

セリウム触媒による酸化のカップリング反応

吉 國 忠 亜*・竹 内 祐 希

Cerium-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions.

Tadatsugu YOSHIKUNI, Yuhki TAKEUCHI

Oxidative coupling reaction of various 2-hydroxy-3-naphthoic acid esters with Cerium (III) compounds and molecular oxygen resulted in formation of 1,1'-bi-3-hydroxy-3-naphthoic acid esters in reasonable yields. Cerium (III) compounds had ability in oxidative cross-coupling of 2-naphthol and 2-hydroxy-3-naphthoic acid esters.

Key words: Cerium catalyst / Oxygen oxidation / Oxidative cross-coupling / Bulk state

緒 言

著者らはこれまで抗酸化作用をもつクレゾール誘導体の側鎖アルキル基の酸素酸化反応に、セリウム化合物を均一触媒として用いて系統的に研究を行ってきた¹⁻³⁾。

1,1'-ビナフチルの3,3'-一位に置換基をもつ1,1'-ビ-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸エステルは、従来の2-ナフトール誘導体に比べ光学的に不斉拡大が期待されるが、その合成には反応性の低さから従来の合成法を用いることが難しく⁴⁾、また幾つかの成功例は有るものの一般に基質に対して等量以上の金属塩或いはその錯体を必要とする。しかし、バルク状態でセリウム化合物を少量用いることによって収率よく得られることを前報にて報告した⁵⁾。

2-ナフトール誘導体とヒドロキシナフトエ酸エステル誘導体のクロスカップリングによって得られる二量体は、ビナフトール誘導体とビヒドロキシナフトエ酸エステルの中間的な強さの不斉源として期待されている。その合成法については最近よく研究がなされているが、そのほとんどが銅-アミン系の錯体を用いて行われている⁶⁻⁸⁾。この系では、銅塩およびアミンを基質に対してそれぞれ1等量及び4等量と多量に必要とし大量合成には向かず、その新規合成方法の確立が望まれている。

酸素の存在下に少量のセリウム塩を用いることによって、ビナフトールおよびビヒドロキシナフトエ酸エス

テルが得られる酸化のカップリング反応⁹⁾に於いて、セリウム塩の種類によって反応性の違いが見られることから試験的に研究を行い、クロスカップリングに於いても触媒活性を示したので報告する。

実 験

A) 薬品・装置

A-1) 薬品 : 全ての溶媒は市販品をそのまま使用し、試薬も市販品を用いた。薄層クロマトグラフ(TLC)は順相2種類、和光純薬製70F²⁵⁴とワットマン製高性能薄層クロマトグラフ(HPTLC)LK6F、及び逆相TLCワットマン製KC2F, Diphnyl Fの2種類を用いた。逆相カラムは山村化学製シリカゲルODS-Aのバックドカラム(100×6mm)で測定した。

A-2) 装置類 : デンシトメーターには島津2波長クロマトスキャナーCS-910を用い、高速液体クロマトグラフ分析装置は島津LC-9A型を用いた。¹H-NMR測定は日本電子(株)製JNM-GX270を赤外吸光分析には島津FTIR-8100Mまた、UV-VIS測定には日本分光(株)製U-best-30型をそれぞれ用いた。反応には、自作のバイレックスガラス試験管が内部密着した耐圧硝子(株)製TBSC-1型オートクレーブ(50ml)を用いた。

B) 反応・分取・同定

B-1) 反応 : 各エステルとセリウム塩をメノウ乳鉢でよく粉碎混合し、これを反応に用いた。代表的な**1a**を1/10当量の硝酸セリウムでカップリングする場合、**1a** 82.4mgとCe(NO₃)₃・6H₂O 17.6mgの混

原稿受付: 平成7年5月31日

*長岡技術科学大学工学部化学系

合物を約10mgを反応管に秤量した。同様に他のエステルについても**1a**と同一モル反応量となるようにして行った。クロスカップリングの場合エステルと2-ナフトールを等モル混合し、この混合物を上記の方法でセリウム塩と混合し秤量した。反応管をオートクレーブに挿入し、酸素密封下に加熱撹拌した。

B-2) 反応物処理 : 反応後、クロロホルムと希塩酸を用いて分液ロートに全て移し、水で3回抽出を繰り返しセリウム塩を除去した。その後無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過後溶媒をエバポレータを用いて留去した。残留物を内部標準物質(Vanilin)と共にアセトニトリル(AN)に溶解し、定量液とした。

B-3) 反応物の分取と同定 : カラムクロマトグラフ装置にワコーゲルC-200とベンゼンを共に入れ、反応後処理をした残留物をベンゼンに溶解し、ベンゼンを用いて展開・抽出した。分離した反応混合物は、TLCにて同一R_f値で同定し、溶媒留去後ベンゼンで再結晶し淡緑色針状結晶を得た。これらの結晶は、元素分析、NMR、IR、UV-VIS及びMSスペクトルの測定により構造を決定した。

C) 定量

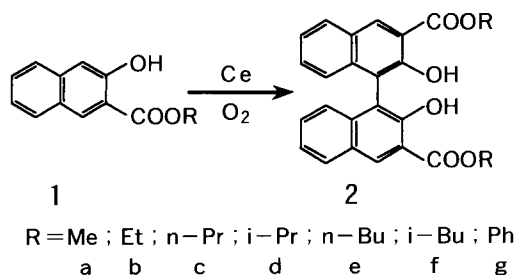
C-1) 生成物のHPLC定量 : 反応物処理を行った定量液を逆相HPLC測定により定量した。既報⁶⁾により合成した各々の純品と内部標準物質との面積比により検量線を作成し、これを用いて収率を求めた。移動相は分析時間の短縮化の為エステル置換基の種類により変更して用いた。Me; AN/H₂O/H₃PO₄ (350ml/150/0.6) : Et, Ph; AN/H₂O/H₃PO₄ (400ml/100/0.6) : その他AN/THF/H₂O/H₃PO₄ (350ml/75/75/0.6) また、前報にて報告したように測定波長は238nmとしフェニルエステルのみ260nmとした。

C-2) クロマトスキャナーによる分析 : クロスカップリングした反応混合物はTLC上にクロロホルムを用いて展開し、リニアスキャンにて測定し総面積に占める目的成分の面積の割合にて収率を求めた。

結果と考察

1) エステルのホモカップリング

前報で報告した様に、バルク状態での反応ではエステルモノマー**1**が昇華する。この点の改善の為溶液反応を検討した。また、バルク反応に於いては熔融した原料混合物の粘度が高い事から撹拌の向上を計り撹拌子を大型化して改善した。



1-1) 溶媒効果

種々の溶媒の中でアセトニトリルが最も良い収率で**2a**を与えた。またビナフトールの合成やクレゾール誘導体の酸素酸化の際は、アルコールが良い結果を与えたがこの系では、**2a**の収率は低く使用出来ない。

1-2) セリウム塩の種類による効率

溶液・バルクとも $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いたときに良い収率を示した(表1)。(NH₄)₂[Ce(NO₃)₅]・4H₂O, (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆]・xH₂Oを用いても**2a**は生成したが、他のセリウム塩では全く生成しないことからカップリング機構に硝酸イオンが深く関与していると思われる。また、 $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ は恐らくイオン性であり硝酸イオンが脱離し易い。硝酸イオンを含む錯塩の場合、配意性の化合物である為、硝酸イオンは脱離し難く反応性が前者よりも劣っていると思われる。

Table 1. Yields of **2a**(%) with Cerium Compounds.

State/Ce compounds	Solution ¹⁾	Bulk
$\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	11	39
$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0	0
$\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	0	0
$\text{Ce}_2(\text{OX})_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	0	0
$\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0	0
(NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₅]・4H ₂ O	3	7
(NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆]・xH ₂ O	3	21
$\text{Ce}(\text{NH}_4)_4(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3	0
CeO_2	0	0
$\text{Ce}(\text{OH})_4$	0	0

Condition: Temp.; 110℃, O₂; 3kgfcm⁻², Time; 2h, Ce/**1a**= 0.1, 1) Solv.; CH₃CN 2ml.

1-2) 反応温度と時間の影響

1aと $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いた各反応における反応温度と時間の影響をそれぞれ図1および図2に示す。

バルク反応に於いては70℃以上で、**1a**の昇華・蒸発が起こった。しかし前報とは異なり攪拌子を大型化して攪拌効率を高めた為、反応が速く進行し短時間で高収率であった。選択率(92%)も高く副反応は少ない。更に、最高収率を示した点で残っている原料モノマーは昇華により系外に揮散した物のみであることから、他の金属塩を用いた系でも見いだされている様¹⁰⁾に酸化のカップリング反応にはより適した系であると言える。

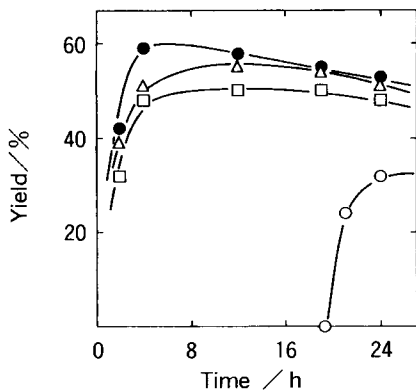


Fig.1 Effect of reaction time at various temperatures in a bulk.

Condition: O_2 ; 3 kgfcm^{-2} , $Ce/1a = 0.1$, Temp.; ○ 70℃, □ 90℃, △ 110℃, ● 130℃

溶液反応に於いて50℃24時間の条件が最適であったが、**1a**の1位がニトロ化された化合物等の副生成物が生成し選択率(39%)が低い。高温では生成したダイマーが副反応を起こす為、収率が減少した。また最高収率を示した後も未反応の原料が約35%残っており優れた反応系ではない事を示している。

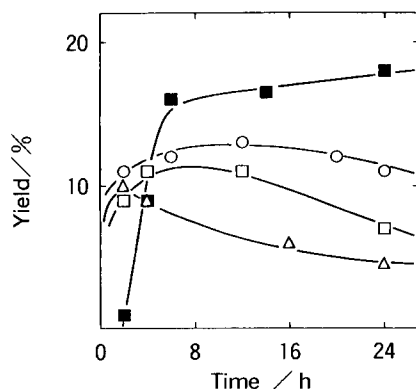


Fig.2 Effect of reaction time at various temperatures in CH_3CN .

Condition: O_2 ; 3 kgfcm^{-2} , $Ce/1a = 0.1$, Solv.: 2 ml Temp.; ■ 50℃, ○ 70℃, □ 90℃, △ 110℃

1-3) 酸素圧の影響

各反応の最適条件での酸素圧の影響を図3に示す。溶液反応では酸素圧に収率が殆ど存在しないが、バルク反応において圧力上昇に伴い昇華・蒸発が押さえられた結果収率が向上した。酸素の代わりに窒素を 3 kgfcm^{-2} 充填すると反応は殆ど進行しない。但し、溶液反応では溶媒中の痕跡量の酸素により反応が進行する。また、原料に対して1気圧の空気でも酸素過剰であり反応はかなり進行する。よって、酸素はこの反応では必要不可欠であるが純粋な酸素を使用する必要はなく、空気が使用できる為安全性の点で有利である。

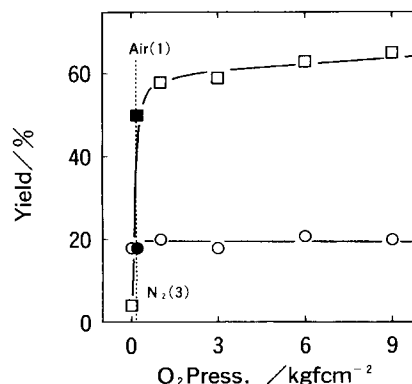


Fig.3 Effect of oxygen pressure.

Condition: $Ce/1a = 0.1$

○) Temp.; 50℃, Time; 24h., Solv.; CH_3CN 2 ml
□) Temp.; 130℃, Time; 4h.

1-4) セリウム量による効果

硝酸セリウムの量に副生成物であるニトロ化合物の生成反応及び副反応が大きく存在し、セリウム比が上昇すると収率の減少が見られ(図4)。セリウムと**1a**が等量となると原料および**2a**が全く得られないことからセリウム量は少ない方が良いが、バルク状態に於いては昇華・蒸発の観点から速く反応を完結させる必要があり、ある程度のセリウム量は必要である。また、セリウム量が若干変化しても収率の変動が僅かであることからこの反応は触媒的であると考えられ、実際に反応後の試験管に再び原料を加えても反応は進行した。

1-5) エステルの種類による効果

1の融点は**1b**が最も高く、他の脂肪族エステルでは置換基の大きさが増大するに従い水素結合が弱くなり融点が**1a**に比べて低下した結果、比較的低温で反応が進行した(表2)。それ故バルク状態においてはモノマーの熔融が必要であると思われる。また、以前

報告⁹⁾した様に硝酸セリウムは約56℃以上で水分子、硝酸イオンと順に失いこの点から活性が生ずると推測されることから、バルク状態の反応には1の熔融とセリウム塩の構造変化が必要不可欠であると考えられる。

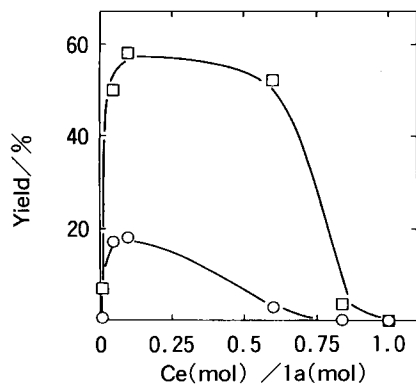


Fig.4 Effect of Cerium ratio.

Condition : O₂; 3 kg fcm⁻²

○) Temp.; 50℃, Time; 24h., Solv.; CH₃CN 2ml

□) Temp.; 130℃, Time; 4h.

Table 2. Coupling reaction of 1 esters.

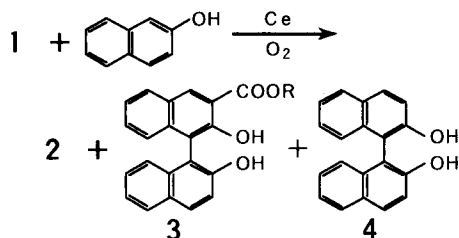
R	Yields (%) of 2		
	Solution ¹⁾ (50℃)	bulk ²⁾	
		(70℃)	(130℃)
Me	18	0	58
Et	21	0	47
n-Pr	21	33	47
i-Pr	19	30	42
n-Bu	19	33	51
i-Bu	21	3	55
Ph	13	0	40

Condition : O₂; 3 kg fcm⁻², Ce/1 = 0.1,

1) Solv.; CH₃CN 2ml, Time; 24h., 2) Time; 4h.

2) クロスカップリング

比較的低温で反応出来しかも取り扱い易い1fと2-ナフトールを用いて種々のセリウム化合物によるクロスカップリングを行った。また、標準サンプルの合成にはHovorka⁶⁾らの合成法を改良して用いた。



2-1) 各セリウム塩によるクロスカップリングの可能性

ホモカップリングの際は硝酸セリウムのみが触媒作用を示したのに対しクロスカップリングの場合、硝酸のみならず酢酸、塩化物の各塩でもクロスカップリング生成物が得られた事から2-ナフトールのカップリング反応に近い事が分かった。また、各モノマーがホモカップリングした生成物も若干得られた。(表3)。

Table 3. Yields of Cross-Coupling Products(%).

Temp.	90℃			110℃		
Products / Ce	2	3	4	2	3	4
Ce(NO ₃) ₃ · 6H ₂ O	4	12	3	6	20	7
CeCl ₃ · 7H ₂ O	0	15	4	0	1	3
Ce(OAc) ₃ · H ₂ O	0	11	3	0	5	8

Condition : O₂; 3 kg fcm⁻², Ce/1f = 0.1, Time; 5h.

結 論

バルク状態で硝酸セリウムを用いることによって収率よくビヒドロキシナフトエ酸エステルが得られた。また、セリウム化合物はクロスカップリングにも非常に有効な触媒であることが分かった。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、本学内田安三学長には多くの御指導を賜りました。ここに甚大なる感謝の意を表します。

参考論文

- 1) T.Yoshikuni, J.Mol. Cat., **72** 29-36(1992).
- 2) T.Yoshikuni, J.Chem.Tech.Biotechnol., **59** 353-357 (1994).
- 3) T.Yoshikuni, S.Hashimoto, Bull.Nagaoka Univ. Tech., **16** 1-4 (1994).
- 4) T. Sakamoto, H.Yonebara and C.Pac, J.Org.Chem., **59** 6859-6861 (1994).
- 5) T.Yoshikuni, K.Oohashi, H.Sonoda, Y.Takeuchi, S.Hashimoto, Bull.Nagaoka Univ.Tech., **16** 4-9 (1994).
- 6) M.Hovorka, J.Güteroá and J.Závada, Tetrahedron Lett., **31** 413-416 (1990).
- 7) M.Smrčina, J.Poláková, S.Vyskočil and P.Kočovský, J.Org.Chem., **58** 4534-4538 (1993).
- 8) M.Smrčina, S.Vyskočil, B.Máca., M.Polášek, T.A.

セリウム触媒による酸化のカップリング反応

- Clayton, A.P.Abbott and P.Ročovský, J.Org.Chem., **59** 2156-2163 (1994).
9) T.Yoshikuni, Y.Sano, M.Kobayashi, Bull.Nagaoka Univ.Tech., **15** 33-37 (1993).
10) F.Toda, K.Tanaka and S.Iwata, J.Org.Chim., **54** 3007-3009 (1989).