金属イオンには、しば

しば、パラジウムやルテニウムなどのレアメタルや、クロム、マンガン、オスミウムなどの有害元素が利用されてきた。しかし、近年、希少元素や有害元素の使用を回避する環境調和型の触媒開発が強く求められている。既に、酸・塩基触媒の分野では、有機分子触媒が金属錯体触媒を凌駕しつつある。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。ヨウ素はうがい薬や消毒薬にも使われる身近な化学物質であるうえ、ヒトの必須元素でもあり、安全性は高い。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。これまでに超原子価ヨウ素試薬を用いる酸化的変換反応は数多く報告されており、最近では超原子価ヨウ素を反応系内 (*in situ*) で調製し、それを触媒的に用いる反応も報告されてきている。しかしこれまでの反応では、超原子価ヨウ素化合物の溶解性が低く反応条件に制約がある、超原子価ヨウ素のコンフォメーションの制御が困難なことから不斉酸化反応への応用例は少ない、基質適用範囲が限られているなどの問題があった。本研究ではこれらのような課題の克服を目指し、超原子価ヨウ素化合物を触媒に用いる酸化的変換反応の研究を行った。

2. 研究の目的

ヨウ素は容易に酸化されて超原子価状態となるため、遷移金属のような酸化・還元性を示す。本研究代表者は、資源少国の日本で世界の 1/3 を産出しているヨウ素の有効利用の確立を大きな目的とし、ヨウ素を遷移金属の代替元素として触媒的に利用する研究を開始した。本研究では、デザイン型超原子価ヨウ素化合物を触媒に用いる環境低負荷型選択的酸化反応の開拓を目的とした。従来の毒性の高い重金属酸化剤と遷移金属触媒に代わる非金属系触媒による高選択的環境調和型酸化反応の開拓を目指した。具体的には、ヨードアレーン (Ar-I)、及び第四級アンモニウムヨージド ($\text{R}_4\text{N}^+\text{I}^-$) 由来のヨウ素 (I or III or V) を基本骨格とする超原子価ヨウ素化合物の新規設計、及びそれらを触媒に用いる選択的酸化反応の開発を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では主に次の 3 つの課題を実施した。

(1) IBS/Oxone 酸化システム：キノンは生理

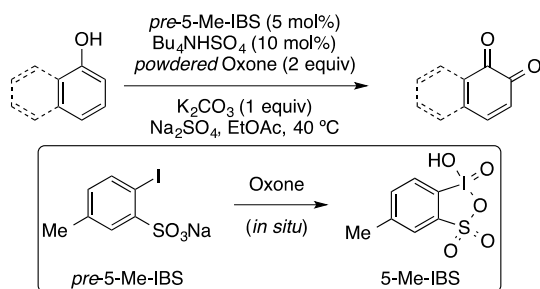
活性物質や機能性有機材料等に含まれる有用な分子構造であり、その効率的な構築方法が強く求められている。これらの合成法として、超原子価ヨウ素化合物を利用したフェノールの酸化反応例が報告されている。この反応では、用いる超原子価ヨウ素化合物の種類 (3 価又は 5 価) によって、それぞれ *para*-及び *ortho*-選択的に酸化される。しかし、*ortho*-キノンの触媒的な合成法は報告されていなかった。代表者は既に、Oxone 存在下、触媒量の 2-ヨードベンゼンスルホン酸 (*pre*-IBS) から *in situ* で調製される 5 価の 2-ヨードキシベンゼンスルホン酸 (IBS) を触媒とするアルコールの高効率かつ高選択的な酸化反応に成功している。本研究では、IBS/Oxone 触媒的酸化システムの汎用性の拡張として、フェノール類の *ortho*-位選択的酸化反応に適応した。

(2) 光学活性な超原子価有機ヨウ素触媒の設計及び触媒的不斉酸化反応の開拓：超原子価ヨウ素は 100 年以上の歴史を持つにもかかわらず、最近になってようやく光学活性超原子価ヨウ素を用いる不斉酸化反応が報告されるようになってきた。しかし、これまでに報告されている光学活性超原子価ヨウ素を用いる不斉酸化反応の不斉収率は、そのほとんどが中程度にとどまっていた。その中で、2008 年に北等は堅固なスピロインダン骨格を持つ光学活性超原子価ヨウ素を開発し、1-ナフトール誘導体の不斉酸化反応において最高 86% ee のエナンチオ選択性で対応するスピロラクトンを得ることに成功した。しかし、共酸化剤としてメタクロロ過安息香酸 (*m*CPBA) 存在下、触媒的に光学活性超原子価ヨウ素を用いる反応では、69% ee とエナンチオ選択性が低下してしまっていた。このように、高いエナンチオ選択性を達成する超原子価ヨウ素触媒の開発は遅れていた。そこで代表者は、北等のような堅固な触媒設計に対し、柔軟な構造と非共有結合性相互作用を可能にする官能基を触媒に導入することで、より有効な不斉場の構築が可能ではないかと考えた。具体的には、ヨードアレーン部位 (反応点)、リンカー部位 (不斉点)、官能基部位 (制御点) の 3 つのユニットから構成される立体配座の柔軟な新規光学活性超原子価ヨウ素触媒を設計した。この 3 つのユニットから構成される触媒設計では、 $n-\sigma^*$ 相互作用や水素結合などの非結合性相互作用により有効な不斉場を構築することができる。即ち、酵素反応に見られる誘導適合のような不斉誘導が可能となると考えた。また、触媒前駆体のキラルヨードアレンはわずか 3 ステップで合成できるため、それぞれのユニットを個々の反応に応じて変えることが容易であり、テーラーメイド型の触媒設計となっている。

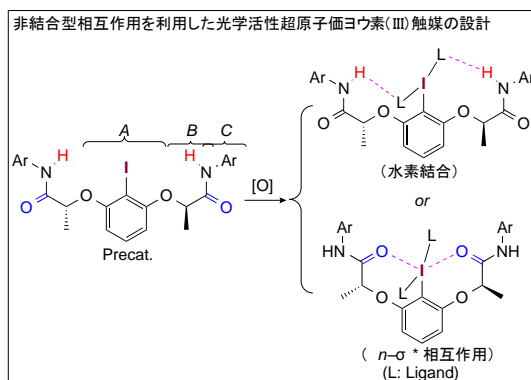
(1) M^+I^-/H_2O_2 (又は TBHP) 触媒的酸化システム： α -アシロキシカルボニル化合物は数多くの医薬品や有機材料の合成における重要なビルディングブロックであり、その効率的な合成法の確立が求められている。しかし、従来の合成法では、猛毒重金属 (Mn, Pb, Tl 等) を化学量論量の酸化剤として用いられ、環境への負荷が非常に大きかった。一方で、2005年に、落合等は酢酸溶媒中、化学量論量のルイス酸存在下、触媒量のヨードベンゼンと共酸化剤として *m*CPBA から *in situ* で調製される超原子価ヨウ素化合物を用いて、ケトンの α -オキシアセチル化反応に初めて成功した。また、代表者らは 2009 年に、*m*CPBA 存在下、触媒量のヨードベンゼンと触媒量のプレンステッド酸から *in situ* で調製される Koser 反応剤を用いたオキシカルボン酸の分子内オキシラクトン化反応に成功した。しかし、これらの $ArI/mCPBA$ の触媒的酸化システムでは、(i) 過激な反応条件が必要、(ii) 化学選択性が低い、(iii) *m*CPBA 由来の副生成物が生じる、等の様々な課題があった。その解決策として、本研究では、テトラアルキルアンモニウムヨード物を触媒前駆体を用いることで、共酸化剤としてより穏和で安全・安価な過酸化水素を利用出来る環境調和型の触媒的酸化システムを見いだした。

4. 研究成果

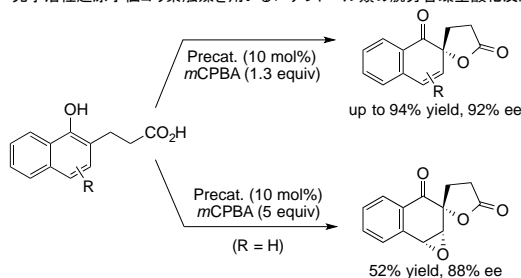
(1) IBS/Oxone 酸化システム：固液相間移動触媒として $Bu_4NH_2SO_4$ の存在下、IBS 触媒を用いて、酢酸エチル溶媒中、1-ナフトールの酸化反応を行った結果、対応するオルトキノンが良好な収率で選択的に得られた。一方、同条件下で IBX を用いたところ、反応性、選択性ともに劣る結果となった。更なる検討の結果、Oxone、炭酸カリウム、無水硫酸ナトリウムを酢酸エチル溶媒中で一日攪拌して馴染ませてから反応を行うと、反応時間が劇的に短縮されて、オルトキノンが高い収率で得られることがわかった。最適条件下で様々なナフトールやフェノールの酸化を行ったところ、対応するオルトキノンを高収率で選択的に得ることに成功した (50–97% yield)。尚、本法は超原子価ヨウ素を触媒的に用いる初めてのフェノールのオルト選択的酸化法である。



(2) 光学活性な超原子価有機ヨウ素触媒の設計及び触媒的不斉酸化反応の開拓：本研究では、2,6-ジヒドロキシヨードベンゼン(A)、乳酸(B)、メシチルアニリン(C)から成る触媒を開発した。本触媒を用いることにより、1-ナフトール誘導体の不斉酸化反応において最高 92% ee のエナンチオ選択性でスピロラクトンを得ることに成功した。これは、それまでの超原子価ヨウ素触媒を用いる不斉反応の報告例の中で最高の選択性であった。また、本反応において、共酸化剤である *m*CPBA を過剰量用いることで、タンデム型酸化反応も可能であり、1-ナフトール誘導体からエポキシスピロラクTONをエナンチオ及びジアステレオ選択的に得ることができた。

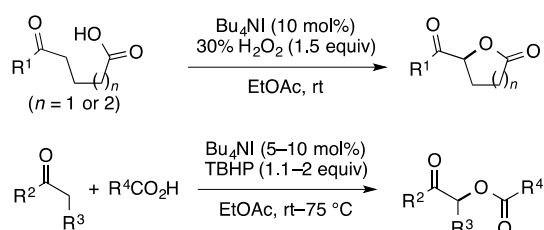


光学活性超原子価ヨウ素触媒を用いる1-ナフトール類の脱芳香環型酸化反応



(3) M^+I^-/H_2O_2 (又は TBHP) 触媒的酸化システム：まず、ケトカルボン酸のオキシラクトン化反応において、触媒前駆体としてヨードベンゼンの代わりに第四級アンモニウムヨード物 ($R_4N^+I^-$) を用いても、*in situ* で対応するヨウ素酸塩 (+1価又は+3価) が形成され、オキシラクトン化反応はより効率よく進行することを見出した。無機のI⁻を触媒前駆体を用いると共酸化剤は *m*CPBA の代わりに安価で安全な過酸化水素水を用いることができ、副生成物は水のみであり、極めてグリーンなオキシラクトン化反応の開発に成功した。また、本手法は様々なカルボニル化合物とカルボン酸の分子間酸化的カップリング反応 (α -オキシアシル化) にも拡張できた。その際に、共酸化剤は TBHP が好ましく、副生成物は *tert*-ブチルアルコールと水のみであった。カルボニル化合物としてケトン、1,3-ジカルボニル化合物、アルデヒドを、カルボン酸とし

て安息香酸、酢酸、(メタ)アクリル酸等を用いることができ、広い基質適応範囲を示した。本手法で効率よく合成できた α -(メタ)アクリロイルオキシケトン(防汚塗料組成物やポジ型レジスト材料として機能するポリマーの合成モノマーである。本手法は、(i)金属を全く用いず、(ii)安全、安価な共酸化剤存在下、(iii)日本に豊富に存在する重要な輸出資源であるヨウ素を触媒的に用い、(iv)温和な反応条件で、(v)基質適応範囲が広く、(vi)副生成物は水と*tert*-ブチルアルコールのみである等、様々な特色があり、従来の α -オキシアルキル化反応と比較して極めて環境調和型反応となっている。



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 11 件)

- ① Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara, Conformationally-Flexible Chiral Hypervalent Organoiodine Catalysts for Enantioselective Oxidative Transformations, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, 2012, 70(11), 1116-1122, 招待総説.
- ② Muhammet Uyanik, Tatsuya Mutsuga, Kazuaki Ishihara, IBS-Catalyzed Regioselective Oxidation of Phenols to 1,2-Quinones with Oxone, *Molecules*, 2012, 17(7), 8604-8616, 審査有.
- ③ Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara, Catalysis with In Situ-Generated (Hypo)iodite Ions for Oxidative Coupling Reactions, *ChemCatChem*, 2012, 4(2), 177-185, 審査有.
- ④ Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara, 2-Iodoxy-5-Methylbenzenesulfonic Acid Catalyzed Selective Oxidation of 4-Bromobenzyl Alcohol to 4-Bromobenzaldehyde or 4-Bromobenzoic Acid with Oxone, *Org. Synth.*, 2012, 89, 105-114, 審査有.
- ⑤ Muhammet Uyanik, Daisuke Suzuki, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara, In Situ Generated (Hypo)Iodite Catalysts for the Direct α -Oxyacylation of Carbonyl Compounds with Carboxylic Acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50(23), 5331-5334, 審査有.
- ⑥ Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara, 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid (IBS)-Catalyzed Oxidation of Alcohols, *Aldrichim. Acta*, 2010, 43(3), 83-91, 招待総説.
- ⑦ Muhammet Uyanik, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara, Chiral Hypervalent Iodine-Catalyzed Enantioselective Oxidative Kita Spirolactonization of 1-Naphthol Derivatives and One-Pot Diastereoselective Oxidation to Epoxyspirolactones, *Tetrahedron*, 2010, 66(31), 5841-5851, 審査有.

[学会発表] (計 45 件)

- ① UYANIK Muhammet, デザイン型ヨウ素触媒を用いる酸化反応, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学(滋賀県), 2013 年 3 月 22-25 日, 4E6-12.
- ② 安井武, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル超原子価ヨウ素(III)触媒を用いるフェノール類のエナンチオ選択的脱芳香型酸化反応とその反応機構, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学(滋賀県), 2013 年 3 月 22-25 日, 3E5-36.
- ③ 笹倉新葉, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル超原子価ヨウ素(III)触媒を用いるフェノール類のエナンチオ選択的脱芳香型酸化反応による *ortho*-ベンゾキノンモノアセタールの不斉合成, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学(滋賀県), 2013 年 3 月 22-25 日, 3E5-38.
- ④ 大堀健人, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル(次)亜ヨウ素酸塩触媒を用いる 1-ナフトール誘導体のエナンチオ選択的脱芳香環型酸化反応, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学(滋賀県), 2013 年 3 月 22-25 日, 3E5-42.
- ⑤ UYANIK Muhammet, 超原子価ヨウ素触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的環化反応, 日本化学会第 92 春季年会, 慶応義塾大学(横浜), 2012 年 3 月 25-28 日, 2K5-34.
- ⑥ 林裕樹, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル(次)亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応による光学活性 2-アシルクロマン誘導体の合成, 日本化学会第 92 春季年会, 慶応義塾大学(横浜), 2012 年 3 月 25-28 日, 3K5-49.
- ⑦ 鈴木大介, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル(次)亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的分子内酸化的アミノ化反応を鍵とする光学活性 2-アシルピロリジン合成, 日本化学会第 92 春季年会, 慶応義塾大学(横浜), 2012 年 3 月 25-28 日, 3K5-50.

- ⑧ 安井武, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル超原子価ヨウ素(III)触媒と *m*CPBA を用いるフェノール類のエナンチオ選択的北スピロラクトン化反応, 日本化学会第 92 春季年会, 慶応義塾大学 (横浜), 2012 年 3 月 25-28 日, 3K5-54.
- ⑨ 六鹿達矢, UYANIK Muhammet, 石原一彰, IBS 触媒と Oxone を用いる芳香族化合物の酸化反応, 日本化学会第 92 春季年会, 慶応義塾大学 (横浜), 2012 年 3 月 25-28 日, 3K5-56.
- ⑩ 安井猛, UYANIK Muhammet, 石原一彰, キラル超原子価ヨウ素(III)触媒と *m*CPBA を用いるエナンチオ選択的北スピロラクトン化反応, 日本化学会第 91 春季年会講演予稿集, 2011 年 3 月 11 日, 2C1-15.
- ⑪ 鈴木大介, UYANIK Muhammet, 石原一彰, (次)亜ヨウ素酸塩触媒と TBHP によるカルボニル化合物の α -アシロキシ化反応, 日本化学会第 91 春季年会講演予稿集, 2011 年 3 月 11 日, 3C1-15.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 10 件)

- ① 名称: ピアリアル化合物の製造方法
 発明者: 石原一彰, UYANIK Muhammet
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許権
 番号: 特願 2012-031223
 出願年月日: 2012 年 2 月 16 日
 国内外の別: 国内
- ② 名称: 含窒素環化合物の製造方法
 発明者: 石原一彰, UYANIK Muhammet
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許権
 番号: 特願 2012-031224
 出願年月日: 2012 年 2 月 16 日
 国内外の別: 国内
- ③ 名称: 窒素原子又は酸素原子を含む環構造を有する芳香族化合物の製造方法
 発明者: 石原一彰, UYANIK Muhammet
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許権
 番号: PCT/JP2012/52424
 出願年月日: 2012 年 2 月 2 日
 国内外の別: 国外

- ④ 名称: ヨードアレーン誘導体及びそれを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法
 発明者: 石原一彰, UYANIK Muhammet
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許権
 番号: 特願 2011-052572
 出願年月日: 2011 年 3 月 10 日
 国内外の別: 国内

- ⑤ 名称: α -アシロキシカルボニル化合物の製法及び新規な α -アシロキシカルボニル化合物
 発明者: 石原一彰, UYANIK Muhammet
 権利者: 国立大学法人名古屋大学、三菱レイヨン株式会社
 種類: 特許権
 番号: PCT/JP2011/55043
 出願年月日: 2011 年 3 月 4 日
 国内外の別: 国外

- ⑥ 名称: ヨードベンゼン誘導体及びそれを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法
 発明者: 石原一彰, UYANIK Muhammet
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許権
 番号: PCT/JP2011/068031
 出願年月日: 2010 年 10 月 14 日
 国内外の別: 国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
 ホームページ等
<http://www.ishihara-lab.net/>

6. 研究組織
 (1)研究代表者
 ウヤスク ムハメット
 (Muhammet Uyanik)
 名古屋大学・大学院工学研究科・助教
 研究者番号: 20452188

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし