

—平成18年度 岐阜薬科大学特別研究費（奨励）—

人と環境に優しい可視光酸素酸化反応の実用化への展開

伊藤 彰 近

1. 緒言

酸化反応は有機合成における大きな柱である。しかしながら、従来の酸化反応は重金属や複雑な有機試薬、或いは高温が必要、さらには後処理が面倒で廃棄物が大量に副生するなど“グリーンケミストリー”の概念に相反する問題点を有するものがほとんどであった。¹⁾ これに対して、近年分子状酸素をターミナルオキシダントとして用いる酸化反応が幾つか報告されている。²⁾ しかしながら、その反応系は遷移金属や他の有機化合物等の組み合わせによる複雑なものが多く、大量スケールへの移行は必ずしも容易ではない。そのような背景において、申請者は光酸化反応について検討を行い、その過程において、酸素雰囲気中、触媒量のアルカリ金属ハライド (LiBr など) 存在下、紫外光 (<400 nm) を照射すると、芳香環上メチル基や一般のアルコール類を相当するカルボン酸へ収率良く酸化できることを見出し、既に報告している。³⁾ また、上記反応のさらなる効率化ならびに反応機構の解明を目指して、各種プロモソースによる反応条件の精査を行ったところ、HBr や Br₂ を用いることにより、より効率的に本反応を進行させることに成功した。⁴⁾ しかしながら、上記反応は人体に悪影響を及ぼす紫外光を必要とする。そこで今回、より簡便かつ安全で経済的に上記酸化反応を行うために可視光 (400-700 nm) 照射下における一般化及び実用化を目指した大量合成への展開について検討を行った。

2. 実験・結果・考察

まず、最適な無機プロモソースの探索を行った。基質として 1-dodecanol (**1**, 0.3 mmol) を用い、0.2 当量の無機プロモソース存在下、酸素雰囲気中、22W 電球型蛍光灯4個で10時間可視光を外部照射し検討を行ったところ、各種金属臭化物を触媒量用いることにより目的のカルボン酸に変換できることがわかった (Table 1)。著者が調査した中では、安価で取り扱いも容易である MgBr₂·OEt₂ が最も収率良く対応する 1-dodecanoic acid (**2**) を与えることがわかった。さらに、著者が調査した代表的な

溶媒の中では、酢酸エチルを用いた場合にのみ反応が進行し、他の溶媒においては反応が全く進行しないか反応してもごく僅かという結果を得た。

以上の最適化の結果を基に、種々の基質についての一般

Table 1. Study of Inorganic Bromo Sources

entry	bromo source	yield (%) ^a
1	Br ₂	20
2	aq. HBr	0
3	LiBr	0
4	NaBr	0
5	KBr	0
6	MgBr ₂ ·OEt ₂	84
7	AlBr ₃	trace
8	SrBr ₂	49
9	NiBr ₂	68
10	ZnBr ₂	0
11	LaBr ₃	77
12	SmBr ₂	65

^aAll yields are for pure, isolated products.

化の検討を行った。基質を 0.3 mmol 用い、0.2 当量の MgBr₂·OEt₂ 存在下、酸素雰囲気中、22W 電球型蛍光灯 4 個で 10 時間可視光を外部照射し検討を行ったところ、Table 2 に示したように、一般に 1-dodecanol (**1**) のような 1 級アルコールは効率良く酸化されるが、2-dodecanol (**5**) のような 2 級アルコールでは反応の低下が観察され、10 時間では全く反応せず、36 時間後でも中程度の収率にとどまった (entries 1 - 3)。また、芳香環上カルビノール類では芳香環上に存在する官能基が電子供与性、或いは電子求引性であるのに係わらず、いずれも高収率で対応するカルボン酸を与えることがわかった (entries 4 - 8)。さらに、3-thiophenemethanol (**19**) のようなヘテロ環を有する基質を用いても同様に酸化反応が進行し、目的のカルボン酸を高収率で得ることができた (entry 10)。

また、アルコール以外に芳香環上メチル基も同条件で酸化され対応するカルボン酸を与えることが分かった。一般に芳香環上に電子供与基を有する基質に関しては、10 時間の可視光照射で目的のカルボン酸を高収率で与えるのに対し、電子求引基を有する基質に関しては、36 時間

と長時間の可視光照射が必要であるが、この場合も収率良く対応するカルボン酸を得ることができた (entries 11 - 16)。しかしながら、1-および2-methylnaphthalene (29, 31) のようなナフタレン環を有する基質においては長時間可視光照射をしても、中程度の収率にとどまった (entries 17 and 18)。

Table 2. Aerobic Photo-oxidation under irradiation of VIS with Fluorescent Lamp

entry	substrate (0.3 mmol)	product	yield (%) ^a
1			84
2			64
3			49 ^b
4			96
5			89
6			93
7			69 ^c
8			89
9			60
10			81
11			98
12			99
13			99
14			87
15			90 ^b
16			86 ^b
17			45
18			49

^a All yields are for pure, isolated products. ^b The reaction was carried out for 36 h.

^c 4-Chlorobenzoic anhydride was also obtained in 25 % yield.

以上のように、触媒量の臭化マグネシウムを用いた少量スケールでの可視光酸素酸化反応について一般化を行うことができたので、次に著者は光反応の一般的な課題である大量合成への展開を試みた。著者はこれまでに、光の透過性や照射面積の改良のため、ガラス細管の中に反応液と酸素ガスのユニットを細かく連続的に流し、これを紫外光照射することで光酸素酸化反応を行うシステムの構築を行っている (Fig. 1)。既にこのシステムにより、目的のカルボン酸を 86 % の良好な収率で得ることができているが、このシステムでは 70 mmol というスケールでも大量の溶媒 (1.3 L) が必要である点、またセラミックポンプなどを使用し装置が複雑であるという問題点を有している。これに対し、今回の著者の酸化反応は透過性の良い可視光照射で行う点や攪拌の必要性がない点など装置が簡便で

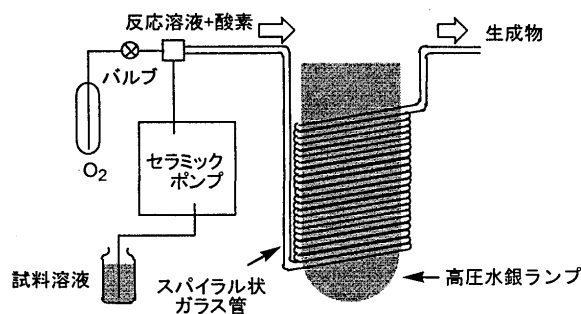
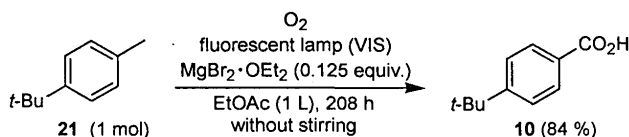


Fig. 1

操作も容易であるため、反応装置をそのまま大型化するだけで大量合成への展開が期待できる。そこで、基質として 4-*tert*-butyltoluene (21) の可視光酸素酸化反応のスケールアップについて検討したところ、1 mol スケールで 84 % と高収率で対応する 10 を得ることに成功した (Scheme 1)。一方、1-dodecanol (1) に関しても、10 mmol スケールにおいて照射 24 時間で 77 % の収率で、2 を得ることに成功している。現在、さらなるスケールアップについて検討中である。



Scheme 1

以上のように、本反応は安価で安全な酸化剤である分子状酸素を用いている点、汎用の蛍光灯で反応が進行し、操作が安全かつ簡便である点、廃棄物がほとんど排出されない点などの長足を有しており、有機合成上有用であると共に実用化が十分に期待できる新規酸化法と考えられる。

3. 引用文献

- 1) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*; Wiley-VCH, New York, 1999.
- 2) a) A. Bottino, G. Capannelli, F. Cerutti, A. Comite, R. Di Felice, *Chem. Eng. Res. Des.* **2004**, 82, 229. b) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *Catalysis Surveys from Japan* **1999**, 3, 27. c) R. Bandyopadhyay, S. Biswas, R. Bhattacharyya, S. Guha, A. K. Mukherjee, *Chem. Commun. (Cambridge)* **1999**, 1627. d) V. R. Durvasula, *Synlett*, 1992, 495. e) W. Bartck, D. D. Rosenfeld, A. Schriesheim, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 410.
- 3) a) A. Itoh, S. Hashimoto T. Kodama and Y. Masaki, *Synlett* **2005**, 2107. b) A. Itoh, S. Hashimoto and Y. Masaki, *Synlett* **2005**, 2639.
- 4) a) S. Hirashima and A. Itoh, *Synthesis*, **2006**, 1757. b) S. Hirashima, S. Hashimoto, Y. Masaki and A. Itoh, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7887.