

平成21年 5 月 12 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17065019
 研究課題名（和文） 飽和炭素分子の炭素－水素結合の均一切断に基づく高度酸化手法の開発
 研究課題名（英文） Development of Oxidation Method Based on Homolytic Cleavage of Carbon-Hydrogen Bond of Hydrocarbons
 研究代表者
 石井 康敬 (ISHII YASUTAKA)
 関西大学・化学生命工学部・教授
 研究者番号：50067675

研究成果の概要：

酸化反応は広く研究され膨大な知見の蓄積があるにもかかわらず、不活性炭素分子であるアルカンおよびベンゼンなどの炭化水素類の酸化反応手法の開発はこの半世紀間大きな方法論的進展が見られていない。本研究は、*N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) に代表される *N*-ヒドロキシイミドを分子触媒として利用し、触媒的炭素ラジカル生成を経る不活性炭素分子の酸化反応による様々な有用な有機化合物の新合成法の開発を行った。また、モリブドバナドリウム酸および Pd(II)/モリブドバナドリウム酸触媒系による分子状酸素を用いたベンゼンの C-H 結合の直接活性化を伴う酸化反応について検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	37,800,000	0	37,800,000
2006年度	12,400,000	0	12,400,000
2007年度	11,000,000	0	11,000,000
2008年度	11,500,000	0	11,500,000
年度			
総計	72,700,000	0	72,700,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

酸化反応は長期にわたり広く研究され膨大な知見の蓄積があるにもかかわらず、不活性炭素分子であるアルカンの酸化反応手法の開発はこの半世紀間大きな方法論的進展が見られていない。その理由は、炭素-水素結合

の結合エネルギーが大きく、その極性が低いことによる。したがって、アルカン活性化の鍵は炭素-水素結合をいかに効率的に切断する方法を開発するかにかかっている。本課題の解決には分子変換の根本となる原子と原

子の結合をいかに切断・再構築するかの基本問題に深くかかわり、その基礎研究の成果はアルカン酸化にとどまらず基礎化学の進展に大きく貢献するものである。本研究では、*N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を分子触媒として利用する不活性炭素分子の酸素酸化反応による様々な有用含酸素化合物の新合成法の基礎原理を確立する。また、NHPI 触媒の発見によって初めて可能となったアルカンと CO、NO、NO₂、SO₂ といった分子との直接反応による超効率的で高度な分子変換法の確立を目指す。さらに本触媒の利用によって、アルケン、アルキン、アルキルベンゼンなどの炭化水素類のみならず、アルコール、エーテル、アルデヒド、アセタールなどの含酸素化合物の炭素-水素結合の均一切断も可能であることから、これまで達成されていない触媒の炭素ラジカル生成を経る新規な方法論の開拓を目指すものである。

2. 研究の目的

酸化反応は広く研究されているのにも関わらず、不活性炭素分子であるアルカンの酸化反応手法の開発は極めて困難であると考えられていた。その理由は、炭素-水素結合の結合エネルギーが大きく、その極性が低いことによる。したがって、アルカン活性化の鍵は炭素-水素結合をいかに効率的に切断する方法を開発するかにかかっている。本課題の解決には分子変換の根本となる原子と原子の結合をいかに切断・再構築するかの基本問題に深くかかわり、その基礎研究の成果はアルカン酸化にとどまらず基礎化学の進展に大きく貢献するものである。本研究では、炭素-水素結合の均一切断に基づく、*N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を分子触媒として利用する不活性炭素分子の酸素酸化反応による様々な有用含酸素化合物の新合成法の基礎原理を確立することが目的である。

3. 研究の方法

N-ヒドロキシイミド骨格を有する化合物は、対応する酸無水物とヒドロキシルアミンにより簡便に合成できる。われわれは *N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) が酸素雰囲気のもと、温和な条件で炭素ラジカル創生触媒として利用し、効率的に機能することをみだし、シクロヘキサン、トルエン、および *p*-キシレン、メチルおよびジメチルナフタレンの空気酸化を行った。また、NHPI より優れた触媒活性を有する有機分子触媒の創製を目的とした、種々の *N*-ヒドロキシイミド誘導体を調製し酸素酸化反応の触媒に用いた。具体的には、トリヒドロキシミノシアヌル酸 (THICA) およびその類縁体、さらにはフルオロアルキル側鎖を有する NHPI 誘導体を触媒として用いた空気酸化反応を行い、触媒量の軽減、反応性、選択性および触媒のターンオーバー数 (TON) 等、更なる触媒機能の向上を図った。

4. 研究成果

(1) NHPI を用いるラクタム的一段合成

本研究において、シクロアルカンと亜硝酸 *tert*-ブチル (*t*-BuONO) との反応によるニトロソ化反応が NHPI 触媒により促進されることを発見し、シクロヘキサンからワンプットで ϵ -カプロラクタムに変換する新手法を見出した。反応はシクロヘキサンのニトロソ化、アミンによる異性化、その後塩化シアヌル酸 (CNC) あるいはホスファゼン (TAPC) 触媒で Beckmann 転位することにより、ナイロン 6 の原料として重要な ϵ -カプロラクタムを高収率で得た。また、シクロドデカンと同様な条件下反応させるとラウロオキシムが生成することを見出した。本反応は化学工業界の長年の夢である硫安の副生を伴わない有用かつ新規なオキシム合成法として有用である。また、亜硝酸 *tert*-ブチルはアルコールと NO

と少量の NO_2 の存在下容易に合成でき、*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、原子効率の高い反応でもある。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。我々は、1,3,5-トリメチルベンゼンを少量のトリヒドロキシイソシアヌル酸 (THICA), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ および $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ を添加し空気下 (20 atm) 酸化させることにより、1,3,5-ベンゼントリカルボン酸が良好な収率で得られることがわかった。また、1,2,4-トリメチルベンゼンおよび3,3',4,4'-テトラメチルジフェニルメタンの反応においては、本触媒系に少量の $\text{ZrO}(\text{OAc})_2$ と無水酢酸を添加することにより反応性が著しく向上し、対応するトリおよびテトラカルボン酸が高収率で得られることを見出した。

(2) NHPI 誘導体触媒を用いるアルカンの酸化反応の新展開

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。

我々は、1,3,5-トリメチルベンゼンを少量のトリヒドロキシイソシアヌル酸 (THICA), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ および $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ を添加し空気下 (20 atm) 酸化させることにより、1,3,5-ベンゼントリカルボン酸が良好な収率で得られることがわかった。また、1,2,4-トリメチルベンゼンおよび3,3',4,4'-テトラメチルジフェニルメタンの反応においては、本触媒系に少量の $\text{ZrO}(\text{OAc})_2$ と無水酢酸を添加することにより反応性が著しく向上し、対応するトリおよびテトラカルボン酸が高収率で得られることを見出した。

(3) NHPI 触媒を用いたアルキル置換芳香族化合物の酸素酸化

フェノールおよびナフトール誘導体は合成樹脂や液晶性ポリマーなどの原料等に利

用され、今後さらなる需要の拡大が見込まれている重要な化合物である。本研究では NHPI /AIBN/酸素系を利用し、1,1'-ジアリールエタン類の酸素酸化によるフェノール類の合成を試みた。その結果、高選択的に置換フェノールが得られることを見出した⁴⁾。本反応においては、より強い電子供与基を有する芳香族置換基が優先的に転位し、対応するフェノール体へと変換されることがわかった。

(4) NHPI 触媒存在下アルコールと酸素を過酸化水素源とする Bayer-Villiger 酸化の開発
ベンズヒドロール等のアルコールを NHPI 触媒による酸素酸化により *in situ* で生成する過酸化水素を 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) で活性化することによって、シクロアルカン類の one-pot での Bayer-Villiger 反応が進行し、ラクトン類が得られることを見出した。

(5) フルオロアルキル側鎖を有する NHPI 誘導体を触媒として用いたシクロヘキサンの空気酸化反応

フルオロアルキル側鎖を有する NHPI 誘導体を触媒として用いたシクロヘキサンの空気酸化反応によって高い選択性で 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) を得ることに成功した。 F_{15} および F_{17} -NHPI 触媒を用いたとき、フルオロ基を含まない NHPI 触媒に比べ良好に酸化反応が進行していることがわかった。反応を少量の $\text{Zr}(\text{acac})_4$ 存在下、トリフルオロトルエン (TFT) を溶媒として反応を行うと K/A オイルへの選択性が飛躍的に高くなりアジピン酸の生成が抑えられることがわかった。

(6) ベンゼンの C-H 結合の直接活性化

ベンゼンの空気酸化によるフェノール合成法は、従来の製造法であるクメン法に対して副生成物を生成しないより理想的な方法となる。本研究ではモリブデンとバナジウム

が混合配位したヘテロポリ酸であるモリブドバナドリリン酸 (HPMoV) を鍵触媒とする酸素酸化反応の研究の過程で、モリブドバナドリリン酸がベンゼンからフェノールへの一段合成に対して高い触媒活性を示すことを見出した。ベンゼンをモリブドバナドリリン酸触媒存在下、空気と一酸化炭素のもと、酢酸と水の混合溶媒中反応させるとフェノールが比較的よい収率で得られた。また、Pd(II)/モリブドバナドリリン酸触媒系をもちいたベンゼンからのカルボキシル化にも成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

- (1) An Efficient Catalytic Method for the Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Cyanuric Chloride and Phosphazene Catalysts, M. Hashimoto, Y. Obora, Y. Ishii, *Org. Process Res. Dev.*, in press (2009) (査読有).
- (2) Baeyer-Villiger Oxidation of Cycloalkanones with in situ Generated Hydrogen Peroxide from Alcohols and Molecular Oxygen Using NHPI as a Key Catalyst, K. Kamae, Y. Obora, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* in press (2009) (査読有).
- (3) Synthesis of 6-Hydroxy-2-Naphthoic Acid from 2,6-Diisopropyl-naphthalene Using NHPI as a Key Catalyst, R. Nakamura, Y. Obora, Y. Ishii, *Tetrahedron*, in press (2009) (査読有).
- (4) New Strategies for Sulfate-Free Lactams Synthesis from Cycloalkanes Using NHPI as a Key Catalyst, Y. Ishii, S. Sakaguchi, Y. Obora, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **66**, 1066-1075 (2008) (査読有).
- (5) Selective One-Pot Synthesis of Various Phenols from Diarylethanes, R. Nakamura, Y. Obora, Y. Ishii, *Chem. Commun.* 3417-3419 (2008) (査読有).
- (6) Aerobic Oxidation of Cyclohexene Using *N*-Hydroxyphthalimide Bearing Fluoroalkyl Chains, S. K. Guha, Y. Obora, D. Ishihara, H. Matsubara, I. Ryu, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **350**, 1323-1330 (2008). (査読有).
- (7) Hydroxylation of Benzene to Phenol under Air and Carbon Monoxide Catalyzed by Molybdovanadophosphates, T. Sakamoto, T. Takagaki, A. Sakakura, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **288**, 19-22 (2008) (査読有).
- (8) Oxidative Arylation of Ethylene with Benzene Catalyzed by Pd(OAc)₂ / Heteropoly Acid / O₂ System, T. Yamada, A. Sakakura, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *New. J. Chem.* **32**, 738-742 (2008) (査読有).
- (9) Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Triphosphazene Catalyst, M. Hashimoto, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **73**, 2894-2897 (2008) (査読有).
- (10) Carboxylation of Benzene with CO and O₂ catalyzed by Pd(OAc)₂ and Molybdovanadophosphates, S. Yamada, S. Ohashi, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **282**, 22-27 (2008) (査読有).
- (11) Synthesis of Substituted Furoates from Acrylates and Aldehydes by Pd(OAc)₂/HPMoV/CeCl₃/O₂ System, K. Tamaso, Y. Hatamoto, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **72**, 8820-8823 (2007) (査読有).
- (12) Alkylation of Active Methylene Compounds with Alcohols Catalysed by Iridium Complex, M. Morita, Y. Obora, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, 2850-2852 (2007) (査読有).
- (13) A New Type of Carbonylation of Styrenes Catalyzed by Pd(OAc)₂ Combined with Molybdovanadophosphate, S. Yamada, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80**, 1194-1198 (2007) (査読有).
- (14) Trisannulation of Acrylates to 1,3,5-Benzenetricarboxylates by a Pd(OAc)₂ / HPMoV / CeCl₃ / O₂ System, K. Tamaso, Y. Hatamoto, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **72**, 3603-3605 (2007) (査読有).
- (15) Addition of adamantanes to acetylenic carboxylates catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), T. Kagayama, M. Nakayama, R. Oka, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **47**, 5459-5461 (2006). (査読有).
- (16) Synthesis of aromatic aldehydes by aerobic oxidation of hydroaromatic compounds and diarylalkanes using *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) as a key catalyst, Y. Aoki, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron*, **62**, 2497-2500 (2006). (査読有).

- (17) Phosphonation of arenes with dialkyl phosphates catalyzed by Mn(II)/Co(II)/O₂ redox couple, T. Kagayama, A. Nakano, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **8**, 407-409 (2006) (査読有)
- (18) Aerobic oxidation of 1,3,5-triisopropylbenzene using *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) as key catalyst, Y. Aoki, N. Hirai, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron* **61**, 10995-10999 (2005). (査読有)
- (19) Oxidative coupling of benzenes with α,β -unsaturated aldehydes by Pd(OAc)₂/HPMoV/O₂ system, T. Yamada, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **70**, 5471-5474 (2005) (査読有)
- (20) One-pot synthesis of phenol and cyclohexanone from cyclohexylbenzene catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), Y. Aoki, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron* **61**, 5219-5217 (2005) (査読有).
- (21) Synthesis of α -hydroxy- γ -butyrolactones from acrylates and 1,3-dioxolanes using *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) as a key catalyst, T. Kagayama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **46**, 3687-3689 (2005) (査読有)
- (22) Hydroxylation of benzene to phenol under air and carbon monoxide catalyzed by molybdovanadophosphoric acid, M. Tani, T. Sakamoto, S. Mita, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 2586-2588 (2005) (査読有).

[学会発表] (計 15 件)

- (1) 環境調和型触媒及び新触媒技術の開発動向と今後の展望, 石井康敬, ゼロエミッションとコストダウンを実現する新触媒技術, 東京, 2008.12.18.
- (2) フルオラス溶媒を用いるおもしろい有機反応の開発, 石井康敬, フルオラス科学研究会第1回シンポジウム, 新潟, 2008.10.23.
- (3) アルカンおよびベンゼン類の酸素酸化—新しい工業化技術の開発を目指して—, 石井康敬, 第2回触媒道場, 名古屋, 2008.6.28
- (4) アルカンおよびベンゼンの炭素—水素結合の活性化と工業化技術への展開, 石井康敬, 特定領域研究「炭素資源の高度分子変換」第5回シンポジウム, 仙台, 2008.6.16.
- (5) 高難度有機反応触媒の開発, 石井康敬, 第3-4回有機典型元素化学討論会, 大阪, 2007.12.13.
- (6) Sulfate-Free Lactam Synthesis from

Cycloalkanes by Organocatalysts, Y. Ishii, International Conference on Asymmetric Organocatalysts, Otsu, Japan, 2007.5.28.

- (7) 高難度酸化反応手法の開発—工業化技術を目指して—, 石井康敬, 仙台地区春の講演会, 仙台, 2006.6.3.
- (8) 環境調和型 NHPI 触媒の開発とその工業化, 石井康敬, 石油学会触媒シンポジウム, 東京, 2006.11.2 (依頼講演).
- (9) Carbon Radical Generation from Hydrocarbons through a Catalytic Process and Its Use in Organic Synthesis, Y. Ishii, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, Advances in Radical Chemistry, KAIST, Daejeon, KOREA, 2006.11.5.
- (10) 環境調和型有機合成手法の開発, 石井康敬, 北陸地区講演会, 富山, 2006.11.18
- (11) 新しい有機合成手法の開発, 石井康敬, 日本化学会東海支部講演会, 岐阜, 2006.12.1.
- (12) Development of Environmentally Benign Aerobic Oxidation Method, Y. Ishii, Joint Meeting of the 2nd International Conference on Green and Sustainable Chemistry and the 9th Annual Green Chemistry and Engineering Conference, Washington DC, USA, 2005.6.23.
- (13) Recent Progress in Aerobic Oxidation of Hydrocarbons by *N*-Hydroxyimides Y. Ishii, 5th World Congress on Oxidation Catalysis, Sapporo, Japan, 2005.9.30.
- (14) Addition of Carbonyl Compounds to Alkenes through Catalytic Process using Mn(II)/Co(II)/O₂ System, Y. Ishii, 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 2005.12.17.
- (15) Recent Advance of Aerobic Oxidation of Hydrocarbons using *N*-Hydroxyimides as Key Catalysts, Y. Ishii, 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 2005.12.17.

[産業財産権]

○出願状況 (計 8 件)

- (1) 名称: 置換フェノールの製造方法
発明者: 石井康敬, 岩浜隆裕
権利者: ダイセル化学工業株式会社
種類: 特許
番号: 特開 2008-222571

出願年月日：2008.9.25
国内外の別：国内
(2) 名称：窒素原子含有環状化合物で構成された触媒、及びそれを用いた有機化合物の酸化方法
発明者：石井康敬，グーホショモールクマール，平井成尚
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2008-221048
出願年月日：2008.9.25
国内外の別：国内
(3) 名称：エポキシ化合物の製造方法
発明者：石井康敬，中野達也
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2008-179644
出願年月日：2008.8.7
国内外の別：国内
(4) 名称：ラクタムの製造方法
発明者：石井康敬，芝本明弘，岩浜隆裕
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2008-179605
出願年月日：2008.8.7
国内外の別：国内
(5) 名称：アミド又はラクタムの製造法
発明者：石井康敬，岩浜隆裕，中野達也
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2008-162935
出願年月日：2008.7.17
国内外の別：国内
(6) 名称：アミド又はラクタムの製造法
発明者：石井康敬，中野達也，岩浜隆裕
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2007-284415
出願年月日：2007.11.1.
国内外の別：国内
(7) 名称：1(4H)-ナフタレノン誘導体の製造法
発明者：石井康敬，中野達也，岩浜隆裕
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2007-238493
出願年月日：2007.9.20.
国内外の別：国内
(8) 名称：芳香族化合物の製造法

発明者：石井康敬，中野達也，岩浜隆裕
権利者：ダイセル化学工業株式会社
種類：特許
番号：特開 2007-223946
出願年月日：2007.9.6.
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者
石井 康敬 (ISHII YASUTAKA)
関西大学・化学生命工学部・教授
研究者番号：50067675

(2) 研究分担者
大洞 康嗣 (OBORA YASUSHI)
関西大学・化学生命工学部・准教授
研究者番号：50312418