

氏名	ラヒム モハメド エー RAHIM, MD. A
学位の種類	博士 (農学)
学位記番号	甲第339号
学位授与年月日	平成16年 3月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Regiospecific Carboxylation of Phenols and Naphthols by the Kolbe-Schmitt Reaction (コルベ・シュミット反応によるフェノール類及びナフトール類の位置選択的カルボキシル化)
学位論文審査委員	(主査) 松井佳久 (副査) 木村靖夫 山本達之 尾添嘉久 梶原忠彦

学位論文の内容の要旨

The Kolbe-Schmitt reaction has been used for more than a century to produce industrially important aromatic hydroxycarboxylic acids from phenols and CO₂ at high temperatures. A mixture of acids is formed in most of the reactions when the substrates contain more than one reactive site. The type and the amount of the reaction products are strongly influenced by the reaction conditions like temperature, pressure, time, the type of the alkaline cation, and solvent. Only sodium and potassium have been used, but other alkali metals and alkaline earth metals have not been scrutinized in details. Furthermore, its reaction mechanism and the structure of the intermediate are still not clear. The aims of the research are (i) to find out the mechanism of the Kolbe-Schmitt reaction as well as the structure of the intermediate complex, (ii) to find out the effects of alkali and alkaline earth metals on the Kolbe-Schmitt reaction, and, (iii) to find out reaction conditions for the regioselective carboxylation of phenols and naphthols with carbon dioxide.

Among several postulations, the most plausible reaction mechanism accepted today is the formation of a phenoxides·CO₂ complex in the first stage of the reaction of phenoxide, followed by producing salicylic acid (SA) at elevated temperature *ca.* 120 °C, and *p*-hydroxybenzoic acid (*p*HBA) is produced from dialkali metal salicylate at much higher temperatures over 200 °C. However, it was found in the present study that the carboxylation of alkali metal phenoxide with CO₂ takes place even at room temperature and produces not only SA but also *p*HBA along with the formation of the CO₂ complex. An introduction of CO₂ of 5 MPa of pressure to the freshly prepared phenoxide·CO₂ complex at 50 °C did not give any carboxylation products, suggesting that alkali metal phenoxide·CO₂ complex is not an intermediate which gives the carboxylic acids, and a direct carboxylation of phenoxide with CO₂ takes place. Our experimental results

suggested a new carbonate-like structure for the CO₂ complex.

Three kinds of alkaline earth metal phenoxides were subjected to carboxylation with carbon dioxide. The carboxylation of magnesium, calcium, and barium phenoxides with CO₂ at 260 °C exclusively produced SA in very high yields, reflecting the stability of chelates between SA and the bivalent metal ion. The ratio of SA to *p*HBA was 10–40, which is very different from the ratio of 2–7 in the case of potassium or sodium phenoxides. On the other hand, for rubidium and cesium phenoxides, the ratio of SA to *p*HBA was 4/5 and 3/5, respectively. The increase of selectivity of *para*-carboxylation is ascribable to their larger ionic radii, which interfere with a direct attack of carbon dioxide at the *ortho* position.

As the orientation of the carboxylation products depends on the size of the cation in the phenoxide, we selected the tetraalkylammonium ion as the cations which are much larger in size than the alkali cations for the preparation of the carboxylic acids. Thus, the carboxylation of tetraalkylammonium phenoxide at 125 °C under the CO₂ pressure of 5.0 MPa in the presence of K₂CO₃ gave *p*HBA in a maximum yield of 60% with the regioselectivity of 97–100%. Next, we extended the research to the regioselective preparation of industrially useful 4-hydroxyanthranilic acid (4HAA) and 8-amino-4-hydroxy-1-naphthoic acid (8AHNA) from *m*-aminophenol and 5-amino-1-naphthol, respectively. The cesium *m*-aminophenoxide gave selectively 4HAA in a 51% yield but sodium or potassium gave only *p*-aminosalicylic acid. This is the simplest one-pot reaction giving the best yield among a number of synthetic methods for 4HAA. Upon carboxylating the cesium 5-amino-1-naphthoxide, we obtained 8AHNA in a good yield (44%), together with 5-amino-1-hydroxy-2-naphthoic acid (5AHNA) as a minor product (7%). On the other hand, the sodium and potassium salts gave only 5AHNA.

論文審査の結果の要旨

コルベ・シュミット反応はフェノールやナフトールアルカリ金属塩と炭酸ガスとを比較的高温で反応させ、それらのカルボキシル化物を得る反応で、工業的に長期にわたって利用されている。この反応では、反応物質に2箇所以上の反応部位がある場合、生成物も2種以上の化合物が混ざったものとなる。生成物の組成と量は、反応温度、圧力、反応時間、アルカリ金属イオンの種類、溶媒等の反応条件によって大きな影響を受ける。これまで、アルカリ金属イオンとしてはナトリウムやカリウムイオンが主に使われてきたが、他のイオンについてはほとんど研究されていなかった。本研究では、ナトリウムやカリウムイオン以外の陽イオンを用いることにより、フェノール類やナフトール類を位置選択的にカルボキシル化することができることを見出した。また、カリウムイオンを用いた場合でも、反応温度と圧力を適切に制御することにより、位置選択的なカルボキシル化を行うことができることを明らかにした。さらに、コルベ・シュミット反応の反応機構についても調べ、従来の機構の問題点を指摘するとともに、新たな反応機構を提示した。以下にその概要を記す。

従来の反応機構によると、フェノールのアルカリ金属塩はまず炭酸ガスと錯体を形成し、この錯体

が約 120℃でサリチル酸となり、さらにサリチル酸のアルカリ金属塩が 200℃以上で *p*-ヒドロキシ安息香酸に異性化するとされていた。しかしながら、フェノールのアルカリ金属塩を室温で炭酸ガス処理すると、上記錯体のみならず、フェノールのカルボキシル化物であるサリチル酸や *p*-ヒドロキシ安息香酸も少量ながら生成することが本研究で明らかとなった。また、上記錯体を 50℃で処理してもカルボキシル化反応は全く進行しないことも分かった。これらの結果から、上記錯体はカルボキシル化反応の中間体ではなく、カルボキシル化はフェノキシドへの炭酸ガスの直接的な攻撃によって起こるものと結論づけられた。上記錯体の構造についても、分光学的測定及び理論計算の結果に基づいて、従来提案されていたものとは異なる構造であると推定している。

コルベ・シュミット反応に従来用いられていたナトリウムやカリウムよりもイオン半径の大きなルビジウムあるいはセシウムのフェノール塩を用いると、サリチル酸の生成が抑制され、その代わりに *p*-ヒドロキシ安息香酸の生成が促進されることを見出した。イオン半径の増大により、フェノキシドのオルト位への炭酸ガスの攻撃が立体的に妨げられ、パラ位への攻撃が優先的になるものと推定された。一方、アルカリ金属塩の代わりにマグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属のフェノール塩を炭酸ガスで処理すると、サリチル酸が優先的に生成した。これら 2 価の金属イオンは、サリチル酸と安定な錯体を形成するためであると推定された。

アルカリ金属イオンよりはるかにイオン半径の大きなテトラアルキルアンモニウムイオンのフェノール塩を炭酸ガスで処理したところ、97–100%の高い位置選択性で *p*-ヒドロキシ安息香酸が生成することを見出した。テトラアルキルアンモニウムイオンは非常に大きなイオンであり、フェノキシドのオルト位への炭酸ガスの攻撃をほぼ完全に抑制するためである。*p*-ヒドロキシ安息香酸は最近、液晶の原料として注目されている化合物であり、この結果は工業的にも価値が高い。ただ、生成物の収率が 10–30%と低い欠点があったが、炭酸カリウム共存下で反応させることにより、収率も 30-60%まで向上させることができた。また、フェノールのカリウム塩を反応物質にした場合でも、反応温度を 230℃、炭酸ガス圧力を従来の圧力の 1/10 に調整することにより *p*-ヒドロキシ安息香酸を優先的に生成させることができることも見出した。この場合、最初に生成したサリチル酸塩が分子内転位によって *p*-ヒドロキシ安息香酸塩に変化する経路と、サリチル酸塩がフェノキシドに分解し、それが炭酸ガスの攻撃を受けて *p*-ヒドロキシ安息香酸塩になる経路とが存在することを明らかにした。その他、フェノール及びナフトールのアミノ化物のセシウム塩を炭酸ガスで処理することにより、医薬や農薬の原料として有用な化合物を選択的に合成することができることも分かった。

以上の通り、本論文はコルベ・シュミット反応により、フェノール類やナフトール類を位置選択的にカルボキシル化して、*p*-ヒドロキシ安息香酸を初めとする工業的に有用な化合物を合成する新たな方法を開発するとともに、コルベ・シュミット反応の機構を解明するという基礎的知見も提供しており、学位論文として十分に評価できる内容であると判定する。