

3. ラジカルを用いる合成法の進歩

3.1 過酸化物を用いる合成法

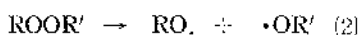
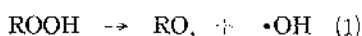
大阪大学工学部 関 田 昇
応用化学教室

過酸化物から得られるラジカルを有機合成化学に利用せんとする研究は比較的古くからはじめられ、今日では種々の分野で広く応用されていることはいままでもない。合成化学において過酸化物を利用する場合、まず過酸化物の分解を行わねばならないが、その分解方式にはいろいろの方法があり、たとえば熱分解法、光分解法、放射線分解法、金属イオンによる分解法（レドックス分解）などが存在する。本稿では最もよく応用される熱分解法および金属イオンを用いる分解法を中心として、これによって得られたラジカルを利用する最近の有機合成化学の動向をとらえてみることにした。

3.1.1 過酸化物の熱分解による合成法

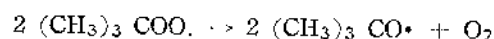
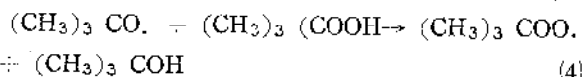
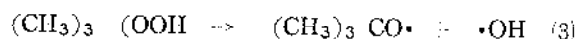
ラジカル生成法として比較的古くから検討されているものは熱分解を利用するものである。この方法におけるラジカル生成源となる化合物は、解離エネルギーの小さい結合を有すること、および生成したラジカルの安定性の大きいことが必要であり、O-O, N-N, S-Sなどの結合を含む化合物が用いられる。一般に比較よく用いられる化合物として過酸化ベンゾイル（BPO）、過酸化アセチル、ジ-第三級ブチルペルオキシド（DTBP）、アゾビスイソブチロニトリル（ABIN）などがあり、これらを用いる合成法に関してはすでに多数の報告が紹介されている。最近この方面における研究にはDTBPを用いるものが多く、本稿ではそれらの興味ある反応を紹介することにした。

一般に有機過酸化物はヒドロペルオキシド型過酸化物（ROOH）とジアルキルまたはジアシルペルオキシド型過酸化物（ROOR'）に分けることが出来るが、これらの過酸化物は熱または光的作用によりつぎのように分解する。

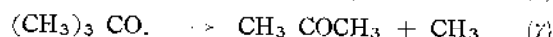
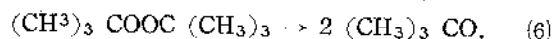


過酸化水素と第三級ブタノールから容易に合成される第二級ブチルヒドロペルオキシドおよびジ-第三級ブチルペルオキシド（DTBP）は共に式(1)(2)に従って熱分解

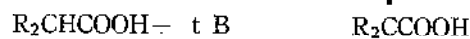
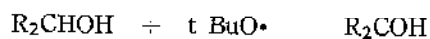
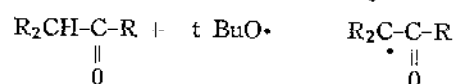
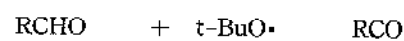
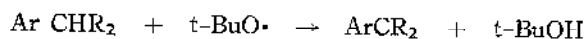
によりt-ブトキシラジカルを生成する。しかし前者の分解では¹⁾



のように生成したt-ブトキシラジカルの消費による酸素の発生を伴い、またでき活性な $\cdot\text{OH}$ ラジカルの副反応により、反応は複雑となる。このことからt-ブトキシラジカルの生成には多くの場合DTBPが用いられる。DTBPの分解過程はつぎのようである。²⁾



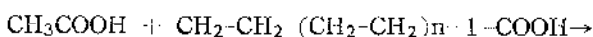
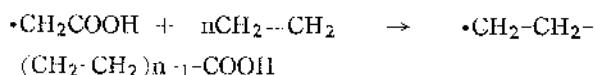
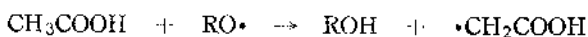
式(6)で生じたt-ブトキシラジカルは安定であり単独では式(7)、(8)に従って分解するが、活性水素を有する有機化合物の共存下ではその有機化合物から活性水素を引き抜くことができる。すなわち

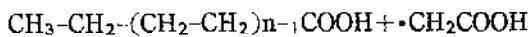


etc

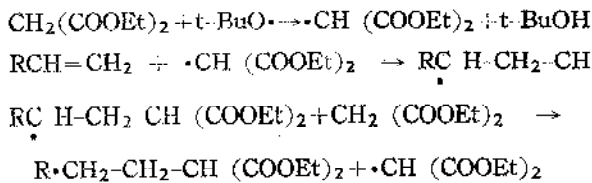
〔カルボン酸およびエステル〕

カルボン酸をラジカル的にオレフィンに付加させる試みはこれまであまり検討されなかったが、Banes³⁾らは酢酸およびエチレンの存在下反応を行う事により、テロナリゼーションによって直鎖カルボン酸誘導体の生成する事を認めている。すなわち

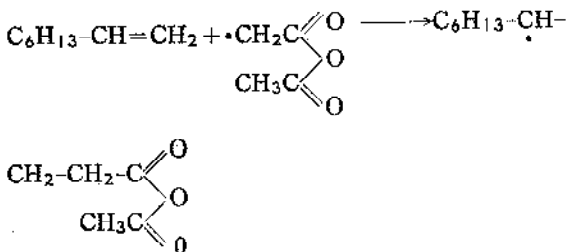
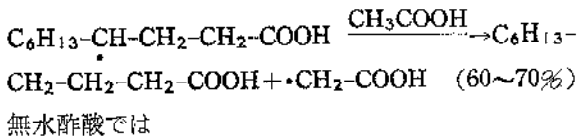
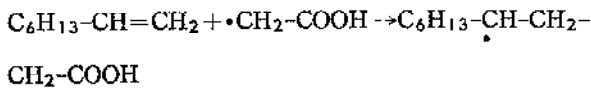




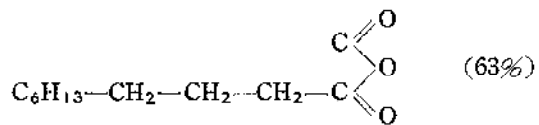
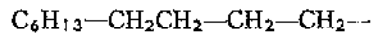
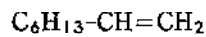
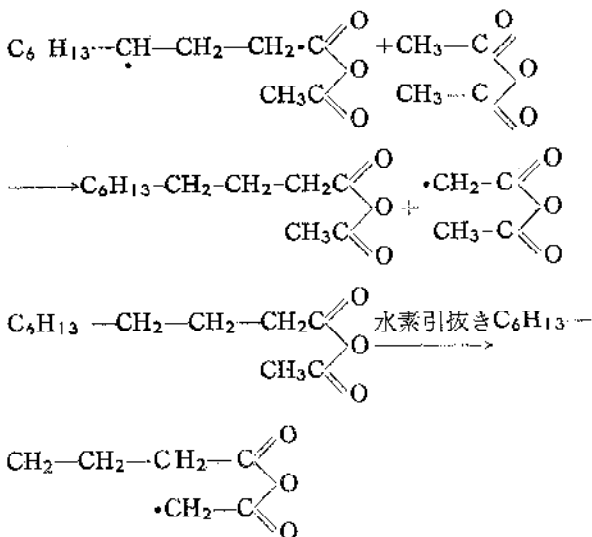
最近Allen⁴⁾らはt-ブトキシラジカルによりマロン酸エステル, アセト酢酸エステル, シアノ酢酸エステルジアセチルメタン等のオレフィンへの付加が誘起されることを示した. たとえばマロン酸エチルの反応では



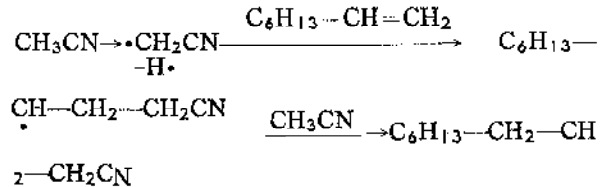
Nikishin⁵⁾らおよび Allen⁶⁾らは酢酸および誘導体をt-ブトキシラジカル存在下オクテン-1に対する付加を検討した. すなわち過剰の酢酸存在下でDTBPを分解させると, 下のように1:1付加物であるデカン酸が好収量で得られる.



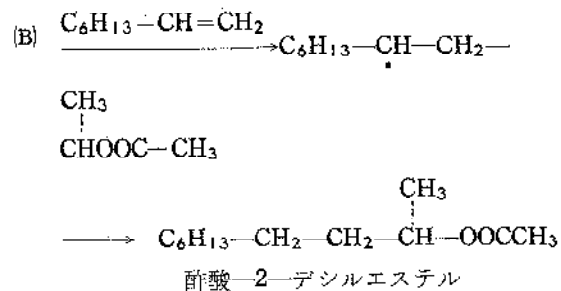
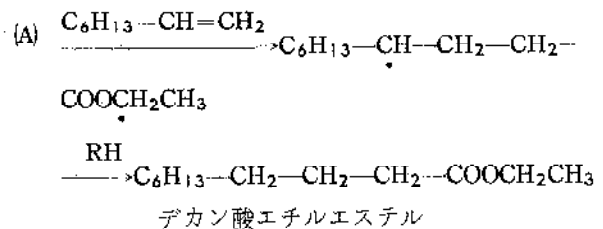
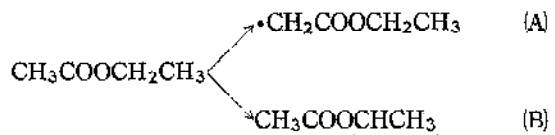
また1mol%のオクテン-1を無水酢酸1molに加え, 0.15molのDTBP存在下で12時間還流させると, 63%収量でデカン酸無水物が得られる. これはつぎのようにして生成したものと考えられ, 新しい酸無水物の合成法として興味深いものである.



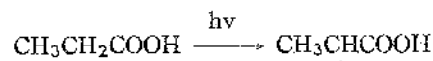
同様にアセトニトリルからはつぎのようにしてデカノニトリルが合成される

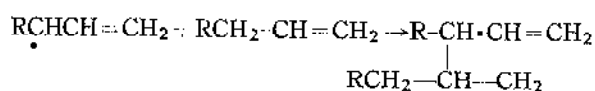
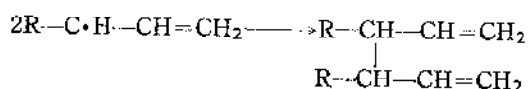
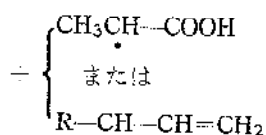
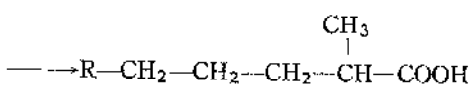
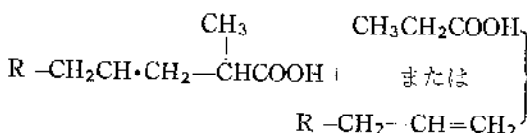
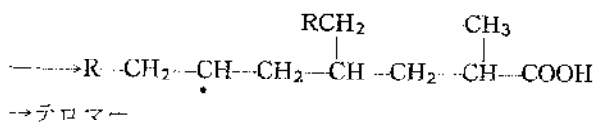
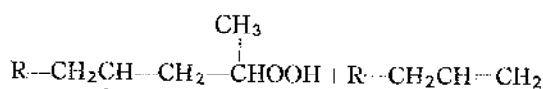
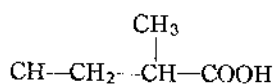
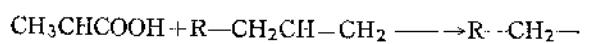


ところでKharasch⁷⁾らは酢酸メチルに対する水素の引き抜きは, α-水素に対して起りカルボメトキシメチルラジカル ($\cdot\text{CH}_2\text{-COOMe}$) を生成することを示したが, Allen⁶⁾らは酢酸エチルのt-ブトキシラジカルによる水素引き抜きを検討し, エステルのエチル基のα-水素も引き抜かれることを報告した. すなわちオクテン-1の存在下における反応では, 下のようにデカン酸エチルエステルおよび酢酸-2-デシルエステルが得られる.



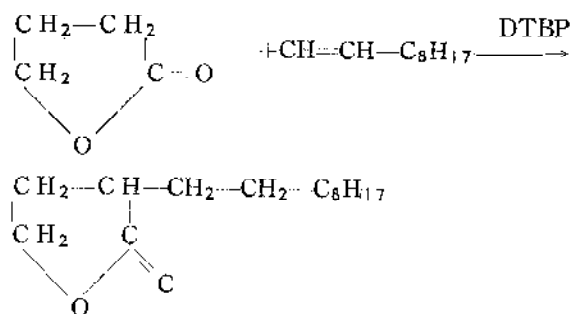
Steitz⁸⁾らは, 紫外線照射下, 酢酸, プロピオン酸, 酪酸等の低級脂肪酸のヘキセン-1, オクテン-1に対する付加反応を検討し, プロピオン酸以上の炭素酸からは枝分れ炭素酸(1:1付加物)が生成し, 副生成物としてテロマーおよび炭化水素重合物が得られることを示した. たとえばプロピオン酸では





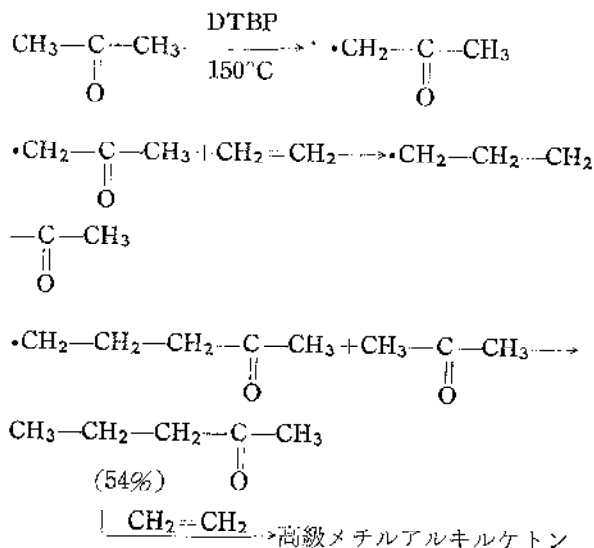
Nikishin⁹⁾らは、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、アゼライン酸、セバシン酸のエステルをDTBP存在下1-オレフィンと155~165°で反応させ、相当するα-アルキルジカルボン酸エステルを30~75%の収率で合成できることを示した。

さらに Nikishin¹⁰⁾らは最近γ-ブチロラク톤のDTBPを開始剤とするオレフィンへの付加を行い、カルボニル基の隣りの水素が引き抜かれて生ずるα-アルキル-γ-ブチロラク톤類を合成している。たとえばγ-ブチロラク톤をDTBP存在下155~160°Cでデセン-1と反応させると好収率でα-デシル-γ-ブチロラク톤が得られる。

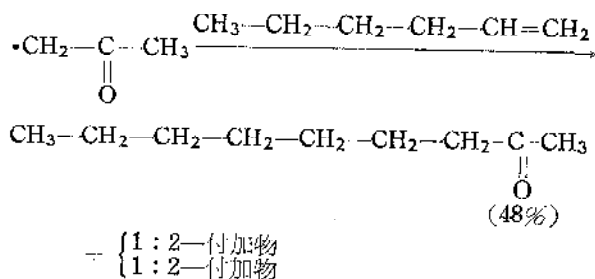


〔ケトンおよびアルデヒド〕

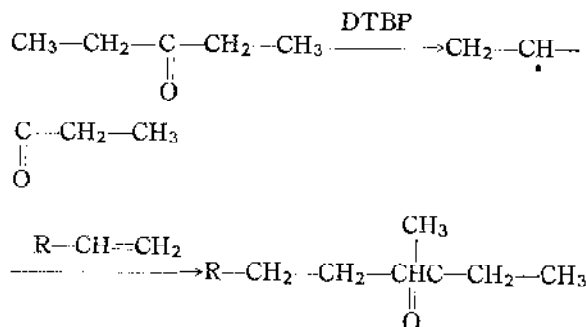
ケトン類のオレフィンに対するラジカル付加反応はシクロアルカノンの付加¹⁰⁾が報ぜられているのみであったが、最近 Rieche¹²⁾らはDTBP存在下アセトン、メチルエチルケトン等のオレフィン類への付加を行い、高級ケトンを合成した。たとえばアセトンとエチレンからはペンタノン-2が54%の収率で得られ、このほか高級メチルアルキルケトンが得られる。



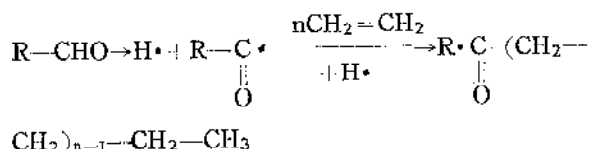
ヘキセン-1では1:1付加物である。ノナン-2が主生成物となる。



オレフィンとしてウンデシレン酸メチルエステルを用いるときは、1:1付加物の13-ケト-テトラデカン酸メチルエステルが40%収量で得られる。また Allen⁶⁾らは、ジエチルケトンとオクテン-1との反応をDTBP存在下に行い、エチル-2-デシルケトンが合成出来ることを報告している。

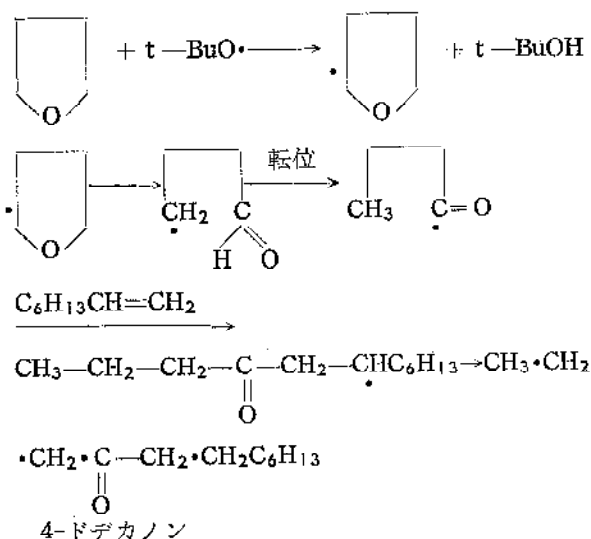


Nikishin¹³⁾らは最近シクロペンタノンおよびシクロヘキサノンをDTBP存在下 α -オレフィンへの付加せしめ生成した α -アルキルシクロアルカノンのクロム酸酸化により5-および6-ケトカルボン酸が合成されることを示している。アルデヒドと種々のラジカル誘起剤の反応によりアシルラジカルの得られることは古くから知られるがStoopsら¹⁴⁾は低級アルデヒドの放射線照射により生じたアシルラジカルの生成することを認めている。



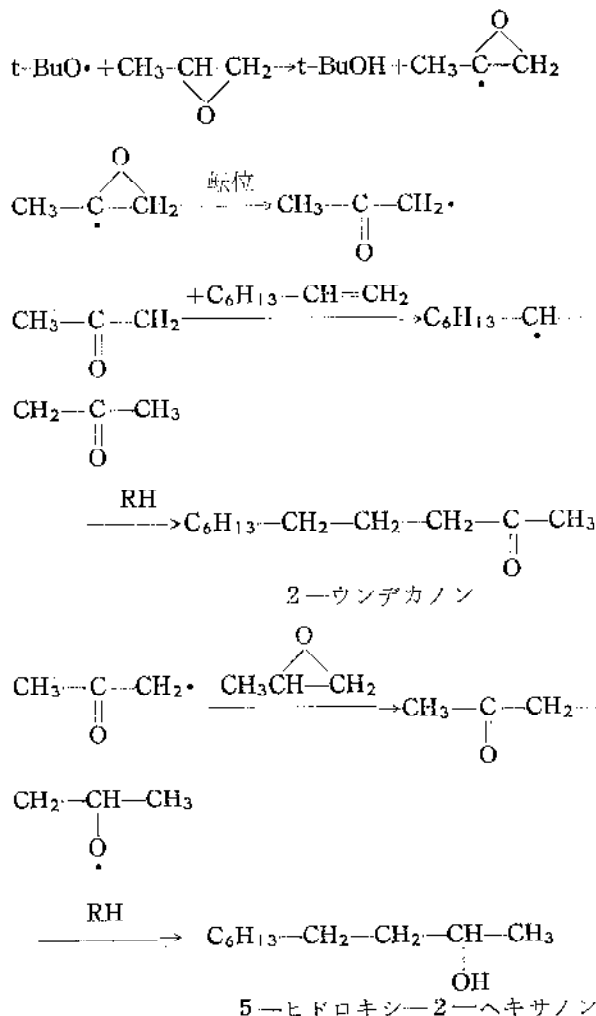
(エーテル)

エーテル類に対するラジカルによる水素引き抜きは酸素原子に隣る水素が引きぬかれることはすでに認められているが、最近Wallace^{15, 16)}らはテトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどの環状エーテル類のオレフィン付加を研究している。たとえばテトラヒドロフランをDTBPの存在下オクテン-1と145~150°で反応させると1:1付加生成物として4-ドデカノン(41%)および2-オクチルテトラヒドロフランが得られることが示された。後者は正常の1:1付加物であるが、主成物である4-ドデカノンは環開裂を伴うもので水素原子の分子内転位によりつぎのように説明されている。



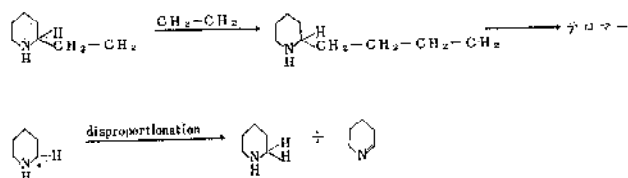
4員環、6員環エーテルからは同様の反応によりそれぞれ3-ウンデカノン、5-トリデカノンが合成せられている。

Gritter¹⁷⁾らはプロピレンオキシドをDTBP存在下150°Cでオクテン-1と反応させた結果2-ウンデカノン(8.3%)、5-ヒドロキシ-2-ヘキサノン(2%)が得られることを報告した。これらの結果はつぎのようなラジカル転位を含む反応過程により説明される。



(アミンおよびアミド)

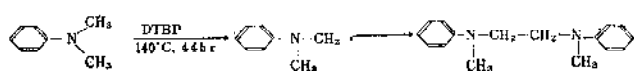
アミン類の水素引き抜きによるラジカル付加反応は、Urry¹⁸⁾らにより検討され、ブチルアミン、ヘキシルアミン、2-アミノプロパン、シクロヘキシルアミン、ピロリジン、ピペリジン等の種々のオレフィンに対する1:1付加物および他のテロマーが比較的好収率で合成されることが示された。いずれの場合もアミンの α -水素の引き抜きにより生じたラジカルを中間体として反応が進み、ピペリジンとエチレンの反応を例示すると



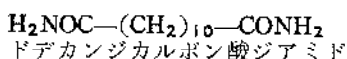
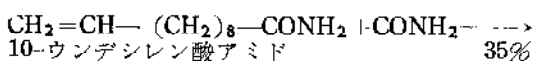
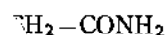
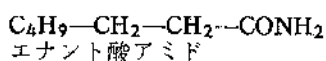
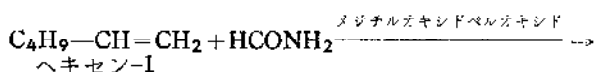
環状アミンの反応においては環状エーテル類における場合のような環開裂反応は認められていない。

ところでHenbest¹⁹⁾らはt-ブトキシラジカルによる第三級アミン類の α -水素引き抜きおよび二量体化反応により、テトラ-N-置換-1,2-ジアミン類の合成されることを示した。たとえばジメチルアニリンからは

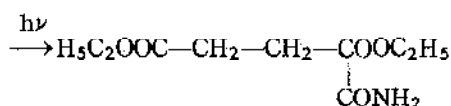
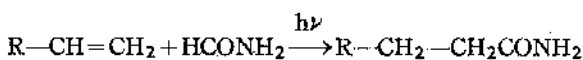
相当する二量化物が50%収量で得られる。



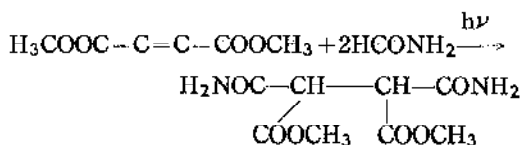
Rieche²⁰⁾ らは1-オレフィンへのホルムアミドの付加がメジチルオキシド・ペルオキシドまたはDTBP存在下に容易に起こるを見いだした。かくして次のようにオレフィンとホルムアミドから高級カルボン酸アミドを合成することが出来る。



これと同様の反応は光増感反応によっても可能なが最近 Elod^{21, 22)}によって示されている。



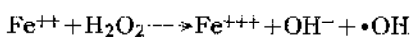
アルコキシラジカルによる三重結合に対する付加反応の誘起は知られていないが、光ではつぎのように付加が報告²²⁾されている。



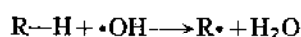
3.1.2. レドックス反応による合成法

1) フェントン試薬を用いる合成法

硫酸第一鉄と過酸化水素とを反応させるとヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) を生成し高分子化学工業における重合開始剤の一つとして用いられていることは周知の通りであり、Fenton試薬として有名である。

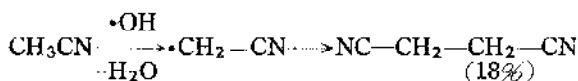
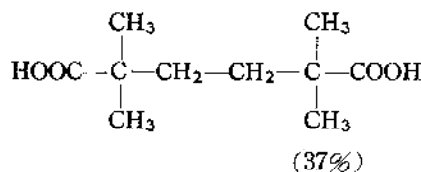
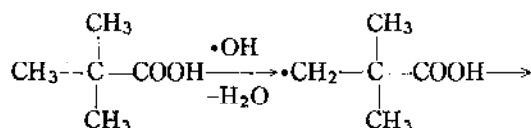
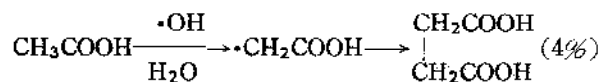


ここに得られたヒドロキシルラジカルは強力な酸化剤であり、動き易い水素を有する有機化合物からの水素の引き抜きに利用することができる。すなわち

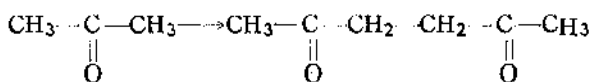
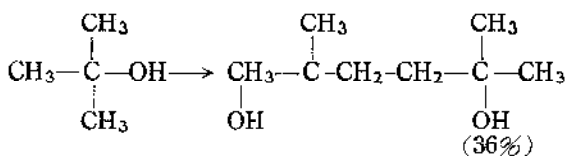
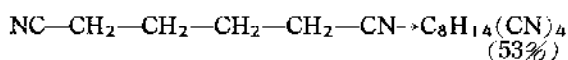


このようにして生成したラジカル $\text{R}\cdot$ は他のラジカルイオン、分子等と反応する機会を有するので、ここに合成化学としての興味が集中される。

Coffman^{23, 24)} は $\text{R}\cdot$ なるラジカルの再結合による二量体 R—R の生成反応を多くの化合物について試み、興味ある結果を示した。例えば

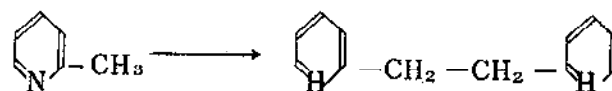
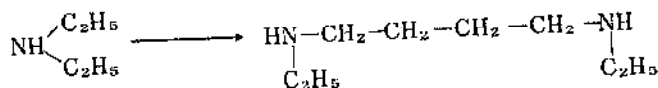
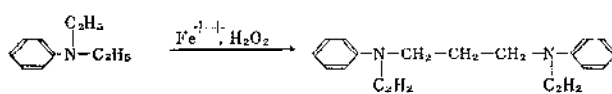


同様に

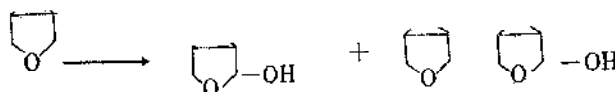


また庄野²⁵⁾ らは同様の反応をアミン、エーテル類にも適用できることを示した。

すなわちアミン類では



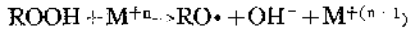
環状エーテルでは



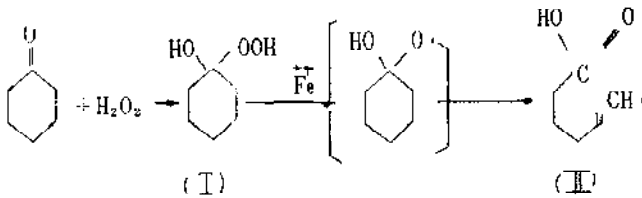
しかし一般にこれらの反応は収率が悪いという欠点が見られるが、反応条件を再検討することにより改良が期待できよう。

2) ヒドロペルオキシドのレドックス反応

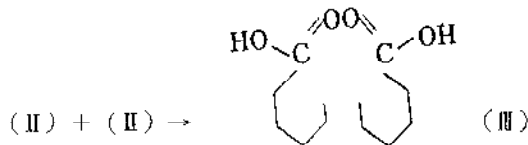
Fenton 試薬と類似の反応は過酸化水素の水素の一つが有機置換基に置きかわったヒドロペルオキシド類に対しにも容易におこる。



例えばシクロヘキサノンにフェントン試薬で処理すると、シクロヘキサノンと過酸化水素との反応により生じたヒドロペルオキシド (I) が環開裂してヘキサノイックアシッドラジカル (II) を生成する。

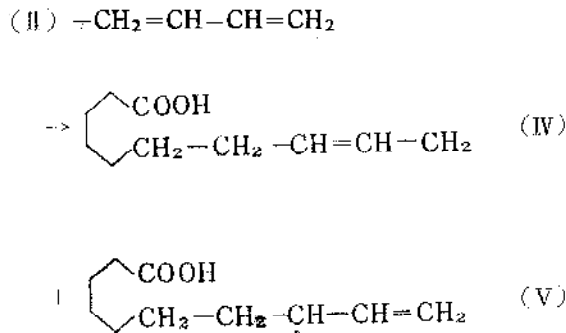


ラジカル (II) はオレフィン等の存在しない場合はそのまま二量体化して^{26, 27)} 1, 12—ドデカンジオイックアシッド (III) を生成する。

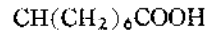
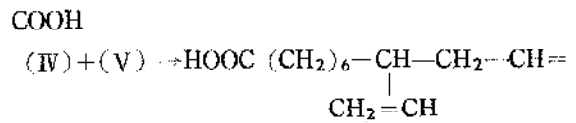
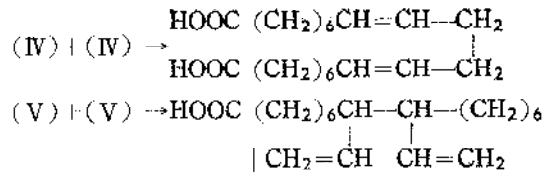


ところで最近このラジカルを用いる種々の合成反応が検討されている。

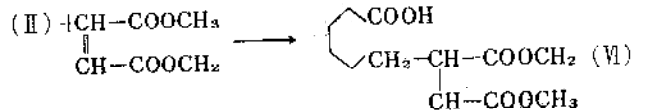
まずブタジエン共存下²⁸⁾ でラジカル (II) を生成せしめると反応はつぎのように進む。



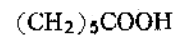
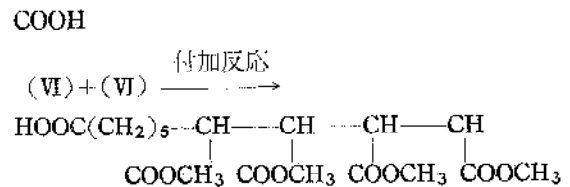
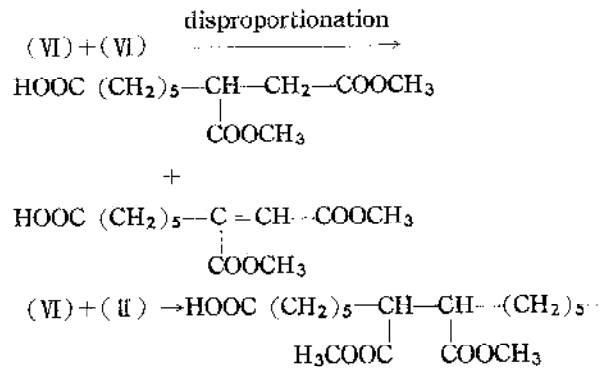
ここで生成した二つのラジカル (IV), (V) は二量体化反応によりつぎの三つの生成物を与える。



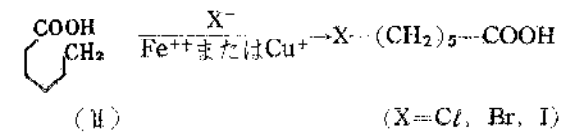
またヘキサノイックアシッドラジカル (II) をマレイン酸ジメチルエステルと反応²⁹⁾ させるとつぎのようになる。



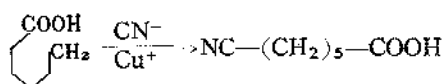
このようにして生成したラジカル (VI) はさらに以下のような生成物が得られる。



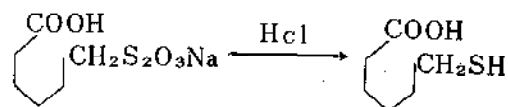
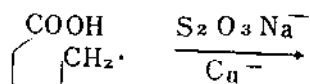
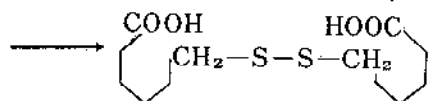
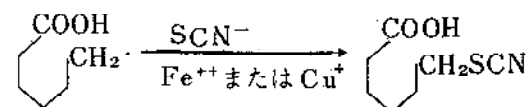
Minisci³⁰⁻³¹⁾最近ヘキサノイックアシッドラジカル (II) を用いる種々の合成反応を検討し、興味深い結果を発表した。たとえば1—オキシシクロヘキシルヒドロパーオキシド (I) の水溶液に塩化第一銅または硫酸第一鉄の存在下でハロゲン化水素酸またはハロゲン化アルカリを作用させるとε—ハロゲンカプロン酸が生成する。



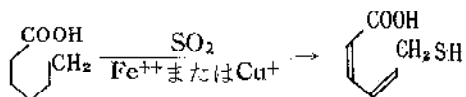
また CN⁻ の存在下においてはニトリル基の導入が可能となる。



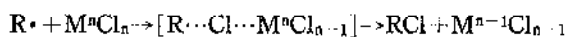
同様にして SCN^- および $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}^-$ との反応では



また SO_2 と反応させるとつぎのようなスルホン酸が得られる。

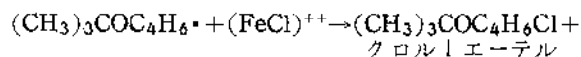
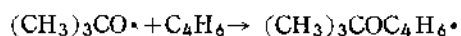
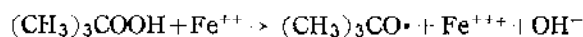


このような一連の反応は炭素ラジカルと金属化合物との間の反応によるつぎのような過程で説明される。たとえば炭素ラジカルと金属塩化物との反応は下のような遷移状態をへるもので、この過程は Kochi^{34~36)} らにより



ligand transfer として説明され、Sandmeyer 反応および Meerwein 反応における場合と同様の反応機構をとるものと解されている。

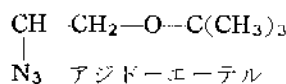
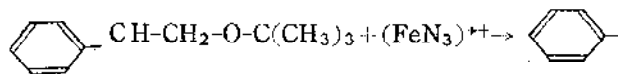
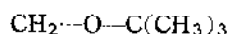
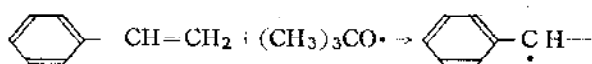
最近 Minisci^{37,38)} らは第三級ブチルヒドロペルオキシドと第一鉄塩および第一銅塩の反応をブタジエンと塩素イオンの存在下でおこない、つぎのようにクロロエーテルの生成することを示した。



Fe^{++}

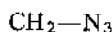
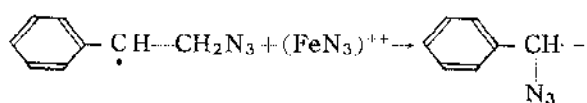
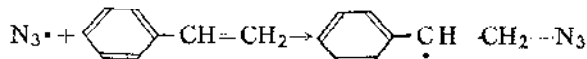
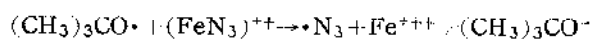
同様な反応はブタジエンのかわりにスチレン、シクロペンタジエンおよびフランを用いても生起することが認められる。

ところでスチレンを用いて同様の反応をアジドイオンの存在下で行うと、生成物としてアジドエーテルとジアジドが単離されることが示³⁸⁾された。この反応は第三級ブトキシラジカルの親電子的性質にもとずく下の機構で説明されている。まずアジドエーテルの生成は

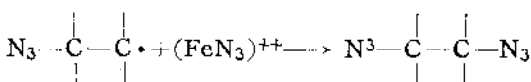
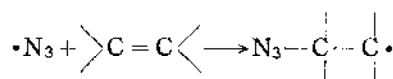
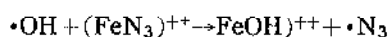
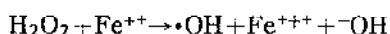


アジドエーテル

これに対しジアジドの生成は

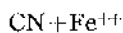
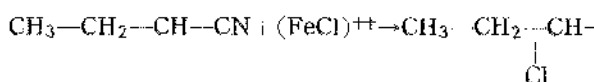
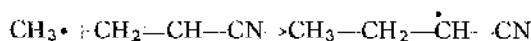
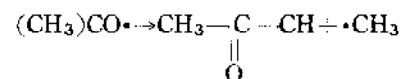
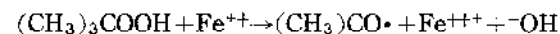


このような第三級ブトキシラジカルの興味ある反応から Minisci³⁸⁾ らは一層親電子的な強いヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) の利用を Fenton 試薬に求めることによつてオレフィンの二重結合に二つのアジド基を導入する新しい方法を完成した。すなわち



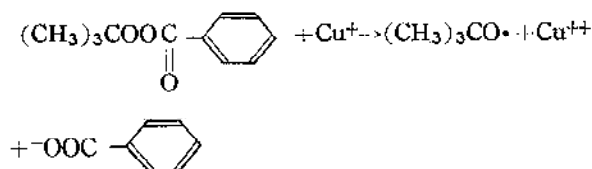
この場合オレフィンとしてスチレン、ブタジエン、シクロペンタジエン、2-ペンテン、1-ヘキセンおよびシクロヘキセンなどが用いられる。

アクリロニトリルに対しては親電子的な第三級ブトキシラジカルの反応性は著しく減じられ³⁸⁾ その分解によって生成したメチルラジカルの付加生成物が得られる。アクリロニトリル、 Fe^{++} 、 Fe^{+++} 、 Cl^- の存在下で第三級ブチルヒドロペルオキシドを分解するとつぎのようにして α -クロルブチロニトリルが生成する。

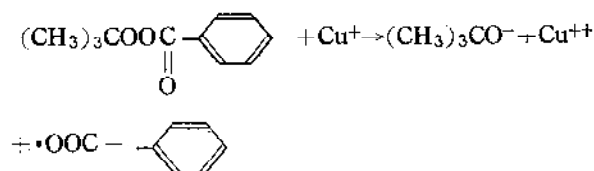


α -クロルブチロニトリル

3) 過酸エステルを用いる合成法一般にヒドロペルオキシドのレドックス分解は二置換過酸化物(XOOY)の分解よりも良く研究されているが、最近二置換過酸化物として過酸エステルを用いるレドックス分解の研究が多くみられる。たとえば過安息香酸の第三級ブチルエステルを第一銅イオンの存在下で分解すると、第三級ブトキシラジカルと第二銅イオンおよび安息

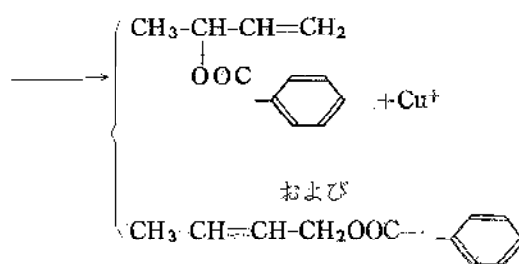
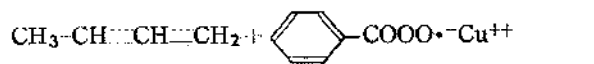
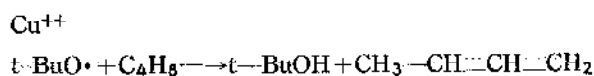
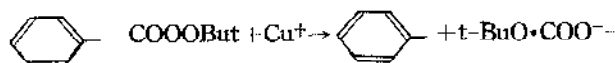


香酸アニオンとなる³⁹⁾この場合、もう一つの分解過程すなわち下のようなベンゾキシラジカルの生成は、エネルギー的にみて不利となるために、その生起は認められない。



このようにして生成した第三級ブトキシラジカルは既述のごとく活性水素の引き抜きおよびオレフィン等への付加反応を行う。

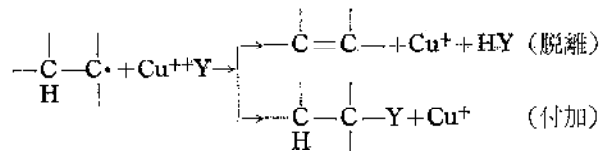
kochi⁴⁰⁾はこの反応系にブテン-1, cis-ブテン2 または trans-ブテン-2 を存在させた結果、いずれの場合も同じ生成物を与えることから、ブテンの水素引き抜きによるつぎの反応過程で説明されることを示した。



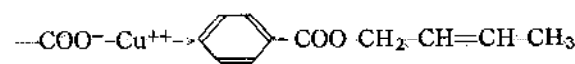
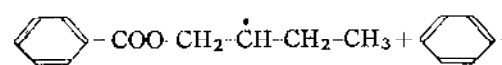
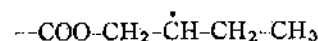
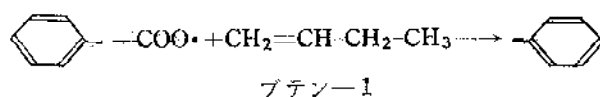
最後の反応におけるラジカルと銅塩の反応は Kochi⁴¹⁾によりつぎのような遷移状態を経るものとして説明

された。

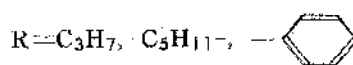
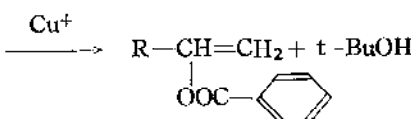
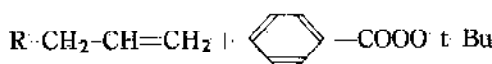
$\text{R}\cdot + \text{Cu}^{++} + \text{Y}^- \rightarrow [\text{R}\cdot\text{Y}-\text{Cu}^{++} \leftrightarrow \text{R}^+\text{Y}^-\text{Cu}^{++}] \rightarrow \text{RY} + \text{Cu}^{++}$
すなわちこの反応はラジカルから遷移状態において電子が銅塩に移った状態つまり electron transfer がある程度生起するものとして説明されるものである。このような過程ではアルキルラジカルがβ水素をもっているときはつぎの二つの過程⁴¹⁾が可能である。



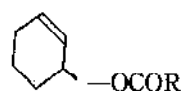
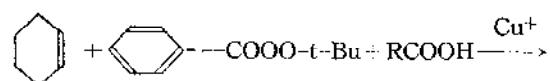
脱離反応で進むか付加反応で進むかはアルキルラジカルの構造によりるが、一般に安定なカルボニウムイオンを作り易いものでは付加反応が支配的であり、上述のブテンと過安息香酸第三級ブチルエステルの反応はそのたとえば。これに対しベンゾキシラジカルとブテンの反応では下に示すように脱離過程で反応が進むことが示されている⁴¹⁾。



以上のように過酸エステルを分解することによりオレフィンから新たにエステルを合成することが可能になった。Kharasch⁴²⁾らは種々のオレフィンと過安息香酸第三級ブチルエステルの反応を行い、1-オレフィンからアリルエステル類を合成している。

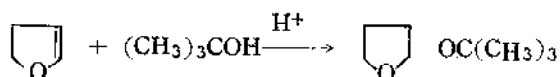
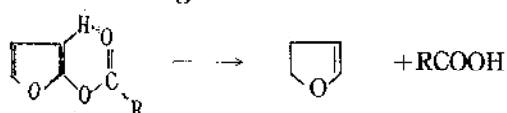
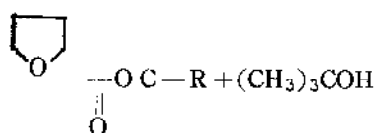
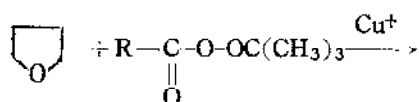



またシクロヘキセンとの反応で溶媒として種々の低級脂肪酸を用いる場合には、使用した脂肪酸のエステルが得られる。



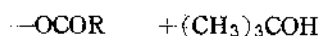
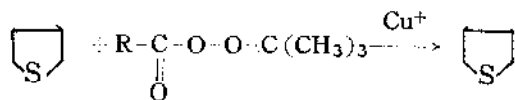
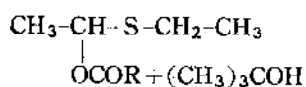
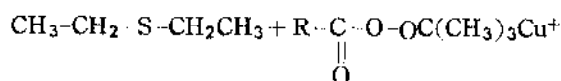
R=H, CH₃, C₂H₅, n C₃H₇


オレフィンのかわりにテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンのような環状エーテルを用いる場合には生成したエステルが分解してつぎのようなアセタールが単離されている^{43, 44}。すなわちテトラヒドロフランの場合には



R=CH₃または 

チオエーテル類に対しても同様の反応が行われ相当するエステル類が合成⁴⁵される。



R=CH₃または 

過酸エステル類との同様の反応は Sosnovshy⁴⁶らによりエステル類、アルデヒド、ケトン類、テトラリン、ジメチルアニリン等に対しても検討されており、興味ある結果が得られている。