

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 28 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410057

研究課題名(和文) 超原子価ヨウ素への相互作用に基づく活性化と選択性向上

研究課題名(英文) Control of Selectivity and Reactivity of 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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルケンの酸化的官能基化反応において、乳酸を不斉源にもつ光学活性超原子価ヨウ素を用いて、金属フリー条件での不斉炭素-炭素結合生成反応が90% eeを超えるエナンチオ選択性で進行することを見出した。これまでは、酸素、窒素、ハロゲンなどヘテロ元素求核種を用いる例が、ほとんどであったのに対し、炭素求核種を用いて、炭素-炭素結合生成反応に成功した。この反応を利用して、ドーパミン受容体に対する特異的な効果を示すヘキサヒドロベンズインドール骨格の不斉構築にも成功した。

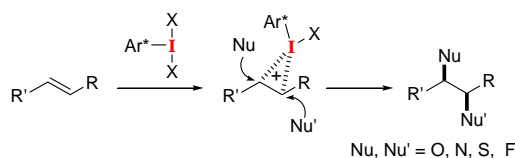
研究成果の概要(英文)：Oxidative 1,2-difunctionalization of alkene with hypervalent iodine reagent offers a powerful strategy for constructing diverse molecular complexity, because a wide range of functional groups, such as oxygen, nitrogen, halogen, and sulfur nucleophiles, is incorporated into the C=C of alkene substrates. Compared to the most often reported carbon-heteroatom bond forming processes, the scope of oxidative carbon-carbon bond formation is still limited. We found that enantioselective oxyarylation of (E)-6-aryl-1-silyloxyhex-3-ene and aminoarylation of N-sulfonyl-6-phenylhex-3-en-1-amine proceeded with high enantioselectivity. The silyloxy group does not act as a protection group, however, it preferentially promotes the nucleophilic oxycyclization. The aminoarylation provides hexahydrobenz[e]indoles, which are candidates of an agonist/antagonist for dopamine and serotonin receptors.

研究分野：有機反応化学

キーワード：超原子価ヨウ素 不斉合成 酸化反応

1. 研究開始当初の背景

アルケンの酸化反応を利用すると、隣り合う2つの炭素にそれぞれ官能基を同時に導入することができる。導入する官能基の種類や組合せによって、様々な構造をもつ生成物を得ることができる。また、導入する官能基をあらかじめアルケンに分子内に組み込んでおくと、分子内環化によって、多環性化合物の合成にも活用できる。そのため、アルケンの1,2-官能基化反応は、複雑な構造をもつ有用化合物の合成に対して強力な手段となる。特に、官能基を導入する際の立体化学を高度に制御した、エナンチオ選択的酸化反応では、隣り合う2つの不斉炭素を同時に構築できるため、光学活性な有用化合物を効率よく合成できる。例えば、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化や Sharpless 不斉アミノヒドロキシル化など、重金属触媒を用いたエナンチオ選択的な1,2-官能基化反応によって、光学活性ジオールやアミノアルコールを不斉合成できる。これらは、高い選択性と汎用性のため、広く有機合成に用いられている。しかし、有毒なオスmiumを用いる必要があり、医薬品の合成の際には、ごく微量であっても重金属の混入は問題となる。



Scheme 1. Difunctionalization of Alkene

そこで、金属を全く用いない、酸化的1,2-官能基化の反応試薬として、超原子価ヨウ素が注目されるようになってきた(Scheme 1)。我々は、安価で入手しやすい乳酸を不斉源にもつ光学活性超原子価ヨウ素を開発して、アルケンの不斉酸化反応に用いたところ、高いエナンチオ選択性で1,2-官能基化反応が進行することを見出した。我々の発見を契機にして、いくつもの研究グループが、エナンチオ選択的なアルケンの1,2-官能基化反応の開発競争に参入した。用いる官能基の種類や組合せを変えると、多彩な生成物の合成に応用できるためである。いずれも、乳酸由来の光学活性超原子価ヨウ素を用いて、高いエナンチオ選択性が発現しており、その汎用性と有用性が示された。これまで、酸素官能基、窒素官能基、フッ素や硫黄などの官能基が導入され、その組合せによって様々なタイプの生成物を光学活性体として合成すること成功している。

ただし、これらアルケンの酸化的1,2-官能基化反応によって、導入された官能基は、酸素、窒素、ハロゲン、硫黄といったヘテロ元素求核種を用いたものにほぼ限定されていた。炭素求核種を用いた官能基化反応が達成

できれば、炭素-炭素結合形成を伴うため、より複雑な炭素骨格の構築に役立つ。

2. 研究の目的

炭素求核種を用いたアルケンのエナンチオ選択的1,2-官能基化反応の開発を目指す。その際、生理活性化合物など有用化合物の骨格形成に利用できる反応を指向する。

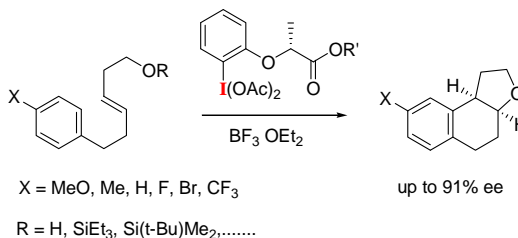
3. 研究の方法

反応基質および光学活性超原子価ヨウ素試薬は、市販の試薬を用いて、数工程を経て合成した。合成の途中で適宜、カラムクロマトグラフィ・蒸留・結晶化により精製するとともに、NMR測定にて構造の確認を行った。

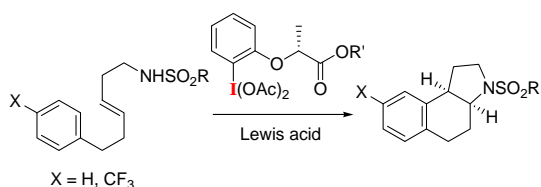
超原子価ヨウ素をルイス酸によって活性化し、-80の低温下で、反応を行った。得られた反応生成物は、カラムクロマトグラフィで精製した後、¹Hおよび¹³C NMR測定、質量分析を駆使して決定した。立体構造の決定は、NOESY測定で観測されたNOEに基づいた。さらに、エナンチオマー比率を決定するため、キラルカラムを用いたGLCまたはHPLC分析を行った。

4. 研究成果

様々な反応基質を用いて、酸化反応の条件検討を行った。その結果、6-フェニル-1-オキシ-3-ヘキセンを用いると、効率よく酸化的環化反応が進行し、ヘキサヒドロナフトフラン生成物が得られた(Scheme 2)。ルイス酸として、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体をもちいると、収率、エナンチオ選択性ともに向上した。反応基質のオキシ基として、水酸基とシリルオキシ基とを比較すると、シリルオキシ基を用いた方が、反応性、エナンチオ選択性ともに向上することがわかった。ケイ素の誘起効果による電子供与性によって、カチオン性反応中間体を熱力学的に安定化するため、環化反応しやすくなったと考えられる。この時、反応基質のアリール基として、MeO, Me, F, Br, CF₃など電子供与性から電子求引性まで、幅広い置換基を導入しても、酸化的アリール化が進行した。



Scheme 2. Enantioselective Oxyarylation



Scheme 3. Enantioselective Aminoarylation

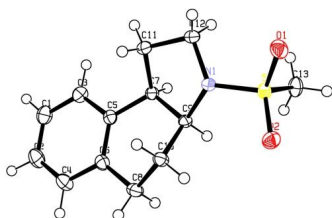


Figure 1. Crystal Structure of Aminoarylation Product with (3a*S*,9b*R*)-Configuration: X = H, R = Me.

また、スルホンアミドで置換した反応基質を用いると、アミノアリール化が進行し、ヘキサヒドロベンズインドールが得られた (Scheme 3)。これは、ドーパミン受容体に対して特異的な活性を持つ化合物の部分骨格となる。得られたアミノアリール化を再結晶化すると、ほぼ純粋なエナンチオマーを得ることができ、X線結晶構造解析により、その絶対配置を決定することができた (Figure 1)。

このように、アルケンの酸化的 1,2-官能基化反応において、ほとんど例がなかった炭素求核種を用いた不斉酸化反応の開発に成功した。90%を超えるエナンチオマー過剰率で炭素-炭素結合生成物を得ることができ、ドーパミン・セロトニン受容体のアゴニスト・アンタゴニスト候補化合物の不斉合成にも応用できる。

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 5 件)

M. Fujita, H. J. Lee, C. Ichihara, T. Sugimura: *E/Z*-Selectivity Controlled by Participation of Internal Oxy Group during Electrophilic Substitution of Alk-1-enylboronate with Bis(2,4,6-trimethylpyridine)iodonium Salt, *Synthesis*. in press (2017). 査読有り
DOI: 10.1055/s-0036-1558967

M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura: Metal-Free Enantioselective Oxidative Arylation of Alkenes: Hypervalent-Iodine-Promoted Oxidative C-C

Bond Formation, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 15797–15801 (2016). 査読有り

DOI: 10.1002/anie.201609110

藤田守文: 光学活性な超原子価ヨウ素(III)によるアルケンの不斉酸化、有機合成化学協会誌 **74**, 233–242 (2016) 査読有り

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.74.233

M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, Stereoselective Formation of Substituted 1,3-Dioxolanes through a Three-Component Assembly during the Oxidation of Alkenes with Hypervalent Iodine(III), *Molecules* **20**, 17041–17057 (2015) 査読有り

DOI: 10.3390/molecules200917041

T. Takesue, M. Fujita, T. Sugimura, H. Akutsu: A Series of Two Oxidation Reactions of ortho-Alkenylbenzamide with Hypervalent Iodine(III): A Concise Entry into (3*R*,4*R*)-4-Hydroxymellein and (3*R*,4*R*)-4-Hydroxy-6-methoxymellein, *Org. Lett.*, **16**, 4634–4637 (2014). 査読有り

DOI: 10.1021/ol502225p

〔学会発表〕(計 19 件)

藤田守文・下垣実央・杉村高志: 超原子価ヨウ素を用いたアルケン酸化におけるシリルオキシ求核種の効果、日本化学会第97春季年会、2017年3月16日~2017年3月19日、慶応義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市)

下垣実央・藤田守文・杉村高志: 超原子価ヨウ素によるアルケンの不斉酸化: エナンチオ選択的分子内アリール化反応、第19回ヨウ素学会シンポジウム、2016年9月16日~2016年9月16日、千葉大学西千葉キャンパス(千葉県千葉市)

下垣実央・藤田守文・杉村高志: 超原子価ヨウ素によるアルケンの酸化的カルボエーテル化反応、第27回基礎有機化学討論会、2016年9月1日~2016年9月3日、広島国際会議場(広島県広島市)

M. Fujita, M. Shimogaki, T. Sugimura: Enantioselective Carbon-Carbon Bond Formation during Oxidation of Alkene with Lactate-based Hypervalent Iodine(III), 5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC2016) 2016年7月3日~2016年7月6日、Les Diablerets(スイス)

下垣実央・藤田守文・杉村高志: 光学活性超原子価ヨウ素を用いたアルケンのエナンチオ選択的オキシアリール化反応、日本化学会第96春季年会、2016年3月24日~2016年3月27日、同志社大学京田辺キャンパス(京都府京田辺市)

下垣実央・藤田守文・杉村高志: 炭素求核種をもつアルケンの超原子価ヨウ素酸化反応、第26回基礎有機化学討論会、2015

年 9 月 24 日 ~ 2015 年 9 月 26 日、愛媛大学城北キャンパス（愛媛県松山市）
吉田結実・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アミドの酸化反応：N-環化とO-環化の切替、第26回基礎有機化学討論会、2015年9月24日~2015年9月26日、愛媛大学城北キャンパス（愛媛県松山市）
下垣実央・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いた酸化的カチオン-環化反応、第18回ヨウ素学会シンポジウム、2015年9月16日~2015年9月16日、千葉大学西千葉キャンパス（千葉県千葉市）
下垣実央・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素酸化における炭素求核種による隣接基関与、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日~2015年3月29日、日本大学船橋キャンパス（千葉県船橋市）
藤田守文・下垣実央・竹末拓矢・森一紘・杉村高志：キラル超原子価ヨウ素による不斉酸化とイソクロマノン天然物合成への展開、第41回有機典型元素化学討論会、2014年11月27日~2014年11月29日、宇部市文化会館（山口県宇部市）
藤田守文・竹末拓矢・杉村高志：アルケニル安息香酸アミドの酸化的環化反応と合成的利用第17回ヨウ素学会シンポジウム、2014年9月19日~2014年9月19日、千葉大学けやき会館（千葉県千葉市）
竹末拓矢・藤田守文・杉村高志：超原子価ヨウ素を用いたラクトンイミンの生成反応と変換反応、第25回基礎有機化学討論会、2014年9月7日~2014年9月9日、東北大学川内キャンパス（宮城県仙台市）
M. Fujita: Asymmetric Oxidation of Alkenylbenzoates: Unique Selectivity Leading to Oxyisochromanone Natural Products, 4th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, 招待講演、2014年7月2日~2014年7月5日、ヒルトン成田（千葉県成田市）

他 6件

〔その他〕

紹介記事

Synform, 2017/04, A59-A61

DOI: 10.1055/s-0036-1590269

データベース

<http://orcid.org/0000-0003-1006-1416>

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

なし