

過酸化水素の有機合成への応用

大阪大学工学部 園 田 昇*・堤

繁**

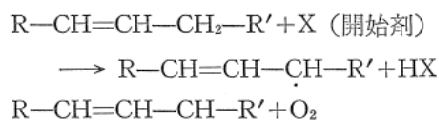
1. 緒 言

過酸化水素は従来電解酸化法により製造されてきたことは周知のとおりであるが、1953年アメリカのデュポン社によるアントラキノン法の開発以来、過酸化水素製造法の主力は経済的に優位な非電解的方法へとしだいに交換されつつある。かくして石炭あるいは石油化学に原料を求める有機化合物の自動酸化による方式がいろいろと検討され、アントラキノン法のほかイソプロパノール法などの出現をみるに至った。すでにわが国においてもアントラキノン法による過酸化水素の製造が工業的に実施されている。

一方過酸化水素の利用は従来から繊維類などの漂白剤としての消費が主なるものであるが、このような製造法の変革とともに近時合成化学への利用も盛んになりつつある。たとえばアリルアルコールの過酸化水素酸化によるグリセリンの合成など、石油化学の一環として工業的に実施されているものも少なくない。また過酸化水素はその構造からみても明らかなように各種有機過氧化物合成の母体として重要な地位を占めるのみならず、過酸をはじめ種々の複合酸化剤を生成させることにより、合成化学において多くの特徴ある酸化法が確立されている。過酸化水素を利用する化学反応に関してはすでにいくつかの解説¹⁾があるが、本稿では過酸化水素酸化による有機合成反応について最近発展してきた分野に注目しながら概説してみることにする。

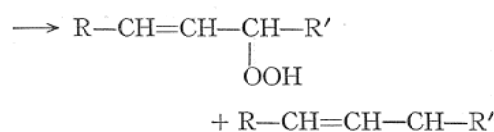
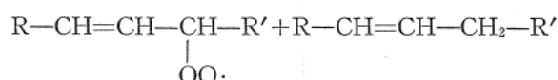
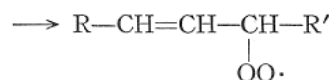
2. 一重項酸素の生成とそれによる酸化反応

一般にオレフィン類を空気または酸素によりラジカル反応開始剤の存在下で酸化すると、二重結合の隣りの活性水素が酸化され、つぎのような連鎖反応によって α 、 β -不飽和ヒドロペルオキシドが生成することはよく知られている。



* 工学部応用化学科助教授

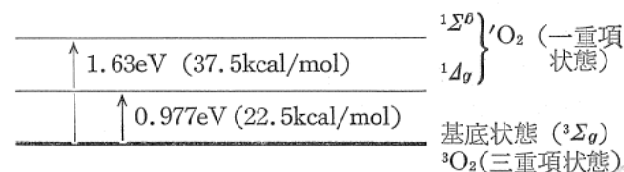
** 工学部応用化学科教授



ところで過酸化水素に次亜塩素酸塩を作用させると酸素が発生することは古くから知られていることであるが、最近 Khan²⁾ らはこの反応の発光スペクトルを調べたところ、発生する酸素分子は一重項の励起状態にあることを報告し、一方 Ogryzlo³⁾ はこれが一重項状態 (1D_g) の酸素であることを示した。(一重項酸素分子の標示には

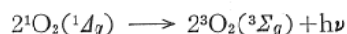


しばしば $^1\text{O}_2$ が用いられる。これに対し通常の三重項基底状態酸素の表現には $^3\text{O}_2$ が用いられることがある) いまこれらの酸素のエネルギー状態を図1の



1 分子状酸素のエネルギー状態

ようになる。このような一重項酸素の確認は発光スペクトルの観測によりなされるが、たとえば上式の反応ではつぎに示すように6700Åの発光の検知に

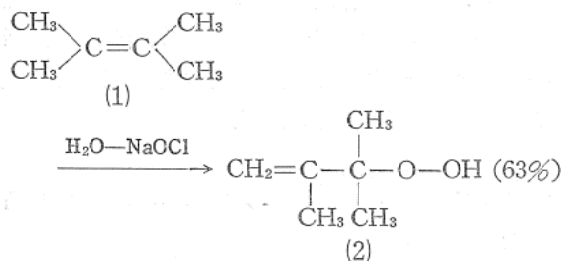


より易容におこなうことができる。

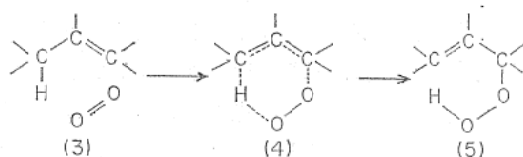
Foote ら⁴⁾は次亜塩素酸塩と過酸化水素との共存系に有機化合物を共存させるとその酸化挙動は色素を光増感剤として用いた場合の光照射下における酸化⁵⁾と全く同様の反応がおこることを見出し、それらの反応は共に上記一重項活性酸素の反応であることを指摘した。

たとえば2,3-ジメチルブテン-2(1)をメタノール中次亜

塩素酸ナトリウム共存下で過酸化水素で酸化すると63%の収益で二重結合が隣の炭素へ移動したヒドロペルオキシドすなわち 2,3-ジメチル-3-ヒドロペルオキシブテン-1(2)が得られる。

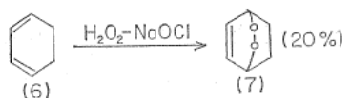


この反応と同じ反応は色素を用いる光増感自動酸化により54%収率で達成される。このようなアリル転位によるヒドロペルオキシドの生成は過酸化水素と次亜塩素酸との反応により得られた酸素が通常の酸素分子と異なり二つの電子スピが一重項状態にあるため容易にオレフィン二重結合のπ電子と反応し、つぎのような過程で二重結合の移動を伴うものとして説明される。

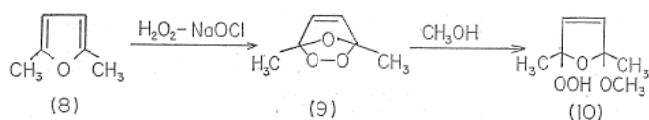


すなわち本反応は通常自動酸化においてみられるような遊離基連鎖反応機構ですすむのではなく、光学活性リモネンの酸化において立体特異的に反応が進行したことから上記のような concerted メカニズムにより反応が進行しているものと解される。

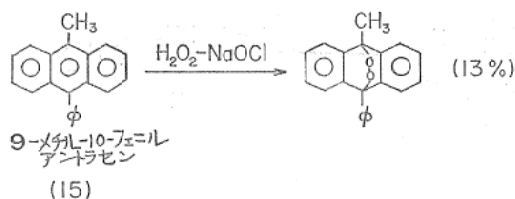
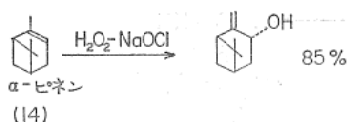
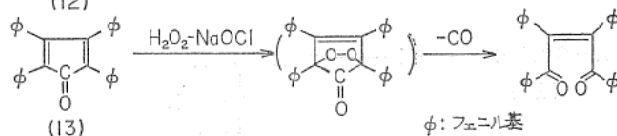
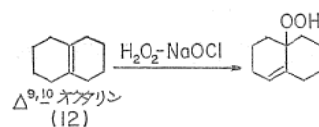
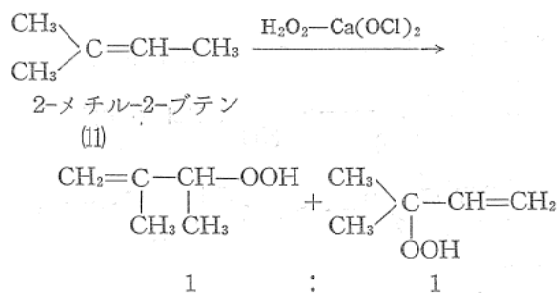
共役ジエン類に対しては Diels-Alder type の反応による 1,4 付加がおこなわれる。シクロヘキサジエン(6)の酸化においてはノルアスカリドール(7)が得られ、フラン



誘導体に対しても同様の付加反応をおこなうものと考えられる。



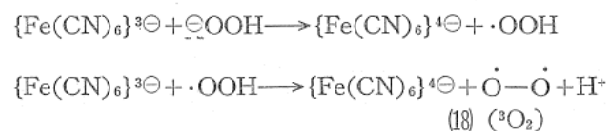
つぎに本法でおこなえるオレフィン酸化の若干の例をあげてみる^{4,6,7)}



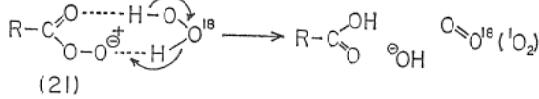
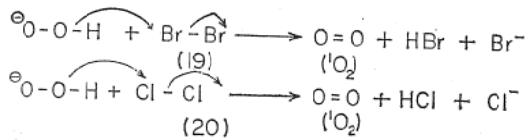
過酸化水素一次亜塩素酸塩の系における一重項酸素の発生はヒドロペルオキシアニオン(16)と次亜塩素酸イオン(17)との次のような反応によるものと解される⁷⁾。



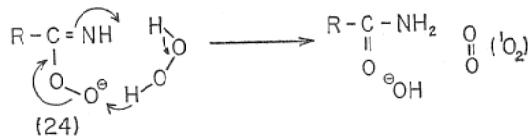
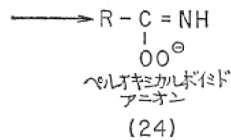
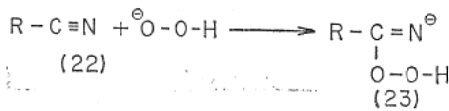
したがって電子対の移動を含まないつぎのような一電子移動のレドックス反応で生成する酸素は一重項酸素ではなく三重項基底状態の酸素(18)であると考えられている。



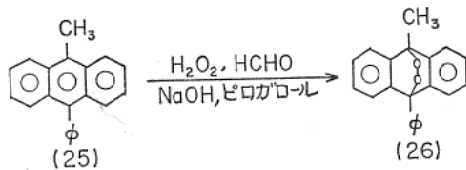
電子対の移動を含む反応によるこのような一重項酸素の発生は塩素や臭素などのハロゲンと過酸化水素との反応、あるいは過酸と過酸化水素のアルカリ溶液での分解反応によりつぎのように生成する。後者の場合には過酸化水素の酸素を O¹⁸ で標識することにより、¹⁸O₂ が主として過酸化水素の酸素より来ることが認められている。また一般にニトリル類(22)はかせいアルカリ存在下過酸化水素により酸素を放出しながら酸化され相当する酸アミ



ドになるが、この際発生する酸素はつぎのような反応経路で示されるように一重項活性酸素であることが知られている。



さらにピロガロール存在下でアルカリ触媒によりホルムアルデヒドを酸化する方法は Trautz の反応として知られるがその際の酸素は $^1\text{O}_2$ であることが発光スペクトルの観測により知られ⁹⁾、またアントラセン誘導体の酸化をこの系で行なうと相当するエンドペルオキシドが得られることから一重項酸素の生成が支持されている。



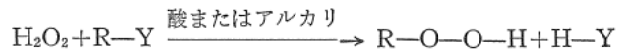
以上のように一重項活性酸素の生成は過酸化水素を用いて比較的容易におこなえるが、有機化合物の酸化に対する反応挙動の解明はまだ不十分な点が多い、近時この種の活性酸素の反応と生体内反応の類似性が注目されており、この分野研究の進歩と同時に新しい合成化学的利用法も開けてゆくものと期待される。

3. 有機過酸化物の合成

上記の如く一重項酸素の反応によりオレフィン類から過酸化物が容易に合成されるが、ここではそれ以外の主な合成法について述べよう。

3.1 酸またはアルカリを触媒とするヒドロペルオキシドの合成法

過酸化水素の水素を有機基により置換することによりヒドロペルオキシド類を合成することは古くからおこなわれて居り、酸触媒共存下アルコールと反応させる方法、アルキル硫酸エステル類との反応、あるいはアルカリ共存下アルキルハロゲン化物と過酸化水素との反応がそのおもなものとしてあげられよう⁹⁾。



Rはアルキル基

Y=OH, OSO₃H, OSO₃R, Cl, Br

これらの反応は

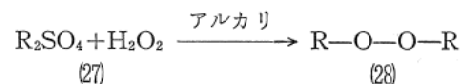


ではじまる SN₁ 型反応ですすむのでYの結合する炭素への電子供給性置換基の導入は反応に有利となり、またRそのものの反応性は 第3級 > 第2級 > 第1級 の順になる。したがって一般に第3級ヒドロペルオキシドはこれらの方法により容易に合成される場合が多いが、第2級、第1級ヒドロペルオキシドになると困難な場合が比較的多い。後者に対してはメタン磺酸アルキルエステルをメタノール溶媒中かせいアルカリ共存下で過酸化水素と処理すると、かなり良収量で相当するヒドロペルオキシドを合成することができ、たとえば C₄~C₆ の直鎖ヒドロペルオキシドは本法により40%以下の収率で合成できる。

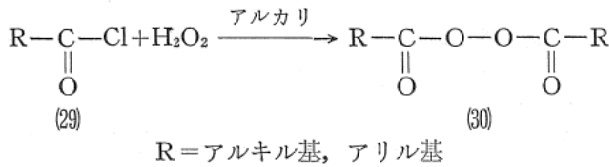
このようにして合成されるヒドロペルオキシド (R-O-O-H) は、まだ置換することのできる水素原子を一つ有するので、ジアルキルペルオキシド、ペルオキシエステルなど他の有機過酸化物の合成原料として用いることができる。

3.2 ジアルキルペルオキシドおよびジアシルペルオキシドの合成

ヒドロペルオキシドとアルコールを酸の存在下で脱水するとジアルキルペルオキシド (R-O-O-R') が得られるが、一般には3.1で述べたような過酸化水素とアルコール、アルキル硫酸エステルなどとの反応に際し副生し、反応条件を適当にえらぶことによりジアルキルペルオキシドを主生成物として得ることもできる。とくにアルカリ存在下で硫酸アルキルと過酸化水素を活用させる方法は、第1級および第2級アルキル過酸化物の合成に便利に利用することができる⁹⁾。

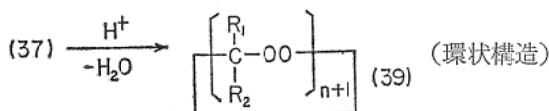
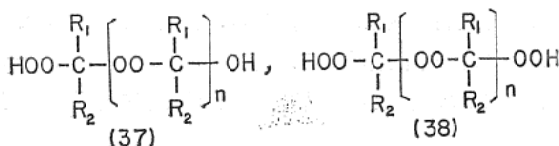
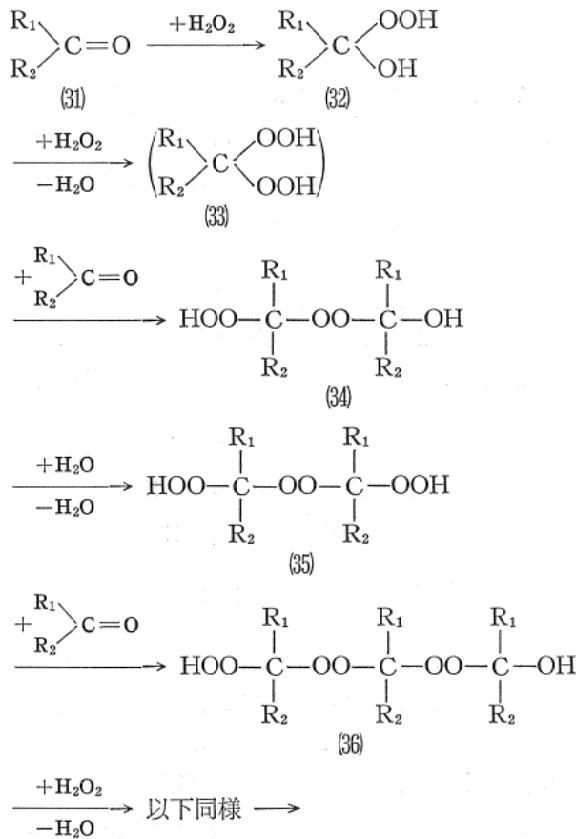


これに対しアルカリ共存下で酸ハロゲン化物または酸無水物を過酸化水素と反応させるとジアシルペルオキシドまたはジアロイルペルオキシドが合成できる。



3.3 アルデヒドまたはケトンからの過酸化物

アルデヒドまたはケトンと過酸化水素を無触媒あるいは酸触媒存在下で反応させると、反応条件またはカルボニル化合物の種類などにより種々の構造の過酸化物が得られる。いま $\text{R}_1-\text{CO}-\text{R}_2$ なるケトンを例にとり反応過程と生物との関係を示すとつぎのようになる¹⁰⁻¹²⁾。

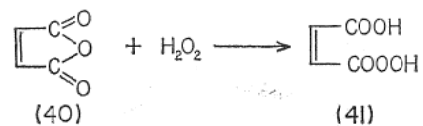


ここでnの数は一般にあまり大きくはなく、(37)、(38)で

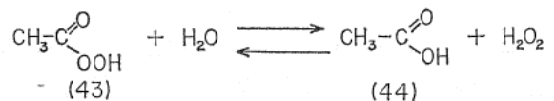
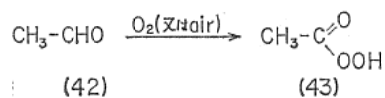
は $n=0\sim 5$, (39)では $n=1$ または2程度である。このような反応は高分子の重合開始剤としてしばしば用いられているメチルエチルケトン、シクロヘキサノンなどの過酸化物の合成に適用され、工業的にも実施されている。

3.4 過酸の合成

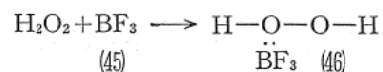
過酸化水素から誘導される有用な酸化剤として有機過酸がある¹³⁾。有機過酸は普通強酸存在下で有機酸または酸無水物と過酸化水素とを反応させてつくり出すことができる。これら有機過酸はオレフィン類のエポキシ化剤としてすぐれた酸化力を有し、またケトンから Baeyer-Villiger 反応によるエステル合成に用いることができる。たとえば無水マレイン酸(40)と過酸化水素との反応により得られるモノ過マレイン酸(41)¹⁴⁾はオレフィンのエポキシ化、Baeyer-Villiger 反応によるケトンからのエステル合成、アミノ基のニトロ基への酸化などに用いることが可



能である。過酸のうちで最も良く利用されるものの一つに過酢酸(43)があるが、このものはアセトアルデヒド(42)の自動酸化によっても合成される。過酢酸と水との混合系は過酸化水素と酢酸の系との平衡にあるので、アセトアルデヒドの自動酸化によって生ずる過酢酸をへて過酸化水素を合成する可能性が示されている。

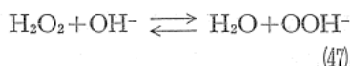


ところで三ふつ化ホウ素エーテラートに90%過酸化水素を加えると付加化合物(46)が生成する¹⁵⁾。これは構造上有機過酸ではないが、 BF_3 の強力な電子吸引性のために付加化合物(46)は過酢酸とほぼ同様の酸化力を有し、種々の酸化反応に用いることができる。



4. アリカリを触媒とする酸化反応

過酸化水素に触媒としてアルカリを作用させると次の平衡反応によって OOH^- (47)を生じ、このものはかなり強い(47)陰性試薬であり¹⁶⁾、活性種として酸化反応に関与

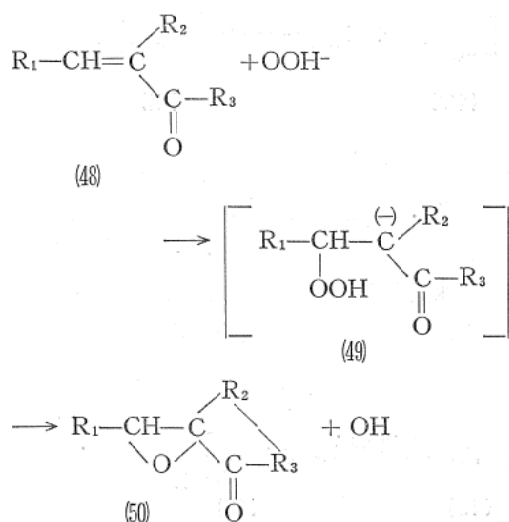


してくる。アルカリを触媒とする過酸化水素酸化ではアルデヒド基の酸化によるカルボン酸の合成およびオレフィンのエポキシ化、ニトリルの酸化などが普通行なわれる。

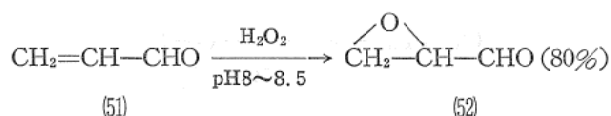
4.1 オレフィンのエポキシ化

アルカリ触媒による最も特徴的な反応は、一般に有機過酸ではエポキシ化できない α, β -不飽和カルボニル化合物を、相当するエポキシドに酸化できることである。

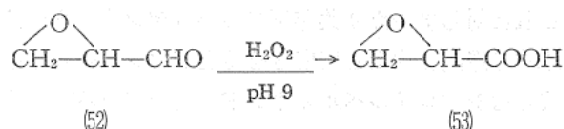
これは反応活性種 OOH^- が α, β -不飽和カルボニル化合物の陽性炭素へ容易に付加するからであり、次に示すような中間体(49)を経て反応が進む。中間体(49)においては自由回転のためにエポキシ化に際し立体特異性は保持されず、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ が最も安定な立体配置を有するエポキシドが生成する¹⁷⁾。



一般に過酸化水素はかせいアルカリの存在によりかなり酸素と水への分解を伴うが、Payne は系中の pH を調節することによりこの欠点を改良するとともに反応の選択性を与えることに成功した^{18,19)}。たとえばアクロレインは pH 8~8.5 において二重結合のエポキシ化を受けるがアルデヒド基の酸化は起らず、グリシッドアルデヒド(52)を収量よく生成する。



グリシッドアルデヒド(52)を pH 9 において過酸化水素で酸化するとアルデヒド基の酸化が起るが、この条件ではエポキシ環の開環を伴うことなくグリシッド酸(53)を合成することが出来る。

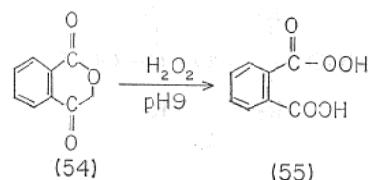


pH の調節による α, β -不飽和アルデヒドからエポキシアルデヒドの合成結果を表 1 に示した。

表 1 不飽和アルデヒドのエポキシ化 (pH8~8.5)

$\text{R}-\text{CH}=\text{C}-\text{CHO}$ R'	$\text{R}-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CHO}$ R' (%)
アクロレイン	80
メタアクロレイン	80
クロトンアルデヒド	56
シトラール	75
桂皮アルデヒド	24

ところでオレフィンのエポキシ化試薬としてしばしば利用されるモノ過フタル酸(55)はこれまで水酸化ナトリウムを触媒として無水フタル酸を大過剰の過酸化水素と処理して合成されてきたが、この方法では相当量の過酸化水素の分解損失を伴う。ところが反応系を炭酸ナトリウムで pH 9 に保ちながら過酸化水素を加えると、分解損失を伴わずにモノ過フタル酸(55)が合成できることが示された²⁰⁾。このように過酸化水素酸化における反応系の

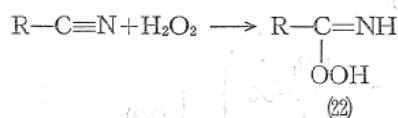


pH の調節は、酸化反応における反応の方向決定の重要な因子となるだけでなく、これにより過酸化水素の酸化効率を著しく改良することができる。

4.2 ニトリル類共存下での酸化反応

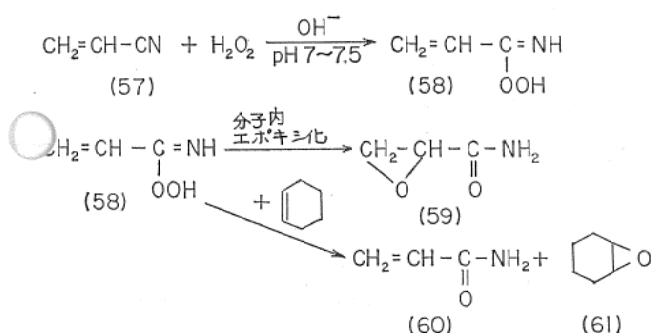
一般にニトリルを少量のかせいアルカリ存在下で過酸化水素を作用させると相当する酸アミドを生じ、またその際一重項活性酸素が生成することはすでに述べた。

この反応の中間体として生成するペルオキシカルボイミド(56)はその構造から明らかなように過酸と類似してお



り窒素の電子吸引効果のために $-\text{O}-\text{O}-\text{H}$ 基は有機過酸と全く同様の性質を有している。したがってもし系

中にオレフィンを共存させるとエポキシ化反応をおこなわせることができる²¹⁾。たとえば、アクリロニトリルを pH 7~7.5 において過酸化水素で酸化すると約70%の収量でグリシドアミド(59)が得られるが、もし系中にシクロヘキセンを共存させるならばシクロヘキセンオキシド(61)が生成し、逆にグリシドアミド(59)の収率は低下するとともにアクリルアミド(60)が30%の収量で得られる。この事実はペルオキシカルボイミド中間体(58)による分子内二重結合へのエポキシ化によりグリシドアミド(59)が生成し、シクロヘキセン共存のときにはシクロヘキセンへのペルオキシカルボイミドによるエポキシ化が優先して分子内エポキシ化が抑制されたものとして説明される。



このようにニトリルの過酸化水素により生成するペルオキシカルボイミドは温和な酸化剤であり、オレフィンのエポキシ化の他に第3級アミンの酸化による N-オキシドの合成にも用いることができるが Baeyer-Villiger 反応への適用は困難なものともみられている。

表2 ペルオキシカルボイミドによる酸化

出発物質	生成物	収率(%)
シクロヘキセン	エポキシド	73
スチレン	エポキシド	70
アクロレイン ジエチルアセタール	エポキシド	62
ピリジン	N-オキシド	79
アニリン	アゾキシ ベンゼン	62

なおペルオキシカルボイミドを利用する酸化では通常反応系の pH を 8 に保持して副反応を抑制する。またこの系にりん酸塩を添加すると反応が一層効果的にすすむことが確かめられている²²⁾。

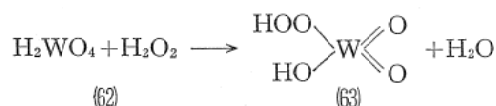
5. 金属酸化物を触媒とする反応

過酸化水素の酸化反応ではしばしば金属酸化物が触媒として用いられ、金属の種類に応じてその酸化挙動が大きくかわる。したがって触媒と出発物質との組み合わせを

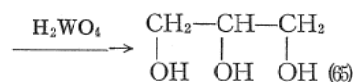
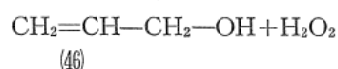
適当にえらぶことにより特徴ある反応を起させることができ、合成化学上有用な手段となる場合が多い。一般によく用いられる触媒としてタングステン、オスmium、セレン、モリブデン、バナジウム、クロムなどの酸化物があり、このうち前三者が比較的多く利用される。これらの触媒はいずれも過酸化水素と反応して一種の無機過酸を系中で生成し、これが反応活性種として有機化合物の酸化をおこなった後、また系中の過酸化水素と反応して活性種をつくり有機化合物の酸化をおこなうという循環過程で反応が進行する。

5.1 タングステン酸触媒の反応 (H_2WO_4 , WO_3)

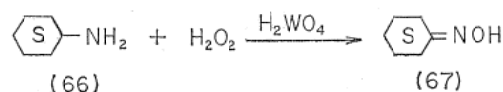
タングステン酸を触媒とする反応では系中に過タングステン酸(63)が生成し、これが活性種となって反応がすすむ^{23,24)}。



この触媒はオレフィンのヒドロキシル化に有効であり一段階で α -ジオール類が合成できる。アリルアルコールのヒドロキシル化によるグリセリンの合成はこの方法によりすでに工業的にも実施されている。

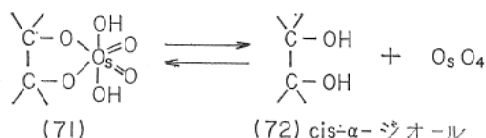
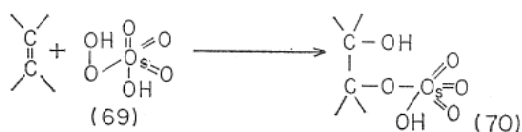
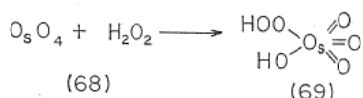


タングステン酸触媒はこのほか1級および2級アミンの酸化によるオキシムの合成、スルフィドの酸化によるスルホキシドの合成にも有効に用いられる²⁵⁾。たとえばシクロヘキサミン(66)は本法によりシクロヘキサノンオキシム(67) (6-ナイロンの原料)を好収率で与える²⁶⁾。



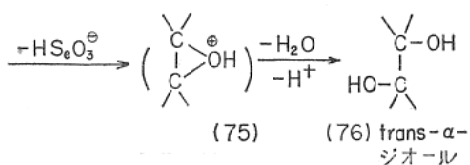
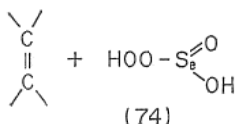
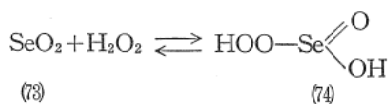
5.2 四酸化オスmium (OsO_4) を触媒とする反応

四酸化オスmiumはそれ自身オレフィンを酸化して cis- α -ジオールを与える酸化剤であるが、触媒量の四酸化オスmium存在下で過酸化水素で酸化をしてもオレフィンに対して全く同様の酸化挙動が観察される。この場の活性種は四酸化オスmiumと過酸化水素との反応で得られる過オスミン酸(69)であり、下に示すような安定な環状中間体(70)を経て反応がすすむために cis-型の立体構造をもつ α -ジオール類が得られる。(OsO₄ 以外の触媒では相当するエポキシドが開環してグリコールとなり、trans の立体配位置を有する α -ジオールが得られる¹⁷⁾。

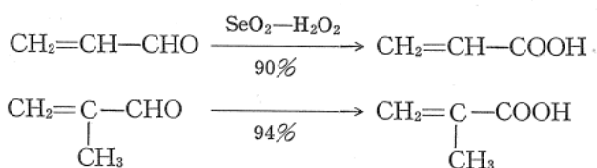


5.3 二酸化セレン (SeO₂) を触媒とする反応

二酸化セレンはそれ自体有機化合物の酸化剤として用いることができ、オレフィン類に対しては二重結合の隣りの炭素上の活性水素を酸化して水酸基を導入することができケトン類からは α -ジケトンが生成する。一方これを過酸化水素酸化の触媒として用いるときはタングステン酸触媒の場合と同様、オレフィンに対しトランスヒドロキシル化をおこなうことができる²⁸⁾。この場合の活性種は二酸化セレンと過酸化水素との反応で生成する過亜セレン酸(74)と考えられ、これがオレフィンを親電子的に攻撃してつぎのようにしてグリコール類を与えるものと考えられる。

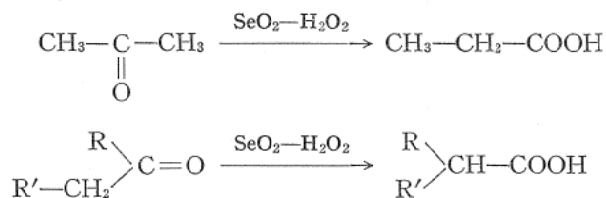


また二酸化セレン触媒はアルデヒド基のカルボキシル基への酸化に有効であり、特にアクロレインなどの不飽和アルデヒドに対しては重合および二重結合の酸化を伴うことなく相当する不飽和に効収率で酸化することができる。



二酸化セレンを触媒とする過酸化水素で最も特徴的な反応は、ケトン類の酸化によりもとのケトンと同じ炭素

数を有するカルボン酸を生成する反応である。たとえばアセトンは酸化されてプロピオン酸を好収率で与えるが、これはアセトンのメチル基の一つが他のメチル基炭素上へ転位し、カルボニル基がカルボキシル基に酸化されたことに基くものであり、下のような一般式で示される反応が広くケトン類に対して適用される^{1d)}。この転位反応



はケトンのエノル性二重結合の酸化を含む機構で説明されるが、これらに関しては著者らの解説があるので参照されたい^{1d)}。

6. 終りに

以上過酸化水素利用の化学反応について最近の動向に着目しつつ概説したが、本稿では紙数の関係から個々の応用例に関してあまりふれなかった。またここでは述べなかったがレドックス系の反応、酵素関連反応の進歩にも見るべきものがあり²⁹⁾、その応用は今後ますます開けてゆくものと思われる。

文 献

- 1)a) 小方, 田伏, 有合化誌, **18**, 368 (1960)
- b) 堤, 園田, 小山, 有合化誌, **21**, 870 (1963)
- c) 小方, 沢木, 講座“有機反応機構”, **10**上, 85 (1965), 東京化学同人.
- d) 園田, 化学と工業, **18**, 1435 (1965)
- e) 堤, 園田, 石油学会誌, **9**, 512 (1966)
- 2) A. V. Khan et al., J. Chem. Phys., **39**, 2105 (1963)
- 3)a) E. A. Ogryzlo, J. Chem. Phys., **40**, 1769 (1964)
- b) E. A. Ogryzlo, Proc. Chem. Soc., 117 (1964)
- 4) C. S. Foote, S. Wexler, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3879, 3880 (1964)
- 5)a) G. O. Schenck, Angew. Chem., **69**, 579 (1957)
- b) G. O. Schenck, Ind. Eng. Chem., **55**, (6), 41 (1963)
- 6) C. S. Foote et al., Tetrahedron Letters, 4111 (1965)
- 7)a) E. Mckeown, W. A. Waters, J. Chem. Soc., (B) 1040 (1966)
- b) E. Mckeown, W. A. Waters, Nature, **203**, 1063 (1964)
- 8) E. J. Bowen, Pure and Appl. Chem., **9**, 477 (1964)
- 9) 竹内 et al., 有合化誌, **23**, 846 (1965)
- 10) N. A. Milas, A. Goluvovic, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3361, 5824, 6461 (1959)
- 11) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, J. Org. Chem., **23**, 1322 (1958)
- 12) A. Rieche et al., Ber., **64B**, 2328 (1931), *ibid.*, **95**, **77**, 2005 (1962) *ibid.*, **97**, 190 (1964)
- 13)a) D. Swern, "Organic Reactions" **VII**, 378 (1953)
- b) 小方, 講座“有機反応機構”, **10**上, 106 (1965) 東京化学同人
- 14) R. W. White, W. D. Emmons, Tetrahedron, **17**, 31 (1962)
- 15) J. D. McClure, P. H. Williams, J. Org. Chem., **27**, 24 (1962)