

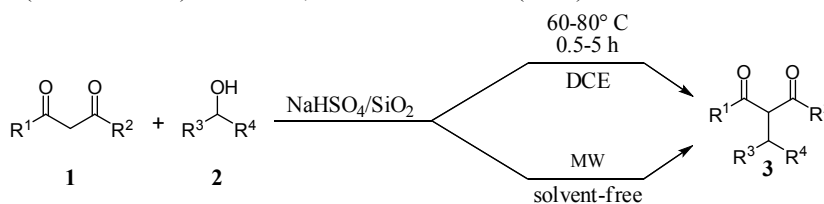
マイクロ波照射による無溶媒条件下でのアルコールを用いた活性メチレン化合物のアルキル化 Alkylation of active methylenes with alcohols using microwave under solvent-free condition

○鈴木眞平¹, 早川麻美子², 青山忠², 伊藤賢一³, 滝戸俊夫², 大内秋比古²
*Shinpei Suzuki¹, Mamiko Hayakawa², Tadashi Aoyama², Ken-ichi Itoh³, Toshio Takido², Ouchi Akihiko²

Abstract: A simple and efficient method was developed for the alkylation of active methylene compounds with alcohol using microwave irradiation. For instance, a mixture of diphenylmethanol and acetylacetone in the presence of NaHSO₄/SiO₂ was irradiated with microwave (200 W) for 1 min to give 3-(diphenylmethyl)pentane-2,4-dione in 89 % yield.

1. 緒言

マイクロ波(MW)を用いた有機合成は、熱伝導により外壁から徐々に内部が加熱される外部加熱とは異なり、容器内の物質に直接エネルギーを供給し発熱するため反応時間の短縮が可能となる。例えば、Gedye らはメタノールと安息香酸のエステル化において既存法では 8 時間かかる反応が MW を用いることで 5 分に短縮できるなど、いくつかの有機反応が MW により促進されることを報告した^[1]。この報告から現在までに多くの反応が MW を用いて行われている^[2]。活性メチレン化合物のアルキル化は、従来ハロゲン化アルキルを用いて塩基触媒下で行う方法が一般的であった。しかし、この反応では反応後に副生成物として酸であるハロゲン化水素が生成し塩基触媒が失活してしまうという欠点があった。近年では、より環境に低負荷な合成法として酸触媒下アルケンやアルコールを用いた反応が開発されたが、酸触媒に遷移金属などを使用していることから有害な廃液が生じていた^[3]。先に我々はシリカゲル担持硫酸水素ナトリウム(NaHSO₄/SiO₂)存在下、1,2-ジクロロエタン(DCE)溶媒中アルコールを用いた活性メチレン化合物のアルキル化が効率的に進行することを報告した(Scheme 1)^[4]。そこで、本研究では NaHSO₄/SiO₂ 存在下、無溶媒条件下でマイクロ波を照射することでより簡便な活性メチレン化合物のアルキル化を検討した。



Scheme 1. Synthesis of 3

2. 結果および考察

NaHSO₄/SiO₂ (2.1 mmol) 存在下、アセチルアセトン[**1a**]およびジフェニルメタノール[**2a**]の反応の最適化を行った (Table 1)。**1a** および **2a** (各 2 mmol) に対して 600 W, 1 min, MW を照射したところ、目的物である **3aa** の収率は低くそこから脱アセチル化した 4,4-ジフェニルブタン-2-オン[**4aa**]の生成を確認した(Entry 1)。このような **3aa** の分解が起きたため、出力を 200 W に下げて反応を行ったところ **3aa** の分解は抑制されたが反応時間を延ばしても原料 **2a** の残存、およびジベンズヒドリルエーテル[**6aa**]の生成が見られた (Entries 2-3)。生成した **6aa** は再度 NaHSO₄/SiO₂ の作用によってカチオンが生成することから、**1a** の基質量を増加して反応を行ったところ 4 mmol の場合では収率の向上が確認されたがこの反応においても **6aa** の残存が確認された。**1a** を 6 mmol 用いた反応では 93 % と高収率で **3aa** が得られた (Entries 4-5)。この条件を最適条件とし、**1a** と種々のアルコ

Table 1. Reactoin of **1a** and **2a** in various condition

Entry ^{a)}	1a / 2a (mmol)	Power (W)	Time (min)	Yield (%) ^{b)}
1	2.0/2.0	600	1	25
2	2.0/2.0	200	1	30
3	2.0/2.0	200	2	62
4	4.0/2.0	200	1	61
5	6.0/2.0	200	1	93

a) A mixture of **1a**, **2a** and NaHSO₄/SiO₂ (2.1 mmol/g, 1.0 g) was irradiated by microwave oven. b) Determined by GLC using *n*-dodecane as internal standard.

1 : 日大理工・院(前)・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 2 : 日大理工・教員・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 3 : 日大理工・教員・一般、College of Science and Technology, NIHON Univ.

ールを用いて反応を行った(Table 2).

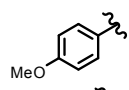
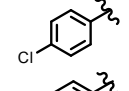
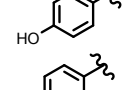
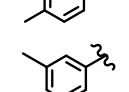
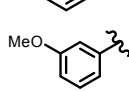

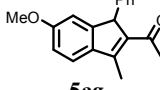
2a およびジフェニルメタノールの 4 位にメトキシ基, クロロ基, ヒドロキシ基などを有するアルコールを用いた反応では, いずれも良好な収率で対応する **3** が得られた(Entries 1-5). また, 3 位にメチル基を有するアルコールを用いた反応では **3af** が 76 % の収率で得られたが, 3 位にメトキシ基を有するアルコールを用いた反応では **3ag** とともに副生成物として 2-アセチル-1-メチル-3-フェニル-5-メトキシインデン[**5ag**]が 20 % 程度生成した(Entries 6-7). これは, 電子供与性基のメトキシ基の作用により芳香環の 6 位が活性化されカルボニル炭素に求核攻撃をすることで生成したと考えられる.

次に, **2a** と種々の活性メチレン化合物を用いて反応を行った(Table 3). 2,6-ジメチル-3,5-ヘプタンジオン[**1b**]を用いた反応において 200 W, 1 min で反応を行ったところ **6aa** の生成が確認された. そこで, 反応時間を 2 min にしたところ 94 % の収率で目的物が得られた(Entry 1). β -ケトエステルであるアセト酢酸エチル[**1c**]およびアセト酢酸アリル[**1d**]を用いた反応では, 反応時間を 3 min にすることで 70 % 程度の収率で目的物が得られた(Entries 2-3). 同様にアセト酢酸ベンジル[**1e**]の反応を行ったところ目的物生成せず, エステルの加水分解について脱炭酸が起こった **4aa** が主生成物として得られた. **4aa** の生成を抑制するために反応時間および出力の検討を行ったところ 300W, 1 min で反応を行うと **3ea** が 54 % の収率で得られた. 長時間の反応では目的物の分解が考えられたため, 300 W で 1 min MW 照射後 4 min 放置することを 3 回繰り返したところ 73% の収率で目的物が得られた(Entry 4). 続いて, 1-フェニル-1,3-ブタンジオン[**1f**]を用いて, 200 W, 1 min で反応を行ったが原料である **2a** が残存しており目的物である **3fa** は低収率であった. この原因は, **1f**, **2a** および $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ が固体でありかつ無溶媒条件であるため各成分の接触頻度が低下したと考えられた. そこで, 基質を 1,2-ジクロロエタン(2 mL)に溶解させ同条件で反応を行ったところ 98 % と高収率で目的物が得られた.

3. 参考文献

[1] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell: "The use of microwave ovens for rapid organic synthesis", *Tetrahedron Lett.*, Vol. 27, No. 3, pp 279-278, 1986. [2] M. A. Surati, S. Jauhari, K. R. Desai: "A brief review: Microwave assisted organic reaction", *Arch. Appl. Sci. Res.*, Vol. 4, No.1, pp 645-661, 2012. [3] (a) A. Gonzalez, J. Mrquet, M. Moreno-Manas: "Cobalt(ii) chloride bistrphenylphosphine catalyzed alkylations of β -dicarbonyl compounds", *Tetrahedron Lett.*, Vol. 29, No. 12, pp 1469-1470, 1988. (b) R. Nguyen, C. Li: "An Annulation toward Fused Bicyclic Lactones", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 127, No. 49, pp 17184-17185, 2005. (c) K. Funabuki, T. Komeda, Y. Kubota, M. Matsui: "Bronsted acid ionic liquid-catalyzed direct benzylation, allylation and propargylation of 1,3-dicarbonyl compounds with alcohols as well as one-pot synthesis of 4H-chromenes", *Tetrahedron*, Vol. 65, No.36, pp 7457-7463, 2009. [4] T. Aoyama, S. Miyota, T. Takido, M. Kodomari: "Direct carbon-carbon bond formation from alcohols and active methylenes using $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ ", *Synlett*, No.20, pp 2971-2976, 2011.

Table 2. Synthesis of **3** using various alcohols

1a		2		Product	Yield (%) ^{a)}
Entry	2	R ¹	R ²		
1	2a	Ph	Ph	3aa	89
2	2b		Ph	3ab	90
3	2c		Ph	3ac	87
4	2d		Ph	3ad	84
5	2e		Ph	3ae	85
6	2f		Ph	3af	76
7	2g		Ph	3ag	68
					20

a) Isolated yield

Table 3. Synthesis of **3** using various active methylene compounds

1		2a		Conditions	Product	Yield (%) ^{a)}
Entry	1	R ¹	R ²			
1	1b	iso-Pr	iso-Pr	200 W/2 min	3ba	94
2	1c	OEt	CH ₃	200 W/3 min	3ca	79
3	1d	OAllyl	CH ₃	200 W/3min	3ea	73
4	1e	OBn	CH ₃	300 W/1 min 300 W/1min × 3	3da	54
5	1f	Ph	CH ₃	200 W/1 min 200 W/1 min ^{b)}	3fa	25 98

a) Isolated yield b) 1,2-dichloroethane (2mL) was used.