(日本化学会誌, 1976, (7), p. 1088~1092)

酢酸中でのベンゾイルアセトンの過酢酸酸化

(1975 年 11 月 17 日 受理)

古家 義朗*・伊藤 和夫**

酢酸中でのベンゾイルアセトンとその誘導体の過酢酸酸化反応の速度をヨウ素滴定法で追跡した。本反応の初速度は次式を満足した。

$$\text{Rate} = \{k_2 + k_3 \text{CH}_3\text{SO}_3\} C_{\text{BA}} C_{\text{AcO}_2\text{H}}$$

ここで, C_{BA} はベンゾイルアセトンおよびその誘導体の初濃度を表わす。初項および第 2 項は無触媒酸化および酸触媒酸化を表わしている。log k_2 対 $(\sigma + 1.004\sigma_{\text{R}}^+)$ および log k_3 対 σ のプロットは, それぞれ傾斜 -0.79 および -0.85 の直線を与えた。

酸化生成物として, 最終生成物である安息香酸と二酸化炭素のほかにベンズアルデヒド, ビルビン酸, フェニルグリオキサール, ベンゾイルギ酸および安息香酸アセトニルなどの中間反応生成物を GC および TLC で確認した。

これらの諸事実から, 過酢酸の陽性酸素原子の攻撃によってベンゾイルアセトンはエポキシドを形成し, これが開裂して生じる多数の中間酸化生成物を経て最終生成物としての安息香酸を与える経路が主反応と考えられる。しかし, エポキシド経由では生じない安息香酸アセトニルを与えることから Baeyer-Villiger 反応も一部起こっているものと考えられる。

1 緒 言

さきに著者は α -ジケトンであるベンジルの過酢酸酸化を行ない, その反応機構を検討して, 過酢酸の陰性酸素原子の求核攻撃により Baeyer-Villiger 反応で生じる無水安息香酸を経由し, 最終的に安息香酸を与えることを報告した¹⁾。 β -ジケトン類でもフェニル基を有するものは最終的に安息香酸を与える²⁾³⁾。 β -ジケトン類は活性メチレン基をもち, ケト-エノール互変系に属しているので, その酸化機構は α -ジケトン類のそれとは異なっていると考えられ興味深い。

初めて β -ジケトン類の酸化機構について検討したのは Böeseken ら⁴⁾であった。彼らは β -ジケトン類および β -ケトカルボン酸エステルなどのケト-エノール互変系の過酢酸酸化を行ない, アルコール類とケトカルボン酸類 (またはシュウ酸エステル) を得た。過酢酸大過剰の場合には, アルコール類のかわりに相当するカルボン酸類を得たという。

なお, 以上の生成物のほかにエンジオールを微量得たことから,

* 熊本大学工学部工業化学科, 860 熊本市黒髪

** 第一薬科大学製薬学科, 815 福岡市南区玉川

1) Y. Furuya, I. Urasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 660 (1968).

2) J. Pastereau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, [4] 5, 227 (1909).

3) J. Scheiber, P. Herold, *Ber.*, **46**, 1107 (1913); *Ann.*, **405**, 295, 318, 333 (1914).

4) J. Böeseken, J. Jacobs, *Recl. Trav. Chim.*, **55**, 804 (1936).

つぎに示すような反応経路を提案した。すなわち, β -ジケトン類のエノール形からのエポキシド開裂のさい, メチレンの水素あるいはアルキル置換基はエノール化した炭素に転位し, ただちに加溶媒分解をうけて上記の各生成物を与えたと考えた。

酸化過程での中間体を検索するため, Karrer ら⁵⁾はクロロホルム中でジベンゾイルメタンの過安息香酸酸化を行ないエンジオール (そのケト形であるジベンゾイルメタノール) を得た。このことから, β -ジケトン類はエノール形で反応してエポキシドを生成するが, これはただちにエンジオールを経てジケトメタノールに異性化するので, Böeseken らがエンジオールを少量しか得られなかったのはそのためだと考えた。また, このエンジオールを与えるという考え方は, Wolfrom ら⁶⁾による環状 β -ジケトン類の過ヨウ素酸化においても採用されている。

ここではベンゾイルアセトン (以下 BA と略記する) の酢酸中

での硫酸触媒過酢酸化反応の速度測定を行なうとともに、生成物を GC および TLC によって確認し、さらに、同一反応条件下での 1-フェニル-2-メチル-1,3-ブタンジオンおよび 3-メチル-2,4-ペンタンジオンの反応生成物の確認も行ない、BA 類過酢酸化の機構を検討した。

2 実 験

2.1 原 料

酢酸は市販品を再精留した。bp 118°C。過酢酸は触媒量の硫酸の存在で、無水酢酸と過酸化水素とから合成した⁷⁾。

ベンゾイルアセトンおよびその誘導体は金属ナトリウムの存在で相当するアセトフェノン類と酢酸エチルから合成した⁸⁾⁹⁾。生成物は減圧蒸留し、さらに石油エーテルおよびエタノールから再結晶した。BA : mp 57.5°C (文献値⁸⁾ 56°C), *p*-MeO-BA : mp 52~53°C (文献値¹⁰⁾ 54.5°C), *p*-Me-BA : bp 156~158°C/18 mmHg (文献値¹¹⁾ 155~156°C/13 mmHg), *p*-Br-BA : mp 93.5°C (文献値⁹⁾ 94~96°C)。1-フェニル-2-メチル-1,3-ブタンジオンは BA を⁹⁾、3-メチル-2,4-ペンタンジオンはアセチルアセトンをそれぞれヨウ化メチルで常法にしたがってメチル化した。前者は 211°C/148 mmHg (文献値¹²⁾ 130~134°C/11 mmHg), 後者は bp 169~173°C (文献値¹³⁾ 169°C) であった。

フェニルグリオキサールはアセトフェノンのセレン酸酸化で合成した¹⁴⁾。bp 102~110°C/26 mmHg (文献値¹⁴⁾ 95~97°C/25 mmHg)。安息香酸アセトニル (AB) はプロモアセトンと安息香酸カリウムとから合成した¹⁵⁾、酢酸フェナシルは臭化フェナシルと酢酸カリウムとの反応¹⁶⁾¹⁷⁾で得た。AB : mp 22.5~23.0°C (文献値¹⁸⁾ 23.5~24.0°C), 酢酸フェナシル : mp 48~48.5°C (文献値¹⁶⁾¹⁷⁾ 50°C)。メチルグリオキサール : bp 101~107°C (文献値¹⁴⁾ 54°C/10 mmHg), ビルビン酸 : bp 72~73°C/41 mmHg, アセトフェノン : bp 198~200°C, α -メチルベンジルアルコール : bp 103°C/38 mmHg, ベンズアルデヒド : bp 73.2°C/21 mmHg, ピアセチル : bp 82~84°C/605 mmHg は市販品を再精留した。安息香酸は水から再結晶した。mp 123°C。ベンゾイルギ酸は四塩化炭素から再結晶した。mp 64~65°C (文献値¹⁹⁾ 65°C)。

- 5) P. Karrer, J. Kebrel, U. Albers-Schönberg, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1711(1950); 34, 1014(1951); 35, 1498(1952).
- 6) M. L. Wolfrom, J. M. Bobbitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2489(1956).
- 7) T. W. Findley, D. Swern, J. T. Scanlan, *ibid.*, 67, 413 (1945).
- 8) C. Beyer, L. Claisen, *Ber.*, 20, 2078, 2180(1887).
- 9) K. v. Auwers, P. Heimke, *Ann.*, 458, 219(1927).
- 10) E. Besthorn, G. Jaegle, *Ber.*, 27, 910(1894).
- 11) C. R. Hauser, F. W. Swamer, B. I. Ringler, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4023(1948).
- 12) C. Weygand, *Ber.*, 61, 688(1928).
- 13) W. R. Dunstan, T. S. Dymond, *J. Chem. Soc. London*, 59, 428(1891).
- 14) H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc.*, 1932, 1875; H. L. Riley, A. R. Gray, "Organic Syntheses", Coll. Vol. II, p. 509(1943).
- 15) W. Graham, *Brit. P.*, 1,030,391(1966).
- 16) R. Stoermer, *Ber.*, 39, 2288(1906).
- 17) J. Plöchl, F. Blümlein, *ibid.*, 16, 1290(1883).
- 18) A. Breuer, T. Zincke, *ibid.*, 13, 639(1880).
- 19) T. S. Oakwood, C. A. Weisgerber, "Organic Syntheses", Coll. Vol. III, p. 114(1955).

2.2 反応生成物の確認

BA 0.1 mol/l, 過酢酸 0.5 mol/l, 硫酸 0.1 N の酢酸溶液 60 ml を 40°C で 6 時間反応させ、室温に 2 昼夜放置したのち、水中に注加しエーテルで抽出した。このエーテル溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液とともにふって酸性物質を分離した。炭酸水素ナトリウム抽出水溶液を 2N HCl で酸性にしたのち、再度エーテル抽出し、ついでエーテルを留去すると安息香酸を得た。収率 99.3%, mp 123°C。さらに安息香酸のほか GC でビルビン酸 (RT, 1.1 min)²⁰⁾およびベンゾイルギ酸 (RT, 2.1 min)²⁰⁾を検出した。検出にあたっては、エーテル留去後 BF₃-MeOH でエステル化処理したのち、GC にかけた。GC の検出条件はつぎのとおりである。柳本 GCG 550 型 (以下同じ)。

カラム充填剤：シリコーン SE-30 5% (担体, クロモソルブ W), カラム長さ：1.5 m, カラム温度：120°C, キャリヤースト：N₂ 30 ml/min

酸性物質抽出後の初めのエーテル層からは、GC ならびに TLC によって、ベンズアルデヒド、フェニルグリオキサールおよび安息香酸アセトニルが検出された(表 1)。

また、反応時発生する気体は二酸化炭素であることが GC で確認された。

カラム充填剤：シリカゲル 60~80 メッシュ, カラム長さ：2.25 m, カラム温度：40°C, キャリヤースト：H₂ 25 ml/min, RT : 12.5 min

なお、フェニルグリオキサールおよびベンゾイルギ酸は、BA に対する過酢酸量が等モルまたは 3 倍モルまでは検出されたが 5 倍モルになると検出されなかった。これは過酢酸の量が多いと中間生成物であるこれらの化合物はさらにすみやかに酸化されるためと考えられる。

2.3 速度測定の代表例

0.5 mol/l の BA の酢酸溶液 2 ml, 0.5 N の硫酸の酢酸溶液 3.09 ml および酢酸 13.60 ml の混合溶液を 40°C の温度平衡に達せしめたのち、この温度で 0.32 mol/l の過酢酸の酢酸溶液 6.31 ml を加えて反応を開始させた。適当な時間間隔で採取した反応液 1 ml を氷冷した 0.01 N ヨウ化カリウム水溶液 50 ml 中に注ぎ入れ、遊離したヨウ素をデンプン液を指示薬として 0.05 N

Table 1 Identification of intermediate products

	Method and condition of identification	Substances		
		Benzaldehyde	Phenylglyoxal	Acetonyl benzoate
GC	with 1.5 m column packed with 5% SE-30 coating Celite 545 column temp. 180°C	1.3 ^{a)}	11.9	12.9
	Retention time (in min)	(1.3) ^{b)}	(12.0)	(13.1)
TLC	carrier : Silica gel G developing solvent : Chloroform color-producing agent ; 0.3% 2,4-Dinitrophenylhydrazine in 2N HCl and/or I ₂ -vapor	0.76 ^{a)}	—	0.41
	R _f	(0.74) ^{b)}	—	(0.43)

- a) The values of sample obtained.
b) The values of authentic sample.

20) エステル化処理後の保持時間である。

チオ硫酸ナトリウム水溶液ですみやかに滴定して、反応率を算出した。

3 実験結果および考察

初速度 (反応率約 20% まで) はつぎの式を満足した (表 2)。

$$\text{Rate} = k_{2\text{obs}} C_{\text{BA}} C_{\text{AcO}_2\text{H}} \quad (1)$$

反応の速度は硫酸濃度によって変化し、 $k_{2\text{obs}}$ 対 $C_{\text{H}_2\text{SO}_4}$ のプロットは原点を通らない直線を与えた (図 1)。酸触媒部分の対数、 $\log(k_{2\text{obs}} - k_2)$ 対 H_0 のプロットは傾斜 -0.97 の直線を与える。このことから $k_{2\text{obs}}$ は次式で表わされる。

$$k_{2\text{obs}} = k_2 + k_3 C_{\text{H}_2\text{SO}_4} \quad (2)$$

また、酸触媒項は速度決定段階前にプロトン 1 個が関与していると考えられる。したがって、全反応速度式はつぎのように表わされる。

$$\text{Rate} = \{k_2 + k_3 C_{\text{H}_2\text{SO}_4}\} C_{\text{BA}} C_{\text{AcO}_2\text{H}} \quad (3)$$

無触媒項および酸触媒項の熱力学的パラメーター、すなわち、活性化エネルギーおよび活性化エントロピーはそれぞれつぎのようになった: 14.7 kcal/mol, -27.3 e. u. および 13 kcal/mol, -26.4 e. u.

BA のフェニル基に *p*-メトキシ基, *p*-メチル基のような電子供与基が導入されると反応は促進され、 k_2 および k_3 の Hammett プロットはそれぞれ負の ρ 値, -0.79 および -0.85 , を与えた

Table 2 The rate data for the acid-catalyzed oxidation of BA with peracetic acid in acetic acid at 40°C

Conc. of sulfuric acid: 0.08 N

C_{BA} (mol/l)	$C_{\text{AcO}_2\text{H}}$ (mol/l)	$k_{2\text{obs}}$ ($10^3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$)
0.02	0.04	1.59
0.04	0.04	1.57
0.06	0.04	1.57
0.08	0.04	1.54
0.04	0.02	1.58
0.04	0.06	1.57
0.04	0.08	1.58

Fig. 1 The plot of $k_{2\text{obs}}$ vs. the concentration of sulfuric acid for the oxidation of BA with peracetic acid in acetic acid at 40°C

Initial concn. of BA : 0.04 mol/l
Initial concn. of AcO₂H : 0.04 mol/l

Fig. 2 The plot of $\log(k_{2\text{obs}} - k_2)$ vs. H_0 for the oxidation of BA with peracetic acid in acetic acid at 40°C

Initial concn. of BA : 0.04 mol/l
Initial concn. of AcO₂H : 0.04 mol/l

Fig. 3 The plots of $\log k_2$ vs. $(\sigma + 1.00 \Delta \sigma_{\text{R}}^+)$ for the oxidation of BA with peracetic acid in acetic acid at 40°C

Initial concn. of BA : 0.04 mol/l
Initial concn. of AcO₂H : 0.04 mol/l

Fig. 4 The plots of $\log k_3$ vs. Hammett's σ for the oxidation of BA with peracetic acid in acetic acid at 40°C

Initial concn. of BA : 0.04 mol/l
Initial concn. of AcO₂H : 0.04 mol/l

Table 3 The rate data for the acid-catalyzed oxidation of intermediates in reaction with peracetic acid in acetic acid at 40°C

Initial concn. of intermediates : 0.04 mol/l
Concn. of sulfuric acid : 0.08 N

Substances	C_{AcO_2H} (mol/l)	$k_{20\%}$ ($10^3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$)
BA	0.08	1.58
AB	0.04	no react.
BA+AB	0.08	1.58
Phenacyl acetate	0.08	no react.
Phenacyl alcohol	0.08	no react.
Benzoylformic acid	0.08	no react.
Methylglyoxal	0.04	8.32

(図3および4)。

検出確認された中間生成物および生成が予想される中間生成物についての速度測定の結果を表3に示した。

ベンジルの過酢酸化の場合には、過酢酸の陰性酸素原子による攻撃を考えざるをえない結果を与えたが、この反応の場合には、すでに知られているエポキシ化反応と同様に、攻撃種として過酢酸の陽性酸素原子を考えるのが適当であろう。また、酸触媒反応では、プロトン化過酢酸による BA の攻撃を考えた。

BA は無極性溶媒中ではほとんどベンゾイル側にエノール化しているとの報告がある²¹⁾²²⁾。エノール化した BA の二重結合が過酢酸またはプロトン化過酢酸の陽性酸素原子によってエポキシ化されると考えると Hammett プロットが負の ρ 値を有することが無理なく説明できる。さらに、無触媒については、スチルベンおよび置換スチルベンのベンゼン中での過安息香酸酸化が σ^+ に対して直線で、 ρ 値が約 -1 であるとの報告²³⁾²⁴⁾ などから、つぎのような遷移状態を考えた。

酸触媒反応については、 σ に対して直線であることから IV のような共鳴寄与の大きな構造はとらず、V のような遷移状態をとるものと考えられる。

酸触媒存在下で I の攻撃によって BA から安息香酸アセトニルが得られる。この生成過程はエポキシド経由では説明できず、Baeyer-Villiger 反応機構によると考えられる。しかし、安息香酸アセトニルは過酢酸によってほとんど変化しない。BA を共存させても BA のみの反応の速度定数との間に差は認められない(表3)。しかも、最終生成物である安息香酸はほぼ定量的に得られたのでエノール形への I および II の攻撃によってエポキシドが形成され、その酸化開裂によって生成物が生じる反応が主として起こり、Baeyer-Villiger 反応は並発的な副反応であると考えられる。エノール化の方向は、フェニルグリオキサルおよびベンゾイルギ酸が得られたことから、ベンゾイル側のみならずアセチル側にも起こっているものと考えられるが、一方、アセチル側への Baeyer-Villiger 反応によって生成すると予想される酢酸フェナシルは検出されなかった。酢酸フェナシルは過酢酸によってほとんど変化しない。もし生成すれば検出できるはずである。しかるにこれが検出されなかったことはアセチル側のエポキシ化は行なわれないのかもしれない。また過酢酸の量が多くなるとフェニルグリオキサルおよびベンゾイルギ酸は検出されなかったことはさきに述べた。ベンゾイルギ酸は過酢酸によってほとんど変化しないが、最終生成物である安息香酸はほぼ定量的に得られるので、過酢酸が多くなると、エポキシドの開裂はアセチル側よりもベンゾイル側に主として起こるものと考えられる。

エポキシ化反応を経由するか Baeyer-Villiger 反応を経由するかという点については二三の論議がある。すなわち、ケト-エノール系ではないが、2-ブチン-1,4-ジオールの過酢酸化でマロン酸を生成する反応で Franzen²⁵⁾ は Baeyer-Villiger 反応機構を好ましとし、一方、Greibrokle²⁶⁾ は α -ヒドロキシケトン類の *m*-クロロ過安息香酸酸化でアルデヒドとカルボン酸を生成する反応に対してエンジオール形からエポキシドを生成し、それが酸化開裂する機構を採用して Baeyer-Villiger 反応を経由する機構を否定した。このように系によってあるときは Baeyer-Villiger 反応、あるときはエポキシ化反応機構をとることが報告されているが、著者らの系ではエポキシ化を主として、Baeyer-Villiger 反応も一部起こっているという結果を与えた。

なお、Bösesken らの主張する、エポキシド開裂時における水素あるいはアルキル基の転位について検討するため、3-メチル-2,4-ペンタンジオンを Bösesken の条件(室温、無触媒、高濃度)と著者らの条件(40°C、酸触媒、低濃度)で反応させ、その結果を比較した。前者の条件ではピルビン酸が得られてメチル基の転位の可能性を認めたが、後者の条件ではピルビン酸は検出されず、ピアセチルのみを得たので転位は認められない。さらに、1-フェニル-3-メチル-1,3-ブタンジオンの場合には転位すると考えたときに生成するアセトフェノン、 α -メチルベンジルアルコールおよびピルビン酸は検出されず、Bösesken の条件では確認

25) V. Franzen, *Chem. Ber.*, 88, 717(1955).

26) T. Greibrokle, *Acta Chem. Scand.*, 27, 3365(1973).

21) A. Greo, *J. Org. Chem.*, 19, 1960(1954).

22) J. U. Lowe, Jr., L. N. Ferguson, *ibid.*, 30, 3000(1965).

23) B. M. Lynch, K. H. Pausaker, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1525.

24) D. R. Campbell, J. O. Edwards, J. Malachlan, K. Polgar, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5308(1958).

Acid-catalyzed oxidation mechanism

* The substances in are the intermediates and/or products identified.

Scheme 1

Non-catalyzed oxidation mechanism

Scheme 2

みを与えた。すなわち、標題反応の反応条件では中央のメチレンに結合したアルキル基および水素原子の転位はまったく起こらないといつてよい。

なお、メチルグリオキサールは本反応条件下で容易に過酢酸酸化を受けてピルビン酸を与えるが、このものは過酢酸酸化で二酸化炭素を発生することを確認した。残基は酢酸になると思われる。

以上の諸事実からもっとも可能性のある機構は図式1,2のように考えられる。

終りにあたって、本研究に協力して下さった浦崎 巖氏ならびに有吉千代氏に感謝いたします。

できないいくつかの酸化生成物（分解生成物？）を与え、著者らの条件では転位しないと考えたときの生成物であるピアセチルの

Oxidation of Benzoylacetones with Peracetic Acid in Acetic Acid

Yoshiaki FURUYA* and Kazuo ITOHO**

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering,
Kumamoto University; Kurokami, Kumamoto-shi 860 Japan

** Daiichi College of Pharmaceutical Sciences; Tamagawa
Minami-ku, Fukuoka-shi 815 Japan

The oxidation of benzoylacetone (abbreviated as BA) and its derivatives with peracetic acid has been followed iodometrically. The initial rate of the consumption of peracetic acid satisfied the following equation :

$$\text{Rate} = \{k_2 + k_3 C_{H_2SO_4}\} C_{BA} C_{AcO_2H}$$

The first and second terms represent the non- and the acid-catalyzed oxidation, respectively. The plots of $\log k_2$ vs. $(\sigma + 1.00 \Delta\sigma_R^+)$ and $\log k_3$ vs. σ gave straight lines with slopes of -0.79 and -0.85 , respectively. The formation of several materials containing acids, aldehydes and an ester such as benzoic, pyruvic, benzoylformic acids, carbon dioxide, benzaldehyde, phenylglyoxal, and acetyl benzoate were confirmed by means of GC and/or TLC. From these results, a probable mechanism which involves an epoxidation by an attack of the positive oxygen atom of peracetic acid on BA and protonated peracetic acid on BA was postulated and discussed. In this oxidation, Baeyer-Villiger reaction would take place slightly as a side reaction giving acetyl benzoate. In addition, it was confirmed that H atom (or alkyl group) on active methylene of BA (or alkyl-substituted BA) did not migrate in our reaction condition.