

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25288047

研究課題名(和文)ヨウ素の多様な原子価を活用する有機合成

研究課題名(英文)Organic Synthesis Using Various Valences of Iodine Reagents

研究代表者

南方 聖司 (Minakata, Satoshi)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90273599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：1価、3価、5価のヨウ素反応剤の開発とそれらの有機合成への利用を目的として研究を実施した。1価ヨウ素の利用に関しては、特徴的なルイス酸性を有する反応剤の創製、およびそれを活用する種々の反応を見出した。また、窒素ユニットをヨウ素上に有する新規な3価のヨウ素種の合成に成功し、実際にそれらを利用するアミノ化反応を開発した。また、5価のヨウ素を活用する窒素官能基導入法の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：This research project was carried out for the development of novel iodine reagents, especially iodine(I), (III), and (V) compounds, and their use in organic synthesis. The synthesis of iodine(I) reagents, which has a unique Lewis acidity, and its application to organic reactions were achieved. In addition, novel iodine(III) reagents containing nitrogen functional groups as a ligand were successfully synthesized, and they could be applied to amination reactions. The new type of amination reaction using iodine(V) reagents was also developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヨウ素 超原子価ヨウ素 触媒反応 アミノ化

## 1. 研究開始当初の背景

ヨウ素原子は7個の価電子をもち、電子1個をとり入れて1個の陰イオンになりやすい。また、酸化数として(+I)、(+III)、(+V)および(+VII)が可能であり、その多様な酸化状態を有することによる特異な反応性に興味もたれる。ヨウ素原子は、窒素や酸素などの電気陰性度の大きなヘテロ原子と結合することにより、カチオン性を帯びヨードニウムイオンとして作用する。我々はこれまでにヨウ素-酸素結合を有する1個のヨウ素である次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチル (*t*-BuOI) に注目し、この有機合成への活用を展開してきた。我々がこれらの様々な反応を開発するまでは、ほんの3例が知られていたのみで、単なるヨウ素の置換反応や付加反応が報告されるにすぎなかった (*J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5384., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 198., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 472.)。このようにI-O結合をもち1個ヨウ素の有機合成への活用は、我々が確立したといっても過言ではない。このタイプの試薬の反応特徴として、反応剤に存在する活性水素と *t*-BuOI のヨウ素原子との交換が鍵であり、これを引き起こす駆動力は *t*-BuOH という弱酸の遊離が考えられる。ここで発生する新たなヘテロ原子-ヨウ素結合は、反応の活性種として作用し、様々な特異的な反応を生起する。本研究では、このようなヨウ素の特性を熟知した経験・知識・技術を活かして1個のみならず、3個、5個のヨウ素剤の開発とその有機合成への応用に挑む。

## 2. 研究の目的

### (1) 1個ヨウ素の活用

これまでの研究で用いてきた *t*-BuOI の新たな特徴である、ヨウ素-酸素結合の反結合性部位のルイス酸スポットを活用する合成反応を展開する。このルイス酸ポイントは、ハロゲン結合を可能とすることが予想され、これを利用した  $sp^2$  窒素原子への配位に基づく反応を開拓する。具体例としてはピリジン類の官能化やキラルピリジン系分子を触媒とする不斉合成を実現する。

### (2) 3個ヨウ素の活用

我々がこれまでに開発してきたヨウ素試剤を活用した有機合成反応の多くは、窒素原子の活性化に基づくものであった。このノウハウを基盤とし、N原子ユニットを有する3個ヨウ素試剤の合成とその活用を行う。N原子ユニットの求電子的および求核的という両方の機能を引き出すことにチャレンジし、実現させる。

### (3) 5個ヨウ素の活用

芳香族ヨウ素化合物のヨウ素原子上に2つの酸素原子をもつ5個のヨウ素化合物は、芳香族がフェニル基の場合、ヨードキシベンゼンと呼ばれ、既に知られた化合物である。

しかし、この試薬は通常の酸素酸化や脱水素酸化に用いられているに過ぎない。本研究では、この中心ヨウ素を遷移金属的に利用することを考案し、酸化状態の高いN原子ユニットと組み合わせることによって、窒素を有する5個ヨウ素を発生させ、これによるオレフィン類の触媒的アミノヒドロキシ化を開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) 1個ヨウ素の活用

まず、我々がこれまでに活用してきた次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチル (*t*-BuOI) の新たな特性を利用する。即ち、酸素原子というヨウ素よりも高い電気陰性度をもつ原子が結合していることにより発現する、I-O結合の反結合性軌道のルイス酸性(ハロゲン結合の源)を巧みに活用した  $sp^2$  窒素の活性化を検討する。例えばピリジンやキノリンなどの窒素に *t*-BuOI を配位させ、求電子性の向上に伴う求核剤の攻撃を促す。この他にも、本試薬のイミンの活性化による Mannich 反応やヘテロ Diels-Alder 反応への応用を検討する。

さらに、*t*-BuOI のヨウ素のルイス酸性と酸素の塩基性に着目し、これに相互作用すると考えられるビスイミダゾリン系ピリジン配位子を利用する不斉触媒の創製に挑む。本研究では、金属ではなく *t*-BuOI を配位させ、ヨウ素のカチオン性の増大を図り、オレフィンとの反応によるキラルヨードニウムの創製を検討する。

### (2) 3個ヨウ素の活用

我々はこれまでにクロラミン塩を活用する合成反応を種々開発してきた (*Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1172.)。このN原子ユニットは酸化状態の高いN源として知られている。この知見から、クロラミン塩を活用し、N原子ユニットをヨウ素の置換基とする3個ヨウ素化合物を合成する。窒素上の置換基に電子求引性の置換基を用いることで、活性の高い反応剤の創製が期待できる。それらの反応剤を用い、例えば、電子豊富な芳香族化合物の求電子的アミノ化反応を検討する。3個のヨードニウムという非常に脱離能に優れた活性化学種を発生させることによって、速やかに、マイルドな条件での反応の生起が予想される。さらに、これまでにない全く新しい触媒系の開発として、上記の3個ヨウ素反応剤を窒素源とするオレフィン類のアジリジン化を検討する。

### (3) 5個ヨウ素の活用

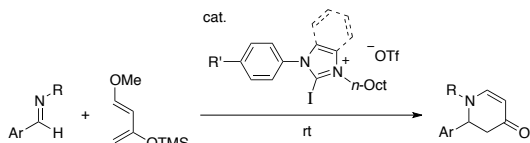
ヨードキシベンゼンを触媒とし、クロラミン塩を用いたオレフィン類のアミノヒドロキシ化を検討する。我々のクロラミン塩に対する知識と技術を活かして、5個ヨウ素であるヨードキシベンゼンの1つの酸素をイミノ型に変換させ、本反応剤を活用する、オレ

フィン類のアミノヒドロキシ化反応を検討する。

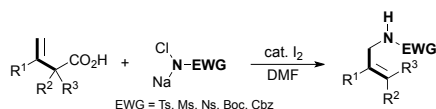
#### 4. 研究成果

##### (1) 1 価ヨウ素の活用

まずは、1 価ヨウ素のルイス酸的利用を目的とし、ヨウ素に強い電子求引性ユニットを結合させることにより、ヨウ素原子のルイス酸性の特徴を巧みに活用した  $sp^2$  窒素の活性化を検討した。即ち、イミダゾリンの窒素を四級化したイミダゾリウム塩の 2 位の炭素にヨウ素が結合した分子を設計、合成した。この物質をアルジミンの活性化 (LUMO 軌道の低下) に活用し、ダニシェフスキーエンとの Diels-Alder 反応を検討した。その結果、シクロ付加反応は触媒的に進行し、種々の付加体を得ることに成功した。この 2-ヨードイミダゾリニウム塩が存在しない場合は反応が進行せず、本 Diels-Alder 反応には必須であることが明らかになった。ヨウ素以外のハロゲンの検討結果、臭素も本系に活用できることが判明した。さらに、アルジミンと本ルイス酸とのハロゲン結合の結合定数を測定により求め、これまでに報告されている値と同等であり、ハロゲン結合によって活性化されていることが裏付けられた。



ヨウ素-窒素結合を有する反応種は、求電子性のヨウ素部位と求核性の窒素部位を有する化学種である。窒素原子上に電子求引基を有する場合、ヨウ素部位は高い求電子性を示し、炭素-炭素多重結合を効率的に活性化するという特徴的なルイス酸性を有する。これらの知見を基に、クロラミン塩とヨウ素の反応により発生する I-N 結合を有する化学種を  $\beta,\gamma$ -不飽和カルボン酸に作用させることにより脱炭酸を伴う窒素官能化反応が進行することを見出した。本反応では、高い求電子性を有するヨウ素中心が基質の不飽和結合部位を活性化することが反応達成の鍵となっている。また、本手法を用いることで、従来法では合成困難なアリルアミン誘導体の効率的合成も可能となった。

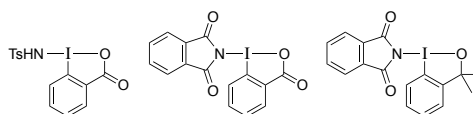


さらに、1 価ヨウ素のルイス酸の利用を不斉合成へと展開した。まずは、次亜ヨウ素酸 *tert*-ブチル (*t*-BuOI) のヨウ素のルイス酸性と酸素の塩基性に着目し、これに相互作用す

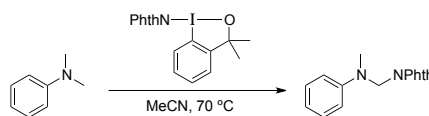
ると考えられるビスイミダゾリン系ピリジン配位子を設計した。光学活性なジアミン、例えばジフェニルエチレンジアミンを調製し、2,6-ジアノピリジンと反応させることによって、ビスイミダゾリンピリジンを合成することができた。この化合物と *t*-BuOI との相互作用を観測するために NMR を用いて調べたところ、弱いながらもその作用が認められた。

##### (2) 3 価ヨウ素の活用

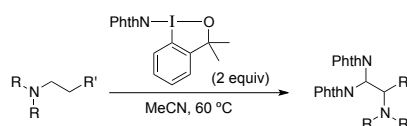
まずは、クロラミン塩、およびフタルイミドカリウムを用いて N 原子ユニットをヨウ素の置換基とする新規な 3 価ヨウ素化合物の合成に成功した。



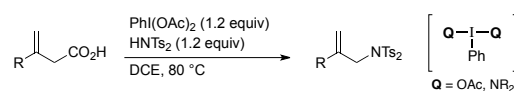
これらの化合物を用いて、芳香族化合物の求電子的アミノ化反応を目的とし、種々検討した結果、フタルイミダートを有するヨウ素化合物を用いた場合に、*N,N*-ジメチルアニリン類の  $C(sp^3)$ -H 結合アミノ化反応が効率よく進行することを見出した。



また、トリアルキルアミン類との反応において、アミノ基の転位を伴う酸化的アミノ化反応が進行するという極めて興味深い結果を得た。



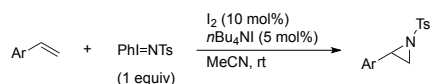
さらに、N 原子ユニットをヨウ素の置換基とする既知の 3 価ヨウ素化合物を活用する反応開発にも取り組んだ。ピストシルイミドを置換基として有するヨウ素化合物を反応系中で発生させ、 $\beta,\gamma$ -不飽和カルボン酸と反応させることで、速やかに、脱炭酸窒素官能基導入が進行することがわかった。



脱炭酸アミノ化反応のさらなる展開として、 $\alpha$  位に第四級炭素中心を有する脂肪族カルボン酸に対して、アセトニトリル中、ヨードベンゼンジアセタートを作用させた場合、脱炭酸を伴うリッター型アミノ化反応が効

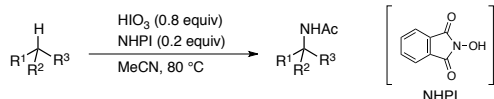
率よく進行することを見出した。

ヨウ素／アンモニウムヨージド触媒を活用することで、イミノヨージナンとアルケン類からのメタルフリー条件におけるアジリジン合成を初めて達成した。本反応はラジカル機構で進行することを確認しており、系中でヨウ素とアンモニウムヨージドから発生するアンモニウムトリヨージドが反応を劇的に促進していることを明らかにした。



### (3) 5価ヨウ素の活用

5価のヨウ素試薬を活用する反応の開発に取り組んだ。酸化剤かつ窒素源としての反応性を併せ持つクロラミン塩を5価のヨウ素試薬であるヨウ素酸と組み合わせて用いて、オレフィン類に対する触媒的な酸化のアミノ化反応を検討したが、効率的な反応系の開発には至っていない。しかし、その過程で、ヨウ素酸を酸化剤、ヒドロキシルアミンをメディエーターとするアルカン類のC-H結合のリッター型アミノ化反応を見出した。この反応は、毒性の高い重金属酸化剤を必要とする従来法の代替になり得るものであり、医薬品などの付加価値の高い物質の創製に欠かせないものである。



## 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 15 件)

- ① Kensuke Kiyokawa, Tomoki Kosaka, Takumi Kojima, and Satoshi Minakata, "Synthesis and Structure of Hypervalent Iodine(III) Reagents Containing Phthalimidate and Application to Oxidative Amination Reactions", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13719–13723. (査読あり) DOI:10.1002/anie.201506805
- ② Kensuke Kiyokawa, Takumi Kojima, Yusuke Hishikawa, and Satoshi Minakata, "Iodine-Catalyzed Decarboxylative Amidation of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Carboxylic Acids with Chloramine Salts Leading to Allylic Amides", *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15548–15552. (査読あり) DOI:10.1002/chem.201503298
- ③ Youhei Takeda, Daichi Hisakuni, Chun-Hsuan Lin, and Satoshi Minakata, "2-Halogenoimidazolium Salt Catalyzed Aza-Diels–Alder Reaction through

Halogen-Bond Formation", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 318–321. (査読あり) DOI:10.1021/ol503426f

④ Kensuke Kiyokawa, Takaya Nagata, Junpei Hayakawa, and Satoshi Minakata, "Straightforward Synthesis of 1,2-Dicyanoalkanes from Nitroalkenes and Silyl Cyanide Mediated by Tetrabutylammonium Fluoride", *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1280–1285. (査読あり) DOI:10.1002/chem.201404780

⑤ Kensuke Kiyokawa, Shunsuke Yahata, Takumi Kojima, and Satoshi Minakata, "Hypervalent Iodine(III)-Mediated Oxidative Decarboxylation of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Carboxylic Acids", *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4646–4649. (査読あり) DOI:10.1021/ol5022433

⑥ Youhei Takeda, Masato Okazaki, and Satoshi Minakata, "Oxidative Skeletal Rearrangement of 1,1'-Binaphthalene-2,2'-Diamines (BINAMs) via C–C Bond Cleavage and Nitrogen Migration: A Versatile Synthesis of U-Shaped Azaacenes", *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10291–10294. (査読あり) DOI:10.1039/C4CC04911J

⑦ Youhei Takeda, Yuki Ikeda, Akinobu Kuroda, Shino Tanaka, and Satoshi Minakata, "Pd/NHC-Catalyzed Enantiospecific and Regioselective Suzuki-Miyaura Arylation of 2-Arylaziridines: Synthesis of Enantioenriched 2-Arylphenethylamine Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8544–8547. (査読あり) DOI: 10.1021/ja5039616

⑧ Sota Okumura, Chun-Hsuan Lin, Youhei Takeda, and Satoshi Minakata, "Oxidative Dimerization of (Hetero)aromatic Amines Utilizing *t*-BuOI Leading to (Hetero)aromatic Azo Compounds: Scope and Mechanistic Studies", *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12090–12105. (査読あり) DOI: 10.1021/jo402120w

⑨ Kensuke Kiyokawa, Tomoki Kosaka, and Satoshi Minakata, "Metal-Free Aziridination of Styrene Derivatives with Iminoiodinane Catalyzed by a Combination of Iodine and Ammonium Iodide", *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4858–4861. (査読あり) DOI: 10.1021/ol402276f

⑩ Youhei Takeda, Hajime Kawai, and Satoshi Minakata, "PCy<sub>3</sub>-Catalyzed Ring-Expansion of Aziridinofullerenes with CO<sub>2</sub> and Aryl Isocyanates: Evidence for a Two-Consecutive Nucleophilic Substitution Pathway on the Fullerene Cage", *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13479–13483. (査読あり) DOI: 10.1002/chem.201301617

⑪ Sota Okumura, Youhei Takeda, Kensuke Kiyokawa, and Satoshi Minakata, "Hypervalent Iodine(III)-Induced Oxidative [4+2] Annulation of *o*-Phenylenediamines and Electron-Deficient Alkynes: Direct Synthesis of Quinoxalines from Alkyne Substrates under Metal-Free Conditions", *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9266–9268. (査読あり) DOI: 10.1039/C3CC45469J

⑫ Youhei Takeda, Sota Okumura, and Satoshi

Minakata, "A Practical Synthesis of Azobenzenes through Oxidative Dimerization of Aromatic Amines Using *tert*-Butyl Hypoiodite", *Synthesis* **2013**, 45, 1029–1033. (査読あり) DOI: 10.1055/s-0032-1318388

〔学会発表〕(計 8件)

- ① 平山 新, 三輪勇人, 南方聖司「ヨウ素触媒存在下、クロラミン-Ns を窒素源とするオレフィン類のビシナルジアミノ化」日本化学会第96春季年会(2016, 3/24-27, 京田辺)
- ② Shino Tanaka, Satoshi Minakata「Diaziridination of cyclic secondary amines using haloamide salt」Pacifichem 2015 (2015, 12/15-20, Honolulu, Hawaii)
- ③ Kensuke Kiyokawa, Tomoki Kosaka, Satoshi Minakata「Synthesis and structure of hypervalent iodine(III) reagent containing phthalimide and its application to oxidative amination reaction」Pacifichem 2015 (2015, 12/15-20, Honolulu, Hawaii)
- ④ 竹本憲太, 清川謙介, 南方聖司「ヨウ素酸と N-ヒドロキシフタルイミドを用いた第三級 C-H 結合のリッター型アミノ化」第18回ヨウ素学会シンポジウム(2015, 9/16, 千葉大学, 千葉県千葉市)
- ⑤ 南方聖司「ハロアミド塩を活用する触媒的 N1 ユニット導入法の開発」(招待講演)第8回有機触媒シンポジウム 兼 第5回「有機分子触媒による未来型分子変換」公開シンポジウム(2015, 5/10-11, 沖縄県市町村自治会館, 沖縄県那覇市)
- ⑥ Youhei Takeda, Daichi Hisakuni, Chun-Hsuan Lin, Satoshi Minakata「Lewis Acid Catalysis of 2-Halogenoimidazolium Salts in Aza-Diels - Alder Reaction of Aldimines with Danishefsky's Diene」Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts 2nd International Conference & 7th Symposium on Organocatalysis (2014, 11/21-22, Otsu, Japan)
- ⑦ Kensuke Kiyokawa, Shunsuke Yahata, Takumi Kojima, Satoshi Minakata「Hypervalent Iodine(III)-Mediated Oxidative Decarbonylation of  $\beta, \gamma$ -Unsaturated Carboxylic Acids」4th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC 2014) (2014, 7/2-5, Chiba, Japan)
- ⑧ 清川謙介, 小坂知輝, 南方聖司「ヨウ素／アンモニウム塩触媒を活用したイミノヨージナンを窒素源とするアジリジン合成」第16回ヨウ素学会シンポジウム(2013, 9/18, 千葉)

〔図書〕(計 1件)

- ① Satoshi Minakata, Youhei Takeda, Kensuke Kiyokawa, Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses (Ed: N. Nishiwaki), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, Chapter 2; ISBN 978-1-118-29988-3.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~minakata-lab/>

6. 研究組織

研究代表者

南方 聖司 (MINAKATA, Satoshi)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：90273599