

ヨウ化物イオンと過酸化水素を用いるヨードラクトン化

Iodolactonization using iodide ion and hydrogen peroxide

桐原 正之*、坪田 昌也**、野口 拓也***

Masayuki KIRIHARA, Masaya TSUBOTA and Takuya NOGUCHI

Abstract: The reaction of pent-4-enoic acids with sodium iodide and 30% hydrogen peroxide in 1 N hydrochloric acid caused iodolactonization to produce γ -lactones in high yields in relatively shorter reaction time.

1. はじめに

環状化合物の中で、環の一部にエステル結合を持つものはラクトンと呼ばれている。特に5員環ラクトン (γ -ラクトン) や、6員環ラクトン (δ -ラクトン) を部分構造に持つ天然物は数多く存在するため、これらのラクトンの合成反応は有機合成化学上重要である。

ラクトンの合成法として、共役していない不飽和カルボン酸のヨードラクトン化がある¹⁾。この反応は、特に5員環ラクトン合成で優れた結果を与える。ヨードラクトン化は、炭酸水素ナトリウムのような弱塩基水溶液中、ヨウ素 (I_2) を用いて不飽和カルボン酸を反応させるのが一般であった (Fig. 1)。

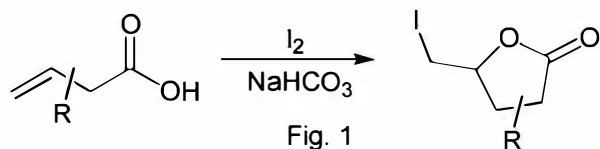


Fig. 1

しかし、ヨウ素を単体として用いるため、その使用と保存が問題になる。またこの反応条件では、反応時間が長くなるという問題点もあった。

我々は既に、4-ペンテン酸に対してヨウ化ナトリウム (10 当量) と 30% 過酸化水素水 (4 当量) を、五塩化タンタル触媒 (0.1 当量) 存在下に、クロロホルム-水溶媒中、室温で反応させると、ヨウ化物イオンが酸化されてヨウ素イオン等価体が生成し、これがアルケン部位と反応することにより、ヨードラクトン化が進行することを見出している (Fig. 2)²⁾。

しかしながら、この反応は反応時間が長く、触媒の五塩化タンタルが比較的高価であり、溶媒として含塩素溶媒であるクロロホルムを用いているため、環境に対する負荷が大きいなどの問題点があった。

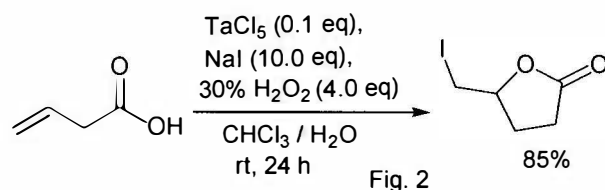


Fig. 2

そこで我々は、これらの問題点を解決した、効率的なヨードラクトン化を開発すべく研究を行った。

2. 酸性条件下での反応検討と反応溶媒の検討

我々は、臭化物イオンと過酸化水素を五塩化タンタル触媒存在下で活性メチレンと反応させると、臭化物イオンが酸化されて臭素イオン等価体となり、活性メチレン部位が臭素化されるという反応を見出している³⁾。この反応をさらに検討したところ、反応溶媒としては環境負荷の小さいトルエンを用いることもでき、酸性条件にすれば、五塩化タンタル触媒を用いなくても、効率よく反応が進行することを見出していた (Fig. 3)⁴⁾。

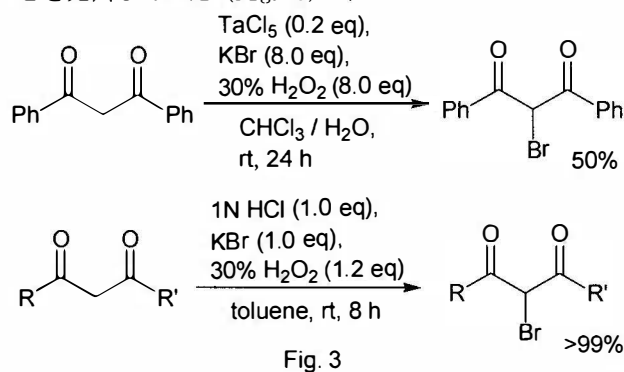


Fig. 3

この反応も、臭化物イオン (臭素陰イオン) が過酸化水素によって酸化され、臭素イオン (臭素陽イオン) 等価体

2012年3月1日受理

* 理工学部 物質生命科学科

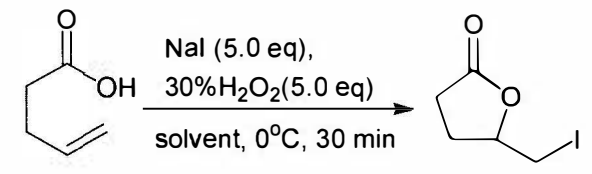
** 理工学部 物質生命科学科 4年生

*** 大学院理工学研究科 研究生

になって反応していると考えられる。そこで酸性条件であれば、五塩化タンタル触媒を用いなくてもヨードラクトン化が進行するのではないかと予想し、検討を行った。

4-ペンテン酸を基質として、各種溶媒中、ヨウ化ナトリウム (5 当量), 5 当量の 1N 塩酸, および 30%過酸化水素水 (5 当量) を加え, 0°C で反応を行った。溶媒には環境負荷の小さい, アセトニトリル, 水, または酢酸エチルを用いた。また, それぞれの溶媒に対して, 塩酸を加えない条件でも検討を行った (Table 1)。

Table 1



Run	Solvent	Yield (%)
1	CH ₃ CN	43
2	CH ₃ CN / 1N HCl (5.0 eq.)	quant.
3	H ₂ O	66
4	1N HCl	quant.
5	AcOEt	complex mix.
6	AcOEt / 1N HCl (5.0 eq.)	complex mix.

塩酸を加えないと, 水やアセトニトリル溶媒中では反応が十分に進行しなかったが, アセトニトリルに 1N 塩酸を加えた場合や, 1N 塩酸そのものを溶媒として用いた場合では, 素早く反応が進行し, 定量的に目的物が得られた。酢酸エチルを溶媒に用いた場合は, 1N 塩酸を加えても, 加えなくても複雑な混合物を与えた。

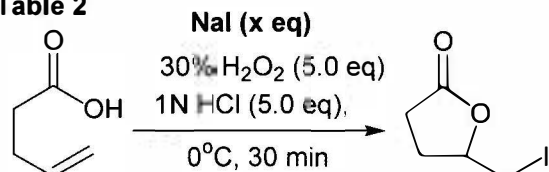
そこで, 以降の検討には 1N 塩酸を単独で溶媒として用いることにした。

3. 反応条件の検討

4-ペンテン酸を基質として, ヨウ化ナトリウムの使用量 (Table 2), 過酸化水素の使用量 (Table 3), 1N 塩酸の使用量 (Table 4) の検討をおこなった。

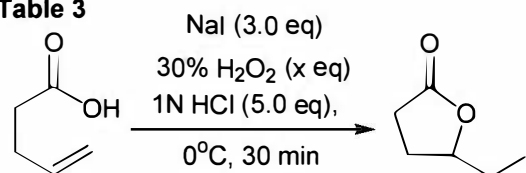
その結果, ヨウ化ナトリウムを 3 当量, 過酸化水素を 5 当量, 1N 塩酸を 2 当量用いる条件が最も良いことが判った。

Table 2



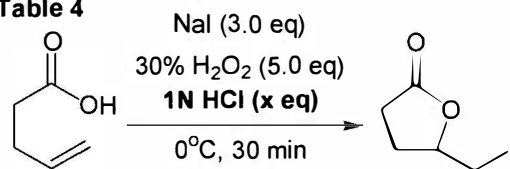
Run	NaI (eq.)	Yield (%)
1	5.0	quant
2	4.0	quant
3	3.0	quant
4	2.0	91
5	1.0	74

Table 3



Run	30% H ₂ O ₂ (eq)	Yield (%)
1	6.0	quant.
2	5.0	quant.
3	4.0	93
4	3.0	88
5	2.0	85

Table 4



Run	1N HCl (eq)	Yield (%)
1	6.0	quant.
2	5.0	quant.
3	4.0	quant.
4	3.0	quant.
5	2.0	quant.
6	1.0	86

4. 各種 4-ペンテン酸類の反応

前述の最適反応条件下で, 各種の 4-ペンテン酸類縁体を用いて, ヨードラクトン化を検討した。その結果, いずれの場合も短時間・高収率で, 目的のヨードラクトン体を得ることができた (Table 5)。また, 4-ペンテン-1-オールを用いた場合も, ヨードエーテル化が進行し, 対応する環状エーテルが収率良く得られた (entry 5)。

Table 5

Starting Material		Nal (3.0 eq) 30% H ₂ O ₂ (5.0 eq) 1N HCl (2.0 eq) 0°C, 30 min		Product
Entry	Starting Material	Product	Yield(%)	
1			quant.	
2			quant.	
3			90	
4			70	
5			77	

5. 反応機構

本反応の反応機構は、以下のように考えている (Fig. 4). まず、塩酸から発生した水素イオンが過酸化水素に付加して、過酸化水素の求電子性を高める。これに対してヨウ化物イオン (ヨウ素陰イオン) が求核攻撃して、次亜ヨウ素酸と水が生成する。次亜ヨウ素酸はヨウ素イオン (ヨウ素陽イオン) 等価体として働くことができる。これがアルケンを求電子攻撃することにより、ヨードニウムイオン中間体が生成し、これに対してカルボキシル基が求核攻撃することによってヨードラクトン化が終了する。

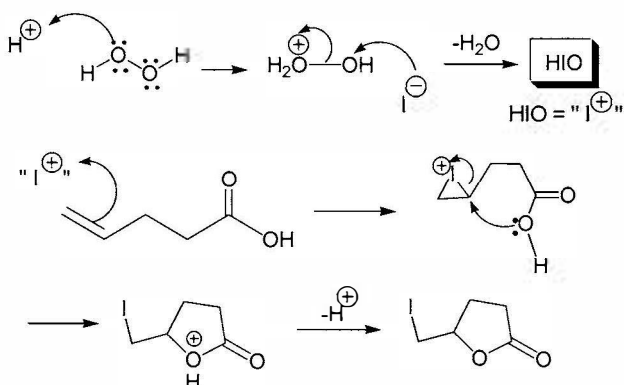


Fig. 4

弱塩基性条件下で I₂ を用いる従来法の場合よりも反応が速く進行するのは、より反応性の高いヨウ素カチオン等価体が生成するためと考えられる。

6. まとめ

4-ペンテン酸類縁体に対して、1N 塩酸 (2.0 当量) 中で、ヨウ化ナトリウム (3.0 当量) と 30% 過酸化水素水 (5.0 当量) を反応させると、ヨードラクトン化がすみやかに進行し、目的のヨードラクトン体が高収率で得られることを見出すことができた。

7. 実験の部

赤外吸収スペクトル (IR) は JASCO FT/IR-8300 型を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、JEOL JNM-EX400 核磁気共鳴装置を用い、内部標準物質として、テトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。質量スペクトル (MS) は、島津 GCMS-QP1100EX 質量分析装置を用いて測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学 Silica Gel 60N (spherical, neutral) を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析は、メルク (株) TLC アルミニウムシート 20 x 20 cm シリカゲル 60 F254 を用いて行った。

5-Iodomethyldihydrofuran-2-one

0°C 下、4-pentenoic acid (2 mmol, 200.1 mg) を 4 ml の 1N 塩酸に溶かし、ヨウ化ナトリウム (6 mmol, 899.3 mg)、30% 過酸化水素 (10 mmol, 1.1 ml) を加え 0.5 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 30 ml 加え反応を停止させ酢酸+チルで抽出した (50 ml x 2 回)。有機層を飽和食塩水で洗浄 (50 ml x 2 回) し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、溶媒を留去し粗生成物 (449.2 mg) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) により精製し無色の油状物 (444.9 mg, 98%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96-2.05 (1H, m), 2.46-2.70 (3H, m), 3.27-3.33 (1H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m).

MS (m/z) : 226 (M⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3530, 3020, 2959, 2439, 2068, 1795, 1509, 1458, 1418, 1337, 1300, 1179, 1073, 1023, 915, 874, 773, 667.

Hexahydro-6-iodocyclopenta[b]furan-2-one

0°C 下、2-cyclopenten-1-ylacetic acid (2 mmol, 252.3 mg) を 4 ml の 1N 塩酸に溶かし、ヨウ化ナトリウム (6 mmol, 899.3 mg)、30% 過酸化水素 (10 mmol, 1.1 ml) を加え 0.5 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 30 ml 加え反応を停止させ酢酸エチルで抽出した (50 ml x 2 回)。有機層を飽和食塩水で洗浄 (50 ml x 2 回) し、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、溶媒を留去し粗生成物 (497.0 mg) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) により精製し無色の油状物 (495.9 mg, 98%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.62 (1H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.35-2.46 (2H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.13-3.17 (1H, m), 4.48

(1H, d, J = 5.8 Hz), 5.20 (1H, d, J = 5.8 Hz).

MS (m/z) : 252 (M⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3529, 2978, 2497, 2312, 2175, 2017, 1795, 1461, 1185, 757.

Dihydro-5-(iodomethyl)-4-methylfuran-2(3H)-one

0 °C下, 3-methyl-4-pentenoic acid (2 mmol, 228.3 mg) を 4 ml の 1 N 塩酸に溶かし, ヨウ化ナトリウム (6 mmol, 899.3 mg), 30%過酸化水素 (10 mmol, 1.1 ml) を加え 0.5 時間攪拌した. 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 30 ml 加え反応を停止させ酢酸エチルで抽出した (50 ml × 2 回). 有機層を飽和食塩水で洗浄 (50 ml × 2 回) し, 無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後, 溶媒を留去し粗生成物 (459.4 mg) を得た. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し無色の油状物 (431.6 mg, 90 %) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.23-2.38 (3H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.32-3.43 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m).

MS (m/z) : 240 (M⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3534, 2974, 2298, 1794, 1422, 1186, 896, 796, 726, 698.

5-Ethyldihydro-4-iodofuran-2(3H)-one

0 °C下, *trans*-3-hexenoic acid (2 mmol, 228.3 mg) を 4 ml の 1 N 塩酸に溶かし, ヨウ化ナトリウム (6 mmol, 899.3 mg), 30%過酸化水素 (10 mmol, 1.1 ml) を加え 0.5 時間攪拌した. 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 30 ml 加え反応を停止させ酢酸エチルで抽出した (50 ml × 2 回). 有機層を飽和食塩水で洗浄 (50 ml × 2 回) し, 無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後, 溶媒を留去し粗生成物 (355.3 mg) を得た. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し無色の油状物 (336.5 mg, 70 %) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63-1.71 (2H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 4.03-4.10 (1H, m), 4.61-4.66 (1H, m).

MS (m/z) : 240 (M⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3545, 2974, 2303, 1800, 1462, 1413, 1388, 1347, 1256, 1216, 1092, 1051, 1022, 973, 884, 849, 780, 726, 671.

Tetrahydro-2-(iodomethyl)furan

0 °C下, 4-penten-1-ol (2 mmol, 172.3 mg) を 4 ml の 1 N 塩酸に溶かし, ヨウ化ナトリウム (6 mmol, 899.3 mg), 30%過酸化水素 (10 mmol, 1.1 ml) を加え 0.5 時間攪拌した. 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 30 ml 加え反応を停止させ酢酸エチルで抽出した (50 ml × 2 回). 有機層を飽和食塩水で洗浄 (50 ml × 2 回) し, 無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後, 溶媒を留去し粗生成物 (344.8 mg) を得た. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し無色の油状物 (328.2 mg, 77 %) を得た.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.64-1.71 (1H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 3.95-4.01 (2H, m).

MS (m/z) : 212 (M⁺)

IR (KBr) cm⁻¹ : 3542, 2969, 1790, 1459, 1417, 1387, 1325, 1293, 1178, 1055, 971, 935, 867, 787.

参考文献

- 1) M. S. Laya, A. K. Banerjee, and E. V. Cabrera, "Iodolactonization. Past and present examples", *Current Org. Chem.*, **13** (2009) 720.
- 2) 桐原正之, 大久保久美子, 幡野明彦, "タンタル触媒-過酸化水素によるヨウ素陰イオンのヨウ素陽イオン等価体への酸化反応: ヨードラクトン化への応用", *静岡理科大学紀要*, **13**(2005) 65.
- 3) M. Kirihara, K. Okubo, T. Koshiyama, Y. Kato, A. Hatano, "Electrophilic Brominations of Organic Compounds by Employing Tantalum(V) Catalyzed Oxidation of Bromide Ion by Hydrogen Peroxide", *ITE Lett.*, **5**(2004) 279.
- 4) M. Kirihara, S. Ogawa, T. Noguchi, K. Okubo, Y. Monma, I. Shimizu, R. Shimosaki, A. Hatano, Y. Hirai, "Chemoselective Bromination of Active Methylene and Methyne Compounds by Potassium Bromide, Hydrochloric Acid and Hydrogen Peroxide", *Synlett*, (2006) 2287.