

- | | |
|--------------------|---|
| 1. 課程・論文博士の別 | 課程博士 |
| 2. 申請者氏名（ふりがな） | 飯村真也（いいむら しんや） |
| 3. 学位の種類 | 博士（薬学） |
| 4. 学位記番号 | 博薬 第 1051 号 |
| 5. 学位授与年月日 | 平成16年 3月25日 |
| 6. 論文題目 | 水中での触媒的有機合成反応に関する研究 |
| 7. 学位論文を独自にネット上で公開 | 希望しない |
| 8. 提出ファイルの仕様等 | 提出ファイル名： 飯村真也論文要旨.pdf 使用アプリケーション： Adobe Acrobat OS： MacOS10 |

論文の内容の要旨

論文題目 水中での触媒的有機合成反応に関する研究

氏名 飯村 真也

グリーン・サステイナブル ケミストリー (GSC) の重要性が高まる現在、有機溶媒に代わる「環境に優しい反応溶媒 (媒体)」の探索が活発に行われている。その中で最も魅力的なものとして水が挙げられる。水は、無毒・無害だけでなく、通常用いられる有機溶媒に比べ極めて安価であるという利点もある。また、水は有機溶媒と異なる性質を持つことから、従来実現できなかった新たな反応性や反応選択性を生み出す可能性を秘めている。さらに一方では、水は酵素が働く媒体でもあるため、水中での有機反応の研究はそのような観点からも非常に意義深いものであると考えられる。

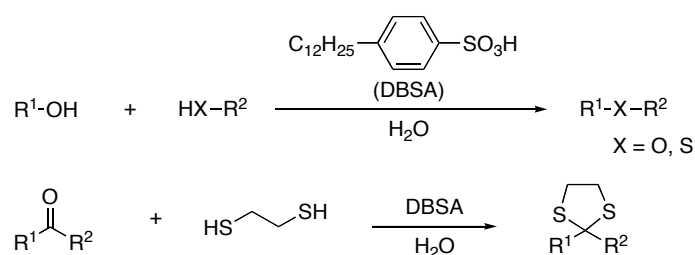
本研究で筆者は、水中で有効に機能する触媒に関する検討を行い、界面活性剤型触媒や疎水性高分子触媒を用いることで、これまで困難であった様々な水中での触媒的有機合成反応を実現したばかりでなく、それらの触媒に関する重要な知見を得ることができたので、以下にその成果をまとめる。

(1) 界面活性剤型 Brønsted 酸を触媒として用いる水中での脱水反応¹

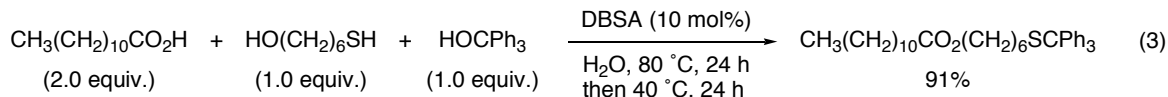
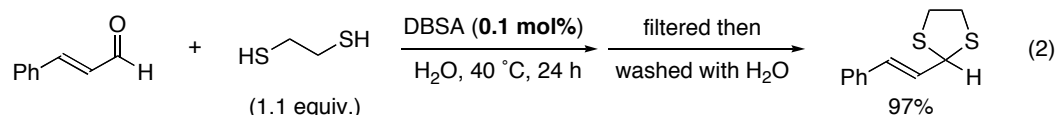
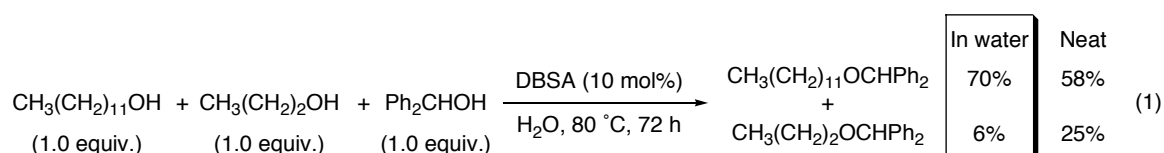
最近筆者らの研究グループは、界面活性剤型 Brønsted 酸であるドデシルベンゼンスルホン酸 (DBSA) と反応基質が水中で形成する内部に疎水場を持つエマルション液滴を活用することで、非常に困難であると考えられていた水中での脱水的エステル化反応が円滑に進行することを見出した。そこで筆者は、本触媒反応系を展開すべく他の水中での脱水反応の検討を行ったところ、

エーテル化、チオエーテル化、ジチオアセタール化反応にも有効であることを明らかにした (Scheme 1)。また、基質であるアルコールの脂溶性の違いを利用した選択的エーテル化反応 (Eq. 1) や、生成物が結晶である場合には反応後処理においても有機溶媒を全く用いないクリーンで簡便なプロセス (Eq. 2) を実現した。これらはいずれも水中でのみ実現できる手法である。さらに、

Scheme 1. Dehydration Reactions in Water



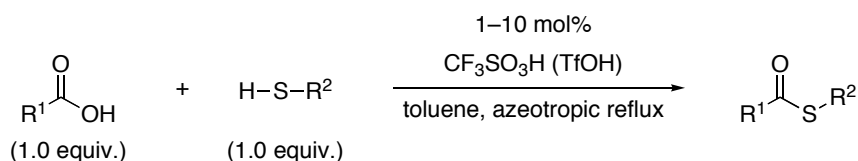
本触媒系を用いる脱水的エーテル化反応の詳細を明らかにすべく速度論的研究を行った結果、興味深い知見を得た。これらの知見に基づき、水中での官能基特異的多成分脱水縮合反応を達成した (Eq. 3)。



(2) 疎水性高分子触媒を用いる水中での有機合成反応²

上記のように筆者は、界面活性剤型触媒を用いることで水中での新たな触媒的脱水反応を開発することができたが、反応後処理や触媒の回収・再使用が困難であるなどいくつかの改善すべき問題が残されていた。そこで次に、これらの問題を解決すべく、疎水性高分子触媒を用いる水中での有機合成反応の開発に着手することとした。一方で筆者は、これまで速度論的にも熱力学的にも困難とされていた、酸触媒によるカルボン酸とチオールからの直接的チオエステル化反応が、非常に強い Brønsted 酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) などを触媒として用いることでトルエン共沸脱水条件下円滑に進行することを見出していた (Scheme 2)。このような背景のもと、同様に酸触媒では速

Scheme 2. TfOH-Catalyzed Direct Thioesterification from Carboxylic Acids and Thiols



度論的に達成が困難であるチオエステルの加水分解をモデル反応とし、疎水性高分子触媒を用い

る水中での有機反応の検討を開始した。

架橋ポリスチレンより容易に調製可能な疎水性高分子固定化スルホン酸 (PS-SO₃H, 0.46 mmol/g) を触媒として用い、dodecyl thiolaurate の加水分解を検討したところ、24 時間で 69% の収率で加水分解が進行した (Table 1, entry 8)。一方で、水中で有効に機能していた界面活性剤型触媒をはじめ他の Brønsted 酸を用いた場合、反応の進行はほとんど観測されなかった。特に、市販の PS-SO₃H

(DOWEX 50W-X2, 4.41 mmol/g) を用いた場合、反応が全く進行しなかった点は興味深い (entry 9)。これは、触媒が水に膨潤してしまうためと考えられ、すなわち、触媒中のスルホン酸の含有量 (loading, mmol/g) が触媒の活性に大きく影響を及ぼすと考えられる。なお期待した通り、本触媒 (PS-SO₃H) は簡便な操作で回収・再使用が可能であった。

次に、ここで開発した完全水系でのチオエステルの効率的酸加水分解法の合成的有用性を示すべく、検討を行った。その結果、一般に塩基性条件下での加水分解ではラセミ化が問題となる基質を用いても、本触媒系を用いれば比較的良好な結果を与えることが明らかとなった (Eq. 4)。また興味深いことに、ベンジルアルコール誘導体存在下チオエステルの加水分解を行うと、チオエステルからチオエーテルへとワンポット保護基交換反応が高収率で進行することを見出した (Eq. 5)。さらに、一般に不快な臭いを有するジチオール代わりに、ほぼ無臭かつ酸化される心配のないジチオエステルを、ジチオアセタール化剤として直接用いることが可能であることも明らかにした (Eq. 6)。

次に筆者は、なぜ疎水性高分子固定化スルホン酸が水中で優れた活性を示すのかを明らかにすべく、触媒中のスルホン酸の含有量および触媒構造に関する詳細な検討を行った。その結果、水中では両親媒性触媒を用いるという従来の概念とは異なり、反応の進行のためには触媒の疎水性が重要であることを明らかにした。また、これらの検討の知見を基に、スルホン酸の含有量 (loading) が低かつ長鎖のアルキル基を有する疎水性高分子固定化スルホン酸 (LL-ALPS-SO₃H) を創製した (Figure 1)。

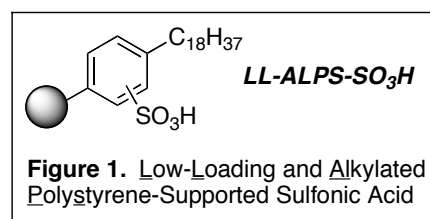
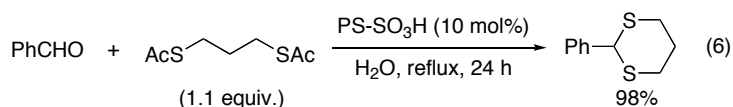
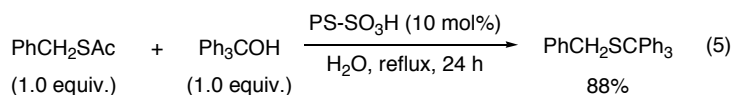
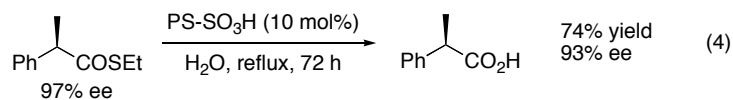
さらに本触媒は、チオエステルの加水分解ばかりでなく、アセタールやアセトニドの脱保護、トランスチオアセタール化反応、エポキシドやアルキンの水和反応にも有効であることを明らか

Table 1. Hydrolysis of Thioester with Various Brønsted Acid Catalysts

$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COS}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, reflux, 24 h}]{\text{catalyst (10 mol\%)}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SH}$$

| entry | catalyst | yield (%) | entry | catalyst | yield (%) |
|----------------|--|-----------|----------------|---------------------------|-----------|
| 1 | None | 0 | 6 ^b | HCl | 0 |
| 2 | TsOH | 0 | 7 | DBSA | 2 |
| 3 | TfOH | 0 | 8 | PS-SO₃H | 69 |
| 4 | C ₈ F ₁₇ SO ₃ H | 0 | 9 | DOWEX 50W-X2 | 0 |
| 5 ^a | H ₂ SO ₄ | 0 | 10 | Nafion-H | 0 |

^aIn 3 N H₂SO₄ (900 mol%). ^bIn 6 N HCl (3600 mol%).



とした (Scheme 3)。アセタールの加水分解においては、市販の DOWEX 50W-X2 と比較することで、チオエステルの加水分解同様、LL-ALPS-SO₃H が遙かに優れていることが分かった。なお、エポキシドの水和反応では

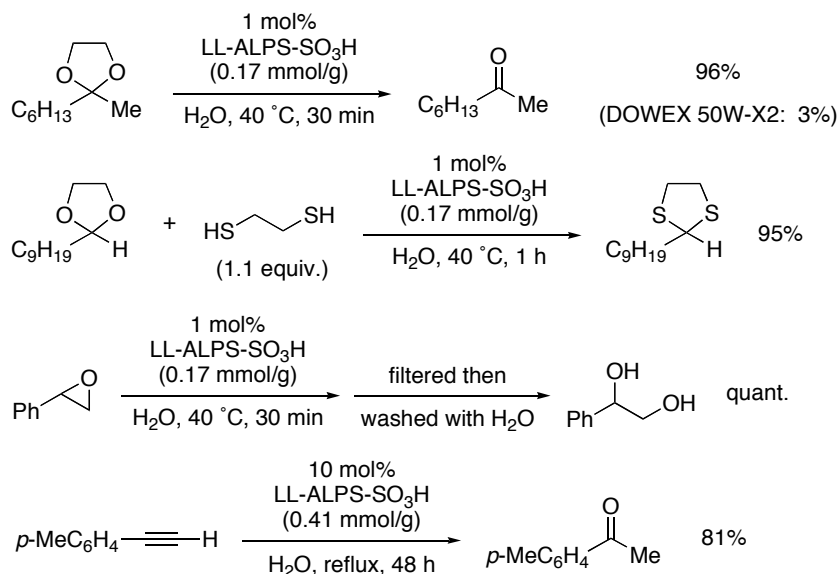
生成物が水溶性であるため、有機溶媒を全く用いない水系でのフローシステムへと展開が可能であると考えられる。さらに、これまで困難とされてきた、金属触媒を用いずに触媒量の Brønsted 酸を用いる水中でのアルキンの付加も、高収率で進行することが分かった。これらの反応のほとんどが、僅か 1 mol% の LL-ALPS-SO₃H を用いるだけで、水中で円滑に進行することは特筆に値する。

なおこの他にも、疎水性高分子固定化スルホン酸が、水中での保護されたアルコール類の脱保護 (Scheme 4) や Mannich 型反応 (Scheme 5) にも有効に機能することを明らかにしている。

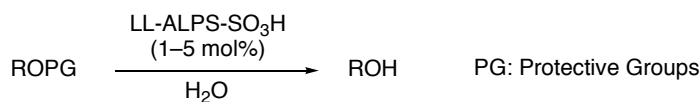
更に筆者は、疎水性高分子固定化触媒の水中での触媒的有機合成反応の有用性を拡張すべく、検討を行った。すなわち、疎水性高分子固定化 Lewis 酸触媒の開発に着手し、疎水性高分子固定化スカンジウム触媒 (PS-Sc) が、水中での向山アルドール反応などの炭素-炭素結合形成反応に有効であることを見出した。例えば、水中で加水分解されやすいケイ素エノラートを用いる向山アルドール反応が、1 mol% の PS-Sc を用いることで、穏やかな条件下円滑に進行することを明らかにした (Scheme 6)。また、PS-Sc 触媒においても、注目すべき loading の効果があることを明らかにし、触媒の疎水性が重要であることを示した。

以上のように筆者は本研究において、水中で有効に働く触媒に関する様々な検討を行うことで、水

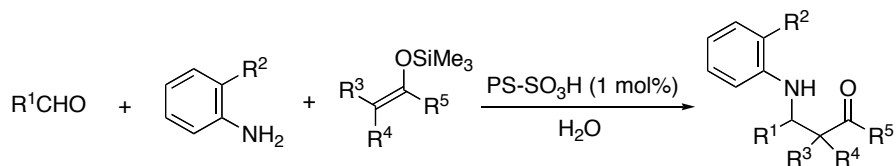
Scheme 3. LL-ALPS-SO₃H-Catalyzed Organic Reactions in Water



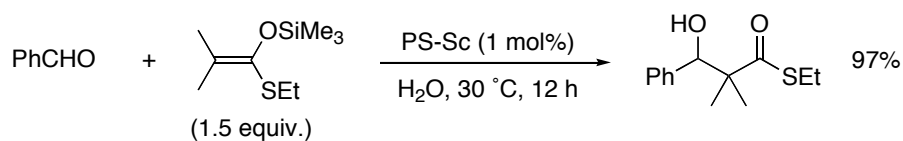
Scheme 4. LL-ALPS-SO₃H-Catalyzed Deprotection of Protected Alcohols in Water



Scheme 5. PS-SO₃H-Catalyzed Mannich-Type Reactions in Water



Scheme 6. PS-Sc-Catalyzed Mukaiyama Aldol Reaction in Water



中での有機反応の新たな可能性を示した。また、これまで一般に用いられてきた手法とは異なる「疎水性高分子触媒を水中で用いる」という新しい概念を提案することができた。本研究で見出された触媒は、単に反応を促進するのではなく、反応進行に効果的な反応場を水中で創り出すことで有効に機能している。すなわち、水中での触媒的有機合成反応の実現には、反応場創出型触媒の開発が鍵であると考えられる。これらの知見は、水中での触媒的有機合成反応の開発に重要な指針を与えるものである。

References

- (1) (a) Kobayashi, S.; Iimura, S.; Manabe, K. *Chem. Lett.* **2002**, 10. (b) Manabe, K.; Iimura, S.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11971.
- (2) (a) Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2002**, 94. (b) Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 101. (c) Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2416. (d) Iimura, S.; Nobutou, D.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 1644. (e) Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8723.