

5価オキソバナジウム触媒と酸素を用いた酢酸溶媒中での環状ケトンの開裂反応：アジピン酸の環境調和型合成反応の研究

Aerobic Ring-Opening Oxygenation of Cyclic Ketones Catalyzed by Oxovanadium(V) Compound in Acetic Acid: Studies on Environmentally Benign Synthesis of Adipic Acid

桐原 正之*、三ツ矢 善根**、松下 真弥**

Masayuki KIRIHARA, Yoshine MITSUYA and Shinya MATSUSHITA

Abstract: The reaction of cyclic ketones with a catalytic amount of trichlorooxovanadium under an oxygen atmosphere in acetic acid caused oxidative ring cleavage to provide dicarboxylic acids. This reaction can be applied to the environmentally benign synthesis of adipic acid from cyclohexanone.

1. はじめに

アジピン酸はナイロン66の原料として、大量に工業生産される非常に有用な有機化合物である。アジピン酸はシクロヘキサノン、五酸化二バナジウム触媒存在下で、硝酸酸化することによって合成されているが¹⁾、地球温暖化ガスである亜酸化窒素(N_2O)が副生するという問題点がある(Fig. 1)²⁾。

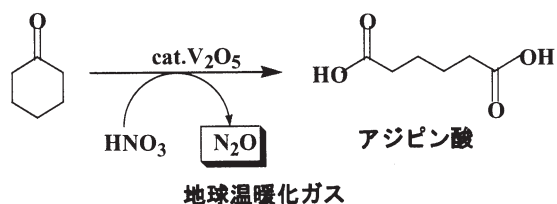


Fig. 1

そこで環境調和型アジピン酸合成法の開発研究が活発におこなわれているが、未だに硝酸酸化に替わる有効な工業的合成反応の開発は達成されていない。環境調和型アジピン酸合成法として有望なもののひとつに、マンガン-コバルト触媒を用いて酢酸溶媒中でシクロヘキサノンを酸素酸化する方法がある³⁾。しかしこの方法では副生成物として、アジポアルデヒド酸やグルタル酸が発生してしまうという問題点があり、これが工業化の障害になっていた(Fig. 2)。

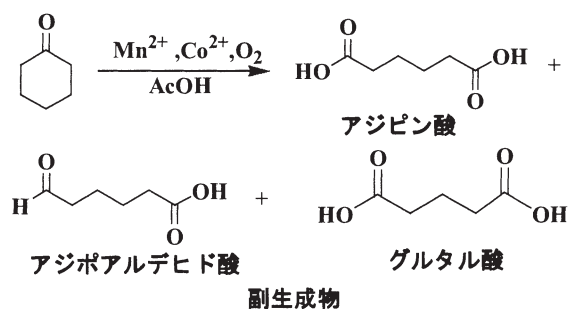


Fig. 2

我々はバナジウム触媒を用いた有機化合物の酸素酸化

反応の研究を行っており⁴⁻¹⁰⁾、二級の環状 α -ヒドロキシケトンに対してエタノール溶媒中、酸素雰囲気下で5価オキソバナジウム触媒を用いて反応を行うと、環開裂が進行しジエチルエステル体が見出されている(Fig. 3)⁴⁾。

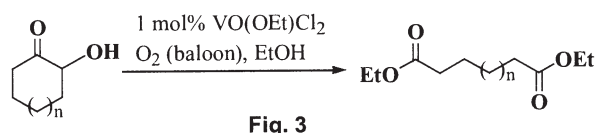


Fig. 3

また平尾らは環状ケトンに対してアルコール溶媒中、酸素雰囲気下で5価オキソバナジウム触媒を用いて反応を行うと、環開裂が進行しジエステル体が見出され、 α 位置置換環状ケトンに対して同様の反応を行うと、ケトエステル体が見出されている(Fig. 4)¹¹⁾。

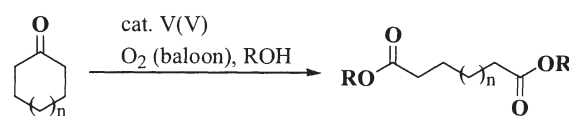


Fig. 4

我々は環状ケトンに対して、5価オキソバナジウム触媒を用いて酢酸中で酸素酸化を行えば環開裂が進行してジカルボン酸が得られ、 α 位置置換環状ケトンに対して反応を行えばケトカルボン酸が得られるのではないかと考えた。さらに、この反応を用いればアジピン酸の環境調和型合成法が開発できるのではないかと考え、検討を行うことにした。

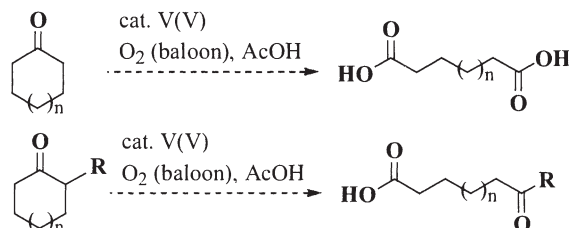


Fig. 5

2009年3月9日受理

* 理工学部 物質生命科学科

** 理工学部 物質生命科学科 卒業生

2. 環状ケトンの開裂反応

シクロヘキサノンを経験として用い、酢酸溶媒中、酸素雰囲気下で各種バナジウム触媒 1 mol% 存在下にて反応を行った。その結果、いずれの場合も反応が進行してアジピン酸が得られた (Table 1)。収率や反応時間の観点から、触媒としてはオキシ三塩化バナジウムを用い、65℃で反応させる条件が最も良いと考えられる (run 2)。

Table 1

Run	Catalyst	Temperature	Time (h)	Yield (%)
1	VOCl ₃	rt	168	48
2	VOCl ₃	65°C	70	54
3	V ₂ O ₅	65°C	120	41
4	VO(acac) ₂	rt	168	31
5	NH ₄ VO ₃	rt	168	27

そこで次に、各種環状ケトンに対して、酢酸溶媒中酸素雰囲気下、1 mol% のオキシ三塩化バナジウム存在下、65℃で反応を行った。その結果、いずれの場合も目的のジカルボン酸を中程度の収率で得ることができた (Table 2)。

Table 2

Entry	S. M.	Time (h)	Product	Yield (%)
1	n = 1	90	Gulutaric Acid	43
2	n = 2	70	Adipic Acid	54
3	n = 3	72	Pimelic Acid	63
4	n = 4	79	Suberic Acid	48
5	n = 8	79	Dodecanoic Acid	51

次に、 α 置換ケトンに対して、酢酸溶媒中酸素雰囲気下、室温で 1 mol% のオキシ三塩化バナジウム存在下、65℃で反応を行った。その結果、2-メチルシクロヘキサノンからは 6-オキソヘプタン酸が収率 25% で、2-フェニルシクロヘキサノンからは 6-オキソ-6-フェニルヘキサノ酸が収率 32% で得られた (Fig. 6)。

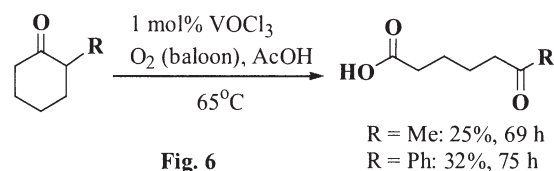


Fig. 6

薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析の結果からは、反応自体は効率良く進んでいたと判断されるが、生成物が溶媒溜去の際に共沸等などにより一部失われてしまったため、単離収率があまり良くないのではないかと考えられる。

3. アジピン酸合成法への応用検討

環状ケトンに対して、オキシ三塩化バナジウム触媒を用いて酢酸中で酸素酸化を行うと、環開裂が進行してジカルボン酸が得られることがわかったので、本法がアジピン酸の工業的合成へ応用可能であるか検討することにした。

工業化への可否は、アジポアルデヒド酸やグルタル酸などの副生成物ができるかどうかにかかっている。そこで本反応でシクロヘキサノンからアジピン酸を合成する際に副生成物が生じるか精査することにした。この際、カルボン酸のままだと、¹H-NMR スペクトルを用いての定量が困難であるため、反応後に得られた粗生成物をジアゾメタンと反応させ、メチルエステルとすることにした。

シクロヘキサノンの酢酸溶液に、1 mol% のオキシ三塩化バナジウムを加え、酸素雰囲気下、65℃で 72 時間反応させた。反応の後処理後、得られた粗生成物をジアゾメタン処理した。その結果、アジピン酸ジメチルだけでなくグルタル酸ジメチルも副生していることがわかった。アジポアルデヒド酸メチルは全く生成していなかった (Fig. 7)。

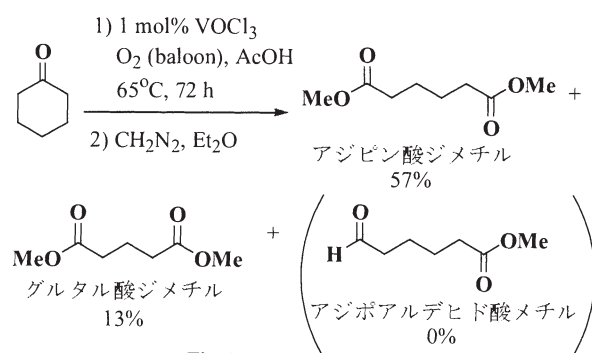


Fig. 7

ジアゾメタンはカルボン酸と反応して定量的にメチルエステルを与える。したがって、オキシ三塩化バナジウム触媒-酸素による酢酸溶媒中でのシクロヘキサノンの

酸化開裂反応では、アジポアルデヒド酸は副生しなかったが、グルタル酸がかなりの割合で副生してしまったといえる。本条件でのアジピン酸の工業的合成は困難であると考えられる。アジピン酸の工業的合成法に発展させるためには、グルタル酸の副生が押さえられる反応条件を見出す必要がある。

なお、本反応はカルボニル炭素とその α 位炭素との間の結合が切断されて、カルボキシル基に酸化されるというものであるから、シクロヘキサノンから生成したアジピン酸のカルボニル炭素とその α 位炭素との間の結合がさらに切断された結果、炭素数が一つ少ないグルタル酸が生成したと考えられる (Fig. 8)。

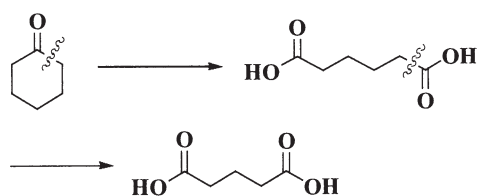


Fig. 8

4. 結論

環状ケトンに対して酢酸溶媒中酸素雰囲気下、1 mol% のオキシ三塩化バナジウム存在下、65℃で反応を行うと、環開裂が進行しジカルボン酸が生成し、 α 位置換環状ケトンに対して同条件で反応を行うとケトエステルが生成することを見出すことができた (Fig. 9)。

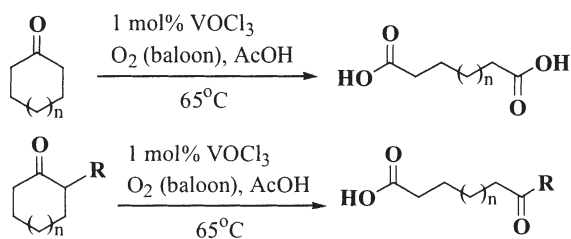


Fig. 9

アジピン酸の工業的合成法への応用の可能性に関しては、副生成物としてグルタル酸がかなりの割合で生じてしまうので、この条件のままでは困難であることがわかった。さらに条件を詳細に検討していく必要があると考えている。

5. 実験の部

赤外吸収スペクトル (IR) は JASCO FT/IR-8300 型を用いて測定した。水素核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は、JEOL JNM-EX400 核磁気共鳴装置を用い、内部標準物質として、テトラメチルシラン (TMS) を用いて測定

した。質量スペクトル (MS) は、島津 GCMS-QP1100EX 質量分析装置を用いて測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学 Silica Gel 60N (spherical, neutral) を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析は、メルク (株) TLC アルミニウムシート 20 x 20 cm シリカゲル 60 F254 を用いて行った。

環状ケトンまたは α 置換環状ケトン開裂反応の一般操作法

酸素雰囲気下、環状ケトンまたは α 置換環状ケトン (4.60 mmol) を酢酸 (10 ml) に溶かし、オキシ三塩化バナジウム (8.0 mg, 0.046 mmol) を加え、65℃で攪拌した。反応液を TLC で分析し、原料である環状ケトンが消失した時点で、水を 10 ml 加え、酢酸エチル (50 ml \times 3) で抽出し、飽和食塩水 (10 ml \times 3) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノールを展開溶媒) により精製し、ジカルボン酸またはケトカルボン酸の純品を得た。

グルタル酸 (Glutaric acid)、アジピン酸 (Adipic acid)、ピメリン酸 (Pimelic acid)、スベリン酸 (Suberic acid)、ドデカン二酸 (Dodecanedioic acid) および 6-オキソヘプタン酸 (6-oxoheptanoic acid)

これら 6 つの化合物はいずれも試薬として市販されていたので、市販品のスペクトルデータとの比較を行った。その結果、全ての場合において、本反応から得られた化合物の、IR、 $^1\text{H-NMR}$ 、MS の各種スペクトルデータは標品のものと完全に一致した。

6-オキソ-6-フェニルヘキサン酸 (6-oxo-6-phenylhexanoic acid)

IR (neat): 2942, 1702, 1598, 1448 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63 7.45 (3H, m), 3.02 (2H, t, J = 14.4 Hz), 2.44 (2H, t, J = 14.4 Hz), 1.85 - 1.73 (4H, m)

MS (m/z): 222 (M^+)

シクロヘキサノンの開裂反応とその反応生成物のジアゾメタンによるメチルエステル化

酸素雰囲気下、cyclohexanone (451.5 mg, 4.6 mmol) を 15 等量酢酸 (3.9 ml) に溶かし、オキシ三塩化バナジウム (8.0 mg, 0.046 mmol) を加え、65℃で攪拌した。72 時間後、水を 10 ml 加え、酢酸エチル (50 ml \times 3) で抽出し、飽和食塩水 (10 ml \times 3) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去してアジビ

ン酸の粗生成物 (472.4mg)を得た。

50%水酸化カリウム水溶液 6.9ml とジエチルエーテル 23ml の混合液を氷冷しながら、N-ニトロソ-N-メチル尿素 (2.37g, 23mmol)を少しずつ加えて、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を作成した。このジアゾメタンのジエチルエーテル溶液の上澄み液を、得られた粗生成物のジエチルエーテル溶液に加え、室温で放置した。3日後、ジエチルエーテル 20ml を加えて溶媒留去後、クロロホルム 20ml を加えて溶媒留去したところ、アジピン酸ジメチルおよびグルタル酸ジメチルの混合物 (870.8mg)を得た。¹H-NMRにより、アジピン酸ジメチルは収率 57%で、グルタル酸ジメチルは収率 13%で得られていることがわかった。なお、¹H-NMRデータはグルタル酸ジメチルとアジピン酸ジメチルの標品のものと完全に一致した。

参考文献

- 1) Y. Chin, "Adipic acid", Report No. 3B, *SRI Consulting, California* (1996), p. 5-2.
- 2) M. H. Thiemens and W. C. Trogler, *Science*, **251**, 932 (1991).
- 3) A. Shimizu, K. Tanaka, H. Ogawa, Y. Matsuoka, M. Fujimori, Y. Nagamori, H. Hamachi, and K. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1993 (2003).
- 4) M. Kiriara, S. Takizawa, and T. Momose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 7.
- 5) M. Kiriara, M. Ichinose, S. Takizawa, and T. Momose, *Chem. Commun.*, **1998**, 1691.
- 6) M. Kiriara, Y. Ochiai, S. Takizawa, H. Takahata, and H. Nemoto, *Chem. Commun.*, **1999**, 1387.
- 7) M. Kiriara, Y. Ochiai, Y. Arai, S. Takizawa, T. Momose, and H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 9055 (1999).
- 8) M. Kiriara, K. Okubo, T. Uchiyama, Y. Kato, Y. Ochiai, S. Matushita, A. Hatano, and K. Kanamor *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 625 (2004).
- 9) M. Kiriara, Y. Torii, K. Sato, R. Takizawa, and A. Hatano, *ITE Lett.*, **5**, 479 (2004).
- 10) M. Kiriara, M. Ichinose, Y. Ochiai, S. Takizawa, K. Okubo, A. Mokuya, R. Takizawa, A. Hatano, H. Kakuda, and M. Shiro, *Tetrahedron*, **61**, 4831-4839 (2005).
- 11) T. Hirao, M. Mori, and Y. Oshiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2399 (1989).