

ヨウ素を触媒に『キノンメチド』の 実用的生成法を開発

～ 医薬品や機能性材料の探索・合成研究を推進 ～

名古屋大学大学院工研究科の石原一彰教授、ウヤヌクムハメット助教、西岡浩平大学院生（当時）及び近藤竜太郎大学院生の研究グループは、次亜ヨウ素酸塩^{注1)}触媒と過酸化水素などの酸化剤を用いるキノンメチド^{注2)}の新規生成法を開発しました。キノンメチドは医薬品や機能性材料^{注3)}の合成中間体としての有用性が期待されるものの、不安定ゆえに合成・取扱が困難で十分に活用できていません。今回、キノンメチドを、次亜ヨウ素酸塩触媒と過酸化水素などの酸化剤を用いて温和な条件下（常温・常圧）で効率よく合成する方法を開発しました。また、不安定なキノンメチドを単離することなく、他の反応と組み合わせたワンポット^{注4)}による多様な物質変換を可能にしました（タンデム型^{注5)}反応）。本生成法は、毒性が懸念される金属を全く使用せず、副生成物は水と酸化剤由来のアルコールのみのため、環境に優しいという利点もあります。日本はチリに続き、ヨウ素生産量世界第2位であり、資源小国である日本にとっては貴重な輸出資源であるため、ヨウ素の有効利用は国策（元素戦略）としても非常に重要です。

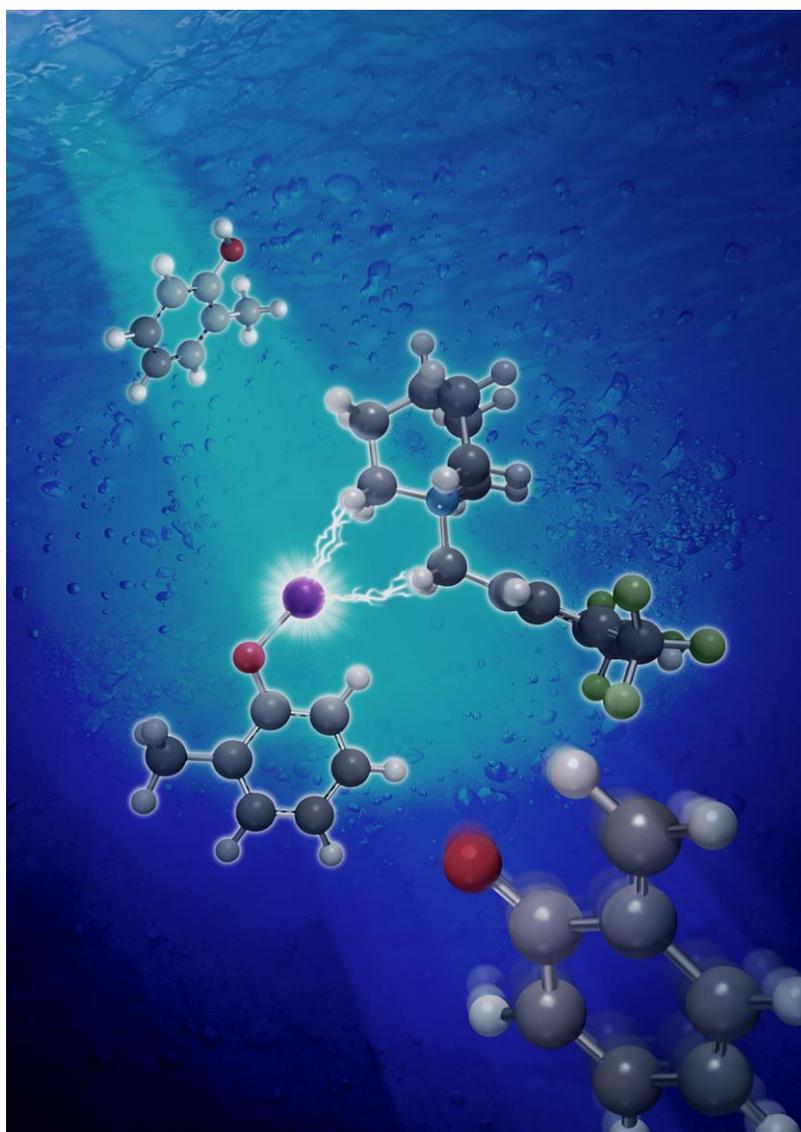
本生成法は高純度のキノンメチドを大量生産に適しており、抗がん剤やアルツハイマー治療に有効な医薬品や機能性材料の迅速合成や探索研究の推進に役立つことが期待されます。

この研究成果は、令和2年3月24日付（日本時間午前1時）英国科学雑誌 *Nature Chemistry* 誌のオンライン版に掲載されました。

この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- 反応性に富むキノンメチドは合成中間体として有用な物質であるにもかかわらず、その分、不安定で合成・取扱が難しく十分に活用できていなかった。
- 古くからフェノールを原料に重金属酸化剤を用いてキノンメチドを生成する方法が知られているが、重金属の毒性の問題や反応の選択性が低いなど、合成法としては適用しづらく、実用的な生成法の開発が求められていた。
- 高活性な次亜ヨウ素酸塩触媒を開発した。
- 高活性な次亜ヨウ素酸塩触媒と過酸化水素（酸化剤）を用いて、フェノールを原料に温和な条件下（常温・常圧）でキノンメチドを収率よく生成する方法を開発した。本法は金属を全く用いず、副生成物も水と酸化剤由来のアルコールのみであることから環境に優しい製法である。
開発したキノンメチドへの酸化反応と既知の反応を組み合わせることで4種のワンポットによるタンデム型反応（環化付加反応・電子環状反応・共役付加反応・スピロエポキシ化反応）を開発した。
- 本生成法はスケールアップが可能で、高純度のキノンメチドを大量生産するのに適しており、医薬品や機能性材料の迅速合成や探索研究の推進に役立つことが期待される。



【次亜ヨウ素酸塩触媒の作用によって、メチルフェノールからキノンメチドが生成する反応のイメージ図】

調和型酸化反応の開発に成功している。

今回、研究チームでは、次亜ヨウ素酸塩触媒を用い *ortho*-アルキルフェノールの酸化的脱芳香族化反応に伴う *ortho*-キノンメチド (*o*-QM) の新規生成法の開発に成功した (図2)。本手法は、反応は温和な条件下 (常温・常圧) で効率よく進行するため、重金属酸化剤を用いる従来の酸化的手法では制御が難しい反応の選択性を達成し、4種類のワンポットによるタンデム型酸化反応に応用した: 酸化的環化付加反応、酸化的電子環状反応、酸化的共役付加反応、酸化的スピロエポキシ化反応 (新反応)。

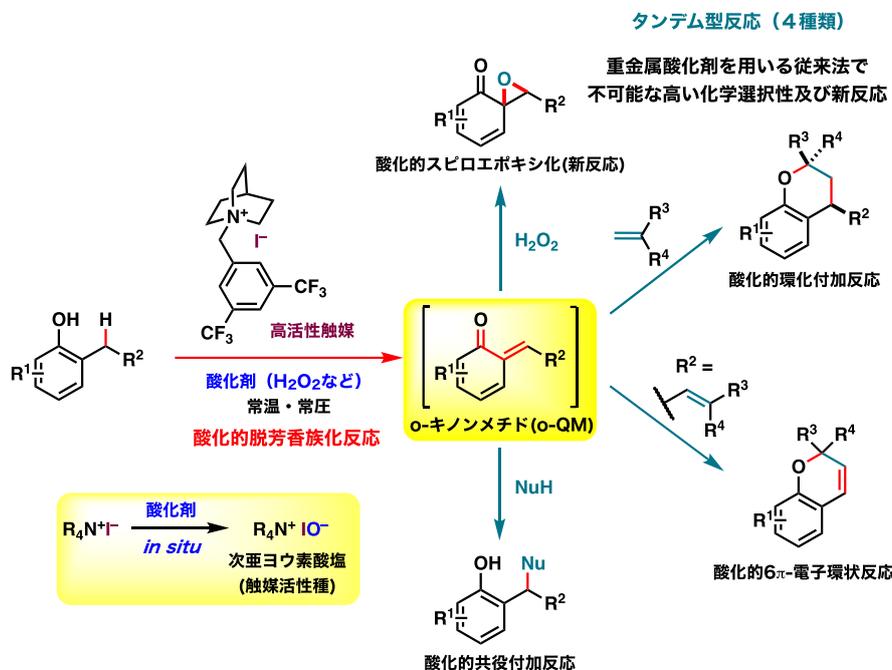


図2. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるキノンメチドの生成およびタンデム型反応への展開

また、本生成法によって様々な生物活性物質の簡易型合成が可能になった (図3)。例えば、芳香族モノテルペン *espintanol* の酸化的三量化により5環性天然物 (\pm)-*schefflone* を合成した。また、ビタミンEの主要成分である α -トコフェロールの位置選択的酸化的アジド化により α -トコフェリルアジドを合成した。アジド化合物はケミカルバイオロジーで数多く利用されている。これらの反応はスケールアップ (グラムスケール) も可能であり、医農薬品製造プロセスへの応用も期待できる。

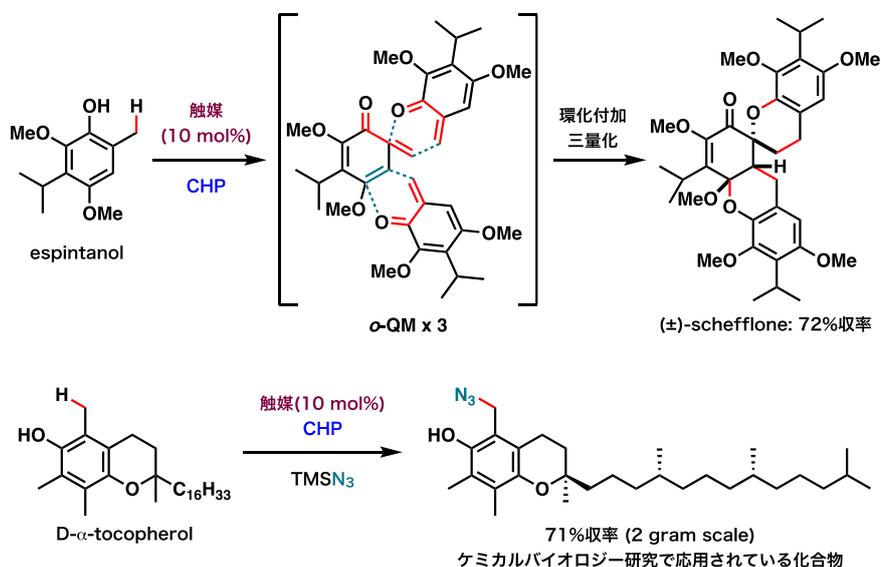


図3. 次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる生物活性物質の合成

本生成法は、用いる酸化剤や反応条件を最適化することにより、官能基選択的な酸化的カップリング反応が可能である(図4)。例えば、分子内にアルコールの側鎖を有するフェノールの反応では、酸化剤に過酸化水素水を用いた場合、酸化的分子内共役付加反応が優先的に進行し、四員環生成物オキセタンが高収率で得られた。一方、次亜塩素酸ナトリウム5水和物を酸化剤に用いた場合は、酸化的スピロエポキシ化反応が優先した。なお、ヨウ素触媒を用いず、このフェノールを次亜塩素酸ナトリウム5水和物と反応させると、酸化的脱芳香族型分子内環化反応が進行しスピロエーテルが得られた。このように、本次亜ヨウ素酸塩触媒反応では、反応条件を最適化することにより、化学選択的発散的合成 (chemoselective divergent synthesis)^{注8)}が可能である。

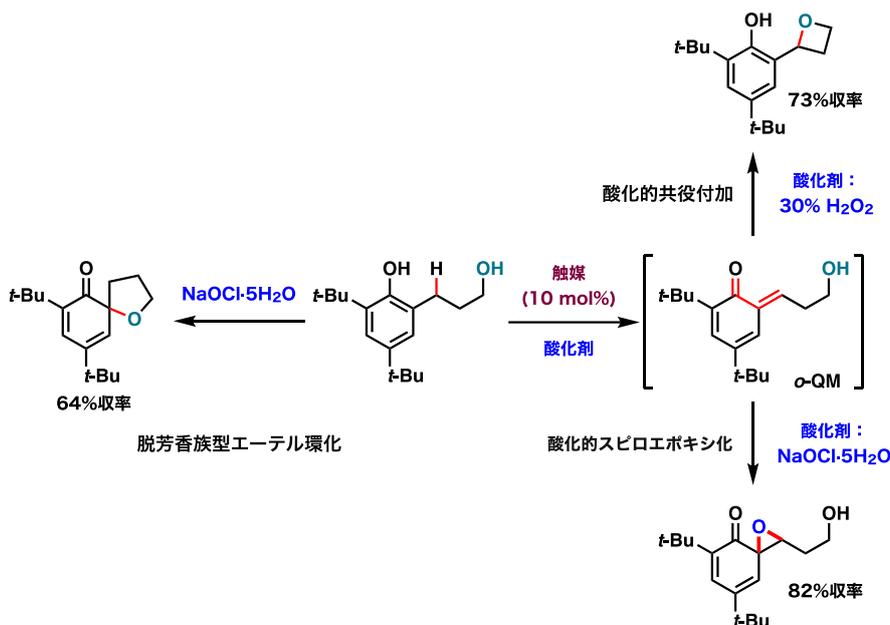


図4. 反応条件の最適化による化学選択的発散的合成

【成果の意義】

キノンメチドは非常に有用な合成中間体であり、特にここ最近、その利用に関する学術論文が数多く報告されている。今回著者らが開発したキノンメチドの新規生成法は従来法では困難とされていた様々なワンポットによるタンデム型反応に容易に応用でき、既知の酸・塩基触媒と共存させて用いることが可能である。例えば、本次亜ヨウ素酸塩触媒と既存のキラル有機塩基触媒との共存下、抗癌剤やアルツハイマー病治療に有効な医薬品の鍵中間体を不斉合成した(図5)。このように、本生成法は様々な合成的応用が可能であり、新薬の開発や医農薬品製造プロセスに利用できると期待される。

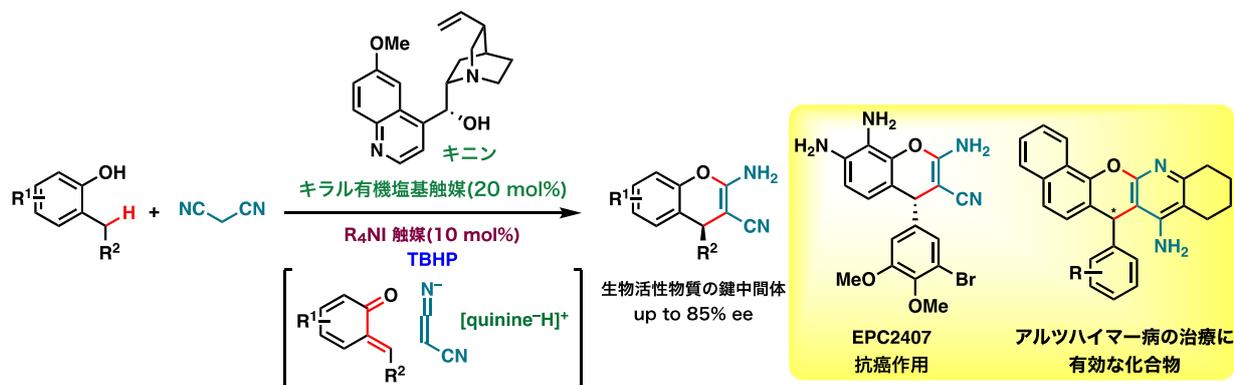


図5. 次亜ヨウ素酸塩酸化触媒とキラル有機塩基触媒の協奏反応による生物活性物質の不斉合成

本生成法は、遷移金属を全く使用せず、副生成物は水及び酸化剤由来のアルコールのみであり、穏和な条件下で反応が進行する等の様々な特長があり、環境低負荷型酸化反応と言える。ちなみに、ヨウ素はうがい薬や消毒薬にも使われる身近な化学物質であり、人間にとって必須元素でもある。また、日本はチリに続き、ヨウ素生産量世界第2位であり、資源小国である日本にとっては貴重な輸出資源であるため、ヨウ素の有効利用は国策（元素戦略）としても非常に重要であると考えられる。

【用語説明】

- 注1) キノンメチド: 環の外側にカルボニル基とメチレン基をもつシクロヘキサジエンの共役な化合物。カルボニルとメチレン基が *ortho* 又は *para* 配置にあるものは比較的安定に存在し、*ortho*-(*o*-QM)又は *para*-キノンメチド(*p*-QM)と呼ばれる。特に、*o*-QMは *p*-QMよりも不安定なため、単離することは非常に困難であり直ちに二量体を形成することが知られている。
- 注2) 次亜ヨウ素酸塩: ヨウ素のオキソ酸には、1価の次亜ヨウ素酸 (I-OH)、3価の亜ヨウ素酸 (OI-OH)、5価のヨウ素酸 (O₂I-OH)、7価の過ヨウ素酸 (O₃I-OH) の4種類がある。今回の触媒は1価の第四級アンモニウム次亜要素酸塩 (I-O⁻ R₄N⁺) である。
- 注3) 機能性材料: オルトキノンメチド類の不斉重合によって得られるポリエーテルは生体高分子に普遍的に見られる一方向巻きのらせん構造を形成することが知られており、不斉触媒や分子認識などの機能をもつ材料として期待される。
- 注4) ワンポット: 一つの反応容器に反応剤を順に投入することで多段階反応を行うプロセスはワンポット手法という。ワンポット合成では、中間体を単離する必要がなく、反応容器を1つしか使わないので、プロセスが大幅に簡略化される。
- 注5) タンデム型: 二つ以上の多段階反応が連続的にワンポットで進行する反応はタンデム型反応という。ドミノ反応やカスケード反応とも呼ばれることが多い。最初の反応は引き金となりドミノ倒しのように次の反応を連鎖的に引き起こす。中間体の単離・精製を必要とせず、一つの操作で複数の結合形成ができるため、合成ルートの効率化に大きく寄与する。
- 注6) キノン: 環の外側に二つのカルボニル基をもつシクロヘキサジエンの共役な化合物。カルボニル同士が *ortho* 又は *para* 配置にある異性体は *ortho*-又は *para*-キノンと呼ばれる。
- 注7) 従来の生成法: 従来の生成法としては、主に、キノン類の互変異性化、フェノール誘導体に対する熱分解や光分解、特に最近では、酸や塩基による異性化反応がある。
- 注8) 化学選択的拡散的合成: 複数の官能基をもつ化合物を原料に用い、反応剤や反応条件を変えることによってそれぞれの官能基が選択的に反応する合成手法。同じ反応物質から複数の全く異なる化合物が選択的合成可能であり、探索研究の推進に役立つ。

【論文情報】

雑誌名: Nature Chemistry (イギリスの Nature Publishing Group (NPG)が発行する化学分野の学術誌)

論文タイトル: Chemoselective Oxidative Generation of *ortho*-Quinone Methides and Tandem Transformations

著者: Muhammet Uyanik (助教), Kohei Nishioka (博士、大学院生(当時)), Ryutaro Kondo (大学院生), Kazuaki Ishihara (教授)

DOI: [10.1038/s41557-020-0433-4](https://doi.org/10.1038/s41557-020-0433-4)

論文掲載：令和2年3月24日（日本時間午前1時）

謝辞：この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもとで行われたものです。基盤研究S（課題番号15H05755）、新学術領域研究（課題番号15H05810）、基盤研究B（課題番号18H01973）、若手研究A（課題番号15H05484）