

—総説—

光と酸素を活用する簡便な酸化プロセスの開発に関する研究

平島真一^{a)}, 多田教浩^{b)}, 三浦 剛^{b)}, 伊藤彰近^{b),*}

要約: 酸化反応は有機合成における最も重要な柱の一つである。しかしながら、従来の酸化反応は重金属を大量に使用しなければならない、廃棄物が大量に副生するなどの問題点を有しており、いわゆる“グリーンケミストリー”の概念に必ずしもそぐわないものがほとんどであった。一方、最近では安価で原子効率が高い分子状酸素を酸化剤として用いた触媒的酸化反応が報告されている。この方法は適当な触媒を用いた場合に、反応後に副生されるものが理論的に水のみであり、理想の酸化反応として注目を集めている。

係る背景において、筆者らは分子状酸素を用いる酸化反応について研究を行い、紫外光照射下 (<400 nm)、HBr や Br₂ のような触媒量の臭素源存在下、芳香環上メチル基やアルコール類から対応するカルボン酸への酸化反応の開発に成功した。また、臭素源として触媒量の MgBr₂ を用いることにより可視光照射下 (>400 nm) でも同様の酸化反応が進行することも見出した。さらに、上記の光酸素酸化反応を連続するエステル化反応へ展開し、芳香環上メチル基から芳香族カルボン酸エステルへの効率的な直接一段階合成法を確立することにも成功した。

索引用語: 酸素酸化、光酸化、臭素源、紫外光 (UV)、可視光 (VIS)

Study of a Facile Oxidation Process with Light and Molecular Oxygen

Shin-ichi HIRASHIMA^{a)}, Norihiro TADA^{b)}, Tsuyoshi MIURA^{b)}, Akichika ITOH^{b),*}

Abstract: Oxidation is a very important transformation in organic synthesis; however, hitherto these methods usually involve the use of large quantities of heavy metals, which generate a large amount of waste, and are detrimental to the environment. On the other hand, recently, many researchers have reported catalytic oxidation processes with molecular oxygen, which generate little waste. Molecular oxygen has received a great deal of attention as an ideal oxidant, since it theoretically produces only water as the end product with a certain suitable catalyst is inexpensive and has higher atom efficiency than that of other oxidants.

With this perspective, we have studied the oxidation with molecular oxygen, and developed the oxidation of methyl aromatics and alcohols to the corresponding carboxylic groups in the presence of a catalytic amount of bromine sources such as aq. HBr and Br₂ under UV irradiation (<400 nm). We have found that the same oxidations proceeded in the presence of a catalytic amount of MgBr₂ as a bromine source under visible light (VIS) irradiation (>400 nm). Moreover, in developing the above-mentioned oxidation following esterification, we accomplished efficient direct aerobic photooxidative synthesis of aromatic methyl esters from methyl aromatics.

Key phrases: aerobic oxidation, photooxidation, bromine sources, ultraviolet light (UV), visible light (VIS)

1. 緒言

現在の石油化学工業プロセスにおいて、酸化反応は極めて重要な役割を担っている。これは“高度に還元された炭

^{a)} シカゴ大学 化学科

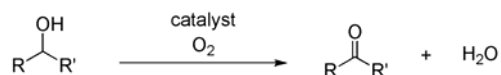
Department of Chemistry, the University of Chicago
(5735 South Ellis Ave, Chicago, IL 60637, USA)

^{b)} 岐阜薬科大学創薬化学大講座合成薬品製造学研究室 (〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西1丁目25-4)

Laboratory of Pharmaceutical Synthetic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
(1-25-4, Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, JAPAN)

化水素”である石油を原料としているためであり、そこから生み出されるほとんど全ての化学製品は何らかの酸化を受けていると言っても過言ではない。精密有機合成の分野においても、酸化反応は最も基本的かつ重要な柱の一つであり、現在までに様々な方法、試剤が開発されている¹⁾。しかしながら、従来の酸化反応は取り扱いに注意を要する重金属や過酸化水素を用いなければならない、高温・高圧など激しい反応条件が必要、あるいは後処理が面倒で廃棄物が大量に副生するなどの問題点を有しており、いわゆる“グリーンケミストリー”の概念にそぐわないものがほとんどであった。

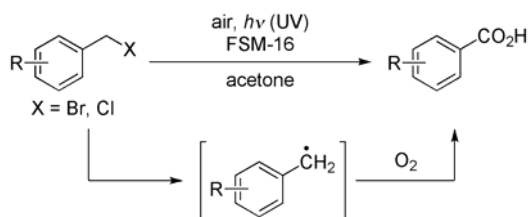
これに対して、最近では安価で安全な分子状酸素をターミナルオキシダントとして用いる酸化反応が報告されている²⁾。この方法は適当な触媒を用いた場合に、反応後の副生成物が理論的には水のみであるということから、原子効率が高く、従来法と比較して、よりグリーンケミストリーに合ったプロセスということが出来る (Scheme 1)。



Scheme 1. Oxidation with molecular oxygen.

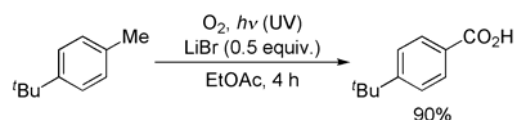
重要な点は本反応の触媒あるいは促進する試剤の選択であるが、筆者らはその1つとして“光”を考えた。光は反応を起こす手段であり、“試剤の一種”と考えることができる。光は形や重さを持たないため、残渣を排出しないクリーンな“試剤”であり、環境負荷低減型プロセスを検討する上で最も重要な方法の1つとなりえる。実際、我々の身の回りに溢れている光の有効利用は、エネルギー分野をはじめとする全ての分野において最もホットな研究課題の1つである。

このような研究背景において、筆者らはメソポーラスシリカ³⁾の一種であるFSM-16⁴⁾存在下、紫外光を照射することでアリールメチルハライドを対応するカルボン酸へ酸化できることを報告している (Scheme 2)⁵⁾。反応機構については、基質のアリールメチル位に活性なハロゲン官能基が存在するため、紫外光照射によりアリールメチルラジカルが発生し、これが空気中の分子状酸素をトラップして酸化反応が進行しているものと考えている。



Scheme 2. Photooxidation of arylmethyl halides with FSM-16.

さらに、トルエンの芳香環上メチル基のように活性な官能基がアリールメチル位に存在しない場合、反応系中にアリールメチルハライドもしくはアリールメチルラジカルのような中間体を形成することができれば、同様の酸化反応が進行するものと考えて検討を行い、触媒量のLiBr存在下、紫外光を照射することで、芳香環上メチル基が酸化された芳香族カルボン酸を収率良く得ることに成功している (Scheme 3)⁶⁾。



Scheme 3. Aerobic photooxidation in the presence of catalytic LiBr.

一般に芳香環上アルキル側鎖を酸化するためには、激しい反応条件が必要であり、特に芳香環上メチル基の酸化に関しては重金属以外の酸化剤では困難を伴うことが多い。そのため、この酸化反応は安全・安価で原子効率の高い分子状酸素を酸化剤として用いている点、従来法と比較して廃棄物が少ない点等の長を有した有用な新規酸化反応であると考えられる。しかしながら、本反応を有機合成上より有用な反応として確立するためには以下のような問題点の解決が必要である。

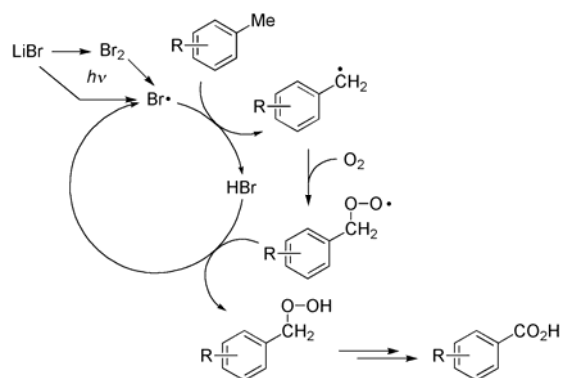
1. LiBrは潮解性があり、必ずしも取り扱いが容易ではないため、より安価で取り扱いの簡便な触媒の調査
2. 芳香環上メチル基のみならず、各種酸化反応の代替法としての本反応の適用拡大
3. 更なる効率化、実用化の展開に向けての反応機構の解明

これらの問題点の解決を目指して種々検討を行った結果、興味深い知見を見出すことができた。本稿ではこれまでに得られた研究成果について報告させていただく。

2. 紫外光と臭素源を用いる光酸素酸化反応⁷⁾

2. 1. 紫外光による芳香環上メチル基の対応するカルボン酸への光酸素酸化反応^{7a)}

まず上記問題点を解決するために、Scheme 3の反応では触媒量のLiBrが必要である点、反応溶液が黄色を呈する点、分子状酸素が必要である点などを考慮し、この酸素酸化機構の作業仮説をScheme 4に示すように立てた。これによれば、臭素源として臭素(Br₂)もしくは臭化水素(HBr)を添加することにより同様に反応が進行すると期待できる。そこで、筆者らはScheme 4の作業仮説を基に、安価で取り扱いの容易な48%臭化水素酸(以下、aq. HBr)を用いた芳香環上メチル基の光酸素酸化反応についてさらなる反応条件の精査を行うことにした。



Scheme 4. Plausible path of aerobic photooxidation of methyl aromatics with LiBr.

詳細な条件の最適化を行った後、その一般化について検討した結果を Table 1 に示す。0.2 当量の aq. HBr 存在下、酸素雰囲気中、撹拌しながら 400W 高圧水銀ランプで紫外光を外部照射し検討を行ったところ、一般に電子供与基を有する基質に関しては、目的のカルボン酸を収率良く得ることができた (entries 2 and 3)。これに対し、芳香環上に電子求引基を有する基質に関しては、10 時間ではいずれも中程度の収率にとどまったが、反応時間を延長することにより収率が向上した (entry 6)。また、酸化箇所が二つ存在する *p*-xylene (**1g**) では中程度の収率で目的の terephthalic acid (**2g**) を得ることができた (entry 7)。aq. HBr の当量を増やすことで立体障害の大きい基質でも高収率でカルボン酸 **2h** に変換することができた (entry 8)。さらに、ナフタレン環を有する基質においても良好な結果が得

Table 1. Aerobic photooxidation of methyl aromatics under UV irradiation in the presence of aq. HBr.

entry	substrate	product	yield (%)
1	Ar-Me (1)	Ar-CO ₂ H (2)	
2	R ¹ = -H (1a)	2a	46 ^a
3	- ^t Bu (1b)	2b	98
4	-OMe (1c)	2c	87
5	-Cl (1d)	2d	50 ^a
6	-CN (1e)	2e	53 ^b
7	-NO ₂ (1f)	2f	87 ^c
8	1g	2g	52 ^d
9	1h	2h	92 ^e
10	R ² = 1-Me (1i) 2-Me (1j)	2i 2j	76 92
11	1k	2k	46
12	1l	2l	trace

^a Starting material, which could not be recovered because of its volatility, remained after the reaction. ^b Unidentified by-products were generated. ^c 36 h. ^d Used aq. HBr (0.4 equiv.). ^e Used aq. HBr (0.5 equiv.).

られた (entries 9 and 10)。一方、複素環を有する基質の内、2-methylthiophene (**1k**) では中程度の収率で目的の酸化体を得ることができたが、pyridine 環を有する基質ではほとんど反応が進行しなかった。これは塩基性のヘテロ原子が HBr と酸塩基反応を起こすためと考えられる (entries 11 and 12)。

2. 2. 紫外光によるアルコール類の対応するカルボン酸への光酸素酸化反応^{7b)}

前項で述べたように、aq. HBr を用いた芳香環上メチル基の光酸素酸化反応の一般化を行うことができた。そこで、本酸化反応の適用拡大を目指し、アルコール類について検討を行った。一般に 1 級アルコール類からカルボン酸への変換は、アルコールからアルデヒド、そしてアルデヒドからカルボン酸への 2 段階の酸化反応により行われる。そこで、アルコールから対応するカルボン酸への one-pot 合成法の確立を目指し、アルコール類への適用を検討することにした。

Table 2 は、取り扱いが容易である aq. HBr を用いたアルコール類の光酸素酸化反応の一般化の検討結果を示す。脂肪族アルコールでは 1 級、2 級ともに中程度の収率から低収率になったが、芳香族カルピノール類に関しては高収率で目的物を与えることがわかった (entries 1-7)。また、ナフタレン環を有する基質 (entries 8 and 9)、pyridine や thiophene 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 (entries 10 and 11)。

Table 2. Aerobic photooxidation of alcohols under UV irradiation in the presence of aq. HBr.

entry	substrate	product	yield (%)
1	R-OH (3)	R-CO ₂ H (4 or 2)	
2	n = 10 (3m) 4 (3n)	4m 4n	81 ^a 66
3	3o	4o	57
4	3p	4p	27 ^b
5	R ¹ = - ^t Bu (3b)	2b	99
6	-OMe (3c)	2c	92
7	-Cl (3d)	2d	100
8	R ² = 1-CH ₂ OH (3i)	2i	81
9	2-CH ₂ OH (3j)	2j	94
10	3q	2q	83
11	3r	2r	100

^a Used aq HBr (0.14 equiv.) for 8 h. ^b 20 h.

3. 可視光と臭素源を用いる光酸素酸化反応⁸⁾

これまでに紫外光を利用する光酸素酸化反応について述べてきた。しかしながら、紫外光は周知のごとく人体への影響が懸念され、またこの照射のためには特殊な光源を必要とする。また、太陽光を例にとってみても、地上に届く全波長 (300-3000 nm) の強度分布において、紫外光はわずか6%を占めるに過ぎない。これに対して、その50%を占める可視光は、人体に悪影響を及ぼすことなく、また蛍光灯等の汎用の器具を用いて容易に照射することができる。実際、可視光の有効利用はエネルギー分野をはじめとする多くの研究分野において、現在進行形で取り組まれている最もホットな研究課題の1つであるが、有機合成化学においては未開拓の分野である。可視光を光酸素酸化に用いることができれば有機合成のみならずグリーンケミストリーの観点からも、非常に有用かつ興味深い反応になると考えられる。そこで筆者らは次に、汎用されている蛍光灯を用いた可視光酸素酸化反応の開発について検討を行うことにした。

3. 1. 可視光による芳香環上メチル基の対応するカルボン酸への光酸素酸化反応^{8a)}

まず可視光照射でも光酸素酸化反応が進行する臭素源の探索を行ったところ、紫外光において活性を示したLiBrやBr₂、aq. HBrなどについて可視光照射して検討したが、いずれも低収率に終わった。そこで、さらなる臭素源について詳細に検討を行ったところ、筆者らが調査した中では、MgBr₂•OEt₂を用いた場合に、最も高い収率で目的のカルボン酸を得ることができた。詳細な条件の最適化を行った後、その一般化について検討した結果をTable 3に示す。0.2当量のMgBr₂•OEt₂存在下、酸素雰囲気中、撹拌を行わないで22W電球型蛍光灯4個からの可視光を外部照射したところ、一般に芳香環上に電子供与基を有する

Table 3. Aerobic photooxidation under VIS irradiation for methyl aromatics in the presence of aq. MgBr₂•OEt₂.

entry	substrate	product	yield (%)
1	R ¹ = -tBu (1b)	2b	98
2	-OMe (1c)	2c	99
3	-Ph (1s)	2s	99
4	-Cl (1d)	2d	87
5	-CN (1e)	2e	86 ^a
6	-NO ₂ (1f)	2f	90 ^a
7	R ² = 1-Me (1i)	2i	45
8	2-Me (1j)	2j	49 ^a
9	1k	2k	22 ^a
10	1l	2l	0 ^a

^a 36 h.

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た (entries 1-3)。また電子求引基を有する基質に関しても、36時間と長時間の可視光照射が必要であるものの、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 4-6)。1iや1j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しても中程度の収率にとどまった (entries 7 and 8)。またヘテロ環を有する基質 (1k, 1l) に関しても検討を行ったが、満足の行く結果は得られなかった (entries 9 and 10)。

3. 2. 可視光によるアルコール類の対応するカルボン酸への光酸素酸化反応^{8b)}

芳香環上メチル基の可視光酸素酸化反応の一般化を行うことができたため、紫外光照射の場合と同様にアルコール類に関しても汎用の蛍光灯による可視光で酸化反応が進行すると期待できる。

Table 4にMgBr₂•OEt₂を用いたアルコール類の光酸素酸化反応の一般化の検討結果を示す。0.2当量のMgBr₂•OEt₂存在下、酸素雰囲気中、撹拌せずに22W電球型蛍光灯4個からの可視光を外部照射した。紫外光照射の場合と同様に1級アルコールは効率良く酸化されるが、2級アルコールは反応の低下が観察され、10時間では全く反応が進行せず、36時間後でも中程度の収率にとどまった (entries 1-4 and 10)。このことより臭素ラジカルの水素

Table 4. Aerobic photooxidation under VIS irradiation for alcohols in the presence of aq. MgBr₂•OEt₂.

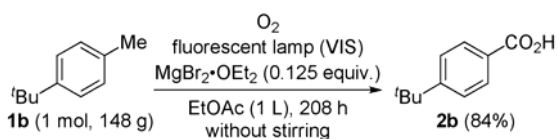
entry	substrate	product	yield (%)
1	n = 10 (3m)	4m	84
2	4 (3n)	4n	64
3	3o	4o	49 ^a
4	3p	4p	35 ^a
5	R ¹ = -H (4a)	2a	96
6	-tBu (4b)	2b	89
7	-OMe (4c)	2c	93
8	-Cl (4d)	2d	69 ^b
9	-NO ₂ (4f)	2f	89
10	3t	4t	60
11	R ² = 1-CH ₂ OH (3i)	2i	78
12	2-CH ₂ OH (3j)	2j	92
13	3q	2q	81
14	3r	2r	0

^a 36 h. ^b 4-Chlorobenzoic anhydride was also obtained in 25% yield.

引き抜き速度が本反応に大きく影響すると考えられる。また、芳香環上1級カルピノール類では芳香環上に存在する官能基が電子供与性、電子求引性であるのに関わらず、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 5-9)。さらに、1-naphthalenemethanol (**3i**) や 2-naphthalenemethanol (**3j**) のようなナフタレン環を有する基質、3-thiophenemethanol (**3q**) のようなヘテロ環を有する基質を用いてもスムーズ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 (entries 11-13)。しかしながら、3-pyridinemethanol (**3r**) においては全く反応が進行せず、原料回収に終わった (entry 14)。

3. 3. 大量合成への展開^{8c)}

これまで述べてきたように、触媒量の臭化マグネシウムを用いることにより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。そこで、次に筆者は光反応の課題である大量スケールへの展開を試みた。4-tert-butyltoluene (**1b**) を基質に用い、スケールアップの検討を行ったところ、反応時間は長くなるものの、1 mol スケールおよび高濃度 (15 w/v %) の条件において 84% の高収率で目的の **2b** を得ることに成功した (Scheme 5)。

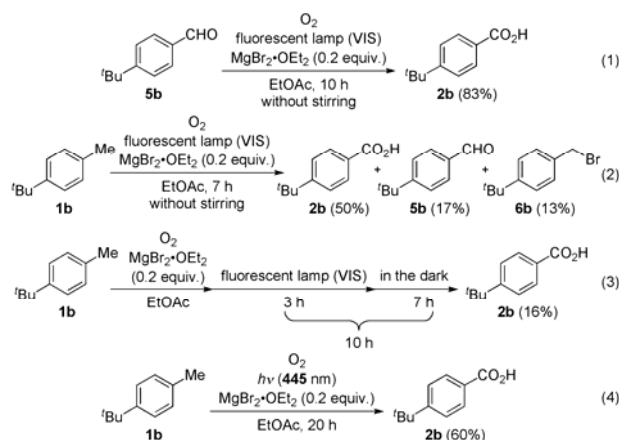


Scheme 5. Aerobic photooxidation of methyl aromatics in 1 mol scale.

3. 4. 反応機構

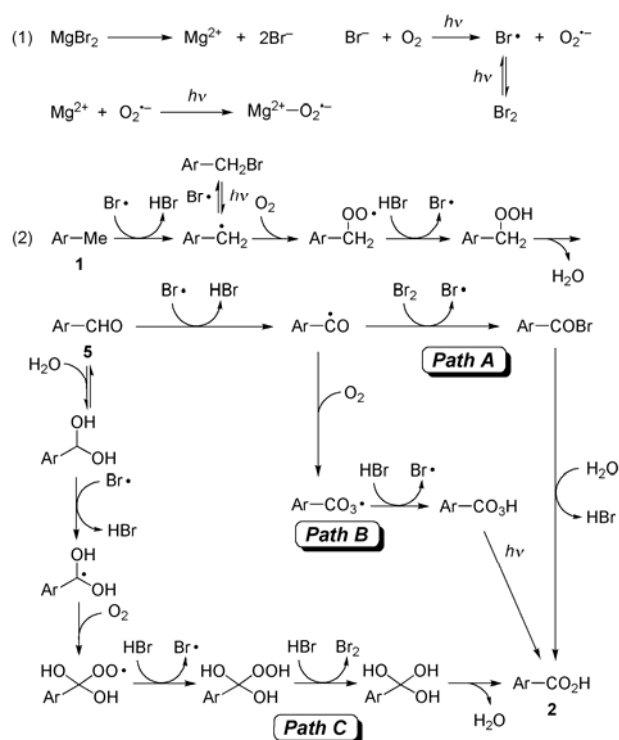
本反応は暗反応条件下、アルゴン雰囲気下、あるいは臭素源が存在しない条件下では反応が進行しないことから、可視光、分子状酸素、および臭素源の全てが必須であることがわかっている。そこで、酸化機構を検討するために、まず筆者らが中間体と推測しているアルデヒドを用いて検討を行った。すなわち、基質に 4-tert-butylbenzaldehyde (**5b**) を用いると目的のカルボン酸 **2b** を 83% の収率で得ることができた (Scheme 6, 式 1)。また **1b** を 7 時間同条件で反応させるとアルデヒド **5b** が 17% の収率で得られた (式 2)。これらのことから、アルデヒドが中間体であると考えられることができる。さらに、3 時間可視光を照射した後、引き続き 7 時間暗反応させると、カルボン酸 **2b** が 16% という低収率でしか得られなかったことから、本反応には継続的な可視光の照射が必要であり、従って自動酸化機構は関与しないと考えられる (式 3)。また、基質 **1b** を波長 445 nm の単色光で 20 時間照射したところ、60% でカルボン酸 **2b** が得られたことから、この反応は可視光で進行していることが示された (式 4)。さらに、Br₂ を用いた場合には目的のカルボン酸が 44% と MgBr₂•OEt₂ の場合より収

率が低下する結果であった。これらのことより Mg²⁺ がこの酸化反応を加速しているものと推測している。



Scheme 6. Study of the reaction mechanism.

以上より、本反応における反応機構を Scheme 7 のように考えている。すなわち、MgBr₂•OEt₂ より生じた Br[•] の光酸素酸化反応により臭素ラジカルが発生し、これが水素ラジカルを引き抜いてアリールメチルラジカル種を生成する。可視光照射で反応が進行する理由についてはまだはっきりとはわかっていないが、(1) 酢酸エチルの酸素原子による Mg²⁺ の溶媒和効果による“裸”の Br[•] の生成、(2) Mg²⁺ による光照射下、Br[•] からの電子移動により生じた O₂⁻ との錯体形成による安定化⁹⁾ などが考えられる。アリールメチルラジカル種は分子状酸素をトラップしてペル



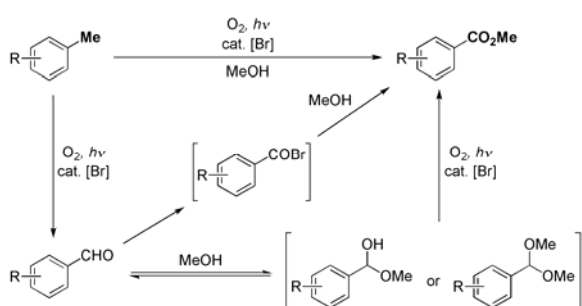
Scheme 7. Plausible path of aerobic photooxidation of methyl aromatics.

オキシラジカル、ヒドロペルオキシドを経てアルデヒド **5** を生成する。アルデヒド **5** からカルボン酸 **2** へは3つの経路 (Path A, B and C) が考えられる。Path A はアシルラジカル、酸臭化物を経由してカルボン酸体 **2** へと変換される。Path B は生じたアシルラジカルが分子状酸素をトラップして過酸を経由してカルボン酸 **2** を生成する。Path C は系中で生じた水によりアルデヒドがオルトアルデヒドになり、同様に酸化反応が進行し、オルトカルボン酸を経由する。現在のところ、どの経路が主であるかはまだわかっていない。

4. 光と酸素を用いる直接的な酸化的エステル化¹⁰⁾

芳香族カルボン酸エステル類は各種液晶性ポリマーの原料、化粧品、医薬業、食品添加物やそれらの中間体として有用な化合物である。芳香族カルボン酸エステルは通常、芳香族アルキル側鎖から Mn、Cr、V などの重金属によって芳香族カルボン酸を合成し¹⁾、次いでアルコールとエステル化¹¹⁾ するという多段階反応で行うのが一般的である。従って、芳香環上メチル基から直接一段階で合成することができれば、より簡便かつ効率的で有用な反応となる。一方、アルデヒド¹²⁾ や1級アルコール類¹³⁾ を酸化的エステル化する方法は数多く報告されているが、より酸化段階の低い芳香環上メチル基からの効率的な酸化的エステル化は筆者らの知る限り報告はない。したがって、グリーンケミストリーの概念に適った効率的な芳香環上メチル基から芳香族カルボン酸エステルへの酸化的エステル化法の開発が望まれる。

一方、筆者らはこれまで述べてきたように芳香環上メチル基の対応するカルボン酸への光酸素酸化反応の開発に成功している。この反応機構は Scheme 7 に示したように中間体としてアルデヒドを生成する。ここで、メタノール等のアルコール中でこのような反応が進行すれば、酸臭化物と反応してメチルエステルを与えられと考えられる。また、アルデヒドからヘミアセタールもしくはアセタールを経由してメチルエステルとなることも考えられる (Scheme 8)。以上の作業仮説を基に、芳香環上メチル基の直接的な酸化的エステル化反応の開発を検討した。



Scheme 8. Working hypothesis

4. 1. 芳香環上メチル基の直接的な酸化的エステル化

まず、これまでの光酸素酸化反応の結果を基に、本反応に効果的な臭素源の探索を行った。基質として 4-*tert*-butyltoluene (**1b**)、溶媒にメタノールを用い、触媒量の臭素源存在下、酸素雰囲気中、22W 電球型蛍光灯 4 個で可視光照射して検討を行った (Table 5)。これまでの光酸素酸化反応において活性を示した臭素源である Br₂、aq. HBr、LiBr、MgBr₂•OEt₂ などでは低収率もしくは原料回収となった (entries 1-7)。さらに詳細に臭素源の探索をしたところ、CBr₄ が良好な結果を与えることがわかった (entries 8-13)。目的のエステル体 **7b** の収率は反応時間を 24 時間に延長することで定量的に得られることがわかった (entry 14)。さらに、濃度を 0.3 M にすることで CBr₄ の触媒量を 0.1 当量にまで減らしても同様な効率での酸化反応が進行することがわかった (entry 15)。また、臭素源、分子状酸素がない場合および光照射を行わない場合には、目的のエステル体がほとんど得られないことからいずれも必須であることがわかった (entries 16-18)。

Table 5. Study of reaction conditions of direct aerobic photooxidative synthesis of methyl esters from methyl aromatics.

entry	cat. [Br] (equiv.)	M (mol/L)	time (h)	yield (%) ^a	
1	Br ₂	(0.3)	0.06	10	19
2	aq. HBr	(0.3)	0.06	10	2
3	NBS	(0.3)	0.06	10	7
4	LiBr	(0.3)	0.06	10	NR ^b
5	NaBr	(0.3)	0.06	10	NR ^b
6	KBr	(0.3)	0.06	10	NR ^b
7	MgBr ₂ •OEt ₂	(0.3)	0.06	10	3
8	AlBr ₃	(0.3)	0.06	10	16
9	TiBr ₄	(0.3)	0.06	10	14
10	ZrBr ₄	(0.3)	0.06	10	59
11	SmBr ₃	(0.3)	0.06	10	6
12	YbBr ₃	(0.3)	0.06	10	60
13	CBr ₄	(0.3)	0.06	10	90
14	CBr ₄	(0.3)	0.06	24	100 (99)
15	CBr ₄	(0.1)	0.30	24	100 (92)
16	—	—	0.30	24	NR ^b
17 ^c	CBr ₄	(0.1)	0.30	24	3
18 ^d	CBr ₄	(0.1)	0.30	24	NR ^b

^a ¹H NMR analysis. Yield of isolated product in parentheses. ^b No reaction. ^c Under an Ar atmosphere. ^d In the dark.

以上の最適化の条件を基に種々の芳香環上メチル基の直接的な酸化的エステル化反応を行った結果を Table 6 に示す。芳香環上に電子供与基を有する基質では高収率で対応するメチルエステル体が得られた (entries 2 and 3)。一方、ハロゲン基のような電子求引基を芳香環上に有する基質に関しては、可視光照射では反応が遅く 500W キセノンランプを用いることでエステル体を良好な収率で得ることができた (entries 5 and 8)。また、芳香環上における置

換基の位置効果について検討を行ったところ、*o* 位置換された 2-bromotoluene (1uo) ではその立体障害のため低収率にとどまった。さらに、*m* 位に置換された 3-bromotoluene (1um) では中程度の収率で目的の 7um が得られた。

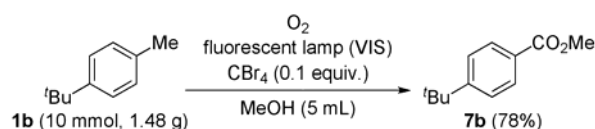
Hammett の置換基定数によれば *m* 位置換の基質は $\sigma_p < \sigma_m$ となっており、その電子求引性のため *p* 位置換のものより収率が低くなったと考えられる (entries 5-7)¹⁴⁾。より強力な電子求引性基であるシアノ基やニトロ基を有する基質では中程度から低収率にとどまった (entries 9-10)。ナフタレン環を有する基質に関しては中程度から良好な収率で目的のカルボン酸エステルを得ることができた (entries 11-12)。また、酸化箇所が二つ存在する *p*-xylene (1g) をジカルボン酸へ効率良く酸化するには高温や高圧を用いる手法¹⁵⁾ が一般的であるが、本反応を適用すると良好な収率で目的のジエステル体が得られることがわかった (entry 13)。さらに、4,4'-dimethylbiphenyl (1w) は高収率で対応するジメチルエステル体へと変換されることがわかった (entry 14)。しかしながら、2-methylthiophene (1k) や 2-picoline (1l) のようなヘテロ環を有する基質では低収率に終わった (entries 15-16)。

Table 6. Direct aerobic photooxidative synthesis of methyl esters from methyl aromatics.

entry	substrate	product	yield (%)
1	R ¹ = <i>p</i> -H (1a)	7a	71
2	<i>p</i> -Bu (1b)	7b	92
3	<i>p</i> -Ph (1s)	7s	89
4	<i>p</i> -Bz (1v)	7v	70
5	<i>p</i> -Br (1up)	7up	80 ^a
6	<i>m</i> -Br (1um)	7um	52 ^a
7	<i>o</i> -Br (1uo)	7uo	31 ^a
8	<i>p</i> -Cl (1d)	7d	78 ^a
9	<i>p</i> -CN (1e)	7e	53 ^{a,b}
10	<i>p</i> -NO ₂ (1f)	7f	24 ^{a,b}
11	R ² = 1-Me (1i)	7i	53 ^{a,b}
12	2-Me (1j)	7j	78 ^{a,b}
13	1g	7g	63 ^{a,b,c}
14	1w	7w	93 ^{a,b,c}
15	1k	7k	8 ^{a,b,d}
16	1l	7l	2 ^{a,b,d}

^a With 500W Xenon lamp instead of fluorescent lamps. ^b 48 h. ^c With CBr₄ (0.2 equiv.) in MeOH (0.15 M). ^d ¹H NMR analysis.

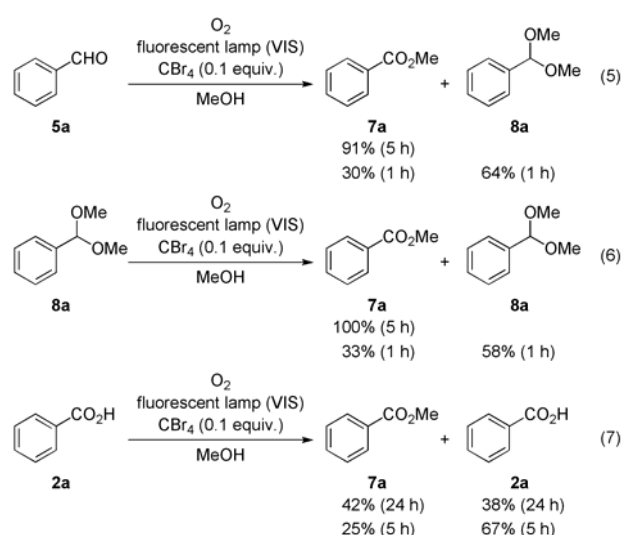
また、本反応のグラムスケールでの検討を行ったところ、10 mmol スケールおよび高濃度 (30 w/v %) の条件において 78% という良好な収率で目的のエステル体を得ることに成功した (Scheme 9)。



Scheme 9. Gram-scale synthesis of methyl esters.

4. 2. 反応機構

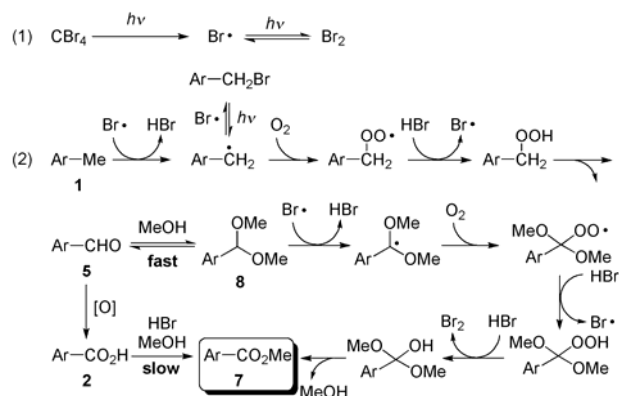
芳香環上メチル基や芳香族カルビノールの直接的な酸化エステル化を検討する中で、筆者らは中間体としてアルデヒドが生成していることを見出した。例えば、4-*tert*-butyltoluene (1b) を基質に 4 時間可視光を照射した場合に 4-*tert*-butylbenzaldehyde (5b) が 8% の収率で得られた¹⁶⁾。また、¹H NMR より中間体としてアリールメチルプロマイド、アルデヒド、カルボン酸の存在が示唆された。一方、benzaldehyde (5a) を基質に用い、光酸素酸化反応を 5 時間行ったところ、91% の収率で目的生成物 7a が得られた。次に同反応を 1 時間で終了したところ、アルデヒド体は存在せずにジメチルアセタール体として存在していることがわかった (Scheme 10, 式 5)。さらに、ジメチルアセタール体 8a を基質に用いて検討を行ったところ、目的のメチルエステル体が得られた (式 6)。以上のことから、本反応は中間体としてアセタール体を経由して進行しているものと考えられる。また、カルボン酸 2a を基質に用いると、目的のエステル体は 24 時間でも中程度の収率であることから、カルボン酸を経由する経路はアセタールを経由する経路より遅く、本反応機構にはあまり寄与していないと考えられる (式 7)。



Scheme 10. Study of reaction intermediates.

以上の結果から、本酸化機構を Scheme 11 のように考えている。すなわち、CBr₄ から生じた臭素ラジカルが芳香環上メチル基から水素を引き抜き、アリールメチルラジカル種が生成する。ここで、臭素ラジカルをトラップするとアリールメチルプロマイドとなる。一方、分子状酸素のト

ラップと水素の引き抜き、続く脱水によりアルデヒド **5** が生成する。本条件下、アルデヒド **5** はジメチルアセトアル **8** となり、光酸素酸化反応によりエステル **7** へと変換される。また、アルデヒド **5** からの酸化によりカルボン酸 **2** を経てエステルに至る機構も考えられるが、上記の理由により主経路ではないと考えている。



Scheme 11. Plausible path of direct aerobic photooxidative synthesis of methyl esters from methyl aromatics.

5. 結論

以上、筆者らは安価で安全な分子状酸素を酸化剤として用いる環境負荷低減型酸化プロセスの開発を行ってきた。その結果、紫外光、可視光を用いることにより、芳香環上メチル基やアルコール類のカルボン酸への光酸素酸化反応、芳香環上メチル基の芳香族カルボン酸エステルへの直接的な酸化的エステル化反応を見出すことができた。芳香環上メチル基の直接的な酸化的エステル化は初の報告である。また、光反応の一般的な課題であるスケールアップを検討し、特に人体に無害である可視光酸素酸化において、高濃度における大量合成に成功した。これらの方法は安全・安価で原子効率の高い分子状酸素を用いている点、従来法と比較して廃棄物が少ない点などの特長を有しており、より“グリーンケミストリー”の概念に適った有機合成上有用な新規酸化法と考えられる。

6. 謝辞

本研究全般にわたり御協力頂きました岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室の諸氏に感謝致します。

7. 参考文献

1) (a) *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, (Eds.: Larock, R. C.), Wiley-VCH, New York, 1625 (1999). (b) *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed, (Eds.: Smith, M. B.; March, J.), A John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 1745 (2007).

2) For example, see; Lenoir, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3206-3210 (2006) and references therein.

3) 小野嘉夫、矢嶋建明、ゼオライトの科学と工学、講談社、**2000**.

4) (a) Inagaki, S.; Koizumi, A.; Suzuki, N.; Fukushima, Y.; Kuroda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **69**, 1449-1457 (1996). (b) Inagaki, S.; Fukushima, Y.; Kuroda, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 680-682 (1993).

5) Itoh, A.; Kodama, T.; Inagaki, S.; Masaki, Y. *Org. Lett.* **2**, 2455-2457 (2000).

6) Itoh, A.; Hashimoto, S.; Kodama, T.; Masaki, Y. *Synlett* 2107-2109 (2005).

7) (a) Hirashima, S.; Itoh, A. *Synthesis* 1757-1759 (2006). (b) Hirashima, S.; Hashimoto, S.; Masaki, Y.; Itoh, A. *Tetrahedron*, **62**, 7887-7891 (2006).

8) (a) Hirashima, S.; Itoh, A. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **6**, 521-524 (2007). (b) Hirashima, S.; Itoh, A. *Green Chem.*, **9**, 318-320 (2007). (c) Hirashima, S.; Itoh, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **66**, 748-756 (2008).

9) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Chem. Eur. J.* **6**, 4532-4535 (2000).

10) Hirashima, S.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Org. Lett.* **12**, 3645-3647 (2010).

11) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed, (Eds.: Wutz, P. G. M.; Greene, T. W.), A John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 538-543 (2006).

12) (a) *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed, (Eds.: Larock, R. C.), Wiley-VCH, New York, 1656-1657 (1999). (b) *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed, (Eds.: Smith, M. B.; March, J.), A John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 1769 (2007).

13) (a) Tohma, H.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Synlett* 723-725 (2003) and references therein. (b) Foot, J. S.; Kanno, H.; Giblin, G. M. P.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* 1055-1064 (2003). (c) Hiegel, G. A.; Gilley, C. B. *Synth. Commun.* **33**, 2003-2009 (2003). (d) Mori, N.; Togo, H. *Synlett* 880-882 (2004). (e) Karade, N. N.; Tiwari, G. B.; Huple, D. B. *Synlett* 2039-2042 (2005). (f) Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron* **61**, 5915-5925 (2005). (g) Shaikh, T. M. A.; Emmanuel, L.; Sudalai, A. *Synth. Commun.* **37**, 2641-2646 (2007). (h) Owston, N. A.; Parker, A. J.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* 624-625 (2008). (i) Su, F-Z.; Ni, J.; Sao, H.; Cao, Y.; He, H-Y.; Fan, K-N, *Chem. Eur. J.* **14**, 7131-7135 (2008). (j) Miyamura, H.; Yasukawa, T.; Kobayashi, S. *Green Chem.* **12**, 776-778 (2010).

14) $\sigma_p = 0.23$, $\sigma_m = 0.39$ in bromo-substituted, see: C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **91**, 165-195 (1991).

15) (a) Bastock, T. W.; Clark, J. H.; Martin, K.; Trnbirth, B. W. *Green Chem.* **4**, 615-617 (2002). (b) Yang, F.; Sun, J.; Zheng, R.; Qiu, W.; Tang, J.; He, M. *Tetrahedron* **60**, 1225-1228 (2004). (c) Garcia-Verdugo, E.; Fraga-Dubreuil, J.; Hamley, P. A.; Thomas, W. B.;

Whiston, K.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **7**, 294-300 (2005). (d) Fraga-Dubreuil, J.; Garcia-Verdugo, E.; Hamley, P. A.; Vaquero, E. M.; Dudd, L. M.; Pearson, L.; Housley, D.; Partenheimer, W.; Thomas, W. B.; Whiston, K.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **9**, 1238-1245 (2007).

- 16) 4-*tert*-Butylbenzaldehyde (**5b**) was obtained in 8% yield for 4 h under the optimal conditions (**2b** and **1b** were obtained in 22% and 63% yields, respectively).

8. 特記事項

本総説は岐阜薬科大学博士論文（甲第 111 号）の内容を中心にまとめたものである。