

水素結合による活性化を利用した炭素-炭素結合形成反応

–エタノール溶媒中での無触媒Michael付加反応–

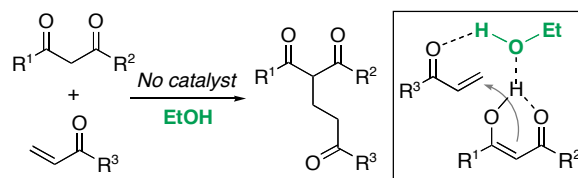
日大生産工 ○白川 誠司 ・ 清水 正一

1. 緒言

近年、グリーンケミストリーへの関心が高まり、環境に配慮した有機合成反応の開発が大きな注目を集めている。中でも、通常の有機合成でしばしば多量に用いられてきた有毒な有機溶媒を、毒性が少ない、あるいは回収および再利用が容易な溶媒へと置き換えるという試みが多くの研究者の関心を集め、水・フルオラス溶媒・イオン性液体などが環境調和型溶媒としてグリーンケミストリーの分野で注目されてきた。中でも、我々の生活に欠かすことのできない水は、安全かつ安価であり、最も魅力的な環境調和型溶媒として注目され、多くの合成化学者が水を反応溶媒とした有機合成反応の開発に取り組んできた¹。しかしながら、多くの有機化合物が水へ溶解しにくいという根本的問題のため、これまでに開発された水中での有機合成反応では、反応を円滑に促進するため、しばしば水溶媒中に何らかの添加剤を加えるなどの工夫が必要とされた。

一方、エタノールは人体への毒性が低く、比較的安価で利用しやすい溶媒である。また、多くの有機化合物はエタノール中へ溶解する。さらに、エタノールなどのアルコール溶媒中での反応では、その水酸基による水素結合の影響で、しばしば他の有機溶媒中での反応とは異なる反応性、選択性が見られる²。このように、エタノール溶媒は有機合成のための非常に魅力的な溶媒であると考えられる。しかしながら、グリーンケミストリーの分野においてエタノール溶媒はこれまであまり注目されてこなかった。このような背景の中、我々はエタノール溶媒中での有機合成反応、特に炭素-炭素結合形成反応に興味を持ち研究を行ったところ、エタノール中でのMichael付加反応がその水素結合による活性化により、無触媒下で円滑に進行することを見いだしたので報告する(Scheme 1)³。

Scheme 1



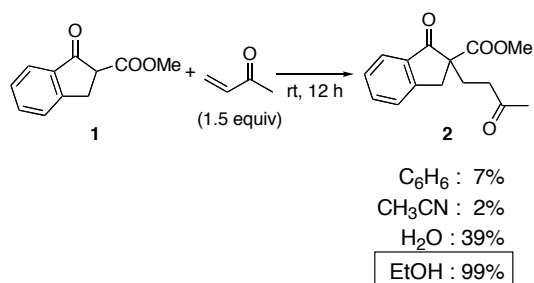
Hydrogen-Bond-Promoted C-C Bond Forming Reaction
–Catalyst Free Michael Addition Reactions in Ethanol–

Seiji SHIRAKAWA and Shoichi SHIMIZU

2. 結果および考察

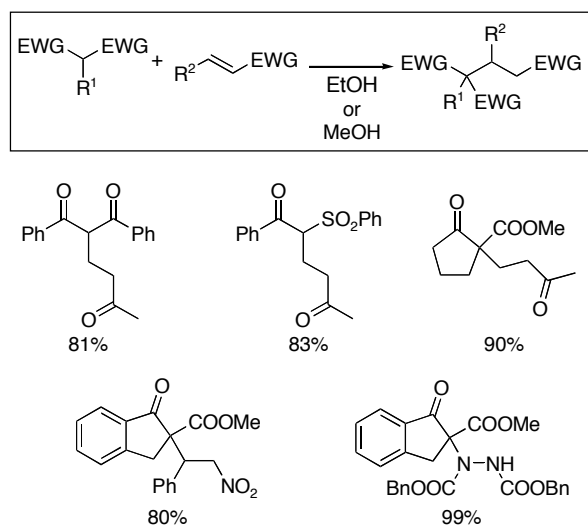
無触媒条件下でのMichael付加反応における溶媒の効果について検討した。□-ケトエステル**1**とメチルビニルケトンとのMichael付加反応を室温、12時間の条件下、様々な溶媒中で試みた(Scheme 2)。ベンゼンのような低極性の有機溶媒を用いた場合、反応は非常に遅い。また、アセトニトリルのような非プロトン性極性溶媒を用いた場合も反応は遅い。一方、エタノールを溶媒として用いると反応は円滑に進行し、目的生成物であるMichael付加体**2**を定量的に与えた。また、水を溶媒とした際にも反応の促進が観察されたことから、本反応において溶媒の水素結合による基質の活性化が反応促進の鍵である事が示唆された。

Scheme 2



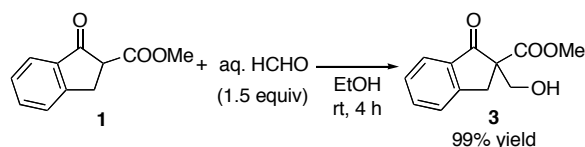
次に、エタノール溶媒中でのMichael付加反応の基質一般性について検討した。エタノールあるいはメタノール溶媒中で、様々なMichaelドナーおよびMichaelアクセプターを用い、無触媒条件下での反応を試みた(Scheme 3)。いずれの場合も反応は円滑に進行し、本反応系が様々な基質に適用可能であることを明らかにした。また、本反応系は容易にグラムスケールでの合成へと適応可能である。

Scheme 3



本反応系は、Michael付加反応に限らずその他の反応へも応用可能である。□-ケトエステル**1**とホルムアルデヒドの直接的アルドール反応について検討したところ、エタノール溶媒中で反応は円滑に進行し、目的とするヒドロキシメチル化体**3**を定量的に与えた(Scheme 4)⁴。

Scheme 4



3. 参考文献

- (1) For review, see: Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095–3165.
- (2) Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9662–9663.
- (3) Shirakawa, S.; Shimizu, S. *Synlett* in press.
- (4) Recent example of hydroxymethylation, see: Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 56–57.