

「炭素ラジカル生成触媒の開発と合成反応への応用」

(関西大工) 石井 康敬

1 はじめに

有機合成反応において重要な化学種は炭素カチオン、炭素アニオンと炭素ラジカルであり、これらの化学種をいかにスマートな方法を駆使して創出するかが合成反応にとって重要となる。これまでに、これらの化学種を創るための膨大な研究と様々な反応剤の開発がなされている。しかし、アルカンからこれらの化学種を選択的に生成させる満足な方法はまだ開発されていない。アルカンから穏和な条件のもと、三種の化学種を触媒的に生成できるようになれば(Scheme 1)、ほとんどの有機合成がアルカンを出発原料として達成できるようになる。

最近我々は、これらの化学種のうち炭素ラジカルをアルカンから穏和な条件のもと触媒的に創出することに成功した。炭素ラジカルは反応性の高い有機合成上極めて有用な化学種である。アルキルラジカルの一般的な生成法として、ラジカル開始剤の存在下、ハロゲン化アルキルと Bu_3SnH や $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ との反応が広く利用されているが、実験室的な使用に限られる。工業的にはアルカンとラジカル開始剤との反応で、アルキルラジカルを生成させているが、反応条件が厳しく反応効率や選択性に問題があり、一般性のある方法にはなっていない。



Scheme 1

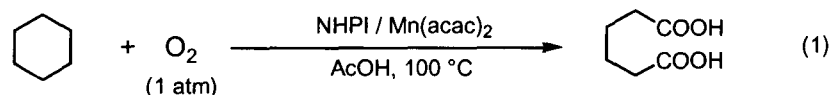
今回、*N*-ヒドロシキフタルイミド(NHPI)を用いることによって、アルキルラジカルの触媒的な生成に初めて成功し、従来の方法で難点となっていたほとんどの問題が一挙に解決できるようになった。さらに、この方法は、アルコール、アセタール、アルデヒドなどの含酸素化合物の炭素-水素結合からも水素原子を引き抜いて相当する炭素ラジカルを与えるし、ヒドロシランからはシリルラジカルを生成する。したがって、NHPIは炭化水素やアルコールなどの炭素-水素をホモリティックに切断して炭素ラジカルを生成させる「炭素ラジカル生成触媒」と考えることができる。NHPIのような働きをもつ化合物はこれまで知られていなかった。

炭素ラジカルはいろいろな分子と容易に反応するので、酸素雰囲気のもとでは酸素と付加してヒドロペルオキシドを生成し、アルコール、ケトン、カルボン酸などの含酸素化合物に変換される。そのほか、ラジカル的な性質を持つCO、NO、NO₂、SO₂などの分子とも容易に反応し、カルボン酸、ニトロ化合物、スルホン酸などがアルカンから穏和な条件で触媒的に誘導することが可能となり、化学工業に大きなインパクトを与える革新的な反応となった。

2 分子状酸素を酸化剤とする酸化反応

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。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⁻¹)の切断を含むもので、空気加圧下150-170℃の厳しい条件で反応を行う必要がある。このような条件のもとでは副反応が生起するためシクロヘキサンの転化率を3%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窒素酸化物を副生し、硝酸酸化によらないアジピン酸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をアジピン酸へ一段で酸化できることを見出した (eq. 1)。²⁾ この反応は、NHPI 単独ではほとんど進行しないが、Mn 塩を少量 (0.5mol%) 加え反応させることにより、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、脂溶性 NHPI 誘導体を調製し、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。³⁾

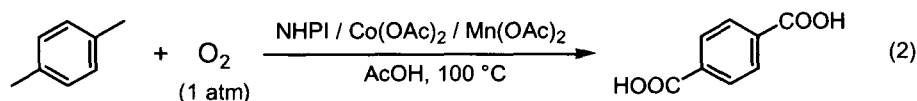


テレフタル酸はPET樹脂の原料として大量に製造されており、今後ますますその需要が高まるものと予想されている。現在、テレフタル酸の製造は、工業的には高温・高圧条件下、Co/Mn/Brを触媒とする

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、臭素を触媒に用いているため反応器が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

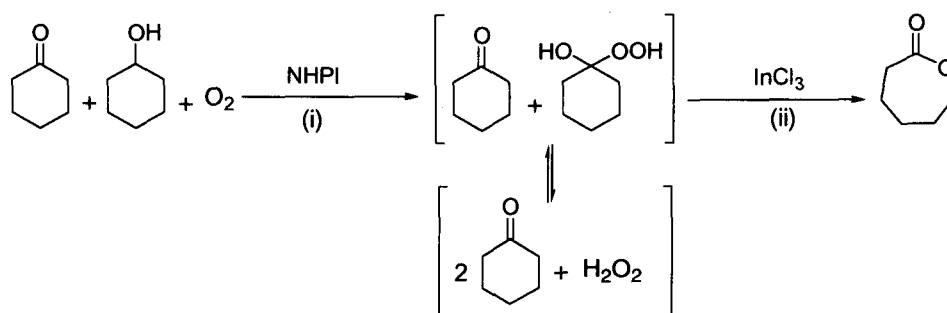
キシレンからテレフタル酸へのハロゲンフリーな実用的酸素酸化法を開発した (eq. 2)。さらにNHPIをアセトキシ化したN-アセトキシフタルイミド (NAPI) もNHPI同様高い触媒活性を示し、NAPIを触媒に用いることによって、NHPI触媒を用いる場合の1/2の触媒量でテレフタル酸が同程度の収率で生成することを見出した。⁴⁾



K/Aオイル (シクロヘキサ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、シクロアルカノンを経由して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。ε-カプロラク톤は、工業的に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。過酢酸はアセトアルデヒドの空気酸化で製造されているので、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、ε-カプロラク톤を合成できれば、極めて有用な反応になるものと思われる。

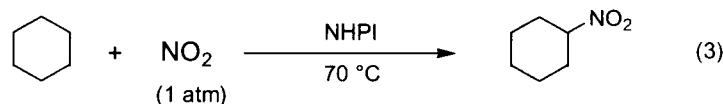
我々は、NHPI触媒を用いた二級アルコールからのケトンへの酸素酸化において、α-ヒドロキシヒドロペルオキシドを経由して、過酸化水素が合成できることを明らかにしている。⁵⁾ さらに我々は最近、NHPI触媒によるK/Aオイルの酸素酸化を行うことで、K/Aオイルからのone-potでのε-カプロラク톤の合成に成功した。本変換反応は、次のような反応経路から成る。(i) NHPI触媒存在下、K/Aオイルを酸素酸化し、過酸化水素とシクロヘキサノンを生産する。(ii) その後触媒量のInCl₃で処理することにより、シクロヘキサノンの過酸化水素によるBaeyer-Villiger酸化反応が生起し、ε-カプロラク톤が生成する (Scheme 2)。⁶⁾

Scheme 2

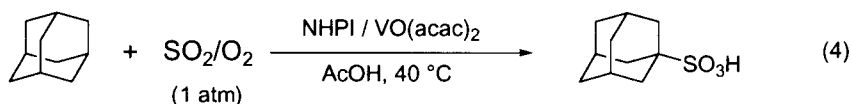


3. アルカンの官能基化反応

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 NO_2 をニトロ化剤として250~400 °Cの高温で行われている。しかしながら、このような高温で行うと、炭素-炭素結合の開裂が併発し、ニトロ化物の選択性は非常に悪い。例えば、シクロヘキサンの NO_2 によるニトロ化が240 °C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%程度であるという報告がある。我々は、触媒量のNHPI存在下、シクロヘキサンと NO_2 との反応を空気雰囲気のもと行ったところ、反応は70 °Cで極めて効率よく進行し、ニトロシクロヘキサンが NO_2 基準で70%程度の収率で得られることを見出した(eq. 3)。⁷⁾ また、 NO_2 の代わりに、 HNO_3 をニトロ化剤としたニトロ化反応にも成功している。⁸⁾

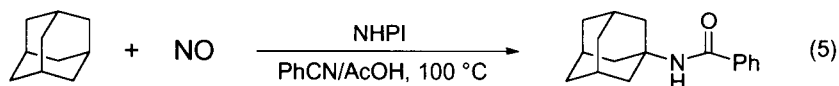


芳香族化合物のスルホン化反応はすでに方法論として確立されているのとは対照的に、アルカンのスルホン化は未だ解決されていないの反応の一つである。例えば、 SO_2/O_2 を用いるアルカンのスルホン化が光照射で行われているが、その効率は低くその後大きな進展はみられていない。NHPIを触媒に用いることにより SO_2/O_2 雰囲気のもと極少量の $\text{VO}(\text{acac})_2$ を共存させてアダマンタンとの反応を行うとスルホン化が生じ、アダマンタンスルホン酸が良好な収率で得られることを見出した(eq. 4)。さらに、本反応は、 $\text{VO}(\text{acac})_2$ のみでも触媒されることが明らかになった。⁹⁾

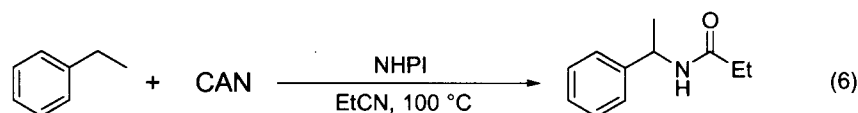


4. アルカンからカルボカチオンの生成

NHPI触媒存在下、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で反応を試みたところ、Ritter型反応が生じ、*N*-1-アダマンチルベンズアミドが65%の収率で得られた(eq. 5)。¹⁰⁾ この反応は、NHPI触媒によりアルキルラジカルが生成し、アルキルラジカルがNOによって酸化され、カルボカチオンを生成することで進行しているものと思われる。



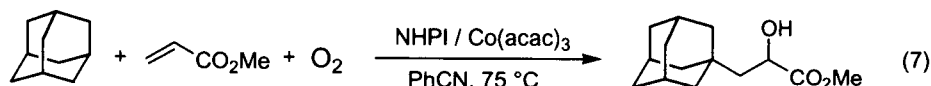
NHPI触媒を用いて発生させたアルキルラジカルを硝酸セリウムアンモニウム(CAN)で一電子酸化し、アルキルカチオンを生成できることを見出した(eq. 6)。これにより、これまで困難であったベンジル位でのRitter型反応が可能となった。



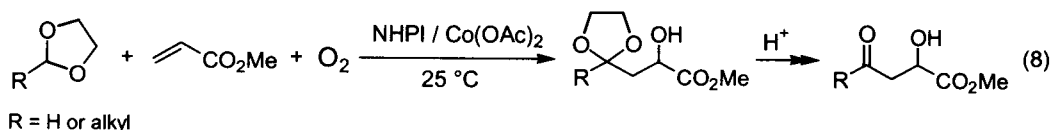
5. 触媒的な炭素ラジカルの生成を基軸とする C-C 結合形成反応

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_2 系を用いることによりアルカンのC-H結合を切断し、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_2 系を用いて、アルカンと α, β -不飽和エステルとの反応を検討した。NHPI/ $\text{Co}(\text{acac})_3$ 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

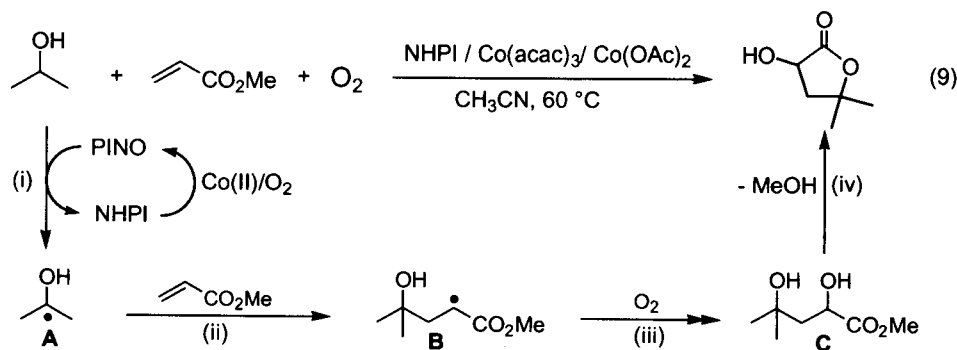
た後、分子状酸素が導入された三成分カップリング生成物が良好な収率で得られることが明らかになった (eq. 7).¹¹⁾ 本反応はアルケンのオキシアルキル化であり、C-C結合形成と同時に酸素が導入される新しいタイプの反応である。



NHPI/O₂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 (eq. 8)。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、新規なアルケンのオキシアシル化反応として有用である。¹²⁾



先に示したように、NHPI/O₂系を用いることによりアルコールからα-ヒドロキシ炭素ラジカルを生成することが可能である。そこで、生成したα-ヒドロキシ炭素ラジカルを、α,β-不飽和エステルでトラップする反応を行ったところ、これまで合成が困難であったα-ヒドロキシ-γ-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、α-ヒドロキシ-γ,γ-ジメチル-γ-ブチロラクトンが得られた (eq. 9)。この反応は、(i)酸素雰囲気のもとNHPI/Co(II)系によりアルコールからα-ヒドロキシ炭素ラジカル(A)が生成し、(ii)これがアクリル酸メチルに付加し、(iii)その後酸素の導入、(iv)分子内での環化を経てラクトンに変換されるものと考えられる。¹³⁾



6. 参考文献

- 1) 総説:(a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, and T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.* **343**, 393 (2001). (b) 石井康敬, *有合成*, **59**, 1 (2000). (c) 石井康敬, 坂口 聡, 岩浜隆裕, *有合成*, **57**, 24 (1999).
- 2) T. Iwahama, K. Shoujo, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2**, 255 (1998).
- 3) N. Sawatari, T. Yokota, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **66**, in press (2001).
- 4) Y. Tashiro, T. Iwahama, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **343**, 220 (2001).
- 5) T. Iwahama, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Org. Proc. Dev.*, **4**, 94 (2000).
- 6) O. Fukuda, T. Iwahama, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3479 (2001).
- 7) S. Sakaguchi, Y. Nishiwaki, T. Kitamura, and Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 222 (2001).
- 8) S. Isozaki, Y. Nishiwaki, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2001**, 1352.
- 9) Y. Ishii, K. Matsunaka, and S. Sakaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7390 (2000).
- 10) S. Sakaguchi, M. Eikawa, and Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7075 (1997).
- 11) T. Hara, T. Iwahama, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **66**, in press (2001).
- 12) K. Hirao, T. Iwahama, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2000**, 2457.
- 13) T. Iwahama, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2000**, 613.