

コバルト塩を用いた環状オキシムの
ベックマン転位
(Beckmann Rearrangement of Cyclic Oximes to
Lactams by Cobalt Salts)

平成 27 年 9 月

米 田 昌 弘

山口大学大学院理工学研究科

目次

第1章 緒論	1
参考文献	
第2章 コバルト塩／ルイス酸を触媒とするベックマン転位	
第1節 序	14
第2節 種々のコバルト塩とルイス酸を触媒とするベックマン転位	15
第3節 配位子添加効果	20
第4節 結語	22
第5節 実験	23
参考文献	24
第3章 コバルト塩／ブレンステッド酸を触媒とするベックマン転位	
第1節 序	25
第2節 コバルト塩，ブレンステッド酸触媒によるベックマン転位	26
第3節 結語	32
第4節 実験	33
第4章 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするベックマン転位	
第1節 序	34
第2節 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするシクロヘキサノン オキシムのベックマン転位	35
第3節 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするシクロオクタノン オキシムのベックマン転位	38
第4節 コバルト塩／塩化シアヌル／ルイス酸を触媒とするベックマン転位	40
第5節 結語	41
第6節 実験	42
参考文献	43
第5章 総括	44
謝辞	

第1章 緒論

衣料繊維には、綿や絹のような天然繊維とナイロンやポリエステルのような合成繊維がある。天然繊維は、その繊維から高価でありながら縮みやしくシワになりやすいが、合成繊維は安価でシワになりにくいという特徴を持っているため、現在では合成繊維を使った商品が多くなっている。合成繊維の中には、ナイロン（ポリアミド）、ビニロン、ポリエステル、アクリル、ポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレンなど）、ポリウレタンなどがあり、現在ではポリエステル、アクリル繊維、ナイロンが合成繊維の主力を占めている。世界繊維生産は、2005年の6,787万トンが年率4.0%で拡大し、2015年には1億トンを突破する見通しである。この伸びを牽引するのはポリエステルである。一方、ナイロンについては、Fは1.0%増、Sは1.9%減となり、合計では年率0.8%増と、全体を下回る緩やかな伸びにとどまる見通しである（表1-1）¹⁾。

Table 1-1. 世界の素材別繊維生産とその見通し (1,000 トン, 年率 %)

	2005	2015	伸び率
ナイロン F	3,622	3,995	1.0
ナイロン S	372	307	-1.9
ポリエステル F	14,529	28,809	7.1
ポリエステル S	10,900	20,988	6.8
アクリル	2,506	2,883	1.4
セルロース	2,574	2,783	0.8
ポリプロピレン	6,578	11,556	5.8
羊毛	1,221	1,244	0.2
綿・その他の天然繊維	25,565	28,090	0.9
合計	67,867	100,655	4.0

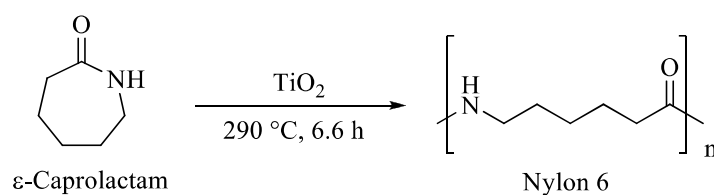
その中でも、ナイロンは1938年、アメリカの化学会社デュポンから世界最初の本格的合成繊維として発売された。“石炭と空気と水”から作られたナイロンは当時「くもの糸よりも美しく、鋼鉄よりも強い」といわれ、合成繊維時代の幕開けとなった。日本でも、デュポン社から技術導入により東洋レーヨン（現：東レ）が1941年にナイロンの紡糸に成功し、1951年から工業生産された。現在は石油から作られている。

ナイロンは、アミド結合によって長く連続した鎖状の合成高分子を紡糸して繊維化した“ポリアミド系”の合成繊維の総称である。ナイロンには様々な化学組成のものがあるが、衣料用として多く生産されているのは、ナイロン66とナイロン6である。アメリカでは主にナイロン66が生産され、日本ではナイロン6が多く生産されている。ナイロン66とナイロン6は、引張強さ、耐屈曲性に優れ、軽量（比重1.14）で、耐摩擦性は綿の約10倍

の強度があり、染色性がよいなど大変よく似た性質がある。ナイロンの用途も、衣料用品に留まらず、自動車用シートやカーペット、安全ネットや釣り糸、食品用フィルム、ギターの弦など多岐にわたって使用されている。

ナイロン 6 は、 ϵ -カプロラクタムを開環重合して作られる (スキーム 1-1)²⁾。 ϵ -カプロラクタムは世界で年間約 380 万トン生産され、そのほとんどがナイロン 6 の原料として使用されている。今後もファイバー向け以上に、樹脂向けで高い需要の伸びが予測され、需要が供給を上回る可能性が指摘されている。 ϵ -カプロラクタムはいくつかの工程を経て製造される (図 1-1)。最終工程であるシクロヘキサノンオキシムをカプロラクタムに転位する反応はベックマン転位と呼ばれ、発煙硫酸が使用されている。カプロラクタムは硫酸塩として得られるので、これを遊離させるためにアンモニアで中和する必要がある。このように、ベックマン転位には過剰量の発煙硫酸を用いるため、中和に必要なアンモニアも過剰に必要となる。その結果、大量の硫酸アンモニウム (硫安) が副生することになり、大きな問題となっていた。副生する硫安の量は ϵ -カプロラクタム 1 トンあたり、1.6 トンにも上る。硫安の 2008 年度日本国内生産量は、140 万トン、消費量は 2 万トン、副生生産量は 28 万トンである³⁾。

一方、 ϵ -カプロラクタムの前駆体であるシクロヘキサノンオキシムは、東レで実施されているシクロヘキサンの光ニトロソ法⁴⁾ (Photonitrosation of Cyclohexane) を唯一の例外としてシクロヘキサノンとヒドロキシルアミンの反応により製造されている。ヒドロキシルアミンの製造には Raching 法⁴⁾、NO 還元法 (BASF)⁶⁾、HPO (DSM)⁴⁾ の 3 法が工業的に実施されている (スキーム 1-2)。HPO 法の除く他の方法では、ヒドロキシルアミンの硫酸塩を使用するため、この工程でも大量の硫安が副生する。



Scheme 1-1

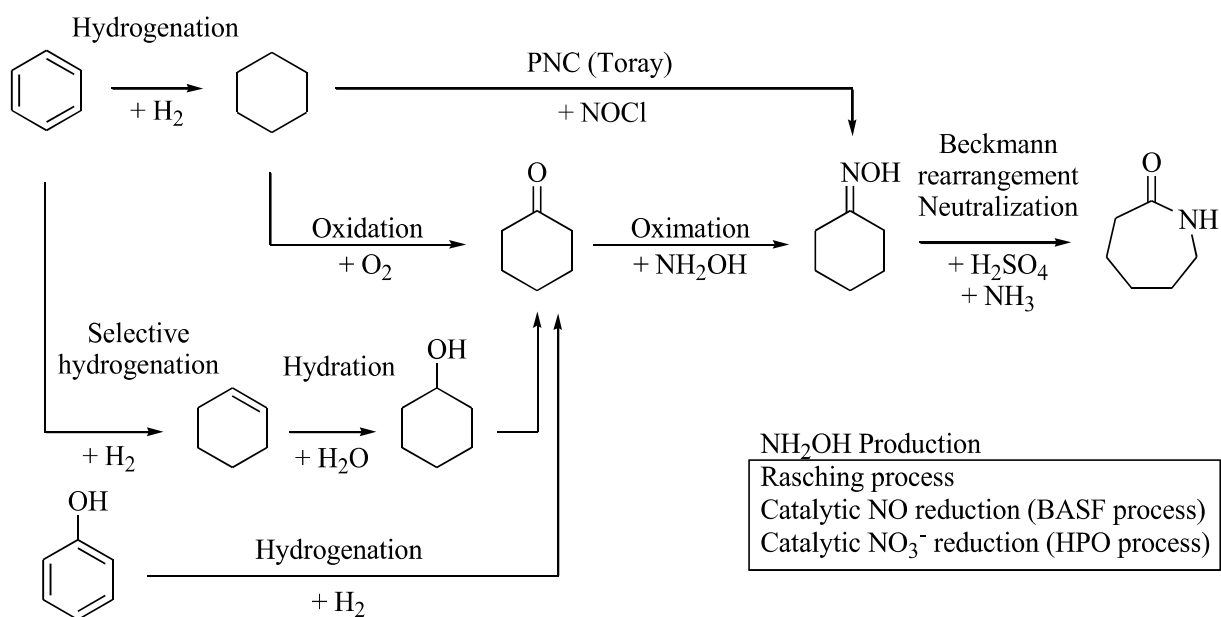
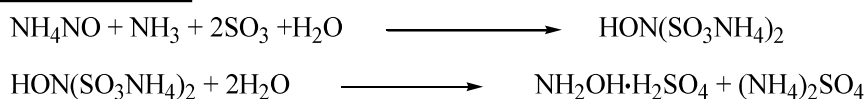
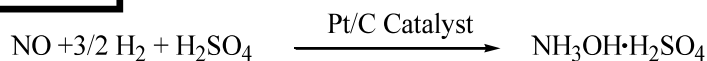


Figure 1-1

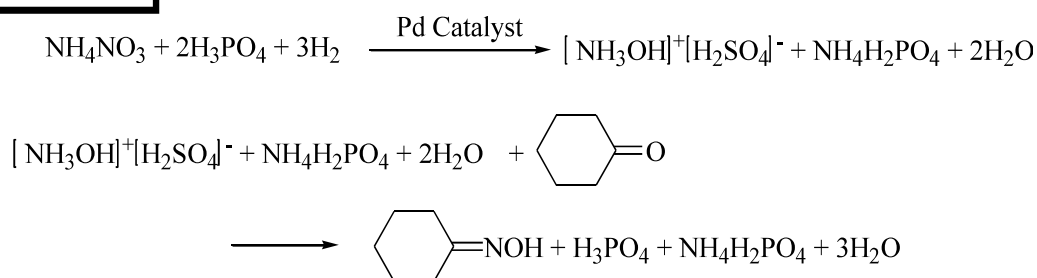
Raching process



BASF process



HPO process



Scheme 1-2

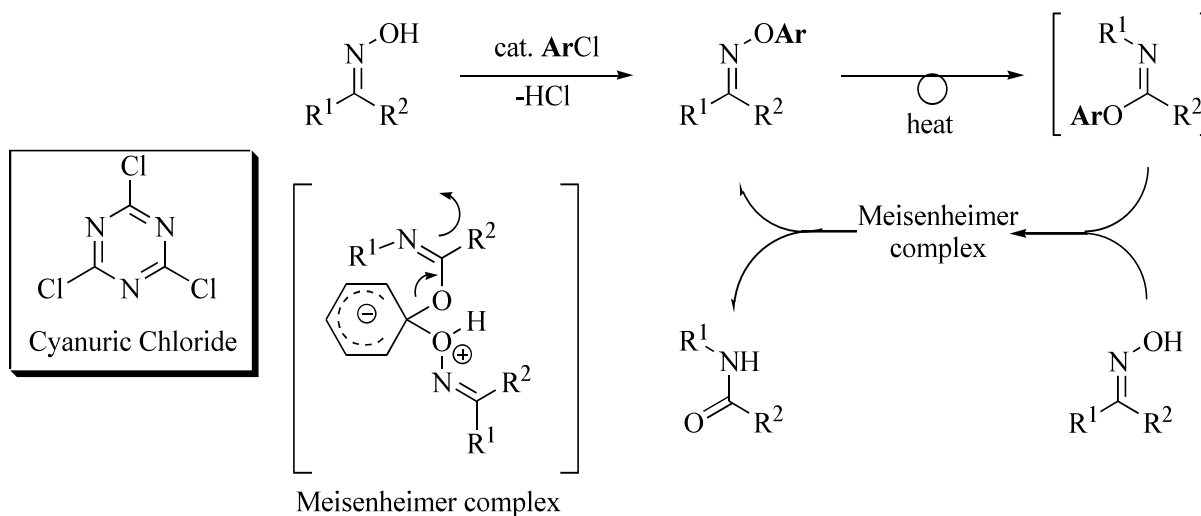
以上のように、シクロヘキサノンオキシムの製造工程、ベックマン転位によって得られたε-カプロラクタムの中和の工程をあわせると、ε-カプロラクタムの製造の全工程では、ε-カプロラクタム 1 トンあたり 1.6 ~4.4 トンもの硫酸が副生することとなる (表 1-2)⁹⁾。

Table 1-2

Process	Ammonium Sulfate Generation kg / kg of Caprolactam		
	Oximation	Rearrangement	Total
Rasching	2.8	1.6	4.4
BASF	1	1.6	2.6
HPO	0	1.6	1.6

これほど大量に副生する硫酸であるが、硫酸には窒素肥料としての使い道があり、現在ではバイオエタノールの需要拡大のため、硫酸は国内だけでも年間 140 万トン⁴⁾ が販売されている。しかし、ベックマン転位に硫酸を用いることでプラントに腐食対策のためのコストがかかるほか、肥料として硫酸を製造するならば、アンモニアと硫酸とを原料にしたほうが安上がりとなるため、 ϵ -カプロラクタムの製造工程における硫酸の副生は、企業にとって歓迎すべきことではなかった。そのため、反応効率が良く、環境に調和した硫酸フリーの ϵ -カプロラクタムの合成方法が世界中で研究されてきた。

イタリアの Emi Chem 社は、シクロヘキサノンアンモニア共存下、チタノシリケート (TS-1) 触媒を用いて、過酸化水素酸化し、シクロヘキサノンオキシムを製造するプロセスを開発した⁶⁾。また、ベックマン転位の研究は、気相での反応と、液相での反応に大別されるが、気相、液相のどちらの場合も触媒の選定が重要となる。液相でのベックマン転位に用いる触媒として、近年最も高い触媒効果を持つものとして知られるのが、Ishihara らの報告した塩化シアヌルである⁷⁾。Ishihara らによると塩化シアヌルを用いた場合、マイゼンハイマー錯体を經由した触媒サイクルでオキシムのベックマン転位を進行させ、高収率で対応するアミドを与える。それらの報告では環状オキシム、もしくは脂肪族オキシムをアセトニトリル溶媒下で 2 mol% という少量の塩化シアヌルとルイス酸を共存させて反応させた場合に、何れも 90% 以上の単離収率で対応するアミドを得ている。しかしながら我々の目的とするシクロヘキサノンオキシムの場合には、塩化シアヌルを 10 mol% 用いても ϵ -カプロラクタムはわずか 30% の収率で得られるのみであった。



Ishihara らの報告以降も有機触媒を用いたベックマン転位の研究は続けられており, Ishii らによって塩化シアヌルを改良した触媒として 1,3,5-triazo-2,4,6-triphosphorine-2,2,4,4,6,6,-chloride (TAPC) を触媒に用いたベックマン転位が報告された⁸⁾. TAPC を触媒に用いた場合, Ishihara らの報告よりさらに少量の触媒で高い転換率でアミドが得られる. しかしながら, やはりシクロヘキサノンオキシムを基質とした場合には, 満足できる収率で ϵ -カプロラクタムを得ることはできていない (表 1-3) .

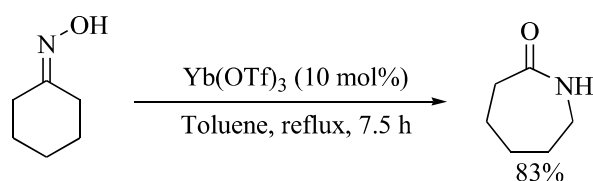
Table 1-3

Catalyst (mol%)	Solvent	Time h	Yield ^{a)} %
TAPC (5.0)	HFIP	2	34
TAPC (5.0)	HFIP	4	40
cyanuric chloride (5.0)	HFIP	4	16
TAPC (5.0)	CH ₃ CN	4	20

a) By GLC.

またルイス酸を用いたベックマン転位の研究も行なわれている. 例えば J. S. Yadav⁹⁾ らは触媒量のイッテルビウムトリフラートを用い, トルエン溶媒下でオキシムのベックマン転位を行なうと, 高収率で対応するアミドが得られることを報告している (スキーム 1-4) . しかしながら Yadav らの報告した条件でシクロヘキサノンオキシムを用いた反応を当研

研究室で追試したところ、 ϵ -カプロラクタムは全く得られなかった。



Scheme 1-4

一方、 ϵ -カプロラクタムを製造する企業の研究者たちは、固体触媒を用いた気相でのベックマン転位に着目していた。1938年にデュポン社が、シリカゲルを触媒にしたシクロヘキサノンオキシムの気相でのベックマン転位を報告した。世界中の研究者はその報告以降、気相でのベックマン転位の研究を開始し、それらの研究の中で収率 95% という、高い転化率、高い選択性を示した固体触媒として、酸化ホウ素¹⁰⁾が見出された。しかしながら、酸化ホウ素はまだ一般的に流通していない物質であり、さらに、酸化ホウ素は高温で揮発し、その短い触媒寿命のため気相ベックマン転位に工業的に用いられることはなかった。この酸化ホウ素でのベックマン転位は、気相でのベックマン転位の課題を明らかにした。つまり高温でも高い触媒活性を保ち、しかも劣化の少ない物質が触媒として適するということである。その条件を満たすものとして、ゼオライトが注目された。酸化ホウ素以外に気相ベックマン転位の触媒として特許出願されたものを表 1-4¹¹⁾ にまとめた。気相ベックマン転位に用いられる触媒は何れもゼオライトそのものや、ゼオライトに酸を担持したものであり、高い転化率、選択性で ϵ -カプロラクタムを得ている。

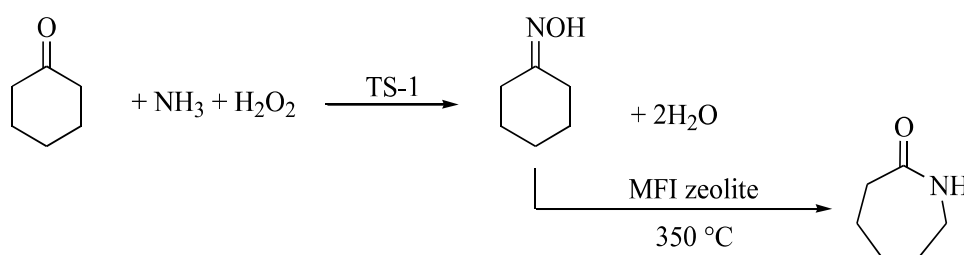
Table 1-4

Patent assignee	Patent Number	Year priority	Catalyst	Solvent	WHSV ^{a)} 1 / hr	Conversion %	Selectivity %
UOP	US4873325	1986	SAPO-11	acetonitrile	0.54	98	95
Sumitomo	US4709024	1986	high silica MFI	benzene	3	74	72
Sumitomo	US4968793	1989	high silica MFI	methanol	3.3	99	87
Mobil	US4927924	1989	ZSM-5	benzene	0.05	99	89
Mitubishi	EP509493	1991	Ta ₂ O ₅ /SiO ₂	benzene	1	96	97
Sumitomo	JP9-291074	1996	ALPO-5	ethanol	0.45	27	88
Enichem	EP819675	1996	amorphous SiO ₂ /Al ₂ O ₃	methanol	2	99	78
Ube	JP10-87612	1996	zeolite-L	m-hexanol	0.83	99	97

a) Weight Hourly Space Velocity

前述のように、 ϵ -カプロラクタムの製造工程で硫酸が副生するのはシクロヘキサノンのオキシム化と、ベックマン転位によって生成した ϵ -カプロラクタムの硫酸塩を脱硫酸させる工程である。住友化学は固体触媒を用いることによってこの二つの工程で、硫酸を全く副生

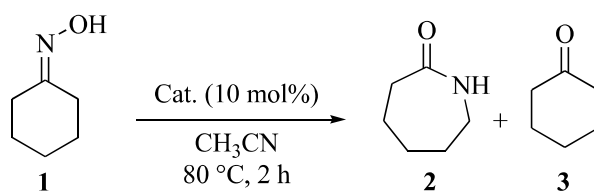
しないプロセスを開発した (スキーム 1-5). オキシム化では, アンモニアと過酸化水素を TS-1 (MFI 型チタノケイ酸ゼオライト)¹²⁾ 共存下で反応させるために副生成物は水のみであり, 高シリカ MFI ゼオライト ($\text{Si}/\text{Al} > 100000$) によるシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位の工程では, 転化率 100%, 選択性 95% 以上で ϵ -カプロラクタムを得た¹³⁾. 住友化学は 2003 年 4 月に, ϵ -カプロラクタムを 6 万トン/年で製造することのできる規模の工場を稼動させた.



Scheme 1-5

住友化学が硫安の全く副生しない気相ベックマン転位のプラントを実用化させて以降, ベックマン転位の研究は, ゼオライトを用いた気相での反応が主流であり, 2004 年以降ベックマン転位に関する特許として出願されたものは, 130 件あるが, そのうちの 12 件は固体触媒, 28 件はゼオライトに関するものである. しかしながら, ϵ -カプロラクタムは国内だけで年間 380 万トン以上製造されており, このベックマン転位させるには 350 °C という高温が必要であり, ϵ -カプロラクタムを製造するような大規模プラントで行うことは, エネルギー的に決して好ましいとはいえない.

当研究室では, 硫安フリーのベックマン転位反応を実現するために, ルイス酸触媒を用いたベックマン転位を計画した. 従来用いられてきたブレンステッド酸 (硫酸) は過剰に用いられているが, その理由は, 生成したラクタムと塩を形成してしまうために酸が失活するためと説明されてきた. そこで, 金属塩であるルイス酸に変えることでラクタムから解離しやすくなることにより触媒が遊離し, ベックマン転位の触媒化を可能にするという仮説①を提案した. シクロヘキサノンオキシム (1) を用いて反応を行い, 反応混合物中の ϵ -カプロラクタム (2), オキシム 1, オキシム 1 の加水分解生成物であるシクロヘキサノン (3) の組成を基にルイス酸による反応促進効果を評価した (スキーム 1-6, 表 1-5). その結果, 何れのルイス酸を用いても, 顕著な促進効果は認められなかった.



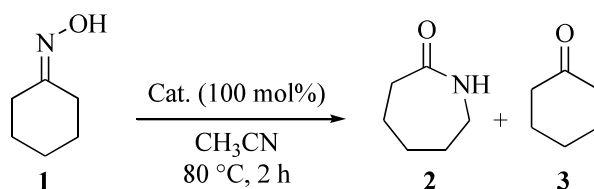
Scheme 1-6

Table 1-5 ルイス酸を触媒とするシクロヘキサノンオキシム (1) のベックマン転位

Cat	Ratio ^{a)}		
	2	3	1
Yb(OTf) ₃	3.7	1.3	95.0
Sm(OTf) ₃	2.3	2.6	95.1
ZnCl ₂	0.0	7.6	92.4
MgBr ₂	0.0	0.0	100.0
NiBr ₂	0.0	3.9	96.1
Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10.1	7.0	82.9
Ni(acac) ₃	0.0	0.0	100.0
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3.5	15.0	81.5
CoCO ₃	0.0	2.2	97.8
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	5.0	37.3	57.7
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	4.0	13.8	82.2

a) Determined by ¹H NMR.

僅かながらもオキシム **1** のベックマン転位反応において、反応促進効果を示したコバルト塩について、その添加効果を詳細に検討したところ、化学量論量 (100 mol%) 添加すると塩化コバルトが中程度、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物、過塩素酸コバルト六水和物が高い生成比でラクタム **2** を与えることが明らかとなった (スキーム 1-7, 表 1-6)。ところが、残念なことにそれらのコバルト塩も、触媒の添加量が減少するに伴って、得られる ε-カプロラクタムの組成比も減少する結果となり、触媒反応への展開が課題として残された。さらに、本反応系でもラクタムと塩を形成するので塩基による後処理が必要であった。



Scheme 1-7

Table 1-6 化学量論量のコバルト塩によるベックマン転位

Cat.	mol%	Ratio ^{a)}		
		2	3	1
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	100	16.3 /	28.7 /	55.0
CoCl ₂	100	26.7 /	35.1 /	38.2
CoCl ₂ ·6H ₂ O	100	48.9 /	10.9 /	40.2
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	100	78.1 /	1.9 /	20.0
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	100	60.9 /	2.2 /	36.9
CoCO ₃	100	0.0 /	0.7 /	99.3

a) Determined by ¹H NMR

Table 1-7 コバルト塩の添加量効果

Cat-A	mol%	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
		2	1	2	1
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	8.2	40.1	16.9 /	83.1
	25	39.1	18	68.5 /	31.5
	50	52.4	7.8	87 /	13
	75	61.7	4	93.9 /	6.1
	100	71.5	0	100 /	0
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	10.3	32	24.3 /	75.7
	25	44.8	12.2	78.6 /	21.4
	50	62.3	7.4	89.4 /	10.6
	75	66.1	0	92.4 /	7.6
	100	75.8	0	100 /	0

a) Determined by ¹H NMR.

一方、オキシム **1** の酸共存下でのベックマン転位について、計算化学的手法を用いて反応機構の解析を行ったところ、オキシム **1** は、酸素よりも窒素の方がプロトン化されやすく、窒素上から酸素上へのプロトンの移動は容易ではないという知見が得られた。ベックマン転位反応は、オキシム酸素がプロトン化されたオキソニウムイオンから、水が脱離することで反応が進むため、当該オキソニウムイオンが生成され難いことが、シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位が困難な一因であることが示唆された (Figure 1-2).

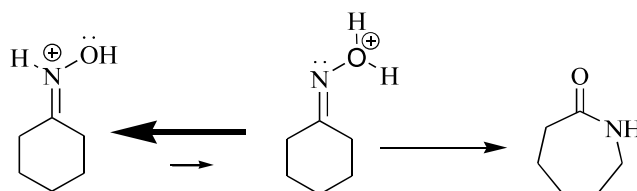


Figure 1-2

そこで、本研究では、オキシム窒素を窒素親和性の高い金属塩（親窒素金属塩）に配位させることによって転位触媒が窒素と相互作用することを妨げ（窒素ブロック）、転位触媒を

有効にオキシムの酸素に相互作用させ、転位反応を促進させることを計画した（仮説②）(Figure 1-3). A. Coskun²⁾ らが、水-エタノール溶媒中で、窒素を配位点としてオキシムの銅、ニッケル、コバルト錯体を調製していることから (図 1-4), 窒素ブロックを行う親窒素金属塩にはコバルト塩を選択した.

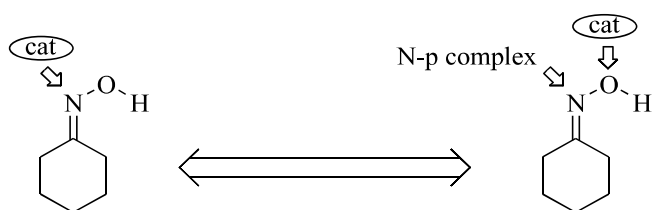


Figure 1-3

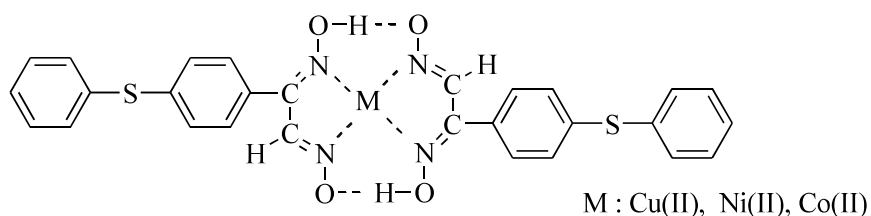


Figure 1-4

本論文は 5 章からなる.

第 1 章では、工業的な ϵ -カプロラクタムの製造方法を述べ、これまで行なわれてきたベックマン転位反応に関する研究成果を整理し、課題を抽出したのちに、触媒反応へと展開するための研究遂行上の指針を明確にした.

第 2 章では、転位触媒としてルイス酸を用い、ベックマン転位におけるコバルト塩の窒素ブロック効果について検証した.

第 3 章では、コバルト塩による窒素ブロックを活用したベックマン転位を、より伝統的な転位触媒であるブレンステッド酸を用いた反応へと展開した.

第 4 章では、酸無水物、酸塩化物を用いて官能変換する際に副生するブレンステッド酸を転位触媒として活用するベックマン転位を検討した.

第 5 章は、第 2 章から第 4 章までの総括である.

参考文献

- 1) Japan Chemical Fibers Association HP
- 2) Glayden Greeves, Warren Wothers, ウォーレン有機化学 (下), 1518
- 3) 経済産業省化学工業統計年報 (平成 20 年度)
- 4) 文部科学省化学技術白書(第 1 部 第 2 章)
- 5) 経済産業省化学工業統計速報 (12 月)
- 6) (a) A. Cesana, M. A. Mantegazza, M. Pastori, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **117**, 367 (1997)
(b) M. A. Mantegazza, G. Petrini, A. Cesana, *EP 00564040* (1993)
- 7) K. Ishihara, H. Yamamoto, Y. Furuya, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11241 (2005)
- 8) Y. Ishii, M. Hashimoto, Y Obara, S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.*, **73**, 2894 (2008)
- 9) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. V. Madhavi, Y. S. S. Ganesha, *J. Chem. Research (S)*, 236 (2002)
- 10) W. Dawydoff, *Chem. Tech. Leipzig*, **7**, 647 (1955)
- 11) 特開平 9-227509
- 12) G. Petrini, A. Cesana, G. De Alberti, F. Genoni, G. Leofanti, M. Padovan, G. Paparatto, P. Roffia, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **68**, 761 (1991)
- 13) 特開 2009-000664
- 14) G. Greeves, W. Wothers, ウォーレン有機化学 (下), 1026
- 15) John McMurry, マクマリー有機化学 (上) 第五版, 378

第 2 章 コバルト塩／ルイス酸を触媒とするベックマン転位

第 1 節 序

第 1 章で述べたように、シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位に有効な環境低負荷型触媒の探査を行ったところ、コバルト塩が有効であることを見出した。しかしながら、触媒量ではラクタムの収率が著しく低下した。そこで、本章ではオキシム窒素を窒素親和性の高い金属塩（親窒素金属塩）に配位させることによって、転位触媒であるルイス酸が窒素と相互作用することを妨げ、ルイス酸触媒を有効にオキシム酸素に相互作用させることを検討した。すなわち、本研究の作業仮説である「窒素ブロック」の有効性の検証を行った。

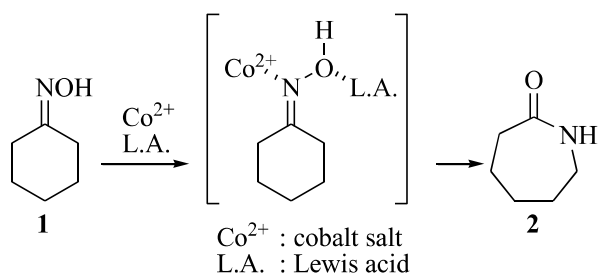
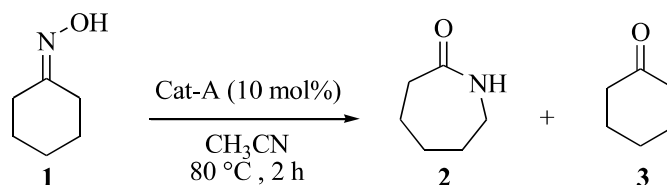


Figure 2-1-1

第 2 節 種々のコバルト塩とルイス酸を触媒とするベックマン転位

2-2-1 コバルト塩を単独触媒とするシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

コバルト塩による窒素ブロックの効果を評価するにあたり、コバルト塩自身の触媒能力に関する知見を得るために、単独使用の検討を行った。シクロヘキサノンオキシムにコバルト塩 (10 mol%) を加えて、80 °C で 2 時間反応させた結果を表 2-2-1 に示すが、どのコバルト塩も反応を著しく促進させるほどの添加効果を示さなかった。



Scheme 2-2-1

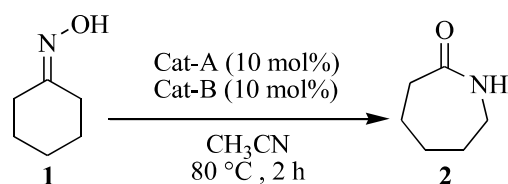
Table 2-2-1 コバルト塩の単独使用

Code	Cat-A	Time		Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		mol%	h	2	1	2 / 1
A-165	CoCO ₃	10	2	0.0	82.9	0.0 / 100.0
A-164	CoCl ₂	10	2	0.0	83.4	0.0 / 100.0
A-163	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	7.8	72.6	9.7 / 90.3
A-415	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	13.0	76.6	14.5 / 85.5
A-416	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	27.7	62.7	30.7 / 69.3
A-605	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	24	29.2	68.9	29.8 / 70.2

a) Determined by ¹H NMR.

2-2-2 コバルト塩／ルイス酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

単独使用では、活性の低いトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムやトリフルオロメタンスルホン酸サマリウムとコバルト塩とを同時に添加した結果を表 2-2-2 に示す。トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムやトリフルオロメタンスルホン酸サマリウムと単独で使用した場合、ラクタム **2** はそれぞれ 0.8% および 2.9% の収率でしか得られない。それらのルイス酸とコバルト塩とを合わせて使用すると、高収率でラクタム **2** を得ることができた (表 2-2-2)。二種の触媒を合わせて使用すると、反応系中に添加される触媒量が単独使用の場合に比して増加するが、ラクタム **2** の収率は単独使用の場合の収率を合算したものよりもはるかに高い。用いるルイス酸によって、コバルト塩を適切に選択することが重要で、リフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムでは塩化コバルトが、トリフルオロメタンスルホン酸サマリウムでは過塩素酸コバルト六水和物が、最も高収率でラクタム **2** を与えることが明らかとなった。



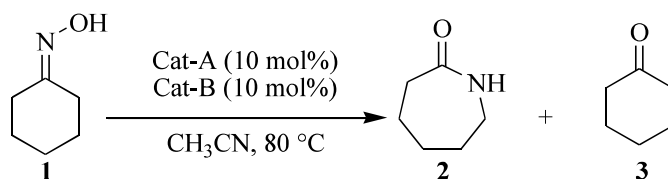
Scheme 2-2-2

Table 2-2-2 コバルト塩／ルイス酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

Code	Cat-A	Cat-B	Time	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}		
				mol%	mol%		2	1
A-585	none	-	Sm(OTf) ₃	10	2	0.8	88.5	0.9 / 99.1
A-203	CoCO ₃	10	Sm(OTf) ₃	10	2	9.7	81.0	10.7 / 90.3
A-201	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	Sm(OTf) ₃	10	2	47.8	42.3	53.0 / 47.0
A-157	CoCl ₂	10	Sm(OTf) ₃	10	2	55.0	35.8	60.6 / 39.4
A-200	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	Sm(OTf) ₃	10	2	69.6	21.1	76.7 / 23.3
A-197	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	Sm(OTf) ₃	10	2	80.6	5.6	93.5 / 6.5
A-583	none	-	Yb(OTf) ₃	10	2	2.9	85.6	3.2 / 96.8
A-202	CoCO ₃	10	Yb(OTf) ₃	10	2	14.7	75.6	16.3 / 83.7
A-162	CoCl ₂	10	Yb(OTf) ₃	10	2	73.1	16.8	81.3 / 18.7
A-156	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	Yb(OTf) ₃	10	2	52.1	36.7	58.7 / 41.3
A-409	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	Yb(OTf) ₃	10	2	74.1	19.0	79.5 / 20.0
A-410	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	Yb(OTf) ₃	10	2	65.3	22.8	74.1 / 25.9

a) Determined by ¹H NMR.

表 2-2-3 に示すように、80 °C で 2 時間では原料の残存が認められるが、触媒の失活による理由ではなく、24 時間後にはほとんどの原料は消費された。特にテトラフルオロホウ酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム、過塩素酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム、硝酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸サマリウム、塩化コバルト／トリフルオロメタンスルホン酸サマリウムでは、ラクタム **2** が単独の生成物として得られた (表 2-2-3)。



Scheme 2-2-3

Table 2-2-3. 反応時間延長によるコバルト塩, ルイス酸触媒による相乗効果

Code	Cat-A	Cat-B	Time h	Ratio ^{a)}	
				2	1
A-030	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Yb(OTf) ₃	24	100.0	0.0
A-027	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Sm(OTf) ₃	24	95.4	4.6
A-035	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	Yb(OTf) ₃	24	100.0	0.0
A-047	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	Sm(OTf) ₃	24	100.0	0.0
A-039	CoCl ₂	Yb(OTf) ₃	24	91.7	8.3
A-037	CoCl ₂	Sm(OTf) ₃	24	100.0	0.0

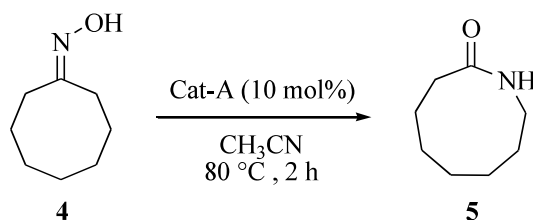
a) Determined by ¹H NMR

これらの結果は、本研究における作業仮説のように、オキシム窒素に新窒素金属塩のコバルト塩が相互作用して、転位触媒であるルイス酸がオキシム窒素への相互作用することを妨げ、その結果、ルイス酸がオキシム窒素と効果的に相互作用して、転位反応が促進されたことを示唆する。また、転位触媒にルイス酸を用いた場合にも、反応終了後にはラクタムとルイス酸とが塩を形成していることが明らかになったことから、同様の塩形成は反応中にも起こっていることが予想される。従って、従来、転位触媒（硫酸や本研究の端緒となったコバルト塩）が過剰に必要であると説明されていた塩形成は、触媒化にはあまり重要な問題ではなく、寧ろ転位触媒とオキシム窒素との強い相互作用が触媒化を困難にしていたことが予想された。

2-2-3 ルイス酸を単独触媒とするシクロオクタノンオキシムのベックマン転位

親窒素金属塩であるコバルト塩と共に用いると、触媒量のルイス酸がシクロヘキサノンオキシム (1) のベックマン転位を促進して、高収率で ε-カプロラクタム (2) を与えることを見出した。そこで、オキシム 1 と同様に従来の環境低負荷型有機触媒による反応が困難であるシクロオクタノンオキシム (4) を用いた反応へと展開した。

まず、ルイス酸の単独使用による効果について検討を行った。オキシム 1 に比して、オキシム 4 の反応性は高く、ルイス酸 (10 mol%) 共存下で 80 °C, 2 時間反応させたところ、中程度の生成比でラクタム 5 が得られた (表 2-2-4)。



Scheme 2-2-4

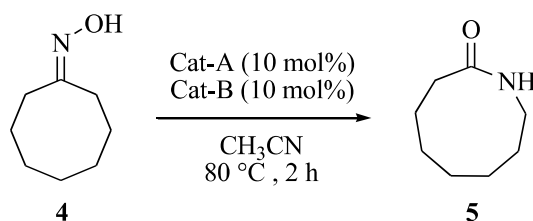
Table 2-2-4 シクロオクタノンオキシムのベックマン転位：ルイス酸単独使用

Code	Cat-A	Ratio ^{a)}	
		5	4
A-127	Y(OTf) ₃	57.6	42.4
A-130	Yb(OTf) ₃	55.1	44.9
A-144	Sm(OTf) ₃	24.1	75.9

a) Determined by ¹H NMR

2-2-4 コバルト塩／ルイス酸を用いたシクロオクタノンオキシムのベックマン転位

反応性が比較的高いオキシム **4** も、コバルト塩単独で用いると、ほとんどラクタム **5** が得られなかった。一方、コバルト塩とトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムやトリフルオロメタンスルホン酸サマリウムとを合わせて用いると、ラクタム **5** の組成比が大きく向上し、窒素ブロックを行うことでルイス酸が転位触媒として有効に作用したことが確かめられた (表 2-2-5)。特に、過塩素酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸サマリウムを用いた場合、2 時間の反応後には、最早、原料の残存は認められなかった。



Scheme 2-2-5

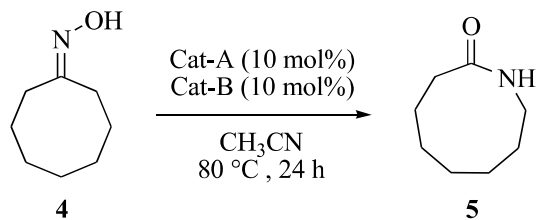
Table 2-2-5 コバルト塩／ルイス酸を用いたシクロオクタノンオキシムのベックマン転位

Cobalt salt	Lewis acid	Time h	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
			5	4	5 / 4
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	2	0.0	98.0	0.0 / 100.0
CoCl ₂	none	2	0.0	78.9	0.0 / 100.0
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	2	5.8	81.4	6.7 / 93.3
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	2	1.1	95.9	1.1 / 98.9
none	Sm(OTf) ₃	2	8.4	89.9	8.6 / 91.4
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	Sm(OTf) ₃	2	11.1	86.5	11.4 / 88.6
CoCl ₂	Sm(OTf) ₃	2	47.0	31.9	59.5 / 40.5
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Sm(OTf) ₃	2	89.0	8.5	91.2 / 8.8
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	Sm(OTf) ₃	2	96.6	0.0	100.0 / 0.0
none	Yb(OTf) ₃	2	36.9	62.1	37.2 / 62.8
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	Yb(OTf) ₃	2	57.4	28.4	66.9 / 33.1
CoCl ₂	Yb(OTf) ₃	2	71.6	26.0	73.4 / 26.6
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Yb(OTf) ₃	2	76.8	15.7	83.1 / 16.9
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	Yb(OTf) ₃	2	63.1	22.9	73.4 / 26.6

a) Determined by ¹H NMR.

また、2 時間で反応が完結しなかった他の触媒系においても、24 時間反応させるとラク

タム **5** の組成比が大きく向上し、攪拌時間延長の効果を著しく示したことがわかった。トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムに塩化コバルトを共存させた場合、最も高い組成比 100.0 % でラクタム **5** が得られた (表 2-2-6)。



Scheme 2-2-6

Table 2-2-6 反応時間延長によるコバルト塩，ルイス酸触媒による相乗効果

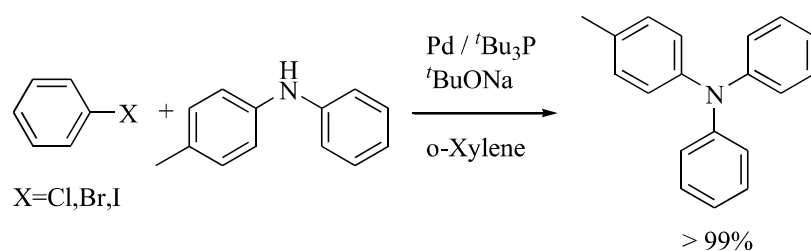
Code	Cat-A	Cat-B	Ratio ^{a)}	
			5	4
A-117	Yb(OTf) ₃	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	82.0	18.0
A-111	Yb(OTf) ₃	CoCl ₂	100.0	0.0
A-112	Sm(OTf) ₃	CoCl ₂	78.0	22.0

a) Determined by ¹H NMR

第 3 節 配位子添加効果

2-3-1 トリフェニルアミン類の分光学的および計算化学的解析

金属触媒とともに種々の反応で用いられることが多い配位子には様々な種類がある。その一つにアミン系配位子，ホスフィン系配位子があり，種々の金属触媒に配位させることにより反応を促進させる¹⁾。それらの配位子を，本触媒反応系へと用いることを検討した。



Scheme 2-3-1

アミンの級数の相違による結合角の相違に関する知見を得るために，最初に光学的解析を行った。島津 UV-2450 UV-VIS 分光計を用いて，測定波長 190 ～ 500 nm，経路長 1.0cm の石英セルを用いて UV スペクトルの測定を行った。アミン溶液は， $4.2 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$ (エタノール) で測定した。

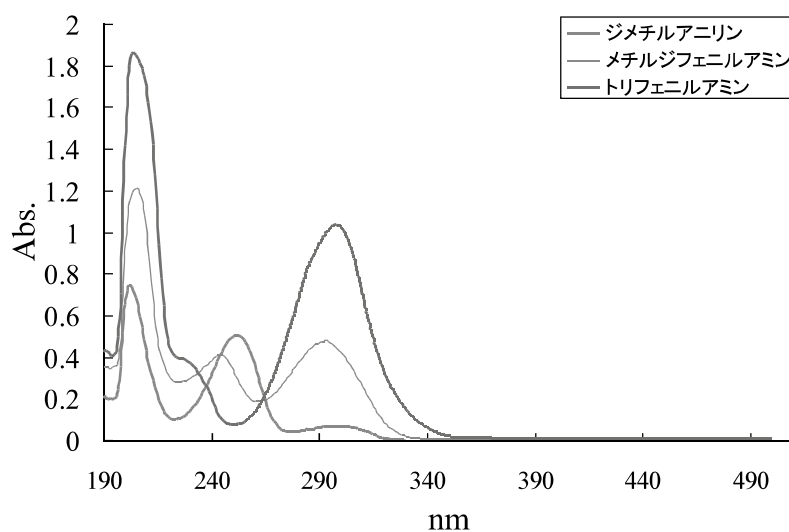


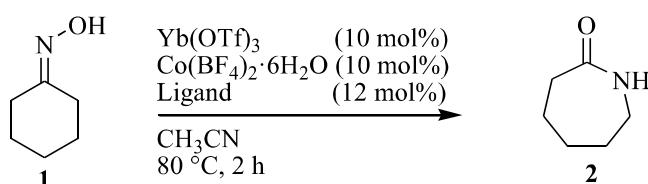
Figure 2-3-1 NPh₃, NPh₂Me, NPhMe₂ の UV スペクトル

続いて，計算化学的解析として UV スペクトルの測定を行ったトリフェニルアミン，メチルジフェニルアミン，ジメチルアニリンの構造最適化を密度汎関数理論 (DFT) と post-Hartree Fock 法を用いて行った。その結果，アミンの UV スペクトル測定で得られたスペクトルの相違は，フェニル基の数によるものと，アミン窒素上の非共有電子対とフェニル基のなす角度によるものが観測されたものであることが明らかとなった。

2-3-2 コバルト塩／ルイス酸を用いたベックマン転位における配位子添加効果

ϵ -カプロラクタムの収率向上をめざして、コバルト塩／ルイス酸触媒系への配位子添加効果を検討した。コバルト塩にはテトラフルオロボロ酸コバルト六水和物、ルイス酸にはトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム、配位子としてトリフェニルアミン (NPh₃)、トリフェニルホスフィン (PPh₃)、ビス (ジフェニルホスフィノ) メタン (I)、2,2'-ビピリジン (II)、6,6'-ジメチル-2,2'-ビピリジン (III) を用いて配位子の添加効果を検討した。

配位子無添加の場合にはオキシム **1** の変換率が 77.3% であるのに対して、配位子を添加すると変換率は寧ろ低下する結果となった (表 2-3-2)。コバルト塩あるいはルイス酸に添加した配位子が配位することで、窒素ブロックや転位反応の促進が阻害された可能性を示唆する。



Scheme 2-3-2

Table 2-3-2 コバルト塩／ルイス酸を用いたベックマン転位における配位子添加効果

Code	Ligand	Ratio ^{a)}	
		2	1
A-154	none	77.3	22.7
F-006	NPh ₃	66.8	33.2
F-007	PPh ₃	56.3	43.7
A-176	I	39.5	60.5
A-177	II	55.8	44.2
A-178	III	35.7	64.3

c1ccc(cc1)P(c2ccc(cc2))CCCCP(c3ccc(cc3))
 Ligand I

c1ccc(cc1)n2c(c1)ccc3c2ncccc3
 Ligand II

Cc1ccc(cc1)n2c(c1)ccc3c2n(C)ccc3
 Ligand III

a) Determined by ¹H NMR

第4節 結語

本章では、コバルト塩が窒素ブロックを行うことで、転位触媒であるルイス酸がオキシムの酸素と効果的に相互作用し、効率良くベックマン転位が促進されるという、窒素ブロック効果の検証を行った。

コバルト塩、ルイス酸触媒のベックマン転位では、シクロヘキサノンオキシムの反応では、コバルト塩やトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムやトリフルオロメタンスルホン酸サマリウムなどのルイス酸を単独で用いた場合と比較して、それらを合わせて用いた場合に ϵ -カプロラクタムの収率が大きく向上したことから、触媒的ベックマン転位反応に窒素ブロックが効果的であることが検証された。また、転位触媒にルイス酸用いた場合にも、反応終了後にはラクタムとルイス酸とが塩を形成していることが明らかになったことから、同様の塩形成は反応中にも起こっていることが予想され、触媒的ベックマン転位反応には従来説明されていた塩形成はあまり重要な問題ではないことが予想された。

トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムでは塩化コバルトが、トリフルオロメタンスルホン酸サマリウムでは過塩素酸コバルト六水和物が、好ましい組み合わせであることも明らかとなった。一方で、シクロオクタノンオキシムの反応では、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムとテトラフルオロホウ酸コバルト六水和物との、トリフルオロメタンスルホン酸サマリウムと過塩素酸コバルト六水和物との組み合わせで使用すると、最も高い変換率 100.0 % で対応するラクタムが得られた。さらに、攪拌時間を延長することにより、それぞれのオキシムの変換率が向上することも明らかとなった。

一方、本反応系にトリフェニルアミンなどの配位子を添加すると、オキシムの変換率は寧ろ低下し、コバルト塩あるいはルイス酸に添加した配位子が配位することで、窒素ブロックや転位反応の促進が阻害された可能性を示唆する結果となった。

第5節 実験

2-5-1 シクロヘキサノンオキシム

シクロヘキサノンに対して 2 当量のヒドロキシルアミン塩酸塩を最少量の水に溶かした。氷冷下で炭酸ナトリウムを新たな発泡がなくなるまで加えた。得られたヒドロキシルアミン水溶液をシクロヘキサノンに加え、系が均一になるまで最少量のエタノールを加えた。0℃で 3 時間攪拌した後に、反応混合物に新たな濁りが発生しなくなるまで水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下で濃縮して、シクロヘキサノンオキシム (1) を得た。得られたオキシムは再結晶により精製した (91.3%)。

2-5-2 シクロオクタノンオキシム

シクロオクタノンに対して 2 当量のヒドロキシルアミン塩酸塩を最少量の水に溶かした。氷冷下で炭酸ナトリウムを新たな発泡がなくなるまで加えた。得られたヒドロキシルアミン水溶液をシクロオクタノンに加え、系が均一になるまで最少量のエタノールを加えた。0℃で 4 時間攪拌した後に、反応混合物に新たな濁りが発生しなくなるまで水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下で濃縮して、シクロオクタノンオキシム (4) を得た。得られたオキシムは再結晶により精製した (86.4%)。

2-5-3 シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

典型的な実験例を次に示す。ネジ付き試験管に、シクロヘキサノンオキシム (0.5 mmol), コバルト塩, ルイス酸, およびアセトニトリル (1 ml) を加え、窒素を封入した後に 80℃で 2 時間攪拌した。反応後、反応混合物を酢酸エチル (10 ml) で希釈し、食塩で飽和させた 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて攪拌した後に溶媒を減圧下で除去した。残渣にジクロロメタン (50 ml) を加えて良く攪拌し、不溶分を濾別し、ジクロロメタン (50 ml) で洗浄した。濾液と洗液とを併せて減圧下で濃縮し、生成物を淡褐色の油状物質として得た。ε-カプロラクタム (2): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62-1.80 (m, 6H), 2.44-2.49 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 5.49 (br, 1H)。

2-5-4 シクロオクタノンオキシムのベックマン転位

典型的な実験例を次に示す。ネジ付き試験管に、シクロオクタノンオキシム (0.5 mmol), コバルト塩, ルイス酸, およびアセトニトリル (1 ml) を加え、窒素を封入した後に 80℃で 2 時間攪拌した。反応後、反応混合物を酢酸エチル (10 ml) で希釈し、食塩で飽和させた 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて攪拌した後に溶媒を減圧下で除去した。残渣にジクロロメタン (50 ml) を加えて良く攪拌し、不溶分を濾別し、ジクロロメタン (50 ml) で洗浄した。濾液と洗液とを併せて減圧下で濃縮し、生成物を無色の油状物質として得た。2-アザシクロノナン (5): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43-1.88 (m, 10H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 5.73 (br, 1H)。

参考文献

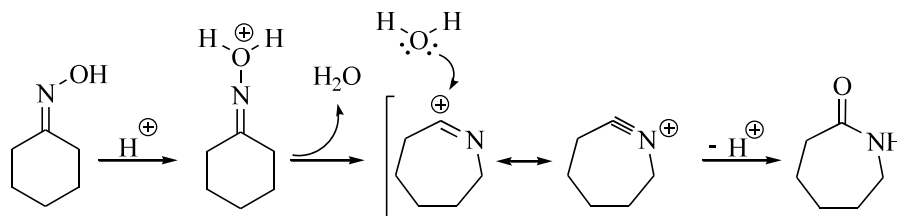
- 1) T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2367 (1998)

第 3 章 コバルト塩／ブレンステッド酸を触媒とするベックマン転位

第 1 節 序

教科書などに記載されている一般的なベックマン転位の反応機構では、まず酸がオキシムのヒドロキシル基を脱離基に変え、脱水と同時にアルキル基が窒素上に転位する。その後生じたカチオンは水によって捕捉されて、アミドを生じる (Scheme 3-1-1)。この過程においてプロトンの存在は不可欠である。これまでのベックマン転位反応でも硫酸が用いられてきたが、生成したラクタムと酸とが塩を形成するために、過剰量の酸が必要であると説明され、また過剰の酸を用いて反応が行われてきた。さらに、この反応では、使用したブレンステッド酸がオキシムの酸素ではなく窒素と相互作用しやすいことが第 1 章でも述べたように計算化学的反応解析から明らかとなっている。

一方、コバルト塩とルイス酸とを共に用いた反応では、同様に反応後にラクタムが塩を形成しており、ラクタムの遊離には塩基による後処理が必要であるにも関わらず、各々 10 mol% の触媒量添加したのみでラクタムが高収率で得られることを第 2 章で見出し、ベックマン転位の触媒化に窒素ブロックが有効であることを確かめた。そこで、本章では、従来から用いられてきたブレンステッド酸に着目し、ブレンステッド酸を用いたベックマン転位反応にコバルト塩による窒素ブロックを展開することを検討した。ブレンステッド酸には、工業的に用いられている硫酸のほか、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸無水物、リン酸を用い、ベックマン転位反応の触媒化における窒素ブロックの有効性の検証を行った。

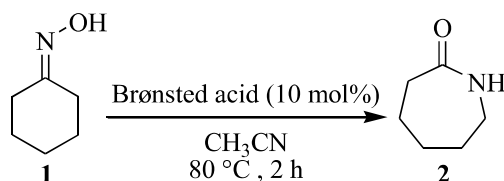


Scheme 3-1-1

第 2 節 コバルト塩, ブレンステッド酸触媒によるベックマン転位

3-2-1 ブレンステッド酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

ベックマン転位において, より伝統的な転位触媒であるブレンステッド酸を使用して, 反応の検討を行った. シクロヘキサノンオキシム (0.5 mmol) にブレンステッド酸 (10 mol%), を加え, 80 °C で 2 時間反応させた結果を表 3-2-1 に示す. 何れのブレンステッド酸を用いても, 反応はほとんど進行しなかった.



Scheme 3-2-1

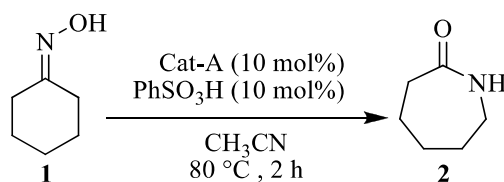
Table 3-2-1 ブレンステッド酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

Brønsted acid	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
	2	1	2 / 1	
PhSO_3H	4.9	53.1	8.4	91.6
$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	0.0	47.9	0.0	100.0
$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	5.7	53.5	9.6	90.4
H_3PO_4	0.0	58.8	0.0	100.0
H_2SO_4	0.0	56.5	0.0	100.0

a) Determined by ^1H NMR.

3-2-2 コバルト塩, ベンゼンスルホン酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

ブレンステッド酸にベンゼンスルホン酸を用いて, 種々のコバルト塩の窒素ブロックの効果について検討した. シクロヘキサノンオキシム (0.5 mmol) にベンゼンスルホン酸 (10 mol%), コバルト塩 (10 mol%) を加えて, 80 °C で 2 時間反応させた結果を表 3-2-2 に示す. 何れのコバルト塩を用いても, ラクタムの収率は向上し, ベンゼンスルホン酸を転位触媒として用いる場合にも, コバルト塩による窒素ブロックが有効に作用することが確かめられた. テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物を用いた場合に, 最も転位反応は促進され, 64.9% の収率でラクタム **2** が得られた.



Scheme 3-2-2

Table 3-2-2 コバルト塩, ベンゼンスルホン酸を用いた
シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

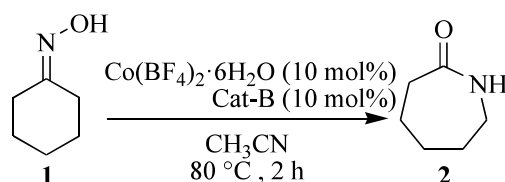
Cat-A	Brønsted acid	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		2	1	2 / 1
none	PhSO ₃ H	4.9	53.1	8.4 / 91.6
CoCl ₂	none	0.0	83.4	0.0 / 100.0
CoCl ₂	PhSO ₃ H	47.7	40.3	54.2 / 45.8
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	7.8	72.6	9.7 / 90.3
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	PhSO ₃ H	22.5	29.4	44.2 / 55.8
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	8.2	40.1	16.9 / 83.1
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	PhSO ₃ H	30.5	26.9	53.1 / 46.9
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3 / 75.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	PhSO ₃ H	64.9	26.8	70.8 / 29.2

a) Determined by ¹H NMR.

3-2-3 テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物, ブレンステッド酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

ブレンステッド酸の酸性度の影響を検討するため, ベンゼンスルホン酸よりも強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸およびメタンスルホン酸, 弱酸であるリン酸, 工業的に用いられる硫酸を転位触媒として用いた反応を検討した (表 3-2-3).

ベックマン転位には, 通常, 硫酸などの強酸が用いられることから, 本反応系においてもより強い酸ほど高収率でラクタムを与えることが予想された. ところが, ベンゼンスルホン酸より弱いリン酸を用い場合のみならず, 強いメタンスルホン酸やトリフルオロメタンスルホン酸を用いた場合にも, ラクタムの収率はベンゼンスルホン酸を用いた場合のそれよりも低下することが明らかとなった. また, リン酸とメタンスルホン酸とが同程度の収率でラクタムを与えたことは興味深く, 従来例示されているような強酸のみならず, 弱酸を用いてもコバルト塩による窒素ブロックを行うと, 強酸の場合と同様に転位反応が促進されることを見出した. 残念ながら最も典型的かつ工業的に用いられている硫酸を用いた場合には, コバルト塩の添加効果はほとんど認められなかった.



Scheme 3-2-3

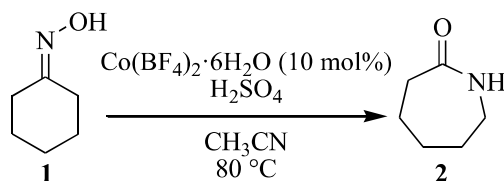
Table 3-2-3 テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物，ブレンステッド酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

Co ₂ ⁺	Cat-B	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
		2	1	2	1
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3	75.7
none	PhSO ₃ H	4.9	53.1	8.4	91.6
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	PhSO ₃ H	64.9	26.8	70.8	29.2
none	CF ₃ SO ₃ H	0.0	47.9	0.0	100.0
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	CF ₃ SO ₃ H	45.0	15.2	74.7	25.3
none	CH ₃ SO ₃ H	5.7	53.5	9.6	90.4
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	CH ₃ SO ₃ H	27.9	20.0	58.3	41.7
none	H ₃ PO ₄	0.0	58.8	0.0	100.0
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	H ₃ PO ₄	26.8	31.6	45.9	54.1
none	H ₂ SO ₄	0.0	56.5	0.0	100.0
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	H ₂ SO ₄	12.5	48.3	20.5	79.5

a) Determined by ¹H NMR.

3-2-4 テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物，硫酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位：硫酸添加量・反応時間の検討

硫酸を用いた転位反応では，スキーム 3-2-3 に示す条件下においては，コバルト塩の添加効果が認められなかった．しかしながら，硫酸を用いた触媒反応を実現する一つの方法は，用いる硫酸を増加させることであり，硫酸添加量を 10 mol% から 20 mol% へと僅かに増加させるのみで，テトラフルオロホウ酸コバルト (10 mol%) による窒素ブロックの効果が顕在化され，ラクタム **2** の収率は 12.5% から 56.7% へと顕著に向上した (表 3-2-4)．



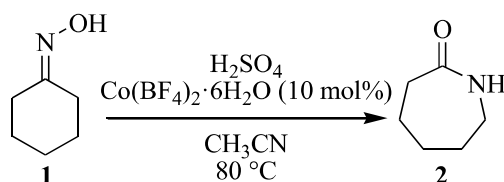
Scheme 3-2-4

Table 3-2-4 テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物，硫酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

H ₂ SO ₄ mol%	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O mol%	Time h	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
			2	1	2	1
-	10	2	10.3	32.0	24.3	75.7
10	-	2	0.0	56.5	0.0	100.0
10	10	2	12.5	48.3	20.5	79.5
20	-	2	3.3	56.1	5.5	94.5
20	10	2	56.7	22.5	71.6	28.4

a) Determined by ¹H NMR.

一方、触媒量の硫酸共存下での高効率ベックマン転位を実現するもう一つの方法は、反応時間の延長である。反応時間について詳細に検討を行った結果を、表 3-2-5 に示す。すると、1.5 時間から 2 時間の間にラクタム **2** の収率が飛躍的に向上していることが明らかとなり、転位反応に誘導期が存在することが明らかとなった。コバルト塩による窒素ブロックを行うと、通常、過剰量を用いられている硫酸も、20 mol% の添加量でラクタム **2** を高収率で与えることを見出した。また、硫酸の添加量を 10 mol% に減じても、24 時間後には充分良好な収率でラクタムを与えることも明らかとなった。



Scheme 3-2-5

Table 3-2-5 硫酸，テトラフルオロホウ酸コバルトを用いた
シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

H ₂ SO ₄ mol%	Time h	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
		2	1	2	1
20	1	0	66.4	0 / 100	
20	1.5	7.6	63	10.8 / 89.2	
20	2	56.7	22.5	71.6 / 28.4	
20	6	61.2	33.8	64.4 / 36.6	
20	12	62.9	27.4	69.7 / 30.3	
20	18	75.7	7.3	91.2 / 8.8	
20	24	86.3	6.6	92.9 / 7.1	
10	2	12.5	48.3	20.5 / 79.5	
10	24	69.3	20.2	74.2 / 25.8	

a) Determined by ¹H NMR.

ベンゼンスルホン酸よりも強い酸を用いても、得られるラクタムの収率がベンゼンスルホン酸の場合のそれよりも低下し、ベンゼンスルホン酸よりも強い酸と弱い酸との結果が類似していることを踏まえると、ちょうど良い強さのブレンステッド酸が存在することになる。これは、強いブレンステッド酸を用いると転位反応は速くなるが、塩の解離は困難となる。よって触媒として再生のは、活性の高い少量の酸であると推察される。一方、弱いブレンステッド酸では転位反応は遅いが、塩の解離は容易となる。よって活性は低いけれども比較的大部分の酸が触媒として再生していると推察される。このことから、転位の促進と塩の解離（触媒の再生）は、酸の強さに関して二律背反であり、その結果としてブレンステッド酸の強弱に関して、上記のような現象が観察されたと考えられる。従って、ブレンステッド酸の酸性度が最適でない場合には、添加量を増加するか、反応時間を長くする必要があったと結論付けられる。

3-2-5 テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物，硫酸を用いたシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位：反応スケールの拡大

本研究では，特に記載のない場合には環状オキシムを 0.5 mmol 用いて，ベックマン転位を行った．ここでは，スケールアップ実験を行った結果を示す（表 3-2-6）．テトラフルオロホウ酸コバルト（10 mol%）および硫酸（20 mol%）共存下で，用いるシクロヘキサノンオキシム（**1**）を 5 mmol と従来の 10 倍にスケールアップした実験を行った．その結果，2 時間の反応ではラクタム **2** がほとんど得られなかったが，反応時間を 24 時間にすると 75% の収率でラクタムが得られた．このように，本反応系は，スケールアップに対しても十分に耐えられることが示されたが，小スケールの場合に比して反応に時間を要することも明らかになった．これは，反応時間の詳細な検討において，その存在が明らかになった反応の誘導期に起因すると推される．

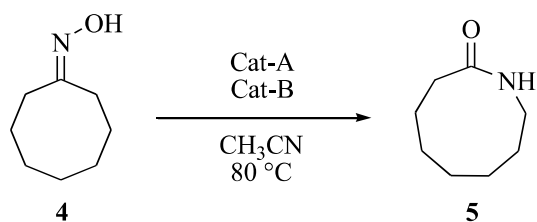
Table 3-2-6 反応スケールの拡大

Time h	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
	2	1	2 / 1
2	1.0	86.3	1.1 / 98.9
4	1.5	73.4	2.0 / 98.0
24	74.8	15.2	83.3 / 16.7

a) Determined by ¹H NMR.

3-2-6 コバルト塩／ブレンステッド酸を用いたシクロオクタノンオキシムのベックマン転位

本触媒系を，シクロオクタノンオキシム（**4**）の転位反応へ適用した．オキシム **4** (0.5 mmol) にコバルト塩，硫酸を加えて 80 °C で反応させた．硫酸（20 mol%）とテトラフルオロホウ酸コバルト六水和物とを合わせて用いて 24 時間反応させた場合，硫酸（10 mol%）と塩化ニッケルとを合わせて 24 時間あるいは 48 時間反応させた場合，硫酸（10 mol%）とテトラフルオロホウ酸ニッケル六水和物とを合わせて 48 時間反応させた場合には，ラクタム **5** の収率が硫酸（10 mol%）単独で用いた場合のそれに比して，それぞれ増加した．硫酸（20 mol%）とテトラフルオロホウ酸ニッケル六水和物とを合わせて 48 時間反応させた結果は満足できるものではないが，収量と反応の傾向から，再度検討する必要がある．一方，硫酸（10, 20 mol%）とテトラフルオロホウ酸コバルト六水和物とを合わせて用いても，反応時間が 2 時間の場合には硫酸の添加効果が全く認められなかった．この結果から，硫酸とコバルト塩の相乗効果は添加するコバルト塩の選定と反応時間が重要であることが示唆された．以上のように，今後も検討すべき課題が残されているものの，シクロヘキサノンオキシム（**1**）の反応と同様に，コバルト塩の窒素ブロックにより触媒量のブレンステッド酸共存下で，転位反応が効率良く進行することが明らかとなった．



Scheme 3-2-6

Table 3-2-7 コバルト塩／ルイス酸を用いたシクロオクタノンオキシムのベックマン転位

Code	Cat-A	mol%	Cat-B	mol%	Time h	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
						5	4	5	4
F-029	PhSO ₃ H	10	none	-	2	0.7	89.4	0.7 / 99.3	
F-024	CH ₃ SO ₃ H	10	none	-	2	0.8	87.0	0.9 / 99.1	
F-035	CF ₃ SO ₃ H	10	none	-	2	2.5	79.9	3.1 / 96.9	
F-017	H ₃ PO ₄	10	none	-	2	0.0	90.5	0.0 / 100.0	
F-011	H ₂ SO ₄	10	none	-	2	1.6	86.5	1.9 / 98.1	
A-132	none	10	CoCl ₂	10	2	0.0	78.9	0.0 / 100.0	
A-235	none	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	0.0	98.0	0.0 / 100.0	
A-129	none	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	1.1	95.9	1.1 / 98.9	
A-126	none	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	5.8	84.1	6.7 / 93.3	
F-039	PhSO ₃ H	10	CoCl ₂	10	2	25.0	56.7	30.6 / 69.4	
F-037	PhSO ₃ H	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	1.0	88.1	1.1 / 98.9	
F-038	PhSO ₃ H	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	52.5	45.8	53.4 / 46.6	
F-036	PhSO ₃ H	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	46.7	44.8	51.0 / 49.0	
F-020	H ₃ PO ₄	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	2.9	88.2	3.1 / 96.9	
F-018	H ₃ PO ₄	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	24.7	58.3	29.8 / 70.2	
F-032	CF ₃ SO ₃ H	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	51.5	30.1	63.1 / 36.9	
F-030	CF ₃ SO ₃ H	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	78.7	10.8	87.9 / 12.1	
F-027	CH ₃ SO ₃ H	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	63.1	26.7	70.2 / 29.8	
F-025	CH ₃ SO ₃ H	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	52.2	28.1	65.0 / 35.0	
F-015	H ₂ SO ₄	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	18.9	64.8	22.6 / 77.4	
F-012	H ₂ SO ₄	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	32.9	61.2	35.0 / 65.0	
A-631	H ₂ SO ₄	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	24	2.4	92.8	2.6 / 97.4	
A-637	H ₂ SO ₄	20	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	24	76.0	19.6	79.5 / 20.5	

a) Determined by ¹H NMR.

第 3 節 結語

強酸共存下でのシクロヘキサノンオキシム (1) のベックマン転位反応は、一般的に触媒反応機構で説明される。ところが、現実には生成したラクタムが添加した強酸と塩を形成するために、強酸を過剰に用いなければならないとされてきた。従って、ラクタムを遊離させるためには、反応後に多量の塩基で処理しなければならず、大量の塩を副生することが課題となっていた。本章では、親窒素金属塩としてコバルト塩を用いてオキシム窒素をブロックすることで、用いるブレンステッド酸が触媒量であっても高収率で対応するラクタムが得られることを明らかにした。

シクロヘキサノンオキシム (1) の反応では、塩化コバルト/メタンスルホン酸共存下、80 ° C で 2 時間反応させると ϵ -カプロラクタム (2) が 79.5 % の高収率で得られた。さらに、工業的に用いられている硫酸の場合でも、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物と合わせて使用することで、20 mol% の硫酸が 79.3 % の高収率でラクタム 2 を与えることを明らかにした。

また、シクロオクタノンオキシム (5) の反応においても、コバルト塩による窒素ブロックは、触媒的ベックマン転位を効果的に進行させた。その中でも、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物とトリフルオロメタンスルホン酸と合わせて用いると、2 時間の反応後にはラクタム 5 が 78.7 % の高収率で得られることを明らかにした。

第 4 節 実験

3-4-1 シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

典型的な実験例を次に示す。ネジ付き試験管に、シクロヘキサノンオキシム (0.5 mmol), コバルト塩, ブレンステッド酸, およびアセトニトリル (1 ml) を加え, 窒素を封入した後に 80 °C で 2 時間攪拌した。反応後, 反応混合物を酢酸エチル (10 ml) で希釈し, 食塩で飽和させた 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて攪拌した後に溶媒を減圧下で除去した。残渣にジクロロメタン (50 ml) を加えて良く攪拌し, 不溶分を濾別し, ジクロロメタン (50 ml) で洗浄した。濾液と洗液とを併せて減圧下で濃縮し, 生成物を淡褐色の油状物質として得た。ε-カプロラクタム (**2**): $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.62-1.80 (m, 6H), 2.44-2.49 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 5.49 (br, 1H).

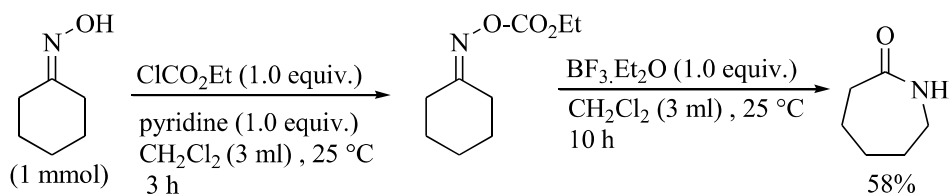
3-4-2 シクロオクタノンオキシムのベックマン転位

典型的な実験例を次に示す。ネジ付き試験管に、シクロオクタノンオキシム (0.5 mmol), コバルト塩, ブレンステッド酸, およびアセトニトリル (1 ml) を加え, 窒素を封入した後に 80 °C で 2 時間攪拌した。反応後, 反応混合物を酢酸エチル (10 ml) で希釈し, 食塩で飽和させた 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて攪拌した後に溶媒を減圧下で除去した。残渣にジクロロメタン (50 ml) を加えて良く攪拌し, 不溶分を濾別し, ジクロロメタン (50 ml) で洗浄した。濾液と洗液とを併せて減圧下で濃縮し, 生成物を無色の油状物質として得た。2-アザシクロノナン (**5**): $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.43-1.88 (m, 10H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 5.73 (br, 1H).

第 4 章 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするベックマン転位

第 1 節 序

一般的なベックマン転位による ϵ -カプロラクタム (2) の製造方法は、シクロヘキサノンオキシム (1) に硫酸を加える方法である。この手法は、オキシムのヒドロキシル基をプロトン化し、水として脱離させることにより転位を起こす方法である。酸塩化物にクロロ炭酸エチル 1 当量、その後、ルイス酸を 1 当量加えたベックマン転位についての報告例がある (Scheme 4-1-1).¹⁾



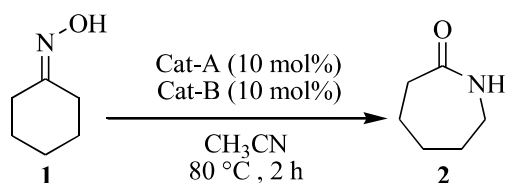
Scheme 4-1-1

この酸塩化物、酸無水物による触媒系でもコバルト塩による窒素ブロック効果が有効であると考え検証を行った。しかしながら、本系での触媒量で検証を行う場合、官能基変換による触媒の再生が行われているとは考えにくい。そこで、キーポイントとなるのが第 3 章で述べたブレンステッド酸とコバルト塩による検討である。クロロ炭酸エチルの場合、官能基変換後に発生するブレンステッド酸は塩化水素である。これが、ベックマン転位を促進する触媒となり、コバルト塩による窒素ブロック効果と共に有効に作用し、反応を促進すると考え、検証を行った。

第 2 節 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

4-2-1 コバルト塩，クロロ炭酸エチルによるシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

はじめに，報告例があるクロロ炭酸エチルについて検討を行った．オキシム **1** (0.5 mmol) クロロ炭酸エチル，コバルト塩を加え，80 °C で 2 時間もしくは 20 時間反応させた．コバルト塩無添加ではこの反応は進行せず，テトラフルオロホウ酸コバルトを添加するとこの中で最も高い収率 76.5% でラクタム **2** が得られた (表 4-2-1)．テトラフルオロホウ酸コバルト以外では収率の向上はあまり見られなかったが，本系でも発生したブレンステッド酸とコバルト塩による窒素ブロック効果が有効であることが明らかとなった．



Scheme 4-2-1

Table 4-2-1 クロロ炭酸エチル，コバルト塩の添加効果

Cat-A	Cat-B	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		2	1	2 / 1
none	ClCO ₂ Et	0.0	91.7	0.0 / 100.0
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3 / 75.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	ClCO ₂ Et	76.5	15.3	83.3 / 16.7
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	7.8	72.6	9.7 / 90.3
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	ClCO ₂ Et	11.9	80.7	12.8 / 87.2
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	8.2	40.1	16.9 / 83.1
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	ClCO ₂ Et	30.5	50.2	37.8 / 62.2

a) Determined by ¹H NMR.

4-2-2 コバルト塩，塩化シアヌルを触媒とするベックマン転位

次に，こちらも報告例がある塩化シアヌル²⁾についても検証を行った．オキシム **1** (0.5 mmol) に塩化シアヌル (10 mol%)，テトラフルオロホウ酸コバルト (10 mol%) を加えると，コバルト塩非共存下のときに比して，ラクタム **2** の収率が 89.0% に向上した (表 4-2-2)．本研究における検討ではコバルト塩無添加の時でも，ラクタムの収率が 57.7% であるのに対して Ishihara らの手法では収率が 30% である．この収率の差が生まれるのは，我々の方法では密閉系であり，発生するブレンステッド酸である塩化水素が抜けにくいに対し，Ishihara らの手法では塩化水素がどんどん抜け出ることが原因であると考えられる．触媒量では触媒が再生しないと考えられ，本来の促進触媒であろう塩化水素が系中に留まるか否かで収率の差が生じていると考えられる．

Table 4-2-2 コバルト塩, 塩化シアニルの添加効果

Cat-A	Cat-B	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		2	1	2 / 1
none	C ₃ Cl ₃ N ₃	57.7	31.9	64.4 / 35.6
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3 / 75.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	C ₃ Cl ₃ N ₃	89.0	0.0	100.0 / 0.0
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	7.8	72.6	9.7 / 90.3
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	C ₃ Cl ₃ N ₃	64.4	26.1	71.2 / 28.8
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	8.2	40.1	16.9 / 83.1
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	C ₃ Cl ₃ N ₃	78.4	14.7	84.2 / 15.8

a) Determined by ¹H NMR.

4-2-3 コバルト塩, 塩化メタンスルホニルを触媒とするベックマン転位

次に, 発生するブレンステッド酸が同じく塩化水素である塩化メタンスルホニルについても検証を行った. オキシム **1** (0.5 mmol) に塩化メタンスルホニル (10 mol%), テトラフルオロホウ酸コバルト(10 mol%) を加えると, コバルト塩非共存下のときに比して, ラクタム **2** の収率が 76.8% に向上した (表 4-2-3). 塩化メタンスルホニルの場合は, 添加するコバルト塩の種類によるラクタムの収率の差は, クロロ炭酸エチル, 塩化シアニルと比して見られず何れのコバルト塩でも良好な収率でラクタムを与える結果となった.

Table 4-2-3 塩化メタンスルホニル, コバルト塩の添加効果

Cat-A	Cat-B	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		2	1	2 / 1
none	MsCl	40.0	50.5	44.2 / 55.8
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3 / 75.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	MsCl	76.8	13.8	84.8 / 15.2
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	7.8	72.6	9.7 / 90.3
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	MsCl	66.1	25.2	72.4 / 27.6
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	8.2	40.1	16.9 / 83.1
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	MsCl	63.9	26.0	71.1 / 28.9

a) Determined by ¹H NMR.

4-2-4 コバルト塩, 塩化チオニルを触媒とするベックマン転位

次に, 発生するブレンステッド酸が同じく塩化水素であり, さらに安価である塩化チオニルについても検証を行った. オキシム **1** (0.5 mmol) に塩化メタンスルホニル (10 mol%), テトラフルオロホウ酸コバルト (10 mol%) を加えると, コバルト塩非共存下のときに比して, ラクタム **2** の収率が 75.7% に向上した (表 4-2-4). 塩化チオニルも塩化メタンスルホニルと同様にコバルト塩の種類によらず良好な収率でラクタムを与えることが明らかとなった.

Table 4-2-4 塩化チオニル, コバルト塩の添加効果

Cat-A	Cat-B	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		2	1	2 / 1
none	SOCl ₂	31.1	59.5	34.3 / 65.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3 / 75.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	SOCl ₂	75.7	16.0	82.6 / 17.4
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	7.8	72.6	9.7 / 90.3
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	SOCl ₂	69.7	17.1	80.3 / 19.7
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	8.2	40.1	16.9 / 83.1
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	SOCl ₂	70.0	21.9	76.2 / 23.8

a) Determined by ¹H NMR.

4-2-5 コバルト塩, トリフルオロメタンスルホン酸無水物を触媒とするベックマン転位次に, 発生するブレンステッド酸がトリフルオロメタンスルホン酸であるトリフルオロメタンスルホン酸無水物について検証を行った. オキシム **1** (0.5 mmol) にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (10 mol%), テトラフルオロホウ酸コバルト (10 mol%) を加えると, コバルト塩非共存下のときに比して, ラクタム **2** の収率が 88.3% に向上した (表 4-2-5). 第 3 章で述べた直接ブレンステッド酸を添加する場合でのラクタムの収率は 45% であった. トリフルオロメタンスルホン酸無水物のみでは反応が進行していないことを考慮すると, この差は 10 mol% の官能基変換とコバルト塩による窒素ブロック効果による反応促進効果と発生するブレンステッド酸とコバルト塩による窒素ブロック効果による反応促進効果が合わさっているものではないかと考えられる.

Table 4-2-5 トリフルオロメタン無水物, コバルト塩の添加効果

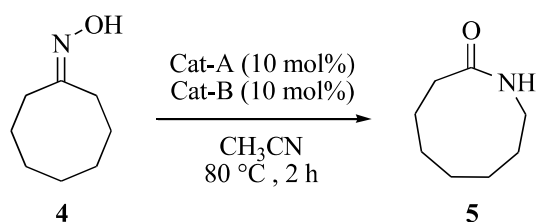
Cat-A	Cat-B	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}
		2	1	2 / 1
none	Tf ₂ O	0.0	91.0	1.3 / 98.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	10.3	32.0	24.3 / 75.7
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Tf ₂ O	88.3	0.0	100.0 / 0.0
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	none	7.8	72.6	9.7 / 90.3
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	Tf ₂ O	69.7	22.7	75.4 / 24.6
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	none	8.2	40.1	16.9 / 83.1
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	Tf ₂ O	63.3	17.2	79.4 / 21.6

a) Determined by ¹H NMR.

第 3 節 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするシクロオクタノンオキシムのベックマン転位

この手法についてもシクロヘキサノンオキシム (4) を基質として検討した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物は、単独で用いた場合と比較して、種々のコバルト塩と組み合わせて 2 時間反応させた場合、ラクタム 5 の収率が増加した。しかし、硝酸コバルト六水和物を添加すると、トリフルオロメタンスルホン酸単独使用の場合に比しても、著しく収率が減少することが明らかとなった (表 4-3-1)。この結果から、コバルト塩とトリフルオロメタンスルホン酸無水物の相乗効果は、この反応条件ではコバルト塩の選定が重要であることが明らかとなった。塩化チオニル単独で用いた場合と比較して、塩化コバルト、過塩素酸コバルト六水和物、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物と組み合わせて反応させた場合は、ラクタム 5 の収率が増加したが、硝酸コバルト六水和物は促進効果が低いものであった。

塩化メタンスルホン酸単独で用いた場合と比較して、過塩素酸コバルト六水和物、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物と組み合わせて反応させた場合は、ラクタム 5 の収率が増加傾向にあった。しかし、硝酸コバルト六水和物はそれに比べて促進効果が若干減少した。この結果から、コバルト塩と塩化メタンスルホン酸の相乗効果は、この反応条件ではコバルト塩の選定が重要であることが明らかとなった。



Scheme 4-3-1

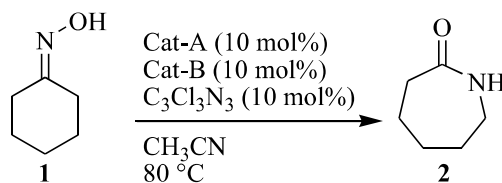
Table 4-3-1 コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とする
シクロオクタノンオキシムのベックマン転位

Code	Cat-A	Cat-B		Time	Yield/% ^{a)}		Ratio ^{a)}	
		mol%	mol%		5	4	5	4
A-126	none	-	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	0.0	98.0	0.0 / 100.0
A-235	none	-	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	0.0	78.9	0.0 / 100.0
A-129	none	-	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	5.8	81.4	6.7 / 93.3
F-074	C ₃ Cl ₃ N ₃	10	none	-	2	62.8	22.3	73.8 / 26.2
F-072	C ₃ Cl ₃ N ₃	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	90.5	0.0	100.0 / 0.0
F-075	C ₃ Cl ₃ N ₃	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	18.7	53.9	25.7 / 74.3
F-078	C ₃ Cl ₃ N ₃	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	93.9	0.0	100.0 / 0.0
F-082	MsCl	10	none	-	2	31.7	63.4	33.4 / 66.6
A-372	MsCl	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	81.0	15.1	84.3 / 15.7
A-373	MsCl	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	68.4	27.6	71.2 / 28.8
A-374	MsCl	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	80.4	14.5	84.7 / 15.3
F-089	SOCl ₂	10	none	-	2	25.9	70.7	26.8 / 73.2
F-090	SOCl ₂	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	98.0	0.0	100.0 / 0.0
F-094	SOCl ₂	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	60.2	28.5	67.8 / 32.2
F-091	SOCl ₂	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	90.5	0.0	100.0 / 0.0
A-380	Tf ₂ O	10	none	-	2	73.2	22.1	76.8 / 23.2
F-083	Tf ₂ O	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	97.9	0.0	100.0 / 0.0
F-084	Tf ₂ O	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	10.4	67.3	13.4 / 86.6
F-085	Tf ₂ O	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	92.8	0.0	100.0 / 0.0
A-381	ClCO ₂ Et	10	none	-	2	15.6	82.4	15.9 / 84.1
A-387	ClCO ₂ Et	10	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	79.0	17.1	82.2 / 17.8
A-377	ClCO ₂ Et	10	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10	2	45.1	48.7	48.1 / 51.9
A-378	ClCO ₂ Et	10	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	2	70.2	21.1	76.9 / 23.1

a) Determined by ¹H NMR.

第 4 節 コバルト塩／塩化シアヌル／ルイス酸を触媒とするベックマン転位

塩化シアヌルを用いたオキシム **1** のベックマン転位では、転位を促進するためにルイス酸が同時に使用される。そこで、本研究においても、コバルト塩／塩化シアヌル／ルイス酸を触媒とする転位反応の検討を行った。オキシム **1** (0.5 mmol) に塩化シアヌル、コバルト塩、ルイス酸を添加すると、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸サマリウム、および塩化コバルト／トリフルオロメタンスルホン酸サマリウムの組み合わせで、ラクタム **2** が単一の生成物として得られた (表 4-4-1)。次にラクタム **2** の生成比が高くなるのは、硝酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムの組み合わせであり、その比は 97.5 % であった。テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物／トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムの組み合わせは組成比 74.3 % であった。この結果から、塩化シアヌル共存下においてコバルト塩の添加効果が明らかとなった。



Scheme 4-4-1

Table 4-4-1 コバルト塩, 塩化シアヌル共存下, ルイス酸触媒の相乗効果

Code	Cat-A	Cat-B	Ratio ^{a)}		w ₂ / w ₁
			2	1	
A-054	Yb(OTf) ₃	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	100.0	/ 0.0	0.7544
A-055	Sm(OTf) ₃	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	100.0	/ 0.0	0.6184
A-050	Yb(OTf) ₃	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	74.3	/ 25.7	0.7774
A-051	Sm(OTf) ₃	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	92.0	/ 8.0	0.6219
A-052	Yb(OTf) ₃	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	92.9	/ 7.1	0.8587
A-053	Sm(OTf) ₃	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	92.0	/ 8.0	0.8534
A-089	Yb(OTf) ₃	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	97.5	/ 2.5	0.8746
A-091	Sm(OTf) ₃	Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	95.2	/ 4.8	0.7951
A-048	Yb(OTf) ₃	CoCl ₂	78.7	/ 21.3	0.8322
A-049	Sm(OTf) ₃	CoCl ₂	100.0	/ 0.0	0.9293

a) Determined by ¹H NMR

第 5 節 結語

本章では、シクロヘキサノンオキシムのヒドロキシル基を脱離しやすい官能基に変換する報告例がある酸塩化物、酸無水物とコバルト塩を触媒量での添加によるベックマン転位を促進させることを目的とした。親窒素金属化合物にはコバルトの金属塩を使用し、官能基変換させる触媒に塩化シアヌル、酸無水物、酸塩化物を使用し、それらを共存下触媒としたベックマン転位反応を行った。添加量が触媒量ではすべてのオキシムが官能基変換されているとは考えられず、報告例がある反応経路ではなく、官能基変換の際に発生するブレンステッド酸が本来の促進触媒となり転位反応を進行させていると考え検証を行った。

報告例があるクロロ炭酸エチル、塩化シアヌル、さらに発生するブレンステッド酸がおなじく塩化水素であると考えられる塩化メタンスルホン、さらに安価である塩化チオニルについてはテトラフルオロホウ酸コバルトを添加させるとラクタム **2** が良好な収率で得られることが明らかとなった。発生するブレンステッド酸がトリフルオロメタンスルホン酸であると考えられる、トリフルオロメタンスルホン酸無水物では第 3 章の直接トリフルオロメタンスルホン酸を添加したものと比してその収率が控除する結果となった。これは 10 mol%分の官能基変換されたものとコバルト塩による窒素ブロック効果と発生するブレンステッド酸とコバルト塩による窒素ブロック効果により反応が促進され収率が向上しているのではないかと考えられる。

第 6 節 実験

4-6-1 シクロヘキサノンオキシムのベックマン転位

典型的な実験例を次に示す。ネジ付き試験管に、シクロヘキサノンオキシム (0.5 mmol), コバルト塩, 酸無水物 (あるいは酸塩化物), およびアセトニトリル (1 ml) を加え, 窒素を封入した後に 80 °C で 2 時間攪拌した。反応後, 反応混合物を酢酸エチル (10 ml) で希釈し, 食塩で飽和させた 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて攪拌した後に溶媒を減圧下で除去した。残渣にジクロロメタン (50 ml) を加えて良く攪拌し, 不溶分を濾別し, ジクロロメタン (50 ml) で洗浄した。濾液と洗液とを併せて減圧下で濃縮し, 生成物を淡褐色の油状物質として得た。ε-カプロラクタム (2): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62-1.80 (m, 6H), 2.44-2.49 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 5.49 (br, 1H).

4-6-2 シクロオクタノンオキシムのベックマン転位

典型的な実験例を次に示す。ネジ付き試験管に、シクロオクタノンオキシム (0.5 mmol), コバルト塩, 酸無水物 (あるいは酸塩化物), およびアセトニトリル (1 ml) を加え, 窒素を封入した後に 80 °C で 2 時間攪拌した。反応後, 反応混合物を酢酸エチル (10 ml) で希釈し, 食塩で飽和させた 0.4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて攪拌した後に溶媒を減圧下で除去した。残渣にジクロロメタン (50 ml) を加えて良く攪拌し, 不溶分を濾別し, ジクロロメタン (50 ml) で洗浄した。濾液と洗液とを併せて減圧下で濃縮し, 生成物を無色の油状物質として得た。2-アザシクロノナノン (5): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43-1.88 (m, 10H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 5.73 (br, 1H).

参考文献

- 1) R. Anilkumar, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5427 (2000)
- 2) K. Ishihara, H. Yamamoto, Y. Furuya, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** 11241 (2005)

第 5 章 総括

環状オキシムのベックマン転位は、ナイロンの原料となるラクタムを与える有用な反応である。最も一般的な酸共存下でのベックマン転位は、酸触媒反応機構で例示されることが典型的である。ところが、添加した酸と生成したラクタムとが塩を形成するために、過剰の酸を用いなければならない。その結果、ラクタムの遊離のために多量の塩基を必要とし、大量の無機塩を副生する。近年、無機塩を副生しない（硫酸塩フリー）環境低負荷型触媒が開発されたが、それらの触媒はシクロヘキサノンオキシム **(1)** などの小～中員環環状オキシムに対しては満足できる活性を示さなかった。そこで、当研究室では、オキシム **1** のベックマン転位に有効で、硫酸塩フリーで ϵ -カプロラクタム **(2)** を生成することができる金属塩の探査を行ったところ、コバルト塩が有効であることを見出したが、添加量が減少するとその効果が著しく低下することが明らかとなり、触媒反応への展開が課題として残された。一方、計算化学的手法によるベックマン転位の解析によると、オキシム **1** は、酸素よりも、窒素の方がプロトン化されやすく、窒素上から酸素上へのプロトンの移動は容易ではないことが明らかとなった。そこで、本研究ではコバルト塩の窒素親和性に着目し、コバルト塩にオキシム窒素上を配位させることで、オキシム窒素を転位触媒からブロックし（窒素ブロック）、効果的に転位反応を促進させることを計画した。転位触媒として、ルイス酸、ブレンステッド酸、酸無水物、酸塩化物を用いた高効率触媒反応の開発を検討した結果、次の知見が得られた。

1. コバルト塩／ルイス酸を触媒とするベックマン転位

アセトニトリル中、テトラフルオロホウ酸コバルトあるいはトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムを 10 mol% 用いてオキシム **1** の反応（80 °C, 2 h）を行っても、ラクタム **2** は僅か 10% あるいは 5% しか得られない。ところが、これらを併せて用いると、収率は 68% へと著しく向上し、それぞれの触媒が有効に作用していることが確かめられた。同様に、窒素ブロックには硝酸コバルト、塩化コバルト、過塩素酸コバルトも、転位触媒にはトリフルオロメタンスルホン酸サマリウムも有効であることを見出した。過塩素酸コバルトとトリフルオロメタンスルホン酸サマリウムとを併せて用いることで、81% でラクタム **2** を得た。

2. コバルト塩／ブレンステッド酸を触媒とするベックマン転位

コバルト塩を用いて「窒素ブロック」を行うことにより、触媒量のルイス酸が高収率でラクタムを与えることが確かめられたので、より伝統的な転位触媒であり、工業的にも使用されているブレンステッド酸の使用を図った。オキシム **1** を、ルイス酸の場合と同様の条件で反応させても、反応混合物中にラクタム **2** は全く認められなかった。残念ながら、テトラフルオロホウ酸コバルト六水和物 10 mol% と共に用いてもラクタム **2** の収率は 13% であったが、24 時間反応させると 70% に向上した。さらに、硫酸を 20 mol% 用いると、

24 時間反応させることで 86% の収率でラクタム **2** を得ることができた。硫酸を過剰量用いなければならない従来法と同様に、本反応においてもラクタム **2** が硫酸塩となっていることは容易に推される。それにもかかわらず、10~20 mol% の硫酸が高収率でラクタム **2** を与えた。この結果は、触媒量の硫酸を単独で使用した場合に転位反応が進行し難い理由は、硫酸がラクタムに塩として補足されて失活するためではなく、寧ろオキシム窒素上から酸素上への転位触媒の移動が困難であるためであることを示唆している。

3. コバルト塩／酸無水物・酸塩化物を触媒とするベックマン転位

ベックマン転位を促進させるためには、オキシムヒドロキシル基の脱離能を向上させることも解決法の一つである。当該手法では、オキシムの官能基変換のために化学量論量の酸無水物や酸塩化物などが必要であり、その後の転位反応にも化学量論量の酸を用いるのが一般的である。本研究では、オキシムと酸無水物・酸塩化物との反応の際にブレンステッド酸を副生することに注目し、コバルト塩と触媒量の酸無水物・酸塩化物を用いたベックマン転位を検討した。その結果、テトラフルオロホウ酸コバルトと併せて用いることで、10 mol% のクロロ炭酸エチル、塩化チオニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物が、それぞれ 77%、77%、88% の収率でラクタム **2** を与えることを見出した。また、塩化シアヌルは、オキシム **1** の反応に十分な触媒活性を示すことができなかった環境低負荷型触媒の一つであるが、それもテトラフルオロホウ酸コバルトと併せて用いることで、89% の高収率でラクタム **2** を与えることを明らかにした。

需要の高い小～中員環環状オキシムに対して満足できる活性を示す環境低負荷型触媒の開発は、長きにわたる課題であった。本研究において、窒素親和性の高いコバルト塩を用いてオキシム窒素をブロックし、転位触媒をオキシム酸素に有効に相互作用させることで、転位反応を促進させた。その結果、ルイス酸のほか、伝統的なブレンステッド酸、酸無水物や酸塩化物などの多様な化合物を転位触媒として利用することができ、高変換率、高選択性でラクタムを合成する方法の開発に成功した。今後、実用化に向けて研究が展開されることを期待する。

謝 辞

本研究は、山口大学大学院理工学研究科物質工学系専攻において、山本豪紀 准教授のご指導の下に行ったものである。終始変わらぬご指導、ご鞭撻に深く感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、有益な助言を頂きました山口大学大学院理工学研究科 堀憲次 教授、隅本倫徳 准教授、宇部興産株式会社 杉本常実 博士に厚く御礼申し上げます。また、博士論文の完成にご助言いただいた山口大学大学院医学系研究科 村藤俊宏 教授、山口大学大学院理工学研究科 中山雅晴 教授、鬼村謙二郎 教授に厚く御礼申し上げます。

有用な助言と励ましを頂きました林 里織 博士、公私共に苦楽を共にした池永裕士 氏、佐見津麻希 女史、林 桂太 氏、瀬戸達史 氏、高尾優子 女史、尾崎綾菜 女史ならびに分子設計化学研究室の皆様に深く感謝いたします。

最後に、これまで永きにわたり、学生生活を支えて下さいました両親である米田徹國、弘美に深く感謝申し上げます。