

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008~2010

課題番号：20390005

研究課題名(和文) 三価の超原子価有機臭素化合物の合成とその有機合成反応の開拓

研究課題名(英文) Synthesis of Hypervalent Organobromanes(III) and Their Synthetic Organic Reactions

研究代表者

落合 正仁 (OCHIAI MASAHIRO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：50127065

研究成果の概要(和文)：

有機合成化学における未踏研究領域”超原子価有機臭素化合物のケミストリーの開拓”を目的として本研究を実施し、以下の研究成果を得た。

(1) プロモニウムイリドをカルベン(カルベノイド)の発生源とする反応を開発した。

(2) 全く未知の化合物である超原子価イミノブロマンの合成に世界で初めて成功した。

(3) 超原子価イミノブロマンをナイトレン(ナイトレノイド)の発生源とする反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：

We have developed the following new chemistry of hypervalent organobromane(III).

(1) Thermal generation of singlet carbene (carbenoid) from hypervalent bromonium ylides.

(2) The first synthesis of hypervalent organo iminobromane(III).

(3) Development of new reactions using hypervalent iminobromane(III) as an organonitrenoid.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：イリド、臭素、ヨウ素、カルベン、ナイトレン、超原子価、アジリジン

1. 研究開始当初の背景

日本はヨウ素の資源大国であり、その有効利用法や用途の開発が重要な研究課題となるため、我々は容易に大量合成可能で毒性が低く、一方高い反応性を示す三価の超原子価有機ヨウ素化合物の有機合成化学への活用を目指して研究を行ってきた。これまでに、1) 超原子価ヨウ素置換基の極めて高い脱離能(超脱離能)の発見、2) ビニル位炭素原子上での S_N2 型求核置換反応の開発、3) 光学活性超原子価ヨウ素化合物の合成とエノラートアニオンの直接的不斉アリール化反応

の開発、4) アルキリデンカルベン発生反応の開発、5) ペルオキシヨウダンの開発とラジカル性酸化反応の開拓等に成功してきた。本申請研究では、これらの知見を基盤とし、超原子価ヨウ素(III)化合物の基本的な特性を更に詳細に解明することも念頭におきつつ、ヨウ素と同族の三価の超原子価有機臭素化合物の化学的反応特性を解明する。不思議なことではあるが、三価の超原子価有機臭素化合物のケミストリーはほとんど未開拓な研究領域であり、本研究課題は新しい研究分野の開拓につながることになる。

臭素はその酸化電位が高いため（イオン化電位 eV: PhI 8.69, PhBr 8.98）、三価の超原子価有機臭素化合物の合成は困難である。このため三価の超原子価臭素化合物であるブロモニウムイリド **1** やその窒素類似体（イミノプロマン） **2** はこれまでに合成されたことが無く、その反応性については全く不明のままであった。発展の著しい超原子価ヨウ素化合物の化学において、ヨードニウムイリドは一重項カルベンの発生源となるため二重結合、C-H, N-H 結合等への挿入反応が医薬品や天然物の合成に利用されている。一方その窒素類似体（イミノヨードン）はナイトレンの前駆体となるため、近年活発にアミノ化合物の不斉合成反応に幅広く利用されている。これらの超原子価ヨウ素化合物において得られている知見をもとに考察すると、ブロモニウムイリドやイミノプロマンは極めて高い反応性を示すことが予測される。従って、その高い反応性を活用すれば、従来は不可能であると信じられていた反応を実現できる可能性が充分にあるため、また、有機化学における新しい超原子価有機臭素化合物の化学の分野を開拓することを目的として、本研究計画を設定した。

2. 研究の目的

我々はつい最近電子求引性の高いトリフルリル基を導入することにより、ブロモニウムイリド $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}=\text{CTf}_2$ を合成することに世界で初めて成功し (M. Ochiai, N. Tada, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9608)、その固体構造を X 線結晶解析により明らかにした。そこで本研究では、三価の超原子価臭素化合物の反応特性を解明することを主たる研究目的とし、(1) ブロモニウムイリドをカルベンの発生源とする反応の開発、即ち、二重結合、C-H, N-H 結合等への挿入反応の開発及びブロモニウムイリドのイリド転移反応の開発、(2) ブロモニウムイリドをアリール化試剤として活用する反応の開発、(3) 全く未知の化合物である超原子価イミノプロマンの合成、(4) 超原子価イミノプロマンをナイトレンの発生源とする反応の開発などを実施する。これらの研究では何れの場合にも超原子価臭素化合物の反応性を超原子価ヨウ素化合物と比較検討する。

臭素原子のサイズはヨウ素よりも小さいために、超原子価結合論を適用すると超原子価臭素化合物は超原子価ヨウ素化合物よりも不安定になると予測される。言い換えると、ブロモニウムイリドはヨードニウムイリドよりも、より緩和な条件下にカルベンを発生するはずである。我々は三価の臭素置換基が、超脱離基である三価のヨウ素置換基 (T. Okuyama, M. Ochiai, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360) よりも優れた脱離能を示

すことを示唆する結果を得つつあり、この結果は上述の推論を強く支持するため、ブロモニウムイリドは新しい良好なカルベン発生試剤となることが大いに期待される。なお、偶然の結果ではあるが、ブロモニウムイリドがピリジン等複素環化合物の *N*-アリール化試剤となることも見出しつつあり、この興味深い異常な反応についても詳細に検討する。

また、つい最近の結果であるが、トリフルリル基を用いるとイミノプロマン $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}=\text{NTf}$ を合成出来ることを見出し、現在その固体構造も明らかになりつつある。イミノプロマンの合成が可能であることを世界に先駆けて明らかにした最初の例である。このイミノプロマンにおいては上述と同様の理由により、緩和な条件下にナイトレン（ナイトレノイド）を発生することが期待される。そこで、オレフィンのアジリジン化反応やカルボニル化合物の新しいアミノ化反応の開発も計画した。

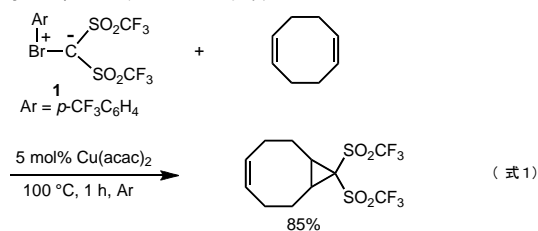
3. 研究の方法

(1) ブロモニウムイリドをカルベン（カルベノイド）の発生源とする反応の開発

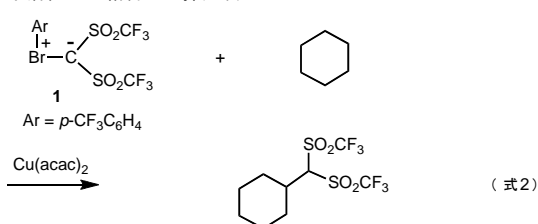
① 炭素-炭素二重結合及び不活性 C-H 結合等へのカルベン挿入反応の開発：

三価の臭素置換基の極めて高い脱離能（超脱離能）により、ブロモニウムイリド **1** は新しい良好なカルベン発生試剤となることが大いに期待される。実際、少量の銅(II)塩存在下に **1** を加熱すると発生した銅カルベノイドがオレフィンに挿入し、シクロプロパンを生成することが分かりつつある (式 1)。ロジウム触媒など他の遷移金属触媒も検討してより緩和な反応条件を見出した後、その一般性を確立する。ブロモニウムイリド **1** から発生させた銅カルベノイドの不活性 C-H 結合 (式 2) への挿入反応も開発する。新しいカルベン発生試剤の誕生に向けて、超原子価有機臭素化合物が有用であることを証明したい。

オレフィンのシクロプロパン化反応



不活性 C-H 結合への挿入反応



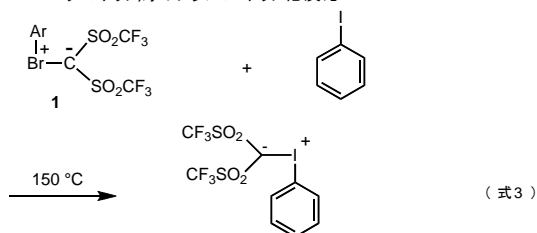
② プロモニウムイリドのイリド転移反応の開発：

上記オレフィンのシクロプロパン化反応は、反応系中で、イリド **1** からカルベン (カルベノイド) が発生していることを強く示唆している。仮に、カルベンが発生しているとすればこれをスルフィド等で捕捉することが出来るはずである。そこでスルフィド、セレニド、ホスフィン等の存在下にプロモニウムイリド **1** の分解反応を行い、スルホニウムイリド、セレノニウムイリドやホスホニウムイリド等を合成する。

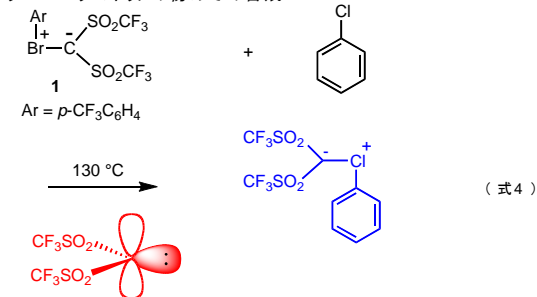
本イリド転移反応の大きな目的は、式 3 及び 4 に示すハロニウムイリド間のトランスイリド化反応の開発にある。このようなハロニウムイリド間のトランスイリド化反応はこれまでに全く報告されていない未知の反応であるため、この種の反応が可能であることを立証すると共にその反応機構を解明したい。既にその手がかりとなる実験結果は得られており、例えば式 4 に示すクロロニウムイリドの合成反応は、プロモニウムイリド **1** をクロロベンゼン中 130° C に加熱すると、低収率 (15%程度) ながら進行する。初めてのクロロニウムイリドの合成例となるため、反応収率の改善、その固体構造の解明、更に反応機構 (現段階ではフリーのカルベンが活性反応種として介在していると考えている) を明らかにする。

本研究により、三種のハロニウムイリド (ヨードニウムイリド、プロモニウムイリド、クロロニウムイリド) についての反応性の比較が初めて可能となる。そこで、これらの超原子価ハロゲン置換基の超脱離能をそれぞれ測定し比較する。本研究は有機合成化学に新しい、強力な超脱離基を導入することにつながると思われる。

ハロニウムイリド間のトランスイリド化反応



クロロニウムイリドの初めての合成



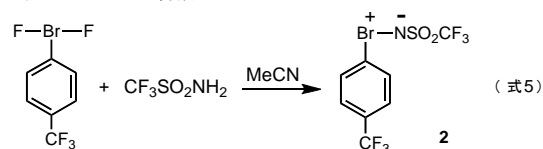
③ プロモニウムイリドをアリール化試剤として活用する反応の開発：

プロモニウムイリド **1** にピリジンを作用させると、ピリジンの *N*-アリール化が進行しピリジニウム塩が生成する。この *N*-アリール化ではビススルホニルメタニドアニオンが脱離基として機能しており、興味深い。これは極めて異常な反応であり、ヨードニウムイリドを用いた場合には通常イリド転移反応が専ら進行することが知られている。そこでまず各種含窒素複素環化合物との反応を実施し、*N*-アリール化反応の一般性について調べる。次に脂肪族アミン類との反応を検討し、*N*-アリール化が進行する理由を探る。これにより超原子価状態における臭素とヨウ素の相違点を明らかにしたい。

(2) 全く未知の化合物である超原子価イミノプロマン **2** の合成

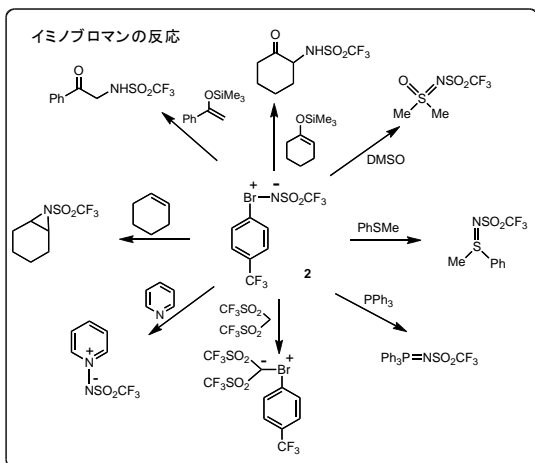
三価の超原子価イミノヨードン (代表例：PhI=NTs) は、Cu 錯体や Rh 錯体の存在下活性反応種であるナイトレノイドを容易に発生することが知られている。ナイトレノイド (ナイトレン) は炭素-炭素不飽和結合や C-H 結合への挿入反応を引き起こすため、超原子価イミノヨードンはオレフィンのアジリジン化反応や C-H 結合のアミノ化反応に有効な反応剤として最近多用されている。ところが、同族である三価の超原子価イミノプロマンのケミストリーはこれまで全く検討されていない。不思議なことである。我々はごく最近、トリフルリル基を用いるとイミノプロマン **2** を合成出来ることを見出した (式 5)。イミノプロマンの合成が可能であることを明らかにした最初の例であるが、その収率は満足できるものではなくまずこれを改良する。また、その固体構造を明らかにし、イリド型構造 (Br⁺-N⁻) が優先するのか、イレン型構造 (ArBr=NTf) となるのかについて検討する。

イミノプロマンの合成

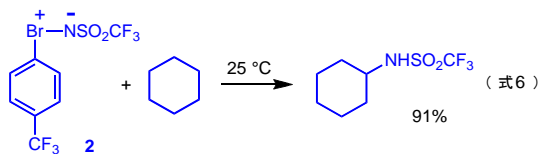


(3) 超原子価イミノプロマン **2** をナイトレン (ナイトレノイド) の発生源とする反応の開発

三価の臭素置換基の極めて高い脱離能 (超脱離能) を考慮すると、トリフルリルイミノプロマン **2** の反応性は極めて高く、高価で毒性を示すことの多い重金属類を使わなくても緩和な条件下にナイトレン (ナイトレノイド) を発生することが大いに期待できる。そこで図に示すように、ナイトレンの炭素-炭素二重結合への挿入反応 (アジリジンやアミノケトンの生成) やスルフィド、ホスフィン、



アミン等へのイミノ基転移反応を開発する。最も重要な反応は式6に示す不活性C-H結合へのアミド基挿入反応であるが、これが可能であると考えている。シクロヘキサンにイミノプロマン2を懸濁させ、室温で24時間攪拌するとシクロヘキシルアミドが91%の単離収率で得られる。驚異的な結果であるが、実施例はこの一例だけである。そこで、本反応の一般性について詳細に検討する予定である。最終的には、これらの反応を成功させ、イミノプロマン2を有用なナイトレン(ナイトレノイド)発生試剤として位置づけたい。



4. 研究成果

(1) プロモニウムイリドをカルベン(カルベノイド)の発生源とする反応の開発

① 炭素-炭素二重結合及び不活性C-H結合等へのカルベン挿入反応の開発：三価の臭素置換基の高い脱離能により、プロモニウムイリド1は良好なカルベンの発生試剤となることを見出した。オレフィンに溶媒としプロモニウムイリド1を加熱すると発生したカルベンがオレフィンに挿入し、シクロプロパンが生成した。プロモニウムイリド1から熱反応により発生させたカルベンのシス及びトランス-4-オクテンへの付加反応は、立体特異的に進行し、オレフィンの立体化学が保持されたシクロプロパンが生成した。この結果は、本熱反応により一重項カルベンが発生していることを示唆している。また、シクロヘキサン中でプロモニウムイリド1の熱分解反応を行うと、カルベンのC-H結合への挿入反応が高収率で進行した。シクロオクタンやシクロヘプタンとの反応でも同様の結果が得られた。何れも、遷移金属触媒を必要としない反応である。新しいカルベン発生試剤の誕

生である。

② プロモニウムイリドのイリド転移反応の開発：ハロニウムイリド間のトランスイリド化反応を開発することに成功した。プロモニウムイリド1をヨードベンゼン中で加熱して、電子不足な一重項カルベンを発生させると、ヨードベンゼンのヨウ素原子が正電荷を帯びたカルベン中心を求核的に攻撃し、ヨードニウムイリドが高収率で得られた。本トランスイリド化反応の反応機構も詳細に調べ、基質の適用範囲についても明らかにした。

本研究により、三種のハロニウムイリド(ヨードニウムイリド、プロモニウムイリド、クロロニウムイリド)についての反応性の比較が初めて可能となった。本研究は有機合成化学に新しい、強力な超脱離基を導入することにつながった。

③ プロモニウムイリドをアリール化試剤として活用する反応の開発：プロモニウムイリド1にピリジンに作用させると、ピリジンのN-アリール化が進行しピリジニウム塩が生成した。このN-アリール化ではビススルホニルメタニドアニオンが脱離基として機能しており、興味深い。これは極めて異常な反応であり、ヨードニウムイリドを用いた場合には通常のイリド転移反応が専ら進行することが知られている。各種含窒素複素環化合物との反応でも、N-アリール化反応が進行した。

(2) 全く未知の化合物である超原子価イミノプロマン2の合成

トリフルルアミドにジフルオロプロマンやジアセトキシプロマンを作用させると、超原子価イミノプロマン2を高収率で合成できることを見出した。イミノプロマンの合成が可能であることを明らかにした最初の例である。また、その固体構造についても検討し、イレン型構造(ArBr=NTf)ではなく、イリド型構造(Br⁺-N⁻)であることも明らかにした。

(3) 超原子価イミノプロマン2をナイトレン(ナイトレノイド)の発生源とする反応の開発

三価の臭素置換基の極めて高い脱離能(超脱離能)を考慮すると、超原子価トリフルルイミノプロマン2の反応性は極めて高く、高価で毒性を示すことの多い重金属類を使わなくても緩和な条件下にナイトレンとして機能することが期待された。実際、超原子価イミノプロマン2を用い、炭素-炭素二重結合への挿入反応(立体特異的アジリジン合成反応やアミノケトンの位置選択的合成反応)やスルフィド、ホスフィン、アミン等へのイミノ基転移反応を開発することに成功した。

超原子価イミノプロマン2とヨードベンゼンとの反応を実施したところ、ヨードベンゼンのヨウ素原子が負電荷を帯びたイミノプロマンの窒素原子を求核的に攻撃し、超原

子価イミノヨーダンが高収率で得られることを見出した。即ち、新しい超原子価イミノヨーダンの合成反応の開発に成功した。

以上の研究により、超原子価イミノプロマン2を極めて有用なナイトレノイドとして位置づけることに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

- ① Hypervalent phenyl- λ^3 -iodane-mediated para-selective aromatic fluorination of 3-phenylpropyl ethers. M. Saito, K. Miyamoto, and M. Ochiai, Chem. Commun., 2011, in press. 査読有り
- ② Synthesis and Structure of Aliphatic Phenylchloronium Ylide. M. Ochiai, N. Tada, K. Miyamoto, and M. Shiro, Heteroatom Chem., 2011, in press. 査読有り
- ③ Weakly Nucleophilic Conjugate Bases of Superacids as Powerful Nucleophiles in Vinylic Bimolecular Nucleophilic Substitutions of Simple β -Alkylvinyl(aryl)- λ^3 -bromanes. M. Ochiai, T. Okubo, and K. Miyamoto, J. Am. Chem. Soc., 2011, in press. 査読有り
- ④ Highly Regioselective Amination of Unactivated Alkanes by Hypervalent Sulfonylimino- λ^3 -Bromane. M. Ochiai, K. Miyamoto, T. Kaneaki, S. Hayashi, and W. Nakanishi, Science, 2011, in press. 査読有り
- ⑤ Effects of stereochemistry and β -substituents on the rates of vinylic S_N2 reaction of hypervalent vinyl(phenyl)- λ^3 -iodanes with tetrabutylammonium halides. K. Miyamoto, T. Okubo, M. Hirobe, M. Kunishima, and M. Ochiai, Tetrahedron 2010, 66, 5819-5826. 査読有り
- ⑥ Hypervalent λ^3 -Bromane Strategy for Baeyer-Villiger Oxidation: Selective Transformation of Primary Aliphatic and Aromatic Aldehydes to Formates, Which is Missing in the Classical Baeyer-Villiger Oxidation. M. Ochiai, A. Yoshimura, K. Miyamoto, S. Hayashi, and W. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 9236-9239. 査読有り
- ⑦ Imination of Sulfides and Sulfoxides with Sulfonylimino- λ^3 -Bromane under Mild, Metal-Free Conditions. M. Ochiai, M. Naito, K. Miyamoto, S. Hayashi, and W. Nakanishi, Chem. Eur. J., 2010, 16, 8713-8718. 査読有り
- ⑧ Hypervalent N-sulfonylimino- λ^3 -bromane: active nitrenoid species at ambient temperature under metal-free conditions. M. Ochiai, K. Miyamoto, S. Hayashi, and W. Nakanishi Chem. Commun., 2010, 46, 511-521. 査読有り
- ⑨ 有機触媒による酸化的炭素-炭素二重結合切断反応。宮本和範、落合正仁、有機合成化学協会誌、2010, 68, 228-237. 査読有り
- ⑩ Direct Transfer of Sulfonylimino Group of Imino- λ^3 -Bromane to N-Heterocycles and Trialkylamines: Synthesis of N-Iminoammonium Ylides under Metal-Free Conditions. M. Ochiai, Y. Kawano, T. Kaneaki, N. Tada, and K. Miyamoto, Org. Lett., 2009, 11, 281-284. 査読有り
- ⑪ Imido transfer of sulfonylimino- λ^3 -bromane makes possible the synthesis of sulfonylimino- λ^3 -iodanes. M. Ochiai, A. Nakano, A. Yoshimura, K. Miyamoto, S. Hayashi, and W. Nakanishi, Chem. Commun., 2009, 959-961. 査読有り
- ⑫ Iodomesitylene-Catalyzed Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double and Triple Bonds Using m-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. K. Miyamoto, Y. Sei, K. Yamaguchi, and M. Ochiai, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 1382-1383. 査読有り
- ⑬ Difluoro- λ^3 -bromane-Induced Hofmann Rearrangement of Sulfonamides: Synthesis of Sulfamoyl Fluorides. M. Ochiai, T. Okada, N. Tada, A. Yoshimura, K. Miyamoto, and M. Shiro, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 8392-8393. 査読有り
- ⑭ Oxidation of Benzyl Alcohols with Difluoro(aryl)- λ^3 -bromane: Formation of Benzyl Fluoromethyl Ethers via Oxidative Rearrangement. M. Ochiai, A. Yoshimura, and K. Miyamoto, Tetrahedron Lett., 2009, 50, 4792-4795. 査読有り
- ⑮ Facile Generation of a Strained Cyclic Vinyl Cation by Thermal Solvolysis of Cyclopent-1-enyl- λ^3 -bromanes. K. Miyamoto, M. Shiro, and M. Ochiai, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 8931-8934. 査読有り
- ⑯ Hypervalent Aryl, Alkynyl, and Alkenyl- λ^3 -bromanes. M. Ochiai, Synlett, 2009, 159-173. 査読有り
- ⑰ Hypervalent Halogens and Their Reactions in Organic Synthesis. M. Ochiai, Yakugaku Zasshi, 2009, 129, 321-334. 査読有り
- ⑱ Thermal and Catalytic Transylidations

between Halonium Ylides and Synthesis and Reaction of Stable Aliphatic Chloronium Ylides. M. Ochiai, N. Tada, T. Okada, A. Sota, and K. Miyamoto, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 2118-2119. 査読有り

- ⑱ Rhodium(II)-Catalyzed Transylidation of Aryliodonium Ylides: Electronic Effects of Aryl Groups Determine Their Thermodynamic Stabilities. M. Ochiai, T. Okada, N. Tada, and A. Yoshimura, Org. Lett., 2008, 10, 1425-1428. 査読有り
- ⑳ Difluoro- λ^3 -Bromane-Induced Oxidative Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions: Ethanol as an Electrophilic Partner and Alkynes as Nucleophiles. M. Ochiai, A. Yoshimura, T. Mori, Y. Nishi, and M. Hirobe, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 3742-3743. 査読有り
- 21 Catalytic Version of and Reuse in Hypervalent Organo- λ^3 - and λ^5 -Iodane Oxidation. M. Ochiai and K. Miyamoto, Eur. J. Org. Chem., 2008, 4229-4239. 査読有り

[学会発表] (計 68 件)

- ① 落合正仁、ジフルオロ (アリール) - λ^3 -プロマンを活用する有機合成反応、第 34 回フッ素化学討論会、2010 年 10 月 18 日、札幌市
- ② Masahito Ochiai, Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane(III), ICHIC2010. 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, 2010 年 7 月 5 日, Bordeaux, France
- ③ Masahito Ochiai, Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane(III), The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2010 年 5 月 10 日, Kyoto City
- ④ 落合正仁、ヨードベンゼンを有機触媒とする有機合成化学反応、日本プロセス化学会 2009 ウィンターシンポジウム、2009 年 12 月 4 日、京都市
- ⑤ Masahito Ochiai, Catalytic and stoichiometric reactions of hypervalent organoiodanes(III) and bromanes(III), 237th American Chemical Society National Meeting, 2009 年 3 月 25 日, Salt Lake City, UT
- ⑥ 落合正仁、超原子価臭素とヨウ素の化学、第 1 回臭素化学懇話会、2008 年 9 月 5 日、松山市

- ⑦ 落合正仁、超原子価ハロゲン族化合物の合成とその特性を活用する有機合成反応の開発研究、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、横浜市

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.ph.tokushima-u.ac.jp/article/0015097.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

落合 正仁 (OCHIAI MASAHITO)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・教授
研究者番号：50127065

(2) 研究分担者

宮本 和範 (MIYAMOTO KAZUNORI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・助教
研究者番号：40403696