

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390006

研究課題名(和文) Baeyer-Villiger 酸化の新戦略・新方法論の開拓

研究課題名(英文) Development of a New Strategy and Methodology for Baeyer-Villiger Oxidation

研究代表者

落合 正仁 (OCHIAI, Masahito)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・非常勤講師

研究者番号：50127065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円、(間接経費) 4,350,000円

研究成果の概要(和文)：超原子価臭素の極めて高い超脱離能を利用して、ジフルオロプロマンを用いたBaeyer-Villiger (BV) 酸化の全く新しい方法論を提案することに成功した。本方法により、これまでは不可能であるとされていた脂肪族一級アルデヒドや芳香族アルデヒドのBV酸化が可能となった。また、超原子価臭素が引き起こすBV酸化が立体保持で進行することを証明すると共に、本BV酸化におけるアルキル基の転位が、アルキル基の電子供与能によって支配されることを明らかにした。同時に、芳香族アルデヒドを用いてその置換基効果を検討し、反応機構を明らかにした。更に、分子軌道計算を実施して、反応機構の検証を行った。

研究成果の概要(英文)：A conceptually distinct, new strategy for Baeyer-Villiger oxidation (BVO) was developed by utilizing hypernucleofugality of arylbromane(III). Our method involves initial hydration of water to carbonyl compounds, followed by ligand exchange of hypervalent arylbromane on bromane(III), yielding a new type of Criegee intermediate. The intermediate undergoes BV rearrangement and produces an ester via reductive elimination of arylbromanyl(III) group, because of the hypernucleofugality. The novel strategy makes it possible to selectively induce the BV rearrangement of straight chain primary aliphatic as well as aromatic aldehydes, which is missing in the classical BVO. Our BVO takes place with extensive retention of stereochemistry at the migrating center. The carbon chain migration seems to depend primarily upon the electron-donor ability of migrating alkyl groups. Based on the substituent effects for aromatic aldehydes and quantum chemical calculations, the reaction mechanism was discussed.

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 Baeyer-Villiger酸化 臭素 超原子価 転位 ケトン アルデヒド

1. 研究開始当初の背景

大量合成が可能で毒性が低く、高い反応性を示す三価の超原子価有機ヨウ素化合物は優れた酸化剤として汎用されている。ところが不思議なことではあるが、ヨウ素と同族の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手つかずの状態にある。海水が原材料となる臭素はほぼ無尽蔵な天然資源であり、高い反応性が期待される超原子価臭素を活用しない手はない。我々は三価の超原子価有機臭素化合物を有機合成化学に導入するという全く未開拓な未踏研究領域の開拓を目的として、研究を行っている。本申請研究では超原子価臭素の極めて高い超脱離能を利用して、Baeyer-Villiger 酸化の全く新しい方法論を提案し、従来は不可能であるとされていた芳香族アルデヒドや、脂肪族一級アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化反応を開発する。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。

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超脱離能の発見、2) ビニル位炭素原子上での SN₂ 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) ペルオキシヨーダンの合成とラジカル性酸化反応の開拓、6) ヨードベンゼンを有機触媒とする触媒的酸化反応の開発、7) 超分子錯体の合成等に成功してきた。我々はこれらの知見を基盤とし、超原子価ヨウ素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。

2. 研究の目的

つい最近電子求引性の高いトリフリ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、一重項カルベン発生反応を詳細に検討したところ、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。この極めて高い超脱離能を活用して、Baeyer-Villiger 酸化における全く新しい方法論の開拓を計画した。

通常、Baeyer-Villiger 酸化では、*m*-CPBA などの有機過酸がカルボニル基を求核的に攻撃して Criegee 中間体を形成した後、アルキル置換基などの 1,2-転位とカルボン酸の脱離とが協奏的に進行する。従って、アルキル置換基の立体化学は保持されることになり、通常はこの 1,2-転位が反応の律速段階となる。この古典的 Baeyer-Villiger 酸化に対し、我々はまずカルボニル化合物に水を付加させてその水和体を形成させた後、超原子価臭素化合物ジフルオロ- λ^3 -プロマンの超原子

価臭素原子上での配位子交換反応を行うと、Criegee 中間体の機能を保持する Br(III) Criegee 中間体が生成すると考えてみた。三価の超原子価臭素置換基は三価の超原子価ヨウ素置換基を遥かに凌ぐ極めて良好な超脱離基として機能するため、その還元的脱離(臭化アリールの脱離)の際には、アルキル置換基の 1,2-転位が同時に進行する可能性が十分ある。即ち、全く新しいタイプの Baeyer-Villiger 酸化であり、有機過酸の求核的攻撃による Criegee 中間体の形成という古典的手法に対し、三価の超原子価臭素原子上での求電子的な配位子交換反応による Criegee 中間体の形成という新しい方法論(反応)を開拓する。特にアルデヒドの場合には、ケトンと比べると、最初の水和反応の平衡が水和体(*gem*-diol)により有利になることが知られており、その Baeyer-Villiger 酸化には好都合となる。

Baeyer-Villiger 酸化は 1899 年に開発された長い歴史を持つ反応であり、ケトンからエステルやラクトン類を一挙に合成できる。一部のアルデヒドでは Baeyer-Villiger 酸化が進行することも知られており、例えばメトキシ基や水酸化などを導入した電子豊富な芳香族アルデヒドを有機過酸と処理すると、Baeyer-Villiger 酸化が専ら進行して、アリールホルムアートが生成する。一方、脂肪族アルデヒドと有機過酸との反応では、アルキル基の転位能が小さいため Baeyer-Villiger 酸化の代わりに、カルボン酸への酸化反応が専ら進行してしまう。特に、脂肪族一級アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化は全く進行しない。ところが今回計画した新しい方法論を適用すると、従来は不可能であるとされていた、脂肪族一級アルデヒドや芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化が効率良く進行することがわかりつつある。そこで、脂肪族一級アルデヒドや芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化を、三価の超原子価臭素化合物を用いないと進行しない特異な反応として位置づけることを計画した。

3. 研究の方法

(1) 三価の超原子価臭素反応剤の合成

三価の超原子価臭素化合物として、ドイツ Duisburg-Essen 大学 Frohn 教授らとの共同研究により開発したジフルオロ- λ^3 -プロマンを使用する。セントラル硝子(株)から御供与頂いた三フッ化臭素にアリールシランを作用させて臭素原子上での配位子交換反応を実施し、ジフルオロ- λ^3 -プロマンを大量に合成する。このプロマンは室温でも一ヶ月以上保存可能な結晶であり、取り扱いが容易である。

(2) 脂肪族一級アルデヒドデカナールの Baeyer-Villiger 酸化反応

脂肪族一級アルデヒドであるデカナールにジフルオロ- λ^3 -プロマンを塩化メチレン中 0 °C で作用させると、フッ化アシルが 73% の収率で生成した。反応系中で放出されたフ

フッ化水素がアルデヒドに付加して β -フルオロヒドリンを生成した後、三価の臭素原子上での配位子交換反応によりアルコキシプロマンが生成し、最後に三価の超原子価臭素置換基の還元的脱離に伴って α 位水素が引き抜かれ、フッ化アシルが得られたと思われる。このフッ化アシルへの酸化反応において、更に反応系に水(1当量)を添加して反応を行うと、反応経路が劇的に変化し、Baeyer-Villiger 酸化が主として進行した。即ち、ギ酸エステルが70%の収率で得られた。少量のカルボン酸も生成した。本反応は、脂肪族一級アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化の初めての反応例である。なお、古典的 *m*-CPBA によるデカールの酸化では専らカルボン酸が生成し、Baeyer-Villiger 酸化は全く進行しないことが報告されている。

研究の目的で触れたように、水はアルデヒドから水和体 (*gem*-diol) を形成させるために添加している。従って、反応系中における水和体の濃度は Baeyer-Villiger 酸化の成否を左右する要因の一つになると考えられる。そこで、まず添加する水の量について、詳細に検討する。用いるジフルオロ- λ^3 -プロマンの量、反応温度、反応溶媒なども検討し、最適反応条件を確立する。

(3) 直鎖アルキル基の置換基効果の検討

Baeyer-Villiger 酸化によるギ酸エステルの生成と脱離によるカルボン酸の生成比は、主としてアルキル基の相対的転位能が支配していると予測される。そこで、脂肪族一級アルデヒド(RCHO)のアルキル基(R)を Me 基から、Et, Pr, \dots *n*-nonyl 基へと連続的に変化させ、ギ酸エステルとカルボン酸の生成比を求め、置換基効果を調べる。

Winnik らは *m*-CPBA を用いたケトンの Baeyer-Villiger 酸化におけるアルキル基の相対的転位能を数値化し、評価している(相対的転位能: Me 1, Et 270, Pr 450, Bu 400, Pentyl 670, Benzyl >2000)。そこで、本研究で得られたアルキル基の相対的転位能を Winnik らの結果と比較し、*m*-CPBA を用いる古典的 Baeyer-Villiger 酸化と我々の新しい Baeyer-Villiger 酸化とを比較検討する。なお、2級アルキル基の転位能はかなり高くなることが知られており、2級アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化についても調べる。

Taft の極性置換基定数 σ^* は、I 効果によるアルキル基の電子供与能を表す尺度である。本申請研究で計画したアルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化では、アルコキシ- λ^3 -プロマンが中間体となる。即ち、アルキル基の 1,2-転位は超原子価臭素に隣接した電子不足な酸素原子上への転位であるため、アルキル基の電子供与能が高くなるほどその転位能が増大するであろうと思われる。そこで、本研究で得られたアルキル基の転位能と Taft の極性置換基定数 σ^* との相関関係を解析し、我々の Baeyer-Villiger 酸化がアルキル基の電子供与能によって支配されている

ことを証明する。

なお、アルデヒドだけでなくケトンの Baeyer-Villiger 酸化も進行することをシクロヘキサノンとの反応を実施して、証明する。2-メチルシクロヘキサノンとの反応では、古典的 Baeyer-Villiger 酸化と同様に、メチン基の転位がメチレン基の転位よりも圧倒的に優先することを確認する。

(4) 芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化反応

ジフルオロ- λ^3 -プロマンを用いると、芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化も進行することがわかりつつある。少量の水の存在下、ベンズアルデヒドにプロマンを塩化メチレン中 0 °C で作用させると、ギ酸エステルが選択的に生成した。安息香酸の生成は全く検出されなかった。本反応は、世界で初めてのベンズアルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化反応である。ベンズアルデヒドの過安息香酸による古典的酸化反応では、安息香酸が専ら生成してしまい、その Baeyer-Villiger 酸化は全く進行しないことが報告されている。この芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化では、その一般性を確立した後に、ベンゼン環上の置換基効果を中心に検討する。特に、パラ位置置換基の電子的効果とオルト位置置換基の立体的影響について詳しく調べる。

パラ位置置換基の電子的効果については、二種類のベンズアルデヒドの競争反応を実施して相対反応速度を求め、*p*-Me, *p*-MeO, *p*-F, *p*-Cl, *p*-Br, *p*-CF₃ 基の電子的効果を Hammett の置換規定数 σ_p との相関関係を解析して調べる。また、得られた反応定数 ρ 値を古典的 Baeyer-Villiger 酸化反応と比較し、反応の律速段階についての知見を得る。(5) 本 Baeyer-Villiger 酸化が立体保持で進行することを証明する

光学活性な2級アルデヒドを合成し、ジフルオロプロマンを用いた Baeyer-Villiger 酸化を実施する。得られるギ酸エステルを炭酸塩と処理してアルコールに変換し、その絶対配置と光学純度を決定する。我々の Baeyer-Villiger 酸化が立体保持で進行することを証明する。

(6) 分子軌道計算

分子軌道計算(DFT 法及び MP2 法)を実施して、反応機構の検証を行う。アセトアルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化におけるアルコキシ- λ^3 -プロマン中間体の構造計算を行った後、メチル基の転位と水素の転位を比較する。予備的計算結果では、メチル基の転位が圧倒的に有利となっている。この結果は、カルボン酸の生成が水素の 1,2-転位を経由するルートで進行するのではなく、脱離を経て進行していることを示唆している。興味深い結果であるため、精密計算を実施して、カルボン酸の生成が水素の脱離を経て進行していることを証明する。これはアルデヒドの古

典型的 Baeyer-Villiger 酸化において、未だに残された未解決の課題でもある。

4. 研究成果

(1) 三価の超原子価臭素反応剤の合成

三価の超原子価臭素化合物として、Frohn 教授らと共に開発したジフルオロプロマンを使用した。BrF₃ に ArSiMe₃ を作用させて臭素原子上での配位子交換を実施し、ジフルオロプロマンを大量に合成することに成功した。プロマンは室温でも一ヶ月以上保存可能であり、取り扱いが容易な化合物である。p-CF₃ 基を水素に変えたジフルオロプロマンの合成も実施した。

(2) 脂肪族一級アルデヒドのデカナールの Baeyer-Villiger 酸化反応

デカナールにジフルオロプロマンを作用させると、フッ化アシルが 73%の収率で生成した。反応系中で放出された HF がアルデヒドに付加して -フルオロヒドリンを生成した後、配位子交換によりアルコキシプロマンが生成し、最後に三価の臭素置換基の還元的脱離に伴って 位水素が引き抜かれ、フッ化アシルが得られたと思われる。このフッ化アシルへの酸化反応において、更に反応系に水 (2 当量) を添加して反応を行うと、反応経路が劇的に変化し、Baeyer-Villiger 酸化が主として進行した。即ち、ギ酸エステルが 88%の収率で得られた。本反応は、脂肪族一級アルデヒドの BV 酸化の世界で初めての反応例である。なお、m-CPBA によるデカナールの酸化では専らカルボン酸が生成し、BV 酸化は全く進行しない。添加する水の量について詳細に検討した結果、2 当量が最適であった。

(3) アルキル基の置換基効果の検討

Baeyer-Villiger 酸化によるギ酸エステルの生成と 脱離によるカルボン酸の生成比は、アルキル基の転位能が支配していると予測される。そこで、脂肪族アルデヒドのアルキル基を Me 基から、Et, …… n-nonyl 基へと連続的に変化させ、ギ酸エステルとカルボン酸の生成比を求め、置換基効果を調べた。Winnik らはケトンの古典的 BV 酸化におけるアルキル基の転位能を数値化し、評価している。本研究で得られたアルキル基の相対的転位能は Winnik らの結果と良い一致を示した。2 級アルキル基の転位能はかなり高くなることが知られており、2 級アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化についても調べた。

(4) ケトンの Baeyer-Villiger 酸化を開発することに成功

アルデヒドだけでなくケトンの Baeyer-Villiger 酸化も進行することをシクロヘキサノンとの反応を実施して、証明した。2-メチルシクロヘキサノンとの反応では、古典的 Baeyer-Villiger 酸化と同様に、メチン基の転位がメチレン基の転位よりも圧倒的に優先することを確立した。

(5) 芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化反応を開発することに成功

ジフルオロ- λ^3 -プロマンを用いると、芳香

族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化も進行することが明らかになった。少量の水の存在下、ベンズアルデヒドにプロマンを塩化メチレン中 0 °C で作用させると、ギ酸エステルが選択的に生成した。安息香酸の生成は全く検出されなかった。本反応は、世界で初めてのベンズアルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化反応である。ベンズアルデヒドの過安息香酸による古典的酸化反応では、安息香酸が専ら生成してしまい、その Baeyer-Villiger 酸化は全く進行しないことが報告されている。

(6) 芳香族アルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化反応におけるパラ位置置換基の電子的效果

パラ位置置換基の電子的效果については、二種類のベンズアルデヒドの競争反応を実施して相対反応速度を求め、p-Me, p-MeO, p-F, p-Cl, p-Br, p-CF₃ 基の電子的效果を Hammett の置換規定数 σ_p との相関関係を解析して調べた。また、得られた反応定数 ρ 値を古典的 Baeyer-Villiger 酸化反応と比較し、反応の律速段階についての知見を得た。

(7) 本 Baeyer-Villiger 酸化が立体保持で進行することを証明

光学活性な 2 級アルデヒドを合成し、ジフルオロプロマンを用いた Baeyer-Villiger 酸化を実施した。得られたギ酸エステルを炭酸塩と処理してアルコールに変換し、その絶対配置と光学純度を決定した。その結果、我々の Baeyer-Villiger 酸化が立体保持で進行することを明らかにした。

(8) 分子軌道計算

分子軌道計算 (DFT 法及び MP2 法) を実施して、反応機構の検証を行った。アセトアルデヒドの Baeyer-Villiger 酸化におけるアルコキシプロマン中間体の構造計算を行った後、メチル基の転位と水素の転位を比較した。その結果、メチル基の転位が圧倒的に有利となることが判明した。この結果は、カルボン酸の生成が水素の 1,2-転位を経由するルートで進行するのではなく、脱離を経て進行していることを示唆している。これはアルデヒドの古典的 Baeyer-Villiger 酸化において、未だに残された未解決の課題に対して有力な考え方を提供するものである。

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 10 件)

Reactivity of Hydroxy- and Aquo(hydroxy)- λ^3 -iodane-Crown Ether Complexes. K. Miyamoto, Y. Yokota, T. Suefuji, K. Yamaguchi, T. Ozawa, and M. Ochiai, Chem. Eur. J. 2014, in press. 査読あり

In Situ Generation Technology of -Butoxycarbonyliodonium Ylide: A Hypervalent Analogue of the Darzens Reagent. K. Miyamoto, M. Suzuki, T. Suefuji, and M. Ochiai, Eur. J. Org.

Chem. 2013, 3662-3666. 査読あり

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, 48, 5280 - 5282. 査読あり

A 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. 査読あり

Oxidation of Primary Aliphatic and Aromatic Aldehydes with Difluoro(aryl)-I3-bromane. M. Ochiai, A. Yoshimura, Md. M. Hoque, T. Okubo, M. Saito, and K. Miyamoto, Org. Lett., 2011, 13, 5568-5571. 査読あり

Synthesis and Structure of Hypervalent Diacetoxylbromobenzene 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. 査読あり

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. 査読あり

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. 査読あり

Synthesis and Structure of Aliphatic Phenylchloronium Ylide. M. Ochiai, N. Tada, K. Miyamoto, and M. Shiro, Heteroatom Chem., 2011, 22, 325-330. 査読あり

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. 査読あり

〔学会発表〕(計30件)

Masahito Ochiai, Chemistry of Hypervalent Organoiodine(III) and Bromane(III), Sixth International Meeting on Halogen Chemistry, 2012年12月8日, Indian Institute of Science (Bangalore, India)

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、(徳島県徳島市)

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、(徳島県徳島市)

Masahito Ochiai, Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane(III), 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011年9月2日, Hotel Brasilia (Brasilia, Brazil)

Masahito Ochiai, Structure and Properties of Hypervalent Iodane Compounds, 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Short Course, 2011年9月1日, Hotel Brasilia (Brasilia, Brazil)

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.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/org/>

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・非常勤講師

研究者番号：50127065