

論文の内容の要旨

論文題目 高機能ルイス酸触媒の探索と新反応場の研究

氏名 河本 一郎

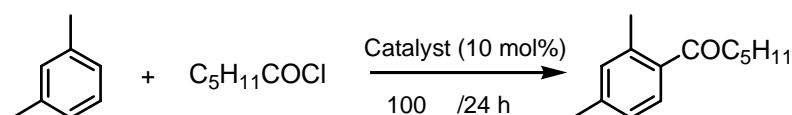
有機合成化学分野において、最近 Green Sustainable Chemistry への志向が高まり、環境にやさしい省力的な方法論がますます求められている。また化学工業界や学术界においても、単に高収率、高選択率を実現する新反応の開発ばかりではなく、廃棄物削減や有害物質の代替プロセス等の研究が脚光を浴びるようになってきている。

このような背景のもと、本研究ではまず、工業的にも重要な Friedel-Crafts 反応をモデルとして新たな高活性触媒反応の探索を行った。また、近年有機溶媒の代替として注目を集めている超臨界二酸化炭素 ($scCO_2$) 中でのルイス酸触媒反応について検討し、界面活性効果を示す新たな化合物を開発することにより、様々な有機合成反応に有効な反応場が構築できることを明らかにした。

まず、Friedel-Crafts アシル化反応における新規高活性ルイス酸触媒の探索を行った。これまでに、 $Sc(OTf)_3$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $Hf(OTf)_4$ 等の 3、4 族の金属トリフラートをルイス酸として用いた Friedel-Crafts アシル化反応が検討されてきたが、さらに高活性な金属トリフラート類を探索するべく検討に着手した。初期検討として、*m*-キシレンの Friedel-Crafts アセチル化反応をモデルとして、種々の金属トリフラートのスクリーニングを行ったところ、13~15 族の金属トリフラートが比較的高い収率を与えることがわかった。特に、 $Sb(OTf)_3$ を用いた場合、収率 77%と最も良好な結果を得た。 $Sb(OTf)_3$ はこれまで有機合成に用いられた例がなく、本反応が最初の例となった。 $Sb(OTf)_3$ を触媒とする

Friedel–Crafts アシル化反応は広範な基質に適用でき、また $\text{Sb}(\text{OTf})_3$ はエステル化反応やアルドール反応、アザ Diels–Alder 反応においても有効な触媒として機能することを明らかにした。

表 1 各種の金属トリフラートをを用いた Friedel–Crafts アシル化反応



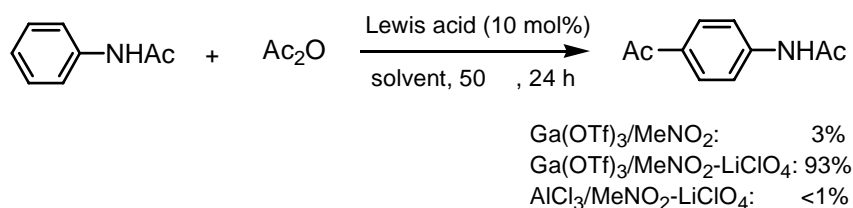
Catalyst	Yield (%)	Catalyst	Yield (%)	Catalyst	Yield (%)
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	55	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	20	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	73
$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	57	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	44	$\text{Sb}(\text{OTf})_3$	77
$\text{Hf}(\text{OTf})_4$	50	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$	72	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	71
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	68	$\text{In}(\text{OTf})_3$	60		

Yields were determined by GC analysis.

次に、これまであまり研究が行われていなかった芳香族ヘテロ環類の Friedel–Crafts アシル化反応について検討した。まず、フランのアセチル化の検討を行ったところ、塩化アルミニウムや塩化(II)スズでは収率は低かったが、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ や $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ を用いると、アセチル化体が高収率で得られることがわかった。フラン以外にも、チオフェン、ピロール類等を基質として反応を行った結果、それぞれ金属トリフラートを選択することにより、高収率で対応するアシル化体を得ることができた。

さらに、これまで困難と言われたアニリン誘導体の Friedel–Crafts アシル化反応を、ガリウムトリフラート類を触媒として用いて検討した。アニリン誘導体のアシル化反応は多くの場合、アニリンの塩基性窒素原子が反応を不活性化するため、触媒量の酸を用いての効率的な反応例はこれまで報告されていなかった。今回 $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ を触媒量用いて LiClO_4 を反応系中に添加することにより、劇的にアセチル化体の収率が向上することを見出した。ここで開発した $\text{Ga}(\text{OTf})_3 / \text{LiClO}_4$ 触媒を用いるアニリン誘導体の Friedel

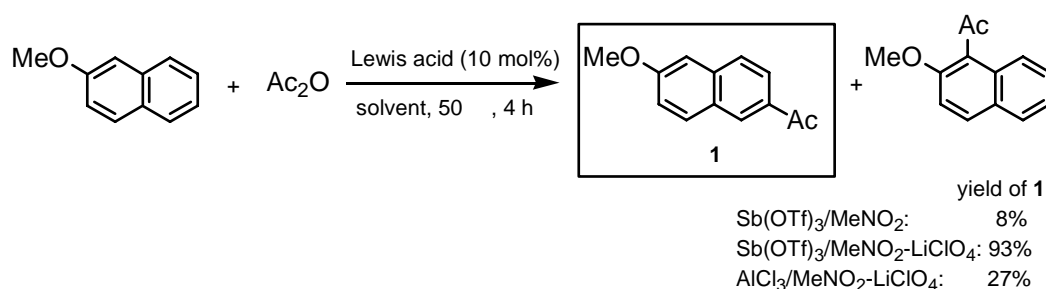
図 1 アニリン誘導体の Friedel–Crafts アシル化反応



-Crafts アシル化反応は、ベンゾジアゼピン等の医薬中間体として有用な核アシルアニリン誘導体の簡便な合成手法として、有用性が高いものと考えられる。

次に、 $\text{Sb}(\text{OTf})_3$ を用いて、抗炎症剤ナプロキセンの合成中間体である、2-メトキシ-6-アセトナフトン **1** の効率的、高選択的合成法の検討を行った。これまで 2-メトキシナフタレンのアセチル化においては、毒性の高い酸触媒を用いる場合や酸触媒を基質に対して当量以上用いなければならない場合があり、合成法の改良が望まれていた。筆者はまず、前述の $\text{Sb}(\text{OTf})_3$ を用いて 2-メトキシナフタレンのアセチル化を行ったところ、ニトロメタン中 LiClO_4 を添加することで選択性が劇的に向上し、93%の高収率で目的の **1** が得られることを見出した。また、 LiClO_4 に替わりリチウムビス(トリフルオロメタンスルホニルイミド)を添加剤として用いた場合、76%の良好な収率で目的物が得られた。この反応は速度論的に生成する 2-メトキシ-1-アセトナフトンが、熱力学的に安定な **1** に異性化することにより選択的に進行していることを、反応経時変化を追跡することにより確認した。

図2 2-メトキシナフタレンの選択的アセチル化反応

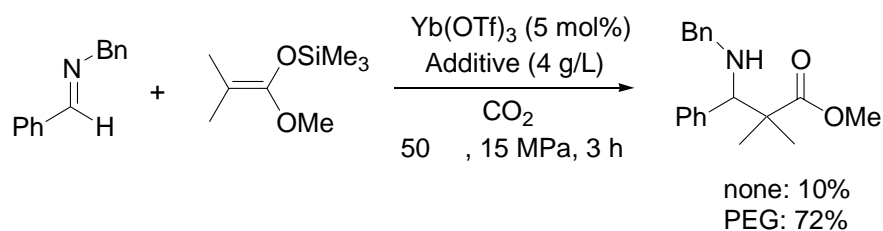


続いて、 scCO_2 中でのルイス酸触媒反応について検討した。 scCO_2 中では、反応基質である有機化合物が溶解しないことがしばしば問題となり、これを解決するためにこれまで scCO_2 -水二相系での水素化反応を界面活性剤で均一化する報告や、フルオロアルキル鎖を持つポリマ - を添加剤として均一にポリメチルメタクリレート合成を行う報告等がなされている。

このような状況下、 scCO_2 中に界面活性効果を示す添加剤を加えれば、ルイス酸触媒反応が均一な分散反応系中で円滑に進行するものと考えた。実際、 scCO_2 中で金属トリフラートをルイス酸として用いた Mannich 型反応を行ったところ、ポリエチレングリコール (PEG) が scCO_2 と触媒 / 反応基質との間の界面活性剤として有効に機能し、高収率をもって Mannich 型付加体が得られることを見出した。この反応系は興味深いことに、ルイス酸触媒である金属トリフラートのパーフルオロアルキル鎖を長くしていくことにより反応収率が低下するという、通常の scCO_2 中での傾向とは逆の性状を示すこともわかった。

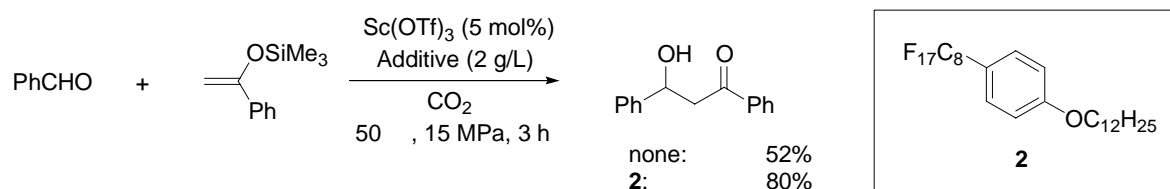
また PEG 類の代替として、更に高性能化した界面活性剤を設計・合成して、アルドール型反応をはじめ、他の反応への展開を図ることとした。界面活性剤の設計にあたっては、親油性基と親 CO_2 性基を同一分子内に持つ化合物を考え、1-アルキルオキシ-4-パーフル

図3 ScCO₂/PEG 反応系での Mannich 型反応



オロアルキルベンゼン類を設計、合成した。これを用いてアルドール反応を行ったところ、パーフルオロアルキル基がある程度の鎖長を持った、1-ドデシルオキシ-4-ヘプタデカフルオロオクチルベンゼン **2** が特に有効であることを見出した。scCO₂/**2** 反応系は、観察実験により PEG と同様にエマルジョンを形成していることが確認された。本反応系はアルドール型反応において有効に作用し、PEG 類を添加した場合よりも総じて高い収率で目的物が得られた。ルイス酸触媒である Sc(OTf)₃ および界面活性剤 **2** は、それぞれ反応後に容易に回収でき、再使用も可能であることも明らかにした。また本反応系は、アルドール型反応だけでなく、Friedel-Crafts 反応においても有効であることを見出した。

図4 ScCO₂/**2** 反応系でのアルドール反応



以上、環境調和と反応の効率化を目指して様々な角度から検討を行った結果、Friedel-Crafts 反応において優れた活性を有する新規触媒系を開発することができた。また、scCO₂ 中での高効率のルイス酸触媒反応を達成することができた。ここで開発した反応や触媒系は、医薬品開発に有効な手法を提供するものである。一方、高効率、高選択率の合成が益々重要になっている昨今において、本研究はその要望にかなうものであると考える。