

イオン固定型試薬の開発： IS-Ph₃P, IS-MSO, IS-MS, 及び IS-DIB

千葉大学 大学院 理学研究科 教授 東郷 秀雄

1 はじめに

多くの有機反応は、ほとんどが量論量の有機系試薬を用いることから、反応後は、カラムクロマトグラフィーの操作で目的生成物の単離精製を行う必要がある。また、用いた有機系試薬は、反応後に廃棄物として処分される。これは、ほとんどの有機反応で用いる有機系試薬が中性の小分子であり、高分子やイオンでないため、分離操作が必要となるためである。私どもは環境調和を指向した有機反応開発の一環として、反応後の目的生成物の分離精製が容易で、用いた有機系試薬を容易に回収して再利用できるイオン固定型試薬として、イオン固定型 Ph₃P (**IS-Ph₃P**)、イオン固定型メチルスルホキッド (**IS-MSO**)、イオン固定型メチルスルフィド (**IS-MS**)、及びイオン固定型 (ジアセトキシヨード) ベンゼン (**IS-DIB**) を開発した (図 1)。これらイオン固定型試薬を用いた実験操作の流れを図 2 に示した。

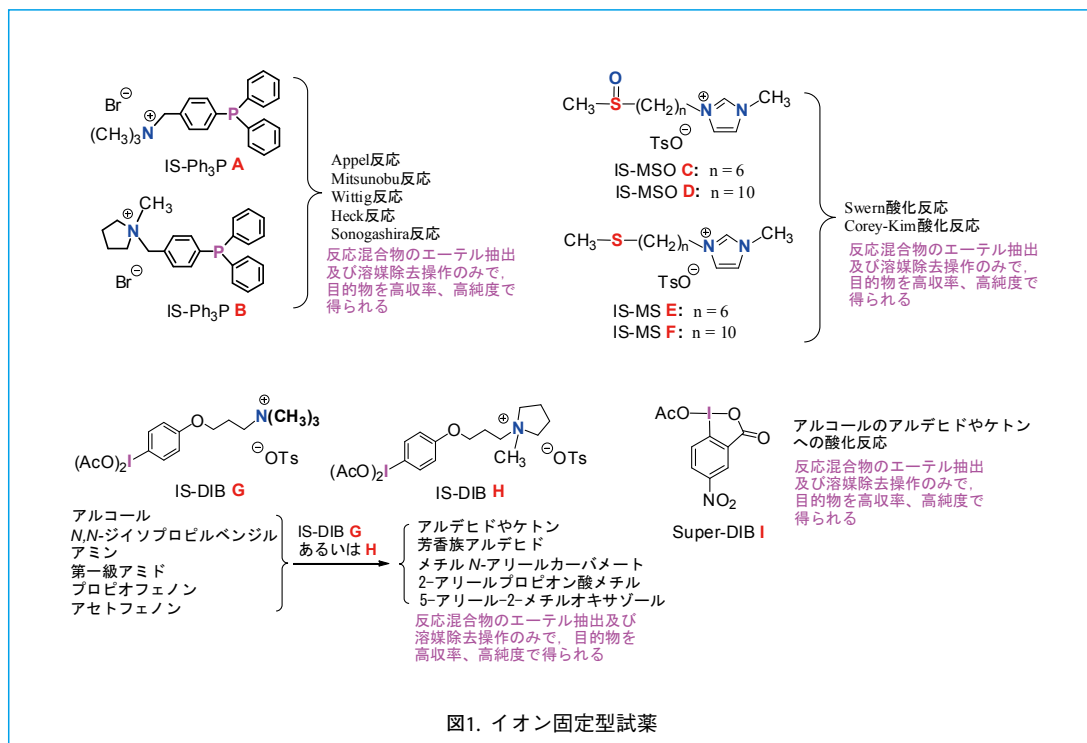


図1. イオン固定型試薬

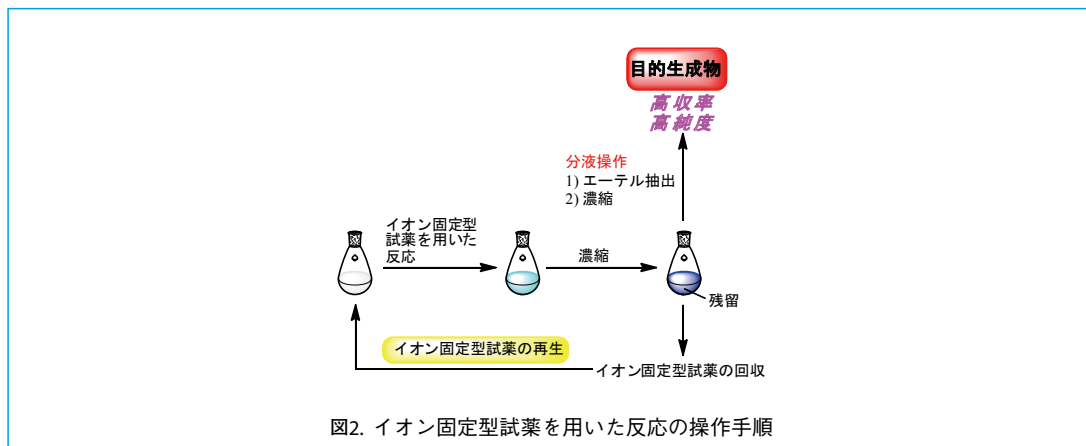


図2. イオン固定型試薬を用いた反応の操作手順

2 イオン固定型 Ph_3P (IS- Ph_3P)

有機合成において、 Ph_3P は非常に重要な試薬であり、還元剤として用いるばかりでなく、 CBr_4 あるいは I_2 / イミダゾールと反応させることにより、アルコールの臭素化あるいはヨウ素化などのハロゲン化反応 (Appel 反応) に用いたり¹⁾、Diethyl Azodicarboxylate (DEAD) や Diisopropyl Azodicarboxylate (DIAD) を用いたカルボン酸とアルコールのエステル化反応 (Mitsunobu 反応)²⁾、アルデヒドやケトンのオレフィン化反応 (Wittig 反応)³⁾ などの反応における量論試剤として Ph_3P を用いる。また、芳香族ハロゲン化物から炭素-炭素結合形成における Pd 触媒の配位子として、アルケンとの反応から置換アルケン誘導体を (Mizoroki-Heck 反応)、末端アルキンとの反応から置換アルキン (Sonogashira 反応) の生成など⁴⁾、種々の有機合成に利用されている。しかしながら、Appel 反応や Mitsunobu 反応においては、量論量の Ph_3PO を生成し、目的の生成物から Ph_3PO を除去しなくてはならない。また、Pd を用いた触媒反応でも、配位子として用いた Ph_3P を除去する必要がある。

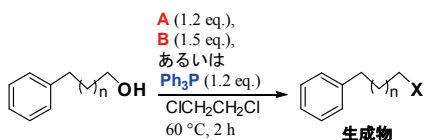
私どもは、空気安定なイオン固定型 Ph_3P (IS- Ph_3P) の開発に3年を要したが、通常の保存及び反応において十分に安定なイオン固定型 Ph_3P として IS- Ph_3P **A** 及び **B** を開発した。IS- Ph_3P **A** 及び **B** はいずれも安定な無色の固体である。

2-1. アルコールのハロゲン化反応

アルコールに IS- Ph_3P **A** あるいは **B** の存在下で CBr_4 あるいは I_2 / イミダゾールと反応させることにより、対応する臭素化物あるいはヨウ素化物が得られる。反応後、水を加えて目的物のエーテル抽出操作を行い、エーテル層から溶媒を除去すると、80~90%純度でハロゲン化物が得られる。また、副生したイオン固定型 Ph_3PO [P(V)] はクロロホルムで抽出でき、高収率で回収し、1) Me_2SO_4 によるイオン固定型 Ph_3PO の *O*-メチル化、2) LiAlH_4 による還元で、P(III) のリンである IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を再生し、同様の反応に再利用しても、ハロゲン化物の収率と純度は低下することなく、再利用できる (表1)。

一方、同様の反応に Ph_3P を用いて同様に行うと、ハロゲン化物の純度は40%以下であり、 Ph_3PO の回収率も44%以下である⁵⁾。

表1. アルコールハロゲン化反応



臭素化反応: CBr_4 (1.1 eq.) 及び **A, B** あるいは Ph_3P

ヨウ素化反応: I_2 (1.5 eq.), imidazole (1.5 eq.), KI (5 eq.)

及び **A, B** あるいは Ph_3P

	生成物 / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
A			
X = Br	86	95, 88 ^a , 76 ^b	91
X = I	85	80	80
B			
X = Br	89	95, 93 ^a , 87 ^b	97
X = I	83	85	83
Ph₃P			
X = Br	72 ^c	68 ^c	53 ^c

^a 1回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

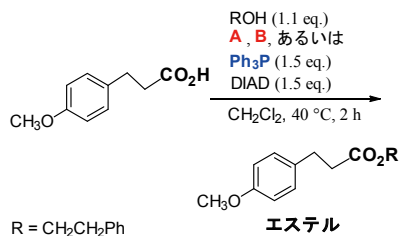
^b 2回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^c 生成物の純度は14%~43%。 Ph_3PO の回収率は42~44%。

2-2. Mitsunobu 反応

カルボン酸とアルコール存在下で, Diisopropyl Azodicarboxylate (DIAD) と IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を作用させ, 反応後に水を加えてエーテル抽出し, エーテル層から溶媒を除去すると, 90%以上の純度でエステルが得られる。一方, 同様の反応に Ph_3P を用いて行くと, エステルの純度は40%以下であり, Ph_3PO の回収率も30%以下である (表2)⁵⁾。

表2. カルボン酸のエステル化反応



	エステル / %		
	再利用回数 0	1	2
A	84	79 ^a	70 ^b
B	87	80 ^a	77 ^b
Ph₃P	87 ^c	-	-

^a 1回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^b 2回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^c Ph_3PO の回収率は30%。

2-3. Wittig 反応

α -ブromo酢酸エチルと IS- Ph_3P **A** あるいは **B** から合成されたホスホニウム塩 **A1** あるいは **B1** と種々のアルデヒドを K_2CO_3 存在下で反応させ、反応後に水を加えて、 α,β -不飽和エステルのエーテル抽出操作を行い、その溶媒を除去すると、90%以上の純度で α,β -不飽和エステルが得られる。また、副生したイオン固定型 Ph_3PO [P(V)] はクロロホルムで抽出でき、高収率 (92~100%) で回収し、1) Me_2SO_4 によるイオン固定型 Ph_3PO の *O*-メチル化、2) LiAlH_4 による還元で、P(III) の IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を再生し、同様の反応に再利用しても、 α,β -不飽和エステルは高収率と高純度を保ち、再利用できる⁶⁾。

一方、同様の反応に Ph_3P を用いて同様に行うと、 α,β -不飽和エステルの純度は43%程度であり、 Ph_3PO の回収率も50%以下である (表3)。

表3. 安定型イリドを用いたWittig反応

$$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{60}^\circ\text{C, 2 h, あるいは}]{\text{A あるいは B (0.5 eq.)}} \text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \quad \text{IS-C}_6\text{H}_4\text{-P}^+\text{Ph}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \text{ Br}^-$$

60°C, 2 h, あるいは
CH₂Cl₂, 40°C, 24 h

ホスホニウム塩 **A1** 95 %
ホスホニウム塩 **B1** 100 %

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 40^\circ\text{C}]{\text{ホスホニウム塩 A1 (1.2 eq.) あるいは ホスホニウム塩 B1 (1.3 eq.)}} \text{R-CH=C(CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)$$

アルデヒド	A 不飽和エステル				B 不飽和エステル			
	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	<i>E:Z</i>	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	<i>E:Z</i>
	8	94	97	96:4	8	98	98	94:6
	8 ^c	95	97	96:4	8 ^c	95	90	96:4
	8 ^d	92	97	96:4	8 ^d	91	90	96:4
	8 ^e	99	43	96:4				
	10	95	98	97:3	8	96	90	96:4
	50	98	97	96:4	24	91	90	95:5
	24	100	97	97:3	20	90	86	93:7
	24	93	89	90:10	20	92	95	92:8
	24	92	90	95:5	16	88	80	94:6

^a アルケン*E*及び*Z*の収率、IS- Ph_3PO の収率は92%~100%。

^b 反応混合物のエーテル抽出及び溶媒除去のみでの純度。

^c 1回目の反応で回収再生したIS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

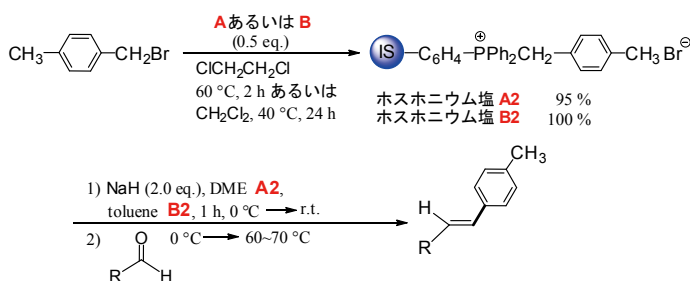
^d 2回目の反応で回収再生したIS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^e Ph_3P 用いた収率、 Ph_3PO の回収率は50%。

同様に、*p*-(α -ブromo)キシレンと IS-Ph₃P **A** あるいは **B** から合成されたホスホニウム塩 **A2** あるいは **B2** と種々のアルデヒドを NaH 存在下で反応させ、反応後に水を加えて、スチルベン誘導体のエーテル抽出操作を行い、有機層の溶媒を除去すると、90%以上の純度でスチルベン誘導体が得られる。また、イオン固定型 Ph₃PO [P(V)] はクロロホルムで抽出でき、高収率 (93~100%) で回収し、1) Me₂SO₄ によるイオン固定型 Ph₃PO の *O*-メチル化、2) LiAlH₄ による還元で、P(III) の IS-Ph₃P **A** あるいは **B** を再生し、同様の反応に再利用しても、スチルベン誘導体は高収率と高純度を保ち、再利用できる。

一方、同様の反応に Ph₃P を用いて同様に行うと、スチルベン誘導体の純度は 46% 程度であり、Ph₃PO の回収率も 50% 程度である (表 4)。

表4. 準安定型イリドを用いた Wittig 反応



アルデヒド	A スチルベン誘導体				B スチルベン誘導体			
	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	<i>E</i> : <i>Z</i>	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	<i>E</i> : <i>Z</i>
	8	95	95	75:25	9	91	90	75:25
	8 ^c	94	95	75:25	9 ^c	90	85	75:25
	8 ^d	92	95	75:25	9 ^d	90	81	75:25
	9 ^e	90	46	50:50				
	10	95	95	75:25	9	100	90	78:28
	50	91	96	79:21	24	90	95	81:19
	24 ^f	86	91	71:29	24 ^f	77	70	74:26
	24	91	94	90:10	24	82	90	84:16
	24 ^f	71	64	78:22	24 ^f	85	56	71:29

^a アルケンE及びZの収率、IS-Ph₃POの収率は93%~100%。

^b 反応混合物のエーテル抽出及び溶媒除去のみでの純度。

^c 1回目の反応で回収再生したIS-Ph₃P **A**あるいは**B**を用いた収率。

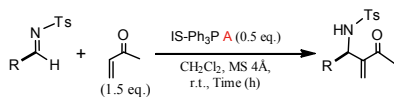
^d 2回目の反応で回収再生したIS-Ph₃P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^e Ph₃Pを用いた収率、Ph₃POの回収率は50%。

2-4. aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

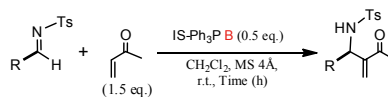
0.5 等量の IS-Ph₃P **A** あるいは **B** 存在下でアルデミンとメチルビニルケトンとを反応させ、反応後の生成物をエーテル抽出操作し、有機層の溶媒を除去すると、90%以上の純度で aza-Morita-Baylis-Hillman 反応生成物が得られる (表 5, 6) ⁷⁾。

表5. IS-DIB **A** を用いた aza-Morita-Baylis-Hillman 反応



R	時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
	24	100	92
	24	95	91
	5	97	94
	3	94	90
	24	96	97
	24	94	95
	24	87	90
	48	74	86
	50	80	85
	48	60	80

表6. IS-DIB **B** を用いた aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

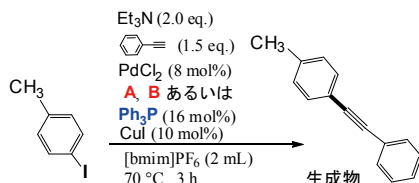


R	時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
	24	95	99
	24	94	90
	5	100	95
	3	92	93
	24	97	99
	24	95	92
	24	90	90
	48	66	50
	50	85	80
	48	62	78

2-5. イオン液体における Sonogashira 反応

イオン液体 ([bmim]PF₆ あるいは [bmpy]NTf₂) に *p*-ヨードトルエン、フェニルアセチレン、触媒量の PdCl₂ と CuI, IS-Ph₃P **A** あるいは **B** を加えて加温し、反応後、エーテルで生成物を抽出して、溶媒を除去すると、高い純度で *p*-トリルフェニルアセチレンが得られる。反応後、PdCl₂ と CuI, 及び IS-Ph₃P **A** あるいは **B** を含むイオン液体反応場は、*p*-ヨードトルエン、フェニルアセチレン、及び Et₃N を加えて同様の反応に幾度も繰り返して行え、高収率及び高純度で *p*-トリルフェニルアセチレンを与える (表 7) ⁵⁾。

表7. イオン液体におけるSonogashira反応



再利用回数	生成物 / %		
	A	B	Ph_3P
0	100 ^a	100 ^a	91 ^b
1 ^c	100 ^a	100 ^a	92 ^b
2 ^c	97 ^a	100 ^a	99 ^b
3 ^c	100 ^a	100 ^a	76 ^b
4 ^c	100 ^a	100 ^a	41
5 ^c	96 ^a	90 ^a	18
6 ^c	96 ^a	95 ^a	-
7 ^c	100 ^a	94 ^a	-

^a IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を用いた収率, 生成物の純度は95~85%.

^b Ph_3P を用いた収率, それぞれ 2~3% の Ph_3P を含む.

^c iodotoluene, phenylacetylene, 及び Et_3N のみを加えた.

IS- Ph_3P **A** と **B** の反応性はほとんど同じであるが, IS- Ph_3P **A** の合成の方が容易である。なお, IS- Ph_3P **B** は2010年秋より東京化成工業株式会社で製品化され, 販売されている。

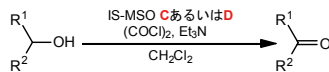
3 イオン固定型メチルスルホキシド (IS-MSO) 及びイオン固定型メチルスルフィド (IS-MS)

ジメチルスルホキシド (DMSO) と塩化オキサリル $[(\text{COCl})_2]$ あるいは $[(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}]$ を Et_3N 存在下 CH_2Cl_2 溶液中で反応させる Swern 酸化反応は, 第一級アルコールをアルデヒドへ, 第二級アルコールをケトンへ, Metal-Free の条件下で穏やかに且つ選択的に酸化できる⁸⁾。しかしながら, 沸点が低く悪臭の極めて高いジメチルスルフィドを生成するため, 通常の実験室で行うことはできない。これを迂闊に行えば, 建物周辺の住民から, “ガス漏れ” として大騒ぎになる。そこで, イオン固定型メチルスルホキシド (IS-MSO) として, 6-Chloro-1-hexanol 及び 10-Bromo-1-decanol から5段階を経て62%及び61%の通算収率でイオン固定型メチルスルホキシド IS-MSO **C** 及び **D** を合成した。イオン固定型メチルスルホキシド **C** 及び **D** は, 前者が無色無臭の粘性ある液体であり, 後者は无色無臭の個体である。この IS-MSO **C** 及び **D** を用いて, 通常 Swern 酸化反応の条件下でアルコールを酸化すると, 表8に示したように, 効率的に対応するアルデヒドやケトンが得られる⁹⁾。イオン固定型メチルスルホキシド IS-MSO **C** 及び **D** の最大の特徴は, 反応後, 悪臭が全くないことであり, 通常の実験操作で難なく酸化反応を遂行できる。また, 反応物に水を加えてエーテル抽出し, そのエーテル溶媒を除去すると, 表8に示したように高収率且つ高純度でアルデヒドやケトンが得られることである。また, 目的の生成物を分離した水溶液をクロロホルムで抽出すると, IS-MS **E** 及び **F** が75% (C6) ~ 90% (C10) 収率で回収され, 過酸化水素水で IS-MSO **C** 及び **D** に再酸化し, 再利用しても, 目的の酸化物を高収率且つ高純度で得られる。

一方, ジメチルスルフィドと *N*-chlorosuccinimide (NCS) を Et_3N 存在下 CH_2Cl_2 溶液中で反応させる Corey-Kim 酸化反応は, 第一級アルコールをアルデヒドへ, 第二級アルコールをケトンへ, Metal-Free の条件下で穏やかに且つ選択的に酸化できる¹⁰⁾。しかしながら, 沸点が低く悪臭の極めて高いジメ

チルスルフィドを用いるため、合成的には殆ど用いられていない。IS-MS E 及び F は IS-MSO C 及び D の酸化前の前駆体であり、いずれも無色無臭の個体で、取扱いが容易な試薬である。この IS-MS E あるいは F を用いて、通常の Corey-Kim 酸化反応の条件下でアルコールを酸化すると、表 9 に示したように、効率的に対応するアルデヒドやケトンが得られる¹¹⁾。この試薬の最大の特徴は、悪臭が全く無く、しかも反応後、反応物に水を加えてエーテル抽出し、そのエーテル溶媒を除去すると、表 9 に示したように高収率且つ高純度でアルデヒドやケトンが得られることである。また、目的のアルデヒドやケトンを出出分離した水溶液を、クロロホルムで抽出すると、IS-MS E 及び F を 75% (C6) ~ 90% (C10) で回収でき、同様の酸化反応に再利用できる。

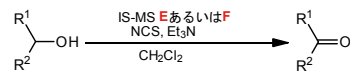
表8. IS-MSO C及びDを用いたSwern酸化反応



IS-MSO	生成物 (h)	収率 %	純度 %
C		92	99
D		98	98
C		84	88
D		84	96
C		99	98
C ^a		95	99
D		94	89
D ^a		84	99
C		93	99
D		86	99
C		99	99
D		94	94
C		99	98
D		92	93
C		83	82
D		89	99
C		85	85
D		92	99
C		78	90
D		90	99
C		96	99
D		95	99
C		99	99
D		99	99
C		99	99
D		91	99
C		99	99
D		91	99
C		88	99
D		99	99

^a 1回目の反応で回収再生したIS-MSO CあるいはDを用いた収率。

表9. IS-MS E及びFを用いたCorey-Kim酸化反応



IS-MS	生成物 (h)	収率 %	純度 %
E		97	99
F		83	84
E		85	96
F		81	95
E		93	97
F		81	94
E		89	96
F		88	99
E		82	94
F		74	99
E		94	96
F		75	78
E		80	99
F		90	80
E		94	97
F		92	91
E		92	98
F		87	99
E		86	86
F		86	99
E		85	99
F		78	99
E		99	99
F		83	99
E		99	99
E ^a		90	99
F		85	99
F ^a		84	97
E		88	99
F		90	99

^a 1回目の反応で回収再生したIS-MS EあるいはFを用いた収率。

なお、IS-MSO C と IS-MS E は東京化成工業株式会社で製品化され、販売されている。

4 イオン固定型 DIB (IS-DIB)

PhI(OAc)₂ (DIB) は非金属系酸化剤として種々の酸化的有機反応に利用されている。しかしながら、反応後に PhI を副生するため、生成物をカラムクロマトグラフィー等で精製しなくてはならない。DIB の用途として、最近注目されてきた代表的反応は、触媒量の TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxy radical) 存在下で、アルコールのアルデヒドやケトンへの室温下の酸化反応がある¹²⁾。この反応は DMP (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-2-one, Dess-Martin periodinane) のような潜在的爆発性のある試薬を用いないこと、Swern 酸化反応のようにジメチルスルフィドのような悪臭のある副生成物を生じないことから、最近、天然物合成に頻繁に利用されるようになってきた。しかしながら、副生する PhI を除去する必要がある。IS-DIB **G** あるいは **H** は *N*-[3-(4'-iodophenoxy)-1-propyl]-

表10. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたアルコールの酸化反応

アルコール	IS-DIB G, H , あるいは DIB (1.5 eq.), TEMPO (10 mol%), CH ₂ Cl ₂ , r.t., Time (h)	アルデヒド あるいは ケトン
		時間 (h), 収率 (%), [純度 (%)]
IS-DIB G , あるいは DIB		アルデヒドあるいはケトン
IS-DIB G		8, 97, [97]
IS-DIB H		4.5, 99, [99]
IS-DIB G		9, 99, [99]
IS-DIB H		10.5, 93, [98]
IS-DIB G		6, 98, [99]
IS-DIB H		2, 98, [99]
IS-DIB G		4, 98, [99]
IS-DIB H		1.5, 98, [99]
IS-DIB G		8, 95, [92]
IS-DIB H		3.5, 97, [99]
IS-DIB G		6, 98, [98]
IS-DIB H		6, 99, [99]
IS-DIB G		6, 99, [99]
IS-DIB H		3, 99, [99]
DIB		1.5, 99, [48]
IS-DIB G		4, 98, [99]
IS-DIB H		2, 98, [99]
IS-DIB G ^a		4, 99, [98]
IS-DIB H ^a		2, 99, [99]
IS-DIB G		12, 99, [99]
IS-DIB H		6, 95, [99]
DIB		4.5, 99, [48]
		6, 94, [94]
		5, 99, [99]
		1.5, 97, [48]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

表11. IS-DIB **G** 及び **H** を用いた *N,N*-Diisopropylbenzylamine の芳香族アルデヒドへの酸化反応

IS-DIB G, H , あるいは DIB	IS-DIB G, H (2.0 eq.), あるいは DIB (1.4 eq.), NaHCO ₃ (1.2 eq.) CHCl ₃ , 60 °C, 2 h	アルデヒド
		収率 (%), [純度 (%)]
IS-DIB G		94, [99]
IS-DIB H		97, [98]
DIB		82, [33]
IS-DIB G ^a		95, [97]
IS-DIB H ^a		96, [94]
IS-DIB G		94, [99]
IS-DIB H		93, [97]
DIB		87, [45]
IS-DIB G		92, [99]
IS-DIB H		93, [98]
DIB		88, [45]
IS-DIB G		91, [99]
IS-DIB H		92, [97]
DIB		87, [40]
IS-DIB G		93, [98]
IS-DIB H		92, [98]
DIB		86, [42]
		87, [86]
		88, [87]
		81, [33]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

N,N,N-trimethylammonium 4"-methylbenzenesulfonate あるいは *N*-methyl-*N*-[3-(4'-iodophenoxy)-1-propyl]-pyrrolidinium 4"-methylbenzenesulfonate を酢酸中で *m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) で酸化することにより容易に得られ、粘性ある液体である¹³⁾。これら前駆体は *p*-iodophenol と 3-bromo-1-propanol から 3 工程で効率的に合成できる。触媒量の TEMPO 存在下で第一級アルコールあるいは第二級アルコールの CH₂Cl₂ 溶液に IS-DIB **G** あるいは **H** を加えて室温下で攪拌し、反応後に水を加えてエーテル抽出し、有機層から溶媒を除去すると、対応するアルデヒドやケトンが高収率且つ高純度で得られる (表 10)。また、水層を CHCl₃ 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、アルデヒドやケトンは高収率且つ高純度で得られる¹⁴⁾。一方、同様の反応を DIB で行くと、アルデヒドやケトンは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 未満である。

N,N-Diisopropylbenzylamine 誘導体を IS-DIB **G** あるいは **H** を用いて酸化し、反応後に水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応する芳香族アルデヒドが高収率且つ高純度で得られる (表 11)。また、水層を CHCl₃ 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、芳香族アルデヒドは高収率且つ高純度で得られる。一方、同様の反応を DIB で行くと、芳香族アルデヒドは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 未満である。

KOH 存在下、無置換アミド (一級アミド) のメタノール溶液に IS-DIB **G** あるいは **H** を作用させ、反応後に水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応するメチルカーバメートが高収率且つ高純度で得られる (表 12)。また、水層を CHCl₃ 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、メチルカーバメートは高収率且つ高純度で得られる。

表12. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたアミドの Hofmann 転位反応

R-CONH ₂ $\xrightarrow[\text{0 } ^\circ\text{C-r.t., 1.5 h}]{\text{IS-DIB G, H (1.5 eq.),あるいは DIB (1.0 eq.),KOH (2.5 eq.), CH}_3\text{OH}}$ R-NHCO ₂ CH ₃	
IS-DIB G, H, あるいは DIB	メチルカーバメート 収率 (%), [純度 (%)]
IS-DIB G	99, [99] 97, [98]
IS-DIB H	99, [99] 98, [99]
DIB	99, [68] 99, [70]
IS-DIB G ^a	99, [99]
IS-DIB H ^a	99, [99]
IS-DIB G	99, [99] 98, [98]
IS-DIB H	97, [99] 97, [98]
DIB	98, [67] 98, [66]
IS-DIB G	99, [99] 97, [99]
IS-DIB H	99, [99] 96, [97]
DIB	99, [65] 98, [66]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

表13. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたプロピオフェノンの 2-アリールプロピオン酸メチルへの酸化的転位反応

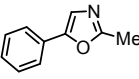
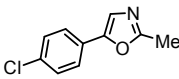
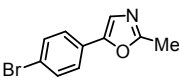
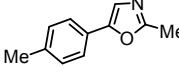
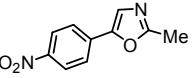
Ar-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ Me $\xrightarrow[\text{(CH}_3\text{O)}_2\text{CH, 60 } ^\circ\text{C, Time (h)}]{\text{IS-DIB G, H (1.5 eq.),あるいは DIB (1.2 eq.),H}_2\text{SO}_4 (2.0 \text{ eq.)}}$ Ar-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ Me	
IS-DIB G, H, あるいは DIB	エステル 時間 (h), 収率 (%), [純度 (%)]
IS-DIB G	3, 95, [95] 3, 98, [99]
IS-DIB H	3, 99, [99] 3, 94, [97]
DIB	2, 94, [52] 2, 95, [47]
IS-DIB G ^a	3, 97, [97] 3, 94, [96]
IS-DIB H ^a	3, 96, [96] 3, 94, [97]
IS-DIB G	5, 96, [99] 3, 99, [99]
IS-DIB H	5, 95, [98] 3, 95, [97]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

濃硫酸存在下、プロピオンフェノンのオルト酢酸メチル溶液に IS-DIB **G** あるいは **H** を作用させ、反応後に水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応する 2-アリアルプロピオン酸メチルが高収率且つ高純度で得られる (表 13)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、2-アリアルプロピオン酸メチルは高収率且つ高純度で得られる。一方、同様の反応を DIB で行うと、2-アリアルプロピオン酸メチルは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 以下である。

$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 存在下、アセトフェノン誘導体のアセトニトリル溶液に IS-DIB **G** あるいは **H** を作用させて加温し、反応後に NaHCO_3 を含む水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応する 5-アリアル-2-メチルオキサゾールが高収率且つ高純度で得られる (表 14)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、5-アリアル-2-メチルオキサゾールは高収率且つ高純度で得られる。同様の反応を DIB で行うと、5-アリアル-2-メチルオキサゾールは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 未満である。

表14. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたアセトフェノンのオキサゾールへの変換反応

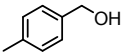
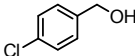
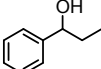
IS-DIB G, H , あるいは DIB	オキサゾール 時間 (h), 収率 (%), [純度 (%)]	
		
IS-DIB G	5, 93, [95]	5, 92, [93]
IS-DIB H	5, 92, [96]	5, 91, [92]
DIB	3, 91, [38]	3, 94, [40]
IS-DIB G ^a	5, 92, [94]	
IS-DIB H ^a	5, 92, [95]	
		
IS-DIB G	5, 94, [94]	7, 92, [94]
IS-DIB H	5, 93, [93]	7, 90, [90]
DIB	3, 92, [39]	6, 92, [41]
		
IS-DIB G	5, 94, [95]	
IS-DIB H	5, 93, [93]	
DIB	3, 97, [42]	

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

5 スーパー DIB

五価の超原子価ヨウ素 I(V) である DMP (Dess-Martin Periodinane) はアルコールの優れた酸化剤で、有機合成でよく利用されている¹⁵⁾。しかしながら、DMP には潜在的爆発性があるので、注意が必要であり、このことが工業的利用の妨げとなっている。一方、三価の DIB は爆発性の問題が無い。そこで、DMP のような強い酸化機能を有するヨウ素三価のスーパー DIB ができれば、酸化剤として極めて有益である。三価の超原子価ヨウ素試薬であるスーパー DIB I とアルコールの DMF 溶液を加温することにより、アルコールをアルデヒドやケトンに酸化することができる。この反応の利点は、スーパー DIB I に爆発性がないこと、反応後に副生する 2-iodo-5-nitrobenzoic acid は NaHCO₃ 水溶液で分液することにより、除去できるため、分液操作のみでアルデヒドやケトンが高収率かつ高純度で得られること、また、水層を酸性にすることにより、2-iodo-5-nitrobenzoic acid を定量的に回収し、酢酸中 *m*CPBA で再酸化することにより、スーパー DIB I を再生し、再利用できることである。

表15. スーパーDIB Iを用いたアルコールの酸化反応

アルコール	DIB 誘導体	アルデヒドあるいはケトン 収率 (%) [純度 (%)]	
	DIB (2.0 eq.)	16	[3]
	DIB-NO ₂ (2.0 eq.)	35	[14]
	Super-DIB I (2.0 eq.)	97	[98]
	DIB (2.0 eq.)	23	[8]
	DIB-NO ₂ (2.0 eq.)	35	[15]
	Super-DIB I (2.0 eq.)	87	[86]
	DIB (2.0 eq.)	20	[5]
	DIB-NO ₂ (2.0 eq.)	31	[12]
	Super-DIB I (2.0 eq.)	87	[86]

なお、スーパー DIB I は東京化成工業株式会社で製品化が進行している¹⁶⁾。

謝辞

本研究は、千葉大学ベンチャービジネスラボラトリーからの研究助成金（平成 19 年～ 20 年）、双葉電子記念財団からの研究助成金（平成 21 年～ 22 年）、科学研究費補助金（平成 20 年～ 22 年：23655142, 平成 23 年～ 24 年：20550033）、及び大学の特性を活かした多様な学術研究機能の充実「未来を築く超原子価ヨウ素の構造と物性、機能材料研究プログラム」（平成 22 年～ 26 年）の研究助成金の支援のもとに行われた。ここに深く深謝致します。

文献

- 1) R. Appel, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1030; **1975**, *108*, 2680.
- 2) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- 3) (a) G. Wittig, U. Schollkopf, *Ber.* **1954**, *87*, 1318. (b) G. Wittig, W. Haag, *Ber.* **1955**, *88*, 1654.
- 4) (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- 5) M. Imura, N. Shimojoh, Y. Kawano, H. Togo, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3421; 東郷秀雄, 伊村有未, 太原研二, 特願 2010-11476.
- 6) N. Shimojoh, Y. Imura, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 951.
- 7) Y. Imura, N. Shimojoh, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2319.
- 8) (a) A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (c) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- 9) D. Tsuchiya, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2011**, 2701; 東郷秀雄, 土屋大輔, 田端真之, 森山克彦, 三ッ本祐樹, 特願 2011-183102.
- 10) E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586.
- 11) D. Tsuchiya, M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6849; 東郷秀雄, 土屋大輔, 田端真之, 森山克彦, 高月健一, 特願 2011-290627.
- 12) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.
- 13) M. Iinuma, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2012**, *21*, 2663.
- 14) Y. Suzuki, M. Iinuma, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2012**, 1250; 東郷秀雄, 鈴木雄介, 飯沼雅崇, 森山克彦, 高月健一, 特願 2011-290626.
- 15) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- 16) 東郷秀雄, 飯沼雅崇, 森山克彦, 高月健一, 特願 2013-028323.

執筆者紹介

東郷 秀雄 (Hideo Togo) 千葉大学 大学院 理学研究科 教授

〔ご経歴〕 1983年 筑波大学大学院博士課程化学研究科修了, 理学博士。1983年 スイス, ローザンヌ大学博士研究員, 1984年 フランス, 国立中央科学研究所(CNRS) 博士研究員, 1989年 千葉大学理学部助手, 1994年 千葉大学理学部助教授(大学院兼任), 2005年 千葉大学大学院理学研究科教授, 現在に至る。

主な著書は, 「改訂 有機人名反応」講談社サイエンティフィック, 「基礎有機化学 身近な有機化合物を中心に」東京化学同人, 「新訂 有機反応のしくみと考え方」講談社サイエンティフィック。

〔専門分野〕 有機ヨウ素化学, 有機ラジカル反応化学, グリーンケミストリー

TCI 関連製品

M2103	IS-Ph ₃ P (B) [=1-Methyl-1-[4-(diphenylphosphino)benzyl]pyrrolidinium Bromide]	1g 21,600 円
M2274	IS-MSO (C) [=1-Methyl-3-[6-(methylsulfinyl)hexyl]imidazolium p-Toluenesulfonate]	1g 19,400 円 5g 67,600 円
M2321	IS-MS (E) [=1-Methyl-3-[6-(methylthio)hexyl]imidazolium p-Toluenesulfonate]	1g 14,000 円 5g 49,300 円