

# 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

## 2. 逆相間移動触媒としてアニオン型水溶性カリックスレゾルシンアレーンを用いた水溶液中での Mannich 型反応

清水 正一 (応用分子化学科)

### 1. 緒言

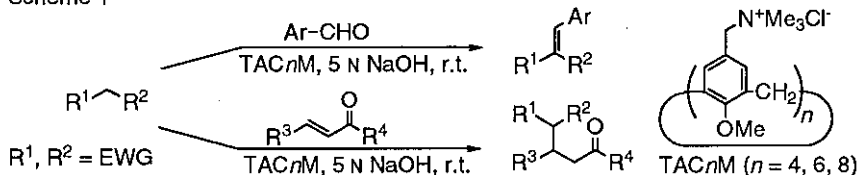
グリーンケミストリーに関する国際的なコンセンサスが形成されるにつれ、環境調和型反応プロセスの設計と開発が化学工業における重要な関心事となってきた<sup>1, 2</sup>。二相触媒 (Biphasic Catalysis) 反応は、生成物と触媒の分離を分液で行うことができるなど、有機合成反応のための方法論として多くの長所をもっている<sup>3</sup>。したがって、環境調和型反応プロセスの構築に大いに貢献できるものと期待されており、実際に工業化されている例も幾つか知られている。この反応では、反応物および生成物を含む液相と触媒を含む液相の二相からなり、反応後に分液で二相を分離することができる。すなわち、触媒は生成物を含む液相とは異なる液相に固定化されていることになり、触媒のリサイクルが可能である。フルオラス相<sup>4</sup>やイオン性液体<sup>5</sup>などを用いた二相触媒反応が報告されているが、水を用いた液/液二相反応系はその“グリーン性”やコストなどの点から最も注目されている<sup>6</sup>。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)<sup>6, 7</sup>または界面活性剤<sup>8-10</sup>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<sup>11</sup>。

このジレンマを克服するために、最近我々は水溶性カリックスアレーンを逆相間移動触媒とする新しい反応系を開発した<sup>12-17, 18</sup>。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<sup>19</sup>。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、アルドール型縮合反応やマイケル付加反応 (Scheme 1) 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 TAC<sub>*n*</sub>M (*n* = 4, 6, 8) を用いると、TAC<sub>*n*</sub>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<sup>19</sup>。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はなく、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/有機相二相系でのヒドロホルミル化反応で例示した

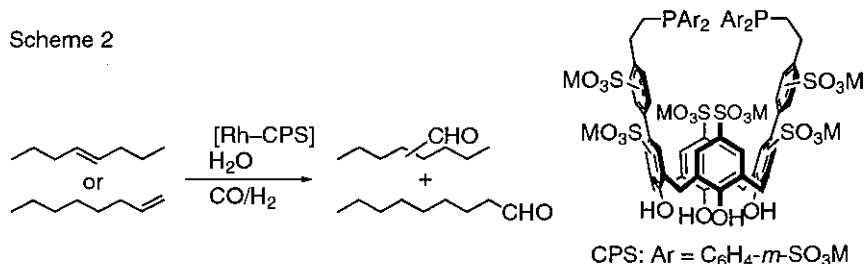
(Scheme 2)<sup>16, 17</sup>。

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、有用な炭素-炭素結合生成反応の一つとして最近特に注目されている Mannich 型反応<sup>7, 9, 20, 21</sup>にまで拡張し、共溶媒や界面活性剤の添加が不要で、また触媒をリサイクルして使用できる真に環境調和型反応の実現を目的とした。

Scheme 1



Scheme 2



### 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<sup>22</sup>

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<sup>23)</sup>の方法に従い酸型で合成し、そのまま用いた。ドデシルベンゼンスルホン酸 (DBSA)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、テトラフルオロホウ酸 (HBF<sub>4</sub>) は、市販品をそのまま使用した。

**1** • 6H<sub>2</sub>O: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 6.72 (4H, s), 5.00 (24H, s), 4.64 (4H, q, *J* = 6.8 Hz), 4.41 (8H, s), 1.54 (12H, d, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 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<sup>-1</sup>.

**2** • 4H<sub>2</sub>O: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8.66 (8H, s), 6.07 (16H, s), 5.05 (8H, br s). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 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<sup>-1</sup>.

**3** • 3H<sub>2</sub>O: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8.15 (12H, s), 5.56 (18H, s), 4.55 (12H, br s). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz) δ: 156.39, 138.95, 131.29, 129.98, 34.23. IR (KBr) ν: 3259, 2965, 1474, 1227, 1165, 1041, 621 cm<sup>-1</sup>.

## 2. 2. 装置

<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>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<sub>3</sub>、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<sub>2</sub>O 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、KBr 錠剤法で測定した。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濾過クロマトグラフィー (GPC) (JAIGEL-1H&2H カラム)、または分取用アルミナ薄層クロマトグラフィー (TLC) により行った。

## 2. 3. 反応操作

10 mL 丸底フラスコに触媒の水溶性カリックス[4]レゾルシナレーン **1** • 6H<sub>2</sub>O (0.10 mmol) を秤取り、水 2 mL を加え溶解した。これにアルデヒド (1.0 mmol)、アミン (1.0 mmol)、シリルエノラートまたはケトン (1.5, 3.0 mmol または 5.0 mmol) を順に加え、0~50°C、マグネチックスタラーを用いて 800 rpm で 2~48 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加え、酢酸エチル 10 mL で 4 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。

なお、リサイクル実験では、反応終了後に酢酸エチル 3 mL を加え、300 rpm で 5 分間攪拌し、その後 15 分間 (DBSA または SDS を用いた場合は、2 時間) 静置した。上層の有機相をシリンジで抜き取り、さらにもう一度酢酸エチルによる抽出操作を繰り返した。合わせた有機相を脱水乾燥し、生成物の単離収率を求めた。フラスコ内に残った水相をシリンジで別のフラスコに移し、新たに反応物を加えて反応を繰り返した。

### 3-(2-Methoxyphenyl)amino-1,3-diphenyl-1-propanone (Table 1, Table 2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.92-7.90 (2H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.45-7.42 (4H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 7.23-7.20 (1H, m), 6.77-6.68 (2H, m), 6.64-6.60 (2H, m), 6.46-6.43 (1H, m), 5.05 (1H, t, *J* = 6.5 Hz), 4.97 (1H, br), 3.83 (3H, s), 3.51 (2H, d, *J* = 6.5 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 197.90, 146.98, 143.14, 136.82, 133.27, 128.75, 128.63, 127.27, 126.42, 121.10, 116.86, 111.29, 109.43, 55.50, 54.34, 46.70. IR (KBr) ν: 3414, 1674, 1272, 1233, 1026, 737. LRMS (EI) *m/z* 331 (M<sup>+</sup> 86), 212 (100), 105 (83), 77 (63).

### 3-Cyclohexyl-3-(2-methoxymethyl)amino-1-phenyl-1-propanone (Table 3; Entry 1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.92-7.91 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.55-7.41 (3H, m), 6.83-6.58 (4H, m), 4.36 (1H, br), 4.00-3.98 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.23 (1H, dd, *J* = 16.6, 6.1 Hz), 3.10 (1H, dd, *J* = 16.6, 5.4 Hz), 1.94-1.91 (1H, m), 1.78-1.67 (5H, m), 1.27-1.06 (5H, m). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 199.40, 146.76, 137.50, 137.22, 132.97, 128.54, 128.07, 122.35, 115.90, 110.15, 109.58, 55.46, 54.07, 41.19, 40.90, 29.82, 29.10, 26.49, 26.37, 26.34. IR (KBr) ν: 3436, 1676, 1451, 1223, 1027, 742. LRMS (EI) *m/z* 337 (M<sup>+</sup>). HRMS (EI) *m/z*

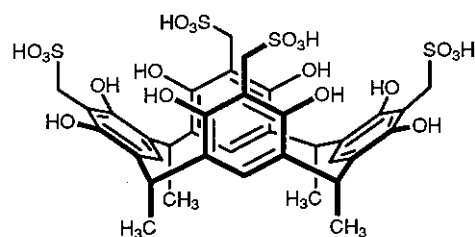


Figure 1. 2,8,14,20-Tetramethyl-5,11,17,23-tetrakis(sulfomethyl)calix[4]resorcinarene (**1**)

calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 337.2042, found 337.2056.

**3-(2-Methoxyphenyl)amino-5-methyl-1-phenyl-1-hexanone** (Table 3; Entry 7)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.92-7.89 (2H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.44-7.40 (2H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 6.76-6.74 (1H, m), 6.68-6.61 (2H, m), 4.22 (1H, br), 4.19-4.12 (1H, m), 3.24 (1H, dd, *J* = 16.6, 3.9 Hz), 3.08 (1H, dd, *J* = 16.6, 7.7 Hz), 1.88-1.77 (1H, m), 1.57-1.44 (2H, m), 0.94-0.91 (6H, m). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 199.51, 146.87, 137.31, 137.03, 133.03, 128.54, 128.02, 121.40, 116.16, 109.98, 109.61, 55.39, 47.41, 45.08, 43.65, 25.01, 23.34, 22.00. IR (KBr) v: 3430, 2961, 1676, 1222, 1029, 739. LRMS (EI) *m/z* 311 (M<sup>+</sup>). HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 311.1855, found 311.1891.

**Methyl [3-(2-Methoxyphenyl)amino-2,2-dimethyl-3-phenyl]propanoate** (Table 3; Entry 12)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.29-7.18 (5H, m), 6.73-6.53 (3H, m), 6.33-6.31 (1H, m), 5.32 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.66 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.20 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 176.94, 146.88, 139.36, 136.94, 128.73, 127.92, 127.35, 121.05, 116.28, 110.86, 109.37, 64.01, 55.62, 52.02, 47.19, 24.14, 20.62. IR (KBr) v: 3425, 1730, 1341, 1253, 1026, 743. LRMS (EI) *m/z* 313 (M<sup>+</sup>). HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 313.1678, found 313.1681.

**2-[1-(*N*-Phenylamino)-1-phenyl]methylcyclohexanone** (Table 4; Entries 1-4)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, A/B=75/25) δ: 7.36-7.32 (2H, m), 7.29-7.25 (2H, m), 7.19-7.16 (1H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 6.64-6.58 (1H, m), 6.55-6.51 (1H, m), 4.79 (B, 0.25H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.68 (1H, br), 4.61 (A, 0.75H, d, *J* = 7.1 Hz), 2.78-2.70 (1H, m), 2.43-2.37 (1H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 2.01-1.54 (6H, m). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, A/B=75/25) δ: 212.81, 211.28, 147.46, 147.20, 141.67, 141.53, 129.01, 128.96, 128.42, 128.32, 127.46, 127.21, 127.11, 126.94, 117.59, 117.42, 114.00, 113.54, 57.87, 57.42, 57.14, 56.56, 52.35, 51.71, 31.24, 28.58, 27.85, 26.96, 24.78, 23.58. IR (KBr) v: 3385, 1696, 1453, 754. LRMS (EI) *m/z* 279 (M<sup>+</sup>). HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO (M<sup>+</sup>) 279.1623, found 279.1616.

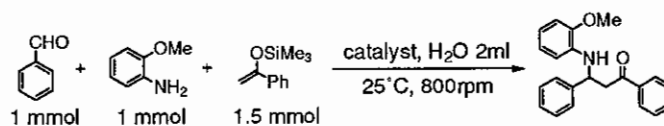
**2-[1-(*N*-phenylamino)-1-phenyl]methyl-4-oxa-cyclohexanone** (Table 4; Entry 8)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, A/B=71/29) δ: 7.40-7.23 (5H, m), 7.09-7.03 (2H, m), 6.66-6.52 (3H, m), 4.90 (B, 0.29H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.83 (A, 0.79H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.51 (1H, br), 4.20-3.65 (4H, m), 2.87-2.37 (3H, m). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, A/B=71/29) δ: 208.14, 207.08, 146.68, 146.39, 140.54, 140.32, 129.14, 129.07, 128.77, 128.73, 127.70, 127.46, 127.27, 127.02, 117.93, 117.90, 113.75, 113.69, 69.65, 68.61, 68.53, 67.86, 59.19, 57.43, 56.61, 56.28, 42.24, 41.33. IR (KBr) v: 3344, 1712, 1087, 756. LRMS (EI) *m/z* 281 (M<sup>+</sup> 40), 182 (100), 104 (33), 77 (46).

**1-Phenylamino-1-phenyl-3-pentanone (major); 3-Methyl-4-phenylamino-4-phenyl-2-butanone (minor)** (Table 4; Entry 12)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, major/minor=56/44, A/B=58/42) δ: 7.36-7.21 (5H, m), 7.11-7.04 (2H, m), 6.67-6.60 (1H, m), 6.55-6.48 (2H, m), 4.83 (0.56H, t, *J* = 6.4 Hz, for major), 4.74 (0.18H, d, *J* = 5.4 Hz, for B), 4.59 (1H, br), 4.48 (0.26H, d, *J* = 7.1 Hz, for A), 3.05-2.94 (0.44H, m, for minor), 2.90 (1.12H, d, *J* = 6.4 Hz, for major), 2.42-2.26 (1.12H, m, for major), 2.13 (0.53H, s, for B), 2.09 (0.73H, s, for A), 1.13 (0.77H, d, *J* = 7.0 Hz, for A), 1.08 (0.55H, d, *J* = 7.1 Hz, for B), 0.97 (1.32H, t, *J* = 7.2 Hz, for major). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, major/minor=56/44, A/B=58/42) δ: 212.52, 210.62, 209.91, 146.86, 146.82, 146.78, 142.59, 141.32, 140.95, 129.11, 128.77, 128.68, 128.64, 127.43, 127.32, 126.81, 126.72, 126.24, 117.75, 117.69, 117.46, 113.72, 113.57, 113.41, 60.47, 58.80, 54.52, 53.47, 53.03, 49.94, 36.90, 29.38, 29.32, 15.18, 10.98. IR (KBr) v: 3389, 1706, 749, 697. LRMS (EI) *m/z* 253 (M<sup>+</sup>). HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO (M<sup>+</sup>) 253.1467, found 253.1477.

Table 1. Mannich-type reactions in the presence of various catalyst in water



Entry	Catalyst (mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	none	8	5
2	<i>p</i> -TsOH (10)	8	9
3	DBSA (10)	2	88
4	SDS (10) + HBF <sub>4</sub> (10)	2	87
5 <sup>a</sup>	<b>1</b> (10)	8	81
6	<b>1</b> (1)	8	33
7	<b>1</b> (5)	8	65
8	<b>2</b> (10)	8	48
9	<b>3</b> (10)	8	44

a) H<sub>2</sub>O 1ml.

### 3. 結果および考察

水を反応溶媒としたベンズアルデヒド、*o*-アニ

シジン, 1-フェニル-1-(トリメチルシリルオキシ)エチレンの Mannich 型反応を種々の触媒を用いて行い, その活性を比較した (Table 1). 触媒を用いない場合および *p*-トルエンスルホン酸 (*p*-TsOH) を用いた場合には, 目的生成物の Mannich 塩基は極めて低い収率でしか得られなかった (Entry 1, 2). Kobayashi ら<sup>[9a, 9c]</sup>が用いた DBSA, Akiyama ら<sup>[9a, 9d]</sup>による SDS と HBF<sub>4</sub> を組み合わせた触媒を用いた場合には, 高収率で生成物が得られた (Entry 3, 4). また, 水溶性カリックス[4]レポルシニアレーン **1** を用いたところ, 反応時間が延びるものの DBSA や SDS + HBF<sub>4</sub> 触媒と同程度の収率で生成物が得られた (Entry 5). アニオン型水溶性カリックスアレーンとして最も良く知られている *p*-スルホカリックスアレーン **2** および **3** は, **1** と比較してかなり活性が低かった (Entry 8, 9). これは反応中間体であるイミニウムイオンに対する **2** および **3** の包接能が **1** と比較して低いためと考えられる.

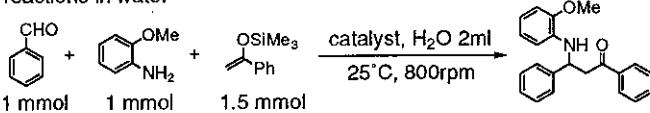
次に, リサイクル実験により触媒の回収・再利用が可能かどうかを検討した (Table 2). 界面活性剤型触媒を用いた場合, 触媒の回収・再利用を重ねるごとに目的生成物の収率は低下した (Entry 1-7). 対照的に **1** では, 回収・再利用を繰り返しても触媒活性の低下は全く見られず, 触媒をリサイクルして使用することが可能で極めて実用的な反応であることが分かった (Entry 8-12).

各種アルデヒドを用いて, シリルエノラートを求核試薬とする水中での Mannich 型反応を行った (Table 3). 何れの反応においても, ほぼ満足できる収率で目的生成物の Mannich 塩基が得られた. 特に, DBSA を触媒とした反応<sup>[9a]</sup>では目的生成物が得られない環式脂肪族アルデヒドのシクロヘキサンカルバルデヒドを用いた場合においても, 高収率で生成物が得られた (Entry 1). ベンズアルデヒドの置換基効果を検討したところ, *p*-トリフルオロメチルベンズアルデヒド  $\geq$  *p*-プロモ

ベンズアルデヒド = *o*-アニスアルデヒド > *p*-アニスアルデヒド  $\gg$  *o*-プロモベンズアルデヒドの順で反応性は低下した (Entry 2-6). この結果は, 通常の電子的効果や立体障害だけでは説明できないことから, 包接プロセスが収率に大きな影響を与えているためと考えられる. 脂肪族アルデヒドを用いた場合においても自己縮合が抑えられ, 比較的良好な収率で Mannich 塩基が得られた (Entry 7, 8). シリルエノールエーテルより不安定で加水分解を受けやすいシリルエノールエステルを求核試薬とした場合には, その求核試薬を 3.0 当量使用することでほぼ満足できる収率が得られた (Entry 12-14).

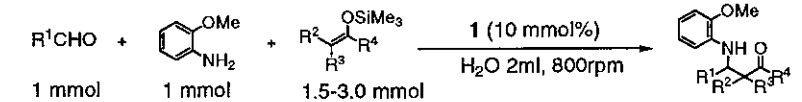
求核試薬としてケトンを用いた水中での三成分 Mannich 反応も検討した

Table 2. Recovery and Reuse of various catalyst in Mannich-type reactions in water



Entry	Catalyst (mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	DBSA (10) (1st use)	2	78
2	DBSA (10) (2nd use)	2	27
3	DBSA (10) (3rd use)	2	5
4	SDS (10) + HBF <sub>4</sub> (10) (1st use)	2	73
5	SDS (10) + HBF <sub>4</sub> (10) (2nd use)	2	70
6	SDS (10) + HBF <sub>4</sub> (10) (3rd use)	2	35
7	SDS (10) + HBF <sub>4</sub> (10) (4th use)	2	11
8	<b>1</b> (10) (1st use)	8	81
9	<b>1</b> (10) (2nd use)	8	83
10	<b>1</b> (10) (3rd use)	8	82
11	<b>1</b> (10) (4th use)	8	83
12	<b>1</b> (10) (5th use)	8	81

Table 3. Mannich-type reactions catalyzed by **1** in water using silyl enolates as nucleophilic substrates



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1 <sup>a</sup>	<i>o</i> -Hex	H	H	Ph	25	8	82
2 <sup>a</sup>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Ph	25	8	73
3 <sup>a</sup>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Ph	25	8	72
4 <sup>a</sup>	<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Ph	25	8	38
5 <sup>a</sup>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Ph	25	8	60
6 <sup>a</sup>	<i>o</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Ph	25	8	72
7 <sup>a,c</sup>	Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H	Ph	0	8	64
8 <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	Ph	0	16	64
9 <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	H	Ph	0	8	80
10 <sup>b</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Me	0	8	77
11 <sup>b</sup>	<i>o</i> -Hex	H	H	Me	0	8	79
12 <sup>b</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	OMe	0	8	80
13 <sup>b</sup>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	OMe	0	8	78
14 <sup>b</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	Me	Me	OMe	25	8	74

a) Silyl enolate 1.5eq. b) Silyl enolate 3.0eq. c) The aldehyde was slowly added to the reaction mixture during 6h, and then whole was stirred for 2h.

(Table 4). シクロヘキサノンを用いた場合には、ほぼ定量的に反応が進行した (Entry 1). また、反応時間を 2 時間と短くしても、77%の収率で目的生成物を得ることができた (Entry 2). 触媒を 1 mol% とした場合でも、Entry 1 と変わらない高収率が得られた (Entry 3). これらのことから、基質の反応性が高い場合には触媒濃度が低くても十分に反応が進行することが明らかとなった. シクロペンタノンを用いた場合では、通常起こりうるポリアミノアルキル化が抑制され、48%の収率で目的生成物を得ることができた (Entry 4). さらに、テトラヒドロ4H-ピラン4オンを用いた場合でも良好な収率で生成物を得ることができた (Entry 8–11). また、メチルエチルケトンを用いた場合には、反応温度を 25°C から 50°C にすることで反応時間を短縮することができた (Entry 12, 13). これは水溶性カリックス[4]レゾルシンアレーン **1** が熱に対して安定で、反応条件の最適化において選択肢が拡がり、さらに多くの基質および反応へ応用できる可能性があることを示している.

#### 4. 結論

アニオン型水溶性カリックスレゾルシンアレーン **1** は、その逆相間移動触媒作用により水中での Mannich 型反応を促進することが明らかとなり、水相/有機相二相系反応の適用範囲が大きく拡がった. 触媒はリサイクルして使用しても全く活性の低下が認められず、グリーンケミストリーの観点から理想的な反応系であることが分かった. この水溶性カリックスアレーン類を用いた水相/有機相二相系反応は、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.

Table4. Mannich -type reactions catalyzed by **1** in water using ketones as nucleophilic substrates

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<b>1</b> (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		10	25	8	96 <sup>a</sup>
2	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		10	25	2	77
3	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	25	8	95
4	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		10	25	8	48 <sup>b</sup>
5	OMe	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		10	25	8	92 <sup>c</sup>
6	H	OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		10	25	8	92 <sup>d</sup>
7	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		10	25	8	96 <sup>e</sup>
8	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		10	25	8	85 <sup>f</sup>
9	OMe	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		10	25	8	75 <sup>g</sup>
10	H	OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		10	25	8	81 <sup>h</sup>
11	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		10	25	8	82 <sup>i</sup>
12	H	H	H	Et	10	25	48	74 <sup>j</sup>
13	H	H	H	Et	10	50	16	76 <sup>k</sup>

a) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 75/25. b) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 75/25.

c) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 78/22. d) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 60/40.

e) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 68/32. f) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 71/29.

g) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 83/17. h) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 57/43.

i) Diastereoisomer ratio: **A/B** = 64/36. j) Regioisomer ratio: major (R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup>

= Et)/ minor (R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Me) = 56/44; Diastereoisomer ratio for **A/B** = 58/42.

k) Regioisomer ratio: major (R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Et)/ minor (R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Me) = 53/47; Diastereoisomer ratio for **A/B** = 61/39.

#### 5. 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] For reviews, see: [3a] E. de Wolf, G. van Koten, B.-J. Deelman, *Chem. Soc. Rev.* 1999, 28, 37–41. [3b] B. Betzemeier, P. Knochel, in *Modern Solvents in Organic Synthesis*, ed. P. Knochel, Springer, Berlin, 1999, pp. 61–78. [3c] J. J. Maul, P. J. Ostrowski, G. A. Ublacker, B. Linclau, D. P. Curran, ref. [3b] pp. 79–105. [3d] L. P. Barthel-Rosa, J. A. Gladysz, *Coord. Chem. Rev.* 1999, 190–192, 587–605. [3e] I. T. Horváth, in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, eds. B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, pp. 548–554.
- [4] For reviews, see: [4a] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3926–3945; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3772–3789. [4b] T. Welton, *Chem. Rev.*, 1999, 99, 2071–2083. [4c] H. Olivier, ref. [3c], pp. 555–563.
- [5] [5a] B. Cornils, ref. [3b], pp. 133–152. [5b] B. Cornils, E. Wiebus, ref. [3c], pp. 259–268.
- [6] [6a] K. Miura, T. Nakagawa, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 536–537. [6b] V. K. Aggarwal, D. K. Dean, A. Mereu, R.

- Williams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510–514. <sup>[6c]</sup> J. H. Cha, A. N. Pae, K. I. I. Choi, Y. S. Cho, H. Y. Koh, E. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2079–2081. <sup>[6d]</sup> D. B. G. Williams, H. Lombard, C. W. Holzapfel, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2077–2081. <sup>[6e]</sup> K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5593–5598. <sup>[6f]</sup> P. Purwanto, H. Delmas, *Catal. Today* **1995**, *24*, 135–140. <sup>[6g]</sup> S. Kobayashi, I. Hachiya, Y. Yamanoi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2342–2344. <sup>[6h]</sup> F. Monteil, R. Quéau, P. Kalck, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *480*, 177–184.
- <sup>[7]</sup> <sup>[7a]</sup> B. C. Ranu, S. Samanta, S. K. Guchhait, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 983–988. <sup>[7b]</sup> T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Synlett* **1999**, 1045–1048. <sup>[7c]</sup> T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Chem. Lett.* **1999**, 947–948. <sup>[7d]</sup> S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1379.
- <sup>[8]</sup> <sup>[8a]</sup> M. Lautens, M. Yoshida, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 123–125. <sup>[8b]</sup> S. Kobayashi, S. Iimura, K. Manabe, *Chem. Lett.* **2002**, 10–11. <sup>[8c]</sup> H. Y. Rhyoo, H.-J. Park, W. H. Suh, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 269–272. <sup>[8d]</sup> P. Alvarez, M. Bassetti, J. Gimeno, G. Mancini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467–8470. <sup>[8e]</sup> K. Manabe, X.-M. Sun, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10101–10102. <sup>[8f]</sup> Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2897–2900; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2816–2818. <sup>[8g]</sup> K. Manabe, N. Aoyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 174–176. <sup>[8h]</sup> M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martín-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358–5359. <sup>[8i]</sup> H.-Y. Tian, Y.-J. Chen, D. Wang, Y.-P. Bu, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1803–1805. <sup>[8j]</sup> H.-Y. Tian, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-C. Zeng, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2529–2532. <sup>[8k]</sup> Y. Mori, K. Kakumoto, K. Manabe, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3107–3111. <sup>[8l]</sup> K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202–7207. <sup>[8m]</sup> K. Yonehara, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9381–9385. <sup>[8n]</sup> T. Kida, K. Isogawa, W. Zhang, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4339–4342. <sup>[8o]</sup> S. Kobayashi, T. Wakabayashi, H. Oyamada, *Chem. Lett.* **1997**, 831–832. <sup>[8p]</sup> S. Kobayashi, T. Wakabayashi, S. Nagayama, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4559–4562.
- <sup>[9]</sup> <sup>[9a]</sup> T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4025–4028. <sup>[9b]</sup> K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537–2544. <sup>[9c]</sup> K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965–1967. <sup>[9d]</sup> T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Synlett* **1999**, 1426–1428. <sup>[9e]</sup> K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Synlett* **1999**, 1401–1402. <sup>[9f]</sup> S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Synlett* **1999**, 545–546.
- <sup>[10]</sup> <sup>[10a]</sup> Y. Kita, H. Nambu, N. G. Ramesh, G. Anilkumar, M. Matsugi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1157–1160. <sup>[10b]</sup> J. J. V. Eynde, I. Mailloux, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1–7. <sup>[10c]</sup> B. Boyer, A. Hambarzumian, J.-P. Roque, N. Beylerian, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 303–307. <sup>[10d]</sup> T. Battal, C. Siswanto, J. F. Rathman, *Langmuir* **1997**, *13*, 6053–6057. <sup>[10e]</sup> C. Siswanto, T. Battal, O. E. Schuss, J. F. Rathman, *Langmuir* **1997**, *13*, 6047–6052. <sup>[10f]</sup> R. Ballini, G. Bosica, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8027–8030. <sup>[10g]</sup> F. Fringuelli, G. Pani, O. Piermatti, F. Pizzo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499–11508. <sup>[10h]</sup> K. R. Nivalkar, C. D. Mudaliar, S. H. Mashraqui, *J. Chem. Research (S)* **1992**, 98–99. <sup>[10i]</sup> M. Bassetti, G. Cerichelli, B. Floris, *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 527–532.
- <sup>[11]</sup> Nagayama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 567–569; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 578–581.
- <sup>[12]</sup> S. Shimizu, K. Kito, Y. Sasaki, C. Hirai, *Chem. Commun.* **1997**, 1629–1630.
- <sup>[13]</sup> S. Shimizu, T. Suzuki, Y. Sasaki, C. Hirai, *Synlett* **2000**, 1664–1666.
- <sup>[14]</sup> S. Shimizu, T. Suzuki, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, in press.
- <sup>[15]</sup> S. Shimizu, S. Shirakawa, T. Suzuki, Y. Sasaki, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6169–6173.
- <sup>[16]</sup> S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1313–1315; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1256–1259.
- <sup>[17]</sup> S. Shirakawa, S. Shimizu, Y. Sasaki, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 777–779.
- <sup>[18]</sup> Recently, a reaction system which was essentially the same was independently reported by Schatz's group; M. Baur, M. Frank, J. Schatz, F. Schildbach, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6985–6991.
- <sup>[19]</sup> For reviews, see: <sup>[19a]</sup> C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives*, Chapman, London, **1994**, pp. 179–183. <sup>[19b]</sup> Y. Goldberg, *Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications*, Gordon, Berkshire, **1992**, pp. 359–366.
- <sup>[20]</sup> For reviews, see: <sup>[20a]</sup> M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122. <sup>[20b]</sup> M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791–1837.
- <sup>[21]</sup> <sup>[21a]</sup> B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833. <sup>[21b]</sup> K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083–3085. <sup>[21c]</sup> W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201. <sup>[21d]</sup> S. Kobayashi, H. Ishitani, Y. Yamashita, M. Ueno, H. Shimizu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 861–866. <sup>[21e]</sup> M. Shimizu, S. Itohara, E. Hase, *Chem. Commun.* **2001**, 2318–2319. <sup>[21f]</sup> B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337. <sup>[21g]</sup> J. Takaya, H. Kagoshima, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1577–1579. <sup>[21h]</sup> K. Ishimaru, T. Kojima, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8395–8398. <sup>[21i]</sup> B. Dudot, A. Chiaroni, J. Royer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6355–6359. <sup>[21j]</sup> H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180–8186. <sup>[21k]</sup> H. Ishitani, T. Kitazawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2161–2164. <sup>[21l]</sup> S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett* **1998**, 1019–1021. <sup>[21m]</sup> S. Kobayashi, Y. Hasegawa, H. Ishitani, *Chem. Lett.* **1998**, 1131–1132.
- <sup>[22]</sup> <sup>[22a]</sup> 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. <sup>[22b]</sup> E. Kh. Kazakova, N. A. Makarova, A. U. Ziganshina, L. A. Muslinkina, A. A. Muslinkin, W. D. Habicher, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10111–10115.
- <sup>[23]</sup> J.-P. Scharff, M. Mahjoubi, R. Perrin, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 883–887.