

論文の内容の要旨

論文題目 水中での炭素-炭素結合生成反応を指向した新規触媒システムの開発

氏名 森 雄一郎

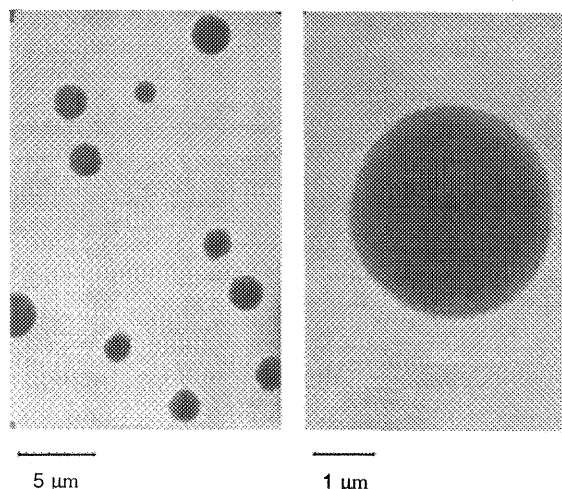
有機合成反応の溶媒として用いられる有機溶媒には有害なものもあり、可能ならばそれらの使用を避けることが望ましい。有機溶媒に代わる反応媒体の候補である水は人体や環境に無害で、自然界に豊富に存在し、安価で取り扱いが容易である。また水には有機溶媒に無い特有の化学的性質に基づくユニークな反応性や選択性も期待できる。しかしながら、ほとんどの有機化合物は水に溶解せず、また多くの試薬は水の存在で加水分解されてしまうため、研究例は未だ少ない。一方、生体内の化学反応は、水中あるいは水中に構築された反応場において高度な制御のもとで行われており、このことはフラスコ内でも水中で反応を高度に制御できる可能性を示唆している。筆者は、水中でより高度に制御された炭素-炭素結合生成反応の開発を目指して、新たな触媒システムの探索を行った。

1. ルイス酸-界面活性剤一体型触媒 (LASC) を用いる水中での炭素-炭素結合生成反応及び反応場の効果

有機化合物は水に溶解しにくいいため、当研究室では水中での反応において、ごく少量の界面活性剤を加えることでこの問題を解決してきた。またごく最近、ルイス酸-界面活性剤一体型触媒 (Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst, LASC) であるドデシル硫酸スカンジウム ($\text{Sc}(\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25})_3$, $\text{Sc}(\text{DS})_3$) を開発し、水中で向山アルドール反応の触媒として有効に機能することを見出している。そこで、スカンジウム以外の金属部位を持つ LASC を合成し、水中でアルドール反応を行ったところ、反応初期段階において $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ が最も反応加速能が高く、 $\text{AgO}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$ や $\text{Zn}(\text{O}_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25})_2$ にも高い加速能が見られることがわかった。

さて、これらの LASC を用いる水中での炭素-炭素結合生成反応において、その反応液は白濁の懸濁液である。水中に LASC 及び反応基質を加えたものを種々の顕微鏡で観察したところ、平均直径が約 1 μm の球状粒子が見られた (Figure 1. 透過型電子顕微鏡 (TEM) 写真、分子数比 $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25})_3:\text{PhCHO} = 1:100$)。この粒子はコロイド粒子であり、LASC と基質が共に存在して初めて生成する。実際の反応場は LASC の存在するコロイド表面付近であると予想され、このことは LASC を用いるアルドール反応において、攪拌が反応速度に影響するという結果によって裏付けられた。また一方、これら LASC を用いた反応の反応液をそのまま遠心分離 (3500 rpm) すると、水相・LASC 相・有機相の三層に明確に分離した。このことは有機溶媒を用いなくても有機相のみを取り出すことが可能であることを意味し、有機溶媒を用いない後処理への可能性を大きく広げるものである。

Figure 1. Colloidal particles observed by TEM.



2. キラル銅触媒を用いる水中での触媒的不斉アルドール反応の開発

有機溶媒を一切用いずに水のみを溶媒とした系においては、キラルルイス酸を用いる触媒的不斉合成の例は極めて少ない。そこで LASC を用いて水中で触媒的不斉合成を試みた。検討の結果、

LASC として $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25})_2$ ($\text{Cu}(\text{DS})_2$)、リガンドとして isopropyl 基を持つ bis(oxazoline) を用いると、低収率 (23%) ながら中程度の不斉誘起 (58%, Run 1) が見られた。さらに触媒量のブレンステッド酸を添加すると収率の向上が見られ (Runs 2-6)、中でもカルボン酸を用いると収率は大幅に改善された。特にラウリン酸を用いた場合には収率 76% (Run 5)、69% ee で目的物が得られた。本反応

Table 1. Asymmetric Aldol Reaction Using Cu Catalyst in Water

Run	Brønsted acid	Time (h)	Yield (%)	syn/anti	ee (% _{syn})
1	-	20	23	76/24	58
2	HCl	12	31	73/27	61
3	PhCO ₂ H	20	76	73/27	63
4	(+)-camphorsulfonic acid	20	34	75/25	63
5	C ₁₁ H ₂₃ CO ₂ H	20	76	74/26	69
6	C ₁₇ H ₃₅ CO ₂ H	20	68	74/26	63

^aDS = dodecyl sulfate ($\text{O}_3\text{SOC}_{12}\text{H}_{25}$).

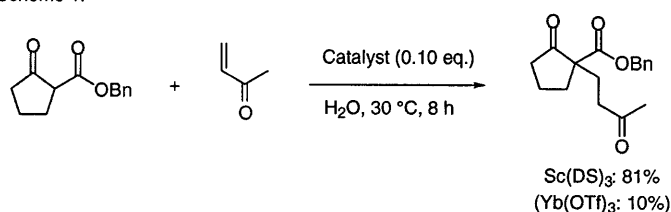
はキラルルイス酸を用いる水中での不斉アルドール反応の初めての例である。

3. LASC を用いる水中でのマイケル反応

マイケル反応は重要な炭素-炭素結合生成反応の一つであり、近年ルイス酸触媒を用いるマイケル反応の開発も活発に行われている。しかしながらルイス酸を用いる水中でのマイケル反応は $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いる一例しか知られておらず、しかも反応時間が非常に長い。そこで LASC を用いる水中でのマイケル反応を検討したところ、 $\text{Sc}(\text{DS})_3$ を用いた場合に β -ケトエステルとエノンの

マイケル反応が水中で円滑に進行することを見出した。この場合、反応速度は $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いた場合より有意に速く、 $\text{Sc}(\text{DS})_3$ が水中でより高い触媒活性を持つことが明らかになった (Scheme 1)。

Scheme 1.



4. ブレンステッド酸-界面活性剤-一体触媒 (BASC) を用いる水中でのマンニッヒ型反応

マンニッヒ型反応は、 β -アミノカルボニル化合物を生成する重要な炭素-炭素結合生成反応である。これまでに、水中において LASC を用いることにより、アルデヒド・アミン・シリルエノールエーテルのマンニッヒ型三成分縮合反応が円滑に進行することが当研究室によって明らかにされている。今回新たに、この反応は水中でブレンステッド酸と界面活性剤の機能を合わせ持つブレンステッド酸-界面活性剤-一体型触媒 (Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst, BASC) であるドデシルベンゼンスルホン酸 (Dodecylbenzenesulfonic acid, DBSA) を用いることで反応が高収率で進行することを明らかにした (Table 2)。この反応は強酸性触媒を用いるにもかかわらず、加水分解を受けやすいケテンシリルアセタールのような基質も用いることが可能である。

Table 2. Mannich-Type Reactions Catalyzed by DBSA in Water

Run	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Temp. (°C)	Yield (%)
1	Ph	H	H	Ph	23	83
2 ^a	Ph	Me	H	Ph	23	81
3	Ph	Me	Me	OMe	0	90
4	PhCH=CH	Me	Me	OMe	0	63
5	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Me	Me	OMe	0	88

^a18 h.

5. ホウ素触媒を用いる水中でのジアステレオ選択的アルドール反応

これまでの水中における LASC を用いた反応においては、界面活性剤機能を持つ LASC はコロイド表面付近に、脂溶性である反応基質はコロイド内部に存在していると考えられる。そこで新たに脂溶性の高い触媒を用い、これと界面活性剤を組み合わせれば、触媒と基質がともにコロイド内部に存在することになり、より効率的な触媒システムが構築されることが期待される。そこで種々の脂溶性触媒を検討したところ、diphenylborinic acid (Ph_2BOH) とアニオン性界面活性剤である sodium dodecyl sulfate (SDS)、さらにブレンステッド酸を触媒量加えた時に、水中でアルドール反応が高ジアステレオ

Table 3. Mukaiyama Aldol Reaction Using Ph_2BOH in Water

Run	Surfactant	PhCO_2H (eq.)	Yield (%)	<i>syn/anti</i>
1	SDS ^c	-	trace	-
2	SDS	0.010	90	92/8
3 ^a	SDS	0.010	27	58/42
4	-	0.010	4	91/9
5	CTAB ^d	0.010	8	87/13
6	TritonX-100	0.010	trace	-
7 ^b	SDS	0.010	trace	-

^aWithout Ph_2BOH . ^bIn CH_2Cl_2 . ^cSodium dodecyl sulfate.

^dCetyltrimethylammonium bromide.

選択的に進行するという興味深い結果を得た (Table 3, Run 2)。界面活性剤としてカチオン性や

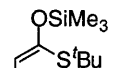
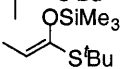
中性のものを用いると収率が大きく低下した (Runs 5, 6)。またこの反応を有機溶媒中で行うと付加体はほとんど得られなかった (Run 7)。種々の基質を用いて検討を行ったところ、Z 体のシリルエノールエーテルを用いた場合にはいずれも高い *syn* 選択性 (*syn/anti* = ~97/3) が得られた。また、チオエステル由来のシリルエノールエーテルを用いた場合においては、その幾何異性によってジアステレオ選択性が逆転した (Table 4)。このことは、本反応が六員環遷移状態を経て進行していることを示唆する。すなわち、B-Si 交換が起こることにより系内でホウ素エノラートが生成し、反応が進行している

ことが予想される。これらのことから Scheme 2 に示す反応機構が想定された。Diphenylborinic acid **1** はシリルエノールエーテル **2** との B-Si 交換によってホウ素エノラート **3** を生じ、これがアルデヒド **4** と六員環遷移状態を経て反応し **5** を生じる。**5** は加水

分解を受けることでアルドール付加体 **6** を生じ、同時に **1** を再生する。律速段階はホウ素エノラート **3** が生成するステップであると考えられ、この仮説に基づいてシリルエノールエーテル **2** の消失速度を測定したところ、この速度はアルデヒドの種類によらずほぼ同じであり、またいずれの場合もシリルエノールエーテルの濃度について一次反応であることが明らかになった。この結果は、Scheme 2 に示す反応機構を支持するものである。一般にホウ素エノラートは水に不安定であり、有機溶媒中で、厳密な無水条件下、低温で用いられる。また、通常ホウ素源は化学量論量必要である。本触媒システムは水中で、

穏和な条件下、かつ触媒量のホウ素源でホウ素エノラートを生成させた最初の例である。同時に水に不安定な基質を水中で用いることを可能にする一つの例を示したものであり、今後の水中での有機反応の開発における指針を示すものとして意義深い。

Table 4. Mukaiyama Aldol Reactions Using Ph₂BOH in Water

Run	silyl enol ether	E/Z	Time (h)	Yield (%)	<i>syn/anti</i>
1		3/97	72	84	39/61
2		98/2	18	62	96/4

Scheme 2. Possible Mechanism

