

「次世代のファイン触媒の開発を目指して」

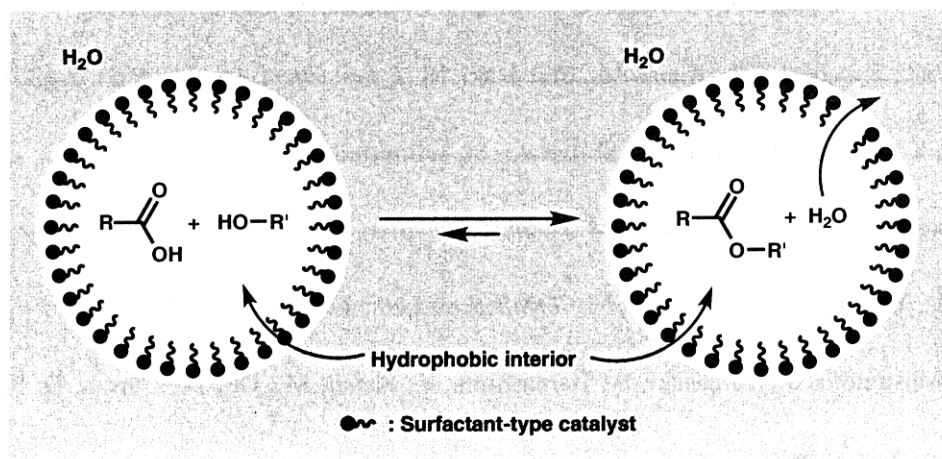
(東大院薬) 小林 修

有機合成において、触媒の果たす役割は極めて大きい。これまで触媒には、高い化学収率、選択収率を穏やかな条件下で実現することが要求されてきた。筆者らはこれらに加えて、地球環境に負荷を加えない、いわゆる環境にやさしいプロセスの実現においても、触媒が鍵を握っていると考えている。本講演では、従来から求められてきた「効率」に加え「環境」にも配慮した、筆者らの触媒開発研究のごく最近の例を紹介する。

1. 水中での脱水反応。界面活性剤型 Brønsted 酸触媒を用いる水中でのエステル化及びエーテル化反応の開発

有機合成を行う際用いられる溶媒として、水が注目されている。有機溶媒の中には、生体にとって有害なものや地球環境にダメージを与えるものもある。これらは、正しい知識の上で立って使用すれば基本的には問題ないが、一方、もし有機溶媒の代わりに水を溶媒として用いることができれば問題は一挙に解決する。水は環境にやさしいクリーンな溶媒であり、最も安価で毒性、発火等の心配もない。また、工業的な見地からも水溶媒の使用は大きなメリットがある。筆者らはこうした背景から、水を溶媒として用いる有機合成を環境にやさしい、グリーンケミストリーの中核として位置付け、研究を展開している。特に、水中での触媒反応の研究を行い、その過程で、界面活性剤部分と触媒活性部分とを併せ持つ分子である界面活性剤型 Lewis 酸¹ や Brønsted 酸² が、水中での触媒的合成反応に有効であることを見出した。これらの反応系では、界面活性剤型触媒と反応基質とが水中でエマルジョン液滴を形成する。その液滴内部は疎水的であり、水分子の濃度が非常に低くなっている。このような水中に存在する疎水場を活用すれば、一見非常識とも思える「水の中での脱水反応」

Scheme 1



を実現できる可能性がある。一般に、脱水反応、例えばカルボン酸とアルコールからの酸触媒脱水エステル化反応は、反応の進行とともに生成する水を系外へ取り除くために、脱水剤や特種装置 (Dean-Stark trap 等) を必要とする。筆者らは、上記の疎水性エマルジョン液滴を活用すれば、それ自身が水分子を液滴外へと排除する一種の脱水装置として機能するのではないかと考えた。つまり、(1) 界面活性剤型触媒による反応加速と、(2) 疎水性領域が水と相分離していることによる平衡の偏り、の2点により、水を溶媒としても脱水反応が進行すると考えた (Scheme 1)。

今回、界面活性剤型 Brønsted 酸である *p*-dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA) が、水を反応溶媒として用いる脱水エステル化反応に有効であることを見出し、³ 更に、水中での脱水エーテル化反応・チオエーテル化反応・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。

触媒として DBSA を使い、水中でのエステル化反応の検討を行ったところ、実際に反応が進行し、脂溶性の高いカルボン酸を用いた場合には良好な収率で生成物を与えることが明らかとなった (Eq. 1)。脱水剤等を一切使わずに、また比較的温和な条件下で、この水中での脱水反応が進行したことは極めて興味深い。また、カルボン酸として lauric acid を用いた場合の反応初速度を調べることにより、DBSA は *p*-toluenesulfonic acid よりも約 60 倍活性であることが判明した。この結果は、DBSA の長鎖アルキル基が反応加速に重要であることを示している。更に本反応系は、種々の疎水性基質のエステル化反応に有効であることが明らかとなった (Table 1)。

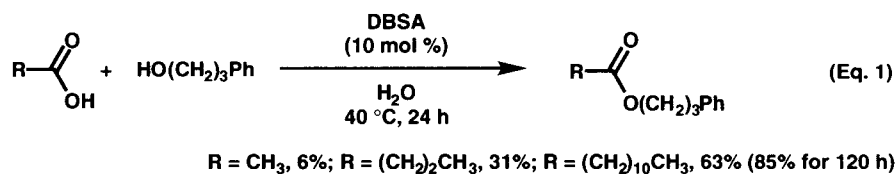


Table 1. DBSA-Catalyzed Esterification in Water

Entry	RCO ₂ H + HOR' (1.0 equiv.) (2.0 equiv.)		Yield (%)
	R	R'	
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	-(CH ₂) ₃ Ph	89
2	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	97
3	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	>99
4	Ph(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	97
5	CH ₃ (CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	97
6	<i>c</i> -Hex	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	95

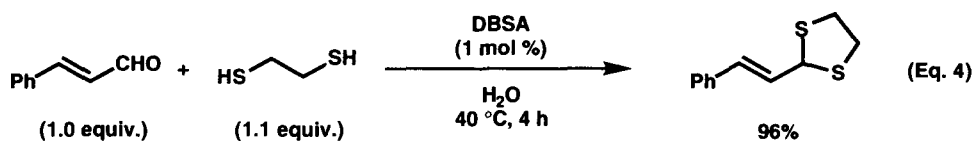
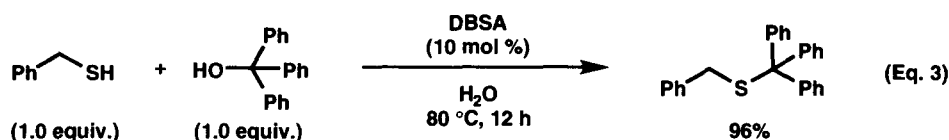
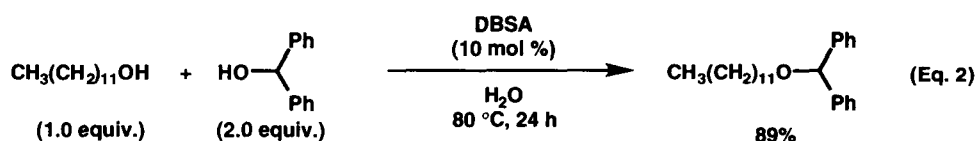
Table 2. Selective Esterification in Water

Entry	R ¹ CO ₂ H + R ² CO ₂ H + HOR (1.0 equiv.) (1.0 equiv.) (x equiv.)			Yield (%)	
	R ¹	R ²	R (x equiv.)	A	B
1 ^a	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ Ph (1)	78	trace
2	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ -	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃ (1)	81	4
3	<i>c</i> -Hex	CH ₃ -	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃ (1)	65	5
4	<i>c</i> -Hex	Ph	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃ (2)	83	5
5	Ph(CH ₂) ₂ -	Ph-CH=CH-	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃ (1)	78	trace

^a 120 h.

また本反応系を用いることにより、カルボン酸の選択的エステル化反応が可能となった (Table 2)。これらの選択性、特に疎水性基質と親水性基質との間の選択性 (entries 1-3) は、有機溶媒中では見られず、この水中エステル化反応に特徴的なものである。

更に本触媒系を展開する目的で、エステル化反応以外の水中脱水反応の検討を行ったところ、エーテル化反応・チオエーテル化反応・チオアセタール化反応にも有効であることを見出した (Eq. 2-4)。また Eq. 4 の反応では、析出してきた生成物を反応終了後に濾過・水洗するという簡便な操作で、反応後処理においても有機溶媒を一切用いることなく、純粋な化合物を高収率で得ることができた。



2. マイクロカプセル化触媒

「マイクロカプセル化」は、食品や医薬品を一時的に保護する目的でこれまで用いられてきたが、筆者らはこの方法を用いて、触媒を高分子上へ固定化することを考えた。ここでは、高分子鎖による物理的な包みこみと、ポリスチレンを中心とする高分子のベンゼン環上の π 電子と触媒の金属上の空軌道の相互作用による、触媒の高分子上への固定化を期待した。この考えに基づき、すでに筆者らは、マイクロカプセル化スカンジウムトリフラート、⁴ マイクロカプセル化四酸化オスミウム^{5,6}などを開発している。今回、有機合成で多用されているパラジウム触媒のマイクロカプセル化について検討した。

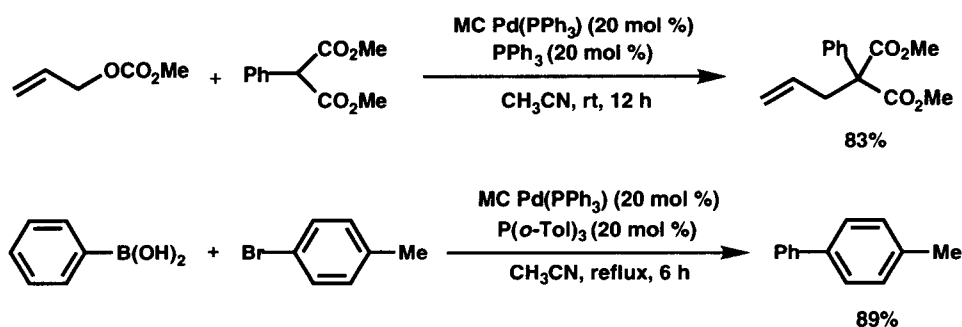
パラジウム-ホスフィン錯体は、有機合成において最も有用な触媒の一つであるが、酸素に敏感で反応終了後に回収が困難であるなどの問題点を有している。高分子固定化パラジウム触媒の使用は、これらの問題点を解決できるものと期待される。

まずポリスチレンを高分子担体として用い、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムをマイクロカプセル化したところ、トリフェニルホスフィンが3当量回収され、マイクロ

カプセル化パラジウムトリフェニルホスフィン(MC Pd(PPh₃))が得られた。

次に、本触媒を用いてアリル位置換反応を行った。20 mol%の MC Pd(PPh₃)および PPh₃ 存在下、アリル炭酸メチルにフェニルマロン酸ジメチルをアセトニトリル溶媒中、室温下で 12 時間作用させると、アリル位置換反応が円滑に進行し、対応するアリル化体が良好な収率で得られた。⁷ 本触媒は反応終了後定量的に回収でき、回収した触媒を再度反応に用いたところ、触媒活性の低下は見られなかった。

さらに本触媒が、クロスカップリング反応においても有効に機能することを明らかにした。



参考文献

- (1) Manabe, K.; Mori, Y.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202.
- (2) Manabe, K.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537.
- (3) Manabe, K.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* in press.
- (4) Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2985.
- (5) Kobayashi, S.; Endo, M.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11229.
- (6) Kobayashi, S.; Ishida, T.; Akiyama, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2649.
- (7) Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* in press.