

環境調和型反応プロセス構築のための機能物質の設計と合成

1. 水溶性カリックスアレーンを逆相間移動触媒とする水相中でのアルドール縮合およびマイケル付加反応

清水 正一 (応用分子化学科)

1. 緒言

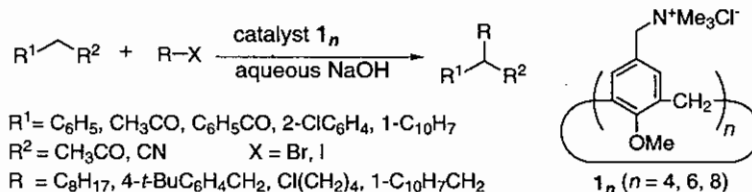
有機合成の反応溶媒として、水は多くの潜在的長所を備えている。例えば、(1)地球上で一番安価な溶媒である。(2)炭水化物のような水に可溶性化合物の場合、面倒な官能基の保護・脱保護が不要となる。(3)環境に対して全く危険性が無く、無毒である¹。さらには、Diels-Alder 反応、アルドール反応、マイケル付加などの主要な合成反応では、反応速度や選択性が向上することが知られるようになってきた¹²。しかし、水に対する溶解度が十分でない基質の反応においては、水と相溶性のある有機溶媒(共溶媒)³または界面活性剤⁴⁻⁶を用いる場合が多い。これらは反応終了後の処理操作を複雑にし、特に触媒の回収・再利用を妨げる原因となる⁷。この難問を解決する方法として、逆相間移動触媒の利用が考えられる。逆相間移動触媒は水に溶けない有機基質を有機相から水相へ移動させることにより、二つの溶け合わない反応物間の反応を促進する⁸。水溶性の触媒には、反応後に液液分離または水に不溶性生成物を抽出することにより、反応混合物から容易に分離回収し、再利用することができるという長所がある。

最近我々は、シアン化ナトリウムのような求核試薬とハロゲン化アルキルとの求核置換反応に水溶性カリックスアレーン、*p*-(トリメチルアンモニオメチル)カリックス[4]アレーンメチルエーテル **1_n** ($n = 4, 6, 8$) を用いると、**1_n** は逆相間移動触媒として作用し、水を溶媒とする反応でも容易に目的生成物を与えることを明らかにした¹⁰。また、この反応系は水酸化ナトリウム水溶液中での活性メチレン化合物のアルキル化反応においても著しい効果があることを示した (Scheme 1)¹¹。さらには、カリックス[4]アレーンの Upper rim にホスフィノ基を二つ導入した水溶性カリックスアレーンは金属と比較的安定な水溶性錯体を形成し、これが逆相間移動触媒としてだけでなく、金属錯体触媒としても極めて有効に作用することを水相-有機相二相系ヒドロホルミル化反応で例示した¹²。

そこで本研究では、この水溶性カリックスアレーンの逆相間移動触媒作用に基づく方法論を、水酸化ナトリウム水溶液中でのアルドール縮合およびマイケル付加反応にまで拡張することを目的とした。

これらの反応では目的とする生成物の他には水しか生成せず、反応終了後に液液分離などの簡単な操作で触媒を回収でき、さらにはそのまま再利用できる可能性が高いなど、この方法論を適用するには理想的な反応と考えられる。

Scheme 1



2. 実験

2. 1. 試薬

p-(トリメチルアンモニオメチル)カリックス[4]アレーンメチルエーテル **1_n** + H₂O ($n = 4, 6, 8$) は文献¹³の方法に従い合成し、IR, NMR, 元素分析などで確認した。セチルトリメチルアンモニウムプロミドおよびβ-シクロデキストリンは、市販品(東京化成工業株式会社製)を精製せずにそのまま用いた。

2. 2. 装置

¹H 及び ¹³C NMR は Bruker Avance-400s スペクトロメータを用い、基準物質としてテトラメチルシラン(TMS)を

含む CDCl_3 溶媒中で、それぞれ 400MHz, 100MHz で測定した。IR スペクトルは、Bio-Rad FTS-60A を用い、KBr 錠剤法で測定した。生成物の分取は、日本分析工業株式会社製 JAI-908 を用いてリサイクルゲル濾過クロマトグラフィー(GPC) (JAIGEL-1H&2H カラム) により行った。

2. 3. 反応操作

10 mL 丸底フラスコに水溶性カリックスアレーン $1_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mol%) と 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を秤取り、これに活性メチルあるいはメチレン化合物およびアルデヒドあるいはエノン在所定量加え、室温~60°C, マグネチックスターを用いて 800 rpm で 0.2~2 時間攪拌した。反応終了後、水を 5 mL 加え、クロロホルム 10 mL で 3 回抽出した。すべての有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後、ロータリーエバポレータで減圧濃縮した。生成物はリサイクル GPC を用いて分取し、単離収率を求めた。

3. 結果および考察

水溶性カリックスアレーン 1_n の触媒活性と選択性を調べるために、インデンおよびアセトフェノンと芳香族アルデヒドとのアルドール型縮合反応を水酸化ナトリウム水溶液中で行い、結果を Table 1 に示した。逆相間移動触媒を何も用いずに、インデン **3a** とベンズアルデヒド **2a** を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液中で 1.5 時間室温で反応させた場合、目的物はまったく得られなかった (entry 1)。また、この反応に逆相間移動触媒として β -シクロデキストリンを加えても効果は認められなかった (entry 2)。これに対して、水溶性カリックスアレーン 1_4 を用いるとアルドール型縮合反応生成物の *E*-1-ベンジリデン-1*H*-インデン **4a** が高収率で得られた (entry 4)。アルドール付加生成物および **4a** がさらにアルデヒドに付加した生成物のどちらも生成せず、高い選択性を示した。比較のために、良く知られているカチオン性界面活性剤^{5,6,14} のセチルトリメチルアンモニウム ブロミド (CTAB) を用いたミセル反応も行った (entry 3)。ミセル反応も同じような選択性と収率を与えるが、生成物の分離と触媒の回収という点から、水溶性カリックスアレーン 1_4 は CTAB よりも優れている。 1_4 の有機相への分配はほぼ完全に無視することができ、さらに反応中や処理中にエマルジョンを生成することはないので、 1_4 を用いた反応の処理方法は CTAB と比べて極めて簡単で優れている。また 1_4 は、アセトフェノン **3b** と **2a** と

Table 1. Aldol-type condensations in aqueous NaOH solution

entry	3	catalyst	time (h)	4	yield (%)
1		none	1.5		0
2		β -CD ^a	1.5		0
3		CTAB ^b	1.5		82
4		1_4	1.5		90
5		none	0.5		25
6		β -CD ^a	0.5		53
7		CTAB ^b	0.5		83
8		1_4	0.5		92

^a β -Cyclodextrin.

^b Cetyltrimethylammonium bromide 10 mol %.

Table 2. Aldol-type condensations of phenylacetonitrile with various aromatic aldehydes in aqueous NaOH solution

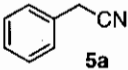
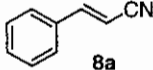
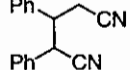
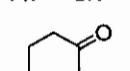
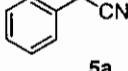
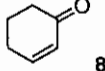
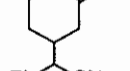
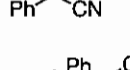
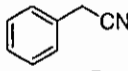
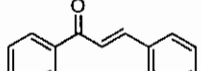
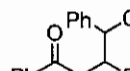
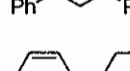
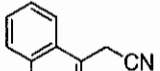
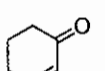
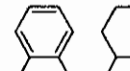
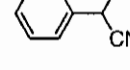
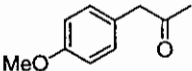
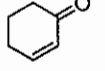
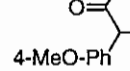
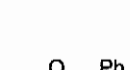
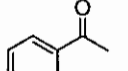
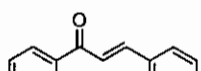
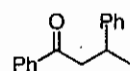
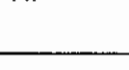
entry	2	catalyst	5a/2	time (h)	yield (%)	
					6	7 ^a
1		none	5.0	1.0	36	38
2		1_4	5.0	1.0	5	90
3		none	2.0	0.5	14	0
4		1_4	2.0	0.5	23	67
5		1_4	1.1	0.5	76	10
6 ^b		none	0.5	2.0	62	trace
7 ^b		CTAB ^c	0.5	2.0	76	3
8 ^b		1_4	0.5	2.0	91	3
9		none	5.0	2.0	53	4
10		1_4	5.0	2.0	3	94
11		none	1.1	1.0	48	trace
12		1_4	1.1	1.0	84	12
13		1_4	5.0	2.0	11	87
14		none	1.1	1.0	19	trace
15		1_4	1.1	1.0	47	16
16		none	1.1	1.0	35	trace
17		1_4	1.1	1.0	87	trace

^a The α,γ -nitriles **7a-c** were isolated as a mixture of syn:syn, syn:anti, and anti:anti diastereomers. The ratios were determined by ¹H NMR.

^b An 8 mmol amount of **2a** was used, and yields were based on 4.0 mmol amount of **5a**.

^c Cetyltrimethyl-ammonium bromide 10 mmol %.

Table 3. Michael additions of activated methyl and methylene compounds to α,β -unsaturated ketones and nitrile in aqueous NaOH solution

entry	donor (8 mmol)	acceptor (4 mmol)	catalyst (1 mol %)	conditions ^a	product	yield ^b (%)
1			none	r.t., 2 h		19
2			1₄	r.t., 2 h		69
3	5a	8a	1₆	r.t., 2 h		79
4			none	r.t., 0.5 h		49
5	5a	8b	1₄	r.t., 0.5 h		93
6			none	r.t., 0.2 h		79
7	5a	4b	1₄	r.t., 0.2 h		98
8			none	40 °C, 0.5 h		12
9			1₄	40 °C, 0.5 h		61
10			1₆	40 °C, 0.5 h		65
11	5b	8b	1₈	40 °C, 0.5 h		84
12			none	r.t., 0.5 h		3
13	5c	8b	1₆	r.t., 0.5 h		79
14			none	60 °C, 10 h		9
15	3b	4b	1₄	60 °C, 10 h		35

^a An aqueous 5 N NaOH solution (3 mL) was used.

^b The Michael adducts **9a-e** were isolated as a mixture of syn and anti diastereomers. The ratios were determined by ¹H NMR.

のアルドール縮合反応にも効果的で、収率良く α,β -不飽和ケトンを与えた(entry 8)。

フェニルアセトニトリルと幾つかの芳香族アルデヒドとの反応の結果を Table 2 に示した。すべての場合、アルドール型縮合反応と共に、最初に生成した縮合生成物 **6** へのアセトニトリルのマイケル付加が速く、 α,γ -ジニトリル化合物 **7** も生成した。縮合生成物 **6a-d** の ¹H NMR スペクトルからフェニル基と二重結合は同一平面上にあることが分かり、すべて *Z* 異性体であることが確かめられた¹⁵。しかし、**1₄** の存在下では、満足できる選択性で反応が進行した。生成物の選択性は **5a/2** のモル比に大きく依存し、例えば小さいモル比での **5a** と **2a** の反応では α,β -不飽和ニトリル **6a** が主生成物として得られる(entry 8)。一方、大きなモル比の反応では α,γ -ジニトリル化合物 **7a** が得られる(entry 2)。4-クロロベンズアルデヒド **2b** (entries 10, 12)、1-ナフトアルデヒド **2d** (entry 17)の反応においても同じように高い選択性で生成物が得られた。

次に、水酸化ナトリウム水溶液中での活性メチルおよびメチレン化合物と α,β -不飽和ケトンおよびニトリルとのマイケル付加反応を行い、その結果を Table 3 に示した。アセトフェノンの場合を除き、触媒量 (1mol%) の水溶性カリックスアレーン **1_n** の存在下で反応は円滑に進行し、相当するマイケル付加生成物を与えた。4-メトキシフェニルアセトフェノン **5c** と 2-シクロヘキセン-1-オン **8b** との反応では、水溶性カリックスアレーン **1₆** を使用するとマイケル付加生成物 **9e** の収率が 79% に向上した(entry 13)。これは触媒を用いない場合の収率 3% (entry 12) の 26 倍であり、高い触媒活性が確認できた。触媒量の **1₄** の存在下、**3b** と **4b** を 60 °C で 10 時間反応させると、35% の 1,4-付加生成物 **9f** が得られる (entry 15)。この結果は、反応物のモル比と反応温度を適当に制御すれば **3b** と **2a** からワンポットで **9f** の合成を実現できる可能性がある。実際に、室温での **3b** と **2a** との反応において、非常に高い収率で **4b** が得られており(entry 8, Table 1), 可能性が高い。

1-ナフトルアセトニトリル **5b** と **8b** との反応において、水溶性カリックスアレーン **1_n** の触媒活性を調べた結果、**1₄** \leq **1₆** \leq **1₈** の順で活性が増大した^{10,11}。この結果は次のような界面反応機構を反映しているものと考えられる¹¹。まず、有機相水相界面で、水酸化イオンによるマイケルドナーからの脱プロトン化が起こり、生成したカルバニオンと水溶性カ

リックスアレーン 1_n が界面近傍の水相中でホスト-ゲスト錯体を形成する。続いて、このホスト-ゲスト錯体のカルバニオンによるマイケルアクセプターへの求核攻撃が界面で起こると考えられる。この反応機構は求核攻撃が界面で起こるとするもので、炭素-炭素結合生成反応がバルク有機相で起こるとする Makosza の界面反応機構¹⁶とは幾らか異なる。ている。 1_4 および 1_6 を触媒とした反応での収率は 1_8 に比べてかなり低いことから、 1_8 の空孔サイズはナフタレン環に対して十分な大きさであるが、 1_4 と 1_6 は幾らか小さすぎることが分かる。このように触媒の効果は、マイケルアクセプター分子の大きさではなく、マイケルドナー分子の大きさに依存して変化する。アルドール型縮合反応もまたこの反応機構で進行していると考えられる。

4. 結論

水溶性カリックスアレーン 1_n は、水を溶媒とする活性メチルおよびメチレン化合物のアルドール型縮合およびマイケル付加反応をその逆相間移動触媒作用により促進することが明らかとなり、水相有機相二相系反応への適用範囲が大きく広がった。この水溶性カリックスアレーン 1_n を用いた触媒反応系は、有機合成化学者およびプロセスエンジニアにとって環境調和型反応プロセス構築のための一つの有望な選択肢であることが明らかとなった。

5. 参考文献

1. Lubineau, A.; Augé, J. In *Water as Solvent in Organic Synthesis*; Knochel, P. Ed. Modern Solvents in Organic Synthesis. Springer: Berlin, 1999, pp. 1-39. (b) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley: New York, 1997. (c) Engberts, J. B. F. N.; Feringa, B. L.; Keller E.; Otto, S. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 457-464.
2. (a) Lubineau, A.; Augé, J. In *Organic Chemistry in Water*; Comils, B.; Hermann, W. A. Eds. Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications. Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp. 19-34. (b) *Organic Synthesis in Water*; Grieco, P. A., Ed.; Blackie Academic & Professional: London, 1998; pp. 250-261, pp. 262-304. (c) Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *Structure and Reactivity in Aqueous Solution*; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Eds.; American Chemical Society: Washington DC, 1994; Chapter 21, pp. 303-317. (d) Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741-760. (e) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023-2035.
3. (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1379. (b) Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590-3596. (c) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Yamanoi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2342-2342. (d) Hachiya, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6958-6960.
4. (a) Manabe, K.; Mori, Y.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202-7207. (b) Mori, Y.; Kakumoto, K.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3107-3111. (c) Tian, H.-Y.; Chen, Y.-J.; Wang, D.; Zeng, C.-C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2529-2532. (d) Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965-1967. (e) Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Oyamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4559-4562. (f) Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Oyamada, H. *Chem. Lett.* **1997**, 831-832.
5. (a) Ballini, R.; Bosica, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8027-8030. (b) Nivalkar, K. R.; Mudaliar, C. D.; Mashraqui, S. H. *J. Chem. Research (S)* **1992**, 98-99. (c) Bassetti, M.; Cerichelli, G.; Floris, B. *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 527-532.
6. Fringuelli, F.; Pani, G.; Piematti, O.; Pizzo, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499-11508.
7. Nagayama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 567-569; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 578-581.
8. (a) Goldberg, Y. *Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications*; Gordon: Berkshire, 1992; pp. 359-366. (b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives*; Chapman: London, 1994; pp. 179-183.
9. (a) Gutsche, C. D. *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1989. (b) *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*; Vicens, J., Böhmer, V., Ed.; Kluwer: Dordrecht, 1991. (c) Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713-745; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 785. (d) Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1998.
10. Shimizu, S.; Kito, K.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Chem. Commun.* **1997**, 1629-1630.
11. Shimizu, S.; Suzuki, T.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Synlett* **2000**, 1664-1666.
12. Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1256-1259; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1313-1315.
13. (a) Arimura, T.; Nagasaki, T.; Shinkai, S.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3766-3768. (b) Kondo, Y.; Yamamoto, T.; Shinkai, S.; Matsuda, T. JP 0229198 A2 900911 Heisei, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 143712]. (c) Nagasaki, T.; Sisido, K.; Arima, T.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 797-804.
14. Kobayashi, S.; Lam, W. W.-L.; Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6115-6119.
15. (a) D'Sa, B. A.; Kisanga, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3961-3967. (b) Zupancic, B.; Kokalj, M. *Synthesis* **1981**, 913-915.
16. Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439-462.