総合論文

N-ヒドロキシフタルイミドをラジカル触媒として用いる 新酸素酸化法の開発

石井 康 敬*・坂 口 聡*・岩 濱 隆 裕*

Development of Novel Aerobic Oxidation Method using *N*-Hydroxyphthalimide as Catalyst

Yasutaka ISHII*, Satoshi SAKAGUCHI* and Takahiro IWAHAMA*

Novel methods for the oxidation of alkanes with molecular oxygen using a radical catalyst, *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), have been developed. Thus, a variety of alkanes such as cyclohexane, adamantane and toluene which are very difficult to be oxidized with molecular oxygen by conventional methods could be converted into the corresponding alcohols and/or carbonyl compounds in high yields. The application of the same methodology to adamantane with CO/air led to adamantanecarboxylic acid through radical carbonylation in fair yield. The reaction of benzyl ethers with NO in the presence of NHPI afforded the corresponding aldehydes in good yields. The present method provides a new class of aerobic oxidation which is referred to as *radical-catalyzed autoxidation*.

Key words: Oxidation, Radical catalyst, Molecular oxygen, *N*-Hydroxyimide, Carbon monoxide, Nitric oxide

1. はじめに

ほとんどの分子が基底状態でスピンの多重度が1である一重項状態にあるのに対し、酸素はスピン多重度が3の三重項状態にあるビラジカル性をもった分子である。このため酸素分子は遊離基に対して強い反応性を示す。

分子状酸素を酸化剤とする代表的な酸化反応にラジカル自動酸化反応(radical autoxidation)がある¹⁾。この反応はラジカル開始剤や他の手段を用いて基質から遊離基を発生させ、これに酸素が付加し反応がラジカル連鎖的に進行する。もし、開始剤となる分子(In-H)が酸素分子と反応してラジカル(In・)を発生できれば、In-Hは酸素雰囲気のもとラジカル触媒として働くことが期待できる(式1)²⁾。さらにラジカル触媒による酸素酸化反応においては常にラジカル In・を供給できることから、連鎖

長の短い反応に対しても適用できるようになり多様な有機基質の酸素酸化が可能となる。

我々は、*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)がIn-Hに相当する化合物であり、酸素分子により容易に水素原子が引き抜かれラジカル In・に相当するフタルイミド-*N*-オキシル(PINO)を発生することを見いだした。

N-ヒドロキシフタルイミド
(NHPI)

フタルイミド-*N*-オキシル
(PINO)

PINOは種々の有機基質(RH)から水素原子を引き抜

* 関西大学工学部応用化学科・ハイテク・リサーチ・センター ()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering & High Technology Research Center, Kansai University ()

き、穏和な条件のもと効率よく酸素酸化反応を促進した。本反応は、ラジカル触媒自動酸化反応ともいふべき、これまで実現されていない新しい概念に基づく酸素酸化法であり、従来の自動酸化反応をはるかに凌駕する転化率と選択性で進行し、アルカンの酸素酸化反応をも可能にし、有機工業化学的にも重要な手段となり得ることがわかった。本稿では、NHPI をラジカル触媒として用いるアルカンの常圧酸素酸化反応を中心に最近の研究成果について述べる。

2. ラジカル触媒自動酸化反応の発見

NHPI は Grochowski らによりエーテルのアゾジカルボン酸ジエチルへの付加や2-プロパノールの MCPBA によるアセトンへの酸化の触媒として初めて利用された³⁾。一方、Masui らは NHPI を2級アルコールのケトンへの電解酸化反応のメディエーターとして利用し⁴⁾、その後種々の基質に拡張され NHPI が多様な反応に優れたメディエーターとして働くことが示された⁵⁾。

我々はヘテロポリ酸塩触媒によるフルオレン(1)の酸素酸化反応の研究⁶⁾の過程で、1 が触媒量の NHPI の存在下分子状酸素により相当するフルオレン(2)に収率よく酸化できることを見いだした⁷⁾(式2)。

この反応において酸素分子は NHPI のヒドロキシイミド基から直接水素原子を引き抜き PINO を生成し、その後 PINO による1のベンジル炭素上の水素原子の引き抜き、生成ラジカルへの酸素の付加を経て2を生成することがわかった。これらの反応過程については3.6.で詳しく述べるが、酸素雰囲気のもと NHPI からの PINO の生成を ESR により直接観測した。すなわち、NHPI を含むベンゾニトリル溶液を酸素雰囲気のもと 80 °C で1時間程度曝すと PINO ($g=2.0074$, $a_N=0.43$ mT)に基づく ESR が観測された(図1)。Mackor ら⁸⁾は NHPI を四酢酸鉛で酸化して PINO を得、その ESR を測定している。

酸素分子が NHPI のヒドロキシイミド基から H 原子を引き抜き PINO を生成したことは、想像を超えた興味ある結果である。t-ブチルフェニルヒドロキシイミドの結合解離エネルギーは 76.1 kcal/mol であることが報告されているが⁹⁾、生成した PINO のラジカルは2つのカルボニル基さらにベンゼン環との共役も可能であるこ

Fig.1 ESR spectrum of PINO under dioxygen in benzonitrile at 80 °C.

とから、前者に比べさらに大きな共鳴安定化が期待されるため、酸素分子による NHPI からの直接的な水素引き抜きが可能になったものと考えられる。

3. アルカンの酸化

3.1. ヒドロ芳香族化合物およびベンジル化合物の酸化
フルオレン1をモデル基質に選び、分子状酸素による直接的な酸素化を種々の条件で検討した(表1)⁷⁾。

Table 1 Aerobic oxidation of benzylic derivatives catalyzed by NHPI^a.

Run	Substrate	Catalyst	Products / Yield, %
1		NHPI	80
2	1	—	2 trace
3	1	NHSI ^b	2 62
4	1	NHMI ^c	2 41
5	1	TEMPO ^d	2 0
6		NHPI	37, 13
7		NHPI	83
8		NHPI	99
10	Ph-CH ₂ -Ph	NHPI	Ph-C(=O)-Ph 73
11	Ph ₃ CH	NHPI	Ph-C(=O)-Ph 20, Ph ₃ COH 30
12		NHPI	Ph-C(=O)-CH ₃ 64, 8

^a Substrate (2 mmol) was reacted in the presence of NHPI (10 mol%) in PhCN (5 mL) under O₂ atmosphere at 100 °C for 20 h. ^b NHSI: N-Hydroxysuccinimide. ^c NHMI: N-Hydroxymaleimide. ^d TEMPO: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl.

NHPI を触媒として用い、1 を 1 気圧の酸素雰囲気のもとベンゾニトリル中 100 °C で反応させると良好に酸化が進行し、フルオレノン 2 がよい収率で生成することがわかった。同条件のもと NHPI が存在しないと酸化は進行しない。NHPI の同族体である *N*-ヒドロキシコハクイミド(NHSI)や *N*-ヒドロキシマレイミド(NHMI)も本反応を触媒したが、同様に *N*-オキシル構造を有する 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO)は本条件のもとでは活性を示さなかったことから、ヒドロキシイミド骨格が *N*-オキシルラジカルを安定化させるのに重要であることがわかる。

これらの結果をもとにいくつかのヒドロ芳香族化合物とベンジル化合物の NHPI 触媒による酸素化を検討した。テトラリンはテトラロンと相当するアルコールを与えた。イソクロマンやキサントンのような含酸素ヒドロ芳香族化合物はそれぞれ収率よく 1-イソクロマンノンとキサントンに酸化された。また、ジフェニルメタンはベンゾフェノンを選択的に与えたが、トリフェニルメタンやイソプロピルベンゼンのような 3 級水素を含む化合物においては一部脱フェニル化と脱メチル化を起こし、相当するケトンとアルコールを与えた。

最近、Einhorn らは NHPI を触媒に用いアルデヒド共存下でインダンやアルキルベンゼンなどの酸素酸化を報告している¹⁰⁾。

一般に、1 のようなヒドロ芳香族化合物のベンジル位の水素は比較的酸性が高く塩基により容易にプロトンが引き抜かれ、これに酸素分子が付加しアルコールやケトンに変換されることが知られているが¹¹⁾、今回 NHPI を触媒とすることにより遷移金属塩を用いることなく直接酸素導入することができた。

3.2. シクロヘキサンの酸化

6,6-ナイロンの原料となるアジピン酸(5)は、シクロヘキサン(3)の自動酸化を経て、現在世界で年間二百数十万トン製造されている¹²⁾。まず、3 を Co 塩の存在下、空気酸化により一旦シクロヘキサノン(4)/シクロヘキサノール(K/A オイル)へ変換した後、K/A オイルを硝酸で酸化し 5 を製造する 2 段階プロセスが広く採用されている¹³⁾。一方、Tanaka らは高濃度の Co 塩を用いると 3 から直接 5 が得られることを報告している¹⁴⁾。2 段階法は 1940 年代に DuPont 社によって開発されたものであるが、基本的には現在もこの技術が踏襲されている。特に、第 1 段階目の反応は 3 の C-H 結合(結合解離エネルギー 99.5 kcal/mol)の切断を含むもので、空気加圧下 150–170 °C の厳しい条件で反応を行う必要があり、このような条件のもとではかなりの副反応が生起するため 3 の転

化率を 3–7% 程度に抑える必要があり、反応効率の点で満足できるものでない。2 段階目の硝酸酸化では大量の窒素酸化物を副生し、近年地球環境問題がクローズアップされるようになり、硝酸酸化によらない 5 の製造法の開発は極めて重要である。

我々は、NHPI と極少量の Mn 塩を組み合わせることにより、常圧の酸素雰囲気のもとシクロヘキサン 3 をアジピン酸 5 へ一段で酸化できることを見いだした¹⁵⁾(式 3)。

NHPI を触媒とする 3 の常圧酸素酸化の検討結果を表 2 に示した。

Table 2 Aerobic oxidation of cyclohexane (3) catalyzed by NHPI and transition metals^a.

Run	NHPI mol%	Metal	Temp °C	Conv. %	Selectivity / % ^b	
					4	5
1	10	—	100	1	trace	0
2	—	Co(acac) ₂	100	trace	trace	0
3	10	Co(acac) ₂	100	45	32	38
4	10	Co(acac) ₃	100	42	35	40
5	5	Co(acac) ₂	100	28	41	37
6 ^c	10	Co(acac) ₂	75	13	78	13
7	10	Mn(acac) ₃	100	44	3	77

^a 3 (5 mmol) was reacted under O₂ atmosphere in the presence of NHPI (10 mol%) and metal salt (0.5 mol%) in acetic acid (12.5 mL) for 6 h. ^b Yield of dimethyl adipate after esterification with excess methanol. ^c CH₃CN was used as solvent.

フルオレンやイソプロピルベンゼンの酸素酸化は NHPI によって良好に触媒されたが、3 は NHPI 単独ではほとんど酸化されることがわかった(Run 1)。そこで、自動酸化反応で用いられる Co や Mn 塩を本触媒系に少量(0.5 mol%)加え反応を試みたところ、良好に酸化が進行し、4 と 5 が主生成物として得られた(Runs 3–7)。もちろん、Co 塩のみでは反応は起こらない。いくつかの溶媒を試したところ、酢酸が最適であることがわかった。アセトニトリル中で反応を行うと 3 の転化率は低い、4 が高い選択率で得られた。

NHPI/Co 系を触媒とする反応では 4 と 5 がほぼ同程度生成したが、NHPI/Mn 系では高い選択性で 5 が得られた。さらに NHPI/Mn/Co 系を用いるとよい収率で 5 が生成することがわかった¹⁶⁾。通常 3 の自動酸化で生成するシクロヘキサノールが、NHPI を触媒とする本反応

で生成しなかったのは、NHPIがアルコールの酸化を触媒し¹⁷⁾、シクロヘキサノールはさらに4や5に酸化されるためである。また、NHPI/Mn系を用いると高い選択性で5が生成するのは、4が本触媒系により良好に5に酸化されるためである。一方、NHPI/Co系ではシクロヘキサノン4とある種のCo錯体を形成し反応を阻害することがわかった(式4)。NHPI/Co(II)とNHPI/Co(III)系による違いは本反応条件のもとではほとんど認められなかった。

シクロオクタンやシクロドデカンのような中・大員環シクロアルカンも本触媒系により高収率で酸素化生成物を与えた。シクロオクタンでは式5に示すように、シクロオクタノン、1,4-シクロオクタジオンとスベリン酸を与えた。ジケトンの生成は中間体ペルオキシドの分子内からの水素引き抜きによるものである。

3.3. アダマンタンの酸化

アダマンタン(6)から誘導されるアダマンタノール(7)やアダマンタンジオール(8)は、高機能性材料の原料として興味を持たれており、酸素酸化によりアダマンタノール類が合成できれば大変有用な方法となる。これまで、6の酸素酸化反応が多く研究者によって試みられている¹⁸⁾、基質に対して量論量以上の還元剤が必要であったり、反応の収率や選択性の点で実用レベルに達していない。

そこで、NHPIを触媒とするアダマンタン6の常圧酸素酸化を試みた(式6)。

6をNHPI/Co系触媒存在下、酸素雰囲気のもと酢酸中75 °Cで酸化すると好収率でモノオール7とジオール8、と少量のケトン(9)が生成した¹⁹⁾。これまで酸素酸化反応でジオール体が生成した例はなく、NHPIをラジカル触媒に用いる本酸素酸化が、従来の酸素酸化をはるかに凌駕する優れた酸化法であることがわかった。

本ラジカル酸化法の特徴は高い3級選択性を示すことである。フリーラジカルによる6の酸化反応における位置選択性は3°/2°=3.8-5.4になることが報告されているが^{18b)}、NHPIをラジカル触媒とする本酸素酸化反応においては3°/2°=31となり非常に高い3級選択性を示した(表3)。この高い選択性は、PINOが電子不足のラジカル種であることに起因するものと考えられる。

Table 3 Relative reactivity of 3°-hydrogen to 2°-hydrogen of 6.

Method	3° / 2°	ref.
Fe(TPP)OAc-Zn	0.4	18a
Autoxidation	3.8-5.4	18b
PW ₉ -Fe ₂ Ni	10	18c
Mn(TPP)Cl / Colloidal Pt-H ₂	17	18d
Fe / RCOOH-RCHO	20	18e

また、ラジカル反応であることからアダマンタン上に他の官能基があっても影響されることが少なく、スムーズに3級のC-H結合がヒドロキシル化された。たとえば、1,3-ジメチルアダマンタンはメチル基が酸化されることなく、相当するモノオールとジオールを、またアダマンタノールはジオールを高い選択性で与えた(式7)。

3.4. イソブタンの酸化

t-ブチルアルコールは溶剤としての用途の他に、ガソリンのオクタン価を上げるための添加剤であるt-ブチルメチルエーテルの原料として利用されている。t-ブチルアルコールを後者の用途として利用するためには高純度のものが要求され、現在工業的にはイソブタンの水和により製造されている²⁰⁾。イソブタンの酸化による直接的なt-ブチルアルコールの合成はより合理的な合成法と考えられる。しかし、従来の自動酸化プロセスでのイ

ソブタンの酸化は t -ブチルヒドロペルオキシドを合成する目的で行われており、空気加圧(10 atm)下、200 °C前後で酸化を行い、大略 t -ブチルヒドロペルオキシド(75%)、 t -ブチルアルコール(21%)、およびアセトン(2%)を得ている²¹⁾。最近、Lyons らはFeやMn等のポリフィリン錯体を触媒とするとイソブタンの酸化が良好に進行することを報告している²²⁾。

イソブタンをNHPI/Co系触媒を用い空気加圧下ベンゾニトリル中で酸化すると、好収率で t -ブチルアルコールが得られた²³⁾(式8)。

これまでこのように高い収率でアルコールが得られた例はなく、 t -ブチルアルコールの優れた合成法になり得るものである。

一方、2-メチルブタンを同条件のもとで酸化したところ、相当する3級アルコールよりむしろ開裂生成物であるアセトンと酢酸が得られた。これは中間体であるヒドロペルオキシドとCo塩との反応で生成するアルコキシラジカルの β -開裂の起こりやすさによものである²⁴⁾(式9)。

3.5. アルキルベンゼンの酸化

トルエン(10)やキシレンに代表されるアルキルベンゼン類の酸素酸化によるカルボン酸の合成は極めて重要な反応である。工業的には10をCo塩触媒存在下、空気加圧下130–160 °Cで酸化している。トルエンの転化率は約50%で安息香酸を80%前後の選択性で得ている²⁵⁾。

我々は、NHPIと微量のCo(OAc)₂よりなる触媒系を用いることにより、常温・常圧の極めて穏やかな条件のもとでアルキルベンゼン類を分子状酸素により収率よく酸化できることを見いだした²⁶⁾。

表4にトルエン10のNHPI/Co触媒による常温・常圧での酸素酸化反応の結果を示した。

10を常温・常圧の酸素のもとNHPI/Co(OAc)₂を用いて酸化すると81%の収率で安息香酸(12)と少量のベンズアルデヒド(11)が生成した。10のメチル基のC-H

Table 4 Aerobic oxidation of various alkylbenzenes catalyzed by NHPI combined with Co(OAc)₂ at 25 °C^a.

Run	Substrate	Conv. / %	Yield / %
1		84(52)	2(5) 81(45)
2 ^b		74	3 71
3 ^c		<1	0 0
4		95	2 85
5		93	2 83
6		95	2 91
7		61(82)	21(21) 25(37)
8		26(89)	20(9) 0(80)
9		71	3 67
10			no reaction

^a Substrate (3 mmol) was reacted under O₂ atmosphere in the presence of NHPI (10 mol%) and Co(OAc)₂ (0.5 mol%) in AcOH (5 mL) at 25 °C for 20 h. Parentheses show the reaction in CH₃CN. ^b Co(acac)₂ was used instead of Co(OAc)₂. ^c Co(acac)₃ was used instead of Co(OAc)₂.

結合の結合解離エネルギーは85 kcal/molあるが²⁷⁾、室温で容易にC-H結合を酸化開裂できたことは驚きである。

本触媒系を用いる室温での酸化の特徴はNHPI/Co(III)系では全く反応が起こらないことである。これらの点については3.6.の項で詳しく述べる。

o-キシレンや*p*-キシレンはそれぞれ相当するトルイル酸に好収率で酸化された。室温ではジカルボン酸の生成は見られなかった。4- t -ブチルトルエンは4- t -ブチル安息香酸を与えた。*o*-エチルトルエンはもっぱらエチル基のみが酸化を受け相当するアルコールとケトンを与えた。4-メチルアニソールの酸化はアセトニトリル中で効率よく促進されたが、酢酸中では転化率が低く酸化もアルデヒドの段階で停止した。この原因はアニソールの一

部が酢酸とエステル交換反応を起こし、ラジカル禁止剤となるフェノールが生成し、反応を抑制しているものと考えられる。事実、本反応系に t -ブチルフェノールのようなラジカル禁止剤を加えると酸化は生起しない。 p -クロロトルエンも比較的良好な収率で p -クロロ安息香酸に酸化できたが、 p -ニトロトルエンは室温では全く反応しなかった。

NHPI/Co(OAc)₂触媒を用いることにより、今回初めて常温・常圧でのアルキルベンゼン類の酸素酸化を達成することができた。これらの酸化生成物はバルクケミカルズとして有用なものも多く、エネルギーコストの面のみならず地球温暖化の元凶とされるCO₂の抑制に大きな意味をもつものと思われる。

3.6. NHPI 触媒によるアルカンの酸素酸化反応機構

NHPI を触媒とするアルカンの酸素酸化反応の機構を明らかにする目的で、エチルベンゼン(13)のアセトフェノン(14)への酸化における酸素吸収速度を種々の触媒系を用いて検討した(図2)。

NHPI や Co(II) 単独では酸素吸収はほとんど起こらなかった。しかしながら、NHPI に少量の Co(II) 塩を組み合わせた触媒系を用いると酸素は速やかに吸収された。これに対し、NHPI/Co(III)系では約1時間の誘導期間が観測された。また、NHPI の代わりにラジカル開始剤として AIBN を用い Co(II) と組み合わせたが、酸素吸収はほとんど起こらなかった。これらの結果はラジカル開始剤である AIBN とラジカル触媒として働く NHPI

Fig.2 Conditions: 13 (10 mmol) was allowed to react with dioxxygen (1 atm) in acetic acid (25 mL) at 80 °C.
A) NHPI (10 mol%), Co(acac)₂ (0.5 mol%), B) NHPI (10 mol%), Co(acac)₃ (0.5 mol%), C) NHPI (10 mol%), D) Co(acac)₂ (0.5 mol%), E) AIBN (5 mol%), Co(acac)₂ (0.5 mol%)

が本質的に異なることを示すものである。

NHPI/Co(II)とNHPI/Co(III)系の違いを明確にする目的で、両触媒系によるトルエン 10 の酸化を室温で行い ESR により追跡した。NHPI/Co(II)系では PINO に基づく ESR 吸収が反応後まもなく観測されたが、後者では 20 時間経過後も ESR 吸収は観測されなかった。これらの結果は以下のように説明できる。

すなわち、Co(II)は酸素と反応し superoxocobalt (III)や μ -peroxocobalt(III)のような酸素錯体を生成することが報告されており²⁷⁾(式 10)、これらの活性化された酸素錯体は NHPI から容易に水素原子を引き抜き PINO の生成を促進しているものと考えられる。Co(III)は酸素とこの種の酸素錯体をつくらないため、室温での酸素酸化を触媒できない。事実、この反応系に少量のベンズアルデヒドを加えると Co(III)は Co(II)に還元されるため、10 は室温で酸化できるようになる。また、NHPI/Co(III)系においても、一定温度以上で反応を行うと、基質から Co(III)への1電子移動が起こり Co(III)は Co(II)に還元され²⁸⁾、これが酸素と酸素錯体を形成するため、NHPI/Co(II)系と同様に種々の基質の酸化を促進する。

従って、NHPI/Co(III)系によるエチルベンゼン 13 の酸化反応において観測された誘導期間(図2, B)は 80 °C で Co(III)が 13 により Co(II)に1電子還元されるために必要な時間に相当するものと考えられる。

次に、フルオレン 1 の酸素酸化を NHPI のヒドロキシイミド基の水酸基の水素を重水素で置換した NDPI を調製し、NHPI との反応速度を比較したところ $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.5$ の同位体効果が観測され、反応の律速が酸素が NHPI のヒドロキシイミド基から水素を引き抜き PINO を生成させる段階であることがわかった。

これらの結果に基づいて、NHPI をラジカル触媒とするアルカンの酸素酸化を NHPI/Co(II)系によるトルエン 10 の酸化を例にとりスキーム 1 に示した。

本酸化反応の最も重要な過程は、酸素分子(コバルト酸素錯体を含め)による NHPI からの水素引き抜き過程であり、生成した PINO が 10 からベンジル水素を引き抜きベンジルラジカル(A)を与えると共に NHPI が再生される。A は酸素分子と速やかに反応しベンジルペルオキシラジカル(B)を経てヒドロペルオキシド(C)を与え

Scheme 1 A plausible reaction path for the aerobic oxidation of toluene (10) catalyzed by NHPI and Co(II).

る。CはCo(II)やCo(III)によりredox的に分解され³⁰⁾相当するアルコールを与え、アルコールはさらに酸化されてアルデヒドやカルボン酸に変換される。

室温でトルエンをNHPI単独で酸化できない最大の理由は、酸素分子によるNHPIからの直接的な水素引き抜きが比較的高い温度を必要とするためである。これに対し、酸素分子が活性化された状態にあるコバルト酸素錯体では室温においてもNHPIから水素原子を引き抜きPINOを生成できるため、トルエンの酸素酸化がスムーズに進行するものと考えられる。

4. 不飽和炭化水素の酸素酸化

4.1. アルケンの酸化

アルケンの二重結合の α -炭素上のC-H結合の結合解離エネルギーはアルカンのそれより小さいことから、アルカンに比べ酸化されやすい。アルカンの酸素酸化ではまず α -炭素上の水素が引き抜かれ、これに酸素が付加しペルオキシラジカルの生成を経てヒドロペルオキシドになる。しかし、アルケンの構造によっては、生成したヒドロペルオキシラジカルがアルケンから水素を引き抜くよりむしろ二重結合への付加が優先する場合があります、通常この両者がある割合で生起するためアルケンの酸素酸化は極めて複雑な反応になることが多い。

シクロヘキサンのNHPI/Co(II)とNHPI/VO(acac)₂触媒による酸素酸化の結果を式11に示した。酸化は室

温でも進行し、コバルト系では主生成物として3-ヒドロキシシクロヘキセンと2-シクロヘキセン-1-オンが、またVO(acac)₂系ではエポキシアルコールがよい収率で得られた。これは中間体であるヒドロペルオキシドが前者の系ではredox分解されるが、後者では生成したヒドロペルオキシドがVO(acac)₂と反応しオキソパナジウム種をつくり自らはアリールアルコールとなりオキソパナジウム種によりエポキシ化されエポキシアルコールに変換される。エポキシ化反応はSharplessらにより報告されている³¹⁾、VO(acac)₂/t-BuOOH系と同様に立体選択的に進行しシス体のエポキシアルコールが得られる。Masuiらはスチレンのようなオレフィンの共存下、NHPIとMnのポリフィリン錯体を触媒とするシクロヘキサンの酸素酸化を報告している³²⁾。この反応では、スチレンにPINOが付加して生成するヒドロペルオキシドがMnポリフィリンをオキソマンガン種に酸化し、これが活性種となりシクロヘキセンをエポキシ化する。

一方、NHPIを用いるノルボルネンの酸素酸化においては、水素引き抜き機構より付加機構で反応が起こりPINOが二重結合に付加し、その後酸素分子が反応してヒドロペルオキシドが生成した(式12)。X線構造解析から、PINOと酸素の両者とも立体選択的にexo方向から付加していることが明らかになった。このようにして得られた、ヒドロペルオキシドはトリフェニルホスフィンを良好に酸化した⁷⁾。

4.2. アルキンの酸化

アルキンのプロパギル位のC-H結合の結合解離エネルギーはアルケンのアリール位のそれとほぼ同等である。たとえば、2-ブチンと2-ブテンのそれは、それぞれ87と86 kcal/molである²⁷⁾。そこで、アルキンの酸素酸化をNHPI触媒を用いて行くと、プロパギル位が酸素化さ

れた α -アルキニルケトンの生成が期待される。これまで、アルキン類のプロパギル位への選択的な酸素官能基化は $\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$ 系を用いる例が報告³³⁾されているが、酸素を用いた選択的なプロパギル位の酸化例はない。

NHPI/Co(II)触媒を用い4-オクチン(15)の酸素酸化を室温で試みたところ、選択的に酸化が進行し4-オクチン-3-オン(17)が好収率で得られた³⁴⁾(式13, 表5)。NHPI単独でも酸化が促進されたが、転化率が低くなった。NHPI/Cu(II)系がNHPI/Co(II)系と同程度の添加効果を示したが、アルカンの酸化に有効であったNHPI/Mn系は本酸化反応においてはそれほど効果がなかった。

Table 5 Aerobic oxidation of 4-octyne (15) catalyzed by NHPI and transition metals^a.

Run	Metal	Conv. / %	Selectivity / % ^b		
			16	17	18
1	—	34 (48)	23 (18)	69 (63)	<1 (<1)
2	Co(acac) ₃	70 (75)	20 (2)	75 (72)	<1 (<1)
3	Mn(acac) ₃	0 (63)	0 (4)	0 (62)	0 (3)
4	Cu(acac) ₃	69 (83)	22 (5)	77 (70)	<1 (2)

^a 15 (2 mmol) was reacted with O₂ (1 atm) in the presence of NHPI (10 mol%) and a metal salt (0.5 mol%) in CH₃CN (5 mL) at room temperature for 30 h. ^b Parentheses show the reaction at 50 °C for 6 h.

これまでアルキンの酸素酸化では厳しい反応条件を必要とし、炭素-炭素の酸化開裂を伴うものがほとんどであった。NHPIをラジカル触媒として用いることにより室温での酸素酸化が可能となり選択的に酸素官能基を導入できたことの意義は大きいと思われる。

5. アダマンタン類のCO/O₂によるラジカル的カルボニル化反応

飽和炭化水素のCOによるカルボニル化反応は困難な反応の1つであり、遷移金属触媒³⁵⁾、Lewis酸³⁶⁾や超強酸³⁷⁾等を用いる研究がなされている。最近、ハロゲン化炭化水素のラジカルカルボニル化がRyuら³⁸⁾により達成されたが、アルカンの触媒的なラジカルカルボニル化の例はそれほど多くなく、過硫酸塩³⁹⁾を用いたり光照射

下⁴⁰⁾での反応が報告されているに過ぎない。

我々は、NHPIを触媒とする酸素共存下でのCOによるアダマンタン類のラジカル的なカルボキシル化が比較的高い選択率で達成できることを見いだした⁴¹⁾(式14)。

たとえば、アダマンタンをNHPI(10 mol%)の存在下、CO/air(15/1 atm)のもと95 °Cで4時間反応させると、選択率56%(転化率75%)でアダマンタンカルボン酸が少量の酸化生成物と共に得られた。酸素分圧を上げると、酸化生成物の割合が増加し、また酸素を加えないと全く反応が進行しなかった。本カルボキシル化反応がアダマンチルカチオンを経ないことは、重酸素でラベルしたH₂¹⁸Oを溶媒中に少量加えて反応を試みたところ、生成アダマンタンカルボン酸中に¹⁸Oがほとんど取り込まれておらず、酸素は気相中の¹⁶Oからきていることから確認された。このことは本カルボニル化がラジカル機構で進行していることを示すものである。また、本反応において1-アダマンタンカルボアルデヒドを出発物に用い同様な条件で反応を行うと、アダマンタンカルボン酸(57%)、アダマンタン(12%)とアダマンタノール(5%)が得られた。これらのことから、アダマンタンカルボアルデヒドはPINOによって水素が引き抜かれ生成したアシルアダマンチルラジカルと平衡にあり、酸素共存下でカルボン酸に変換されることがわかった。

6. NHPIを触媒とするNOとアルカンとの反応

一酸化窒素(NO)はラジカルとして存在する2原子分子であり、最近有機合成反応への利用が注目されているが、これまでNOを有機合成に利用した例は多くない⁴²⁾。もし、ラジカル的な性質をもつNOが分子状酸素と同じようにNHPIから水素を引き抜きPINOを生成させることができれば、NOの新しい合成反応への応用が期待できる。

そこで、NHPI触媒存在下、常圧のNO雰囲気のもとアダマンタンを少量の酢酸を含むベンズニトリル中100 °Cで反応を試みたところ、1-N-アダマンチルベンズアミドが得られた⁴³⁾(式15)。しかし、NOが取り込まれた化合物としては、ニトロアダマンタンが少量得られるの

みであった。反応を酢酸中で行うと、ニトロアダマンタンが30%程度生成することがわかった。

また、フタランのようなベンジルエーテル類を同様な条件のもとで反応させると、フタルアルデヒドが好収率で得られることがわかった⁴⁴⁾(式16)。

Mukaiyama ら^{42a)}はアルケンとNOの反応において、中間体にジアゾニウム塩の形成とその後N₂の脱離によりカルボカチオンを経てニトロアルケンが収率よく生成することを報告している。これらの報告をも考えあわせると、NHPI/NO系を用いる反応においては中間体としてカルボカチオンを経由して反応が進むものと考え、1-N-アダマンチルベンズアミドの生成やフタルアルデヒドの生成が合理的に説明できる(スキーム2)。反応はNHPIとNOからPINOが生成し、フタランからの水素引き抜き、NOの付加、ジアゾニウム塩からのN₂の脱離を経てカルボカチオンが生成し、反応系中の水が求核剤となりヘミアセタールが形成される。ヘミアセタールはさらに同様な反応過程を経てフタルアルデヒドに酸化されるものと考えられる。

Scheme 2 A plausible reaction path for the reaction of phthalane with NO catalyzed by NHPI.

NHPI/NO系を用いる反応においては一旦ラジカルが形成された後、カルボカチオンの生成を経て進行することがわかった。NOの反応性はまだ十分に理解できてい

ないところも多いが、今回得られた結果はNOの反応剤としての特徴の1つであるように思われる。さらに本反応系を用いNOを取り込んだ含窒素化合物の合成法を開拓することも必要である。

7. おわりに

NHPIはごくありふれた有機分子であるが、NHPIがラジカル触媒として働き種々の有機基質の酸素酸化反応を穏和な条件のもと効率よく促進し、ラジカル触媒自動酸化反応ともいべき新しい概念を提供できたことは幸いである。本稿では、ラジカル触媒に基づく反応例をできるだけ幅広く紹介することを意図したため、研究の背景や1つ1つの反応の機構等を詳細に述べるができなかった。これらについてはオリジナルの論文を参照していただければ幸いである。

ここで述べた研究成果は、関西大学の共同研究者諸氏の努力の賜物であり、ここに深く感謝申し上げる次第である。また、本研究の一部はダイセル化学工業株式会社、文部省科学研究費補助金、および日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業の援助のもと行われたものであり、ここに併せて感謝申し上げます。

(平成10年9月30日受理)

文 献

- 1) 神谷佳男, “有機酸化反応”, 技報堂, 1973; 松浦輝男, “酸素酸化反応”, 丸善, 1977; R.A. Sheldon, J.K. Kochi, “Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds”, Academic Press, 1981; C.L. Hill, “Activation and Functionalization of Alkanes”, Academic Press, 1989; L. Simandi, “Catalytic Activation of Dioxygen by Metal Complexes”, Kluwer Academic Publisher, 1992; “The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation”, D.H.R. Barton, A.E. Martell, D.T. Sawyer Eds, Plenum Press, 1993
- 2) ヒドロペルオキシラジカル(HOO・)は、過酸化水素と酸素に不均化しやすいことが知られており、ここではHOO・の連鎖成長への関与を省略した。
- 3) E. Grochowski, T. Boleslawska, J. Jurczak, *Synthesis*, 1977, 718
- 4) M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 479
- 5) M. Masui, K. Hosomi, K. Tsuchida, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4798 (1985); M. Masui, S. Hara, S. Ozaki, *ibid.*, 34, 975 (1986); M. Masui, T. Kawaguchi, S. Yoshida, S. Ozaki, *ibid.*, 34, 1837 (1986); C. Ueda, M. Noyama, H. Ohmori, M. Masui, *ibid.*, 25, 1372 (1987)
- 6) S. Fujibayashi, K. Nakayama, M. Hama-

- nmoto, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Mol. Cat.: A Chemical*, **110**, 105 (1996)
- 7) Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, **60**, 3934 (1995)
 - 8) A. Calder, A.R. Forrester, R.H. Thomson, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 512
 - 9) S.A. Hussain, T.C. Jenkins, M.J. Perkins, N. P.Y. Siew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2803
 - 10) C. Einhorn, J. Einhorn, C. Maracadal, J-L. Pierre, *Chem. Commun.*, **1997**, 47
 - 11) J. Gutzwiller, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 204 (1970); G.A. Russell, E.G. Janzenez, H.-D. Becker, F.J. Smentowski, *ibid.*, **84**, 2652 (1962)
 - 12) D.D. Davis, D.R. Kemp, "Kirk-Othmer Encyclopedia of Industrial Chemistry", J.I. Kroschwitz, M. Howe-Grant Eds., 4th ed., John Wiley and Sons, New York, 1990, Vol.1, pp.471-480 and references cited therein.
 - 13) D.D. Davis, "Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry", W. Gerhartz, Eds., 5th ed., John Wiley and Sons, New York, 1985, Vol.A 1, pp.270-272
 - 14) K. Tanaka, *CHEMTECH*, **1974**, 555
 - 15) Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, **61**, 4520 (1996)
 - 16) T. Iwahama, K. Shoujo, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Proc. Res. & Dev.*, **2**, 255 (1998)
 - 17) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6923 (1995)
 - 18) (a) P. Battioni, J.F. Bartoli, P. Leduc, M. Fontecave, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 791; (b) I. Tabushi, A. Yazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7371 (1981); (c) N. Mizuno, M. Tateishi, T. Hirose, M. Iwamoto, *Chem. Lett.*, **1993**, 2137; (d) I. Tabushi, A. Yazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7371 (1981); (e) S.-I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, *ibid.*, **114**, 7913 (1992)
 - 19) Y. Ishii, S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4993 (1996)
 - 20) C.E. Loeffler, L. Stautzenberger, J.D. Unrun, "Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology", J.I. Kroschwitz, M. Howe-Grant, Eds., 4th ed., John Wiley and Sons, New York (1990), Vol.A4, pp.358-405 and references cited therein.
 - 21) D.E. Winlker, G.W. Hearne, *Ind. Eng. Chem.*, **53**, 655 (1961)
 - 22) J.E. Lyons, P.E. Ellis, Jr., H.K. Myers, Jr., *J. Catal.*, **115**, 5 (1995) and references cited therein.
 - 23) S. Sakaguchi, S. Kato, T. Iwahama, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 1237 (1998)
 - 24) J.D. Bacha, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **30**, 3272 (1965)
 - 25) G.W. Parshall, S.D. Ittel "Homogeneous Catalysis", 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, 1992, pp.255-261
 - 26) Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **62**, 6810 (1997)
 - 27) D.M. Golden, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **33**, 493 (1982)
 - 28) C.L. Wong, J.A. Switer, K.P. Balakrishnan, J.F. Endicott, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5511 (1980); R.S. Drago, J.P. Cannady, K.A. Leslie, *ibid.*, **102**, 6014 (1980)
 - 29) A. Onopchenko, A.J.G. Schultz, *J. Org. Chem.*, **38**, 3729 (1973) and references cited therein.
 - 30) F. Haber, J. Weiss, *Proc. R. Soc. London, Ser. A.*, **147**, 332 (1934)
 - 31) K. B. Sharpless, R.C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973)
 - 32) S. Ozaki, T. Hamaguchi, K. Tsuchida, Y. Kimata, M. Masui, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 951
 - 33) B. Chabaud, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **44**, 4202 (1979)
 - 34) S. Sakaguchi, T. Takase, T. Iwahama, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **1998**, 2037
 - 35) K. Nakata, Y. Yamaoka, T. Miyata, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.*, **437**, 329 (1994); Y. Fujiwara, K. Takaki, Y. Taniguchi, *Synlett*, **1996**, 591 and references cited therein; M. Lin, A. Sen, *Nature*, **368**, 613 (1994); M. Lin, T.E. Hogan, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4574 (1996)
 - 36) H. Koch, W. Haaf, *Organic. Syntheses. Coll. Vol. V*, **1973**, 20; I.S. Akhrem, I.M. Churilova, A.V. Orlinkov, M.E. Volupin, *Russ. Chem. Bull.*, **46**, 491 (1997)
 - 37) K.-I. Takeuchi, F. Akiyama, T. Miyazaki, I. Kitagawa, K. Okamoto, *Tetrahedron*, **43**, 701 (1987)
 - 38) I. Ryu, K. Kusano, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1295 (1990); I. Ryu, N. Sonoda, *Chem. Rev.*, **96**, 177 (1996); K. Nagahara, I. Ryu, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5465 (1997)
 - 39) A. Sen, M. Lin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 892

- 40) W.T. Boese, S. Goldman, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2119 (1992); *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 350 (1992); C.L. Hill, B.S. Jaynes, *ibid.*, **117**, 4704 (1995); R.R. Ferguson, R.H. Crabtree, *J. Org. Chem.*, **56**, 5503 (1991)
- 41) S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **63**, 222 (1998)
- 42) (a) E. Hata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 3629 (1995), and references cited therein; (b) T. Nagano, H. Takizawa, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8239 (1995); (c) K. Nagata, Y. Matsuya, M. Miyazaki, A. Ohsawa, *J. Org. Chem.*, **62**, 3582 (1997) and references cited therein.
- 43) S. Sakaguchi, M. Eikawa, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7075 (1997)
- 44) 柴川昌宏, 坂口聡, 石井康敬, 日本化学会第 74 春季年会講演予稿集 II, 1998, p.1013

第 57 巻第 2 号予定

巻 頭 言

経済—製造業—有機合成……………小野田 武

総説および総合論文

ケテン化学の新展開: α -オキソケテンの合成と反応……………佐藤 雅之ら

3-ヒドロキシ-2-ピロンの塩基触媒 Diels-Alder 反応の開発とその生理活性化合物合成への応用……………岡村 浩昭ら

サリドマイドをリードとした新規生物応答調節剤の創製……………嶋澤るみ子ら

生物活性海洋アルカロイドの構造と機能……………倉本 誠ら

新しい反応活性種, ニトロソケテンを経る機能的環状ニトロンの生成と変型アミノ酸合成への展開……………片桐 信弥ら

ヨウ化サマリウムを用いたカルバニオンの発生とその反応……………国嶋 崇隆ら

ラウンジ

脳内アミン, 1-メチルテトラヒドロイソキノリンのパーキンソン病治療薬としての可能性……………佐野 武弘

十 字 路

VCAM-1 }
cPLA₂ } ……………倉本 誠

変形アミノ酸……………片桐 信弥

Grignard 反応と Barbier 反応……………国嶋 崇隆

新しい合成ほか