

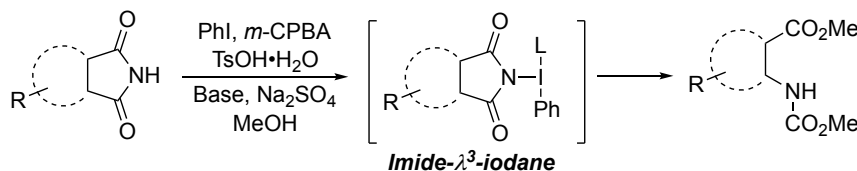
大学でのヨウ素利用研究

千葉大学大学院理学研究院 森山克彦

ヨウ素は、地球の地殻に多く含まれる貴重な天然資源であり、その中の70%は海洋堆積物の中にある。海洋国家である日本は、世界第2位のヨウ素生産国であり、特にその殆どが千葉県で産出している。千葉大学では、この地の利を活かした科学を確立するため、様々な分野の研究者らがヨウ素を利用した研究開発を推進している。一方、ヨウ素は、人類にとって必須元素の一つであり、体内のヨウ素が欠如すると、甲状腺腫や甲状腺機能低下症等のヨード欠乏症が発症することが知られている。また、ヨウ素を含む化合物は、医薬品、殺菌剤、レントゲン造影剤、液晶、及び感光性樹脂材料等、多岐にわたる機能性材料として利用されている。従って、新しいヨウ素化合物の創製研究は、重要な課題であると言える。今回、大学でのヨウ素利用研究の一例として、我々が遂行してきた新規超原子価ヨウ素化合物の創製研究を紹介する。

「新規超原子価ヨウ素化合物の創製」

近年、有機合成化学において、ヨウ素を用いる反応開発は精力的に行われており、特に、超原子価ヨウ素化合物は重金属に類似する性質を持つことから、重金属代用型反応として、ユニークな酸化的分子変換反応に用いられている。その中でも、(ジアセトキシヨード)ベンゼン、[(*p*-トシロキシ)(ヒドロキシ)ヨード]ベンゼン (Koser 試薬)、または 2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) のようなヨウ素-酸素結合型超原子価ヨウ素試薬は、様々な分子変換法に用いられている代表的な試薬である。一方、ヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素試薬は窒素官能基導入法の反応剤として利用されているが、ヨウ素-酸素結合型超原子価ヨウ素試薬に比べて汎用性が著しく低い。我々は、新たな窒素導入化剤となりうるヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素の創製研究に着手した。最初の例として、ヨードベンゼン、酸化剤、及び *p*-トルエンスルホン酸から反応系中で調整した Koser 試薬を用いた環状イミドの Hofmann 型転位反応を達成した(Scheme 1)¹。



Scheme 1. Hofmann-type rearrangement of cyclic imides.

この反応の反応機構を精査した結果、イ

ミド- λ^3 -ヨードン中間体が質量分析法により観測された。しかしながら、この中間体は不安定であるために、精製することができなかった。最近、安定なヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素化合物の創製を目的として、種々検討したところ、複素環を有する新規ヨウ素-窒素結合型超原子価ヨウ素である複素環(アリール)ヨードニウムイミドを合成することに成功した(Figure 1)²。

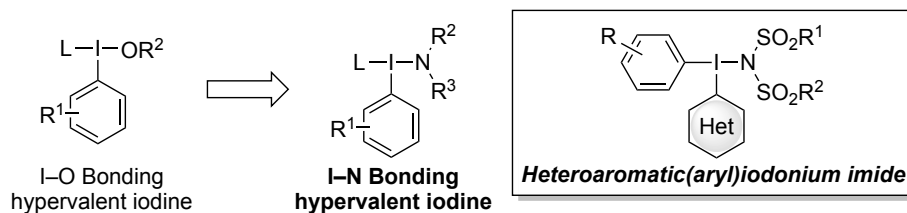


Figure 1. Design of I-N bonding hypervalent iodine compound.

これら化合物は、空气中や有機溶媒中でも安定であり、容易に取り扱うことができることがわかった。その中でも、インドール誘導体と(ジアセトキシヨード)ベンゼン及びビススルホンイミドから調整したインドリル(アリール)ヨードニウムイミドが様々

なインドール誘導体のアミノ化反応に有用であることがわかった。例えば、2,3-位無置換インドール誘導体から得られたインドリル(フェニル)ヨードニウムイミドに臭素化剤を作用させたところ、インドール骨格の $C_{sp2}-C_{sp2}$ ブロモアミノ化反応が進行し、2-アミノ-3-ブロモインドール誘導体を得た(Figure 2-右上)³。また、2-メチルインドール誘導体から調整した超原子価ヨウ素にヨウ素化剤を作用させると、2-メチルインドール骨格の $C_{sp2}-C_{sp3}$ 二重官能基化反応である 1,3-ヨードアミノ化反応が進行し、2-アミノメチル-3-ヨードインドール誘導体を選択的に得た(Figure 2-右下)³。さらに、インドリル(アリール)ヨードニウムイミドに銅触媒を作用させると、酸化的 C-N カップリング反応による 3 位アミノ化反応が進行し、3-アミノインドール誘導体を位置選択的に得ることができた(Figure 2-左下)⁴。

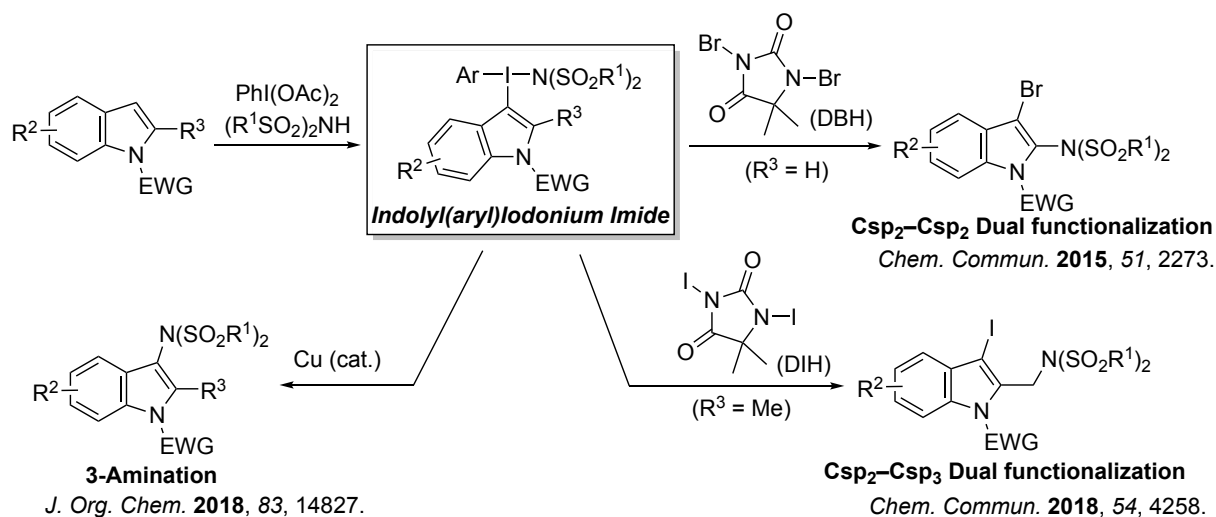
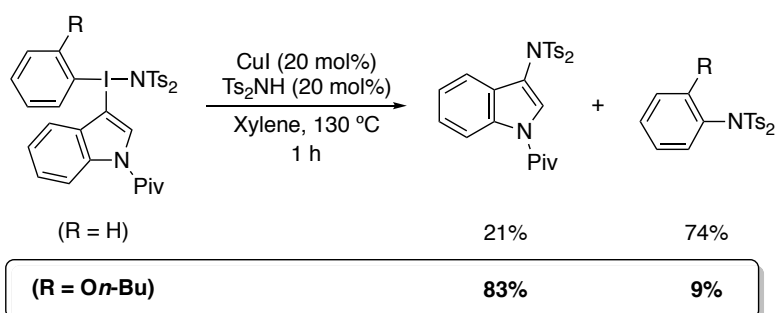


Figure 2. Various amination using N-I bonding hypervalent iodine compounds.

特に、銅触媒を用いた酸化的 C-N カップリング反応において、ヨードアレーンの置換基は、インドール選択性に大きく影響を及ぼすことがわかった(Scheme 2)。即ち、ヨードベンゼンを有する基質(R = H)を用いた場合、フェニル基選択的に反応が進行し、アニリン誘導体が主生成物として得られた。しかし、ヨードアレーンを 2-ブトキシヨードベンゼンに変えたところ、反応は高いインドール選択性を示し、目的の 3-アミノインドール誘導体を高収率で得た。このように、シンプルな置換基の導入により、異なる反応性を示すことは大変興味深い。現在も、新しい超原子価ヨウ素の創製を行いながら、超原子価ヨウ素に特有の新規反応開発に挑戦している。



Scheme 2. Indole-selectivity by the effect of *o*-substituent on iodoarene in Cu-catalyzed C-N coupling reaction.

References

- 1) Moriyama, K.; Ishida, K.; Togo, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 946-949.
- 2) Ishida, K.; Togo, H.; Moriyama, K. *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 3583-3588.
- 3) Moriyama, K.; Ishida, K.; Togo, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2273-2276.
- 4) Moriyama, K.; Hamada, T.; Ishida, K.; Togo, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4258-4261.
- 5) Watanabe, K.; Moriyama, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14827-14833.