

水溶性カリックス[4]レゾルシンアレーンが作り出す疎水空間を利用した 水相／有機相二相系Ritter反応

日大生産工(院)

○徐 晶

日大生産工 市川隼人・清水正一

1. 緒言

現在，合成における効率の向上と環境への影響をより小さくするために，合成方法を改良することが盛んに行われており，反応の原子効率も重要な因子となってきた。原子利用効率(Atom Economy)は反応に関係するすべての物質を眺め，どれだけの原子が最終物質に組み込まれたか評価する指標であり，グリーンケミストリーの観点だけではなく，化学工業においても重要である。

原子利用効率が高く，医薬品や工業的アミド合成において重要な地位を占めているRitter反応は脂肪族または芳香族ニトリル類とカルボカチオンから*N*-アルキルカルボキサミド類を生成する反応として知られている。目的化合物の変化に伴って，Ritter反応に用いられる触媒は発見当初の濃硫酸に代わり，現在では新しいRitter反応に対して様々な酸触媒が開発されてきている。

一方，水溶性レゾルシンアレーンは芳香環を環状に配置した疎水性空孔を持ち，疎水性相互作用，水素結合， π - π スタッキングなどにより，上端部側より有機分子をその空孔内に取り込むことができる。したがって，水中で不溶性の有機分子を空孔内に捕捉し，反応場とすることが可能である。更に，上端部に様々な官能基を導入することにより，求核性触媒あるいは求電子性触媒として機能することが可能である。つまり，水溶性レゾルシンアレーンは逆相間移動触媒として，水に不溶な有機化合物を有機相から水相へ移動，あるいは水相側界面に捕捉することにより水中での反応を促進できる。

本研究室では，上端部に四つのスルホメチル基を有するカリックス[4]レゾルシンアレーン

1 (FIGURE 1) をブレンステット酸逆相間移動触媒として用い，水中でのMannich型反応¹，アルコール脱水アミノ化反応²を報告してきた。

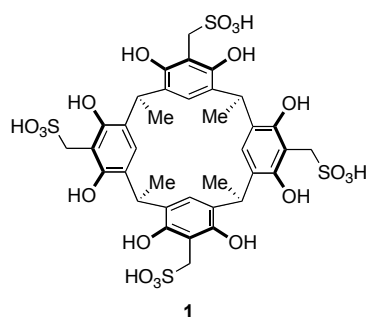


FIGURE 1. Water-Soluble Calix[4]resorcinarene Sulfonic Acid

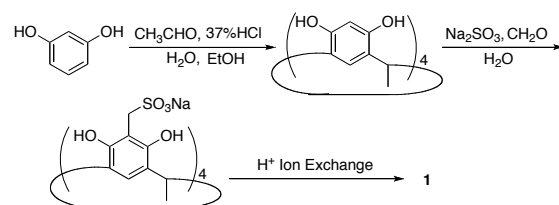
本研究ではグリーンケミストリーを指向した水中でのRitter反応の実現を目指し，テトラスルホン酸カリックス[4]レゾルシンアレーン1の触媒効果を検討した。

2. 実験

2.1. 触媒調製

触媒1は，既往³の合成法(SCHEME 1)で合成した。

SCHEME 1



2.2. Ritter 反応における触媒効果の検討

50 ml の丸底フラスコにカリックス[4]レゾルシンアレーン 0.1 mmol，水 3 ml，アルコール類 1 mmol，ニトリル類 1 mmol (CF₃SO₃H が助触媒の場合には 1.5 mmol)，助触媒を加えて，110℃で 24 時間反応した。反応終了後，クロロホルムで生成物を抽出し，カラムで単離精製した。

Aqueous Biphasic Ritter Reactions Using Water-Soluble Calix[4]resorcinarene

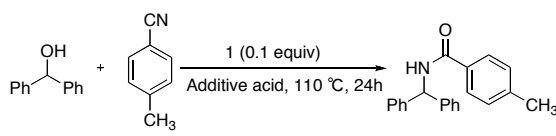
Sulfonic Acid with Hydrophobic Cavity

Jing XU, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

3. 結果および考察

水中で **1** を用いた時、ベンズヒドロールと *p*-トルニトリルを基質とするモデル Ritter 反応においては収率 13% で目的生成物が得られるにとどまった。収率が低い原因として触媒 **1** の酸性が十分ではなく、そのためカルボカチオンの生成が不十分であると考えられた。そこで、様々な有機酸または無機酸を助触媒として加えて、反応を行った (Table 1)。その結果、助触媒としてトリフルオロメタンスルホン酸を用いた場合、良好な収率で目的生成物が得られた (Table 1, Entry 1)。

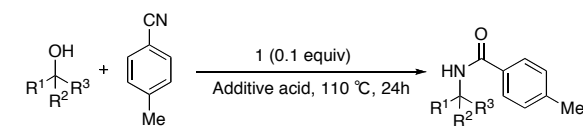
Table 1. Optimize the model reaction.^a

			
Entry	Additive acid	Equiv.	Yield(%)
1	CF ₃ SO ₃ H	1	75
2	CH ₃ SO ₃ H	1	49
3	HCl	1	46
4	H ₂ SO ₄	0.5	38

^a Reaction conditions: Cat. 1 (0.1 mmol), Alcohol (1.0 mmol), Nitrile (1.0 mmol), H₂O (3 ml), 110 °C, reflux, 24 h.

次に、この触媒の組み合わせを用いて、基質の検討を行った (Table 2 and 3)。

Table 2. Ritter reaction starts from various alcohol.^a

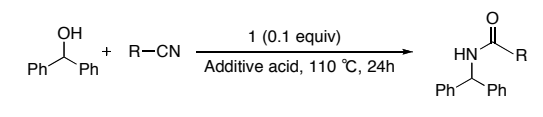
					
Entry	Alcohol			RC-SO ₃ H + CF ₃ SO ₃ H	
	R ¹	R ²	R ³	Yield(%)	Conv.(%)
1	Me	Me	Me	0	100
2	H	PhMe	H	0	81
3	H	Ph	Me	58	99

^a Reaction conditions: Alcohol (1.0 mmol), *p*-Tolunitrile (1.5 mmol), Cat. 1 (0.1 mmol), CF₃SO₃H (1.0 mmol), H₂O (3 ml), 110 °C, 24 h.

アルコールとして *tert*-ブチルアルコールおよびベンジルアルコールを用いた場合には目的生成物は得られなかった (Table 2, Entries 1, 2)。これはカルボカチオンの安定性だけでなく、カチオンとレゾルシンアレーンとの相互作用およびニトリルとの反応における立体効果についても考慮する必要がある

ことを示している。例えば、*tert*-ブチルアルコールは嵩高いため、カリックス[4]レゾルシンアレーンの疎水性空孔に包接されにくいことが低収率の原因と考えられる。

Table 3. Ritter reaction starts from various nitrile.^a

			
Entry	R	Yield(%)	Conv.(%)
1	2-Cl-C ₆ H ₄	0	70
2	3-Cl-C ₆ H ₄	93	99
3	4-Cl-C ₆ H ₄	9	66
4	3-F-C ₆ H ₄	13	63
5	3-Br-C ₆ H ₄	55	83
6	3-I-C ₆ H ₄	57	94
7	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	2	51
8	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	22	99
9	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	15	100
10	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	64	95
11	3-Pyridinyl	0	30

^a Reaction conditions: Benzhydrol (1.0 mmol), Nitrile (1.5 mmol), Cat. 1 (0.1 mmol), CF₃SO₃H (1.0 mmol), H₂O (3 ml), 110 °C, 24 h.

次にベンズヒドロールと種々のニトリルと同様の反応を行った (Table 3)。ベンズニトリルの 3 位に塩素が置換されると、2 と 4 位に比べて電子不足となり、反応しにくいと思われたが、実際には三つの基質 (Table 3, Entries 1-3) の中で一番高い収率が得られた。したがって、**1** を用いる Ritter 反応において反応物の電子効果だけではなく立体効果も収率に大きな影響を与えると考えられる。

今後、疎水性空孔を改良した新しいカリックス[4]レゾルシンアレーンを合成し、更に Ritter 反応に適用する予定である。

4. 参考文献

- Shimizu, S.; Shirakawa, S. *Synlett* **2008**, 1539–1542.
- Shimizu, S.; Shimada, N.; Sasaki, Y. *Green Chem.* **2006**, 8, 608–614.
- Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, H.; Knobler, C. B.; Maverick, E. F.; Ericson, J. L. Helgeson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2229–2237.