

5

助成番号 0105

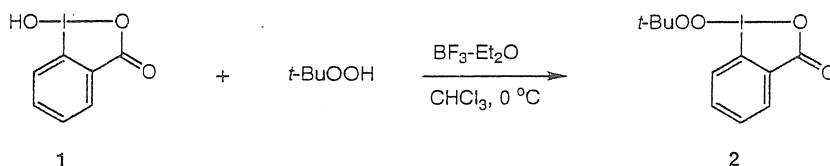
化石海水成分の有機合成化学への有効利用法の開発研究

Masahito Ochiai and Takuya Sueda

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima

わが国では天然ガスと共に採取される化石海水(かん水)を原料として、千葉県を中心に大量のヨウ素が生産されており、そのヨウ素の80%以上を世界各国に輸出している。ところが、ヨウ素を組み込んだ製品はその大部分を欧米からの輸入に頼っており、貴重なヨウ素資源が有効に利用されていない。従って、ヨウ素の有効利用法や用途の開発、高付加価値有機ヨウ素化合物の開発が非常に重要となる。特に、容易に大量合成可能で毒性の非常に低い超原子価有機ヨウ素化合物の有機合成化学への活用は益々望まれるところである。我々は、化石海水成分であるヨウ素の有効利用法の開発研究の一環として、ヨウ素資源を活用する新規超原子価ヨードンの酸化反応の開発研究を実施した。

最近我々は、ヨードキソロン1にルイス酸存在下無水 t -BuOOHを作用させると、超原子価ヨウ素原子上での配位子交換が効率良く進行して、アルキルペルオキシ λ^3 -ヨードン2が得られることを見出している。 λ^3 -ヨードン2は固体状態では非常に安定であり、室温で一年以上結晶を放置しても分解は全く見られない。



ペルオキシ λ^3 -ヨードン2は、分子内に酸化作用を有するペルオキシ基と3価のヨウ素原子とを同時に合わせ持つ興味ある化合物である。従って酸化剤としての作用が大いに期待されるため、 λ^3 -ヨードン2を用いる酸化反応を検討したところ、以下の結果が得られた。

- 1) λ^3 -ヨードン2は、ベンジルエーテル類のベンジル位メチレン基の酸化に有効であり、安息香酸エステルが生成するため、ベンジル基の酸化的脱保護試剤になる。アリルエーテルの脱保護試剤としても有用である。本反応には分子状酸素が関与しており、ペルオキシアセタールやヒドロペルオキシアセタールを中間体とするラジカル反応である。
- 2) ベンジルアルコールやプロパルギルアルコールの酸化にも有効である。 α -水素が引き抜かれて α -ヒドロキシラジカルが発生する反応であり、ビニルフェニルスルホンの存在下に反応を行うとこの α -ヒドロキシラジカルを捕捉できる。
- 3) 環状エーテルや環状アセタールとの反応でも α -オキシラジカルが効率良く発生し、このラジカルはビニルスルホンや α, β -不飽和エステルで捕捉される。

助成番号 0105

化石海水成分の有機合成化学への有効利用法の開発研究

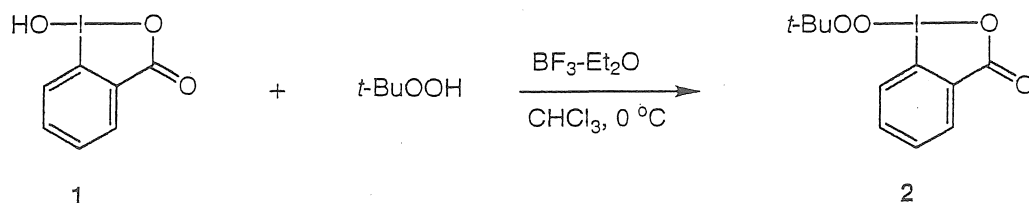
助成研究者名 落合正仁(徳島大学薬学部)

共同研究者名 末田拓也(徳島大学薬学部)

天然資源に恵まれず原材料を海外からの輸入に頼る日本であるが、ヨウ素の生産に関しては世界随一である。天然ガスと共に採取される化石海水、即ちかん水が工業的ヨウ素製造原料であり、高濃度のヨウ素が含まれている。千葉県や新潟県が主要産地であり、生産されるヨウ素の80%以上を世界各国に輸出している。ところが、ヨウ素を組み込んだ製品、例えばX線造影剤や写真用フィルムの感光剤などはその大部分を欧米からの輸入に頼っており、わが国ではヨウ素が有効に利用されていない。従って、ヨウ素の有効利用法や用途の開発、高付加価値有機ヨウ素化合物の開発が非常に重要となる。特に、容易に大量合成可能で毒性の非常に低い超原子価有機ヨウ素化合物の有機合成化学への活用は益々望まれるところである。我々は、化石海水成分であるヨウ素の有効利用法の開発研究の一環として、ヨウ素資源を活用する新規超原子価ヨードンの酸化反応の開発研究を実施した。

アルキルペルオキシ基を配位子とする超原子価有機ヨウ素化合物は、極めて不安定である。1968年、Milas, Plesnicarらは、ヨードシルベンゼンと*tert*-ブチルヒドロペルオキシド(*t*-BuOOH)との反応を塩化メチレン中 -80°C で実施すると、*tert*-ブチルペルオキシラジカルとヨードベンゼンが発生することを報告している¹⁾。この反応ではまずヨウ素原子上での配位子交換が起ってビスアルキルペルオキシヨードンが生成すると推定されており、このヨードンが極めて不安定であるため、 -80°C でも超原子価O-I結合のホモリシスを引き起こして、*tert*-ブチルペルオキシラジカルが発生したと考えられている。

最近我々は、ヨードキシロン1にルイス酸存在下無水*t*-BuOOHを作用させると、超原子価ヨウ素原子上での配位子交換が効率良く進行して、アルキルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2が生成することを見出し、その構造をX線結晶解析により決定している²⁾。 λ^3 -ヨードン2は固体状態では非常に安定であり、室温で一年以上結晶を放置しても分解は全く見られない。これは分子内に5員環ヨードキシロン骨格が導入されて、アピカル位のヘテ

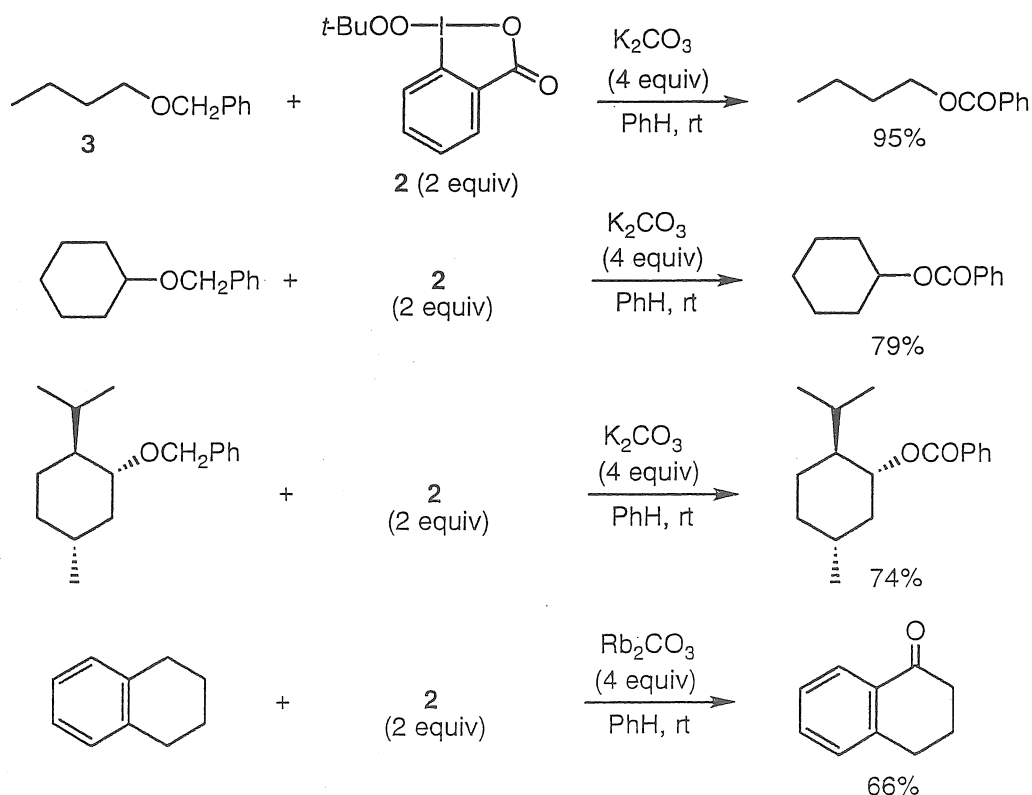


ロ原子配位子とエクアトリアル位の芳香族配位子とが同一平面上に固定化されているため、結合解離エネルギーの小さな、アピカル位の切断されやすい超原子価 O-I 結合と、フェニル基 π 軌道との軌道相互作用が不可能となり、その結果ペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2**が安定化されるためであると思われる。

ペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2**は、分子内に酸化作用を有するペルオキシ基と3価のヨウ素原子とを同時に合わせ持つ興味ある化合物である。従って酸化剤としての作用が大いに期待されるため、ペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2**を用いる酸化反応を検討した。

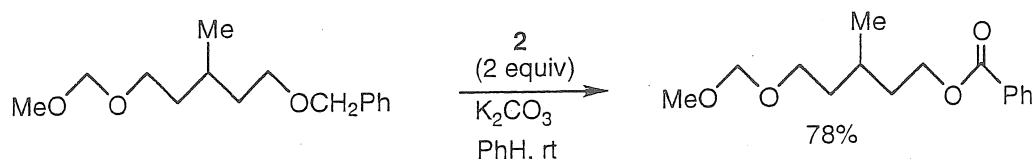
1. メチレン基の酸化反応

tert-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2**は、ベンジルエーテル類のベンジル位メチレン基の酸化に有効であり、安息香酸エステルが生成する。反応は窒素を満たした風船を用いて、室温で行っている。エステルの収率は溶媒の誘電率に大きく依存し、誘電率の小さいベンゼン中で最も良い結果が得られたが、室温での反応は遅い。ところが、このベンゼン中での反応においてアルカリ金属の炭酸塩 (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) を添加すると、反応が大きく加速される。炭化水素のベンジル位酸化反応も容易に進行し、インダン、テトラヒドロナフタレン、ジヒドロアントラセン、フルオレン等が効率良く酸化される。反応例の一部をScheme 1に示す。

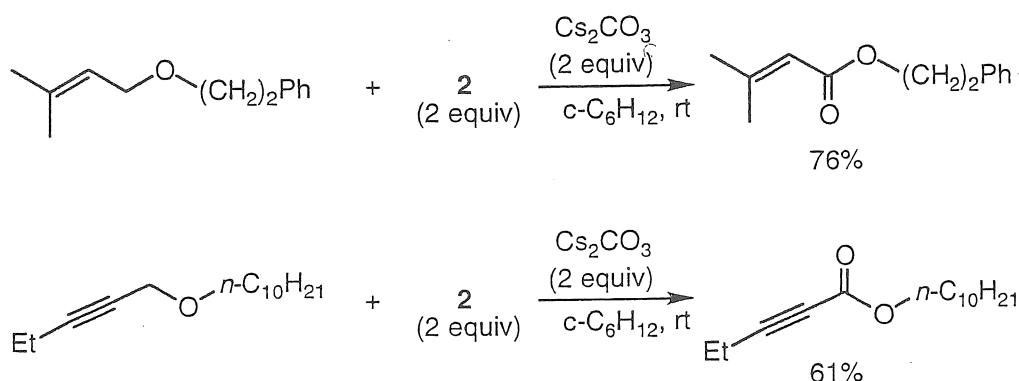


Scheme 1. Oxidation of benzylic methylene groups.

ベンジル基は合成反応においてよく使われるアルコールの保護基であり、また、エステルは容易にアルコールへ加水分解されるため、*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン 2 はベンジル基の酸化的脱保護試剤になる。脱保護反応でよく問題になるのは、官能基選択性であるが、分子内にMOM基、シリル基、アセチル基やテトラヒドロピラニル基が存在しても、ベンジル位の官能基選択的な酸化反応が進行する。



アリル基もアルコールの保護基として使われているが、*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン 2 はアリルエーテルの α,β -不飽和エステルへの酸化にも有効である。また、プロパルギルエーテルの酸化反応では共役アルキニルエステルが得られる。



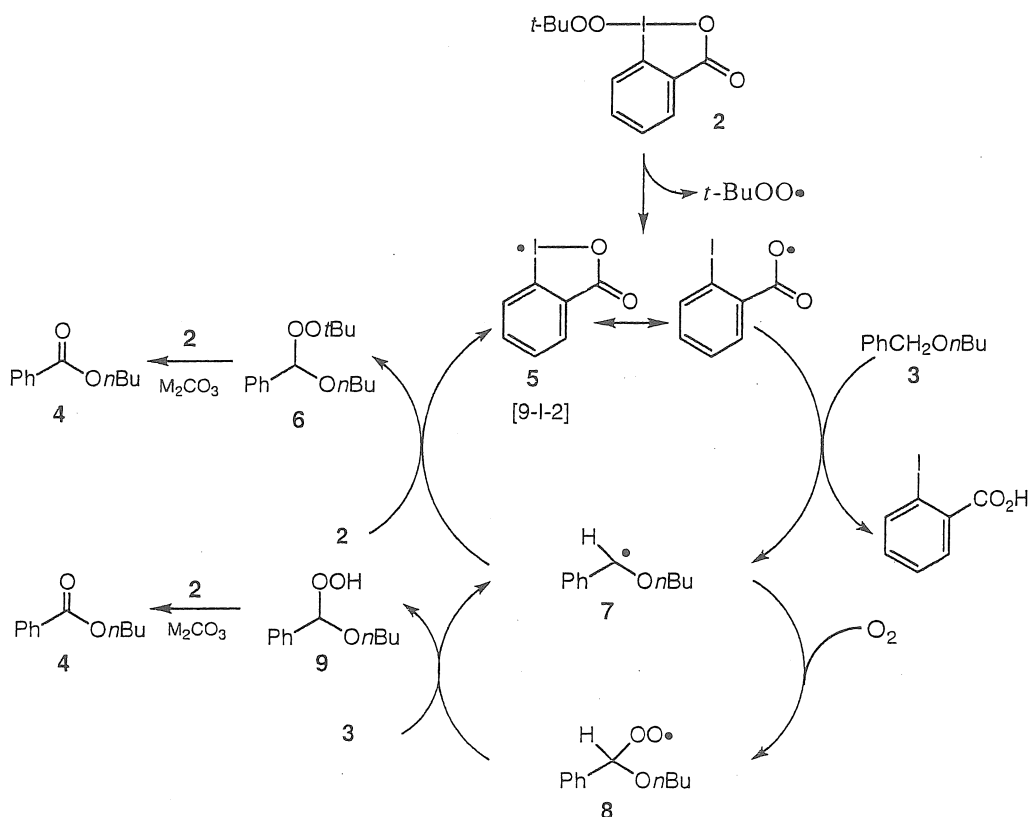
ラジカル阻害剤である α -トコフェロールやガルビノキシルがベンジル位メチレン基の酸化を阻害することから、この酸化はラジカル反応であることが示唆される。ベンジル位ラジカルの発生は、炭素ラジカルと極めて速く反応するTEMPOを用いてベンジルラジカルを捕捉することにより証明した。ベンジルブチルエーテル 3 の酸化反応における置換基効果を検討した。電子吸引性の塩素を

位やm位に導入した場合には反応が遅くなり、*p*-MeO基や*p*-Me基を導入した場合には反応が加速される。相対反応速度と置換基定数 σ^+ との間にHammettの相関関係が成立し、 $\rho = -0.30$ であった。この ρ 値は求電子性を示すベンゾイルオキシラジカルによるジベンジルエーテルからのベンジル位水素引き抜き反応において得られている結果と良い一致を示す。ベンジル位の重水素一次同位体効果を調べたところ、非常に大きな値 ($k_H/k_D = 12\sim 14$) が得られた。この大きな同位体効果から、

本酸化反応では律速段階においてベンジル位C-H結合の切断が関与していることが強く示唆される。

本反応においては分子状酸素が関与しており、大過剰のベンジルブチルエーテル3の存在下に窒素を満した風船を用いて長時間反応を行うと、*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2に対し約6倍量の安息香酸エステル4が生成した。一方、アルゴン気流下封管中（無酸素下）で反応を行うと、安息香酸エステル4（24%）以外に、反応中間体であると推定される、ベンジル位に*t*-BuOO基が導入されたペルオキシアセタール6が72%の収率で生成した。この結果は、本反応においては2種類の反応中間体が関与していることを示唆する。即ち、ペルオキシアセタール6と分子状酸素に由来するヒドロペルオキシアセタール9がそれぞれ反応中間体として生成し、これらが最終的に安息香酸エステル4へと変換されると思われる。反応機構をScheme 2に示す。

まず最初に、*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2のペルオキシ基酸素とヨウ素との弱い超原子価結合がラジカル的に開裂して、*tert*-ブチルペルオキシラジカルと9-I-2 σ -ヨードニルラジカル5が生成し、反応が開始される。次いで求電子性を示すヨードニルラジカル5がベンジルエーテル3のベンジル位水素をラジカル的に引き抜き、ベンジラジ



Scheme 2. Mechanism for oxidation of benzyl ether 3 with peroxy- λ^3 -iodane 2.

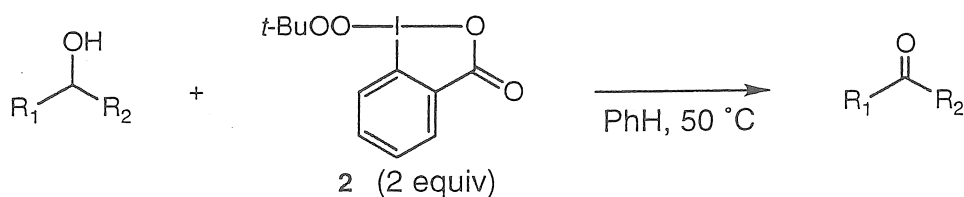
カル7が生成する。ベンジルラジカル7はさらにtert-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2と反応して、tert-ブチルペルオキシアセタール6が生成し、その分解によりエステル4が得られる。一方、反応系に分子状酸素が存在する場合には、ベンジルラジカル7が酸素と反応し、ペルオキシラジカル8が生成する。8は更に3のベンジル位水素を引き抜き、ヒドロペルオキシアセタール9を生成すると共にベンジルラジカル7を再生する。生成したヒドロペルオキシアセタール9は反応条件下エステル4へと変換される。

2. アルコールの酸化

tert-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2はアルコールの酸化にも有用である。ベンゼンを溶媒として、空气中50°Cでベンジルアルコールやプロパルギルアルコールに2当量のtert-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2を作用させた。結果の一部をTable 1に示す。

2級ベンジルアルコールやプロパルギルアルコールの酸化は収率よく進行するが、脂肪族2級アルコール(例えば4-デカノール)の酸化は非常に遅くなり、収率も低い。脂肪族1級アルコールはほとんど酸化されない。

Table 1. Oxidation of alcohols with peroxy- λ^3 -iodane 2.



Entry	Alcohol		Reaction Time (h)	Ketone (Yield %)
1	$R_1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CC}$	$R_2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$	26	83
2 ^a	$R_1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CC}$	$R_2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$	26	19
3	$R_1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CC}$	$R_2 = i\text{-C}_4\text{H}_9$	24	78
4	$R_1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CC}$	$R_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$	24	73
5	$R_1 = \text{PhCC}$	$R_2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$	26	85
6	$R_1 = \text{PhCC}$	$R_2 = \text{Ph}$	20	91
7	$R_1 = \text{TMSCC}$	$R_2 = \text{Ph}$	20	70
8	$R_1 = \text{Ph}$	$R_2 = \text{Ph}$	26	88
7	$R_1 = \text{Ph}$	$R_2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$	54	78

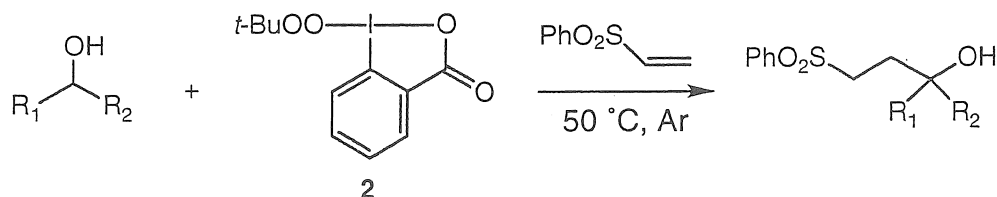
a) Galvinoxyl (2 equiv) was used.

tert-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2**による酸化反応は主としてラジカル機構で進行することが、メチレン基の酸化反応により明らかにされている。本反応においてもラジカル阻害剤であるガルビノキシルを加えて反応を行うと、酸化反応がほとんど進行せずに大量の原料が回収された (Table 1, entry 2)。従って本酸化反応もラジカル的に進行し、 α -水素が引き抜かれて α -ヒドロキシラジカルが発生していると考えると合理的に説明される。ジフェニルメタノールの酸化におけるベンジル位重水素同位体効果 ($k_H/k_D = 5.2$) はこのラジカル機構を強く示唆する。

3. アルコールやエーテルのMichael型付加反応

α -ヒドロキシラジカルは一般に、SOMO levelの高い、求核的なラジカルであることが知られている。そこで、上記アルコールの酸化反応において α -ヒドロキシラジカルが発生していることを確実に証明するため、この α -ヒドロキシラジカルを捕捉する目的で、ビニルフェニルスルホンの存在下に2-プロパノール (大過剰) を*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2** (0.3 当量) で酸化した。その結果、 α -ヒドロキシラジカルがビニルスルホンにMichael型付加して生成すると考えられるアルコールが高収率で得られた (Table 2, Entry 2)。この結果は、*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン**2**が、アルコールから α -

Table 2. Michael addition of alcohols to vinyl sulfone^a

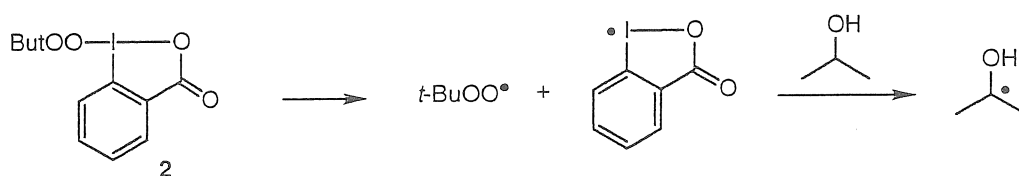


Entry	Alcohol		Iodane 2 Equiv	Reaction Time (h)	Product Yield %
	R ₁	R ₂			
1	Me	Me	0.1	15	70
2	Me	Me	0.3	12	86
3 ^b	Me	Me	0.3	12	0
4	Et	Me	0.3	24	72
5	Et	H	2	24	29
6	Me	H	1	24	47

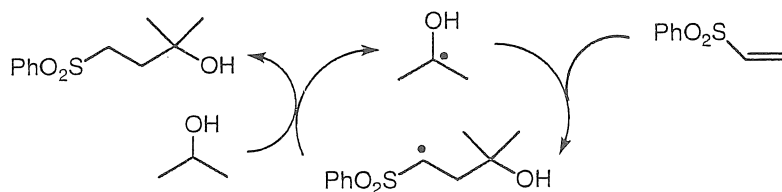
a) Alcohols were used as solvents. b) In oxygen.

ヒドロキシラジカルを発生させる有用な反応試剤となることを示している。エチルフェニルスルホンへのMichael型付加反応も進行する。

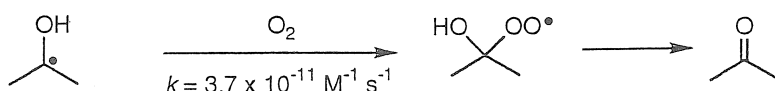
付加体の収率はアルコールの α 位水素原子の結合解離エネルギーや α -ヒドロキシラジカルのSOMO levelに依存する。 α 位水素原子の結合解離エネルギーが小さく、またSOMO levelの高い2-プロパノールや2-ブタノールを用いた場合に、良好な収率でMichael型付加体が得られた。また、この反応を酸素気流下で行うと、Michael型付加体は全く得られず、代わりにケトンへの酸化（アセトンの収率：94%）が選択的に進行してしまう（Table 2, Entry 3）。これは、 α -ヒドロキシラジカルと酸素分子との反応が、ビニルフェニルスルホンへのMichael型付加反応よりも速く進行するためである（Scheme 3）。



In the absence of oxygen



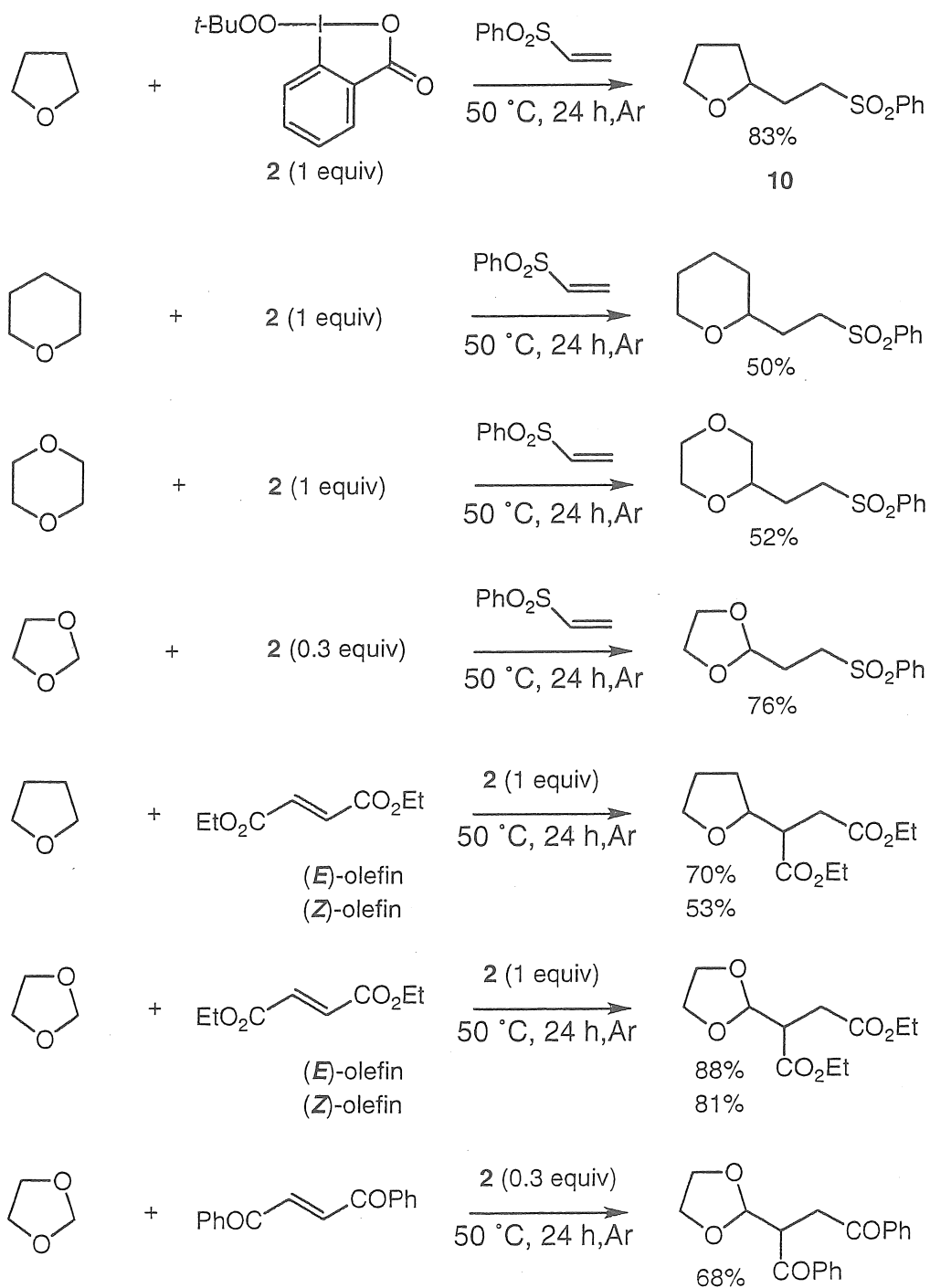
In the Presence of Oxygen



Scheme 3. Oxidative Michael addition of alcohols to vinyl sulfone

エーテルやアセタールの α 位水素原子の結合解離エネルギーも小さいことが知られている。そこで環状エーテルや環状アセタールに*tert*-ブチルペルオキシ λ^3 -ヨードン2を作用させたところ、 α -オキシラジカルが効率良く発生することが明らかとなった。例えば、テトラヒドロフランを反応溶媒として使い、ビニルフェニルスルホンの存在下に*tert*-ブチルペルオキシ λ^3 -ヨードン2を加えて50℃に加温すると、Michael型付加体であるスルホン10が83%の収率で生成した。テトラヒドロピランや1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサラン等の環状アセタールも使用可能である。発生させた α -オキシラジカルの受容体として、 α,β -不飽和エステルや α,β -不飽和ケトンを用いることもでき

る。結果をScheme 4にまとめて示す。



Scheme 4. Oxidative Michael addition of ethers and acetals to olefins.

tert-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2においては、*tert*-ブチルペルオキシ基と3個のヨウ素原子とが超原子価結合で結ばれており、その構造をじっくり眺めると、反応性は高いであろうと予測される。*tert*-ブチルペルオキシヨードンの結晶は予想外に安定な化合物であり、室温での分解は全く見られない。室温では、溶液状態にしてはじめて超原子価結合のラジカル開裂が徐々に進行し、*tert*-ブチルペルオキシラジカルを発生する特異な反応試剤である。従って、新しいラジカル的酸化反応の開発につながる有望な酸化剤であると考えられる。なお、*tert*-ブチルペルオキシ- λ^3 -ヨードン2は、最近東京化成工業より市販されるに至っている。

引用文献

1. N. A. Milas; B. Plesnicar, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4450.
2. M. Ochiai; T. Ito; H. Takahashi; A. Nakanishi; M. Toyonari; T. Sueda; S. Goto; M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7716.

Utilization of Fossil Seawater Component in Organic Synthesis

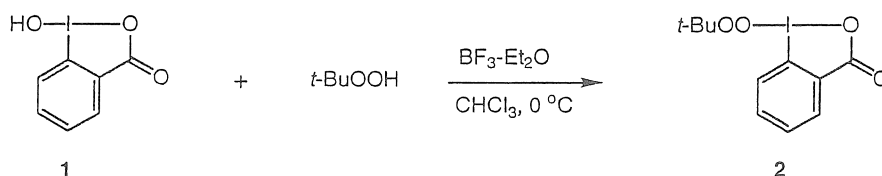
Masahito Ochiai and Takuya Sueda

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima

Summary

Japan is dependent on the importation of the majority of raw materials from overseas, but can be proud for the production of iodine, where it is a leading manufacturer in the world. Industrial iodine is produced from fossil seawater obtained from underground. More than 80% of the produced iodine is exported to various countries of the world. However, we have to rely on the United States and Europe for importation of the majority of the products into which iodine is incorporated, for instance, an x-ray contrast medium or a photosensitive agent for photographic film. Our iodine resource is not fully utilized. Our attention has been directed to hypervalent organo- λ^3 -iodanes with low toxicity and we are making a study of its use in synthetic organic chemistry.

The organo- λ^3 -iodanes which contain an alkylperoxy group as a ligand has not been synthesized probably because of its high tendency to decompose. We have recently found that the Lewis acid-catalyzed ligand exchange of 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one **1** with *tert*-butyl hydroperoxide affords the crystalline peroxy- λ^3 -iodane **2**. The peroxy- λ^3 -iodane **2** is very stable in the solid state and can be stored at room temperature for over one year with no decomposition.



Iodane **2** is an interesting compound since it contains *tert*-butylperoxy group and a trivalent iodine in the same molecule, both of which are powerful oxidants. Our study was directed to a development of new oxidation reactions using the iodane **2** and the following results were obtained.

1) The peroxy- λ^3 -iodane **2** oxidizes benzyl and allyl ethers to the esters at room temperature in the presence of alkali metal carbonates. Since this reaction is compatible with many protecting groups, this new method provides a convenient and effective alternative to the usual reductive deprotection.

2) Benzyl and propargyl alcohols are oxidized to the carbonyl compounds with the iodane **2**. The reaction involves generation of α -hydroxy radicals, which can be trapped with electron deficient vinyl sulfones. α -Oxy radicals are also generated from cyclic ethers and acetals by the reaction with the iodane **2**.