

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011~2011

課題番号：23659008

研究課題名(和文) 前例の全く無いスルホンアミドの Hofmann 転位反応の開発

研究課題名(英文) Development of Unprecedented Hofmann Rearrangement of Sulfonamides

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)：ジフルオロブロマンを用いたベンゼンスルホンアミド類の Hofmann 転位反応を世界に先駆けて開発することに成功した。トリルスルホンアミドとの反応ではフッ化スルファモイルが高収率で生成した。電子供与基や電子求引基を導入した芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応は効率良く進行した。フッ化スルファモイルの構造はX-線結晶解析により決定した。本 Hofmann 転位の反応機構を検討し、ナイトレンは関与していないことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have developed the first example of Hofmann rearrangement of primary arenesulfonamides, which relies on the use of difluorobromane and affords *N*-arylsulfamoyl fluorides selectively. Reaction of the difluorobromane with *p*-toluenesulfonamide in benzene produced sulfamoyl fluoride in a high yield, through Hofmann rearrangement. Arenesulfonamides with electron-donating and -withdrawing substituents efficiently undergoes Hofmann rearrangement. The structure of *N-p*-tolylsulfamoyl fluoride was determined by a single-crystal X-ray analysis. The results obtained from the reaction of 2,3,5,6-tetramethylbenzenesulfonamide strongly suggest that generation of sulfonyl nitrene will not be involved in this rearrangement.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本はヨウ素の資源大国であり、その有効利用法の開発が重要な研究課題となる。我々は毒性が低く、高い反応性を示す超原子価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超脱離能の発見 (*JACS.* **1995**, *117*, 3360)、2) ビニル位 S_N2 型反応の開発 (*JACS.* **1998**, *120*, 2275)、3) ケトンの不斉アリール化反応の開発 (*JACS.* **1999**, *121*, 9233)、4) アルキリデンカルベン発生反応 (*JACS.* **1991**, *113*, 3135)、5) ペルオキシヨーダンの合成 (*JACS.* **1996**, *128*, 9608)、6) PhI を有機触媒とする酸化反応の開

発 (*JACS.* **2005**, *127*, 12244; **2009**, *131*, 1382)、7) 安全なオゾンの開発 (*JACS.* **2007**, *129*, 2772) 等に成功した。本研究ではこれらの知見を基盤とし、同族の三価の超原子価臭素化合物の超脱離能を活用して、前例の全く無いスルホンアミドの Hofmann 転位反応を開発する。

(2) Hofmann 転位はカルボン酸アミドからアミンを直接合成するための優れた反応であり、反応条件が緩和になるため三価の超原子価ヨウ素化合物が多用されている。ところが、スルホンアミドの Hofmann 転位は全く知られていない、未知の反応である。スルホンアミドに $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を作用させてアミドヨ-

ダンを発生させても、アリール基が1,2-転位を引き起こす Hofmann 転位は全く進行しない。アミドヨーダンは酢酸を脱離して、イミノヨーダンを専ら生成してしまう。スルホンアミドの酸性度がカルボン酸アミドよりもかなり高いことが原因であろう。そのため、酢酸の β -脱離が進行してしまう。つい最近電子求引性の高いトリフルル基を導入することにより、プロモニウムイリドを合成することに世界で初めて成功し(JACS 2006, 128, 9608)、一重項カルベン発生反応を検討したところ、三価の超原子価臭素置換基がヨウ素よりも遥かに高い超脱離能を示すことを見出した(JACS 2008, 130, 2118)。この極めて高い三価の超原子価臭素の超脱離能を活用して、スルホンアミドの Hofmann 転位反応の開発を計画した。

2. 研究の目的

これまでは全く未知の未踏研究領域であった三価の超原子価臭素化合物(プロマン)のケミストリーを開拓することが目的です。プロマンを新しい反応剤として有機合成化学に導入することを目指し、具体的には三価の超原子価臭素化合物の極めて高い超脱離能を活用して、従来は不可能であるとされていた、前例の全く無いスルホンアミドの Hofmann 転位反応を開発します。

3. 研究の方法

(1) ジフルオロプロマンを用いたベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位反応の開発

収率は低いが、既に見出しつつあるフッ化スルファモイルを生成するベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位反応をまず詳細に検討し、最適反応条件を探る。反応溶媒をアセトニトリルからベンゼンに変えると、フッ化スルファモイルの収率が大幅に向上することも見出しつつあるが、同時に副反応も出現してしまう。ジフルオロ(*p*-トリフオロメチルフェニル)プロマンと溶媒として用いたベンゼンとの反応(配位子交換反応)が併発し、少量のジアリールプロマンが副生する。ジフルオロプロマンの芳香族求核置換反応によりジアリールプロマンが生成すると考えられる。そこで、本副反応を抑えるために、Hofmann 転位反応の反応溶媒として、電子求引性置換基を導入したベンゼン誘導體(PhF, PhCl, PhCF₃, PhNO₂等)の使用について検討する。

(2) 芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応の一般性・適用範囲・置換基効果(電子的效果やエントロピーの効果)についての検討

芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応の一般性・適用範囲について明らかにする。電子求引性置換基や電子供与性置換基を導

入した芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応を検討する。芳香族カルボン酸アミドの Hofmann 転位反応において、ニトロ基の導入はフェニル基の1,2-転位能を大幅に減少させることが知られている。また、オルト位への置換基の導入は、パラ位異性体と比べると、エントロピーの減少を伴うため、カルボン酸アミドの Hofmann 転位反応が加速されることも知られている。ジフルオロプロマンが引き起こす芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応においても、これら置換基の電子的効果やエントロピーの効果について調べる。

(3) 反応機構の検討

現在見出しつつあるベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位反応の反応機構を解明する。フッ化スルファモイルの生成機構としては、ナイトレンが関与する反応機構も考慮する必要がある。最初に生成する中間体スルホンアミドプロマンが、三価の臭素置換基の途轍もなく大きな超脱離能のために α -脱離を引き起こしてナイトレンが生成した後、フェニル基が1,2-シフトして、*N*-スルホニルアミンを生成するナイトレン経路も可能であると思われる。そこで、Hofmann 転位機構と上記ナイトレン経路とを区別するために、スルホンアミドとの反応を行い、生成物を解析する(特に、スルタムの生成について)。なお、Abramovitchらはスルホニルアジドの熱分解を行ってナイトレンを発生させると、メタ位メチル基の buttressing 効果により、スルタムが生成することを報告している。

(4) 脂肪族スルホンアミドの Hofmann 転位反応の立体化学の検討

光学活性な脂肪族スルホンアミドを合成し、ジフルオロプロマンを用いた Hofmann 転位を実施する。得られるフッ化スルファモイルを炭酸塩と処理してアミンに変換し、その絶対配置と光学純度を決定する。我々のスルホンアミドの Hofmann 転位が立体保持で進行することを証明する。

4. 研究成果

(1) ベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位反応の開発

ジフルオロプロマンを用いたベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位反応を詳細に検討し、フッ化スルファモイルを生成する最適反応条件を決定することに成功した。既に、反応溶媒をアセトニトリルからベンゼンに変えると、フッ化スルファモイルの収率が大幅に向上することも見出しつつあったが、同時に副反応も出現してしまう。そこで、本副反応を抑えるために、反応溶媒として、電子求引性置換基を導入したベンゼン誘導體の使用について検討したところ、無置換ベンゼンが最適溶媒であることが明らかとなった。

(2) スルホンアミドの Hofmann 転位反応の

一般性を解明

芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応の一般性・適用範囲について明らかにした。電子供与基やハロゲンを導入した芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応は効率良く進行した。ところが、強力な電子求引基であるニトロ基や2個の CF₃ 基の導入は、フェニル基の 1,2-転位能を大幅に減少させてしまうため、Hofmann 転位反応が進行しなくなることが明らかとなった。オルト位への置換基の導入は、パラ位異性体と比べるとエントロピーの減少を伴うため、カルボン酸アミドの Hofmann 転位反応が加速されることが知られている。今回開発した芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応においても、オルト置換基のエントロピーの効果が有効に作用することが明らかとなった。なお、脂肪族スルホンアミドの Hofmann 転位反応は現在のところ観察されていない。転位能の差が反映された結果であろう。

(3) 反応機構

ジフルオロブロマンを用いたベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位の反応機構を解明することに成功した。フッ化スルファモイルの生成機構としては、Hofmann 転位機構以外に、ナイトレンが関与する反応機構も考慮する必要がある。最初に生成する中間体スルホンアミドブロマンが、三価の臭素置換基の大きな超脱離能のために α -脱離を引き起こしてナイトレンが生成した後、フェニル基が 1,2-シフトして、N-スルホニルアミンを生成するナイトレン経路も可能である。そこで、Hofmann 転位機構と上記ナイトレン経路とを区別するために、テトラメチルベンゼンスルホンアミドとの反応を行い、生成物を詳細に解析したところ、スルタムの生成を検出することはできなかった。上記結果から、ジフルオロブロマンを用いたベンゼンスルホンアミドの Hofmann 転位反応にナイトレンは関与していないことが明らかとなった。

なお、脂肪族スルホンアミドの Hofmann 転位反応は進行しなかったため、Hofmann 転位反応の立体化学については今後の検討が必要である。

今回見出した芳香族スルホンアミドの Hofmann 転位反応は、従来は不可能であるとされていた反応であり、三価の超原子価臭素化合物を用いないと実現できない反応である。言い換えると、三価の臭素置換基の途轍もなく大きな超脱離能を活用しないと、進行しない反応である。即ち、三価の超原子価臭素化合物に特有の反応であり、有機化学における新しい研究分野を開拓することにつながる結果である。

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8件)

- ① Metal-free α -CH amination of ethers with hypervalent sulfonylimino- λ^3 -bromane that acts as an active nitrenoid species at room temperature. M. Ochiai, S. Yamane, Md. M. Hoque, M. Saito, and K. Miyamoto, Chem. Commun., (2012), DOI: 10.1039/c2cc31523h, in press. 査読有り
- ② Catalytic version of hypervalent aryl- λ^3 -iodane-induced Hofmann rearrangement of primary carboxamides: iodobenzene as an organocatalyst and *m*-chloroperbenzoic acid as a terminal oxidant. K. Miyamoto, Y. Sakai, S. Goda, and M. Ochiai, Chem. Commun., 2012, 48, 982-984, DOI: 10.1039/c2cc16360h. 査読有り
- ③ Hypervalent phenyl- λ^3 -iodane-mediated *para*-selective aromatic fluorination of 3-phenylpropyl ethers. M. Saito, K. Miyamoto, and M. Ochiai, Chem. Commun., 2011, 47, 3410-3412, DOI: 10.1039/c1cc10215j. 査読有り
- ④ Synthesis and Structure of Aliphatic Phenylchloronium Ylide. M. Ochiai, N. Tada, K. Miyamoto, and M. Shiro, Heteroatom Chem., 2011, 22, 325-330, DOI: 10.1002/hc. 査読有り
- ⑤ 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, 133, 3342-3344, DOI: 10.1021/ja200479p. 査読有り
- ⑥ 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, 332, 448-451, DOI: 10.1126/science.1201686. 査読有り
- ⑦ Synthesis and Structure of Hypervalent Diacetoxybromobenzene and Aziridination of Olefins with Imino- λ^3 -bromane Generated in Situ under Metal-Free Conditions. Md. M. Hoque, K. Miyamoto, N. Tada, M. Shiro, and M. Ochiai, Org. Lett., 2011, 13, 5428-5431. DOI: 10.1021/ol201868n. 査読有り
- ⑧ Oxidation of Primary Aliphatic and Aromatic Aldehydes with Difluoro(aryl)- λ^3 -bromane. M. Ochiai, A. Yoshimura, Md.

M. Hoque, T. Okubo, M. Saito, and K. Miyamoto, *Org. Lett.*, 2011, 13, 5568-5571, DOI: 10.1021/ol202248x. 査読有り

〔学会発表〕(計 11 件)

- ① 落合正仁、未踏研究領域超原子価臭素化合物のケミストリー、第 126 回日本薬学会中国四国支部例会、2012 年 1 月 21 日、徳島市、徳島大学青藍会館
- ② 落合正仁、未踏領域超原子価臭素の化学、2011 年日本化学会西日本大会、2011 年 11 月 13 日、徳島市、徳島大学常三島キャンパス
- ③ Masahito Ochiai, Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane(III), 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011 年 9 月 2 日, Brasilia, Brazil, Royal Tulip Brasilia Alvorada
- ④ Masahito Ochiai, Structure and Properties of Hypervalent Iodane Compounds, 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011 年 9 月 1 日, Brasilia, Brazil, Royal Tulip Brasilia Alvorada

〔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 MASAHIITO)

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

無し

(3) 連携研究者

無し