

ヨウ素資源の活用

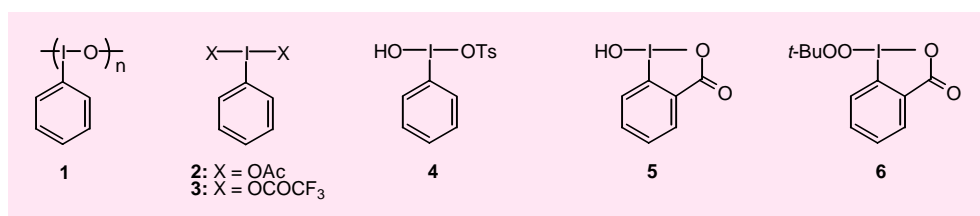
- 超原子価有機ヨウ素化合物の合成と反応 -

徳島大学薬学部教授

落合 正仁

わが国は天然資源に恵まれず原材料を海外からの輸入に頼っているが、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、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、わが国では貴重なヨウ素資源が有効に利用されていない。したがって、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。我々は大量合成が可能であり、毒性の低い3価の超原子価有機ヨウ素化合物(λ^3 -オルガノヨードン)に着目し、その有機合成化学への活用を目的に検討を加えている。

ハロゲン属元素の中で、サイズが大きく、分極しやすい、電気陰性度の小さなヨウ素は、容易にその原子価を拡張してオクテット則を超える超原子価ヨウ素化合物を形成する。ポリマーであるヨードシルベンゼン **1**、ジアセトキシヨードベンゼン **2**、ビストリフルオロアセトキシヨードベンゼン **3**、ヒドロキシトリオキシヨードベンゼン(Koser試薬) **4** やオルトヨード安息香酸 **5** などが代表的な λ^3 -オルガノヨードンであり、活性メチレン基、2重結合や3重結合、アルコール性およびフェノール性水酸基、硫黄やアミノ化合物などの酸化剤として幅広く活用されている¹⁾。なお、これらのヨードンを含め、20種を超える λ^3 -オルガノヨードンが東京化成工業から市販されている。



アルキルペルオキシ基を配位子とする λ^3 -オルガノヨードンは、極めて不安定であることが知られており、これまで合成に成功したという報告はなかったが、最近我々は、ヒドロキシヨードン **5** に *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを作用させると、超原子価ヨウ素原子上で配位子交換が進行し、アルキルペルオキシヨードン **6** が生成することを見出した²⁾。ペルオキシヨードン **6** 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。分子内に酸化作用を有する *tert*-ブチルペルオキシ基と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り、ラジカル性酸化剤として有用であることが分かりつつあるため、その誕生の経緯を含めて紹介する。

1. アルケニルヨードンおよびアルキニルヨードンの合成と反応

1985年、ビニルシランやビニルスタンナンに塩化メチレン中 BF_3 で活性化したヨードベンゼン **1** を反応させると、ケイ素やスズが3価のヨウ素で置き換わり、 λ^3 -アルケニルヨードン **7** を収率よく合成できることを見出した(図1)³⁾。**7**の生成は立体特異的であり、ビニルシランの立体化学が保持される。ビニルボロン酸を基質として用いると、ボロン-ヨードン交換反応によりヨードン **7** が得られる⁴⁾。

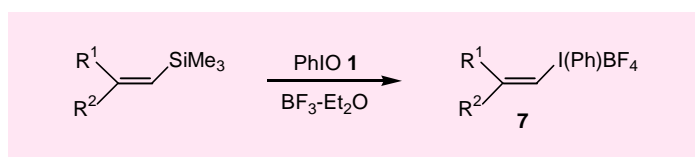


図 1

3価のヨウ素置換基は極めて高い脱離能を示すため、アルケニルヨードン **7** においては各種求核試剤(エノラートアニオン, R_2CuLi , CuCN , ArSNa , $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ など)によるビニル位炭素原子上での求核置換反応が緩和な条件(室温)のもとに進行する。特に、従来は進行しないとされていた、立体化学の反転を伴うビニル位での $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応がアルケニルヨードン **7** を用いると可能になる。アルケニルヨードン **7** では α 位水素の酸性度もかなり高くなっているため、塩基を作用させるとヨードベンゼンの還元的脱離を伴う α 脱離反応が進行して、アルキリデンカルベンが効率良く発生する⁵⁾。

アルケニルヨードンの合成と全く同様にしてアルキニルヨードン **8** をアルキニルシランやスタンナンから合成することができる(図2)。末端アルキンから直接ヨードン **8** を合成することも可能である⁵⁾。アルキニルヨードン **8** にエノラートアニオンを作用させると、Michael型付加反応が進行するようになり、シクロペンテン骨格の有用な構築法となる。図2に示すように、アルキニルヨードン **8** ($\text{R} = \text{H}$) はエノラートアニオンの良好なエチル化剤となるため⁶⁾、最近東京化成工業から市販された。アルキリデンカルベンが反応中間体であり、 α 位水素の1,2-転位によりエチル化体が得られる。

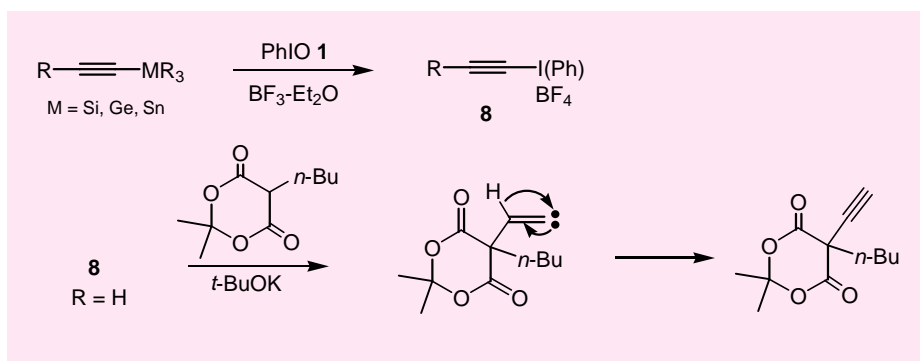


図 2

2. アレニルヨードンの発生と還元的ヨウ素 (III) クライゼン転位

上述のケイ素 - ヨード交換反応をプロパルギルシランに適用すると, S_E2' 型反応により λ^3 -アレニルヨードンの生成が期待される。そこでジアセトキシヨードベンゼン **2** を塩化メチレン中 BF_3 存在下にプロパルギルシラン **9** と処理すると, 予想外であったが, オルト位にプロパルギル基が導入されたヨードベンゼン **10** が選択的に生成した(図3⁷⁾)。多数の反応例から本反応の特徴として, 1) 3価ヨウ素の1価ヨウ素への還元を常に伴うこと, 2) 位置選択的なオルト位でのプロパルギル化が進行すること, 3) プロパルギルシランのケイ素原子付け根の炭素原子上で炭素 - 炭素結合が形成されること, 4) 低温で反応が進行すること, 5) プロパルギルシラン以外に, 同じ第14族のプロパルギルゲルマンやスタンタンを用いることもできること, 6) ヒドロキシ及びアセトキシプロパルギルシランも反応することなどがあげられる。

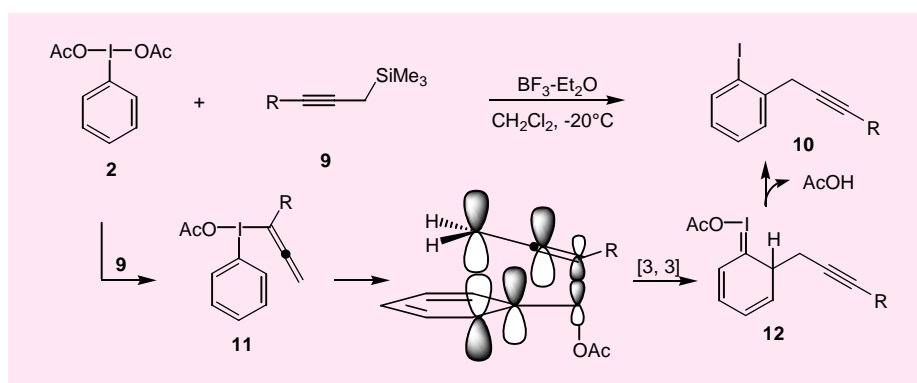


図3

これらの特徴を考慮した反応機構を図3に示す。プロパルギルシランとハロゲンや酸塩化物などの求電子反応剤との反応は S_E2' 型で進行することが知られており, この反応でもまず λ^3 -アレニルヨードン **11** が生成する。次いで, その分子内 [3,3] シグマトロピー転位によりオルト位へ位置選択的にプロパルギル基が導入された後, 引き続き **12** の還元的脱離によって酢酸が放出され, オルト位プロパルギル化が完結する。 λ^3 -アレニルヨードン **11** の転位が分子内反応であることは, 1価のヨードアレン共存下における交差反応実験によって強く示唆される。通常のクライゼン転位反応では $150 \sim 250^\circ C$ での加熱が必要であるが, この還元的ヨウ素 (III) クライゼン転位反応は低温で進行する。反応の律速段階は **11** の [3,3] シグマトロピー転位であると推定されるが, C-I(III) 結合の結合解離エネルギーが小さいこと, また, 切断される C-I(III) 結合が芳香環 π 電子と相互作用し得るアピカル結合であることなどが, このシグマトロピー転位の活性化自由エネルギーを小さくしている原因であると考えられる。

上記還元的ヨウ素 (III) クライゼン転位反応において, 中間体と考えられる λ^3 -アレニルヨードン **11** が発生していることを直接示唆する証拠はなかった。そこでアレニルヨードン中間体を単離もしくは検出する目的で, ヒドロキシヨードン **5** にジメチルプロパルギルシラン **13** を作用させて, アレニルヨードン **14** を発生させる反応を検討した(図4)。 **14** においては, その [3,3] シグマトロピー転位の際に切断される超原子価 C-I 結合がベンゼン環 π 軌

道と直交するため、また、末端ジメチル基の立体障害や電子的効果により [3,3]シグマトロピー転位が進行しにくいと考えられる。実験結果は期待どおりであり、[3,3]シグマトロピー転位によるオルト位プロパルギル化反応は全く進行しなかったが、残念ながら **14** の生成を検出することはできなかった。本反応では、全く予想外なことにアルキルペルオキシヨードン **15** が生成していた⁸⁾。ペルオキシヨードン **15** においては分子内に酸化剤として作用するアルキルペルオキシ基と3価の超原子価ヨウ素原子とが共存しているが、固体状態では安定である。X線結晶解析から、ヨウ素原子は3価の超原子価化合物に特有の典型的なT字型構造であり、若干歪んでいることが分かる。

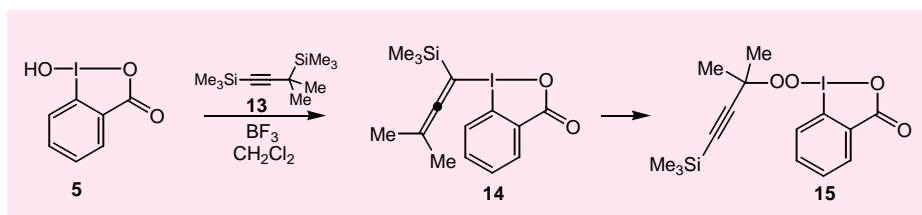


図 4

3. *tert*-ブチルペルオキシヨードンの合成

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 と Plesnicar は、ヨードシルベンゼン **1** と *tert*-ブチルヒドロペルオキシド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。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。従って、室温でも安定なアルキルペルオキシヨードン **15** の単離は極めて興味深い。これは分子内に5員環ヨードキソ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-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 **15** が安定化されるためである。

特異な構造のアルキルペルオキシヨードンには、有機合成化学における新しい酸化剤としての活用が大いに期待された。そこで、基本化合物として *tert*-ブチルペルオキシ基を導入したヨードン **6** を設定し、その合成を試みた。ヒドロキシヨードン **5** に *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを室温で作用させても反応は全く進行しない。**5** が回収される。これはヨードン **5** の反応性が小さいためである。ところが、この反応混合物に Lewis 酸を添加すると、目的とするヨウ素原子上での配位子交換が効率良く進行し、ペルオキシヨードン **6** が高収率で生成した(図 5)²⁾。BF₃ はヒドロキシヨードン **5** の酸素原子上に配位しこれを活性化している。*tert*-ブチルペルオキシヨードン **6** 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。

固体状態では安定なペルオキシヨードン **6** も溶液中では容易に分解する。**6** をクロロホルムに溶かし室温で放置すると、配位子交換が起ってクロロヨードンが生成する。室温での半減期は約 4 日である。**6** の結晶を 140°C に加熱すると爆発的に反応し、1,2-ジヨードベンゼン (46%)、ヨードベンゼン (6%)、*o*-ヨード安息香酸 (14%)、およびアセトン (43%) が

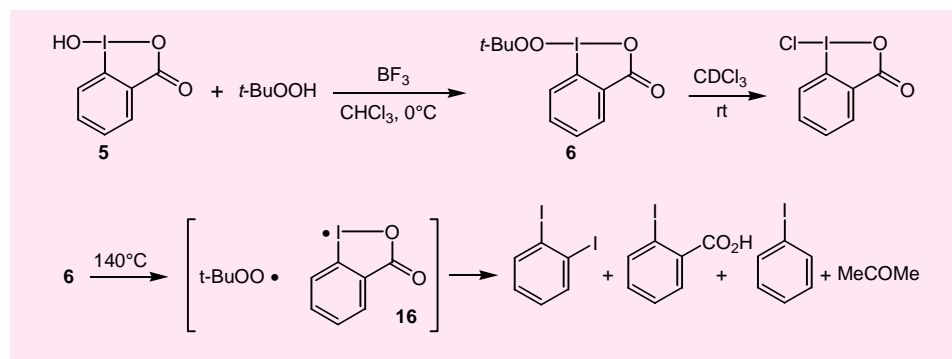


図 5

生成する。この熱分解反応では、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、*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 **16** の生成を経て、分解が進行していると考えられる。

4. *tert*-ブチルペルオキシヨードンによるベンジル位酸化反応⁹⁾

tert-ブチルペルオキシヨードン **6** は、ベンジルエーテル類 **17** 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 **18** が生成する。反応は窒素を満した風船を用いて、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 など) を添加すると、反応が大きく加速される。

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、ペルオキシヨードン **6** 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、ペルオキシヨードン **6** 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、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。結果の一部を Table 1 に示す。

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 **17a** の酸化反応における置換基効果も検討した (図 6)。電子吸引性の塩素を *p* 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。

Table 1. Oxidation of Benzyl, Allyl, and Propargyl Ethers **17** with the Peroxyiodane **6**

entry	ether	17	time (h)	product 18	yield (%)
	PhCH ₂ OR			PhCO ₂ R	
1	R = <i>n</i> -Bu	17a	24	18a	95
2	<i>tert</i> -Bu	17b	24	18b	80
3	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	17c	48	18c	79
4		17d	31	18d	74
5		17e	30	18e	74
6		17f	23	18f	78
7		17g	17	18g	86
8		17h	72	18h	78
9	THP	17i	47	18i	61
10	TBDMS	17j	100	18j	68
11		17k	42	18k	60
12		17l	72	18l	73
13		17m	46	18m	76
14		17n	51	18n	72
15	R = H	17o		18o	51
16	TMS	17p		18p	65

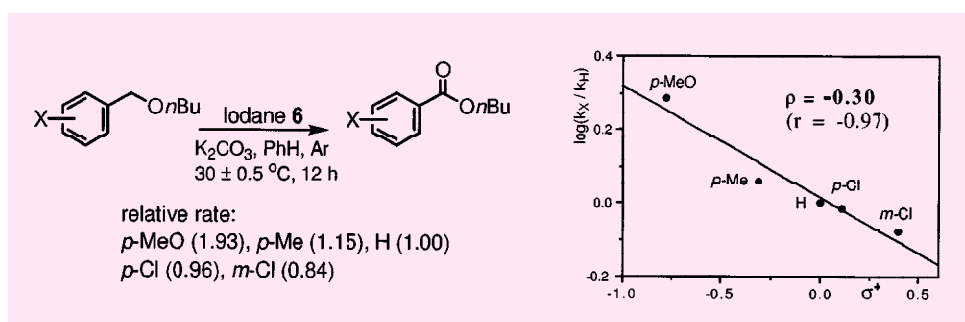


図 6

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 **17a** 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、ペルオキシヨードン **6** に対し約 6 倍量の安息香酸エステル **18a** 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 **18a**(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セタール **19** 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、ペルオキシセタール **19** と分子状酸素に由来するヒドロペルオキシセタール **20** 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へと変換されると思われる。反応機構を図 7 に示す。まず最初に、ペルオキシヨーダン **6** 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 -ヨーダニルラジカル **16** が生成し、反応が開始される。次いで求電子性を示すヨーダニルラジカル **16** がベンジルエーテル **17a** のベンジル位水素をラジカル的に引き抜き、ベンジルラジカル **21** が生成する。ベンジルラジカル **21** はさらにペルオキシヨーダン **6** と反応して、*tert*-ブチルペルオキシセタール **19** が生成し、その分解によりエステル **18a** 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 **21** が酸素と反応し、ペルオキシラジカル **22** が生成する。**22** は更に **17a** のベンジル位水素を引き抜き、ヒドロペルオキシセタール **20** を生成すると共にベンジルラジカル **21** を再生する。生成したヒドロペルオキシセタール **20** は反応条件下エステル **18a** へと変換される。

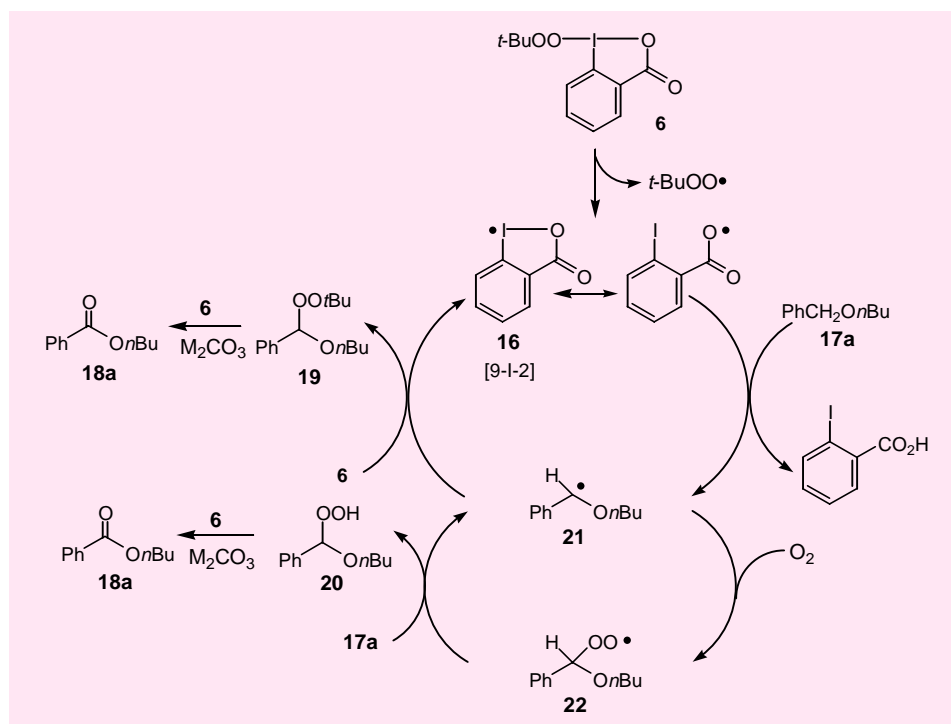


図 7

5. *tert*-ブチルペルオキシヨーダンによるスルフィドの酸化反応¹⁰⁾

tert-ブチルペルオキシヨーダン **6** はスルフィドをスルホキシドに酸化する。ジアルキルスルフィドやアルキルアールスルフィドはアセトニトリル-水混合溶媒中で (A 法)、ジアルキルスルフィドは塩化メチレン中で効率良くスルホキシドに変換される (C 法)。また、アセトニトリル-水混合溶媒中での反応を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下に行うと (B 法)、反応は加速される (図 8)。

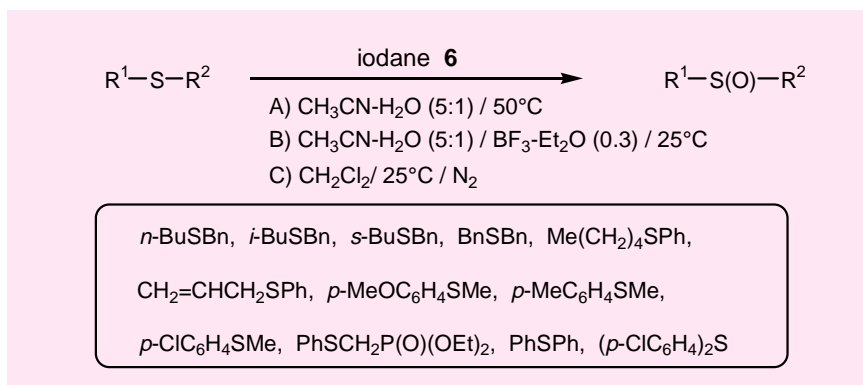


図 8

置換チオアニソールを用いて、アセトニトリル 水中における反応の置換基効果を検討したところ、置換基数 σ に対し大きな負の ρ 値 (-3.35) が得られた。BF₃-Et₂O を添加した系では、置換基数 σ に対し良好な相関関係が成立し ρ 値は -2.23 であった。また、ペルオキシヨードン 6 とヒドロキシヨードン 5 との間には平衡関係が成立すること、酸化剤としてヒドロキシヨードンのみ、あるいは *tert*-ブチルヒドロペルオキシドのみを用いた反応は全く進行しないが、両者共存下で反応を行うと反応はほぼ定量的に進行すること、更にラジカル阻害剤であるガルピノキシルの添加効果は小さいことなどから、アセトニトリル 水中における反応はイオン反応であることが分かる。なお、本反応では *tert*-ブチルペルオキシヨードン 6 が反応活性種であることや硫黄原子上にかなりの正電荷を帯びた反応中間体が発生していることが強く示唆される。一方、塩化メチレン中での反応(法)はガルピノキシルを添加すると完全に阻害されることから、ラジカル機構で進行していると考えられる。

酸化的脱ジチオアセタール化も進行する。アセトニトリル 水中ジチオアセタールにペルオキシヨードン 6 を作用させると、反応は数分で完結し、ケトンが高収率で得られる。セレニドのセレノキシドへの酸化、ホスフィンのホスフィンオキシドへの酸化にも有効であり、6 は 2 モルのトリフェニルホスフィンをおキシドへ酸化する。

6. *tert*-ブチルペルオキシヨードンによるアミンの酸化反応¹¹⁾

tert-ブチルペルオキシヨードン 6 はアミンの酸化にも有効であり、2級アミンとの反応では脱水素化が進行して、イミンが生成する。K₂CO₃ の添加は反応を加速する。テトラヒドロイソキノリンの酸化では、ジヒドロイソキノリンが高収率で得られるが、過剰量のペルオキシヨードン 6 を用いると、イソキノリンが生成する。2級アミンの場合とは異なり、3級アミンとの反応では、アミンの α 位炭素原子上にペルオキシ基が導入されたペルオキシアミノアセタールが生成する(図 9)。

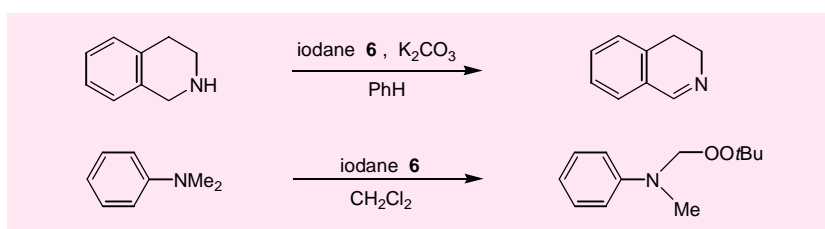


図 9

7. *tert*-ブチルペルオキシヨードンによるフェノールのラジカル的酸化反応¹²⁾

p-アルキル置換フェノール類との反応では、4-*tert*-ブチルペルオキシシクロヘキサジエノンが生成する。*p*-置換フェノールに過剰量の *tert*-ブチルヒドロペルオキシド存在下ペルオキシヨードン **6** を作用させると、*tert*-ブチルペルオキシシクロヘキサジエノンへの酸化反応が温和な条件下（酢酸エチルエステル / 50°C）に効率良く進行する。ガルピノキシルを添加して反応を行うと酸化はほぼ完全に阻害されること、少量ではあるが副生成物として *tert*-ブチルペルオキシシクロヘキサジエノンの2量体が少量得られることから、ラジカル反応であることが分かる。共鳴によって安定化されたフェノキシラジカルが中間体であり、*tert*-ブチルペルオキシラジカルとのカップリングにより *tert*-ブチルペルオキシシクロヘキサジエノンが生成する。

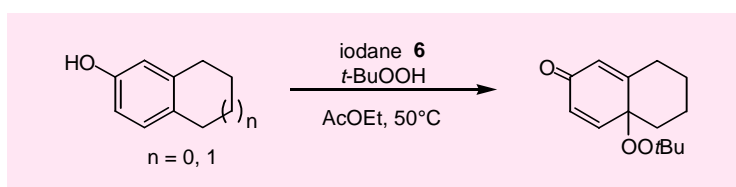


図 1 0

8. おわりに

tert-ブチルペルオキシヨードン **6** においては *tert*-ブチルペルオキシ基と3価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し、また爆発の危険性はないのかと危惧される。多分この化合物を自分で実際に合成し、使ってみようという人は少ないであろう。ところが、*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。通常反応は50°C以下で行っており、これを越える温度では試していない。

以上述べたように、*tert*-ブチルペルオキシヨードンの発見はセレンディピティによるものであり、伊藤隆夫博士（現日本たばこ産業株式会社研究所）の注意深い実験から生まれたものである。この研究に係わった引用文献に記載の多くの学生諸君に心から感謝する。

引用文献

- 1) a) G. F. Koser, in "The Chemistry of Functional Groups, Supplement D2"; Ed. by S. Patai and Z. Rappoport, Wiley, New York (1995); Chapters 21. b) A. Varvoglis, "The Organic Chemistry of Polycordinated Iodine", VCH, New York (1992).
- 2) M. Ochiai, T. Ito, Y. Masaki, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6269 (1992).
- 3) 落合正仁, 季刊化学総説, "有機超原子価化合物", **34**, 181 (1998).
- 4) M. Ochiai, M. Toyonari, T. Nagaoka, D.-W. Chen, M. Kida, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6709 (1997).
- 5) M. Ochiai, in "Chemistry in Hypervalent Compounds"; Ed. by K. Akiba, Wiley-VCH, New York (1999); Chapters 12.
- 6) M. Ochiai, T. Ito, Y. Takaoka, Y. Masaki, M. Kunishima, S. Tani, Y. Nagao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 118.
- 7) M. Ochiai, T. Ito, Y. Takaoka, Y. Masaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1319 (1991).
- 8) M. Ochiai, T. Ito, M. Shiro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 218.
- 9) M. Ochiai, T. Ito, H. Takahashi, A. Nakanishi, M. Toyonari, T. Sueda, S. Goto, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7716 (1996).
- 10) M. Ochiai, A. Nakanishi, T. Ito, *J. Org. Chem.*, **62**, 4253 (1997).
- 11) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Heterocycles*, **46**, 71 (1997).
- 12) M. Ochiai, A. Nakanishi, A. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3927 (1997).