

審査の結果の要旨

氏名 河本 一郎

現代有機合成化学の分野において、大量の補助剤を使用しない真に効率的な触媒反応の開発は、環境調和型の省力的な方法論にもつながる最重要課題の一つになっている。なかでもルイス酸触媒は多様な機能を有し、独自の反応性、選択性が穏やかな反応条件下で具現できるため注目を集めている。こうした背景から本論文では、医薬工業的にも重要なFriedel-Crafts反応をモデルとして新たな高活性ルイス酸触媒の探索を行い、さらに現在、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 (scCO₂) 中での、ルイス酸触媒反応について検討した結果について述べたものである。

まず第一章では、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ている (第一節)。これまでに、Sc(OTf)₃、Yb(OTf)₃、Hf(OTf)₄などの3、4族の金属トリフラートをルイス酸触媒として用いるFriedel-Craftsアシル化反応が検討されているが、本論文ではさらに高活性なルイス酸触媒の探索を行い、13~15族の金属トリフラートに優れた活性を見いだしている。すなわち、*m*-キシレンのFriedel-Craftsアセチル化反応をモデルとして、種々のルイス酸触媒のスクリーニングを行い、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、なかでも特にSb(OTf)₃を用いた場合、収率77%と最も良好な結果を与えることを明らかにしている。Sb(OTf)₃はこれまで有機合成に用いられた例がなく、本論文が最初の成功例となった。Sb(OTf)₃は広範な基質を用いるFriedel-Craftsアシル化反応に適用できる一方で、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ている。

続いて第二節では、医薬品開発などにおける重要性にもかかわらず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を行った結果について述べている。すなわち、まずフランのアセチル化の検討を行い、典型的なルイス酸であるAlCl₃やSnCl₂では収率は低いが、Sc(OTf)₃やSn(OTf)₂を用いると、アセチル化体が高収率で得られることを見いだしている。さらにフラン以外にも、チオフェン、ピロール類等を基質として反応を行い、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得られることも明らかにしている。さらに第三節では、アニリン誘導体のFriedel-Craftsアシル化反応について検討している。アニリン誘導体のFriedel-Craftsアシル化反

応では多くの場合、アニリンの塩基性窒素原子がルイス酸触媒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。今回本論文では、 $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ 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ている。本論文が開発した $\text{Ga}(\text{OTf})_3/\text{LiClO}_4$ 触媒を用いるアニリン誘導体のFriedel-Craftsアシル化反応は、ベンゾジアゼピンなどの医農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評価される。

第四節では、 $\text{Sb}(\text{OTf})_3$ を用いるFriedel-Craftsアシル化反応を鍵反応として、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-アセトナフトンの効率的合成を行っている。これまで、鍵反応である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。本論文はまず、 $\text{Sb}(\text{OTf})_3$ を用いて2-メトキシナフタレンのアセチル化を行い、ニトロメタン中 LiClO_4 を添加することで位置選択性が劇的に向上し、93%の高収率で目的とするアセチル化が得られることを見出している。また、 LiClO_4 の代わりにリチウムビス(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、収率76%で目的物が得られることも明らかにしている。さらに、反応機構の解析も行い、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、熱力学的に安定な目的生成物に異性化することにより、選択的に進行していることを明らかにしている。

第二章では、 scCO_2 中でのルイス酸触媒反応について検討している。 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方法や、フルオロアルキル鎖を持つポリマー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方法などが報告されている。本論文はこのような背景のもと、 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、金属トリフラートをルイス酸として用いる scCO_2 中でのMannich型反応において、ポリエチレングリコール(PEG)が scCO_2 と触媒/反応基質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ている。この反応系では、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 中での反応収率の傾向とは逆の傾向を示すことも明らかにしている。さらに本論文では、PEG類の代替として、新たな界面活性剤を設計、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っている。界面活性剤の設計

にあたっては、親油性基と親CO₂性基を同一分子内に持つ化合物として、1-アルキルオキシ-4-パーフルオロアルキルベンゼン類を設計、合成している。これを用いてアルドール反応を行い、パーフルオロアルキル基が適度の鎖長を有する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が特に有効であることを見出している。scCO₂/1-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も示している。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ている。ルイス酸触媒であるSc(OTf)₃および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ている。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いだしている。

以上、本論文は、ルイス酸触媒について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い、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とともに、scCO₂中で新たな反応場を創製することにより高効率のルイス酸触媒反応も達成している。したがって本論文は、有機合成化学、医薬品化学の分野に貢献するところ大であり、よって博士（薬学）の学位に値するものと判定した。