

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 (3)

アニオン型水溶性カリックスレゾルシンアレーンを触媒とする液/液二相系プリンス反応

清水正一 (応用分子化学科)

1. 緒言

地球環境の保全という観点から有機溶媒の使用量削減が社会的要請となってきた^{[1][2]}。そこで最近、容易に入手可能で毒性や発火の危険性もない水が、有機合成反応の溶媒として注目されるようになってきた^[3]。通常有機合成反応は有機溶媒中で行われるが、これを水中で行うことができれば、その使用量の大幅な削減が期待できる。しかしながら、多くの有機化合物は水への溶解度が小さいため、反応速度が極めて遅くなるなどの問題が起こる。これまでに報告された反応では、界面活性剤^{[4][5]}や共溶媒^[6]を反応系に添加することによりこの問題を解決してきた。しかし、界面活性剤や共溶媒を用いた場合、反応後の操作を煩雑にし、後処理の際に生成物の分離や触媒の回収の妨げとなる。さらには、後処理で共溶媒や界面活性剤で汚染された大量の水が発生することになり、問題の解決をより難しくしていると指摘する研究者も多い。

この問題を根本的に解決する方法論として、逆相間移動触媒作用^{[7][8]}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、あるいは有機相/水相界面にトラップすることにより反応を促進する。触媒は、水相に分配または固定化されており、反応終了後に液-液分離または水に不溶な生成物を有機相に抽出することにより、反応混合物から容易に分離・回収が可能で、再利用できる。

我々は、これまでに水溶性カリックスアレーンを逆相間移動触媒とする水中での有機合成プロセスの開発を行ってきた^{[9]-[15]}。例えば、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^{[10],[12]}、アルドール型縮合反応やマイケル付加反応^[11]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 $[n]$ アレーン（メチルエーテル TAC n M ($n = 4, 6, 8$))を用いると、TAC n Mは逆相間移動触媒として作用し、共溶媒や界面活性剤を全く用いない水中の反応でも容易に目的生成物を与えることが分かった。このように、カチオン型水溶性カリックスアレーンを逆相間移動触媒として用いることにより、水中での触媒反応を実現してきた。

一方、アニオン型水溶性カリックスアレーンを逆相間移動触媒として用いた水中での酸触媒反応については、最近、カリックスアレーンの一つであるスルホメチルカリックスレゾルシン[4]アレーン 1 が、界面活性剤を用いない水中でも効率良くマンニッヒ型反応を触媒することが分かった^[15]。

本研究では、この逆相間移動触媒作用に基づく方法論の応用研究の一環として、アニオン型カリックス[4]レゾルシンアレーン 1 を触媒とする液/液二相系プリンス反応を行い、その適用範囲を検討したので報告する。

2. 実験

2.1 試薬

2, 8, 14, 20-テトラメチル-5, 11, 17, 23-テトラキス(スルホメチル)カリックス[4]レゾルシンアレーン 1 (Figure 1) は、文献^[16]の方法に従い Na 型として得られたものをカチオン交換樹脂により酸型にすることにより調製し、反応の触媒として用いた。また、*p*-スルホカリックス[4]アレーン 2 および *p*-スルホカリックス[6]アレーン 3 は文献^[17]の方法に従い酸型で合成し、そのまま用いた。

1 • 6H₂O: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.72 (4H, s), 5.00

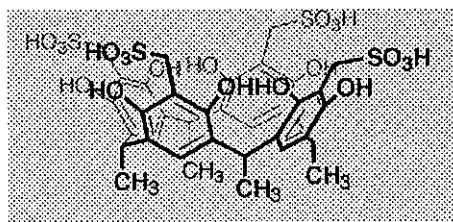


Figure 1. 2,8,14,20-Tetramethyl-5,11,17,23-tetrakis(sulfomethyl)calix[4]resorcinarene (1)

(24H, s), 4.64 (4H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.41 (8H, s), 1.54 (12H, d, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) δ : 153.26, 130.52, 127.93, 112.95, 50.08, 34.73, 22.45. IR (KBr) ν : 3394, 2972, 1560, 1475, 1216, 1144, 762 cm^{-1} .

$2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.66 (8H, s), 6.07 (16H, s), 5.05 (8H, br s). ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) δ : 155.37, 140.39, 132.27, 130.78, 34.77. IR (KBr) ν : 3393, 3247, 2970, 1473, 1217, 1168, 1043, 629 cm^{-1} .

$3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.15 (12H, s), 5.56 (18H, s), 4.55 (12H, br s). ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) δ : 156.39, 138.95, 131.29, 129.98, 34.23. IR (KBr) ν : 3259, 2965, 1474, 1227, 1165, 1041, 621 cm^{-1} .

2. 2 装置

ガスクロマトグラフィー (GC) 分析には, HP-1 キャピラリーカラム (0.32 mm ϕ \times 30 m) を備えた Agilent Technology 社製 Agilent 6850 を使用した。生成物の単離は, 日本分析工業株式会社製 JAI-908 を用いてリサイクルゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) (JAIGEL-1H&2H カラム) により行った。 ^1H よび ^{13}C NMR スペクトルは 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 , または基準物質として 2,2-ジメチル-2-シラペンタン-5-スルホン酸ナトリウム (DSS) を含む D_2O を溶媒として, それぞれ 400MHz, 100MHz で測定した。MS スペクトルは, MS-FAB09A 型イオン源を備えた JEOL JMS-600 を用い, EIDI 法により 70eV で測定した。IR スペクトルは, Bio-Rad FTS-60A を用い, 液膜法または KBr 錠剤法で測定した。

2. 3 反応

5 mL の丸底フラスコに触媒 **1** (1.0 mol%) を秤取り, 希硫酸水溶液, または水 2.5 mL で溶解した。これに 4-*tert*-ブチルスチレン (5 mmol), パラホルムアルデヒド (30 mmol) を加え, 70 $^\circ\text{C}$

で, 13 時間, 回転速度 800 rpm で攪拌することにより液/液二相系プリンス反応を行った。なお, 攪拌はマグネチックスターラー (4.5 mm ϕ \times 12 mm) を用いて行った。反応終了後, 水 5 mL を加え, 酢酸エチル 20 mL で 3 回抽出後, 無水硫酸マグネシウムで脱水, 濃縮した。その後, ガスクロマトグラフィー分析を用い, ウンデカン を内部標準物質として GC 収率を算出した。4-*tert*-ブチルスチレン以外の基質については GPC により生成物を単離し, 単離収率を求めた。

4-(4-*tert*-butylphenyl)-1,3-dioxane

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 2- H_2), 4.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2- H_2), 4.62 (dd, $J = 11.3$, 2.3 Hz, 1H, 4-H), 4.23–4.19 (m, 1H, 6- H_2), 3.88 (ddd, $J = 11.9$, 2.4 Hz, 1H, 6- H_2), 2.19–2.08 (m, 1H, 5-H), 1.73–1.70 (m, 1H, 5-H), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); MS (EI) m/z 221 ($[\text{M}+1]^+$, 9), 220 (M^+ , 58), 205 (56), 163 (33), 162 (48), 147 (100), 133 (22), 119 (26), 118 (20), 91 (37); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.1463, obsd 220.1507.

4-(4-Methylphenyl)-1,3-dioxane^{[18],[19]}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 4.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 4- H_2), 4.22–4.18 (1H, m, 6-H), 3.90–3.83 (m, 1H, 6-H), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.12–2.08 (m, 1H, 5-H), 1.71–1.68 (m, 1H, 5-H).

4-(3-Methylphenyl)-1,3-dioxane

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.26–7.20 (m, 2H, ArH), 7.16–7.10 (m, 2H, ArH), 5.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.63–4.59 (m, 1H, 4- H_2), 4.22–4.18 (m, 1H, 6-H), 3.90–3.83 (m, 1H, 6-H), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.12–2.04 (m, 1H, 5-H), 1.72–1.68 (m, 1H, 5-H).

4-(2-Methylphenyl)-1,3-dioxane

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.51–7.49 (dd, 1H, ArH), 7.26–7.13 (m, 2H, ArH), 5.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.82 (dd, $J = 11.2$, 2.3 Hz, 1H, 4- H_2), 4.23–4.19 (m, 1H, 6-H), 3.91–3.84 (m, 1H, 6-H), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.13–2.02 (m, 1H, 5-H), 1.70–1.66 (m, 1H, 5-H).

4-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxane^{[18],[19]}

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 6.3, Hz, 1H, 2-H), 4.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 2-H), 4.60 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H, 4-H₂), 4.23–4.18 (m, 1H, 6-H), 3.90–3.84 (m, 1H, 6-H), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 2.17–2.06 (m, 1H, 5-H), 1.70–1.66 (1H, m, 5-H).

4-(4-Chlorophenyl)-1,3-dioxane^{[18],[19]}

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 5.20 (d, *J* = 6.4, Hz, 1H, 2-H), 4.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 4.62 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H, 4-H₂), 4.21–4.17 (1H, m, 6-H), 3.89–3.83 (m, 1H, 6-H), 2.08–1.98 (m, 1H, 5-H), 1.72–1.68 (m, 1H, 5-H).

4-(2-Naphthyl)-1,3-dioxane

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.86–7.82 (m, 4H), 7.50–7.45 (m, 3H), 5.28 (d, *J* = 6.4, Hz, 1H, 2-H), 4.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 4.82 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H, 4-H₂), 4.26–4.22 (m, 1H, 6-H), 3.96–3.90 (m, 1H, 6-H), 2.23–2.13 (m, 1H, 5-H), 1.83–1.79 (m, 1H, 5-H).

3. 結果および考察

4-*tert*-ブチルスチレンを基質とするプリンス反応において各種触媒の活性を調べ、Table 1 に一括して示した。酸触媒を全く用いない場合、および硫酸だけを触媒とした場合には全く生成物が得られなかった (Entries 1, 2)。これに対して、水溶性カリックス[4]レゾルシンアレーン **1** を触媒として用いた場合には、目的生成物である 4-(4-*tert*-ブチルフェニル)-1,3-ジオキサンが良好な収率で得られた (Entries 3, 4)。特に、硫酸 2.0 mol% と触媒 **1** 1.0 mol% の反応においては、その系中のプロトン濃度は全く同一でありながら、著しい違いが現れた (Entries 2, 4)。この結果は、スルホメチルカリックスレゾルシン[4]アレーン **1** が逆相間移動触媒として有効に機能したこと示している。すなわち、基質をその疎水性空孔に包接し、界面あるいは界面近傍の水相中で反応が促進しているものと考えられる。しかし、スルホカリックス[4]アレーン **2** およびスルホカリックス[6]アレーン **3** はほとんど触媒活性を示さなかった (Entries 5, 6)。この違いは、構造の違いに起因するものと推察される。すなわち、カリックスアレーン **2** および **3** では

Upper rim に直接スルホ基が結合しているのに対し、カリックス[4]レゾルシンアレーン **1** ではスルホ基がメチル基を介して結合しているため、界面で疎水性空孔を有機相に向けて配向できるためと考えられる。

Table 1. Prins reactions in the presence of various catalysts in aqueous biphasic system^a

Ar = 4-*t*-BuC₆H₄

Entry	Catalyst [mol%]	Yield [%] ^b	Recovery [%] ^c
1	none	0	99
2	H ₂ SO ₄ (2.0)	0	100
3	1 (0.5)	67	12
4	1 (1.0)	80	2
5	2 (1.0)	1	99
6	3 (1.0)	1	98
7	1 (1.0) + H ₂ SO ₄ (5.0)	81	2
8	1 (1.0) + H ₂ SO ₄ (12.5)	82	1
9	1 (2.0)	81	0

^a Reaction conditions: 4-*tert*-butylstyrene (5.0 mmol), (CH₂O)_n (30 mmol), H₂O (2.5 mL), 70 °C, 13 h, 800 rpm.
^b GC yield. ^c 4-*tert*-butylstyrene.

触媒量と収率の関係から、触媒 **1** は 1.0 mol% 以上であれば十分であることが分かった (Entries 3, 4, 9)。さらに、触媒 **1** に加えて硫酸を用いても収率は向上しなかった (Entries 7, 8)。これらの結果も、本反応が界面あるいは界面近傍で起こっていることを支持しているものと考えられる。

次に、種々の基質に本反応系を適用してみた (Table 2)。4-メチルスチレンの場合、4-*tert*-ブチルスチレンと同じ条件で良好な収率を得ることができた (Entry 1)。さらに、4-メチルスチレン > 2-メチルスチレン > 3-メチルスチレンの順で収率が低下することが分かった (Entries 1–3)。4-メチルスチレンの反応での収率が 3-メチルスチレンでの収率より高いのは、メチル基の電子供与性がメタ位 ($\sigma = -0.069$) よりも、パラ位 ($\sigma = -0.170$) の方が大きいためと考えられる。また、2-メチルスチレンの反応での収率が 4-メチルスチレンのそれと同程度であったのは、オルト位の立体障害は収率に大きな影響を与えていないことを示している。メトキシ基

のような電子供与性の大きい置換基をもつ基質を用いた場合、オレフィンの求核性が向上し、低い反応温度でも反応が起こることが分かった (Entry 4)。しかし、同時に重合反応などの副反応が起こるため、収率は向上しなかった。また、塩素のような電子吸引性基の大きい置換基をもった基質を用いた場合には、より高い反応温度が必要であることも分かった (Entry 5)。

Table 2. Prins reactions of various substrates catalyzed by the calix[4]resorcinarene **1** in aqueous biphasic system^a

Entry	Ar	Temp [°C]	Yield [%] ^b	Recovery [%] ^c
1	4-CH ₃ C ₆ H ₄	70	70	—
2	3-CH ₃ C ₆ H ₄	70	45	14
3	2-CH ₃ C ₆ H ₄	70	65	15
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	50	47	—
5	4-ClC ₆ H ₄	90	67	—
6	2-C ₁₀ H ₇	70	51	—

^a Reaction conditions: substrate (5.0 mmol), (CH₂O)_n (30 mmol), calix[4]resorcinarene **1** (1.0 mmol%), H₂O (2.5 mL), 13 h, 800 rpm. ^b Isolated yield. ^c Substrate.

以上の結果より、本研究で用いた水溶性アニオン型カリックスレゾルシンアレーン **1** は水を溶媒とする液/液二相系プリンス反応を効率良く触媒することが確かめられた。しかしながら、全体的に満足できる収率で目的生成物を得ることができず、さらに反応条件の改善が必要であることが明らかとなった。

4. 参考文献

- [1] [1a] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998. [1b] J. Haggin, *Chem. Eng. News* 1994, 72 (16), 22–25. [1c] E. M. Kirschner, *Chem. Eng. News* 1994, 72 (25), 13–20. [1d] D. L. Illman, *Chem. Eng. News* 1994, 72 (36), 22–27.
- [2] R. T. Baker, W. Tumas, *Science* 1999, 284, 1477–1479.
- [3] [3a] B. Cornils, in *Modern Solvents in Organic Synthesis*, ed. P. Knochel, Springer, Berlin, 1999, pp. 133–152. [3b] B. Cornils, E. Wiebus, in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, eds. B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, pp. 259–268.
- [4] [4a] Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* 2001, 113, 2897–2900; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2816–2818. [4b] K. Manabe, N. Aoyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* 2001, 343, 174–176. [4c] M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martín-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5358–5359. [4d] T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4025–4028. [4e] K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron* 2001, 57, 2537–2544.
- [5] [5a] Y. Kita, H. Nambu, N. G. Ramesh, G. Anilkumar, M. Matsugi, *Org. Lett.* 2001, 3, 1157–1160. [5b] J. J. V. Eynde, I. Maillieux, *Synth. Commun.* 2001, 31, 1–7.
- [6] [6a] D. B. G. Williams, H. Lombard, C. W. Holzapfel, *Synth. Commun.* 2001, 31, 2077–2081. [6b] K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5593–5598. [6c] P. Purwanto, H. Delmas, *Catal. Today* 1995, 24, 135–140. [6d] S. Kobayashi, I. Hachiya, Y. Yamanoi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 2342–2344. [6e] F. Monteil, R. Quéau, P. Kalck, *J. Organomet. Chem.* 1994, 480, 177–184.
- [7] For reviews, see: [7a] Y. Goldberg, *Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications*, Gordon, Berkshire, 1992, pp. 359–366. [7b] C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives*, Chapman, London, 1994, pp. 179–183.
- [8] L. J. Mathias, R. A. Vaidya, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1093–1094.
- [9] S. Shimizu, K. Kito, Y. Sasaki, C. Hirai, *Chem. Commun.* 1997, 1629–1630.
- [10] S. Shimizu, T. Suzuki, Y. Sasaki, C. Hirai, *Synlett* 2000, 1664–1666.
- [11] S. Shimizu, S. Shirakawa, T. Suzuki, Y. Sasaki, *Tetrahedron* 2001, 57, 6169–6173.
- [12] S. Shimizu, T. Suzuki, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 370–378.
- [13] S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Angew. Chem.* 2000, 112, 1313–1315; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 1256–1259.
- [14] S. Shirakawa, S. Shimizu, Y. Sasaki, *New J. Chem.* 2001, 25, 777–779.
- [15] 清水, 嶋田, 佐々木, 第 35 回日本大学生産工学部 学術講演会オーガナイズドセッション講演概要集 (OS-6), pp. 17–20.
- [16] [16a] D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2229–2237. [16b] E. Kh. Kazakova, N. A. Makarova, A. U. Ziganshina, L. A. Muslinkina, A. A. Muslinkin, W. D. Habicher, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10111–10115.
- [17] J.-P. Scharff, M. Mahjoubi, R. Perrin, *New J. Chem.* 1991, 15, 883–887.
- [18] B. Thorsten, L. Johannes, *Synthesis* 2002, 17, 2521–2526.
- [19] J. Tateiwa, K. Hashimoto, T. Yamauchi, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1996, 69, 2361–2368.