アシルアミニルラジカルの化学

小杉正紀^{*}・右田俊彦^{*}・岡崎廉治^{**}

Chemistry of Acylaminyl Radicals

Masanori KOSUGI^{*}, Toshihiko MIGITA^{*} and Renji OKAZAKI^{**}

Recent advances in chemistry of acylaminyl radicals ($\text{RCON}\dot{\text{R}}'$ or $\text{RCON}\dot{\text{C}}\text{OR}'$) are reviewed. The article covers the generation, electronic structure, and reactions including some mechanistic considerations and synthetic applications.

はじめに

アシルアミニルラジカル ($\text{R}-\text{CO}-\dot{\text{N}}-\text{R}'$ また $\text{RCO}-\dot{\text{N}}-\text{COR}'$) の存在あるいは挙動に関してラジカルの化学としての興味をよせられたのは、おそらく、*N*-ブロモコハク酸イミド(NBS)の臭素化がラジカル反応であることがわかり、Bloomfieldがスクシンイミジルラジカルを連鎖担体として考えた頃からであろう。しかしこれに疑義がもたれ、Goldfingerの機構が受け入れられるようになってからしばらくは、アシルアミニルラジカルの化学はあまり多くの注目を受けていなかった。近年ようやく反応条件によっては*N*-ハロゲンアミドによるハロゲン化がアシルアミニルラジカルを連鎖担体として進行しうることが見出され、最近ではジアシルテトラゼンの分解などの良い発生法が見出され、ESRによる構造解析の報告も見られるようになった。しかし一方その化学的挙動についての反応論的探究は未だ必ずしも明瞭な知見を生み出すには至っていないように思われる。それは*N*-ハロゲンアミドをラジカル源としている例が多く、この場合には種々の工夫を用いてもなお完全にGoldfinger機構を全く排除しえたという確証が得がたいためである。しかし、それでもアシルアミニルラジカルによる分子内反応、水素引き抜き、不飽和結合への付加、金属原子への攻撃がおこりうることは確からしい^{1,2)}。いってみればアシルアミ

ニルラジカルの化学はようやくその糸口を見出したところであるといえる。ここでは比較的最近行われた研究例を集め以上の点について概観した。

1. アシルアミニルラジカルの発生

1.1. *N*-ハロゲンアミドの光分解、ラジカル開始剤存在下の熱分解、金属、金属イオンによる分解 *N*-ハロゲンアミドから光分解およびラジカル開始剤によるハロゲン引き抜きはアシルアミニルラジカル発生法としてしばしば用いられる過程である¹⁾。Danenら³⁾は*N*-ハロゲンアミドを光分解し、アシルアミニルラジカルのESRを測定している。

アリル位、ベンジル位臭素化剤として合成的に有用なNBSによる臭素化反応において、Bloomfield⁴⁾により提唱されたアシルアミニルラジカルの関与はラジカルによる*N*-ハロゲンからのハロゲン引き抜きの例になりうるが、周知のとおりGoldfinger⁵⁾が提出した機構が一般的に受け入れられ、それによればスクシンイミジルラジカルは反応に関与しないことになる⁶⁾。しかし後に示

^{*} 群馬大学工学部応用化学科 ()

^{*} Department of Chemistry, Faculty of Technology, Gunma University ()

^{**} 東京大学理学部化学教室 ()

^{**} Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo ()

すようにアシルアミニルラジカルの関与を考えた方が良い例もあり、条件がととのえばラジカルによるアシルアミニルラジカルの発生反応に組み入れることができよう。

N-ハロゲンアミドを金属および金属イオンの存在下で処理することによってアシルアミニルラジカルがESRで確認された例もある⁷⁾。

次の反応においてもアシルアミニルラジカルの発生が仮定されているが、他の反応からの類推の域を出ていない^{8,9,10)}。

1.2. *N*-ニトロソアミドの光分解, 熱分解 *N*-ニトロソアミンは光分解を受けないが、*N*-ニトロソアミドは光分解する。たとえばメタノール中室温で*N*-ニトロソ-*N*-メチルアセトアミドに高圧水銀灯を照射すると*N*-メチルアセトアミド92%, 亜酸化窒素70%, ホルムアルデヒド56%が得られたことから次のようなラジカル連鎖反応が考えられた。

しかしこの反応はアシルアミニルラジカルのESRの測定には不適当である。副生するニトロキシドのESRが強く観測されるためである¹¹⁻¹³⁾。

一方、*N*-ニトロソアミドの熱分解は次のようなジアゾエステルを生ずる反応が優先するため、アシルアミニルラジカルの発生法としては一般的には好ましくない¹⁴⁾。

R, R'の構造によりその程度は異なるが、次の化合物の場合、アシルアミニルラジカルの二量体が22%の収率で得られ、このラジカルのESRも測定されている¹⁵⁾。

1.3. テトラゼンの光分解 テトラゼンの光分解からアシルアミニルラジカルのESRの測定が報告されてい

る¹⁶⁾。最もきれいな発生法と考えられるが、テトラゼンの合成に問題があるのか報告例は少ない。量子収率が悪いともいわれている。

1.4. ポリアシルヒドロキシルアミンの光分解

この反応系がビニル重合の開始に用いられた例はあるが、副反応のためESRの測定には不適当であった。カゴ内再結合が主反応であり、遊離のアシルアミニルラジカルがどの程度有効に生ずるのか疑問がある。

1.5. アミドの *N*-H からの水素引き抜き アミドの *N*-H からの水素引き抜きは困難な過程である。以下の例でアシルアミニルラジカルの生成がESRにより確認されているが、発生法としては適当でない。

2. ESR と構造

アシルアミニルラジカルには、次の三種の電子配置が可能である²²⁾。(1)は不対電子が分子平面に垂直なp軌道に存在するπ型ラジカルで、(2), (3)は不対電子が分子面内にあるσ型ラジカルである。アシルアミニルラジカルの電子配置が、そのいずれにあるかについては、まだ確定的な結論が出ていないとはいえないが、最近の報告を

転位はベンゼン，四塩化炭素中でおこり，*N*-ハロゲンアミドのプロトン化は必要ない。この反応は *N*-置換基 R^2 が芳香環のときと α -水素を持つときは円滑におこらない。 R^2 は水素であってもよいが *t*-Bu のときが最も効率が高い。この反応は *N*-ハロゲンアミドによる分子内ハロゲン化と考えることができるが， γ -ブromアミドが唯一の生成物であることから Goldfinger 機構のようにハロゲンによるハロゲン化の可能性は考えにくく，アシルアミニルラジカル¹²⁾ が分子内水素引きぬきを行ったと考えるのが合理的である^{1,2,29)}。

アミノアルキル側とアシルアルキル側の両側から水素引き抜きのための六員環遷移状態をとらる *N*-ハロゲンアミドを光分解した結果，アミノアルキル側の水素引き抜きが優先することがわかった³⁰⁾。

種々の *N*-クロロアミドの反応において， γ -クロロアミドと共に還元されたアミドを生ずるが(式[1])，両生成物の生成比は表1に示すようにやはり R^2 が *t*-Bu

(14)

基であるときの方が(13)の生成に有利であり，また溶媒の性質により異なり，四塩化炭素中ではむしろ(13)の生成は不利であるなど興味深い³⁾。

Table 1. Reaction conditions and yields of reaction [1]

R ¹	R ²	Min	Solvent	Yield %	
				(13)	(14)
CH ₃	CH ₃	20	C ₆ H ₆	43	42
		410	CH ₃ CN	17	79
		195	C ₆ H ₅ N	21	72
		75	1.2M H ₂ SO ₄ in CF ₃ CO ₂ H	35	42
		40	C ₆ H ₆	69	15
CH ₃	<i>t</i> -Bu	25	C ₆ H ₅ N	60	—
		25	CH ₃ CN	17	38
		55	CCl ₄	0	44
		15	C ₆ H ₆	52	0
Et	<i>t</i> -Bu	35	C ₆ H ₆	~10	

Chowらは *N*-クロロ-*t*-ブチルアセトアミドの光分解において次のようなアシルアミニルラジカルが酸素ラジカルとして水素引き抜きを行おうと考え，1,3-オキサゾリンの生成を期待したが，主生成物は *N*-*t*-ブチルアセトアミドであり，1,3-オキサゾリンの収率は2%であった³¹⁾。

N-クロロイミドも転位しうる³²⁾。

アミドから *in situ* で *N*-ヨードアミドをつくり環化させると，*N*-クロロアミドや *N*-ブromアミドの場合と異なり，七員環遷移状態を通ったと思われる生成物がかなり生成する³³⁾。

素による反応が支配的になるが(Goldfinger 機構), NBSの濃度を十分高くすればスクシンイミジルラジカルの関与する反応が臭素との反応と競争できるようになると考えられる。このため NBS に対する溶解度の大きい塩化メチレン (0.25 M), アセトニトリル (0.8M) などの溶媒を用い, さらに少量に存在する臭素をとりのぞくためエチレン, テトラメチルエチレンなどを存在させればスクシンイミジルラジカルが連鎖担体として働くはずであると考えた。この考えに基づき, 1-ブロムブタンを臭素化した。その結果, NBS による臭素化の配向性は臭素によるそれとは異なることが見出された(表2)。その選択性は塩素による塩素化と似ている。同じ条件下で NBS によりシクロヘキサンの臭素化を行うと3-ブロムシクロヘキセンと4-ブロムシクロヘキセンが5,6:1の比で生成した。しかし NBS に対する溶解度の小さい四塩化炭素を溶媒とする普通の方法では4-ブロムシクロヘキセンは全く生成しない。このこともスクシンイミジルラジカルが反応に関与していることを支持する。

Table 2 Halogenation of 1-bromobutane

Reagent	CH ₃	CH ₂	CH ₂	CH ₂ Br		
Br ₂ *	0	1.0	6.1	0.07	60°C	hν
" ⁴¹⁾	0	1.0	6.2	0.1	60°C	hν, BuBr:C ₆ H ₁₂ :Br=10:10:1
Cl ₂ *	0.46	1.0	0.44	0.1	60°C	hν
NBS ⁴⁰⁾	0.41	1.0	0.7	0.16	25°C	>C=C< CH ₃ CN Solvent
" ⁴¹⁾	0.06	1.0	1.13	0.23	60°C	hν, NBS:BuBr:CH ₃ CN=1:59:27

*W. A. Thaler, J. Am. Chem. Soc., 85, 2607 (1963)

Traynham⁴¹⁾も飽和炭化水素のラジカル臭素化において臭素化剤として臭素とアセトニトリルを溶媒とした NBS を用いたときでは, 次の理由から機構が異なると主張した。臭化ブチルの臭素化物分布も表2にみられるように臭素の場合と異なり, また臭化ブチルとシクロヘ

キサンの当量混合物を0.1モル当量の臭素あるいはNBSで競争臭素化するときの両基質の相対的反応性は臭素による反応では *n*-BuBr:C₆H₁₂=2.3:1であるのに対し, NBSの反応では *n*-BuBr:C₆H₁₂=0.2:1であった。またシクロプロパンとの反応では臭素は1,3-ジブロムプロパンを与えるのに, NBSでは臭化シクロプロピルであった。ノルボルナンとの反応でも臭素とNBSでは *exo*-2-臭化物と *endo*-2-臭化物の生成比が異なっていた。

Greene⁴²⁾は *N*-クロロアミドによる2,3-ジメチルブタンの種々の条件下での塩素化について報告し, また著者ら⁴³⁾もプロトン性試剤に対して比較的安定な⁴⁴⁾,

Table 3 Chlorination of 2,3-dimethylbutane

Reagent	Kt/Kp	Conditions
CH ₃ CONCH ₃ ⁴²⁾	~95	25°C hν
CH ₃ CON + ⁴²⁾	1.6	25°C hν, with 2,4,6-trimethylpyridine or BPO(80°C)
CH ₃ CON + ⁴²⁾	48	25°C hν, with O ₂
	19	25°C hν, degassed
NCDMO ⁴³⁾	46	80°C BPO
NCSA ⁴³⁾	24	80°C BPO
Cl ₂ *	39	25°C hν
<i>t</i> -BuOCl*	44	40°C hν

*M. L. Poutsma, Methods in Free Radical Chemistry, 1, 79 (1969)

Table 4 Chlorination of *n*-butyl chloride

Reagent	CH ₃	CH ₂	CH ₂	CH ₂ Cl
NCDMO ⁴³⁾	14.7	46.7	20.1	18.6
NCSA ⁴³⁾	8.6	60.9	18.1	12.5
Cl ₂ *	184	51.4	23.6	6.6
<i>t</i> -BuOCl*	15.6	43.9	19.4	21.0

*M. L. Poutsma, Methods in Free Radical Chemistry, 1, 79 (1969)

したがって, Goldfinger 型の反応をおこしにくいと思われる3-クロロ-4,4-ジメチル-2-オキゾリジノン(MCDMO), および *N*-クロロサッカリン(NCSA)により2,3-ジメチルブタン, 塩化ブチルの塩素化を行った。それらの結果を表3, 表4に示す。

N-クロロアミドによる2,3-ジメチルブタンの塩素化の選択性は反応条件およびCH₃-CON-RのRの構造の違いにより大きく依存し, BPOの存在下, また塩化水素をとりのぞくため2,4,6-トリメチルビリジンを存在させて脱気後光分解した結果は塩素による塩素化とは異なる

(DCU) は種々のオレフィンへ収率よく付加するので合成的に有用であり多くの例があるが^{1,2)}、ここでは代表的な例をあげるにとどめる。

N,N-ジクロロウレタンのオレフィンへの付加物は還元することにより、*N*-クロロウレタンの付加物と同じものになる。

この2-クロロアルキルカルバメートは塩基で処理するとアジリジンになり、加熱することで2-オキソ-1,3-オキサゾリジンに変えられる。

N-クロロアルカンスルホン酸アミド、*N,N*-ジクロロアルカンスルホン酸アミドもオレフィンやジエンに付加する^{1,2)}。代表的な例をあげる。

分子内付加反応も知られている^{57,58)}。

RCONHXはオレフィンに低温(−40°C, −70°C)でCrCl₂を触媒として付加できる^{9,10)}

この反応は次のようなラジカル連鎖反応で進むものと考えられている。

3.4. SH₂ 反応 テトラフェニルスズと NBS との反応でブromozincenが生ずること⁵⁹⁾, *p*-トリトリメチルスズと NBS との反応で *p*-ブromトルエンが生ずること⁶⁰⁾, シスまたはトランストリメチル(2-フェニルシクロプロピル)スズと NBS との反応で生ずる 1-ブrom-2-フェニルシクロプロパンは原系の立体特性を失っていることなどから⁶¹⁾, スクシンイミジラジカルがスズ原子上を攻撃し, スズ上のアール基やシクロプロピル基を放出せしめる SH₂ 反応の可能性が示唆される。

Davies ら^{60, 68)} が速度論的にくわしく調べた結果, R がアルキル基であるときは上述の連鎖にあった速度式を示し, ϵ -ブチルハイポナイトライトにより反応が促進され, ガルビノキシルで禁止されることが示された。しかし R がアール基である場合はガルビノキシルの存在で反応が禁止されず, イオン反応(“positive halogen”

による芳香核親電子置換)で進むと考えられる。トリブチルベンジルスズとNBSとの反応で臭化ベンジンがあるかに優勢に生成し、トリブチル-*sec*-ブチルスズと、NBSとの反応では*sec*-BuBrが*n*-BuBrの2.1倍生成している。これらラジカルの安定性と基の放出されやすさとの関係もSH2として矛盾なく説明しうる。

Kuivila⁶⁴⁾はNCSとヘキサアルキルスズとの反応も酸素の存在で反応が促進され、ガルビノキシルの存在で反応が禁止されることからラジカル反応で進むとした。

テトラアルキル鉛もNBSと同じように反応する⁶⁵⁾。

水銀化合物も同じように反応する⁶⁶⁾。これらに関して機構はくわしく調べられていないが、スズ化合物と同じように進行するものと考えられる。

(昭和53年3月4日受理)

文 献

- 1) S.F. Nelsen, *Free Radicals*, 2, 534 (1973)
- 2) R.S. Meale, *Synthesis*, 1971, 1
- 3) W.C. Danen, R.W. Gellert, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6853 (1972)
- 4) G.E. Bloomfield, *J. Chem. Soc.*, 1944, 114
- 5) J. Adams, P.A. Gosselain, P. Goldfinger, *Nature*, 171, 704 (1953); *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 65, 533 (1956)
- 6) W.A. Thaler, *Methods in Free Radical Chem.*, 1969, 121
- 7) M.L. Poutsma, *Free Radicals*, 2, 211 (1973)
- 8) O.E. Edwards, D.H. Paskovich, A.H. Reddoch, *Can. J. Chem.*, 51, 978 (1973)
- 9) A.L.J. Beckwith, J.E. Goodrich, *Aus. J. Chem.*, 18, 747 (1965)
- 9) H. Drighes, J.M. Paton, J. Lessard, *Can. J. Chem.*, 55, 700 (1977)
- 10) H. Drighes, J. Lessard, *ibid.*, 55, 720 (1977)
- 11) L.P. Kuhn, G.G. Kleinspehn, A.C. Duckworth, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3858 (1967)
- 12) Y.L. Chow, A.C.H. Lee, *Chem. Ind. (London)*, 1967, 827
- 13) Y.L. Chow, N.J.S. Tam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1969, 747
- 14) T. Koenig, M. Deinzer, J.A. Hoobler, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 938 (1971)
- 15) T. Koenig, J.A. Hoobler, W.R. Marbey, *ibid.*, 94, 2514 (1972)
- 16) P. Tordo, E. Fleisic, J.M. Surzur, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 183
- 17) B. Danieli, P. Manitto, G. Russo, *Chem. Ind. (London)*, 1969, 329; *ibid.*, 1971, 203
- 18) F.R. Stermitz, D.W. Neiswander, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2630 (1973)
- 19) C. Brown, A.J. Lawson, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 191
- 20) F. Hayon, T. Ibata, N.N. Lichtin, M. Simic, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3898 (1970)
- 21) H. Bower, J. McBee, M.C.R. Symons, *J. Chem. Soc. (A)*, 1971, 2400
- 22) T. Koenig, J.A. Hoobler, C.E. Klopfenstein, G. Hedden, F. Sunderman, B.R. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 4573 (1974)
- 23) E. Hedaya, R.L. Himman, V. Schomaker, S. Theodoropoulos, L.M. Kyle, *ibid.*, 89, 4875 (1967)
- 24) P.W. Lau, W.C. Lin, *J. Chem. Phys.*, 51, 5139 (1969)
- 25) T. Koenig, R.A. Wielesek, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2007
- 26) M.C.R. Symons, *J. Chem. Phys.*, 55, 1493 (1971)
- 27) W.C. Danen, C.T. West, T.T. Kensler, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5717 (1973)
- 28) F. Evleth, P. Horowitz, T. Lee, *ibid.*, 95, 7948 (1973)
- 29) R.F. Neale, N.L. Marcus, R.G. Schepers, *ibid.*, 88, 3051 (1966)
- 30) H.E. Zaugg, R.J. Michaels, A.D. Schaffer, A.M. Wenthe, W.H. Washburn, *Tetrahedron*, 22, 1257 (1966)
- 31) Y.L. Chow, T.C. Joseph, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, 1969, 490
- 32) R.C. Petterson, A. Wambsgans, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1648 (1964)
- 33) D.H.R. Barton, A.L.J. Beckwith, A. Goosen, *J. Chem. Soc.*, 1965, 181
- 34) R.S. Neale, N.L. Marcus, *J. Org. Chem.*, **34**, 1808 (1969)
- 35) M. Okahara, T. Ohashi, S. Komori, *ibid.*, **33**, 3066 (1968)
- 36) Y.L. Chow, A.C.H. Lee, *Can. J. Chem.*, **45**, 311 (1967)
- 37) J.C. Martin, P.D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2533 (1957)
- 38) H.W. Johnson, Jr., D.F. Bublitz, *ibid.*, **80**, 3150 (1958)
- 39) T.R. Beebe, F.M. Howard, *ibid.*, **91**, 3379 (1969)
- 40) J.C. Day, M.J. Lindstrom, P.S. Skell, *ibid.*, **94**, 5617 (1972)
- 41) J.G. Traynham, Y-S. Lee, *ibid.*, **96**, 3590 (1974)
- 42) R.A. Johnson, F.D. Greene, *J. Org. Chem.*, **40**, 2186, 2192 (1975)
- 43) K. Yano, M. Kosugi, T. Migita,
- 44) J.J. Kaminski, N. Bodor, *Tetrahedron*, **32**, 1097 (1976)
- 45) M.W. Mosher, G.W. Estes, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6928 (1977)
- 46) A.E. Fuller, W.J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.*, 1965, 3228, 3225
- 47) J.M. Bachhawat, A.K. Koul, B. Prashad, N.S. Ramegowda, C.K. Narang, N.K. Mathur, *Indian J. Chem.*, **11**, 610 (1973)
- 48) W. Theilacker, H. Wessel, *Liebigs Ann. Chem.*, **703**, 34 (1967)
- 49) S.F. Reed, Jr., *J. Org. Chem.*, **30**, 3258 (1966)
- 50) W.J. Bailey, J. Bello, *ibid.*, **20**, 525 (1955)
- 51) S. Wolfe, D.V.C. Awang, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5287 (1967)
- 52) L.H. Zalkow, C.D. Kennedy, *J. Org. Chem.*, **29**, 1290 (1964)
- 53) K. Sakai, N. Koga, J-P. Anselme, *Tetrahedron, Lett.*, 1970, 4543
- 54) M. Kosugi, K. Yano, M. Chiba, T. Migita, *Chem. Lett.*, 1977, 80
- 55) D. Touchard, J. Lessard, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 4425
- 56) D. Touchard, J. Lessard, *ibid.*, 1973, 3827
- 57) E. Flesie, A. Croatto, P. Tordo, P. Tordo, J-M. Surzur, *ibid.*, 1972, 535
- 58) M.E. Kuehne, D.A. Horne, *J. Org. Chem.*, **40**, 1287 (1975)
- 59) E.J. Kupchik, T. Lanigan, *ibid.*, **27**, 3661 (1962)
- 60) J.C. Maire, R. Prosperini, J.V. Rietschoten, *J. Organometal. Chem.*, **21**, P41 (1970)
- 61) K. Sisido, K. Ban, T. Ishida, S. Kozima, *ibid.*, **29**, C7 (1971)
- 62) A.G. Davies, B.P. Roberts, J.M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 557; *J. Chem. Soc. Parkin II*, 1972, 2211
- 63) A.G. Davies, B.P. Roberts, *Free Radicals*, **1**, 572 (1973)
- 64) P.M. Digiaco. H.G. Kuivila, *J. Organometal. Chem.*, **63**, 251 (1973)
- 65) B.C. Pant, W.E. Davidson, *ibid.* **19**, P3; (1969) B.C. Pant, *ibid.*, **24**, 697 (1970)