

## 溶媒を用いないルイス酸触媒反応(1)

松川 覚\*

(2005 年 10 月 5 日受理)

## "Solvent-Free" Lewis Acid Catalyzed Carbon-Carbon Bond Forming Reaction (1)

Satoru MATSUKAWA\*

(Received October 5, 2005)

### Abstract

"Solvent-Free" Lewis Acid Catalyzed Carbon-Carbon Bond Forming Reactions were examined using rare earth (III) triflate as a catalyst. Mukaiyama aldol reactions proceeded quite smoothly in the presence of small amount (0.1 - 1 mol%) of Yb(OTf)<sub>3</sub> or Sc(OTf)<sub>3</sub> to afford the corresponding aldol products in excellent yield. In addition, the reactions of ketene silyl acetal derived from ethyl acetate with aldehydes were promoted by a very small amount (0.01 mol%) of Sc(OTf)<sub>3</sub>. Their reactivity under solvent-free conditions were found to be much higher than that in solution state.

### 1. はじめに

現在、有機合成化学によって様々な有用な物質の合成が行われ、それらが人類の発展に寄与するところは大きい。しかしながら、現在の有機合成プロセスの多くは大量エネルギー消費型であり、限られた資源のもとで合成を行わなくてはならない現状と考え併せると必ずしも良いものとは言えない。一方近年、こうした有機合成プロセスに限らず、環境にやさしい手法の開発が社会的な要求となっている<sup>1)</sup>。従って、我々有機化学者の今後の重要な課題として「省エネルギー」でかつ「環境調和」な合成法の開発があげられる。そうした手法はいくつか考えられるが、その一つとして溶媒を用いない有機合成法の開発が考えられる。通常有機合成反応には有機溶媒を用いるが有機溶媒はその程度は様々ではあるが有毒なものが多い。そうした観点から有機溶媒以外のものを代替溶媒として用いる試みがなされてきた。実際、水を溶媒として用いる反応をはじめ、超臨界流体<sup>2)</sup>やイオン性液体<sup>3)</sup>を溶媒として用いる反応などが報告されている。今回筆者は、代替ではなく、溶媒をいっそのこと用いない「無溶媒反応」の検討をおこなうことにした。

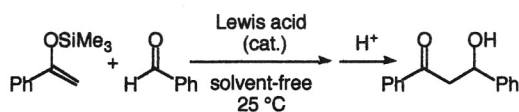
---

\*茨城大学教育学部化学研究室 (〒310-8512 水戸市文京 2-1-1: Laboratory of Chemistry, College of Education, Ibaraki University, Mito, 310-8512, Japan).

溶媒を用いない反応は上で述べたように環境に優しいという利点以外にも効率の良く反応を進行させることも可能である。溶媒を用いない反応場においては、基質分子の衝突が溶媒中での反応よりも頻繁に起こることが想像でき、その結果、反応が有機溶媒中よりも速いことが期待される。さらに、触媒反応においては触媒効率の改善も可能になり、より少ない触媒量で反応をスムーズにおこなわせることが出来ると考えられる。もしそれが実現できれば「省エネルギー」型の合成手法ともいえる。このように、「無溶媒」の反応は、そこで、まず有機合成反応の中核をなすルイス酸を用いる炭素-炭素結合生成に焦点を合わせ<sup>4),5)</sup>、無溶媒反応の可能性について検討をおこなうことにした。

### 反応の検討

まず、代表的な炭素-炭素結合生成反応の一つである向山アルドール反応<sup>6),7),8)</sup>について検討をおこなった。アセトフェノン由来のシリルエノールエーテルとベンズアルデヒドとの反応をモデルとして、種々のルイス酸を用いて反応を検討した。反応はナス型フラスコにルイス酸を加え、そこにアルデヒドとシリルエノールエーテルを順に加えた。TLCにて反応を確認したのち水を加えて反応を停止した。ジエチルエーテルで有機物を抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。それをろ過し、有機溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。それをフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製して生成物を得た。反応の結果を図1に示す。種々のルイス酸を検討した結果、希土類塩<sup>9),10)</sup>であるイッテルビウムトリフラートをを用いると良好な収率で生成物が得られることを見いだした。触媒の量を10 mol%から1 mol%と少なくしても反応は良好に進行することが明らかになった。このように、イッテルビウムトリフラートを触媒として用いると無溶媒条件下でアルドール反応が速やかに進行することが明らかとなった。そこで次に通常の有機溶媒を用いた場合との反応性の違いについて検討をおこなった。



run	Lewis acid	(mol%)	reaction time	yield(%)
1 <sup>a</sup>	TiCl <sub>4</sub>	(20 mol%)	30 min	trace
2 <sup>a</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	(20 mol%)	30 min	trace
3	Cl <sub>2</sub> Ti(OiPr) <sub>2</sub>	(20 mol%)	4 h	trace
4	FeCl <sub>3</sub>	(20 mol%)	4 h	20
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	(10 mol%)	10 min	90
6	Yb(OTf) <sub>3</sub>	(1 mol%)	30 min	81

<sup>a</sup> The reaction was carried out at -78 °C ~ 0 °C.

図1. ルイス酸触媒の検討

触媒量を 10 mol% に固定し、種々の溶媒を用いて反応の検討をおこなった (図 2)。その結果、無溶媒では 10 分で反応がほぼ完了するのに対し、塩化メチレンでは 8 時間かかり、良く用いられている THF-水系の溶媒では 15 時間でも反応は半分程度しか進行しないことが明らかとなった。このことから溶媒を用いないと溶媒を用いる場合に比べ非常に反応速度が速いことが明らかとなった。さらに、その相対速度は少なくとも 50 倍はあることが見いだされた。

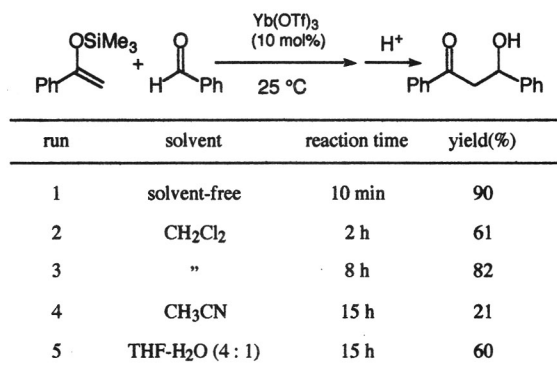
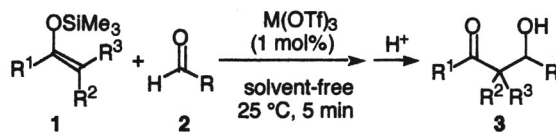


図 2. 無溶媒反応の溶媒条件下との比較

次に、この反応の一般性を調べるために、シリルエノールエーテルおよびアルデヒドを種々変えて反応をおこなった。触媒としてイッテルビウムトリフラートに加えてスカンジウムトリフラートも用いた。反応は触媒 1 mol%、室温でおこなった。その結果、種々のシリルエノールエーテル、アルデヒドにおいて本反応は適用可能であることが明らかになった。アセトフェノン由来のシリルエノールエーテルを用いてイッテルビウムトリフラートとスカンジウムトリフラートの比較をおこなったところ、スカンジウムトリフラートの方がより反応性が高いことが明らかになった。(図 3、(Entries 2 vs. 3) また、エステル由来のケテンシリルアセタールを用いた場合、スカンジウムトリフラートの触媒量は 0.1 mol% まで減らすことが出来ることも明らかになった。(Entries 4, 5, 10, 14, 15) 対アニオンをトリフラートからメシラートに変えたところ反応性は低下した。(Entries 6 vs 7) 脂肪族のアルデヒドを用いた場合にはスカンジウムトリフラートを用いるとアルデヒドが重合を起こしてしまい反応が進行しなかった。これはスカンジウムトリフラートのルイス酸性が高いと考えられる。その場合はイッテルビウムトリフラートを用いることで良好な収率で生成物を得ることが出来る。(Entries 12, 13)

ジアステレオ選択性についても検討をおこなった。その結果、中程度ながらアンチ選択性が観られることが明らかになった。その選択性はイッテルビウムトリフラート、スカンジウムトリフラートいずれの場合も差はなかった。

このように、イッテルビウムトリフラート、スカンジウムトリフラートをルイス酸触媒として無溶媒条件下向山アルドール反応をおこなうと、反応が速やかに進行し、溶媒下の反応よりもその反応性が高まることが明らかになった。それでは触媒の量はどこまで少なくすることが可能であるか



run	metal	silyl enol ether	aldehydes	yield(%) ( <i>syn</i> / <i>anti</i> )
1 <sup>a</sup>	Yb		PhCHO	81
2 <sup>a</sup>			<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	60
3 <sup>a</sup>	Sc			93
4 <sup>a,b</sup>			PhCHO	97
5 <sup>a,b</sup>				95
6			PhCHO	89
7 <sup>c</sup>				42
8			<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	91
9			2-furaldehyde	95
10 <sup>a,b</sup>				81
11				80
12 <sup>d</sup>	Yb		C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> CHO	71
13 <sup>d</sup>			<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	76
14 <sup>a,d</sup>	Sc		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	95
15 <sup>a,d</sup>			<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	81
16	Yb		PhCHO	85 (44 / 56)
17	Sc			91 (44 / 56)
18	Yb			87 (36 / 64)
19				93 (39 / 61)

<sup>a</sup> Reaction time: 30 min. <sup>b</sup> The reaction was carried out with 0.1 mol% of the catalyst. <sup>c</sup> The reaction was carried out with 10 mol% of Sc(OMs)<sub>3</sub>. <sup>d</sup> M(OTf)<sub>3</sub> added to a mixture of **1** and **2**.

図3. 種々のケテンシリルアセタールおよびアルデヒドを用いた検討

検討をおこなった。その結果、酢酸エチル由来のケテンシリルアセタールを用い、スカンジウムトリフラートを触媒とすると、触媒量は0.01 mol%まで少なくすることが可能であった。これは1分子の触媒が約100万回反応に関与していることを示している。こうした高効率な反応は無溶媒条件下の反応の特長であると言えよう。

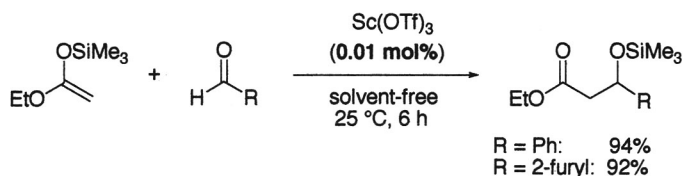


図4. 極少触媒量での反応

### まとめ

以上のように筆者は「省エネルギー」でかつ「環境調和」な合成法の開発を目的として無溶媒条件下のルイス酸触媒反応に着目し、向山アルドール反応について無溶媒反応の検討をおこなった。その結果、希土類塩であるイッテルビウムトリフラート、スカンジウムトリフラートをルイス酸触媒として用いると反応が速やかに進行し、様々なシリルエノールエーテル、アルデヒドにおいて本反応は適用可能であることが明らかになった。この反応は高効率であり触媒の量が最小で0.01 mol%という量でも反応をおこなえることが明らかになった。今後この無溶媒ルイス酸触媒反応は他の様々な反応に適応可能であると考えている。

### 引用文献

- 1 J. Amato, *Science* **1993**, *259*, 1538-1540.
- 2 P. G. Jessop, T. Ikariya, and R. Noyori *Science*, **1995**, *269*, 1065-1069
- 3 (a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (b) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
- 4 Reviews on Lewis acid promoted carbon-carbon bond forming reactions: (a) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (b) W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis; Vol. 5* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 283-324. (c) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200-206. (d) B. B. Snider, *ibid* **1980**, *13*, 426-432. (e) L. A. Paquette, in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3B (Ed.: J. D. Morrison) Academic, New York, **1984**. (f) H. M. R. Hoffman, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597-618; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556-577.
- 5 Reviews: (a) S. Shambayati, S. L. Schreiber, in *Comprehensive Organic Synthesis; Vol. 1* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 283-324. (b) Yamaguchi, M. in *Comprehensive Organic Synthesis; Vol. 1* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 325-354.
- 6 Reviews on aldol reactions: (a) C. H. Heathcock, in *Comprehensive Organic Synthesis; Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 181-238. (b) B. M. Kim, S. F. Williams, Masamune, S. in *Comprehensive Organic Synthesis; Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp.

- 325-354. (c) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684. (d) S. Masamune, W. Choy, J. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-30; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30. (e) C. H. Heathcock, in *Asymmetric Synthesis; Vol. 3* (Ed: J. D. Morrison) Academic, New York, **1984**, 111-212. (f) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1-115.
- 7 (a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203-331. (b) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- 8 Catalytic asymmetric Mukaiyama aldol reactions: (a) S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247-4252. (b) E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365-9366. (c) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *ibid.* **1991**, *113*, 1041-1043. (d) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907-6908. (e) S. Kiyooka, Y. Kaneko, K., Kume, *ibid.* **1992**, *33*, 4927-4930. (f) K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039-7040. (g) K. Mikami, S. Matsukawa, *ibid.* **1994**, *116*, 4077-4078. (h) E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *ibid.* **1994**, *116*, 8837-8838. (i) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *ibid.* **1995**, *117*, 2363-2364. (j) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *ibid.* **1996**, *118*, 5814-5815.
- 9 Representative reports for the rare earth triflate-promoted reactions: (a) J. H. Forsberg, V. T. Spazino, T. M. Balasubramanian, G. K. Liu, S. A. Kinsley, C. A. Duckworth, J. J. Poteruca, P. S. Brown, J. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1017-1024. (b) S. Collins, Y. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4391-4394. (c) S. Collins, Y. Hong, G. J. Hoover, J. R. Veit, *J. Org. Chem.* **1990**, *55* 3565-5368. (d) G. A. Molander, E. R. Burkhardt, P. J. Weinig, *ibid.* **1990**, *55*, 4990-4991.
- 10 Representative reports for the rare earth triflate-catalyzed reactions: (a) S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1991**, 2187-2188. (b) S. Kobayashi, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625-1628. (c) J. Inanaga, Y. Yokoyama, T. Hanamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1090-1091. (d) A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *ibid.* **1993**, 1157-1158. (e) S. Matsubara, M. Yoshioka, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1994**, 827-828. (f) H. C. Aspinnall, A. Browning, N. Greeves, P. Ravenscroft, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4639-4642. (g) K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413-4414. (i) S. Kobayashi and S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10049.