

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 2 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550059

研究課題名(和文) 光学活性超原子価ヨウ素による不斉酸化反応の機構探究に基づく展開

研究課題名(英文) Synthetic and Mechanistic Applications of Asymmetric Oxidation with Chiral Hypervalent Iodine

研究代表者

藤田 守文(Fujita, Morifumi)

兵庫県立大学・物質理学研究科・准教授

研究者番号：00275314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)： 通常のヨウ素を含む有機化合物のヨウ素部分を酸化すると、超原子価ヨウ素化合物となり、温和な酸化剤として有機合成に用いることができる。本研究では、安価で入手容易な乳酸を不斉源として組み込んだキラル超原子価ヨウ素を用いて、これまで合成困難であった生理活性天然物の不斉合成を行った。超原子価ヨウ素試薬の有用性と適用範囲の広さを示すことができた。

研究成果の概要(英文)： Oxylactonization of ortho-alkenylbenzoates with hypervalent iodine reagent selectively gave 4-oxyisochroman-1-one products. High level of enantioselectivity was achieved using a lactate-based hypervalent iodine reagent for the oxylactonization. In order to demonstrate the expediency of hypervalent iodine-mediated oxylactonization as a unique synthetic strategy, here we disclose a concise entry to 4-oxyisochroman-1-one polyketide metabolites, containing monocerin derivatives and a fusarentin-related natural product.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：有機化学

キーワード：超原子価ヨウ素 不斉合成 光学活性化合物 酸化 反応中間体

1. 研究開始当初の背景

超原子価ヨウ素は、古くから研究が行われ、温和で選択的な酸化剤として、有機合成に用いられてきた。より高度な反応制御が必要な不斉酸化反応への展開は、1986年のスルフィドのスルホキシドへのエナンチオ選択的酸化反応を始めに、多くの研究グループによって行われてきた。しかし、研究開始時点において、80% ee を超えるエナンチオ選択性が得られた例は、北ら、石原らが報告したナフトールの脱芳香族化反応と、申請者が報告したアルケニル安息香酸の酸化的ラクトン化反応のみであった。

申請者が開発した乳酸を不斉源にもつ光学活性超原子価ヨウ素の試薬設計は、石原らの報告でも高いエナンチオ選択性を発現しており、様々な不斉酸化反応に適用できる可能性が高い。

2. 研究の目的

安価で入手しやすい乳酸を不斉源にもつキラル超原子価ヨウ素を用いて、様々な不斉酸化反応を開発する。

特に、他の酸化剤では合成困難な化合物や、生理活性天然物など有用な化合物の不斉合成へ展開することを目指す。

3. 研究の方法

天然物の不斉合成を行うにあたり、置換基を省略したモデル化合物を用いて、反応条件の最適化を行い、その結果に基づき、目的物合成へ展開した。反応生成物の構造は、¹H および ¹³C NMR 測定などから決定した。立体構造の決定は、NOESY 測定で観測された NOE に基づいた。さらに、エナンチオマー比率を決定するため、キラルカラムを用いた HPLC 分析を行った。旋光度を含む化合物データを、天然物の文献データと比較し、目的物が得られていることを確認した。

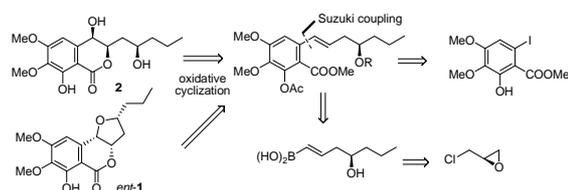
4. 研究成果

(1)モノセリンおよびフサレンチン関連天然物の不斉合成

超原子価ヨウ素を酸化剤として用いると、アルケニル安息香酸の酸化的ラクトン化反応において、endo 選択的にイソクロマノン生成物が得られる。この選択性は、超原子価ヨウ素酸化剤に特有で、従来の酸化剤を用いると、exo 環化によってフタリド生成物を与えるのと対照的である。この特異な選択性を生かして、イソクロマノン天然物の不斉合成に展開した。

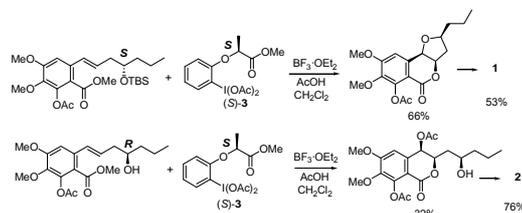
モノセリン(1)およびフサレンチン誘導体(2)の逆合成経路を Scheme 1 に示す。キラルアルケニル側鎖は、光学活性エピクロロヒドリンから不斉誘導し、ボロン酸を経由して鈴木カップリングによって芳香環と結合する経路をとった。超原子価ヨウ素による酸化的環化反応の際、二重環化反応が進行すればモ

ノセリン(1)が得られ、単純なオキシラクトン化によってフサレンチン誘導体 2 へ導くことができる。



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of 1 and 2

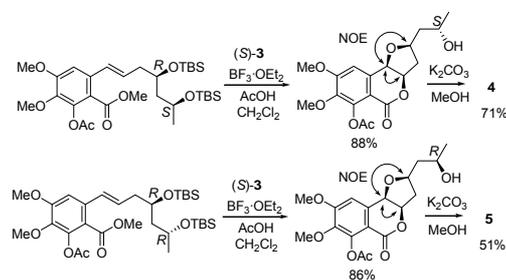
アルケニル側鎖の酸素官能基がシリルオキシ基の場合には、選択的に、二重環化反応が進行し、モノセリン(1)が得られた(Scheme 2)。水酸基の場合に、フサレンチン 2 が得られた。この時、S の立体配置を持つ光学活性超原子価ヨウ素(S)-3 の代わりに、アキラルな試薬もしくは鏡像異性体試薬を用いると著しい選択性、収率の低下が見られた。最終的にアセチル基を脱保護し、目的物を得た。



Scheme 2. Oxylactonization leading to 1 and 2

(2)12-ヒドロキシモノセリンの不斉合成

先ほどの合成経路は、12-ヒドロキシモノセリンの不斉合成にも適用できた。対応するアルケニル安息香酸基質は、光学活性エピクロロヒドリンから炭素鎖長を伸長させ、鈴木カップリングを経る類似の経路で合成した。光学活性超原子価ヨウ素(S)-3 を用いて、立体選択的な二重環化反応を行い、12-ヒドロキシモノセリン前駆体を得た(Scheme 3)。最後に加水分解し、(12S)-12-ヒドロキシモノセリン(4)および(12R)-12-ヒドロキシモノセリン(5)を得た。



Scheme 3. Synthesis of 12-hydroxymonocerins 4 and 5

(3)まとめ

乳酸を不斉源にもつ光学活性超原子価ヨウ素は、モノセリンやフサレンチン関連化合物の不斉合成に、有効であることを示した。

また、乳酸を組み込んだ光学活性超原子価ヨウ素の試薬設計は、これまで、申請者を含めて、六つの研究グループによって、不斉酸化反応に用いられた。使いやすく、幅広い反応に適用可能な試薬設計であることが示され、今後さらに、より多くの反応に用いられることが期待できる。

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 4件)

M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, Total synthesis of (12*R*)- and (12*S*)-12-hydroxymonocerin: stereoselective oxylactonization using a chiral hypervalent iodine(III) species, *RSC Adv.* **3**, 17717–17725 (2013). 査読あり

DOI:10.1039/C3RA43230K

M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, Enantioselective Oxidation of Alkenylbenzoate Catalyzed by Chiral Hypervalent Iodine(III) to Yield 4-Hydroxyisochroman-1-one, *Eur. J. Org. Chem.* 7128–7138 (2013) 査読あり

DOI:10.1002/ejoc.201300959

M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, Asymmetric Synthesis of 4,8-Dihydroxyisochroman-1-one Polyketide Metabolites Using Chiral Hypervalent Iodine(III), *Org. Lett.* **14**, 1294–1297 (2012). 査読あり

DOI:10.1021/ol300185u

M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura, Enantioselective Prévost and Woodward reactions using chiral hypervalent iodine(III): switchover of stereochemical course of optically active 1,3-dioxolan-2-yl cation, *Chem. Commun.* **47**, 3986–3985, (2011). 査読あり

DOI:10.1039/C1CC10129C

[学会発表](計 31件)

下垣実央・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素酸化によるジオキソラニルカチオンの生成と反応制御、日本化学会第94春季年会、2014年3月27日～2014年3月30日、名古屋大学(愛知県)

竹末拓矢・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いた酸化的ラクトンイミン生成反応、日本化学会第94春季年会、2014年3月27日～2014年3月30日、名古屋大学(愛知県)

M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, Catalytic Oxidation with Chiral Hypervalent Iodine Leading to 4-Hydroxyisochroman-1-one, C&FC (2013) Presymposium in Himeji, 2013年11月28日～2013年11月29日、イーグレ姫路(兵

庫県)

T. Takesue, M. Fujita, T. Sugimura, Regioselective Oxycyclization of Alkenylbenzamide with Hypervalent Iodine, C&FC (2013) Presymposium in Himeji, 2013年11月28日～2013年11月29日、イーグレ姫路(兵庫県)

下垣実央・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素による触媒的酸化反応、2013年有機反応機構研究会、2013年9月26日～2013年11月27日、三重大学(三重県)
竹末拓矢・藤田守文・杉村高志：アルケニル安息香酸アミドの酸化的環化反応、2013年有機反応機構研究会、2013年9月26日～2013年11月27日、三重大学(三重県)

藤田守文・森一紘・下垣実央・杉村高志：光学活性超原子価ヨウ素を用いた4-オキシソクロマノン天然物の不斉合成、第16回ヨウ素学会シンポジウム、2013年9月18日、千葉大学(千葉県)

下垣実央・藤田守文・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素を用いた触媒的不斉アルケン酸化反応、第16回ヨウ素学会シンポジウム、2013年9月18日、千葉大学(千葉県)

下垣実央・藤田守文・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素触媒酸化反応における乳酸側鎖の効果、第24回基礎有機化学討論会、2013年9月5日～2013年9月7日、学習院大学(東京都)

竹末拓矢・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素によるアルケニル安息香酸アミドの酸化、第24回基礎有機化学討論会、2013年9月5日～2013年9月7日、学習院大学(東京都)

M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, Asymmetric synthesis of 4-hydroxyisochroman-1-one catalyzed by chiral hypervalent iodine(III), 14th Tetrahedron Symposium, 2013年6月25日～2013年6月28日、Vienna (Austria)

森一紘・藤田守文・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素を用いた12-ヒドロキシモノセリンの不斉合成、日本化学会第93春季年会、2013年3月22日～2013年3月25日、立命館大学(滋賀県)

下垣実央・藤田守文・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素により媒介されるアルケニル安息香酸メチルの触媒的オキシラクトン化反応、日本化学会第93春季年会、2013年3月22日～2013年3月25日、立命館大学(滋賀県)

下垣実央・藤田守文・杉村高志：ヨードアレーンを触媒とするエナンチオ選択的オキシラクトン化反応、兵庫県立大学 Cat-on-cat 新規表面反応研究センターシンポジウム2012、2012年12月7日～2012年12月8日、科学技術支援センター(兵庫県)

- 森 一紘・藤田守文・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素の特性を利用したイソクロマノンの不斉合成、第23回基礎有機化学討論会、2012年9月19日～2012年9月21日、京都テルサ（京都府）
- 下垣実央・藤田守文・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素を触媒とするエナンチオ選択的オキシラクトン化反応、第23回基礎有機化学討論会、2012年9月19日～2012年9月21日、京都テルサ（京都府）
- 森 一紘・下垣実央・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いたモノセリンの不斉合成、第15回ヨウ素学会シンポジウム、2012年9月11日、千葉大学（千葉県）
- M. Fujita, M. Shimogaki, T. Sugimura, Enantioselective Double Oxycyclization of Alkene Catalyzed by Chiral Hypervalent Iodine Generated in situ, 10th International Conference on Heteroatom Chemistry, 2012年5月20日～2012年5月25日、京都大学（京都府）
- M. Fujita, K. Mori, T. Sugimura, Enantioselective Synthesis of 4,8-Dihydroxyisochroman-1-one Polyketide Metabolites Using Chiral Hypervalent Iodine, 10th International Conference on Heteroatom Chemistry, 2012年5月20日～2012年5月25日、京都大学（京都府）
- 藤田守文・下垣実央・森 一紘・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素を用いた4-オキシ-1-イソクロマノンの不斉合成、シンポジウム モレキュラー・キラリティー アジア2012、2012年5月17日～2012年5月18日、九州大学（福岡県）
- 21 森 一紘・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いた4,8-ジヒドロキシ-1-イソクロマノン類の不斉合成、日本化学会第92春季年会2012年3月26日、慶應義塾大学（神奈川県）
- 22 下垣実央・森 一紘・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素によるエナンチオ選択的オキシラクトン化反応の触媒化、日本化学会第92春季年会2012年3月26日、慶應義塾大学（神奈川県）
- 23 K. Mori, M. Fujita, T. Sugimura, Enantioselective Synthesis of 4-Oxyisochroman-1-one with Hypervalent Iodine, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011, 2011年12月5日、奈良県新公会堂（奈良県）
- 24 藤田守文・森 一紘・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いたアルケンの不斉酸化反応、第14回ヨウ素学会シンポジウム、2011年11月18日、千葉大学（千葉県）
- 25 藤田守文・森 一紘・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素を用いたアルケンの不斉酸化、酸化反応討論会、2011年11月5日、大阪大学（大阪府）
- 26 藤田守文・森 一紘・脇田三喜正・杉村高志：超原子価ヨウ素による

- Prévost-Woodward 反応：ジオキソラニルカチオン中間体の反応制御、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月23日、つくば国際会議場（茨城県）
- 27 森 一紘・藤田守文・杉村高志：位置および立体選択的オキシラクトン化による4-オキシイソクロマノン類の合成、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月21日、つくば国際会議場（茨城県）
- 他3件

6. 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

脇坂 昭弘 (WAKISAKA AKIHIRO)
 独立行政法人産業技術総合研究所・環境管理技術研究部門・研究グループ長
 研究者番号：70358365

(3) 連携研究者

なし