

## レアメタル代替を目的とする新規ヨウ素反応剤を用いる合成法の開発

土肥 寿文

## Development of Rare Metal-Free Synthetic Method Using New Iodine Reagents

Toshifumi DOHI

Ritsumeikan University, 1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan

(Received May 30, 2009)

Oxidation is synthetically important as functional group transformation as well as bond-forming method. Hypervalent iodine reagents such as phenyliodine (III) diacetate (PIDA) and phenyliodine (III) bis (trifluoroacetate) (PIFA) are one of the promising reagents for development of environmentally benign oxidations, due to their mild reactivity, low toxicity, safety, ready availability, and easy handling. Our recent challenge to this chemistry is to enhance the synthetic value of the reagents as useful alternative to highly toxic heavy metal oxidants and even rare transition metals, by pioneering a new method for enabling their efficient utilization and development of unique and new reactivities. During this course, we have succeeded in the development of new recyclable reagent **1** and its catalytic utilization, and design of a new chiral reagent **2** and its application to asymmetric oxidations. The summary of these important achievements in hypervalent iodine (III) chemistry is described herein.

**Key words**—hypervalent iodine; reagent design; recycle; catalyst; asymmetric oxidation; metal-free method

## 1. はじめに

現代の創薬合成研究では、くすりそのものを創ることだけでなく、その合成に際しては環境への影響や資源の有効利用などを十分に考慮し、できるだけ安全で環境にやさしい手法（反応や反応剤）を用いて行うことが必要である。

この点に関し、「酸化」は官能基変換や結合形成法として多くの医薬品やその関連物質の合成過程に含まれる重要な変換反応である一方、ほかの反応に比べて開発が大きく立ち遅れており、安全性、効率、廃棄物や毒性の低減、再資源化（リサイクル）といった面での問題を多く抱える反応である。化学的な手法として、古くは、鉛（IV）、水銀（II）、タリウム（III）、カドミウム（IV）などの重金属酸化剤が工業的にも頻繁に使用されたが、いずれも重篤な毒性を示すことから医薬品などの高純度を求められるファインケミカルの合成には適していない。そのため、これらの重金属酸化剤を用いる手法に代わ

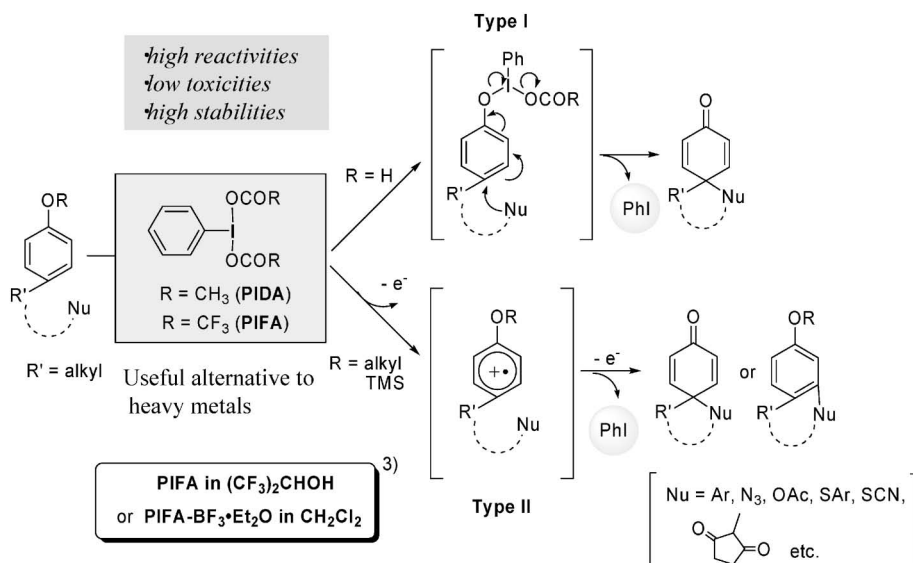
る、より優れた反応の設計や新しい酸化剤の開発に関する研究が今現在も行われている。特に近年では、比較的性質の類似した遷移金属元素の持つ未知の反応性の発見に魅力を感じ、酸化反応の分野においても、これらを利用した新しい反応の開発が活発に行われている。しかし、遷移金属は回収面での環境負荷への懸念と、「レアメタル」という側面での課題を持つ。

一方、筆者の所属する研究室では、このような問題が広く認識される以前の1980年代に、創薬研究への利用という面から毒性の低く取り扱いやすい3価のヨウ素反応剤を用いる合成研究に興味を抱き、これらを重金属酸化剤の代替として用いる反応の開発研究に着手した。これまでに、フェニルヨージンジアセタート (phenyliodine diacetate, PIDA)、フェニルヨージンビストリフルオロアセタート (phenyliodine bis (trifluoroacetate), PIFA)、ヨードシルベンゼン等の3価のヨウ素反応剤が重金属酸化剤や陽極酸化法と類似した多彩な反応性を示すことを明らかとし、クリニン、ガラントミンなどヒガンバナアルカロイド類やマカルバミンF、ディスコハブディン類などの興味深い生物活性を有する天然物

立命館大学 (〒525-8577 滋賀県草津市野路東 1-1-1)

e-mail: td1203@ph.ritsumeik.ac.jp

本総説は、平成21年度日本薬学会奨励賞受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. PIDA or PIAF-Mediated Oxidations of Phenols and Phenyl Ethers

の全合成を達成してきた。<sup>1,2)</sup>なかでも、PIDA や PIFA を用いるフェノールやフェニルエーテル類など芳香族化合物の酸化反応は特に有用で (Scheme 1),<sup>3)</sup> 広い一般性と高い官能基受容性を持つことから、これまで世界中で多くの天然物や複雑な構造を持つ化合物の合成へと利用されている。<sup>4)</sup> この間、1990 年代初頭より、有機合成の分野においても毒性、安全性、及び効率などを重んじるグリーンケミストリーが盛んに唱えられるようになり、いまや超原子価ヨウ素反応剤は環境にやさしい酸化剤として広く役立てられるようになった。<sup>5,6)</sup>

このような背景下、筆者は超原子価ヨウ素反応剤の合成的利用価値を飛躍的に高めることを目標に、新規なヨウ素反応剤や活性種を用いる新しい合成法の開発研究を展開した。回収・再利用が可能で劣化しない新規リサイクル型反応剤 **1** をまず開発し、<sup>7-13)</sup> その際の発見を端緒とし、ヨウ素反応剤の有効利用につながる「有機触媒」としての利用に成功した。<sup>14-17)</sup> また、これまで困難であった不斉酸化に挑戦し、新しいキラル反応剤 **2** を設計することで、ヨウ素反応剤を用いる高選択的な不斉酸化を初めて実現した。<sup>18)</sup> これらの研究を通じ、ヨウ素反応剤が重金属酸化剤のみならず、ひいてはレアメタルに代わる環境調和型の優れた反応剤となる可能性が大いに拓けてきた。

本稿では、ヨウ素反応剤をレアメタルの代替として用いる新規合成法の開発に向けて行った、新反応

剤 **1** 及び **2** の開発と触媒的利用について述べる。

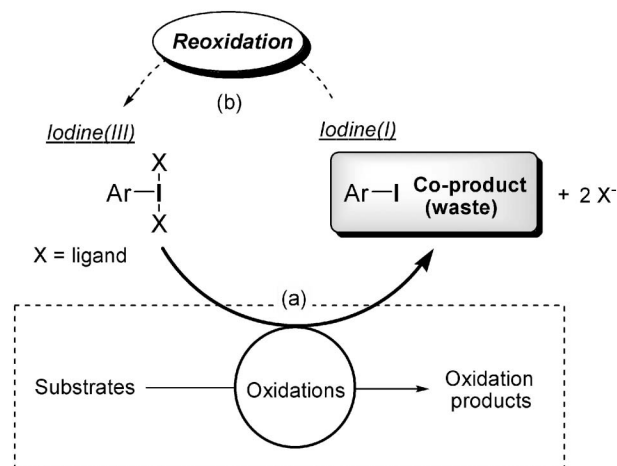
## 2. 超原子価ヨウ素反応剤のリサイクル及び触媒的利用法の開発

PIDA や PIFA などの 3 価のヨウ素反応剤はより安定な 1 価の状態へと戻ろうとする傾向が強く、基質を酸化した後に 1 価のヨードベンゼンとなる [Scheme 2(a)]. 近年では精密化学製品の合成に高純度が要求され、この多量に副生するヨードベンゼンの除去が実用化への問題となる。また、高価な有機ヨウ素化合物を等量用いることは工業的な利用には大きな制約がある。スケールの大きな合成に適した反応剤となるには、回収・再利用可能なりサイクル型反応剤の開発や、遷移金属化合物のように触媒量用いて反応を行う新しいプロセスの実現が不可欠である。

そこで、ヨウ素反応剤をリサイクル可能とし、廃棄物を少なくする酸化反応の実現に向けたアプローチが最近活発に行われている。<sup>13)</sup> 大河原らにより合成されたポリスチレンを担体とするポリ(ジアセトキシヨード)スチレン (PDAIS)<sup>19)</sup> は回収が容易で行える利便性があり、筆者がリサイクル型反応剤の開発研究を開始した当初は最もよく用いられていた。実際に筆者の所属する研究室でも、これらのポリマー反応剤を用いた環境調和型反応の開発研究を行っており、この際に、低溶解性や活性部位の立体障害のために従来の PIDA や PIFA などに比べて反応性が著しく低下すること、また数回の使用で劣

化すること等の問題点を確認していた。

そこで、筆者らはポリマー担持反応剤の問題点を解決できるリサイクル反応剤として、アダマンタンやメタンを核に持ち、反応するヨウ素部位を効果的に導入した **1** を設計した (Scheme 3).<sup>7,8)</sup> **1** はすべて安定な固体で、酸化に弱いベンジル水素を持たないため劣化に強く、有機溶媒 (ジクロロメタン、アセトニトリルやメタノール) によく溶解、様々な酸化反応において従来の PIDA や PIFA とほぼ同じ反応性を示す。回収については、反応終了後に副生する **1** 価のヨード体 **1'** が極性溶媒に対して難溶であるため、メタノールを加えると固体として沈殿し、ろ過で生成物と分離することでほぼ定量的に回



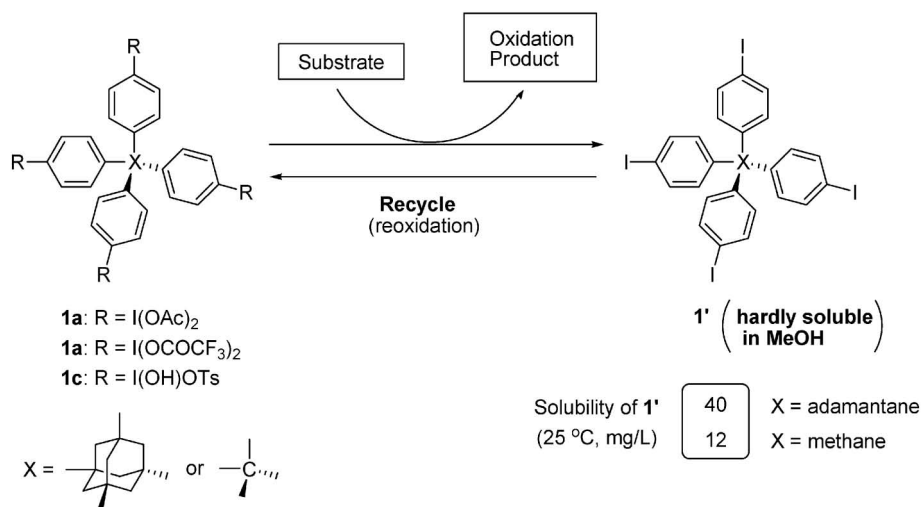
Scheme 2. General Reaction Scheme for the Oxidations Using Iodine (III)

収できる。これは、有機ヨウ素化合物がその原子価数によって大きく極性を変える性質をうまく利用したものである。

一方、優れたリサイクル型反応剤となるには、回収したヨード体 **1'** を収率良く、もとの反応剤 **1** へと変換できなければならない。筆者が当初最も苦労した点はこの反応剤の再生過程であり、アセタート体 **1a** への変換として PIDA を合成する際の常法である過酢酸、過ホウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸ナトリウムや酸化クロムなどの酸化剤を用いる方法を検討したが、**1a** は低収率でしか得られなかった。最終的に、再生にはメタクロロ過安息香酸 (*m*-chloroperbenzoic acid, *m*CPBA) が極めて効果的であることに気づき、酢酸/ジクロロメタン混合溶媒下に *m*CPBA を用いることで、**1a** のほぼ定量的な合成に成功した。この *m*CPBA を用いる 3 価のジアセタート体の新規合成法により、Scheme 3 に示したリサイクル法の鍵となる再生過程が確立された。

このような経緯で、筆者らは *m*CPBA が極めて優れたヨウ素の酸化剤になることを確信し、反応系中で超原子価ヨウ素活性種を効果的に再生することで触媒の利用へと展開できた。つまり、この反応と再生の一連の過程を 1 つのフラスコ内で行うと、反応剤の触媒的利用がかなうと考えた。

**2-1. リサイクル反応剤 **1** の再生法の応用—触媒的利用法の開発** 適切な再酸化条件を選択し、緩和な条件下、副生したヨードベンゼンを反応系中で速やかにもとへと再生できれば、ヨウ素反応剤は触



Scheme 3. Recycle Diagram for New Hypervalent Iodine (III) Reagents **1**

媒量で済む [Scheme 2(b)].<sup>20)</sup> 既に、電解酸化では触媒量の3価の反応剤を用いたフッ素化反応が1994年に報告されているが、<sup>21)</sup> ヨードベンゼン類の酸化電位は比較的高く多くの化合物は電解条件では副反応を起こすために、一般性のある方法とはならず、その後ヨウ素反応剤を触媒とする合成反応は報告されなかった。

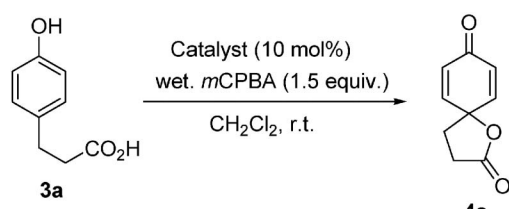
筆者らは、先のリサイクル型反応剤 **1** の合成の際に見出した *m*CPBA を用いる方法が効果的な再生条件として働き、ヨウ素反応剤の触媒的利用が可能となり、有機合成的に重要なその他の結合形成反応へ展開できると考えた。

そこで、筆者らの研究室で以前に見出したフェノール **3a** の酸化反応を、触媒量の PIDA と再酸化剤として *m*CPBA を用いて行ったところ反応はほとんど進行しなかったが、代わりに PIFA を用いて行くと中程度の収率ながら触媒反応が進行することがわかった (Table 1, Entries 1 and 2). この系にトリフルオロ酢酸を加えるとさらに効果的であり、1価のヨードベンゼンも同様に触媒として用いることができた (Entry 3). 当然ながらヨードベンゼンなしでは反応は進行しない. 本反応では触媒の芳香環の置換基効果が顕著にみられ、4-ヨードトルエン (4-Tol-I) などのパラ位置換体はヨードベンゼンに比べて失活が起こりにくく、より高い触媒回転数を与えた (Entries 3–6). 電子求引基では反応が顕著に遅くなることから、3価のヨウ素活性種の生成が恐らく律速段階である. 以上のことから、トリフル

オロ酢酸を溶媒量用いると 1 mol% の触媒量でも高収率で反応が進行し、最高で 71 回の触媒回転数が得られた (Entry 7).

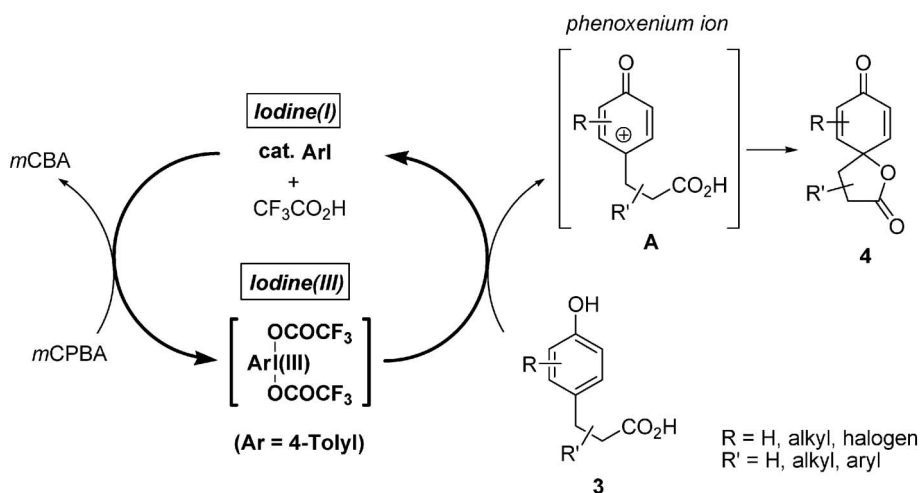
反応で主となる触媒活性種 4-Tol-I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> は、4-ヨードトルエンとトリフルオロ酢酸から系中で効果的に発生する (Scheme 4). この PIFA 型の活性種は **3a** のフェノール酸素と反応し、高反応性の求電子種であるフェノキシニウムイオン **A** を速やかに与えることができるため、<sup>3)</sup> 酸化反応が高い収率で進行する. 副生した 4-ヨードトルエンが再度反

Table 1. Survey of the Catalytic Conditions for Spirocyclization of Phenol **3a**



Entry	Catalyst	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	PhI(OAc) <sub>2</sub> (PIDA)	—	4	15
2	PhI(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (PIFA)	—	3	56
3	PhI	+ <sup>b</sup>	2	60
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -I	+ <sup>b</sup>	2	21
5	2,4-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -I	+ <sup>b</sup>	17	60
6 <sup>c</sup>	4-Tol-I	+ <sup>b</sup>	2	72
7 <sup>d</sup>	4-Tol-I	+ <sup>e</sup>	2	71

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> 1 equiv. <sup>c</sup> Catalyst loading: 5 mol%. <sup>d</sup> Catalyst: 1 mol%. <sup>e</sup> 50 equiv.



Scheme 4. Catalytic Cycle for Spirocyclization of Phenols **3**  
*m*CBA = *meta*-chlorobenzoic acid.

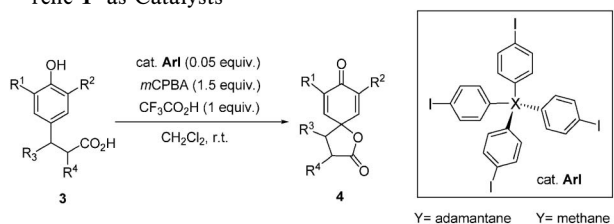
応に使われることで触媒的な反応となる。

最適条件下、種々のフェノール類に対して触媒的スピロ環化反応を行った (Table 2)。5 mol% の 4-ヨードトルエン、1.5 当量の市販の含水 *m*CPBA、1 当量のトリフルオロ酢酸を用いて室温下で反応させたところ、いずれの場合も反応は速やかに進行した。興味深いことに、これらの場合では PIFA を用いる量論反応と同程度若しくはそれを上回る収率でスピロ環化体 **4** が生成する。このように、筆者らの見出した触媒系は一般性のある方法で、効果的な触媒的スピロラクトン形成反応となった。<sup>14)</sup>

リサイクル型のヨウ素化合物 **1'** を触媒として用いることで、本法はさらに有用な反応となる。高い反応性と耐久性を兼ね備えたアダマンタンやメタンを核に持つ反応剤 **1** は当初の想定通り触媒反応に最適で、ヨード体 **1'** を 5 mol% 用いて反応を行うと先と同等の収率が得られ、触媒の回収についても Scheme 3 の方法で行うことができた (Table 2)。触媒 **1'** は劣化せず再度用いることができる環境調和型の反応に即した有用な「リサイクル型有機触媒」である。<sup>22)</sup>

**2-2. ヨードアレーン類を有機触媒として用いる種々のフェノール類の酸化反応** フェノール類の酸化は合成化学的だけでなく、生合成機構としても極めて重要な反応であり、得られるキノン及びキノール類、シクロヘキサジエノン類は生物活性天然

Table 2. Reactions Using 4-Iodotoluene or Recyclable Iodoarene **1'** as Catalysts



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%) <sup>*</sup>	Yield (%)	Yield (%)
H	H	H	H	71	71 (3 h)	67 <sup>a</sup> (8 h)
Br	H	H	H	77	86 (4 h)	70 <sup>b</sup> (6 h)
Me	H	H	H	66	78 (3 h)	76 <sup>a</sup> (12 h)
H	H	Me	H	76	74 (3.5 h)	72 <sup>a</sup> (7.5 h)
H	H	H	Me	73	52 (5 h)	87 <sup>b</sup> (9 h)
Br	Br	Me	H	91	93 (6 h)	92 <sup>b</sup> (6 h)
Me	Br	Me	H	80	85 (2 h)	72 <sup>b</sup> (5 h)

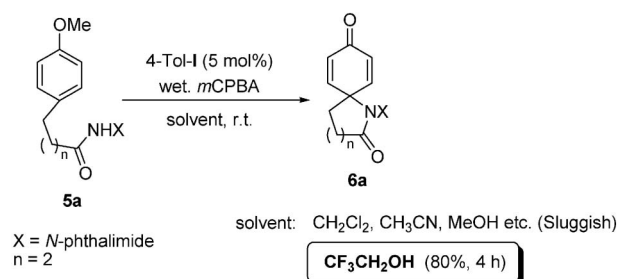
<sup>\*</sup> ArI: 4-iodotoluene, 2 h. <sup>a</sup> 2 eq. of CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H was used. <sup>b</sup> 10 eq. of CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H was used.

物の母核や有用な前駆体として利用できる。筆者らの研究室では、上記の芳香環の活性化とは別に、フェノール側鎖の活性化によるスピロ閉環反応も同様に見出し、これをディスコハブディン類の全合成に利用している。<sup>1)</sup>

近年、これに類似の反応として、窒素上にメトキシ基やフタルイミド基を持つ側鎖アミドの活性化を鍵とするフェノール類のスピロ閉環反応が報告されており、TAN1251A, FR901483, (–)-dysebetaine 等の全合成に応用されている。<sup>23,24)</sup> 本反応は通常、過剰量の反応剤を必要とするため、より実用的な反応の開発が望まれていた。そこで、先に見出した C–O 結合形成反応をフェノール誘導体 **5** の触媒的な環化反応へ応用することを計画した (Scheme 5)。

まず、先に最適化した触媒条件下で検討したところ、反応は進行するが満足のいく収率とはならなかった。本反応では酸や塩基を添加すると副反応が起こり、収率が低下することがわかったためトリフルオロ酢酸を加えずに反応を行ったが、この際には不溶性で反応性の低いオリゴマー状のヨードソアレーン [ArIO]<sub>n</sub> が生成してしまい、<sup>25)</sup> 低収率であった。そこで新たな触媒系を構築する必要があると考え溶媒効果を詳細に検討したところ、高極性で求核性の低い 2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE)<sup>26,27)</sup> が高活性な 3 価のヨウ素種を生成するため、<sup>28,29)</sup> 望みの **6a** への環化反応が首尾よく進行することを見出した。フルオロアルコールは触媒反応の可能性をさらに広げる有用な添加剤となり、このように溶媒として用いるとトリフルオロ酢酸なしでも触媒反応が速やかに進行する。

この溶媒のメリットは大きく、1) 3 価の活性種の生成を促進する、2) 酸として働き、超原子価ヨウ素種を活性化する、3) より中性に近い緩やかな条



Scheme 5. Unique Solvent Effect

件となる, 4) さらに1)の効果から様々な再酸化剤が使用できる (2-3 で後述する), ことを既に確認している. 実際に触媒の再生速度を比較したものが Chart 1 で, TFE はトリフルオロ酢酸の代替となり触媒は速やかに3価の活性種へと再生される. 3価ヨウ素の生成は, 触媒活性種を *p*-トルエンスルホン酸で捕捉し, 単離することで確認した. なお, リサイクル型触媒である **1'** は本系でも有効である.

TFE は, 酸に不安定な化合物を用いる場合や酸性条件下での副反応を抑える際に有用である. C-N 結合形成を伴うフェノール誘導体 **5** のスピロ環化はこれらの利点が活かされた好例であり, 様々な官能基を持つ4から6員環のスピロラクタム類 **6** の合成に応用できる (Scheme 6). 高ジアステレオ選択的に反応が進行し, 酸に不安定である N,O-アセタール型の生成物も高収率で得られる. このように,

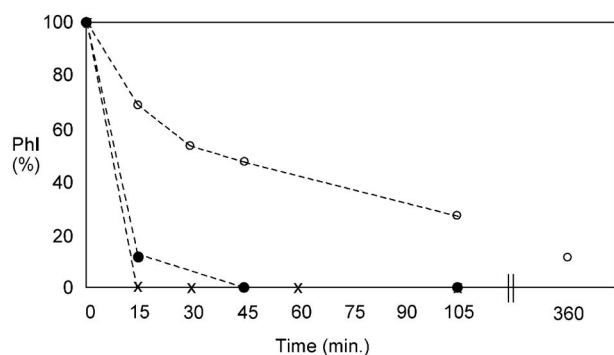
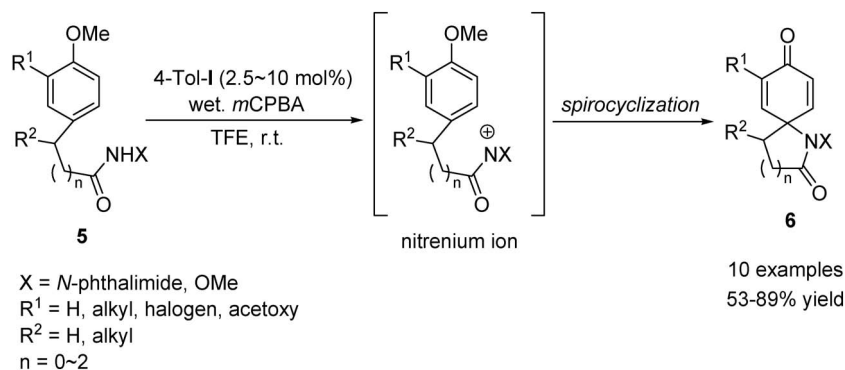


Chart 1. Comparison of the Reoxidation Rates of PhI in Several Solvents

[PhI (0.07 M), wet *m*CPBA (1.5 equiv.), 25°C]. (O): in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PhI = 68% (15 min.), 55% (30 min.), 44% (45 min.), 26% (105 min.), 12% (360 min.); (●): in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> with 1 equiv. of trifluoroacetic acid, PhI = 12% (15 min.), 0% (45 and 105 min.); (X): in CF<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>OD, PhI = 1% (15 min.), 0% (30, 60, and 105 min.).



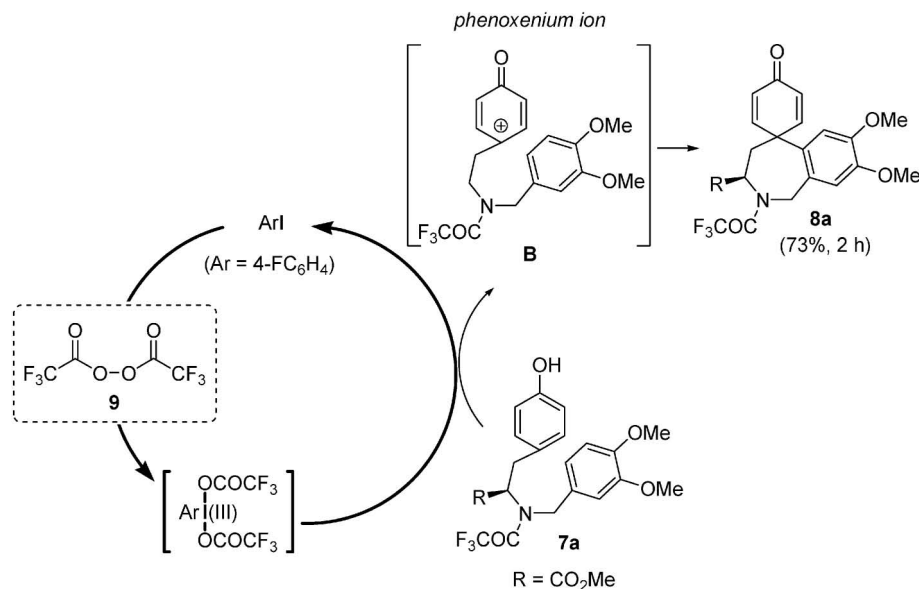
Scheme 6. Catalytic C-N Bond Forming Reaction Leading to Spirolactams **6**

TFE を溶媒として活用する本系は広範な基質に適用できる有用な触媒条件である. 本反応において, TFE は高反応性の3価の触媒活性種の生成に寄与し, またそのカチオン安定化能を活かし, 生成物 **6** への中間体であるニトレンウムイオンの生成を促進させる.

筆者ら<sup>14)</sup> や落合ら<sup>30)</sup> による2005年の触媒反応の報告を皮切りに, 今では代表的な反応が有機ヨウ素を触媒として用い行えるようになったが, 結合形成法としてはいずれもC-O結合形成に限られていた. 本スピロラクタム形成は, 有機ヨウ素を触媒とする初めてかつ唯一の効果的なC-N結合形成反応である.<sup>15)</sup>

**2-3. ヒガンバナアルカロイド類の触媒合成への応用** 本触媒的利用法は現在, 安価で環境に優しい過酸化水素や過酢酸を用いた反応へと改良され, 生物活性天然物の有用前駆体の大量合成にも応用している.<sup>16,17)</sup>

具体例として, ヒガンバナアルカロイド類鍵中間体の合成プロセスへの応用について述べる. フェノール **7a** の変換がその一例であり, マリチジン合成の前駆体となるスピロ環化体 **8a** の大量合成ができる (Scheme 7). 副反応を起こさないためには低温下で反応を進行させることが重要で, 室温付近での使用が求められる *m*CPBA は再酸化剤としてここではあまり効果的でない. TFE 中では3価の活性種の生成が促進され様々な再酸化剤が使用できることから, 再酸化条件として過酸化水素 (取り扱い易さと安全性の面を考慮し, 尿素付加体を使用した) とトリフルオロ酢酸無水物 (TFAA) の組合せを用いるとより優れた結果が得られた. 低温下での



Scheme 7. Catalytic Cycle for the Synthesis of a Key Intermediate of (+)-Maritidine

溶媒への溶解性の点から、触媒としては4-フルオロヨードベンゼンの使用が効果的である。

本反応の反応機構は以下のとおりである。まず、過酸化水素とTFAAが反応してトリフルオロ過酢酸が生じた後、もう1分子のTFAAが反応することにより、エネルギー的により安定な過氧化物**9**となる。<sup>31)</sup>これが再酸化剤として働き、ヨードアレンからPIFA型の3価のヨウ素活性種が発生し、基質**7a**のフェノール酸素と反応する。TFEはカチオン種を安定化させる働きがあるため、<sup>3)</sup>続いてスピロジエノン体**8a**への中間体となるカチオン種**B**が生じ、同時に1価のヨードアレンが再生し触媒サイクルが完結すると考えられる。低温下で反応を行うのは、室温下で起こるカチオン種**B**の副反応を抑制し、目的の反応を選択的に進めるためである。そのため、触媒活性種はScheme 3と同じであるが、過酸化水素とトリフルオロ酢酸無水物を再酸化剤として用い、 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下で反応を行う必要がある。

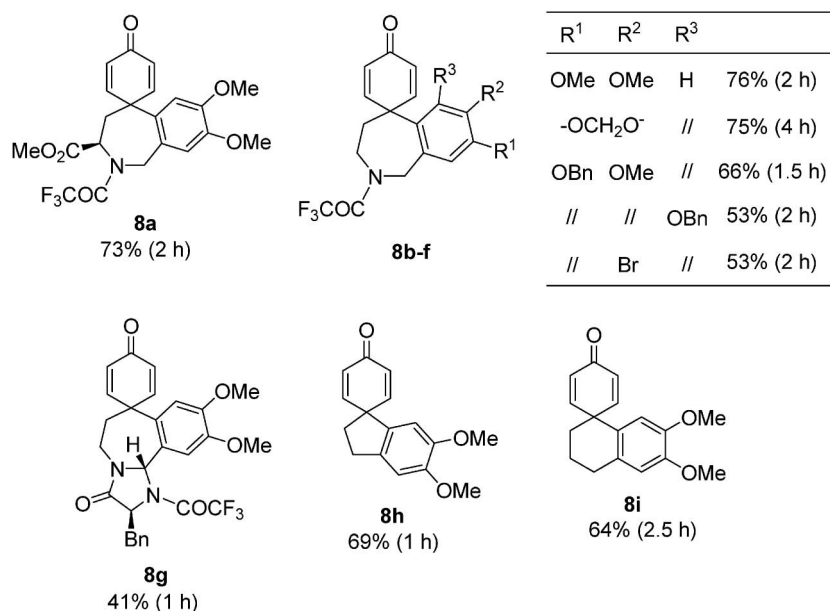
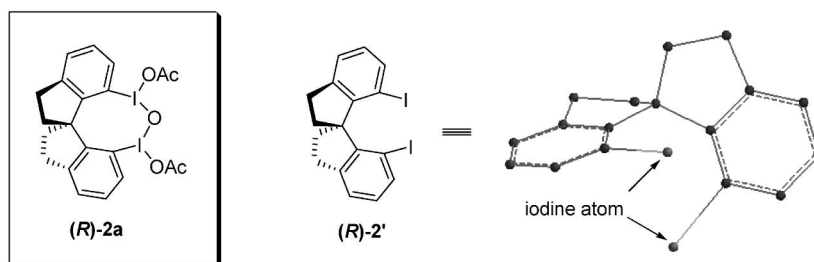
Figure 1では、筆者の研究室で全合成を達成したアルツハイマー病治療薬であるガラントミン型やクリニン型のヒガンバナアルカロイド類の鍵合成中間体となる化合物<sup>2)</sup>を中心に、本法を適用した。本結果で、高度に官能基化された複雑な骨格を有する基質においても目的の**8g**が主生成物として得られたことは特筆すべき点である。アルキル側鎖を有する

化合物**8h**や**8i**においても5及び6員環スピロ化合物が得られ、一般性と高い官能基受容性を兼ね備えた触媒のC-C結合形成法であることが実証された。<sup>16)</sup>

このように、超原子価ヨウ素反応剤の効果的な再生法の発展から「有機触媒」としての使用が可能となり、今後は量論反応にない特徴及び選択性を引き出すための新規触媒のデザインが特に重要となってくる。次節からは、本点に関連して筆者らが行ったキラル反応剤**2**の設計とフェノール類の不斉酸化への応用について述べる。

### 3. 新規キラル反応剤の設計とフェノール類の不斉酸化への応用

不斉中心の構築は精密有機合成における主テーマであるが、ヨウ素反応剤を用いた不斉反応の実現は難しく、今なお挑戦的な課題である。実際にこれまで様々なキラル反応剤がデザインされ不斉酸化が検討されているが、高いエナンチオ選択性が得られた例は一つもない。1986年、今本らにより3価のヨウ素反応剤と光学活性な酒石酸を組み合わせたスルフィドの不斉酸化が最初に報告され、<sup>32)</sup>続いて光学活性なカルボン酸類、スルホン酸類、アルコール類やエーテル類等のキラルなりガンドを用いる検討が行われたが、<sup>33,34)</sup>不斉収率はいずれも中程度であった。また筆者らの研究室でもヨウ素反応剤と光学活性なアンモニウム塩の組み合わせによるスルフィ

Fig. 1. Spirocyclic Products **8** via the Catalytic C-C Bond Forming ProcessFig. 2. Spirobiindane Compound **2a** and Its Iodoarene Precursor **2'**

ドの不斉酸化を行い、最高で 72% の不斉収率を得たが、<sup>35)</sup> これは水中でのキラルな逆相ミセル反応場を利用した特殊な条件下でのものである。研究の初期にはこのようなキラルなリガンドを有する反応剤が精力的に試されたが、リガンドは反応が進むにつれてヨウ素原子から解離していくため、生成物の不斉誘起には向いていない。

そこでまだ例は少ないが、近年では骨格自身にキラリティーを有する反応剤が開発されている。<sup>36-39)</sup> しかし、概して反応における不斉収率は低いか中程度に留まり、満足のいく結果はいまだ得られていない。長年、筆者らの研究室でも何度か新しい考えで挑戦したが、キラルなヨウ素反応剤により立体制御をうまくコントロールできた例はなく、高エナンチオ選択的な不斉反応の実現は困難であった。

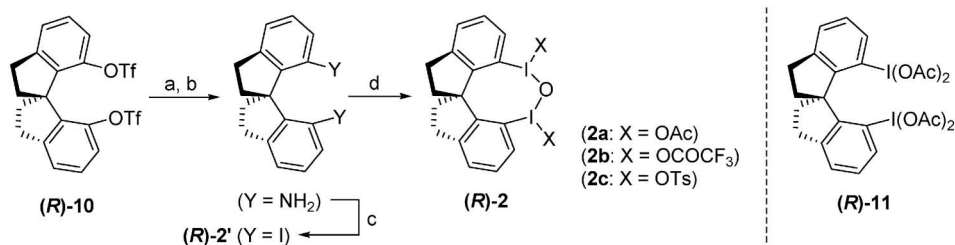
このような背景下、筆者らはヨウ素反応剤を用い

た高エナンチオ選択的な不斉反応の実現を目的とし、新規キラル反応剤の設計と合成に着手した。数々のキラル反応剤を合成した中で、スピロビインダン骨格を有する反応剤 **2** が有望であることを今回見出した。

**3-1. 新規キラル反応剤 **2** の合成** 反応剤 **2** 及び **2'** は骨格自身にキラリティーを有し、スピロ炭素に最も近い位置にヨウ素を導入することで、反応部位であるヨウ素原子の片面が他方のインダン環により効果的に遮蔽されている (Fig. 2)。また剛直な骨格であり、反応の進行を通してヨウ素まわりのキラリティーが保たれる点がこれまでに報告された反応剤とは大きな異なる特徴で、概念的に新しいものとなる。

合成については、ジベンジリデンアセトン誘導体から容易に合成できる文献既知の光学活性なトリフ





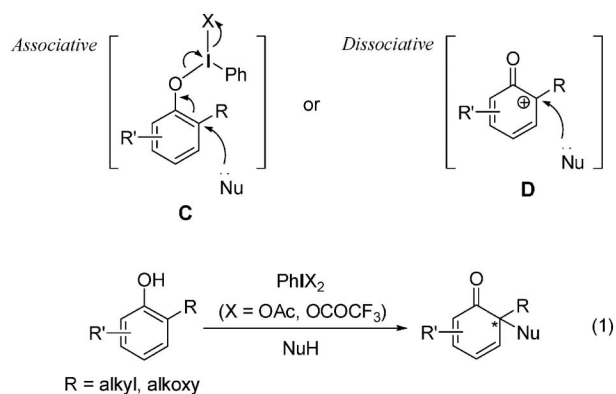
#### Reagents and Conditions

- (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, BnNH<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluene, 100 °C, 2 h;  
 (b) Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub> (1 atm), AcOEt/MeOH, 40 °C, 16 h, 80% (2 steps from triflate (R)-10).  
 (c) NaNO<sub>2</sub>, TFA, 0 °C, 30 min., then KI, r.t. to 40 °C, 5 h, 52%.  
 (d) Selectfluor<sup>TM</sup>, AcOH/CH<sub>3</sub>CN, r.t., 12 h, 90% (for 2a).  
 Selectfluor<sup>TM</sup>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/CH<sub>3</sub>CN, r.t., overnight, 59% (for 2b).  
 mCPBA, TsOH · H<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, r.t., 3 h, 90% (for 2c).

Scheme 8. Preparation of New Chiral Iodine (III) Reagents 2

ラート **10**<sup>40,41</sup> から数工程を経て行った (Scheme 8). まず (R)-**10** を Buchwald-Hartwig 反応でアミノ化した後、ベンジル基を還元除去しジアミン体とした。続く Sandmeyer 型反応によるヨウ素原子の導入は、反応温度を昇温するとますますの収率で進行した。3 価のヨウ素反応剤 (R)-**2a** への変換は、mCPBA を用いる条件では非架橋型の (R)-**11** との混合物となり分離が困難であったが、Selectfluor<sup>TM</sup> を用いることにより単一生成物として得られた。こうしてグラムスケールでの **2a** の合成ルートが確立した。なお、新規キラルヨウ素反応剤 **2a** の対称かつ特異な架橋型の構造は MS, NMR, IR スペクトルデータなどで確認している。**2a** は安定な固体であり、誘導体の合成も問題なく行え、より反応性の優れたトリフルオロアセトキシ基を有する (R)-**2b** や、トシロキシ化反応剤 (R)-**2c** への変換を行うことができた。

**3-2. フェノール類の不斉酸化への応用** 3 価のヨウ素反応剤を用いるフェノール類の酸化反応は効果的かつ速やかに起こり、多くの天然物合成に応用された有用な反応である (Scheme 9, Eq. 1).<sup>4)</sup> その機構は、まずヨウ素反応剤がフェノール酸素とリガンド交換し、中間体 **C** が形成される。続いて、**C** に対して求核種が攻撃する協奏的な機構で反応が進行するか、**C** からヨードベンゼンが脱離したカチオン中間体 **D** に求核種が攻撃する段階的な機構を経るかのいずれかで起こると考えられる。この 2 つの異なる機構の制御はヨウ素反応剤を用いるフェノール類の不斉酸化の実現に不可欠であるが、詳細な研

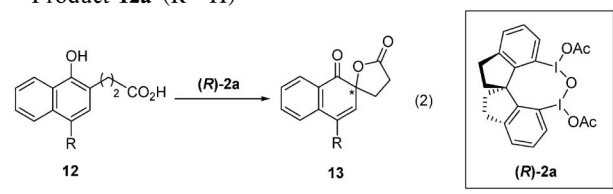


Scheme 9. Reaction Mechanisms for Iodine (III)-Mediated Oxidations of Phenols

究はこれまでなされていない。協奏的なメカニズムを経由する条件をうまく選び、適切なキラルなヨウ素反応剤を用いれば、不斉酸化へ展開できる。

筆者らは新しく合成したキラル反応剤 **2** を用い、溶媒や添加剤などの反応条件をうまく選択すれば、協奏的な機構によるフェノール類の不斉酸化が実現できると考えた。そこで、フェノールのオルト位にカルボン酸を求核種として有するナフトール **12a** をモデルに選択し、分子内不斉スピロ閉環反応を検討した (Eq. 2)。このようなスピロラクトン構造を持つ生成物は興味深い生物活性を示す天然物<sup>42-44</sup>の骨格にみられるため、有機合成的に有用な反応になり得る。

Table 3 に示す  $E_T$  値<sup>45,46</sup> は溶媒の極性を相対的に表す数値であり、この値が大きいほどより高極性である。(R)-**2a** を用い溶媒について検討したとこ

Table 3. Correlation of Solvent Polarity and Ee of the Product **12a** (R=H)<sup>a</sup>


Entry	Solvent	$E_T(30)^b$ [kcal/mol]	Ee (%)	Time	Yield (%)
1	CCl <sub>4</sub>	32.5	70	2 h	47
2	CHCl <sub>3</sub>	39.1	72	2 h	64
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	41.1	59	2 h	65
4	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	41.9	60	2 h	69
5	CH <sub>3</sub> CN	46.0	20	2 h	50
6	CH <sub>3</sub> CN/AcOH (10/1)	46.5	16	2 h	77
7	HFIP	69.3	0	30 min	87

<sup>a</sup> The reactions were performed with 0.55 equiv. (110 mol% of the iodine atom) of (*R*)-**2a**. <sup>b</sup> Reported values in refs. 46.

ろ、本反応では興味深い顕著な溶媒効果がみられた (Table 3). 反応のエナンチオ選択性は用いる溶媒の極性と強い相関を示し、非極性溶媒中では高いエナンチオ選択性が得られるのに対し、極性溶媒中ではほとんど選択性は得られなかった. すなわち、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンといった非極性溶媒中ではその  $E_T$  値に順じて Ee が上下し (Entries 1–4), 極性溶媒中では良い選択性がみられず (Entries 5 and 6), 特に高極性な 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) 中では完全なラセミ体の生成物が得られた (Entry 7). この傾向は、非極性溶媒中では **C** を経る協奏的な機構で反応が進行するのに対し、極性溶媒中では反応剤のもはや関与しないカチオン中間体 **D** が安定化され段階的な機構で進むという説明とうまく合致している. しかし、このような仮説はこれまで実験的に証明されておらず、基質の置換基効果についてさらに調べた.

Equation 2 の反応で溶媒をクロロホルムとし、基質 **12** の芳香環の置換基効果をみた (Table 4). **12a** の反応を  $-50^\circ\text{C}$  で行くと、得られる **13a** の不斉収率は 78% にまで向上した (Entry 1). その他にエチル基、シクロヘキシル基、ベンジル基では高いエナンチオ選択性が得られるのに対し (Entries 2–4), 電子供与性が大きく (Hammett の置換基定数:  $\sigma = -0.27$ ) カチオンを効果的に安定化できるメト

Table 4. Effect of the Substituent of Naphthols **12** in Ee Values (Eq. 2)<sup>a</sup>

Entry	R	Product	Ee (%)	Yield (%)
1	H ( <b>12a</b> )	(+)- <b>13a</b>	78	66
2	Et ( <b>12b</b> )	(+)- <b>13b</b>	81	83
3	<i>c</i> -Hex ( <b>12c</b> )	(+)- <b>13c</b>	81	80
4	Bn ( <b>12d</b> )	(+)- <b>13d</b>	86	86
5	OMe ( <b>12e</b> )	(±)- <b>13e</b>	0	30

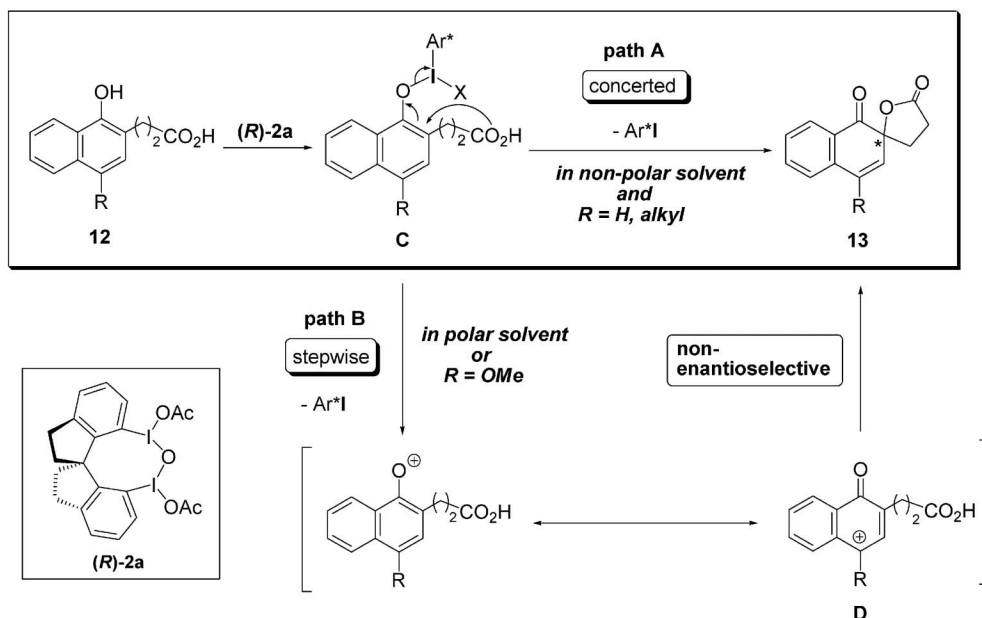
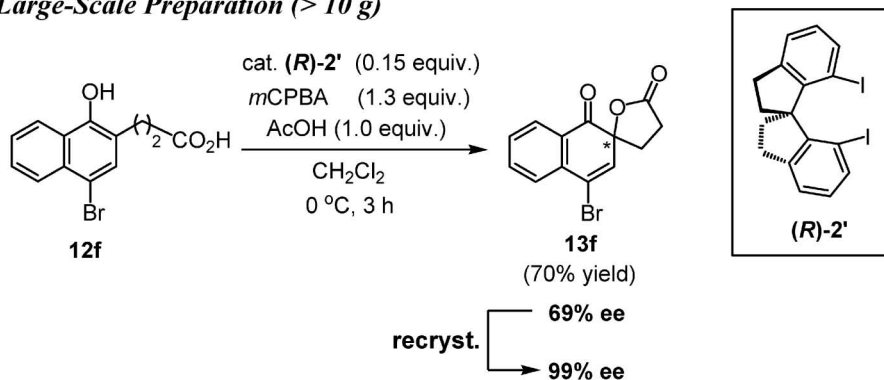
<sup>a</sup> Reactions were performed with 0.55 equiv. of (*R*)-**2a** in chloroform at  $-50^\circ\text{C}$  for 2 h.

キシ基では予想通り選択性がみられなかった (Entry 5). この結果から、本不斉反応においてはフェノール環上の電子密度が特に重要となることがわかる.

Table 3 と 4 の結果を総括して反応機構を示したものが Scheme 10 になる. まずヨウ素反応剤 **2a** が基質 **12** のフェノール酸素と反応して中間体 **C** となる. 非極性溶媒中で電子供与性基を持たないフェノール類では期待する協奏反応が進行し、エナンチオ選択的にスピロ炭素が構築される (path A). 一方で、極性溶媒中やカチオンを安定化するメトキシ基を有するフェノール **12e** では、カチオン性中間体 **D** が安定化されるため反応は段階的に進行し、その結果エナンチオ選択性は得られない (path B). このように本不斉反応の実現により、フェノール類の酸化反応における協奏的な反応機構の存在を明らかとすることができた.<sup>18)</sup>

なお、本反応を既存のキラルヨウ素 (III) 反応剤を用いて行ったところ、いずれも不斉収率はわずか数%程度であった. このように、キラル反応剤 **2** のスピロ炭素を有する剛直な骨格がヨウ素原子の近傍の不斉環境の構築に効果的で、優れた立体選択性を発現する大きな要因となる.

一方、合成に工程数を要するキラル反応剤 **2** がより実用的となるには、触媒的な利用が不可欠である. そこで、筆者らが開発した *m*CPBA を用いる触媒的利用法を本系に応用し、前駆体であるヨードアレーン **2'** を「有機触媒」として用いる不斉酸化へと展開した. 10 g スケールの合成で、官能基変換容易なブロモ基を持つナフトール **12f** の反応を触媒量の **2'** と *m*CPBA を用いて行くと、まずまずよい結果が得られた (Scheme 11). これは有機触媒を用いたフェノール類の不斉酸化の初めての例であ

Scheme 10. Plausible Reaction Mechanism for the Asymmetric Oxidation of Naphthols **12** with Chiral Reagent **2a****Large-Scale Preparation (> 10 g)**\* Recovered yield of iodoarene **(R)-2'** : 90%Scheme 11. Catalytic Asymmetric Oxidation Using a New Chiral Iodoarene **2'**

る。生成物 **13f** は一度の再結晶で光学純粋体となり、グラムスケールで得ることができる。また、用いた **2'** は通常のカラム分離で 90% 以上が回収できた。ここまでの研究を通じ、ヨウ素反応剤の触媒的利用法を開発し、付加価値の高い反応剤を設計して用いるという当初の目標にようやく辿り着くことができた。

**4. おわりに**

筆者らはヨウ素反応剤のリサイクル及び触媒的利用法を開発し、有機触媒を用いた初めての汎用性のあるフェノール類の酸化反応を達成した。ヨウ素反応剤の効果的な再生法の発展により多くの触媒反応

が今では可能となり、これらは新しい有機触媒として認知されるようになった。<sup>47)</sup> 今後は触媒回転数、コスト、原子効率などの二次的な要素に対する改良に加えて、様々な特徴を持つ新規触媒の開発が進展し、ヨウ素反応剤を用いた合成法における新領域の開拓にますます拍車がかかるに違いない。

ヨウ素反応剤を用いる不斉酸化はこれまで困難であったが、今回合成した新規キラル反応剤 **2** はフェノール類の高エナンチオ選択的な分子内不斉オルト位スピロ環化を可能とした。スピロラクトン構造を有する天然物には興味深い生物活性を示すものが多く、現在はこれらの成果を応用し、**2,3** の有用な生

物活性を有する天然物の合成を鋭意検討中である。本結果はヨウ素反応剤を用いる酸化反応で優れた不斉収率を達成した初めての例で、本系がモデルとなり、今後はより高立体選択的な反応が行えるキラル反応剤の理論的な設計が進展すると期待する。

本稿では反応剤の設計と有効利用を基盤とする成果のみを紹介したが、ヨウ素反応剤自身の秘める未知の反応性を開拓することもその利用価値を高める上で重要である。誌面の都合上紹介できなかったが、レアメタルを用いる手法に代替する環境調和型の新規合成法として有望な、C-H結合の直接的官能基化法の開発に筆者らは精力的に取り組んでおり、3価のヨウ素反応剤より生じる未知の活性種を利用した新規な基盤反応をいくつか開発した。<sup>48-56</sup>日本は資源に乏しい国であるが、ヨウ素は世界の全生産の約40%を占める自給自足が可能な数少ない元素であり、また多くは毒性が低いため、これを有効利用する新しい合成法の確立はメリットが大きい。筆者らの成果が安全で目的の反応だけを高選択的に行う理想的な酸化反応の実現に貢献し、近い将来に実用の場へと応用されることを願いたい。

**謝辞** 本研究の大部分は大阪大学薬学研究科分子合成化学分野で行われたものであり、終始ご指導御鞭撻を賜りました北 泰行大阪大学名誉教授（現立命館大学教授）に厚く御礼申し上げます。本研究を遂行するに当たりご助言を頂いた當麻博文博士、及び実験を行った共同研究者の学生の方々に感謝いたします。また、本研究の礎となる実験を行った多くの諸先輩方に深謝いたします。なお、本研究は文部科学省科学研究費（基盤S及びA、若手B）、及び産業技術研究助成事業（NEDO）、化学技術振興機構（JCII）のご支援により行われたものです。

## REFERENCES

- 1) Kita Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 1011-1035 (2002).
- 2) Arisawa M., Tohma H., Kita Y., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 1061-1073 (2000).
- 3) Kita Y., Takada T., Tohma H., *Pure Appl. Chem.*, **68**, 627-630 (1996).
- 4) Tohma H., Kita Y., *Top. Curr. Chem.*, **224**, 209-248 (2003).
- 5) "Hypervalent Iodine Chemistry," ed. by Wirth T., Springer-Verlag, Berlin, 2003.
- 6) Zhdankin V. V., Stang P. J., *Chem. Rev.*, **108**, 5299-5358 (2008).
- 7) Tohma H., Maruyama A., Maeda A., Maegawa T., Dohi T., Shiro M., Morita T., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 3595-3598 (2004).
- 8) Dohi T., Maruyama A., Yoshimura M., Morimoto K., Tohma H., Shiro M., Kita Y., *Chem. Commun.*, 2205-2207 (2005).
- 9) Dohi T., Morimoto K., Takenaga N., Maruyama A., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1608-1610 (2006).
- 10) Dohi T., Morimoto K., Takenaga N., Goto A., Maruyama A., Kiyono Y., Tohma H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **72**, 109-116 (2007).
- 11) Takenaga N., Goto A., Yoshimura M., Fujioka H., Dohi T., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3227-3229 (2009).
- 12) Dohi T., Morimoto K., Ogawa C., Fujioka H., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 710-713 (2009).
- 13) Dohi T., *Yakugaku Zasshi*, **126**, 757-766 (2006).
- 14) Dohi T., Maruyama A., Yoshimura M., Morimoto K., Tohma H., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 6193-6196 (2005).
- 15) Dohi T., Maruyama A., Minamitsuji Y., Takenaga N., Kita Y., *Chem. Commun.*, 1224-1226 (2007).
- 16) Dohi T., Minamitsuji Y., Maruyama A., Hirose S., Kita Y., *Org. Lett.*, **10**, 3559-3562 (2008).
- 17) Minamitsuji Y., Kato D., Fujioka H., Dohi T., Kita Y., *Aust. J. Chem.*, **62**, 648-652 (2009).
- 18) Dohi T., Maruyama A., Takenaga N., Senami K., Minamitsuji Y., Fujioka H., Caemmerer S. B., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 3787-3790 (2008).
- 19) Okawara M., Mizuta K., *Kogyo Kagaku Zasshi*, **63**, 232-235 (1961).
- 20) Dohi T., Kita Y., *Kagaku*, **61**, 68-69 (2006).
- 21) Fuchigami T., Fujita T., *J. Org. Chem.*, **59**, 7190-7192 (1994).
- 22) Crow J. M., *Chem. Sci.*, **4**, C10 (2007).
- 23) Miyazawa E., Sakamoto T., Kikugawa T., *J. Org. Chem.*, **68**, 5429-5432 (2003).
- 24) Ciufolini M. A., Braun N. A., Canesi S.,

- Ousmer M., Chang J., Chai D., *Synthesis*, 3759–3772 (2007).
- 25) Moss R. A., Bracken K., Emge T. J., *J. Org. Chem.*, **60**, 7739–7746 (1995).
- 26) Ebersson L., Hartshorn M. P., Persson O., Radner F., *Chem. Commun.*, 2105–2112 (1996).
- 27) Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., Crousse B., *Synlett*, 18–29 (2004).
- 28) Tamura Y., Yakura T., Haruta J., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **52**, 3927–3930 (1987).
- 29) Kita Y., Tohma H., Inagaki M., Hatanaka K., Yakura T., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2175–2180 (1992).
- 30) Ochiai M., Takeuchi Y., Katayama T., Sueda T., Miyamoto K., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12244–12245 (2005).
- 31) Krasutsky P. A., Kolomitsyn I. V., Carlson R. M., *Org. Lett.*, **3**, 2997–2999 (2001).
- 32) Imamoto T., Koto H., *Chem. Lett.*, **15**, 967–968 (1986).
- 33) Hatzigrigoriou E., Varvoglis A., Bakola-Christianopoulou M., *J. Org. Chem.*, **55**, 315–318 (1990).
- 34) Ray, D. G., Koser G. F., *Tetrahedron. Lett.*, **37**, 6453–6456 (1996). and references cited therein.
- 35) Tohma H., Takizawa S., Watanabe H., Fukuoka Y., Maegawa T., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **64**, 3519–3523 (1999).
- 36) Hirt U. H., Spingler B., Wirth T., *J. Org. Chem.*, **63**, 7674–7679 (1998).
- 37) Ochiai M., Kitagawa Y., Takayama N., Takaoka Y., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 9233–9234 (1999).
- 38) Ladziata U., Carlson J., Zhdankin V. V., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6301–6304 (2006).
- 39) Richardson R. D., Page T. K., Altermann S., Paradine S. M., French A. N., Wirth T., *Synlett*, 538–542 (2007).
- 40) Birman V. B., Rheingold A. L., Lam K.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 125–131 (1999).
- 41) Fu Y., Xie J.-H., Hu A.-G., Zhou H., Wang L.-X., Zhou Q.-L., *Chem. Commun.*, 480–481 (2002).
- 42) Siu T., Cox C. D., Danishefsky S. J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5629–5634 (2003).
- 43) Henderson D. A., Collier P. N., Pave G., Rzepa P., White A. J. P., Burrows J. N., Barrett A. G. M., *J. Org. Chem.*, **71**, 2434–2444 (2006).
- 44) Kanno F., Ishikawa T., Kawahata M., Yamaguchi K., *J. Org. Chem.*, **71**, 9818–9823 (2006).
- 45) Reichardt C., *Angew. Chem.*, **91**, 119–131 (1979).
- 46) Reichardt C., “Monographs in Modern Chemistry,” vol. 3, Verlag Chemie, Weinheim, 1979, p. 355.
- 47) Dohi T., Kita Y., *Chem. Commun.*, 2073–2085 (2009).
- 48) Dohi T., Morimoto K., Kiyono Y., Tohma H., Kita Y., *Org. Lett.*, **7**, 537–540 (2005).
- 49) Dohi T., Morimoto K., Kiyono Y., Maruyama A., Tohma H., Kita Y., *Chem. Commun.*, 2930–2932 (2005).
- 50) Dohi T., Morimoto K., Maruyama A., Kita Y., *Org. Lett.*, **8**, 2007–2010 (2006).
- 51) Dohi T., Takenaga N., Goto A., Maruyama A., Kita Y., *Org. Lett.*, **9**, 3129–3132 (2007).
- 52) Dohi T., Ito M., Morimoto K., Minamitsuji Y., Takenaga N., Kita Y., *Chem. Commun.*, 4152–4154 (2007).
- 53) Dohi T., Morimoto K., Ito M., Kita Y., *Synthesis*, 2913–2919 (2007).
- 54) Dohi T., Ito M., Morimoto K., Iwata M., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1301–1304 (2008).
- 55) Dohi T., Takenaga N., Goto A., Fujioka H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **73**, 7365–7368 (2008).
- 56) Kita Y., Morimoto K., Ito M., Ogawa C., Goto A., Dohi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1668–1669 (2009).