触媒的炭素ラジカル生成法の創出と合成反応への利用

石井 康敬*

Development of Catalytic Carbon Radical Generation and Its Application to Organic Synthesis

Yasutaka Ishii*

A novel strategy for organic synthesis via radical intermediates was developed by using *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) as the key catalyst. Carbon radicals were successfully generated from various hydrocarbons under the influence of NHPI combined with Co(II) salt and dioxygen, and the carbon radicals thus formed were applied to a variety of synthetic reactions. Firstly, in the reaction with alkanes, oxygen-containing compounds such as alcohols, ketones and carboxylic acids were produced through the formation of alkyl radicals in good yields. Secondly, the treatment of alkenes with hydroperoxides, which are derived from the reaction of alkyl radicals thus generated with dioxygen, afforded epoxides in good yields. In contrast, the trapping of alkyl radicals prepared by the present method by NO₂ and SO₂ under mild conditions provided an efficient method for the synthesis of nitroalkanes and sulfonic acids, respectively. Finally, the generation of α -hydroxy carbon radicals from alcohols was also successful, and the synthesis of α -hydroxy- γ -lactones, which so far had been difficult to prepare by the conventional methods, was achieved in high yields by allowing them to react with acrylates.

Key words: *N*-hydroxyphthalimide, alkanes, alcohols, radical, oxidation, epoxidation, molecular oxygen, nitration, sulfoxidation, radical addition

はじめに

炭素-水素結合の切断とその合成化学への利用は、長期にわたり広く研究され、膨大な知見の蓄積がある。しかし、未だなお達成できない重要な課題も多い。特に、アルカンの炭素-水素結合の切断を穏和な条件のもとで効率的に達成する方法は極めて少ない。アルキルラジカルに代表される炭素ラジカルをアルカンから効率よく発生させることができれば、広く有機合成反応に利用できるばかりでなく、工業的にも極めて重要な意味を持つ。これまでアルカンからアルキルラジカルを発生させる方法に、ラジカル開始剤を用いる反応や光照射下での反応¹⁾、遷移金属塩を用いての一電子酸化を経る反応などがあるが²⁾、これらはいずれも汎用性、一般性のある方法とは言い難い。

我々は、新規方法の開拓が極めて困難と考えられてきた、アルカンからのアルキルラジカルの発生法に対し、*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPIと略記)を鍵化合物

とする触媒的なアルキルラジカルの生成法を創出することに成功した^{3,4)}。NHPIは無水フタル酸とヒドロキシルアミンから合成できる安価な市販の化合物である。この方法を利用することにより、炭化水素から容易に炭素ラジカルを発生させることができ、アルカンの酸化を始めとする種々の炭化水素の合成反応への利用の新たな道を拓き、多くの有用物質の新合成法を確立することに成功した。

1. 炭素-水素結合の切断による触媒的炭素ラジカル生成法の創出

三重項状態のラジカル分子である分子状酸素がNHPIの*N*-ヒドロキシイミド基から容易に水素原子を引き抜きフタルイミド*N*-オキシルラジカル(PINOと略記)を生成し、PINOは反応性の乏しいアルカンさえからも水素原子を引き抜いてアルキルラジカルを与え、NHPIが再生されることを見いだした³⁾。これによって、アルカンから触媒的にアルキルラジカルを生成させることが可能となった(スキーム1)。生成した炭素ラジカルは高い反応性を持つため、様々な分子と反応させることで、種々の官能基を導入することができる(スキーム2)。例えば、酸素雰囲気のもとでは容易に酸素分子が導入され、ヒドロペルオキシドを経てアルコールやケトンが生

1999年度有機合成化学協会賞(学術的なもの)受賞

* 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

()

Scheme 1 Formation of alkyl radicals from alkanes and dioxygen catalyzed by NHPI.

Scheme 2 Functionalization of alkanes catalyzed by NHPI.

成するし⁵⁾，一酸化炭素のもとではカルボニル基が導入される⁶⁾。これらについては既報を参考にしていただきたい⁴⁾。本論文では，アルカンやアルコールから発生させた炭素ラジカルと酸素，二酸化硫黄，二酸化窒素等との反応や，本ラジカルのアルケンへの付加反応を利用した炭素-炭素結合形成反応等を中心に述べる。

2. アルケンの分子状酸素によるエポキシ化反応

2.1 アルカンをヒドロペルオキシド源とするアルケンのエポキシ化

アルケンのエポキシ化反応は有機合成上のみならず工業的に重要な反応である。アルケンの分子状酸素を用いる直接的なエポキシ化法としては，エチレンの銀触媒上での気相エポキシ化反応が知られるのみである⁷⁾。エチレン以外の他のアルケンは有機過酸⁸⁾，ヒドロペルオキシド⁹⁾，過酸化水素等の酸化剤を用いてエポキシ化されている¹⁰⁾。最近，アルデヒド-酸素系を用いるエポキシ化反応についての多くの研究がなされている¹¹⁾。

酸化プロピレンの工業的な製法の一つに Halcon 法がある¹²⁾。この方法は二段酸化法よりなり，第一段目はエチルベンゼンのエチルベンゼンヒドロペルオキシド (EBHP) への自動酸化反応であり，二段目は得られた EBHP を酸化剤に用い，モリブデン触媒によるエポキシ化反応よりなっている。反応後生成した 1-フェニルエタノールは脱水素され，スチレンに変換される。もし，分子状酸素を用いたアルケンとエチルベンゼンの共酸化によりアルケンを一挙にエポキシ化することができれば，工業的に極めて有用な手段を提供することになる。この方法論の可能性が，Neumann らにより検討されている。彼らはアルカンにクメンを用い，1-オクテンのエポキシ化をヘテロポリ酸触媒を用いて行っているが，反応効率は高くない¹³⁾。

NHPI を触媒として用いると，アルカンを穏和な条件のもとでも，これまでに見られない高い選択性で酸素酸

化できたことから，エチルベンゼン (EB) やテトラリン (TL) を NHPI 触媒の存在下で酸素酸化し，反応過程で生成するヒドロペルオキシドを酸化剤に用いるアルケンのエポキシ化の可能性を検討した¹⁴⁾。本方法によるエポキシ化反応の概略をスキーム 3 に示した。まず，NHPI に微量の Co(II) 塩を加えた触媒系を用い EB と酸素から系中で EBHP を発生させ，触媒量の Mo(CO)₆ の存在下 2-オクテン (1) のエポキシ化を試みた。これらの結果を表 1 に示した。

Scheme 3 Epoxidation pathway of alkenes *in situ* generated EBHP from EB in the presence of NHPI, Co(OAc)₂ and Mo(CO)₆.

Table 1 Epoxidation of 2-octene (1) to 2,3-epoxyoctane (2) with dioxygen in the presence of hydrocarbons using NHPI, Co(OAc)₂ and Mo(CO)₆ as catalysts^a.

Run	Hydrocarbon	Temp. (°C)	Conv. (%)		Select. (%)		
			1	EB or TL	2	3a-b	4a-b
1	Ethylbenzene (EB)	60	67	10	61	65	25
2 ^b	EB	60	81	12	70	71	19
3	Tetralin (TL)	50	67	25	86	62	30
4	TL	25	31	11	97	72	21

^a Conditions: 2-Octene (1) (4 mmol), NHPI (10 mol%), Co(OAc)₂ (0.1 mol%), Mo(CO)₆ (5 mol%), EB (40 mmol) or TL (20 mmol), PhCN (2 mL), under dioxygen (1 atm) for 12 h.

^b MS-4A (200 mg) was added.

ベンズニトリル中に 1 と EB，さらに触媒量の NHPI，Co(OAc)₂，Mo(CO)₆ を加えて，1 気圧の酸素雰囲気のもと 60 °C で 12 時間反応させると，転化率 67% で 2,3-エポキシオクタン (2) が 61% の選択性で得られた。本反応系に少量の MS-4 A を加えると転化率，選択性ともに向上した (Run 2)。EBHP は 1-フェニルエタノールと一部その酸化生成物であるアセトフェノンに変換された。EB の代わりにテトラリン (TL) を用いるとエポキシ化の選択性は 86% に向上することがわかった。本反応系を用いると室温においてさえも 1 のエポキシ化が進行し，極めて高い選択性 (97%) で 2 が得られた (Run 4)。エポ

キシ化触媒としてこれまで使用されているチタンやバナジウムなどの遷移金属塩についても検討したが、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 触媒が最もよい結果を与えることがわかった。これらの知見に基づいて、種々のアルケンのエポキシ化反応を行った結果を示す(表2)。

Table 2 Epoxidation of various alkenes with dioxygen in the presence of **EB** or **TL** catalyzed by NHPI, $\text{Co}(\text{OAc})_2$ and $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ^a.

Run	Alkene	Temp. (°C) ^b	Conv. (%) ^b	Epoxide (%) ^b
1	<i>trans</i> -2-Octene	60 (60)	78 (71)	88 (79) ^c
2	<i>cis</i> -2-Octene	50 (60)	83 (75)	87 (71) ^d
3	1-Octene	60 (70)	38 (37)	80 (81)
4 ^e	Cyclohexene	60	80	74
5 ^e	Cyclooctene	60	89	83
6	<i>trans</i> -2-Hexen-1-ol	60	79	65
7 ^{f,g}	<i>trans</i> -2-Hexen-1-ol	60	97	92

^a Reaction was performed under the similar conditions as described in Table 1. ^b The results using **EB** are in parentheses. ^c *trans/cis* = >99/1 ^d *cis/trans* = 99/1 for **TL**, 94/6 for **EB** ^e **TL** (40 mmol) was used. ^f $\text{VO}(\text{acac})_2$ (0.5 mol%) alone was used. ^g 6 h.

シス- およびトランス-2-オクテンのエポキシ化反応は立体選択的に進行し、それぞれ相当するシス- およびトランス-エポキシドが高収率で得られた(Runs 1 and 2)。アルデヒド存在下での分子状酸素によるシス-アルケンのエポキシ化反応においては、シス-およびトランス-エポキシドの混合物が生成することが報告されているが^{11a)}、本エポキシ化は立体特異的に進行する。末端アルケンのエポキシ化では高い転化率が得られなかったが、シクロヘキサンやシクロオクテンのような環状アルケンのエポキシ化反応は良好に進行した(Runs 3-5)。アリルアルコールでは NHPI/ $\text{VO}(\text{acac})_2$ 系を用いることにより、高収率でエポキシアルコールが得られた(Run 7)。

この反応において、 $\text{VO}(\text{acac})_2$ は NHPI からの PINO の生成とアルケンのエポキシ化の両反応を触媒しているものと考えられる。

2.2 アルコールを過酸化水素源とするアルケンのエポキシ化反応

2.1 章で示したように、EB とアルケンの共酸化によるエポキシ化反応において系中で生成した EBHP はエポキシ化後 1-フェニルエタノールになる。Halcon 法ではこれを脱水してスチレンに変換しているが、経済性の点からは、スチレンの需要に左右される欠点がある。大量に生成する 1-フェニルエタノールをスチレンに変換することなく、これをもう一度エポキシ化反応の酸化剤に用いることができれば、Halcon 法の欠点を補完する

極めて有利な方法となる。スキーム 4 に示すように 1-フェニルエタノールを NHPI 触媒により酸素で酸化すると α -ヒドロキシヒドロペルオキシドが生成し、ケトンに分解すると同時に過酸化水素を放出する¹⁵⁾。ここで生成する過酸化水素に注目した¹⁶⁾。

Scheme 4 Epoxidation pathway of alkenes *in situ* generated H_2O_2 from alcohols in the presence of NHPI and hexafluoroacetone (HFA).

モデル反応として 2-オクテン 1 のエポキシ化反応を選び、1-フェニルエタノール共存下で触媒量の NHPI とヘキサフルオロアセトン(HFA)を用いてベンズニトリル中 80 °C で反応させたところ、転化率 90% でエポキシド 2 が選択性 73% で得られることがわかった(式 1)¹⁷⁾。

本反応の特徴は、金属触媒非存在下での分子状酸素によるエポキシ化法であり、第一段目のアルコールと酸素からラジカル反応を経由する過酸化水素の生成と、第二段目の HFA と過酸化水素によるアルケンのエポキシ化反応からなっており、一つの反応の中でラジカル反応とイオン反応が組み合わされた興味ある反応系となっている。

表 3 には種々のアルコールを過酸化水素源とする 1 のエポキシ化反応の結果を示した。

これらのアルコールの中でベンズヒドロールが最も効率よく 1 のエポキシ化を促進し、2 が高い転化率(94%)と選択性(90%)で得られた。ベンジルアルコールも比較的良好な結果を与えたが、イソプロピルアルコールではエ

Table 3 Effect of alcohols on the epoxidation of 2-octene (1) to 2,3-epoxyoctane (2) with dioxygen catalyzed by NHPI and HFA^a.

Run	Alcohol	Conv. (%)	Select. (%)
1		58	42
2		84	71
3		90	73
4 ^b		94	90

^a Conditions: **1** (3 mmol), NHPI (0.3 mmol), HFA (0.3 mmol), alcohol (15 mmol), PhCN (6 mL), under dioxygen (1 atm) at 80 °C for 24 h. ^b 18 h.

ポキシ化の選択性が低下した。これは、ベンズヒドロールや1-フェニルエタノールに比べイソプロピルアルコールからの PINO による α -水素の引き抜きが起こり難く、アルケンのアリル位の水素引き抜きと競争するためと考えている。

様々なアルケンと1-フェニルエタノールまたはベンズヒドロール共存下での酸素によるエポキシ化反応結果を表4に示した。

シス-2-オクテンおよびシス-4-オクテンのエポキシ化反応は立体特異的に進み、それぞれ相当するシス-エポキシドが高い選択性で得られた(Runs 3 and 4)。グラニルアセテートやネリルアセテートのエポキシ化反応においてはアセトキシ基から離れた二重結合が位置選択的にエポキシ化されることがわかった(Runs 6 and 7)。末端アルケンのエポキシ化は内部アルケンのそれと比べていくぶん反応時間が長くなった(Run 8)。コレステリルベンゾエートのエポキシ化においてはアルデヒド-酸素系による選択性($\alpha : \beta = 31 : 69$)¹⁸⁾とは対照的に、その選択性は $\alpha : \beta = 75 : 25$ となり、MCPBAによるそれとほぼ等しく¹⁹⁾、本エポキシ化反応がMCPBAと同様な反応過程を経てイオンのように進行していることを示している(Run 11)。

以上述べてきたように、NHPIを触媒とすることによって、これまで困難であったアルケンの酸素による直接的なエポキシ化反応がアルカンおよびアルコールとの共酸化により初めて達成することができた。本エポキシ化は工業的に応用可能な方法であり、今後の進展に興味を持たれる。

3. アルカンの触媒的なスルホン化反応とニトロ化反応

芳香族炭化水素のスルホン化やニトロ化反応は有機化学反応の最も基本的な反応の一つであり、方法論としてすでに確立されている。これに対し、アルカンのスルホ

Table 4 Epoxidation of various alkenes with dioxygen in the presence of benzhydrol catalyzed by NHPI and HFA^a.

Run	Substrate	Conv. (%)	Product (%) ^b
1		93	93
2 ^c		90	80 (99/1)
3		94	86 (2/98)
4		96	83 (1/99)
5		90	82
6		88	81
7		89	83
8 ^{d,e}		80	90
9 ^{e,f}		83	84
10 ^e		78	80
11 ^{d,e}		72	83 (75/25)

^a Reaction was performed under the similar conditions as described in Table 3. ^b Parentheses show the ratio of *trans/cis*. ^c 1-Phenylethanol was used instead of benzhydrol. ^d 90 °C. ^e Trifluorotoluene was used as a solvent. ^f NHPI (20 mol%) was used.

ン化やニトロ化反応は古くから研究されているが、その方法論的な進展が見られないまま現在に推移している。ここでは、初めて達成されたアルカンの触媒的なスルホン化とニトロ化反応について紹介する。

3.1 二酸化硫黄/酸素系によるアルカンの触媒的なスルホン化反応

これまでに報告されているアルカンのスルホン化法は、二酸化硫黄と酸素の共存下で光照射や過酸化物を用いてアルカンからラジカルを発生させ、スルホン化するものであるが、その効率や選択性は満足のいくものになっていない²⁰⁾。シクロヘキサンを二酸化硫黄と酸素存在下でUV-照射するとシクロヘキシルスルホン酸を与えることが報告されているが、収率等の詳細は不明である²¹⁾。

筆者らは、炭素ラジカルを二酸化硫黄で捕捉することによる、アルキルスルホン酸の合成を試みた。種々反応条件を検討した結果、本反応系に少量のバナジウム塩を添加することにより、40 °Cという低温でアルカンのスルホン化が達成できることを見いだした²²⁾。さらに興味

あることに、アルカンのスルホン化が NHPI の非存在下においても進行することを発見した。アダマンタンの NHPI/VO(acac)₂ 系触媒および VO(acac)₂ 触媒単独での二酸化硫黄-酸素系によるスルホン化反応の結果を式 2 に示した。

本スルホン化反応を第一周期遷移金属塩を用いて試みたが、バナジウム塩以外に顕著な触媒活性は見られなかった(表 5)²³⁾。

また、NHPI を加えることにより反応が加速されることも明らかになった²⁴⁾。種々のアルカンのスルホン化結果を表 6 に示した。

Table 5 Sulfoxidation of adamantane with SO₂/O₂ catalyzed by vanadium catalysts under various conditions^a.

Run	Catalyst	Ratio of SO ₂ /O ₂ (atm/atm)	Conv. (%)	Select. (%)
1	VO(acac) ₂	0.5 / 0.5	43	98
2	—	0.5 / 0.5	no reaction	
3 ^b	VO(acac) ₂	0.5 / 0.5	64	81
4	VO(acac) ₂	0.67 / 0.33	89	64
5 ^b	VO(acac) ₂	0.67 / 0.33	54	98
6	V(acac) ₃	0.5 / 0.5	50	94
7	VOCl ₃	0.5 / 0.5	39	85
8	VO(C ₁₇ H ₃₅ COO) ₂	0.5 / 0.5	56	88
9	VOSO ₄	0.5 / 0.5	15	n.d.
10	VO(O ⁱ Pr) ₃	0.5 / 0.5	37	78
11	VOCl ₃	0.67 / 0.33	80	85

^a Conditions: Adamantane (2 mmol), vanadium salt (0.01 mmol), AcOH (10 mL), under SO₂/O₂ (0.5/0.5 atm) at 40 °C for 2 h. ^b 25 °C, 24 h.

置換アダマンタン類のスルホン化反応は良好に進行し、相当するスルホン酸を高い選択性で与えた(Runs 1–3)。一方、シクロヘキサンやシクロオクタンはアダマンタンと比べ反応性が低く、反応完結には長い時間を要したが、それぞれ相当するシクロアルキルスルホン酸が得られた(Runs 4 and 5)。脂肪族アルカンとしてオクタンのスルホン化を試みたところ、2-, 3- および 4-オクチルスルホン酸がほぼ 1 : 1 : 1 の比で生成した(Run 6)。これまで、飽和炭化水素の効率的なスルホン化は、全く報告されていなかったが、本方法は高級アルカンの直接的なスルホン化に道を拓くものであり、アルキルベ

Table 6 Sulfoxidation of various alkanes with SO₂/O₂ catalyzed by VO(acac)₂^a.

Run	Substrate	Product	Time (h)	Conv. (%)	Select. (%)
1			5	61	89
2			5	70	93
3 ^b			5	82	91
4			24	46	78
5			24	68	91
6 ^c	Octane	C ₈ H ₁₇ SO ₃ H	24	56	83

^a Reaction was performed under the similar conditions as described in Table 5. ^b Ratio of SO₂/O₂ was 0.67/0.33 atm. ^c About a 1:1:1 mixture of 2-, 3-, and 4-octane sulfonic acids was formed.

ンゼンスルホン酸以外の芳香環を含まない高級アルキルスルホン酸の製造への展開が期待される。

アダマンタンのバナジウム触媒によるスルホン化の考えられる反応機構をスキーム 5 に示した。反応はアダマンタンがバナジウム(V)イオンによって一電子酸化されてアダマンチルカチオンラジカル(A)が生じ、その後プロトンを放してアダマンチルラジカルを生成し、これに二酸化硫黄続いて酸素が付加してアダマンチルスルホニルペルオキシラジカル(B)が形成され、ヒドロペルオキシドを経てスルホン酸に変換されるというものである²⁵⁾。NHPI が存在するとアダマンチルラジカル(ラジカル)の生成が促進されるため反応が加速される²⁴⁾。還元されたバナジウム(IV)イオン²⁶⁾は酸素によって酸化されバナジウム(V)が再生されるものと考えられる²⁷⁾。アダマンタンがバナジウム(V)イオンによって酸化されてアダマンチルラジカルを生成することは、1,3-ジメチルアダマンタンをバナジウム(V)イオンの存在下酸素雰囲気のもとでアダマンタノールに酸化される事実によっても支持される(式 3)。

Scheme 5 A possible reaction path for vanadium-catalyzed sulfoxidation of adamantane.

3.2 二酸化窒素/酸素系によるアルカンのニトロ化反応

メタンやエタンのような低級アルカンの硝酸や二酸化窒素を用いる気相ニトロ化反応が工業的に行われているが、反応温度は250–400 °Cといった極めて高い温度で行われている²⁸⁾。これは二酸化窒素によってアルカンから水素原子を引き抜き、アルキルラジカルを生成させる必要があるためである。反応は生じたアルキルラジカルに二酸化窒素が付加してニトロアルカンが生成する。しかしながら、このような高温では炭素-水素結合のみならず、炭素-炭素結合も同時に開裂するため、炭素数が3を越えるようなアルカンのニトロ化反応はこれまで選択的に行うことができなかった。例えば、プロパンのニトロ化反応ではニトロメタン、ニトロエタン、1- および 2-ニトロプロパンなどの生成可能な全てのニトロ化合物が生じる^{28,29)}。もし、低い温度でアルキルラジカルを発生させることができれば、より高級な炭化水素のニトロ化反応も可能となる。先に NHPI-酸素系を用いることによりアルカンから穏和な条件で触媒的にアルキルラジカルを生成できることを示した。二酸化窒素は酸素と同様にラジカル分子であることから、NHPI-二酸化窒素系においてもアルカンから触媒的な炭素ラジカルの生成が期待できる。そこで、アルカンの NHPI 触媒を用いるニトロ化反応を検討した(式4)³⁰⁾。

表7にシクロヘキサンをモデル化合物に用いたニトロ化反応の結果を示した³¹⁾。シクロヘキサンに NHPI と液化させた二酸化窒素を加え、アルゴン中70 °Cで14時間反応を行ったところ、ニトロシクロヘキサンが43%前後の収率で得られた(Run 1)。反応を、空気雰囲気のもと NHPI-二酸化窒素系を用いて行くと、ニトロ化物の

Table 7 Nitration of cyclohexane by NO₂ under air catalyzed by NHPI^a.

Run	NHPI (mmol)	Temp. (°C)	Yield (%) ^b
1 ^c	0.6	70	43
2	0.6	70	70
3	0.6	60	58
4	0.6	50	39
5	0.3	70	56
6	—	70	<2
7 ^d	recovered	70	63

^a Conditions: Cyclohexane (5 mL), NO₂ (2.5 mmol), under air (1 atm) at 70 °C for 14 h. ^b Based on NO₂ used. ^c Under Ar.

^d Recovered catalyst from Run 2 was used.

収率が70%に向上した(Run 2)。ニトロ化反応は50 °Cにおいても生じたが、ニトロシクロヘキサンの収率は39%に低下した(Run 4)。しかし、NHPI 非存在下では、ほとんどニトロ化は進行しなかった(Run 6)。反応終了後、ろ過により NHPI は容易に回収(回収率95%)され、NHPI 触媒の再利用が可能であった。

表8には種々のアルカンのニトロ化反応の結果を示した。シクロオクタンやアダマンタン類のニトロ化反応も収率よく進行し、それぞれ相当するニトロ化物を与えた。本反応は、脂肪族アルカンにも適用でき、ヘキサンからは1-, 2- および 3-ニトロヘキサンが54%の収率で得られ、その比は3:53:44であった。2-メチル-2-ブロパン(イソブタン)や2,5-ジメチルヘキサンからは3級炭素にニトロ基が選択的に導入されたニトロアルカンが比較的よい収率で生成した。これまで、これらの飽和炭化水素の直接的なニトロ化は困難であったが、NHPI 触媒を用いることによって初めて種々のアルカンの触媒的ニトロ化が可能となった。

スキーム6には、これまでに報告されている二酸化窒素によるアルカンのニトロ化の機構を示した。反応はラジカル機構で進行し、用いた二酸化窒素のうち1/3が一酸化窒素に変換される²⁸⁾。この機構を経てニトロ化が進行するのであれば、二酸化窒素を基準とするニトロ化の収率は、66.7%を越えることはない。

これに対し、NHPI 触媒を用いる二酸化窒素-空気系によるニトロ化反応では、ニトロシクロヘキサン(70%)やジメチルニトロアダマンタン(70%)の収率が66.7%を越えた。これまでに報告された二酸化窒素のみを用いたニトロ化では、反応を高温で行う必要があるため、酸素が存在すると、生成したアルキルラジカルは二酸化窒素のみならず酸素とも反応し、ニトロ化と同時に酸化反応も生起する^{28c)}。このため、二酸化窒素-空気系を用いてニトロ化反応を行うことは困難であった。一方、NHPI 触媒を用いるニトロ化反応は70 °Cという低温で行うことができることから、酸素分圧の低い条件ではニトロ化

Table 8 NHPI-catalyzed nitration of alkanes with NO₂ under selected conditions^a.

Run	Substrate	Product	Method	Yield (%)
1			A	50
2 ^b			A	44
3			C	66
4			C	70
5			A	54 ^c
6			B	46
7			C	60 ^c

^a Method A: Alkane (5 mL), NO₂ (2.5 mmol), NHPI (0.6 mmol), under air (1 atm) at 70 °C for 14 h. Method B: Isobutane (2 mL), NO₂ (2.5 mmol), NHPI (0.6 mmol) under air (1 atm) in PhCF₃ (3 mL). Method C: Alkane (3 mmol), NO₂ (3.3 mmol), NHPI (0.6 mmol) under air (1 atm) in PhCF₃ (5 mL). ^b Under Ar.

^c 1-nitrohexane : 2-nitrohexane : 3-nitrohexane = 3 : 53 : 44.

Scheme 6 Nitration path of alkanes by NO₂.

が酸素酸化より優先し、生成した一酸化窒素は酸素により直ちに二酸化窒素へ酸化され、再度反応に使用されたものと思われる。本ニトロ化反応の詳細な反応過程は、現在検討している。

4. α-ヒドロキシ炭素ラジカルおよび炭素ラジカル のアルケンへの付加

NHPI-酸素系を用いてアルコールのα-炭素上の水素原子を引き抜きα-ヒドロキシ炭素ラジカルを触媒的に生成させることに成功したが、本反応を比較的酸素濃度の低い条件下でアルケンの存在下で行うと、求核的な性質を持つα-ヒドロキシ炭素ラジカルは電子吸引性置換基を含むアルケンに付加し、新しい炭素-炭素結合形成が期待できる³²⁾。そこで、イソプロピルアルコールとアクリル酸メチルの共存下でNHPI/Co(OAc)₂触媒を用い酸素雰囲気のもとで反応を行うとよい収率でα-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンが得られた。本反応の概要をス

キーム7に示した。イソプロピルアルコールから生じたα-ヒドロキシ-2-プロピルラジカルがアクリル酸メチルに付加し、酸素の導入を経てα-ヒドロキシカルボン酸エステルを生成し、その後分子内環化してα-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを与える³³⁾。

Scheme 7 Radical addition of isopropanol to methyl acrylate under dioxygen catalyzed by NHPI combined with Co(II) species.

種々のアルコールとアルケンを用いた反応結果を表9に示した。いずれの反応も良好に進行し、相当するα-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン類が得られた。イソプロピルアルコールとマレイン酸やフマル酸エステルとの反応は室温でも進行し高収率でα-ヒドロキシラクトンを生成した。また、シクロペンタノールやシクロヘキサノールのような環状アルコールとアクリル酸メチルとの反応からはスピロラクトンが収率よく得られた。第1級アルコールとの反応も同じように進行するが、ラクトンの収率はいくぶん低下した。ヒドロキシラクトン類は生理活性物質やブテノリドの前駆体として有用なものが多い³⁴⁾。これまでこの種のラクトン類の実用的な合成法がなかったことから、本反応はヒドロキシラクトン類の斬新な合成法として注目される。また、今回用いた出発物質はいずれも安価で工業的に利用可能であること、さらに反応が触媒的に達成されることから、極めて有利な工業的製法を提供するものと考えられる。

同様な反応条件のもとでアルコールの代わりに1,3-ジオキソランを用いて反応を行うと、1,3-ジオキソランから生成したラジカルがアクリル酸メチルに付加し、その後酸素により捕捉され、ヒドロキシエステルが高収率で得られた(式5)³⁵⁾。生成した付加体を酸で処理して脱保護するとホルミル基に変換することができた(式6)。従って、1,3-ジオキソランはホルミルラジカル等価体として利用でき、この反応はホルミルラジカル触媒的な生成法と位置づけられる。

一方、ジメチルアダマンタンとアクリル酸メチルとの反応を行うと、アダマンチルラジカルはアクリル酸メチルに付加し、α-ヒドロキシエステルとその酸化生成物であるケトエステルが生成した(式7)³⁷⁾。

Table 9 Reaction of various alcohols with alkenes^a.

Run	Alcohol	Alkene	Temp.(°C) /Time(h)	Product (%) ^b
1			60/5	(78)
2	5		70/8	(71)
3	5		70/8	(14) [74/26] ^c
4	5		25/24	(88) [76/24] ^c
5	5		25/8	(86) [75/25] ^c
6		6	60/5	(74)
7		6	60/8	(71)
8		6	50/3	(83)
9		6	50/8	(80)
10		6	60/5	(41) (20) (20)

^a Conditions: Alkenes (3 mmol), alcohols (15 ~ 30 mmol), NHPI (10 mol%), Co(OAc)₂ (0.1 mol%), Co(acac)₃ (1 mol%) under dioxygen (1 atm) in CH₃CN (0.5 ~ 1 mL). ^b Isolated yield ^c Ratio of *trans/cis*

おわりに

以上述べてきたように、我々は初めてアルカンやアルコールからこれまで困難であった触媒的な炭素ラジカルの生成法の開発に成功し、これまで達成できなかったアルカンなどの炭素-水素結合に直接種々の官能基を導入することができるようになった。本方法論の開発は実験室レベルの有機合成反応にとどまらず工業規模での利用に道を拓くものとして今後の展開が期待されている。

最後に、研究を遂行するうえで共同研究者として協力していただいた坂口聡助手を始めとして、多くの学生諸君に心から感謝いたします。本研究の一部は、文部省科学研究費補助金、日本学術振興会「未来開拓学術研究推進事業」、ならびにダイセル化学工業(株)の援助のもとに行われたものであり、ここに深く感謝いたします。

(2000年6月27日受理)

文 献

- (a) D. Swern, "Organic Peroxides", John Wiley & Sons, New York, 1970; (b) D. Elad, "Organic Photochemistry", ed. by O. L. Chapman, Dekker, New York, 1969; (c) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, "Free Radicals in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 1995; (d) C. L. Hill, *Synlett*, 1995, 127
- (a) G. W. Parshall, S. D. Ittel, "Homogeneous Catalysis", John Wiley & Sons, New York, 1992; (b) J. M. Mayer, *Acc. Chem. Res.*, 31, 441 (1998); (c) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.*, 97, 2879, (1997)
- Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, 60, 3934 (1995)
- 石井康敬, 坂口聡, 岩浜隆裕, 有合化, 57, 24 (1999)
- (a) Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, 61, 4520 (1996); (b) Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *ibid.*, 62, 6810 (1997); (c) S. Sakaguchi, T. Kato, T. Iwahama, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 1237 (1998); (d) T. Iwahama, K. Sjojojo, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Organic Process Research & Development*, 2, 255, (1998); (e) S. Sakaguchi, T. Takase, T. Iwahama, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, 1998, 2037
- S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 63, 222 (1998)
- T. E. Lefort, French Patent 729952 (1931)
- (a) J. O. Edward, "Peroxide Reaction Mechanisms", eds. by J. O. Edward, Interscience, New York, 1962; (b) H. Hibbert, P. Burt, *Org. Synth.*, Coll Vol. I, 1967, 494; (c) V. G. Dryuk, *Tetrahedron*, 32, 2855 (1976)
- (a) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, "Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds", Academic Press, New York, 1981; (b) K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 89, 431 (1989)
- (a) 石井康敬, 小川雅弥, 有合化, 47, 889 (1989); (b) J. Rudolph, K. L. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 6189 (1997)
- (a) T. Yamada, T. Takai, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 2109 (1991); (b) T. Mukaiyama, T. Yamada, T. Nagata, K. Imagawa, *ibid.*, 64, 2948 (1991); (c) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6891 (1991); (d) K. Kaneda, S. Haruna, T. Imanaka, M. Hamamoto, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *ibid.*, 33, 6827 (1991); (e) S. -I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, N. Komiya, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, 1993, 139; (f) M. Hamamoto, K. Nakayama, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 58, 6421 (1993); (g) E. Bouhlef, P. Laszlo, M. Levart, M. -T. Montaufer, G. P. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 34, 1133 (1993)
- 12) R. Landau, G. A. Sullivan, D. Brown, *CHEMTECH*, 1979, 602
- 13) R. Neumann, M. Dahan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 171
- 14) T. Iwahama, G. Hatta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, 2000, 163
- 15) (a) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Organic Process Research & Development*, 4, 94 (2000); (b) T. Iwahama, K. Nakayama, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, 36, 6923 (1995)
- 16) ヘキサフルオロアセトン (HFA) は、過酸化水素を酸化剤とするオレフィンのエポキシ化触媒として機能することが知られている。R. P. Heggs, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2484 (1979)
- 17) (a) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, 1999, 727; (b) *idem*, *Heterocycles*, 52, 693 (2000)
- 18) S. Inoki, T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1991, 941
- 19) P. Brougham, M. S. Cooper, D. Cummersou, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis*, 1987, 1015
- 20) (a) R. H. Crabtree, A. Habib, "Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 7", ed. by B. M. Trost, Pergamon, New York, 1991; (b) R. R. Ferguson, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.*, 56, 5503 (1991); (c) G. W. Smith, H. D. Williams, *ibid.*, 26, 2207 (1961)
- 21) B. Bjellqvist, *Acta. Chem. Scand.*, 27, 3180 (1973)
- 22) Y. Ishii, K. Matsunaka, S. Sakaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7390 (2000)
- 23) バナジウムを用いる合成反応に関する総説: T. Hirao, *Chem. Rev.*, 97, 2707 (1997)
- 24) Y. Ishii, S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 37, 4993 (1996)
- 25) R. Graf, *Ann.*, 578, 50 (1952)
- 26) バナジウム (IV) イオンは、不均化によってバナジウム (III) とバナジウム (V) が生成し、バナジウム (III) が酸素によってバナジウム (V) に酸化されることが報告されている。K. Yamamoto, E. Tsuchida, H. Nishide, M. Jikei, K. Oyaizu, *Macromolecules*, 26, 3432 (1993)
- 27) M. Kirihara, Y. Ochiai, S. Takizawa, H. Takahata, H. Nemoto, *Chem. Commun.*, 1999, 1387
- 28) (a) L. F. Albright, *Chem. Eng.*, 73, 149 (1966); (b) S. B. Markofsky, "Ullmann's Encyclopedia Industrial Organic Chemicals", Wiley-VCH, Weinheim, 1999, Vol.6, p 3487; (c) L. F. Albright, "Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology" ed. by J. I. Kroschwitz, M. Howe-Grant, John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 17, p 68
- 29) (a) G. G. Bachman, B. H. Hass, M. L. Addison, *J. Org. Chem.*, 17, 914 (1952); (b) *idem*, *ibid.*, 17, 928 (1952); (c) G. G. Bachman, V. J. Hewett, A. Millikan, *ibid.*, 17, 935 (1952)
- 30) 一酸化窒素との反応についてはすでに報告している。(a) S. Sakaguchi, M. Eikawa, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, 38, 7075, (1997); (b) M. Eikawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 64, 4214 (1999)
- 31) S. Sakaguchi, Y. Nishiwaki, T. Kitamura, Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in printed
- 32) (a) B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon, Oxford, 1986; (b) W. B. Motherwell, D. Crich, "Free-Radical Reactions in Organic Synthesis", Academic Press, London, 1992; (c) D. P. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4", ed. by B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhock, Pergamon, Oxford, 1991, p 715
- 33) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, 2000, 613
- 34) (a) R. L. Hanson, H. A. Lardy, S. M. Kupchan, *Science*, 168, 378 (1970); (b) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, 76, 625 (1976); (c) H. M. R. Hoffman, J. Rabe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 24, 94 (1985)
- 35) K. Hirano, T. Inahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, in printed
- 36) 原隆文, 岩浜隆裕, 坂口聡, 石井康敬, 日本化学会第 78 春季年会講演予稿集 II, 2000, p 958

PROFILE

石井康敬 関西大学工学部応用化学科教授
工学博士 (関西大学)

〔経歴〕1964 年関西大学工学部卒, 1967 年関西大学大学院工学研究科博士課程前期課程修了, 同年関西大学工学部助手, 1977 年関西大学工学部専任講師, 1983 年関西大学工学部助教授, 1990 年より現職。1999 年有機合成化学協会賞, 日本化学会学術賞受賞。〔専門〕有機合成化学, 触媒化学