

塩基性樹脂触媒を用いるテトラコナゾール中間体の連結フロー合成

(東大院理¹・東大院理GSC社会連携講座²) ○笹谷将洋¹・石谷暖郎²・小林修^{1,2}

Sequential and Continuous-flow Synthesis of Tetraconazole Intermediate through Two Base-Catalyzed Reactions (School of Science¹ and GSC Social Cooperation Laboratory,² The Univ. of Tokyo) ○Masahiro SASAYA¹, Haruro ISHITANI², Shū KOBAYASHI^{1,2}

Sequential and continuous-flow synthesis of tetraconazole intermediate **3**, an active pesticide ingredient, was investigated in this study. Efficient synthesis of such fine chemical through continuous-flow reactions relies on synthetic design utilizing atom-economical C–C bond forming reactions such as addition reactions with heterogeneous catalysts. Therefore, we designed three-component condensation sequence through aldol condensation and 1,4-addition using 2,4-dichlorophenylacetate **1**, formaldehyde, and 1,2,4-triazole. Key issues were choice of suitable heterogeneous base catalysts and reaction conditions such as solvent systems, and detailed studies of the individual and ligation conditions revealed that 79–85% yields could be attained for 10 hours using quaternary ammonium hydroxide resin as a base catalyst for the two elemental reactions and THF/DMSO as a unified solvent.

Keywords: Continuous-flow reaction, Sequential-flow reaction, Anion exchange resin, Aldol condensation, Aza-Michael addition

ファインケミカルズの効率的な合成には、原子効率に優れた付加反応を活用する合成計画と、不均一系触媒の活用が鍵となる。本研究では、農薬原体であるテトラコナゾールの連続合成を目的として、その重要中間体 **3** の連結・連続フロー合成を検討した。合成計画として、固体塩基を触媒とする 2,4-ジクロロフェニル酢酸エステル **1** とホルムアルデヒドの水系アルドール反応、およびその縮合体 **2** に対する 1,2,4-トリアゾールの 1,4-付加反応を設定した。各反応における塩基触媒や反応条件を検討した結果、第 4 級水酸化アンモニウム樹脂 Amberlyst A26 が両反応共に對し優れた触媒作用を示した。前段の水系アルドールは溶媒効果が顕著で、非プロトン性極性溶媒、特に THF/DMSO 混合溶媒の使用とその比率の最適化が、転化率・脱水縮合体 **2** への選択性向上に重要であった。A26 を固体塩基としたトリアゾールの 1,4-付加反応は、検討の結果、アルドール反応溶液を直接使用しても高収率で進行した。さらに連結条件を最適化し、**1** を基準とした二段階収率 79–85% でテトラコナゾール中間体 **3** を 10 時間連続合成できることを明らかにした。本講演では、これらの検討の詳細を報告する。

