

# シリカゲル固定アミン触媒を用いる 環境調和型有機合成反応の開発

磯 部 錦 平\*

## Study on Environmentally Benign Organic Synthesis Catalyzed by Amine Grafted on Silica Gel

by Kohei ISOBE

持続可能な社会の形成に向けた化学技術体系の構築という社会の強い要請から生まれた「グリーンケミストリー」という概念は、環境に調和した持続可能なものづくりの化学を示し、プロセス、製品がもたらす環境負荷を事前に予測し、それを製品・製造に確実に生かして負荷の大幅な低減を行い、さらには経済性、効率性の確保および化学工業と社会との間の信頼関係の構築を目指すものである。

本論文では、このような背景を踏まえ、グリーンケミストリーに沿った合成反応の開発を基本テーマとし、これらの中から、特に原子効率の向上、低毒性、触媒の利用、防災に対する配慮という観点に主眼を置き、リサイクル可能な触媒として金属を用いない分子触媒種であるアミンをシリカゲルに担持した不均一系の触媒を用いる反応を中心とした新しい環境調和型の有機合成反応の開発を研究の目的とした。

本論文は5章で構成され、第1章では序論として研究の背景と目的について述べた。

第2章では生理活性物質などの合成原料として有用性が高い $\beta$ -ケトエステルのエステル交換反応について述べ、シリカゲルに固定したアミン触媒が有効であるということを見出した。

触媒はジエチルアミノプロピル基をペレット状シリカゲルに担持した触媒 (NDEAP 触媒) が優秀な性質を示し、生成物と触媒は濾過のみで簡単に分離できた。反応はキシレン還流下、高収率で進行した。この触媒を用いる反応は反応条件が温和なため、酸に弱い THP, TBS 基や、塩基に弱い Ac 基による保護基を有するアルコールにおいてもエステル交換反応が短時間で進行し高収率を得ることができた。また3級アルコールであるテルピネオールでも反応した。さらに触媒は特別の前処理を必要とすることなく5回のリサイクルが可能であり、平均収率は98%であった。これによりこれまでにない2つの特性、すなわち基質汎用性と環境対応能を持った新しいエステル交換反応の開発に成功した。

第3章では環境対応型の溶媒として水を用いる Knoevenagel 反応について考察した。水は、多くの有機化合物を溶解しないため有機合成反応溶媒として用いられることは比較的少なかったが、水素結合による高い凝集エネルギーを持つなど反応促進効果が期待できる上、環境負荷が少ない化学プロセスとして期待されている。

水溶媒中でシリカゲル固定アミンを触媒として用いる Knoevenagel 反応は、有機溶媒よりも短時間で

\*新潟大学大学院自然科学研究科

現在 新潟県工業技術総合研究所

(新潟大学博士 (工学) 平成 18 年 3 月 23 日授与)

高収率が得られた。この反応条件下、エチルシアノアセテートは種々の芳香族置換アルデヒドのほか脂肪族アルデヒドなどの多様な基質と Knoevenagel 反応が進行した。また温和な反応条件により酸、塩基に弱いアルデヒドからも  $\alpha$ -シアノ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルを得た。触媒は 5 回以上のリサイクル使用が可能であり平均収率は 82% に達した。同条件でマロノニトリルも高収率を与え、0.0029mol % (TON=9,226) でも活性を示した。シリカゲル固定アミン触媒を用いる水を溶媒とする温和な条件下での環境調和型 Knoevenagel 反応が達成された。

第 4 章では、水溶液中でシリカゲル固定アミン触媒を用いるアルデヒドと  $\alpha$ -アリーールスルフィニル活性メチレン化合物との連続的な Knoevenagel/Mislow-Evans 転位反応を経るアリールアルコール体の one-pot 合成反応の検討を行った。

最適条件の検討にはヒドロシナムアルデヒドを用いた。スルフィニル活性メチレン化合物としてはニトリル置換体が良い結果を与え 82% の高収率で生成物を得た。また、触媒は 3 級アミン残基を持つ NDEAP が最も高い触媒活性を示した。溶媒は種々の有機溶媒と比較し水溶媒が最も高収率を与えた。さらに、thiophile の一つである  $\text{Et}_3\text{NH}$  で反応を停止させることにより、収率が約 10% 向上した。これらの温和な反応条件によりシトロネラルなど種々のアルデヒドに対し高収率で生成物を得ることが出来た。本反応は固体触媒により 5 段階の素反応が one-pot で連続的に進行する興味深い反応である。

さらに第 5 章では、省エネルギー効果と反応時間の大幅な短縮化による効率的な合成プロセスの開発と水を溶媒とする Knoevenagel 反応のさらなる展開

を目指すためマイクロ波を適用し、テトラヒドロベンゾ [b] ピラン誘導体の 3 成分 one-pot 合成法の開発について検討した。

マイクロ波照射による反応においてシリカゲル固定アミン触媒では NDEAP が最も高収率を与えた。また中程度の誘電損失係数を持つ水/エタノール溶媒で最も高収率が得られた。ベンズアルデヒドとエチルシアノアセテート、ジメドンの 3 成分直接同時混合系の反応では目的とするテトラヒドロベンゾ [b] ピラン誘導体は得られず、ベンズアルデヒドに対するジメドンの二量付加体のみが得られた。これに対しベンズアルデヒドとエチルシアノアセテートとの Knoevenagel 反応後、*in situ* でジメドンを反応させることにより連続的に高収率で目的とするテトラヒドロベンゾ [b] ピラン誘導体を得る新たな合成法を開発した。また、触媒は数回のリサイクル使用が可能であった。エチルシアノアセテートの代わりにマロノニトリルを用いることによって、3 成分の同時混合系でのテトラヒドロベンゾ [b] ピラン誘導体の one-pot 合成にも成功した。この温和な反応は今まで報告されたものよりも環境適合性が高く実用性が高いことが示された。

以上のように、分子触媒種であるアミンをシリカゲルに担持した不均一系触媒および水を溶媒として用いた反応の検討を行い、これらが高リサイクル性および原子効率の向上を達成し、グリーンケミストリーに基づく環境適合性の高い有機合成反応であることを明らかにした。

終わりに、ご指導を頂いた萩原久大教授に謝意を表します。