

## 炭素ラジカル生成触媒の発見と合成反応への利用

関西大学 工学部・KU-HRC  
教授 石井 康敬  
助手 坂口 聡

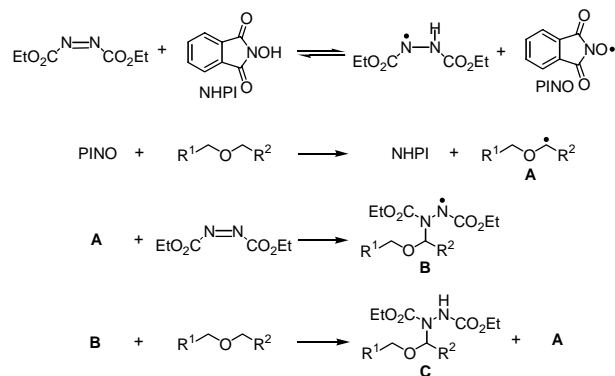
## 1. はじめに

アルキルラジカルに代表される炭素ラジカルは反応性に富んだ化学種であり、炭素ラジカルを生成させる種々の方法が近年活発に研究され、広く有機合成反応に利用されている。典型的なアルキルラジカルの生成法として、臭化およびヨウ化アルキルをAIBNのようなラジカル開始剤の存在下 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ や $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ と反応させる方法、Bartonエステルやアシルペルオキシドの熱分解、金属イオンによる一電子酸化による方法などがある。<sup>1)</sup> しかし、これらの方法のいずれもが量論的な反応であり大量の合成反応に利用することは難しく実験室的な規模での使用に限られる。工業的なアルキルラジカルの生成を経る反応として、アルカンをラジカル開始剤や光照射下で反応させる方法がある。この方法はアルカンの自動酸化反応に利用されているが、高温で行う力ずくの反応となっており、このような条件のもとでは、アルカンの炭素-水素結合の切断のみならずそれらの結合エネルギーより低い炭素-炭素結合の切断も同時に生起するため、反応の選択性が低く反応効率も満足が行くものになっていない。<sup>2)</sup> これまでアルカンの炭素-水素結合を穏和な条件でホモリティックに切断し、炭素ラジカルを選択的に生成させる一般性のあるよい方法がなかった。この目的を実現するためには、穏和な条件のもとで働く新規な炭素ラジカル生成法の開発が必要となり、これが可能となれば有機合成上極めて価値のある合成手段を提供することになる。

最近、我々はN-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) から生成するフタルイミドN-オキシル (PINO) ラジカルが穏和な条件のもとでアルカンを含む種々の炭化水素類、アルコール、エーテル、アセタール、アルデヒドなどの化合物の炭素-水素結合から水素原子を引抜き、相当する炭素ラジカルを極めて高い選択性で与え、しかも触媒的に行えることを見出した。<sup>3)</sup> NHPIは「炭素ラジカル生成触媒」(*Carbon Radical Producing Catalyst*) (CRPCと略記)と呼ぶことができ、CRPCによる触媒反応はこれまで一般化されておらず、新しい概念の触媒反応となった。CRPCを利用することによって、アルカンからケトンやカルボン酸などの含酸素化合物、ニトロアルカン、アルキルスルホン酸、オキシアルキル化物等など、従来困難であったアルカンの官能基化が穏和な条件のもと極めて容易に高い選択性で達成されるようになった。例えば、これまで硝酸酸化を経て製造されてきたアジピン酸のようなジカルボン酸類をシクロヘキサンの酸素酸化によって一段で収率よく合成できるようになった。硝酸酸化法では生成が避けられない亜酸化窒素 ( $\text{N}_2\text{O}$ ) は炭酸ガスの300倍以上の高い地球温暖化効果をもつ化合物であり、 $\text{N}_2\text{O}$ の副生なしにアジピン酸が製造できるようになったことは、グリーンケミストリーの観点からも大変重要である。CRPCを用いる反応はアルカンからのアルキルラジカルの革新的な生成法であり、化学工業界に大きなインパクトを与え、CRPC法を用いる反応の一部は既に工業化されている。

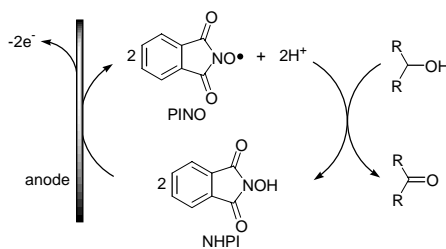
## 2. 触媒的炭素ラジカル生成法の創出

NHPIが触媒的に用いられた最初の報告例は、1977年のGrochowskiらのグループによる、エーテルのアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) への付加反応である。<sup>4)</sup> 反応の詳細な説明やPINOの生成を実験的に確認していないが、この反応がラジカル禁止剤の存在により進行しないことからScheme 1に示すような反応過程が示されている。NHPIのヒドロキシイミド基の水素がDEADに付加し、フタルイミド-*N*-オキシル (PINO) と付加ラジカルとの平衡が成立する。ここで生成したPINOがエーテル酸素の $\alpha$ -炭素上の水素原子を引き抜きラジカル種Aを与え、その後DEADに付加して付加ラジカルBが生成する。Bはエーテルから水素を引抜き付加体Cが得られるというものである。



Scheme 1.

一方、1983年にMasuiらのグループは、NHPIが2級アルコールのケトン体への電解酸化のメディエーターとして働くことを報告した。<sup>5)</sup> この反応では陽極で生成したPINOが、アルコールの $\alpha$ -炭素上の水素を引き抜くことで、ケトンへの酸化を促進するものと考えられている (Scheme 2)。

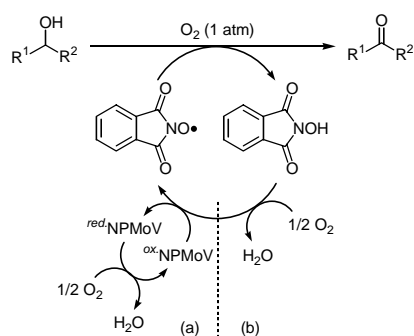


Scheme 2.

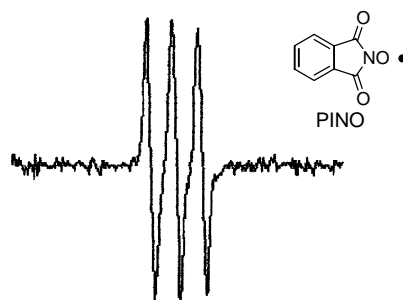
我々は、平均組成がほぼ $(\text{NH}_4)_5\text{H}_6\text{PV}_8\text{Mo}_4\text{O}_{40}$ で示せるモリブドバナドリル酸塩 (NPMoV) を用いるアルコールの酸素酸化反応を研究する過程において、NPMoV触媒単独では反応しないがNHPIを組み合わせることで反応が促進されるものと考え検討を行った (Scheme 3)。

期待通り反応が進行することが明らかになったが (path a), 驚くべきことにNPMoV非存在下NHPI触媒単独でアルコールの酸素酸化反応が進行することを発見した (path b)。これは, 分子状酸素 (三重項ラジカル分子) とNHPIが反応してPINOを生成し, PINOがアルコールから水素原子を引抜きケトンを与えたものと考えられた。NHPIからPINOの生成を確認するため, NHPIをベンゾニトリル中で分子状酸素に曝しESRを測定したところ, Fig. 1に示すようにPINOに基づく三重線が観察された。

PINOは穏和な条件のもと有機基質の炭素 - 水素結合から水素原子を選択的に引抜き炭素ラジカルを生成し, 自身はNHPIにもどるCRPCとして働くことがわかった。炭素ラジカルは反応性に富んだ化学種であるため, 酸素を始めとする種々の分子で捕捉することにより様々な官能基を導入することができる。以下に述べるNHPIを用いる様々な触媒反応はこれまでの有機合成手法になかった新しい概念を含むものであり, 合成反応に新しい道を切り開いたものとして注目されている。



Scheme 3.



$$g = 2.0073, A_N = 4.23 \text{ G}$$

Figure 1. ESR spectrum of PINO

### 3. アルカンの酸素酸化反応

6,6-ナイロンの原料となるアジピン酸は、シクロヘキサンの自動酸化を経て、現在世界で年間二百数十万トン製造されている。まず、シクロヘキサンをCo塩の存在下、空気酸化により一旦シクロヘキサノン/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アジピン酸を製造する二段階プロセスが広く採用されている。<sup>6a)</sup> この方法は1940年に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。特に一段目の反応はシクロヘキサンのC-H結合(結合解離エネルギー99.5 kcal mol<sup>-1</sup>)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る。副反応を抑制するためシクロヘキサンの転化率を3-5%程度に抑える必要があり、反応効率の面で満足できるものでない。二段目の硝酸酸化では地球温暖化物質となる大量のN<sub>2</sub>Oを副生し、硝酸酸化によらないアジピン酸製造法の開発は化学工業界にとって焦眉の課題となっている。一方、過酸化水素を酸化剤としたシクロヘキサンからアジピン酸への酸化反応が報告されており、グリーンルートとして注目されている。<sup>6b)</sup>

我々は、NHPIと極少量のMn錯体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をアジピン酸へ一段で酸化できることを見出した(Eq. 1)。<sup>7)</sup> NHPI単独ではほとんど酸化は進行しないが、Mn錯体を少量(0.5 mol%)に加え反応を行うと、70%前後の転化率と高い選択性でアジピン酸を得ることに成功した。また最近、無溶媒条件下でのシクロヘキサンの酸化反応にも成功している。<sup>8)</sup> NHPI触媒はシクロヘキサンのような非極性溶媒には難溶であるため、シクロヘキサンの無溶媒空気酸化を効率よく促進することはできないが、脂溶性NHPI誘導体を調製し触媒として用いることで、極めて高い触媒効率でシクロヘキサンの無溶媒空気酸化が進行することが明らかになった(Fig. 2)。

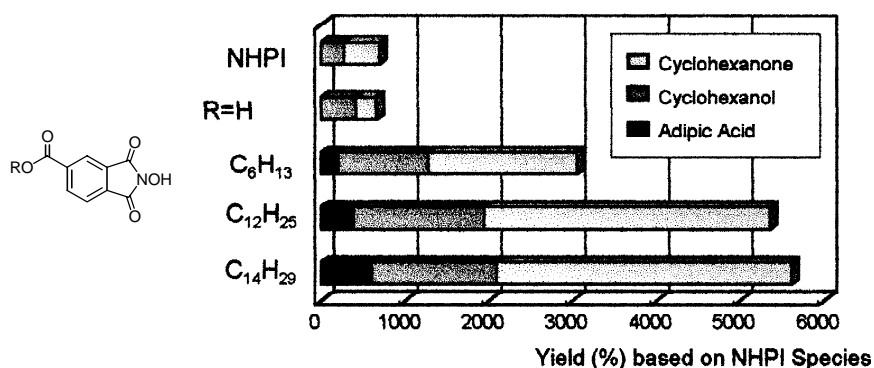
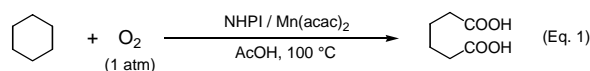
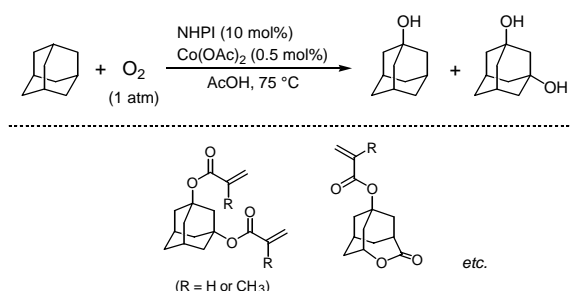


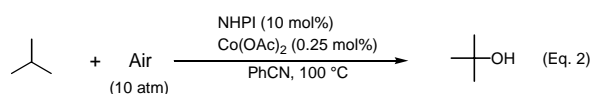
Figure 2. Oxidation of Cyclohexane Catalyzed by NHPI Derivatives without Solvent

アダマンタンは特異な構造を有しており、これを官能基化した化合物は高機能性材料の原料として大変有用である。これまで、アダマンタンの酸素酸化反応が多くの研究者によって試みられているが、反応の収率や選択性の点で実用レベルに達していない。アダマンタンをNHPI/Co触媒系存在下、酸素雰囲気のもと酢酸中75℃で酸化すると85%前後の収率でアダマンタノール類と少量のアダマンタノンが得られた (Scheme 4)。<sup>9)</sup> 反応条件を選ぶことによりモノオールとジオールを高選択的に得ることができる。本方法により合成されたジオールやトリオールから誘導されるアクリル酸やメタクリル酸エステル類は有用なフォトレジストの原料として製造されている。



Scheme 4.

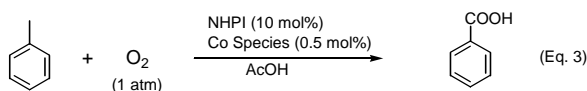
*tert*-ブチルアルコールは、溶媒としての用途他にガソリンのオクタン価を上げるための添加剤としての用途もあるが、高純度のものが要求され工業的にはイソブテンの水和により製造されている。イソブテンの酸化による*tert*-ブチルアルコールの直接的な合成はより合理的な方法と考えられる。従来のイソブテンの自動酸化プロセスは、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドを合成する目的で行われており、空気加圧下 (10 atm)、200℃前後で酸化を行い、8%程度の転化率で、大略*tert*-ブチルヒドロペルオキシド (75%)、*tert*-ブチルアルコール (21%)、およびアセトン (2%) を得ている。<sup>10)</sup> イソブテンをNHPI/Co触媒系を用い空気加圧下ベンズニトリル中で酸化すると、80%の収率で*tert*-ブチルアルコールが得られた (Eq. 2)。<sup>11)</sup>



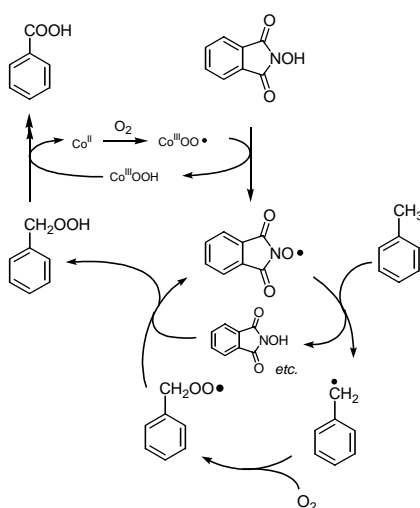
#### 4. アルキルベンゼン類の酸化反応

トルエン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工業的に重要な反応である。トルエンの酸化はCo塩触媒存在下、空気加圧のもと130-160℃で行われている。転化率は約50%で安息香酸を80%前後の選択率で得ている。<sup>12)</sup> 我々は、NHPIと微量のCo(OAc)<sub>2</sub>よりなる触媒系を用いることにより、トルエンを常温・常圧の酸素のもと良好な収率 (81%) で安息香酸と少量のベンズアルデヒドに変換することに成功した (Eq. 3)。<sup>13)</sup> 本条件のもとで、Co(II)の代わりにCo(III)を用いると全く反応

が生起せず，反応がCo(II)塩と酸素から生成するCo(III) - 酸素錯体によって開始されることがわかった (Scheme 5)。Co(III)を用いた場合，反応の開始に必要なCo(III) - 酸素錯体が生成しないため，室温で反応が起こらない。温度を上げていくとCo(III)は基質により徐々にCo(II)に還元され，これが酸素と反応してCo(III) - 酸素錯体を形成し反応が生起するようになる。したがって，Co(III)を用いた場合誘導期間が観測される。トルエンのような炭化水素を分子状酸素により常温・常圧で触媒的に酸化できたことは，酸化化学において大変大きな意味をもつことになる。



Co Species	Temp (°C)	Conv. (%)	Select. (%)
Co(OAc) <sub>2</sub>	25	84	96
Co(acac) <sub>2</sub>	25	74	96
Co(acac) <sub>3</sub>	25	no reaction	
Co(acac) <sub>3</sub>	100	92	99

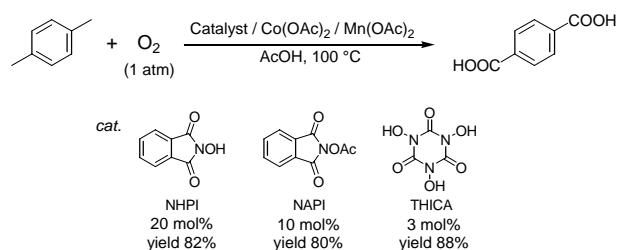


Scheme 5.

テレフタル酸はPET樹脂の原料として大量に製造されており，今後ますますその需要が高まるものと予想されている。現在，テレフタル酸の製造は，高温・高圧条件下，Co/Mn/Brを触媒とする*p*-キシレンの自動酸化により行われている。この方法はAmoco社により開発されたが，臭素の気相への散逸や反応器を腐食するなどの問題点があり，ハロゲンフリーな触媒系の開発が望まれている。

我々は，NHPI触媒を用いることにより*p*-キシレンからテレフタル酸へのハロゲンフリーな実用的酸素酸化法を開発した (Scheme 6)。さらにNHPIをアセトキシ化した*N*-アセトキシフタルイミド (NAPI)もNHPIと同様に高い触媒活性を示し，NAPIを触媒に用いること

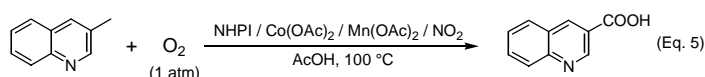
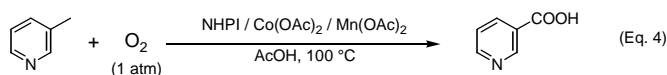
によって、NHPI触媒を用いる場合の1/2の触媒量でテレフタル酸が同程度生成することを見出した。<sup>14)</sup> また、最近トリヒドロキシミノシアヌル酸 (THICA) が極めて高い触媒活性を示すことを明らかにした。NHPI触媒による*p*-キシレンの酸化では、テレフタル酸を一段で80%以上の収率で得るためには触媒量が基質に対し20 mol%必要であったが、THICA触媒を用いた場合、3 mol%の触媒量でほぼ同等の結果が得られた。



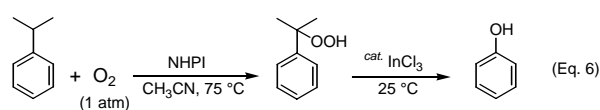
**Scheme 6.**

アルキル複素環化合物の側鎖を酸化して得られるカルボン酸類は、医薬品の合成中間体として幅広く使用されている。例えば、ピコリンの酸化により得られるニコチン酸は、ビタミンの合成原料として非常に重要である。現在ニコチン酸は、5-エチル-2-メチルピリジンを高温・高圧下、硝酸酸化して製造されているが、大量のNO<sub>x</sub>の生成が問題となる。これまで、Co/Mn/Br触媒系を用いたピコリンの自動酸化法が報告されているが、反応条件が厳しく選択性も高くない。<sup>15)</sup>

触媒量のNHPI存在下、極微量のCo(OAc)<sub>2</sub>およびMn(OAc)<sub>2</sub>を共存させ、常圧酸素のもと酢酸中でβ-ピコリンの酸化を行ったところ、ニコチン酸が高収率(77%)で得られることがわかった (Eq. 4)。<sup>16a)</sup> NHPI/Co/Mn触媒を用いる本反応は、NO<sub>x</sub>を生成しないクリーンな反応プロセスであり、工業的にも有用な反応になるものと思われる。一方、3-メチルキノリンを酸化して得られる3-キノリンカルボン酸類は天然に広く存在し、その薬理活性について多くの研究例があるが、これまでKMnO<sub>4</sub>やCrO<sub>3</sub>のような重金属塩を酸化剤に用いられてきた。我々は、NHPI/Co/Mn触媒系に少量のNO<sub>2</sub>を共存させることで、3-メチルキノリンの酸素酸化反応が極めて良好に進行し、キノリンカルボン酸がよい収率(75%)で得られることを見出した (Eq. 5)。<sup>16b)</sup> さらに、遷移金属塩がなくてもNHPI/NO<sub>2</sub>系により、キノリン類の酸素酸化が行えることが明らかになった。従来、分子状酸素を酸化剤とするキノリン類の酸化反応の成功例はなく、本反応が最初の例となる。



フェノールの工業的な製造は、クメンを弱アルカリ性条件下、90-120 °Cでの空気加圧（5-7気圧）のもとで自動酸化し、クメンヒドロペルオキシドへと変換した後（収率20-30%）、反応液から未反応のクメンを除いて濃縮し、それを希硫酸で処理することにより、フェノールとアセトンに変換する二段法が採用されている。この方法は、1940年代に確立されて以来、今でも工業的な製法として利用されている。しかしながら、一段目の反応効率が低いというため、クメンからクメンヒドロペルオキシドの生成効率を上げることができれば、より有用な反応になるものと期待される。NHPI触媒を用い、ラジカル開始剤としてAIBNを共存させ、遷移金属塩非存在下でクメンをアセトニトリル中で酸化した後、反応液に少量の塩化インジウムを加え反応させることで、フェノールが77%の収率で得られることが明らかになった（Eq. 6）。<sup>17)</sup>

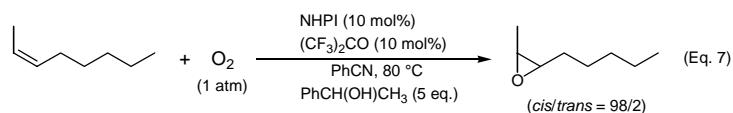


## 5. アルケンおよびアルキンの酸素酸化反応

### 5.1 過酸化水素の製造とアルケンのエポキシ化

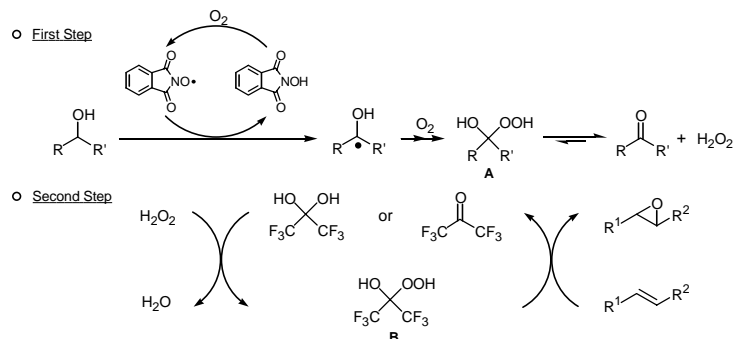
分子状酸素を酸化剤とするアルケン、特にプロピレンのエポキシ化は工業的に大規模に行われており、その主要な方法の一つにHalconプロセスがある。この方法は、エチルベンゼンの自動酸化によりエチルベンゼンヒドロペルオキシドを生成した後、これを酸化剤に用いてMo触媒系によってエポキシ化する二段階プロセスよりなっている。<sup>18)</sup>

以前、我々は第2級アルコールのNHPI触媒による酸素酸化によって過酸化水素とケトンが得られることを見出している。<sup>19)</sup> この反応で生成する過酸化水素をアルケンのエポキシ化に利用した。1-フェニルエタノールと*cis*-2-オクテンを常圧酸素雰囲気のもと触媒量のNHPIとヘキサフルオロアセトン（HFA）の存在下で反応を行うと、生成した過酸化水素がHFAに付加してヒドロペルオキシドが得られ、これが真の酸化剤となり*cis*-エポキシドを86%の収率で与えた（Eq. 7）。<sup>20)</sup> 一般にアルデヒドを用いた分子状酸素による*cis*-オレフィンのエポキシ化反応においては、ラジカル的に反応が進行するため*cis*-および*trans*-エポキシドの混合物を与えるため、<sup>21)</sup> 酸素による*cis*-オレフィンの立体特異的なエポキシ化は通常困難な反応である。



本エポキシ化反応は（i）ラジカル反応であるNHPI触媒によるアルコールと酸素からのα-ヒドロキシヒドロペルオキシド（A）を経る過酸化水素の生成、（ii）過酸化水素とHFAから誘導されるα-ヒドロキシヒドロペルオキシド（B）によるアルケンのエポキシ化反応を含む（Scheme 7）。NHPI触媒による第2級アルコールの酸化は過酸化水素の優れた合成法にもなる。<sup>22)</sup>

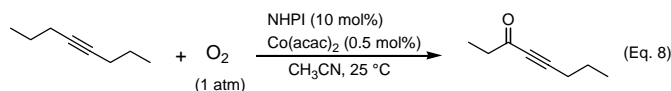




Scheme 7.

## 5.2 アルキンのプロパルギル位への酸素導入反応

アルキンのプロパルギル位のC-H結合解離エネルギーは、およそ85 kcal mol<sup>-1</sup>であることが知られており、アルケンのアリル位のそれ(約87 kcal mol<sup>-1</sup>)とほぼ等しい。<sup>23)</sup> そこで、NHPI触媒を用いアルキンを酸素酸化するとプロパルギル位が選択的に酸素化され、相当する $\alpha$ -アルキニルケトンが得られることが期待される。4-オクチンをNHPI(10 mol%)と微量のCo錯体の存在下、酸素雰囲気のもとアセトニトリル中で反応させたところ、反応は室温で起こり4-オクチン-3-オンが75%の収率で生成することが明らかとなった(Eq. 8)。<sup>24)</sup>  $\alpha$ -アルキニルケトンは、通常、金属アセチドとアシル化剤のカップリング反応により合成されるが、プロパルギル位への酸素導入反応は、SeO<sub>2</sub>触媒存在下、*tert*-BuOOHによる酸化反応などが知られている程度であり、<sup>25)</sup> 本反応は分子状酸素による酸素導入の初めての成功例である。

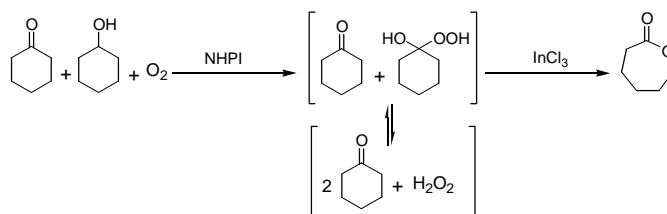


## 6. K/A-オイルの酸素酸化反応

K/A オイル(シクロヘキサノンとシクロヘキサノールの混合物)は、石油化学工業において重要な中間体であり、アジピン酸などの合成原料として利用されている。Baeyer-Villiger酸化は、シクロアルカノンラクトンへと変換する反応であるが、分子状酸素を酸化剤とする触媒的なBaeyer-Villiger酸化反応はこれまで報告例がない。 $\epsilon$ -カプロラク톤は、シクロヘキサノンの過酢酸によるBaeyer-Villiger酸化で製造されている。もし過酢酸を用いず酸素により触媒的にK/AオイルをBaeyer-Villiger酸化し、 $\epsilon$ -カプロラク톤を合成できれば、危険な過酢酸を必要としない極めて有用な反応になるものと思われる。

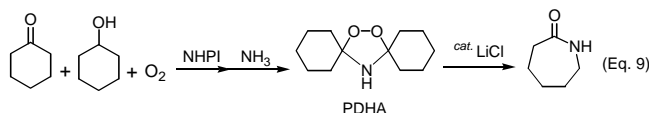
我々は、NHPI触媒を用いた第2級アルコールの酸素酸化において、 $\alpha$ -ヒドロキシヒド

ロベルオキシドを経由して、ケトンと過酸化水素が生成することを明らかにしている。<sup>19)</sup> そこで、第2級アルコールを含む K/A-オイルの酸素酸化反応を利用することで、*in situ*で過酸化水素を生成させ、これを酸化剤とするBaeyer-Villiger酸化を達成した。本反応は、K/A オイル中のシクロヘキサノールを酸素酸化し、過酸化水素とシクロヘキサノンに変換し、InCl<sub>3</sub>によるシクロヘキサノンの過酸化水素によるBaeyer-Villiger酸化を経てε-カプロラク톤を得るものである (Scheme 8)。<sup>26)</sup> InCl<sub>3</sub>は水に安定なLewis酸であり反応後回収し再利用できる。



Scheme 8.

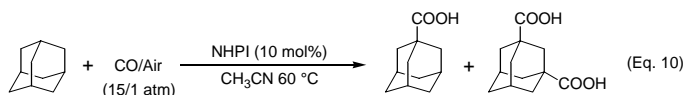
さらに、触媒量のNHPI存在下、K/Aオイルを酢酸エチル中で酸素酸化し、続いてアンモニアガスで処理することにより、ペルオキシジシクロヘキシルアミン (PDHA) が良好な選択率で得られることが明らかになった (Eq. 9)。PDHAは、容易に収率よくε-カプロラクタムへ変換できることが知られており、本反応は分子状酸素を用いたε-カプロラクタム前駆体の新規合成法となり、硫酸を生成しない方法として興味もたれる。



## 7. NHPI触媒を用いるアルカンの官能基化

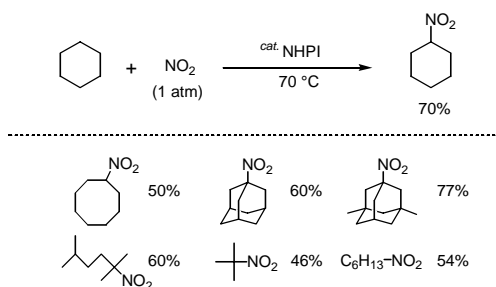
### 7.1 アダマンタンへのCO導入反応

NHPIを触媒とするCO/O<sub>2</sub>系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た。アダマンタンをNHPI (10 mol%) の存在下、CO/air (15/1 atm) のもと60 °Cで反応させると、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 (Eq. 10)。<sup>27)</sup> 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一つであるため、アルカンの触媒的なラジカルカルボニル化の例は少なく、過硫酸塩を用いたり照射下での反応が報告されているに過ぎない。<sup>28)</sup>



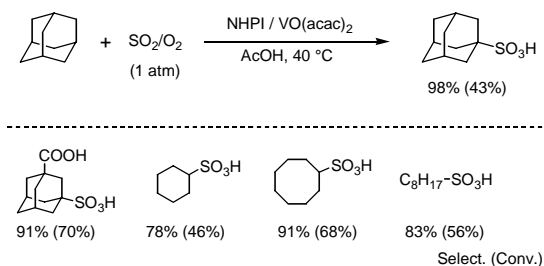
## 7.2 アルカンの触媒的ニトロ化とスルホン化反応

芳香族化合物のニトロ化反応とスルホン化反応は確立された反応であるが、アルカンのニトロ化やスルホン化の一般性のあるよい方法はまだ開発されていない。アルカンのニトロ化は工業的にも重要な反応であり、硝酸あるいは $\text{NO}_2$ をニトロ化剤として250~400℃といった高温のもとで行われている。このような高温では炭素-炭素結合の開裂も併発しニトロ化反応の選択性は非常に悪い。例えば、シクロヘキサンの $\text{NO}_2$ によるニトロ化が240℃で行われているが、ニトロシクロヘキサンの収率は高々16%程度である。<sup>29)</sup> 触媒量のNHPI存在下、シクロヘキサンと $\text{NO}_2$ との反応を空気雰囲気のもとで行ったところ、反応は70℃でスムーズに進行し、ニトロシクロヘキサンが $\text{NO}_2$ 基準で70%程度の収率で得られることを見出した (Scheme 9)。また、反応後触媒は、単にろ過によりほぼ定量的に回収できることがわかった。<sup>30)</sup>  $\text{NO}_2$ の代わりに硝酸をニトロ化剤としたニトロ化反応にも成功している。<sup>31)</sup>



Scheme 9.

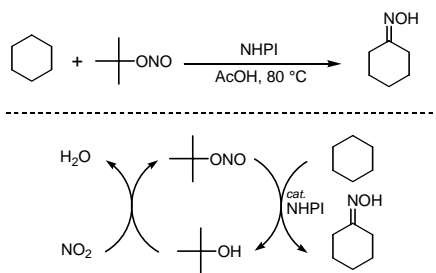
アルカンのスルホン化の研究はほとんど展開されていない。アルカンに $\text{SO}_2/\text{O}_2$ を用い光照射で行われている例があるが、その効率は低くその後も研究は進展していない。アダマンタンはNHPI触媒を用いることにより $\text{SO}_2/\text{O}_2$ 雰囲気のもと極少量の $\text{VO}(\text{acac})_2$ を共存させて反応を行うとスルホン化が生じ、アダマンタンスルホン酸が良好な収率で得られることを見出した (Scheme 10)。さらに、本反応は $\text{VO}(\text{acac})_2$ のみでも触媒されることがわかった。プロパンのような低級アルカンも本方法を用いることにより室温条件のもと効率よくスルホン化できることが明らかになった。<sup>32)</sup>



Scheme 10.

### 7.3 アルカンのオキシム化反応

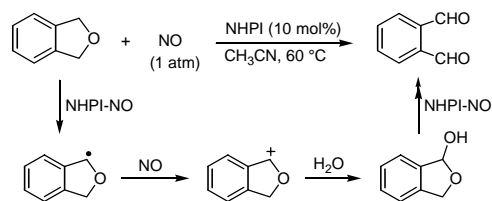
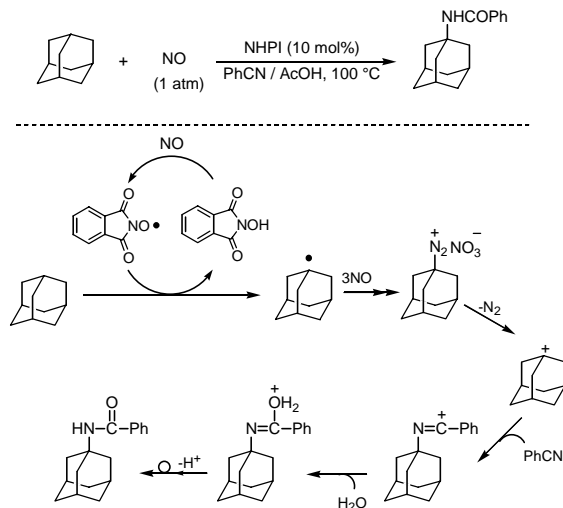
シクロヘキサノンオキシムは6-ナイロンの原料として重要であり、シクロヘキサンをシクロヘキサノンへと酸化した後、ヒドロキシルアミン塩と反応させることで製造されているが、この方法では大量の硫酸の副生が問題となっている。NHPIを触媒に用い、シクロヘキサンと亜硝酸 $tert$ -ブチルの反応をアルゴン雰囲気のもと酢酸中80℃で行うと、シクロヘキサノンオキシムが生成することを見出した (Scheme 11)。本反応は硫酸の副生を伴わない新規なオキシム合成法であり、シクロヘキサンを一段でオキシム化できることから、画期的な合成法となることが期待されている。しかも、亜硝酸 $tert$ -ブチルはアルコールと $\text{NO}_2$ から容易に合成でき、 $tert$ -ブチルアルコールは循環再使用が可能であることから、極めて原子効率の高い反応となっている。



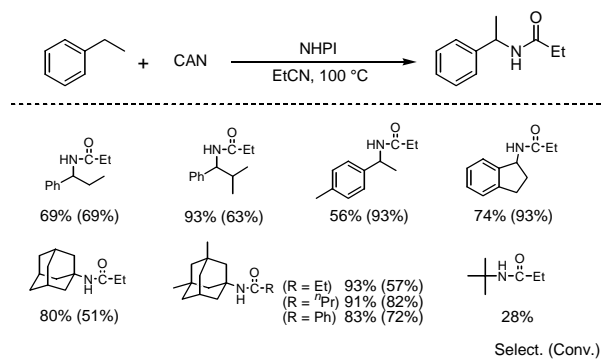
Scheme 11.

### 7.4 NHPIを触媒とするアルカンからアルキルカチオンの生成

一酸化窒素 ( $\text{NO}$ ) はラジカルとして存在する2原子分子であり、分子状酸素と同じようにNHPIから水素原子を引き抜きPINOを生成させることができれば、 $\text{NO}$ の新しい合成反応への応用が可能となる。そこで、NHPI触媒存在下、 $\text{NO}$ 雰囲気のもとアダマンタンを少量の酢酸を含むベンゾニトリル中で反応を試みたところ、 $N$ -1-アダマンチルベンズアミドが65%の収率で得られた (Scheme 12)。<sup>33a)</sup> さらに、フタランと $\text{NO}$ の反応をアセトニトリル中で試みたところ、フタルアルデヒドが生成することを見出した (Scheme 13)。<sup>33b)</sup> フタルアルデヒドは一般に、 $o$ -キシレンをテトラブロモ化した後、加水分解することにより合成されており、<sup>34)</sup> フタランから直接フタルアルデヒドが合成された例は知られていない。本反応は、中間体に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。

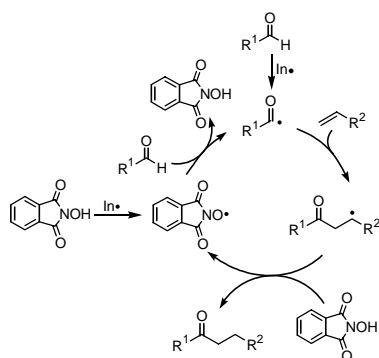
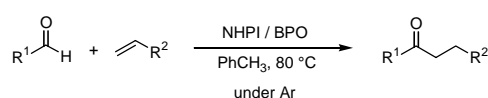


NHPI触媒を用いて発生させたアルキルラジカルを硝酸セリウムアンモニウム (CAN) で一電子酸化し、アルキルカチオンを生成できることを見出した (Scheme 14)。本反応は、NHPIとCANの反応によりPINOが生成して進行することが明らかになっている。これにより、これまで困難であったベンジル位でのRitter型反応が可能となった。<sup>35)</sup>



## 7.5 極性変換触媒としての利用

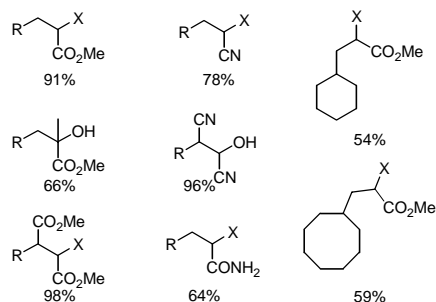
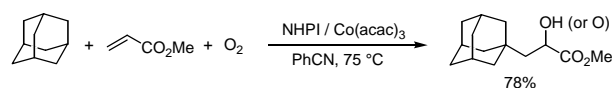
アルゴン雰囲気のもと、触媒量のNHPI存在下、開始剤としてBPOを用い、トルエン中アルデヒドとアルケンの反応を行ったところ、対応するケトンが好収率で得られた。本反応は、ラジカル的に進行し、Scheme 15に示すようにNHPIが極性変換触媒として働いている。<sup>36)</sup> アシルラジカルがアルケンへの付加によって生成する付加ラジカルは求核的な性質があり、アルデヒドよりNHPIからより容易に水素原子を引抜くため連鎖がスムーズに進行するようになる。



Scheme 15.

## 8. 触媒的な炭素ラジカルの生成を基軸とするC-C結合形成反応

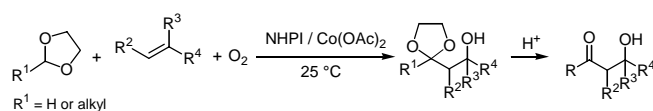
ラジカルカップリング反応は、有機合成上有用なC-C結合形成法の一つである。先に示したようにNHPI/O<sub>2</sub>系を用いることによりアルカンからアルキルラジカルを発生させることができる。そこで、生成したラジカルをオレフィンで捕捉することを目的に、NHPI/O<sub>2</sub>系を用いて、アルカンと $\alpha, \beta$ -不飽和エステルとの反応を検討した。NHPI/Co(acac)<sub>3</sub>触媒存在下、空気雰囲気のもとアダマンタンとアクリル酸メチルの反応を行ったところ、生成したアダマンチルラジカルがアクリル酸メチルの二重結合に付加した後、分子状酸素が導入された三成分カップリング生成物が良好な収率で得られることがわかった (Scheme 16)。<sup>37)</sup> 本反応はアルケンのオキシアルキル化とも言うべき反応であり、C-C結合形成と同時に酸素が導入される新しいタイプのラジカルカップリング反応である。



R : 3,5-dimethyladamantyl, X : =O or -OH

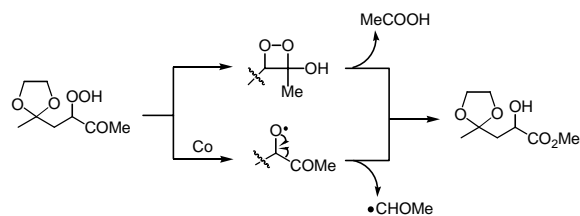
**Scheme 16.**

NHPI/O<sub>2</sub>系を用いて1,3-ジオキソランとアクリル酸メチルの反応を行ったところ、室温で良好に反応が進行し、対応するβ-ヒドロキシアセタールが得られる (Scheme 17)。カップリング生成物のアセタール部位は、酸により容易に対応するケトンへと変換できる。本反応はアルケンへのアシルラジカル等価体の付加反応であり、アルケンのオキシアシル化反応として有用である。<sup>38)</sup>



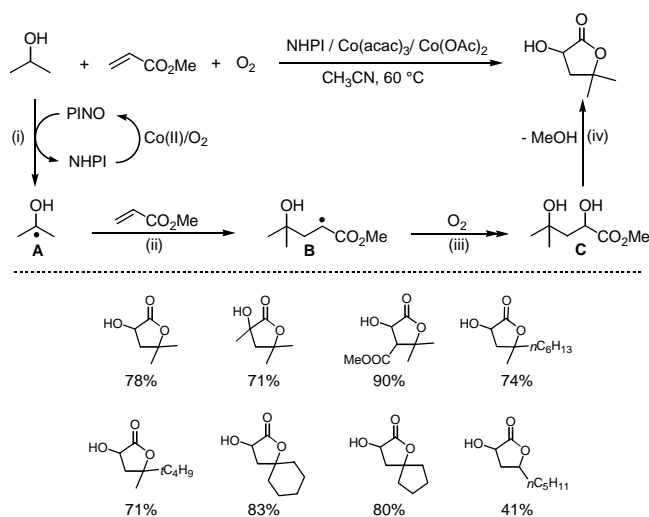
R<sup>1</sup> = H or alkyl

R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%)
H	Me	CO <sub>2</sub> Me	84
CO <sub>2</sub> Et	H	CO <sub>2</sub> Et	77
H	H	CN	77
H	Me	CO <sub>2</sub> Me	60
H	H	CN	60



**Scheme 17.**

先に示したように、NHPI/O<sub>2</sub>系を用いることによりアルコールから $\alpha$ -ヒドロキシ炭素ラジカルを生成させることが可能である。そこで、生成した $\alpha$ -ヒドロキシ炭素ラジカルを、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルで捕捉する反応を試みたところ、これまで合成が困難であった $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -ラクトンが合成できることが明らかになった。例えば、触媒量のNHPIおよびCo塩存在下、イソプロパノールとアクリル酸メチルの反応を行うと、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ ,  $\gamma$ -ジメチル- $\gamma$ -ブチロラクトンが得られた (Scheme 18)。この反応は、(i) 酸素雰囲気のもとNHPI/Co(II)系によってアルコールから水素原子が引抜かれ $\alpha$ -ヒドロキシ炭素ラジカル (A) が生成し、(ii) Aがアクリル酸メチルに付加してBが得られ、(iii) その後酸素の導入によりジオールCを経て、(iv) 分子内環化してラクトンに変換されるものである。<sup>39)</sup>



Scheme 18.

## 9. おわりに

ここで述べた研究成果は、関西大学の共同研究者諸氏による努力の賜物であり、ここに深く感謝申し上げます。また、本研究の一部は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、ダイセル化学工業株式会社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。



## 参考文献

1. (a) D. P. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis" Ed by B. Trost, I. M. Fleming, Pergamon, 1991, Vol. 4, Chapters 4.1 and 4.2 (b) I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.*, **96**, 172 (1996). (c) P. Renaud, M. P. Sibi, "Radicals in Organic Synthesis" Wiley-VCH, 2001, Vol. 1, Basic principles, and Vol. 2, Applications.
2. (a) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, "Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds" Academic Press, 1981. (b) C. L. Hill, "Activation and Functionalization of Alkanes" Academic Press, 1989. (c) "The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation", Ed by D. H. R. Barton, A. E. Martell, D. T. Sawyer, Plenum Press, 1993.
3. (a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 393 (2001). (b) 石井康敬, 有合化, **59**, 1 (2000). (c) 石井康敬, 坂口 聡, 岩浜隆裕, 有合化, **57**, 24 (1999).
4. E. Grochowski, T. Boleslawska, J. Jurczak, *Synthesis*, **1977**, 718.
5. M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *Chem. Commun.*, **1983**, 479.
6. (a) D. D. Davis, "Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry" W. Gerhartz, Eds., 5th ed.; John Wiley and Sons: New York, 1985, Vol. A1, pp. 270-272. (b) K. Sato, M. Aoki, R. Noyori, *Science*, **281**, 1646 (1998).
7. (a) Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, **61**, 4520 (1996). (b) T. Iwahama, K. Shoujo, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Process Res. Dev.*, **2**, 255 (1998).
8. N. Sawatari, T. Yokota, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **66**, 7889 (2001).
9. Y. Ishii, S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4993 (1996).
10. D. E. Winiker, G. W. Hearne, *Ind. Eng. Chem.*, **53**, 655 (1961).
11. S. Sakaguchi, S. Kato, T. Iwahama, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 1237 (1998).
12. G. W. Parshall, S. D. Ittel "Homogeneous Catalysis" 2nd ed.; John Wiley and Sons: New York, 1992, pp. 255-261.
13. Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **62**, 6810 (1997).
14. Y. Tashiro, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **343**, 220 (2001).
15. (a) D. D. Davis, "Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry" W. Gerhartz, Eds., 5th ed.; John Wiley and Sons: New York, 1985, Vol. A27, p. 587. (b) S. Mukhopadhyay, S. B. Chandalia, *Org. Process Res. Dev.*, **3**, 455 (1999).
16. (a) A. Shibamoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Process Res. Dev.*, **4**, 505 (2000). (b) S. Sakaguchi, A. Shibamoto, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2002**, 180.
17. O. Fukuda, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 809 (2001).
18. 北畠道敏, 石岡領治, "有機過酸化物 - その化学と工業的利用", 化学工業社, 1972.
19. (a) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6923 (1995). (b) T. Iwahama, Y. Yoshino, T. Keitoku, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **65**, 6502 (2000).
20. T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **1999**, 727.
21. T. Mukaiyama, T. Takai, T. Yamada, O. Rhode, *Chem. Lett.*, **1990**, 1661.
22. T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Process Res. Dev.*, **4**, 94 (2000).
23. D. M. Golden, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **33**, 493 (1982).
24. S. Sakaguchi, T. Takase, T. Iwahama, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **1998**, 2037.
25. B. Chabaud, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **44**, 4202 (1979).
26. O. Fukuda, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3479 (2001).
27. S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **63**, 222 (1998).
28. (a) D. H. R. Barton, D. Doller, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 504 (1992). (b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.*, **28**, 154 (1995).
29. S. B. Markofsky, *ÖUllmann's Encyclopedia Industrial Organic Chemicals* Wiley-VCH: Weinheim, 1999; Vol. 6, p. 3487.
30. S. Sakaguchi, Y. Nishiwaki, T. Kitamura, Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 222 (2001).
31. S. Isozaki, Y. Nishiwaki, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2001**, 1352.
32. Y. Ishii, K. Matsunaka, S. Sakaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7390 (2000).

33. (a) S. Sakaguchi, M. Eikawa, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7075 (1997). (b) M. Eikawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **64**, 4676 (1999).
34. J. C. Bill, D. S. Tarbell, "*Organic Syntheses, Collect. Vol. IV*" Wiley, 1963, p. 807.
35. S. Sakaguchi, T. Hirabayashi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2002**, 516.
36. S. Tsujimoto, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2001**, 2352.
37. T. Hara, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **66**, 6425 (2001).
38. K. Hirano, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2000**, 2457.
39. T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2000**, 613.

**執筆者紹介**

石井 康敬 (いしい やすたか)

関西大学 工学部 教授

[ご略歴] 1967年 関西大学工学研究科修士課程修了, 工学博士。1967年 4月 関西大学工学部助手, 1977年10月 同学部専任講師, 1983年 4月 同学部助教授を経て, 1990年 4月より現職。

1987年 石油学会論文賞, 1999年 日本化学会学術賞, 同年 有機合成化学協会賞, 受賞。

[ご専門] 有機合成化学, 触媒化学

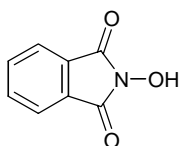
坂口 聡 (さかくち さとし)

関西大学 工学部 助手

[ご略歴] 1995年 3月 関西大学大学院工学研究科博士課程前期課程修了, 工学博士。1995年 4月より現職。

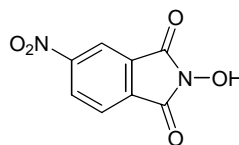
[ご専門] 有機合成化学

TCI関連製品



N-Hydroxyphthalimide  
[H0395]

500g 17,500円 25g 2,000円



N-Hydroxy-4-nitrophthalimide  
[H1036]

5g 9,500円