

酸を用いない芳香族化合物の新しいニトロ化法

関西学院大学 理学部 教授 鈴木 仁美

1. はじめに

芳香族ニトロ化合物は医薬，農薬，染料，繊維，プラスチックなど広範囲にわたる有機工業製品の製造における出発原料として重要であり，毎年，世界で何 100 万トンものニトロ化合物が製造され，消費されている。例えば，最も簡単な化合物であるニトロベンゼンひとつを例にとっても，国連統計（1997 年度）によると 1995 年度におけるその消費量は北米が 561,240 トン，日本が 241,470 トン，EC が 172,280 トンとなっており¹⁾，統計的に公表されない戦略用爆薬としてのニトロ化合物の需要も考慮すると，世界的にみたニトロ化合物の消費量の莫大さには想像を絶するものがある。

ところで，これほど需要の大きい基礎工業製品でありながら，その工業的な合成には前世紀の前半（1834 年）にドイツの Mitscherlich²⁾ が発見した硝酸を単独又は硫酸と併用してニトロ化するという方法が，160 年後の現在でも唯一の実用的な方法として全世界において採用されている。実験室でときにニトロ化合物の合成に利用される芳香族アミンの過酸化やジアゾニウム化合物と亜硝酸塩の反応も，原料のアミン自体が硝酸によるニトロ化で作られることを考えると，硝酸によるニトロ化以外に私達は芳香環へ直接に窒素原子を導入する有効な手段を持ち合わせておらず，ニトロ化という反応の有機化学における特殊性が容易に理解できるであろう。窒素は大気中に無尽蔵に存在するが，この分子は電子構造が極めて安定なため反応性が低く，硝酸という酸化数の高い，高エネルギー状態の化合物に変えて初めて，芳香環との反応を行わせることができるわけである。表 1 に有機化合物のニトロ化に利用することができる試薬の一覧を示したが³⁾，よく眺めて見ると，大規模な合成に利用できるのが硝酸だけであることが容易に理解できるであろう。

Table 1. A List of Known Nitrating Agents

-
- Nitric acid
Alone or in combination with H₂SO₄, H₃PO₄, HClO₄, HF(BF₃), CF₃CO₂H, MeSO₃H, CF₃SO₃H, FSO₃H(SbF₅), sulfonated resins, clays, molecular sieves, graphite
 - Nitrate salts
AgNO₃/BF₃, KNO₃/AlCl₃, Cu(NO₃)₂/(MeCO)₂O, NH₄NO₃/(CF₃CO)₂O, (NH₄)₂Ce(NO₃)₆
 - Nitrate esters
BuONO₂/Nafion-H, MeONO₂/BF₃, Me₃SiONO₂, acetone cyanohydrin nitrate
 - Nitryl compounds
NO₂BF₄, NO₂PF₆, NO₂ClO₄, NO₂Cl(F), MeCO₂NO₂, CF₃CO₂NO₂, PhCO₂NO₂, *N*-nitropyridinium nitrate
 - Nitrogen oxides
N₂O₃/BF₃, N₂O₄/H₂SO₄, N₂O₄/AlCl₃, N₂O₅
 - Nitroalkanes
C(NO₂)₄, CH(NO₂)₃, (O₂N)₃CC(NO₂)₃

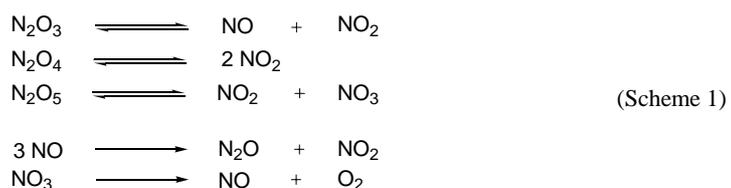
この古典的なニトロ化反応は反応機構的に見ると NO_2^+ イオンという強い Lewis 酸を活性種として進行するため、それを発生させるには強い酸性条件が必要であり、そのために高濃度の硝酸や濃硫酸などの強酸を必要としている。しかし、この方法は強酸を大量に使用するため、一般操作上の危険、耐酸設備、発熱反応の制御など避けて通れない技術上の問題点を抱えている。現在のニトロ化法は、実に 160 年の長きにわたる技術上の改良の成果に基づいて実施されているが、本質的に大きな発熱を伴う反応であるため（ベンゼンおよびナフタレンのモノニトロ化の H は、それぞれ -117 と -209 KJ/mol である）、現在でも時折、工場で反応の暴走による大きな爆発事故が報告されている。

古くはニトロ化の過程で生じる廃酸や廃水は消石灰やか性ソーダで中和処理して土中に埋めたり、河川へ捨てられていたが、近年になって環境問題との絡みから開発途上国でもそのようなことは次第に困難となっており、大量の廃酸や廃水の処理が製造コストを圧迫する大きな要因となっている。ニトロ化の過程で発生する廃酸には副反応で生じる複雑な組成の水溶性有機化合物が含まれており、その完全な除去を化学的に試みると、処理作業の過程でさらに第二の化学廃棄物が発生するというジレンマを抱えている。現在市場で工業原料として取り引きされている芳香族ニトロ化合物の種類は百数十種にのぼるといわれているが、これらの製造過程で生じる副生成物の詳細な追跡調査は、恐らくなされていないのが実情であろう。

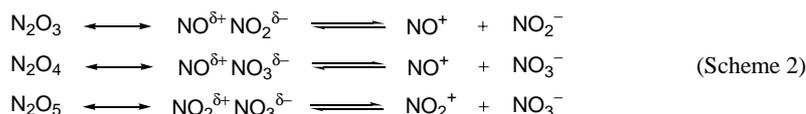
2. 窒素の酸化物

窒素の酸化物には NO 、 NO_2 および NO_3 の 3 種の一窒素酸化物と、 N_2O 、 N_2O_3 、 N_2O_4 、 N_2O_5 および N_2O_6 の 5 種の二窒素酸化物の合わせて 8 種の化合物が知られている。 NO_3 と N_2O_6 は短寿命で単離されておらず、安定な化合物として取扱えるのは、残りの 6 種の窒素酸化物である。これらの窒素酸化物は、大気汚染物質という面から論じられる場合、しばしば NO_x （ノックス）という通称で呼ばれており、対流圏では NO と NO_2 、成層圏では NO_2 と NO_3 がその主たる対象となる。大気中には微生物による代謝や光反応による二次生成物として常に微量の N_2O が存在しているが、この化合物は反応性に乏しく毒性も低いため、いわゆるノックスには含まれていないが、地球温暖化の原因物質の一つに挙げられている。

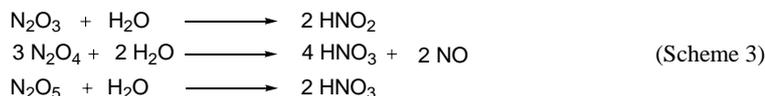
一窒素酸化物はいずれも不対電子を持つ中性ラジカル種であり、これらのラジカルが不対電子によって互いに会合すると、 N_2O_3 、 N_2O_4 、 N_2O_5 などの二窒素酸化物が生じることになる。3 種の一窒素酸化物の中では NO_2 が最も安定であり、 NO_3 は極めて不安定で、速やかに酸素を放出して分解し、 NO_2 に変わる。 NO は生体内における情報伝達物質として近年大きな注目を集めているが、あまり安定な化合物とはいえず、 N_2O と NO_2 へ徐々に不均化する傾向を持っている。二窒素酸化物は気相や液相で一窒素酸化物と可逆的な平衡状態にあり、高温では完全に一窒素酸化物へ解離する (Scheme 1)。



N_2O_3 , N_2O_4 および N_2O_5 は極性の溶媒中で分極した構造を取り, 酸の作用でイオニックな開裂を行って, それぞれニトロソニウム NO^+ およびニトロニウム NO_2^+ というイオン種を容易に発生する (Scheme 2)。固体状態で N_2O_4 は中性分子として存在するが, N_2O_5 は $[NO_2^+]$ $[NO_3^-]$ というイオン状態を取っている。二窒素酸化物は有機分子に対して固有の反応形式を持っておらず, 一たんイオン態またはラジカル態の活性な一窒素酸化物へ変化してから有機化合物と反応することになる。



N_2O と NO を除く窒素酸化物は水が共存すると容易に水和されて亜硝酸または硝酸を生成する (Scheme 3)。従って, N_2O_3 と N_2O_5 はそれぞれ亜硝酸と硝酸の酸無水物とみなすことができる。



3. ニトロ化試剤としての窒素酸化物

窒素酸化物の中で最も取り扱い易く, 工業的に大規模に生産されているのは NO_2 であり, ボンベ入りの液体として安価に入手することができる。実験室ではこの化合物は $Pb(NO_3)_2$ のような重金属の硝酸塩を熱分解したり, 濃硝酸を銅や水銀などの重金属により還元して発生させている。工業的には白金触媒を用いたアンモニアの空気酸化で大量に生産されており, 主要な用途は硝酸の製造であるが, 近年ロケット燃料の酸化剤としても重要になっている。

NO_2 という化学式は立場によって二通りの異なる見方が可能であり, 無機化学者は二酸化窒素を思い浮かべるが, 有機化学者は官能基としてのニトロ基を連想する。つまり, NO_2 はニトロラジカルであり, 有機分子と結合させるとニトロ化合物が得られることになる。事実, 簡単なニトロアルカン類は窒素酸化物とアルカンの直接反応によって合成されているが, 芳香族化合物の場合には古くからの多くの試みにもかかわらず, 現在までのところ, この方法は比較的反応性に富む縮合多環系芳香族炭化水素に代表される活性芳香族化合物の場合を除いてうまく行えない。その理由は NO_2 が求電子性の低い中性ラジカル種であるため置換反応を行う傾向が小さく, 激しい条件下で無理に反応させるとラジカル反応に特有の複雑な組成の生成物が生じて, 合成試剤としての実用性に欠けるためである。

先年, 著者らの研究室で卒業研究の学生が偶然にも, オゾンを含む空気または酸素の共存下で NO , NO_2 などの低級窒素酸化物が幅広い芳香族化合物に対して優れたニトロ化作用を発揮することを見出した⁴⁾。この方法によると, 活性化されていない芳香族化合物でも室温以下の温度において, 硝酸や硫酸などの強い無機酸を使用せずに効率よくニトロ化できるため, 従来の方法では避けられなかった多くの問題点を回避することが可能となる。窒素酸化物をわざわざ危険な硝酸に変えて使用するという無駄が省けるため, 省エネルギー, 省

資源という観点から来世紀に向けた新しいニトロ化技術として発展する可能性が高いので、本稿ではその特徴のあらましを紹介したい。なお、本研究の誕生は愛媛大学理学部であるが、京都大学理学部の院生および学生諸君の手によって反応の特徴と機構が明らかにされ、その応用面における可能性が大きく展開されたので、現在、この反応に対して京大法ニトロ化 (*kyodai-nitration*) という名称が与えられている⁵⁾。教官の手をあまり借りずに、院生と学生が彼らの討議を通じて研究を大きく展開させた点で、大学から生まれたユニークな学術的成果といえよう。

4. 京大法ニトロ化の特徴

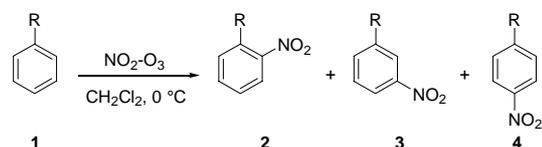
NO や NO₂ に代表される低級窒素酸化物は常温でベンゼンやトルエンとあまり反応しないが、これを加熱や光照射で無理に反応させると酸化、付加、縮合などの反応が同時に起って複雑な組成の混合物が生成し、期待したニトロ化合物は僅かしか得られない。しかし、クロロカーボン、ヘキサン、アセトニトリル、ニトロメタンなどの安定な有機溶媒に溶かして、室温～氷点下の温度でオゾンを含む空気または酸素と、NO₂ を別個の導入管から通じると速やかに円滑なニトロ化が起って、対応するニトロ化合物がほぼ定量的に得られる^{4,6)}。反応系に少量のプロトン酸や BF₃・OEt₂、鉄(III)塩に代表される Lewis 酸などを添加するとニトロ化力が高められ、2個ないし3個のニトロ基を芳香環へ導入することが可能となる⁷⁾。硝酸を用いた通常のニトロ化法でポリニトロ化合物を合成するには、濃硫酸中で穏やかに加熱することが必要な場合が多いが、上記の方法では低温でも容易にポリニトロ化合物が得られる。一連の一置換ベンゼンのモノニトロ化について得られた結果を表2に示した。

この新しいニトロ化反応では基質を NO₂ が過剰に存在する条件下で反応させることが不可欠で、オゾンが過剰の条件下では反応がうまく進行しない。しかし、NO₂が大過剰という条件下では、逆に反応が遅くなる。反応はクリーンで、ラジカル反応に特徴的な付加物やベンジルまたはビアリールタイプの化合物の生成は見られない。アルキルベンゼンやハロゲンベンゼンは鉄(III)塩やヘテロポリ酸触媒が共存すると、室温で NO₂-O₂ だけでもニトロ化される。反応率に対する収率は優れているが、一般に反応の進行は緩慢である⁸⁾。NO₂-O₂ の系に NO を添加すると、さらに反応の効果が高められる⁹⁾。置換基の配向効果は求電子反応に特徴的なものであり、電子供与基はオルト/パラ配向性、電子吸引基はメタ配向性を示すが、ヘテロ原子を持つ置換基の場合にはしばしば特異的に高いオルト配向性が認められる。以下に京大法ニトロ化の反応の特徴を紹介する。

4.1 高いニトロ化作用

アルキルベンゼン、ハロゲンベンゼンは氷点下の温度で直ちにニトロ化されるが、反応系に少量のメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、鉄(III)塩、BF₃・OEt₂などを添加するとニトロ化力がさらに高められ、ポリニトロ化合物が容易に得られる。ムスク香料(ニトロムスク 6)¹⁰⁾と殺菌剤 7¹¹⁾の合成を例に取って、従来法と京大法の反応条件を Scheme 4で比較した。

Table 2. The *Kyodai*-Nitration of Substituted Benzenes^a

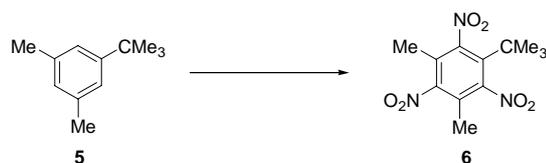


substrate 1 R =	yield (%)	isomer distribution (%)			<i>o:p</i> (<i>o:m</i>) ratio
		2	3	4	
Me	99	57	2	41	1.4
Et	99	44	3	53	0.83
ⁱ Pr	99	23	4	73	0.32
^t Bu	99	13	6	81	0.16
F	99	10 ~ 14	0 ~ 1	86 ~ 90	0.11 ~ 0.16
Cl	99	30 ~ 53	0 ~ 3	47 ~ 67	0.45 ~ 1.14
Br	99	39 ~ 51	3 ~ 4	46 ~ 57	0.68 ~ 1.09
MeCO	99	54	48	0	(1.1)
^t BuCO	99	68	18	14	(3.8)
CO ₂ H	94	27	72	1	(0.38)
CO ₂ Me	88 ^b	31	66	3	(0.47)
COCl	99	1	99	0	(0.01)
CONEt ₂	72 ^b	29	28	43	(1.0)
CF ₃	100 ^c	1	99	0	(0.01)
CN	93 ^b	22	72	6	(0.31)
NO ₂	99	8	91	1	(0.09)
NHCOMe ^d	99	81	0	19	4.3
OCOMe	80	60	0	40	1.5
OMe	86	61	0	39	1.6
(CH ₂) ₂ OMe	99	71	3	26	2.7
CH ₂ CO ₂ Me	85	88	4	8	11

^a Reactions were carried out in dichloromethane at $-10 \sim 0$ °C, unless otherwise indicated.

^b 1,2-Dichloroethane was used as the solvent. ^c Methanesulfonic acid was added as a catalyst.

^d Chloroform was used as the solvent.



従来法 *fum*-HNO₃/*fum*-H₂SO₄, 100 80%
京大法 NO₂-O₃, H⁺(cat.), hexane, -10 >95%

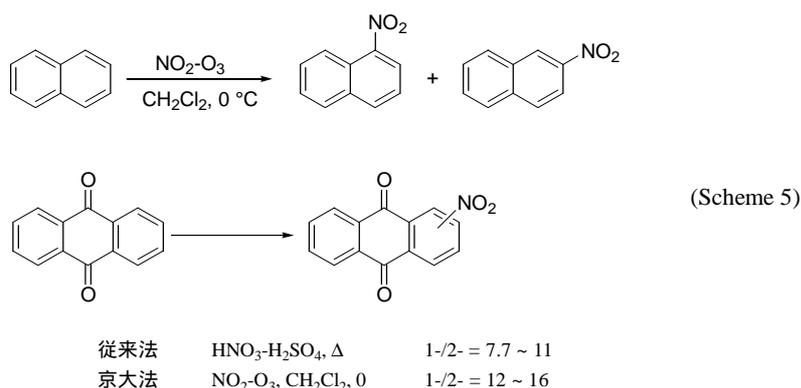
(Scheme 4)



従来法 *fum*-HNO₃/*fum*-H₂SO₄, 150 89%
京大法 NO₂-O₃, H⁺(cat.), CH₂Cl₂, 0 97%

4.2 高い位置選択性

従来法と比べると、京大法ニトロ化では多くの場合により高い位置選択性が認められる。3種のナフタレンを4通りの異なる方法でモノニトロ化した場合に得られる主要な異性体とその他の異性体すべてとの生成比を表3に示したが、ニトロニウムイオンによる古典的なニトロ化に比べると、京大法ニトロ化の場合には何れの場合にも高い異性体比が認められる^{12,13)}。この知見は、京大法ニトロ化が従来法と異なる機構で進行していることを示唆しているといえる。



アントラキノン **8** のモノニトロ化でも同様に、従来の硝酸 - 硫酸法に比べて高い位置選択性が観察される¹⁴⁾。ジニトロ化した場合の1,5- および1,8- ジニトロ体の生成比は3 : 1となり、ペリ位のニトロ化がかなり優先する (Scheme 5)。

Table 3. Comparison of the Ratios of the Most Abundant Isomer to the Sum of All Other Isomers Formed in the Nitration of Naphthalenes

substrate	conditions of nitration			
	NO ₂ ⁺ ^a	NO ₂ ^a	ArH ⁺ + NO ₂ ^a	NO ₂ -O ₃
naphthalene	10 ~ 12	25	36 ~ 65	23 ~ 70
1-methylnaphthalene	1.3	1.9	7.3	5.4 ~ 13
2-methylnaphthalene	1.3	1.9	5.3	2.7 ~ 4.0

^a From reference 13.

4.3 モノニトロ化ノポリニトロ化の容易な段階制御

アルキルベンゼンやハロベンゼンのように比較的反応性の高い化合物を硝酸 - 硫酸を用いてニトロ化する際に、反応率を高めようと試みるとかなりの量のポリニトロ化合物が副生成物として生成する。京大法によるニトロ化では、モノニトロ化段階とジニトロ化段階との間で反応性の差が拡大される結果、基質がおおむね消費されるまでポリニトロ化合物の生成が認められない^{10b)}。図1に京大法によるニトロムスク香料 **6** の生成の時間経過を示したが、モノニトロ化、ジニトロ化およびトリニトロ化がみごとに段階的に進行している様子が観察される。

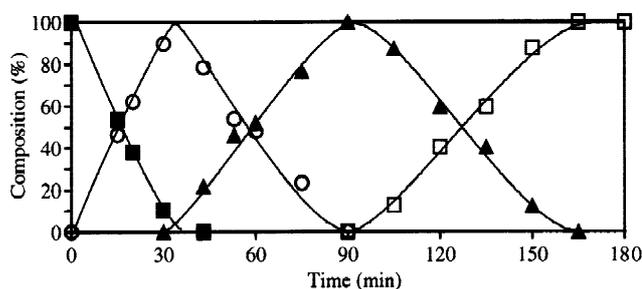


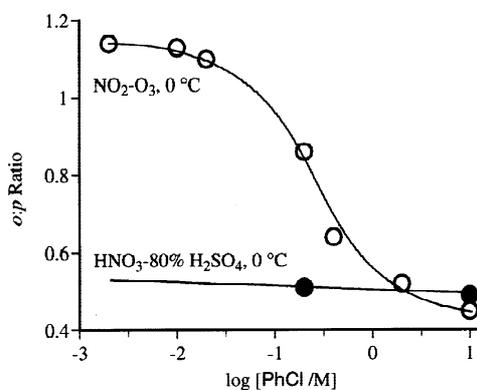
Figure 1. Time course of the progressive *kyodai*-nitration of hydrocarbon **5** to musk xylol **6**. The reaction was carried out at -10°C in hexane.

Hydrocarbon **5** Dinitro derivatives
Mononitro derivatives Musk xylol **6**

4.4 基質の濃度によるオルト/パラ配向性の逆転

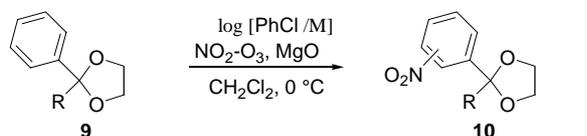
従来法によるニトロ化からは予想もできない興味深い現象として、基質濃度による生成物の異性体比の変化がある。この現象はハロベンゼン^{15,16)}、ナフタレン¹²⁾などのニトロ化において観察され、一般的なものではないが、反応の機構を考察する上で示唆に富む知見を与えている。例えば、クロロベンゼンを希薄なジクロロメタン溶液中でモノニトロ化すると生成物のオルト/パラ比は1.14で、オルト体が主として得られるが、無溶媒条件下でニトロ化した場合にはこの比率が逆転して0.45となり、パラ体が主生成物となる(図2)。この濃度依存性は溶媒に大きく支配され、クロロカーボン中でとくに顕著に認められる。硝酸-硫酸によるニトロ化ではこのような異性体比の逆転現象は観察されない。少量のプロトン酸触媒が共存する条件下では、トリ-、テトラ-およびペンタクロロベンゼンも京大法により極めて容易にニトロ化される¹⁷⁾。

Figure 2. Dependence of the *ortho-para* isomer distributions on the initial concentration of chlorobenzene.



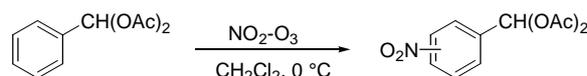
4.5 中性条件下でのニトロ化

芳香族ニトロ化はニトロニウムイオンという強いLewis酸を活性種として起るため、その発生には強い酸性条件が必要であり、そのため酸に不安定な官能基を持つ基質はうまくニトロ化できないというのが今までの有機化学の常識であった。従って、芳香族アセタールのニトロ化は原理的に不可能と長年考えられていたとしても不思議でないが、芳香族カルボニル化合物のアセタール**10**を過剰のMgOの共存下で京大法によりニトロ化すると、対応するニトロ化物**11**が好収率で得られる(Scheme 6)^{18,19)}。主としてオルト/パラ体が得られるから、アセタール基(-CH(OR)₂)の電子供与性はかなり大きく、メタ配向性を示すオルトエステル基(-C(OR)₃)との間に官能基としての極性効果の大きな相違が認められる。



R =	ortho:meta:para	yield (%)
Et	22 : 19 : 59	58
^t Bu	6 : 25 : 69	93

(Scheme 6)

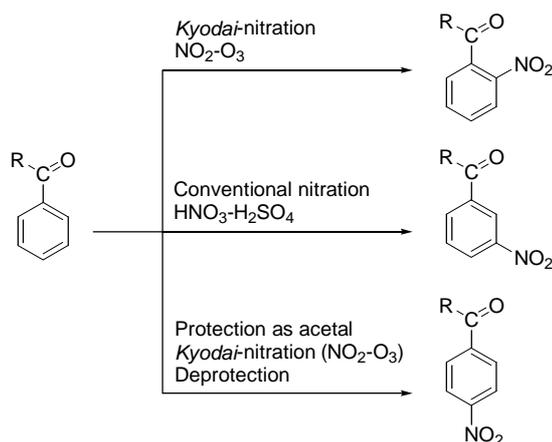


ortho:meta:para
55 : 28 : 17

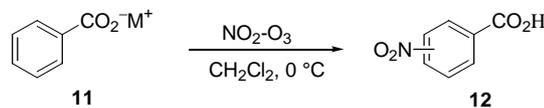
この方法を利用すると、Scheme 7 に示すように芳香族カルボニル化合物やそのアセタールを従来法または京大法でニトロ化することにより、オルト、メタまたはパラ異性体を任意に主生成物として合成することが可能である。

安息香酸のアルカリ金属塩 **11** を有機溶媒中に懸濁させて京大法でニトロ化すると、ニトロ安息香酸 **12** が好収率で得られる。遊離の安息香酸をニトロ化した場合に比べるとメタ体の比率がかなり高く、この傾向はアルカリ金属塩よりもアルカリ土類金属塩のほうが顕著となる。ニトロメタンのような極性溶媒中ではこの傾向がさらに助長されるが、遷移金属塩では逆にオルト体の生成が有利となる (Scheme 8)^{20,21}。

従来法による芳香族エステルや酸塩化物のニトロ化では部分的な加水分解を伴いやすく、しばしば遊離のカルボン酸が混じってくるが、メタンスルホン酸や鉄 (III) 塩を触媒に用いて京大法でニトロ化すると、加水分解を伴うことなく予想したニトロ化合物が好収率で得られる²²。



(Scheme 7)

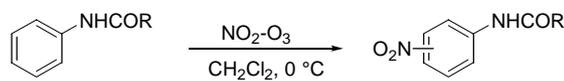


M =	ortho:meta:para
Li	21 : 78 : 1
K	26 : 73 : 1
1/2 Ca	9 : 89 : 2
1/2 Cu	30 : 68 : 2

(Scheme 8)

4.6 特異な高オルト配向性

酸素、窒素などのヘテロ原子官能基を持つ基質を京大法でニトロ化すると、従来法に比べてオルト異性体が生成しやすい傾向が一般的に認められる。Scheme 9 にアニリド **13** のニトロ化を示したが、いずれもオルト体のほうがパラ体よりも多く生成しており^{23,24)}、この傾向は酢酸無水物中で濃硝酸によりニトロ化する場合とよく似ている。*N*-メチルアセトアニリドのニトロ化は試剤に関係なくパラ位で起ることが古くから知られているが²⁵⁾、京大法でこの化合物をニトロ化すると、やはりオルト体が優先的 (*o*:*p*=3.3) に得られる。このオルト優先の配向性は、オルト位へニトロ基を導入すると消失する。従って2-ニトロアセトアニリドのニトロ化では、2,6-ジニトロ体よりも2,4-ジニトロ体のほうが多く生成する (2,4:2,6=2.2~2.5)。アニリド類のオルトニトロ化法として古くから利用されている酢酸無水物中のニトロ化反応は、系内で発生する硝酸アセチルが爆発性であり、反応後に酢酸無水物が回収できないという欠点を持っているが、京大法ではこのような心配はない。

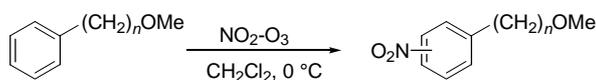
**13**

(Scheme 9)

	<i>ortho</i> : <i>meta</i> : <i>para</i>	yield (%)
R = Me	81 : 0 : 19	99
<i>i</i> Pr	70 : 0 : 30	91
CCl ₃	60 : 0 : 40	80

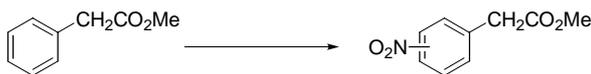
フェノールは酸性の高い芳香族アルコールであり、そのエステルは求核種に対して容易にアシル基を与えるため、当然のことながらそのニトロ化は極めて困難である。しかし、京大法の条件下ではニトロ化が可能となり、この場合もやはりオルト体の生成が有利である (*o*:*p*=1.2~1.5)²⁴⁾。

芳香族アルキルエーテル **14** のニトロ化もオルト優先的に進行するが、異性体比は芳香環と側鎖上の酸素原子間の相対距離にかなり支配されている (Scheme 10)²⁶⁾。フェニル酢酸メチルの従来法と京大法によるニトロ化を Scheme 10 で比較したが、オルト/パラ配向性が互いに逆の傾向を示しているので、京大法²⁶⁾と従来法²⁶⁾とを相補的に使い分けることにより、希望する異性体を任意に得ることができる。88%というオルト異性体の生成比は、今までに見出された芳香族ニトロ化における最も高いオルト配向性である。

**14**

	<i>ortho</i> : <i>meta</i> : <i>para</i>	yield (%)
<i>n</i> = 1	69 : 4 : 27	>90
2	71 : 3 : 26	>90
3	38 : 3 : 59	>90

(Scheme 10)



	<i>ortho</i> : <i>meta</i> : <i>para</i>	yield (%)
従来法	19 : 29 : 52	100
京大法	88 : 4 : 8	85

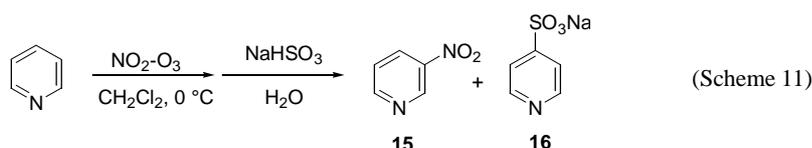
京大法による芳香族ケトンのニトロ化でも、従来法に比べて顕著なオルト配向性が観測される^{28,29)}。生成物のオルト/メタ比はアルキル基のかさ高さに支配され、アセトフェノンの1.1からピバロフェノンの3.8まで単調に増加する(表2)。オルト体の増加に伴ってメタ体が減少するが、これはアルキル部分がかさ高くなると立体障害のためアシル基による共役的な電子の吸引傾向が減少するためと考えられる。表2に示したオルト/メタ比が4.8という高い値は、京大法の条件下でピバロイル基がアセトアミド基と同様にオルト/パラ配向基であることを示しており、アシル基がメタ配向性と言う通念はこの場合には成立しないことになる³⁰⁾。

4.7 電子不足なヘテロ芳香族化合物のニトロ化

ピロール、インドール、チオフェン、ベンゾチオフェンなどパイ電子豊富なヘテロ芳香族化合物は反応性が高いため、京大法ニトロ化の条件下では速やかに分解してニトロ化合物を与えない。しかし、パイ電子不足のアザ芳香族化合物は、条件を適当に選定すると円滑にニトロ化されて、*C*- または *N*-ニトロ化合物を効率よく与える。

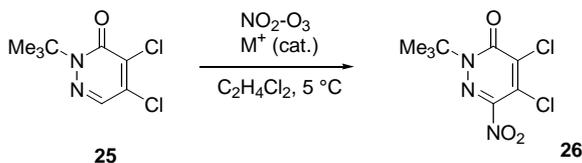
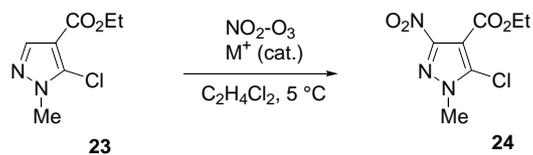
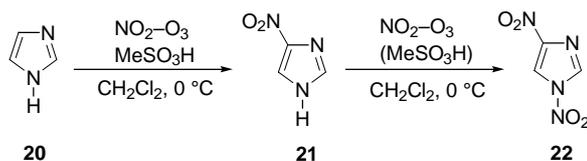
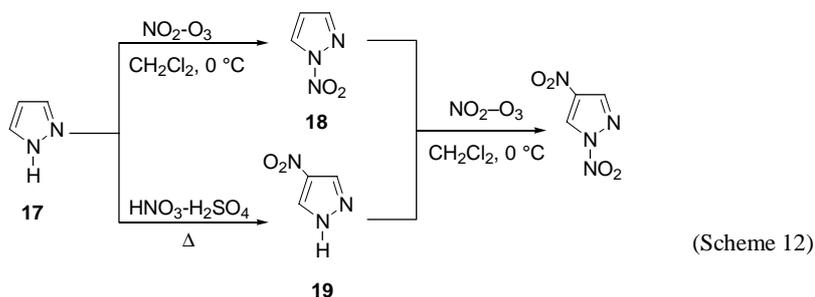
ピリジンはアザ芳香族化合物を代表するものであるが、この化合物がうまくニトロ化できないことは古くからよく知られている。例えば、発煙硫酸中で硝酸カリウムと長時間300~400(封管)に加熱するという過激な条件下でも、2- および 3-ニトロピリジンがごく低収率で得られるだけである。酸性条件下ではピリジニウム塩が生成するため反応性が母体のピリジンよりもさらに低下して、NO₂⁺イオンによる求電子攻撃が一層困難になるためである。京大法によるニトロ化を試みても、3-ニトロピリジンと3,5-ジニトロピリジンがごく僅か得られるのみである³¹⁾。

最近になって、ノルウェーの Bakke 教授らはピリジンが液体二酸化硫黄中で N₂O₅ によりうまくニトロ化され、反応混合物を NaHSO₃ 水溶液で処理すると、3-ニトロピリジンが60~70%の収率で得られることを見出した^{32,33)}。この方法を京大法ニトロ化に適用してみると、ほぼ同程度の収率で3-ニトロピリジン **15** とピリジン-4-スルホン酸ナトリウム **16** が得られた (Scheme 11)³⁴⁾。この方法は4-置換ピリジンの場合には置換基の電気的な性質に関係なくうまく適用出来るが、残念なことに3-置換ピリジンの場合には収率が低くなり、2-置換ピリジンでは反応が起らない。



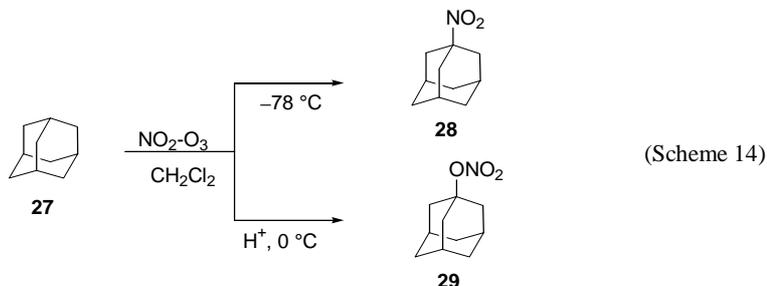
ピラゾール **17** を氷冷したジクロロメタン中で京大法によりニトロ化すると1-ニトロピラゾール **18** が得られるが、硫酸中で硝酸と加熱する従来法では4-ニトロピラゾール **19** が得られる³⁵⁾。同様な条件下でメタンスルホン酸を触媒に用いてイミダゾール **20** を京大法によりニトロ化すると *C*-ニトロ化が起り、反応時間に応じて4-ニトロイミダゾール **21** または1,4-ジニトロイミダゾール **22** が好収率で得られる (Scheme 12)³⁵⁾。

化合物 **24** と **26** は医薬、農薬の原料として有用なものであるが、これらを従来法によりそれぞれ **23** と **25** のニトロ化で合成しようとする、容易に分解が起って目的のニトロ化合物が得られない。しかし、京大法では円滑に *C*- または *N*-ニトロ化が起って、期待したニトロ化合物がほぼ定量的に得られる (Scheme 13)³⁶⁾。



4.8 脂肪族化合物の京大法ニトロ化

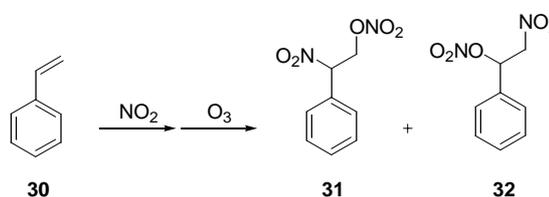
脂肪族炭化水素は室温条件下で一般のニトロ化試剤に対して安定であるが、激しい条件下ではC-C結合の開裂を伴って酸化的に反応し、ニトロアルカンと酸化生成物からなる複雑な組成の混合物を生成する。アダマンタン27は丈夫な炭素骨格を持つため分解され難く、京大法の条件下では円滑に反応して-78℃ではC-攻撃により1-ニトロアダマンタン28を、またメタンスルホン酸が共存する氷冷条件下ではO-攻撃により1-アダマンチルニトラート29を好収率で与える(Scheme 14)^{37,38}。アダマンタンのニトロ化は低温になるほど速やかに進行する。



アダマンタンのニトロ化は NO_3 による橋頭位の水素原子の引抜きで発生した1-アダマンチルラジカルが、 NO_2 により捕捉される経路で進行するものと考えられる。 NO_3 による第二級/第三級水素原子の引抜きの位置選択性は室温でその比率が3~14の範囲に収まるとされているが、京大法ニトロ化の場合にはこの値が100にも達する高い位置選択性が認められる³⁸⁾。アダマンタン骨格上に電子吸引基を持つ場合には反応性が低下して硝酸エステル29の生成が多くなり、電子供与基を持つ場合にはN-攻撃が有利になってニトロ化合物28が多く生成する。

アルケンは NO_2 と比較的容易に反応するが、付加、置換、酸化、C-C結合の開裂などが競争的に起るため、合成の目的に利用されることは少ない。しかし、スチレン30はオゾン共存下で NO_2 と円滑な付加反応を行って、2種のニトロニトラート31と32のほぼ1:1-混合物を好収率で与える。この反応では付加により先ず不安定なニトロソニトラートが生成するが、これがオゾンで安定なニトロニトラートへ速やかに酸化されるため、好結果が得られるものと考えられる (Scheme 15)³⁹⁾。

氷冷したジクロロメタン中でアルキルメチルエーテルに NO_2 とオゾン を作用させるとエーテル結合の酸化開裂が起り、対応するカルボニル化合物が得られる⁴⁰⁾。



(Scheme 15)

5. 反応の機構

硝酸や硝酸-硫酸による通常の芳香族ニトロ化反応は、すべて NO_2^+ イオンを求電子種とする単一の機構で進むことが知られている。しかし、既に紹介したように、京大法ニトロ化には古典的なニトロ化とひどく異なる点が多く認められ、機構的に異なる新しい反応であることが容易に理解できる。

まず、無触媒条件下でベンゼン、トルエン、メシチレンなどのニトロ化を検討すると、反応速度はオゾン濃度のみで支配され、基質の種類や濃度に関係なく一定となるから、この反応は基質に対してゼロ次の多段階反応で、基質は律速段階に関係していないことが分かる。反応の初期段階では基質1モルに対してオゾン1モルが反応し、1モルのニトロ化合物が得られるから、化学量論的にはこのニトロ化は式(1)で表される。酸触媒の共存下でこの反応を行うとオゾンに対する基質の量論比が~1.6くらいまで改良されるから、反応過程で生成する硝酸によってさらに基質のニトロ化が起っている模様である。オゾンだけでなく、酸素も部分的に酸化剤として関与しているようで、全体を通した反応の実態は式(1)で示されるほど単純ではなさそうである。



Hammett プロットは Brown の定数 σ^+ とよい相関を示し、相関係数 $r = 0.952$ のとき $\rho = -6.8$ となって求電子反応の特徴を示している (図3)。

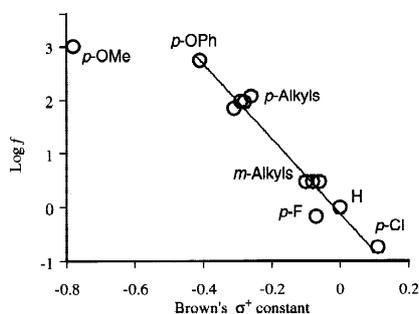
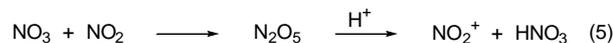
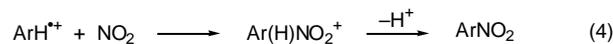
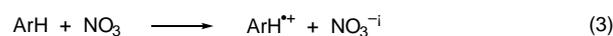
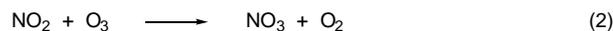
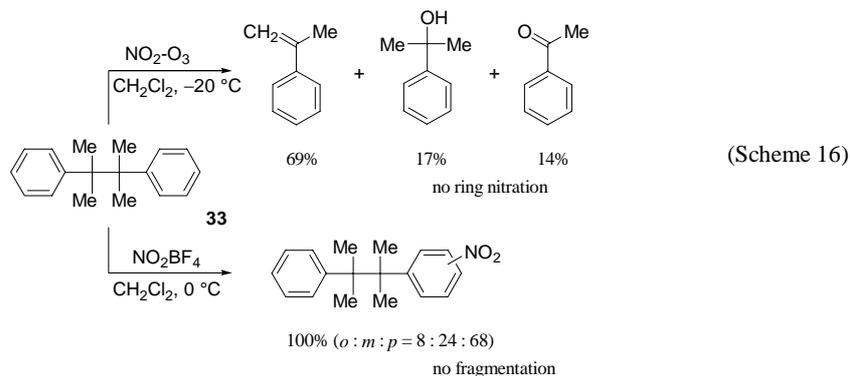


Figure 3. Hammett plot from the competitive *kyodai*-nitration.

著者らは現在までのところ、この新しいニトロ化反応は基質の酸化-還元電位に支配された二元的な競争機構で進むものと考えている。式(2)に示すように、まず NO_2 がオゾンで酸化されて NO_3 を発生する。この化合物は極めて酸化力の強い ($Z^0 = 2.3\sim 2.6 \text{ V vs NHE}$) 短寿命の中性ラジカルであり、芳香族基質を酸化してラジカルカチオン/硝酸イオン対を生成する(式3)。これが NO_2 とカップリングするとアレーニウムイオン中間体となり、脱プロトンされて予想したニトロ化合物を与える(式4)。基質の酸化電位が高くて一電子酸化され難い場合には、 NO_3 は NO_2 に捕捉されて N_2O_5 となり(式5)、この化合物は酸触媒が共存する場合には NO_2^+ イオンを発生して、強いニトロ化作用を示す(式6)¹²。



反応系で発生する NO_3 やカチオンラジカル種を分光法で直接観測することには成功していないが、化学プローブ **33** を用いると古典的なニトロ化と京大法ニトロ化の機構的な違いが、生成物の極端な相違として容易に理解することができる (Scheme 16)^{41,42}。



ジクロロメタン中、無触媒条件下でトルエン、クロロベンゼン、アニソールなどを京大法によりモノニトロ化すると、興味深いことに反応のごく初期段階の生成物ではメタ体が主成分であるが、反応の進行と共にこの組成は速やかにオルト/パラ体の方向へ移動する(表4)。反応溶媒をより極性の高いニトロメタンに変えると、置換パターンは通常のオルト/パラ

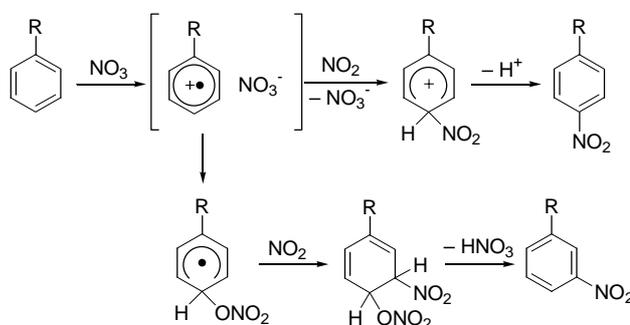
配向が変わる。しかし、反応系に注意深くピリジンを追加して中性条件に保ちながらニトロ化すると、メタ体の比率を著しく高めることが可能である⁴³⁾。

Table 4. Unusual *Meta* Orientation Observed at the Initial Stage of the *Kyodai* Nitration

substrate	Py ^a (equiv)	Rt ^b (min)	conv. ^c (%)	isomer proportion (%) <i>ortho</i> : <i>meta</i> : <i>para</i>
toluene	1	60	12	15 : 77 : 8
chlorobenzene	3	60	2	7 : 91 : 2
chlorobenzene	-	1	0.05	9 : 71 : 20
chlorobenzene	-	5	0.33	21 : 46 : 33
anisole	3	60	3	25 : 54 : 21

^a Pyridine. ^b Reaction time. ^c Conversion.

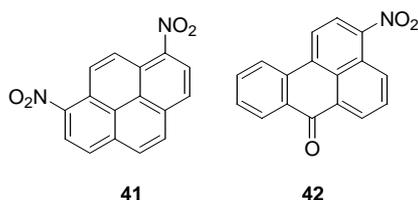
ベンゼンを無触媒条件下で京大法によりニトロ化した場合に副生成物として得られるジニトロベンゼンやニトロフェノールの異性体組成を調べてみると、通常のニトロ化と大きく異なり、前者ではパラ体の比率が高く、後者ではオルト体しか得られない⁴⁴⁾。この異常な配向現象は Scheme 17 に示した付加-脱離機構でニトロ化が進むためと考えられ、反応系を酸性(極性)条件に変えるとアレニウム中間体の生成が有利となるため、通常の求電子反応の置換パターンへ移行するものと考えられる。



(Scheme 17)

直鎖アルキル基を互いにパラ位置に持つポリアルキルベンゼンをニトロ化するとしばしばアルキル側鎖上の置換反応、つまり、側鎖ニトロ化と側鎖ニトロオキシ化が見られる⁴⁵⁾。Scheme 18 に示したように、ジューテリウム化したパラキシレン **34** を用いてこの反応の同位体効果を検討してみると、京大法ニトロ化の場合のみ両反応間に大きな同位体効果の違いが観察され、 N_2O_5 や硝酸アセチルなどのニトロ化試剤を用いた場合には、同位体効果がほとんど認められない。このことは、京大法ニトロ化において側鎖ニトロ化と側鎖ニトロオキシ化が異なる機構で起ることを示唆しており、Scheme 19 にパラキシレン **37** の反応を例にとって示したように、前者の反応は一電子移動を経るラジカルカチオン **37**^{•+} およびベンジルラジカル中間体 **38** を経由するラジカル機構で進行するが、後者の反応はアレニウムイオン **39** とメチレンシクロヘキサジエン中間体 **40** を経るイオン機構で進むものと考えられている⁴⁶⁾。

ら排出される大気浮遊粒子は当初あまり変異原性を示さないが、浮遊の過程で次第に強い変異原性を示すようになることが知られている。これは浮遊粒子の表面に吸着された芳香族炭化水素が浮遊の過程で NO_2 によりニトロ化されて、発ガン性物質を生成するためである。1,8-ジニトロピレン **41** や 3-ニトロベンズアントロン **42**^{48,49)} は大気中に見いだされた最も強い発ガン性ニトロ化合物であり、近年患者数の増加が著しい肺ガンの原因物質の一つと考えられている (Scheme 20)。オゾンの濃度が高い夜間にニトロ化合物の量が顕著に増加することから、これらの化合物は式(2)(6)で示したように、京大法ニトロ化と同じ形式のニトロ化機構によって生じるものと推定されている⁵⁰⁾。



(Scheme 20)

7. おわりに

窒素酸化物の化学の歩みは、化学そのものの歴史の歩みと軌を一にしていると言ってもよいほど古いものである。しかし、話題を次々に持ち出してくる不変に新しい化学の領域であり、生体の機能調節、発ガンに代表される種々の病因、オゾン層破壊、地球温暖化、酸性雨、河川汚濁、金属腐蝕など、現代社会が直面しているホットなトピックスにおいて中心的な役割を担っている。

近年、化学工業においては生産の国際的な分業化が次第に進行しており、単価の低い、大量に消費される工業原料ともいえる化学物質は開発途上国がその生産を引き受け、加工度が進んだ単価の高い化学物質はその生産を先進国が引き受けると言う傾向が次第に顕著になっている。芳香族ニトロ化合物の場合も例外ではない。化学系企業におけるこのような経営戦略の変化は、ときに間接的な公害の輸出と批判されているが、これは生産過程で発生する化学廃棄物の処理が開発途上国では必ずしも充分とはいえず、河川、土壌、大気などの汚染をもたらしているからである。毎年消費される芳香族ニトロ化合物の量は莫大であり、その過程で使用され、廃棄される硝酸や硫酸もこれまた莫大な量と考えられる。資源とエネルギーの面から見ると、硝酸の原料として上流に位置する NO_2 を試剤として使用するニトロ化法は、下流に位置する硝酸を使用する従来法よりも遥かに有利と考えられる。この新しいニトロ化反応が広く実施されるためには方法論的にまだまだ改良の余地は多いが、来世紀の半ばにおいては恐らく京大法ニトロ化の原理を応用した、硝酸を使用しない新しい方法によるニトロ化がかなり広く利用されているのではないかと考えている。

引用文献

- 1) *Industrial Commodity Statistics Yearbook 1995*, United Nations, New York, 1997.
- 2) Mitscherich, E. *Annl. Phys. Chem.* **1834**, 31, 625.
- 3) 芳香族ニトロ化反応に関する一般的な参考書としては次のものがある。(a) Albright, L.F.; Carr, R.V.C.; Schmitt, R.J. Eds. *Nitration*; ACS Symposium Series 623, 1996. (b) Schofield, K. *Aromatic Nitration*; Cambridge University Press: London, 1980. (c) Olah, G.A.; Malhotra, R.; Narang, S.C. *Nitration: Methods and Mechanisms*; VCH Publishers Inc.: New York, 1989.

- 4) Suzuki, H.; Murashima, T.; Shimizu, K.; Tsukamoto, K. *Chem. Lett.* **1991**, 817-818.
- 5) 京大法ニトロ化に関する総説としては次のものがある。(a) Matsunaga, M. *Chimica Oggi* **1994**, 58-61.
(b) Suzuki, T.; Noyori, R. *Chemtracts.* **1997**, *10*, 813-815. (c) Mori, T.; Suzuki, H. *Synlett* **1995**, 383-392.
(d) Ridd, J. H. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 11. (e) Nonoyama, N.; Mori, T.; Suzuki, H. *Zh. Org. Khim.* **1998**, *34*, 1591.
- 6) Suzuki, H.; Murashima, T.; Kozai, I.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1591-1597.
- 7) Suzuki, H.; Murashima, T.; Shimizu, K.; Tsukamoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1049-1050.
- 8) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2385-2389.
- 9) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 291-293.
- 10) (a) Bauer, A. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 2832-2843. (b) Suzuki, H.; Hisatome, K.; Nonoyama, N. *Synthesis*, **1999**, 1291-1293.
- 11) Jackson, T.G.; Norris, J.E.; Legendre, R.C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3638-3639.
- 12) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 677-683.
- 13) Ebersson, L.; Hartshorn, M.P.; Radner, F. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 937-950.
- 14) Suzuki, H.; Murashima, T.; Shimizu, K.; Tsukamoto, K. *Chem. Ind. (London)* **1991**, 547-548.
- 15) Suzuki, H.; Mori, T.; Maeda, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1335-1337.
- 16) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 479-484.
- 17) Suzuki, H.; Mori, T.; Maeda, K. *Synthesis* **1994**, 841-844.
- 18) Suzuki, H.; Yonezawa, S.; Mori, T.; Maeda, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1367-1369.
- 19) Suzuki, H.; Yonezawa, S.; Mori, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1535-1544.
- 20) Suzuki, H.; Tomaru, J.; Murashima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2413-2416.
- 21) Suzuki, H.; Nonoyama, N.; Tomaru, J.; Mori, T. *Zh. Org. Khim.*, **1996**, *32*, 265-268.
- 22) Suzuki, H.; Tatsumi, A.; Suzuki, H.; Maeda, K. *Synthesis* **1995**, 1353-1354.
- 23) Suzuki, H.; Ishibashi, T.; Murashima, T.; Tsukamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6591-6594.
- 24) Suzuki, H.; Tatsumi, A.; Ishibashi, T.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 339-343.
- 25) Hartshorn, S.R.; Moodie, R.B.; Shofield, K. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 2454-2461.
- 26) Suzuki, H.; Takeuchi, T.; Mori, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5944-5947.
- 27) Strazzolini, P.; Verardo, G.; Gorassini, F.; Giumanini, A.G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1155-1161.
- 28) Suzuki, H.; Murashima, T.; Tatsumi, A.; Kozai, I. *Chem. Lett.* **1993**, 1421-1424.
- 29) Suzuki, H.; Murashima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 903-908.
- 30) Barker, S.D.; Norris, R.K.; Randles, D. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1875-1878.
- 31) Suzuki, H.; Kozai, I.; Murashima, T. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 156-157.
- 32) Bakke, J.M.; Hegbom, I.; Vreeide, E.; Aaby, K. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 1001-1006.
- 33) Bakke, J.M.; Ranes, E. *Synthesis* **1997**, 281-283.
- 34) Suzuki, H.; Iwaya, M.; Mori, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5647-5650.
- 35) Suzuki, H.; Nonoyama, N. *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 244-245.
- 36) Suzuki, H.; Suzuki, H.; to be published.
- 37) Suzuki, H.; Nonoyama, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1783.
- 38) Suzuki, H.; Nonoyama, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2965-2971.
- 39) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6498-6502.
- 40) Suzuki, H.; Takeuchi, T.; Mori, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3111-3115.
- 41) Suzuki, H.; Mori, T. *Chem. Lett.*, **1996**, 647-648.
- 42) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1265-1273.
- 43) Suzuki, H.; Murashima, T.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1443-1444.
- 44) Suzuki, H.; Mori, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 41-44.
- 45) 総説としては次のものが詳しい。Suzuki, H. *Synthesis* **1977**, 217-238.
- 46) Nonoyama, N.; Iwaya, M.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 229-233.
- 47) 総説としては次のものが詳しい。Tokiwa, H.; Ohnishi, Y. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **1986**, *17*, 23-60;
World Health Statistics Annual, WHO, Geneva, 1995.
- 48) Enya, T.; Suzuki, H.; Watanabe, T.; Hirayama, T.; Hisamatsu, Y. *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31*, 2772-2776.
- 49) Kawanishi, M.; Enya, T.; Suzuki, H.; Takebe, H.; Matsui, S.; Yagi, T. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1460-1467.
- 50) Enya, T.; Suzuki, H.; Hisamatsu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2221-2228.

執筆者紹介 鈴木 仁美 (すずき ひとみ) 関西学院大学理学部化学科教授。理学博士 (京都大学); Ph. D. (ロンドン大学)

[ご経歴] 昭和33年京都大学理学部卒。昭和38年京都大学大学院理学研究科博士課程修了。昭和42年ロンドン大学大学院博士課程修了。京都大学化学研究所助手, 同理学部助手, 広島大学理学部助教授, 愛媛大学理学部教授, 京都大学理学部教授を経て, 平成11年より現職。第7回 Ramsay Memorial Fellow, 平成10年日本化学会賞を受賞。
[ご専門] 芳香族化合物の合成・反応および反応機構の研究, 重ヘテロ元素の有機化学。