

有機アルミニウム化合物を用いるアセトフェノン誘導体の光アルドール反応

長原 滋*, 川出 令, 富澤好太郎

鈴鹿工業高等専門学校 生物応用化学科 (〒510 - 0294 三重県鈴鹿市白子町)

*nagahara@chem.suzuka-ct.ac.jp

Photo-induced Aldol Reaction of Acetophenone Derivatives using Organoaluminum Compounds

Shigeru NAGAHARA,* Lei KAWADE, and Kohtaro TOMIZAWA

Department of Chemistry and Biochemistry, Suzuka National College of Technology

(Shiroko-cho, Suzuka, Mie 510-0294, Japan)

(Received October 25, 2006; Accepted Number 30, 2006)

Abstract

When a methylene chloride solution of acetophenone (2 equiv.) in the presence of a modified organoaluminum compound, methylaluminum bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide) (abbreviated as MAD), was irradiated in a quartz test tube for 5h with a high-pressure mercury lamp, the aldol reaction of acetophenone proceeded exclusively and gave 3-hydroxy-1,3-diphenylbutan-1-one (**1**) in 50% yield. In the dark reaction of acetophenone in the presence of MAD, aldol product **1** was obtained in 10% yield. This photo-induced aldol reaction of acetophenone using other organoaluminum compounds **3** ~ **6** or ordinary Lewis acids proceeded unsuccessfully. A mechanism for this photo-induced aldol reaction of acetophenone with MAD is proposed as follows: 1) the acetophenone-MAD complex was formed immediately; 2) the aluminum enolate intermediate **2** may be formed by the irradiation of this MAD complex; 3) the reaction of the intermediate **2** with free acetophenone gave aldol product **1**. Similarly, the photoreaction of various acetophenone derivatives, such as 4-chloroacetophenone, 4-methoxyacetophenone, 2-methylacetophenone, 2'-acetonaphthone, and propiophenone, with MAD gave corresponding aldol products **7** ~ **11** in 18 ~ 30% yields.

Key words: acetophenone derivative, aldol reaction, methylaluminum phenoxide, photoreaction

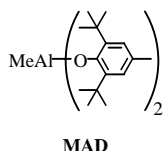
1. 緒言

カルボニル化合物を原料とする種々の実験室および工業的合成反応の触媒あるいは反応剤として、ルイス酸が広く用いられている。このような反応におけるルイス酸の作用は、カルボニル化合物と複合体を形成することに起因すると考えられている[1, 2]。さらに、光化学反応においても、カルボニル化合物にルイス酸を添加して複合体を形成させたのち UV 照射することにより、光異性化、光二量化および光付加における反応性や選択性が変化することが報告されている[3]。最近、「グリーンケミストリー」の観点から光化学的アプローチが注目されており[4]、ルイス酸添加と UV 照射を組み合わせた合成手法の開発は極め

て興味深い。

通常、強力なルイス酸をカルボニル化合物に作用させると、複合体形成の段階で止めることは極めて難しい。しかし、トリメチルアルミニウムと2当量の2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールから容易に調製される有機アルミニウム化合物、メチルアルミニウムビス(2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシド)(MADと略記する)は、種々のカルボニル化合物と室温程度では十分安定な1:1複合体を形成する[5]。そのため、種々の合成反応におけるカルボニル基の高選択的活性化剤として活用され、特に、高分子化学の分野ではモノマーの選択的活性化剤として応用研究が行われている[6]。

そこで、工業的な応用が期待されている有機アルミニウム化合物MADを芳香族カルボニル化合物に添加したのちUV照射する合成手法について検討し、アセトフェノン誘導体のアルドール反応が進行することを見出したので報告する。



2. 実験

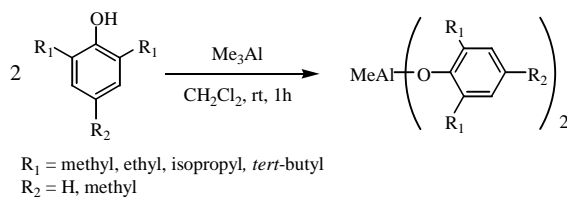
2.1 試薬および測定装置

溶媒のジクロロメタンは、アルゴン雰囲気下、五酸化二リンから蒸留したものをを用いた。芳香族ケトン類として、アセトフェノン、プロピオフェノンは蒸留したものをを用いた。4クロロアセトフェノン、4ニトロアセトフェノン、4メトキシアセトフェノン、2-メチルアセトフェノン、2'-アセトナフトン、1-フェニルプロパン-2-オンは市販のものをそのまま用いた。有機アルミニウム化合物を調製するためのフェノール類として、2,6-ジメチルフェノール、2,6-ジイソプロピルフェノール、2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールは市販のものをそのまま用いた。各種のルイス酸として、トリメチルアルミニウム (0.98M ヘキサン溶液)、ジメチルアルミニウムクロリド (1.0M ヘキサン溶液)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体、四塩化チタン、四塩化スズは市販のものをそのまま用いた。

¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルの測定は、日本電子製-400 核磁気共鳴スペクトル測定装置 (400MHz) をを用いた。

2.2 有機アルミニウム化合物の調製

三方コックを備えた光反応管をアルゴン置換したのち、ジクロロメタン溶媒 (9.49mL)、所定のフェノール類 (1mmol)、トリメチルアルミニウム (0.5mmol) のヘキサン溶液 (0.98M, 0.51mL) を加えて室温で 1 時間攪拌し、有機アルミニウム化合物 MAD および 3 ~ 6 を調製した。



2.3 ルイス酸存在下での芳香族ケトンの UV 照射

アルゴン雰囲気下、三方コックを備えた光反応管に、ジクロロメタン溶媒、ルイス酸 (0.5mmol)、所定量の芳香族ケトン類を加えて最終溶液量を 10mL とし、10 分間攪拌後、メリーゴーランド方式により UV 照射した。UV 照射の光源は、英光社製 300W 高圧水銀灯あるいは 30W 低圧水銀灯を用いた。所定の時間 UV 照射後、ナス型フラスコに移し、ジクロロメタン (10mL)、フッ化ナトリウム (2mmol)、水 (1.5mmol) を加えて激しく攪

拌した。反応混合物をガラスフィルターで吸引る過後、減圧下で濃縮し、シリカゲル カラムクロマトグラフィーで生成物を単離した。

アルドール反応生成物 1 および 7 ~ 11 は、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) の THF 溶液を用いる常法により合成し、本反応生成物とスペクトルデータを比較確認した。

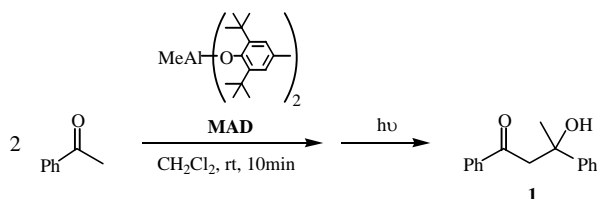
3. 結果および考察

室温下、石英製光反応管を用い、アルゴン雰囲気下でアルミニウム化合物 MAD (0.5mmol) のジクロロメタン溶液に 2 当量のアセトフェノン (1.0mmol) を加えて最終溶液量を 10mL とし、高圧水銀灯で 5 時間 UV 照射を行った。表 1 に示すように、アルドール反応のみが進行して、3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルブタン-1-オン (1) が収率 50% (0.25mmol) で生成することを見出した (Entry 1)。未反応のアセトフェノンは全量回収された。同一条件下、3 時間および 4 時間の UV 照射ではアルドール生成物 1 の収率は 26% および 36% であった (Entries 2 and 3)。また、10 時間 UV 照射しても収率は 48% と増加しなかった (Entry 4)。一方、5 時間の暗反応では、アルドール生成物 1 は収率 10% しか得られず、アルミニウム化合物 MAD の配位子である 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールを添加して UV 照射してもアセトフェノンは全量回収された。

アルミニウム化合物 MAD は、種々のカルボニル化合物と 1 : 1 複合体を形成する[5]。アルミニウム化合物 MAD のジクロロメタン溶液にアセトフェノンを添加すると直ちに赤色溶液となる。アセトフェノンは 199, 246, 278nm に ϵ = 1.0 × 10⁴ L/mol・cm, 320nm に ϵ = 1.0 × 10⁴ L/mol・cm の吸収をもつが[7]、アセトフェノンが MAD と複合体を形成することによって、吸収が長波長側にシフトしたためであると考えられる。高圧水銀灯では、254, 313, 365nm などの波長の光が放射されるが、低圧水銀灯では 254nm の光が大部分である。そこで、本反応の進行に寄与する光の波長について調べるため、アルミニウム化合物 MAD 存在下、低圧水銀灯を用いてアセトフェノンに 5 時間 UV 照射した。その結果、アルドール生成物 1 のみ収率 42% で得られた (Entry 5)。さらに、有効な光透過波長が 280nm 以上であるパイレックスガラス製反応管を用いて、アルミニウム化合物 MAD 存在下、アセトフェノンに高圧水銀灯および低圧水銀灯で 5 時間 UV 照射したところ、それぞれアルドール生成物 1 の収率は 18% および 12% で、暗反応と同程度であった (Entries 6 and 7)。したがって、本アルドール反応の進行に対しては 254nm 付近の波長の光が関与していると考えられる。

次いで、MAD の添加量を一定 (0.5mmol) とし、アセトフェノンと MAD のモル比を変化させて高圧水銀灯で 5 時間 UV 照射を行った (Entries 8-12)。アセトフェノン / MAD = 0.5 の条件下では、MAD が過剰に存在するため、アセトフェノンは完全に 1 : 1 複合体を形成していると考えられる。しかし、アルドール

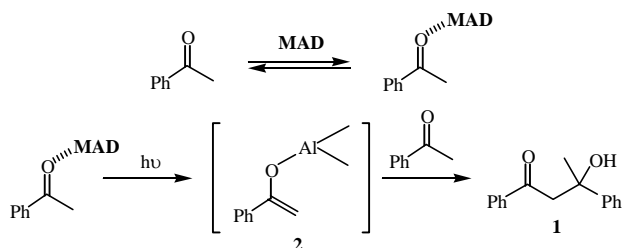
ル生成物 **1** はほとんど得られなかった (Entry 8)。一方, アセトフェノン/MAD=1.0~2.0 の条件ではモル比を増加させると収量が増加し, アセトフェノン/MAD=2.0 の条件では収量が一定量 (0.24~0.25mmol) となった。したがって, 遊離のアセトフェノンが十分に存在するアセトフェノン/MAD=2.0 の条件が最適条件 (収率 50%) であることがわかった。さらに, 本反応は, アセトフェノン-MAD 複合体と遊離のアセトフェノンとの反応によって進行していると考えられる。

Table 1. Photoreaction of Acetophenone with MAD^{a)}

Entry	Acetophenone		Irradiation time / h	Yield of 1 % (mmol) ^{b)}
	MAD	molar ratio		
1	2.0		5	50 (0.25mmol)
2	2.0		3	26 (0.13mmol)
3	2.0		4	36 (0.18mmol)
4	2.0		10	48 (0.24mmol)
5	2.0		5	42 (0.21mmol) ^{c)}
6	2.0		5	18 (0.09mmol) ^{d)}
7	2.0		5	12 (0.06mmol) ^{e)}
8	0.5		5	8 (0.01mmol)
9	1.0		5	32 (0.08mmol)
10	1.5		5	50 (0.19mmol)
11	3.0		5	32 (0.24mmol)
12	4.0		5	25 (0.25mmol)

a) Unless otherwise noted, methylene chloride solution of acetophenone and aluminum reagent MAD (0.5mmol) was irradiated with a high-pressure mercury lamp at room temperature in a quartz test tube. b) Isolated yield by column chromatography on silica gel. c) Irradiated with a low-pressure mercury lamp. d) In a Pyrex test tube. e) Irradiated with a low-pressure mercury lamp in a Pyrex test tube.

ルイス酸を用いるカルボニル化合物のアルドール反応として, 有機ホウ素および有機アルミニウム化合物を用いる反応例が数多く報告され^[8], ホウ素エノラートおよびアルミニウムエノラート中間体を経由すると推定されている。そこで, 本反応においても, 1) アセトフェノン-MAD 複合体の形成, 2) 複合体からのアルミニウムエノラート中間体 **2** の生成, 3) アルミニウムエノラート中間体 **2** と遊離のアセトフェノンとの反応, により進行すると推定した。光を照射しない場合には, アルドール生成物 **1** はわずしか得られないことから, UV 照射によってアルミニウムエノラート中間体 **2** の生成が促進されると考えられる。



次いで, MAD 以外のアルミニウム化合物および市販のルイス酸を用いたアセトフェノンの光反応について調べた。種々のルイス酸 (0.5mmol) 存在下, 2 当量のアセトフェノンを用いて高圧水銀灯で 5 時間 UV 照射を行った。MAD を用いた結果を含めて表 2 にまとめて示す。フェノキシ配位子の 2, 6 位の置換基が *tert*-ブチル基であるメチルアルミニウムビス (2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド) (**3**) を用いた反応は, 暗反応ではアルドール生成物 **1** が収率 4% でしか得られないのに対して, UV 照射すると収率 36% になった (Entry 2)。しかし, MAD を用いた場合より低収率であった。同様に, ジメチルアルミニウム 2,6-ジ-*tert*-

Table 2. Photoreaction of Acetophenone with Various Lewis Acids^{a)}

Entry	Lewis acid	Yield of 1 / % ^{b)}
1	MAD	50 (10)
2	MeAl(O-C ₆ H ₃ (<i>t</i> -Bu) ₂) ₂ (3)	36 (4)
3	Me ₂ Al-O-C ₆ H ₃ (<i>t</i> -Bu) ₂ (4)	33 ^{c)} (10)
4	MeAl(O-C ₆ H ₃ (<i>t</i> -Bu) ₂) ₂ (5)	16 (2)
5	MeAl(O-C ₆ H ₃ (<i>t</i> -Bu) ₂) ₂ (6)	13 (2)
6	Me ₃ Al	trace ^{d)} (16) ^{e)}
7	Me ₂ AlCl	12 (2)
8	BF ₃ ·OEt ₂	no reaction (0)
9	TiCl ₄	9 (2)
10	SnCl ₄	no reaction (0)

a) Methylene chloride solution of acetophenone (2 equiv) and Lewis acid (0.5mmol) was irradiated with a high-pressure mercury lamp for 5h at room temperature in a quartz test tube. b) Isolated yield by column chromatography. Values in parentheses are yield in a dark reaction. c) 4% 2-Phenylpropane-2-ol was also obtained. d) 43% 2-Phenylpropane-2-ol was obtained. e) 34% 2-phenylpropane-2-ol was also obtained.

ブチル-4-メチルフェノキシド (**4**) では, メチル化生成物である 2-フェニルプロパン-2-オールが少量生成したが, アルドール生

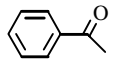
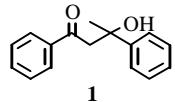
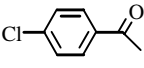
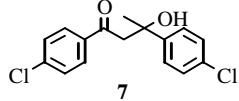
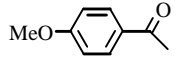
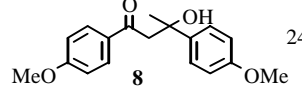
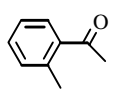
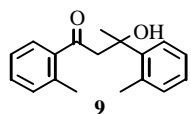
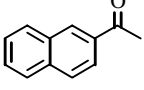
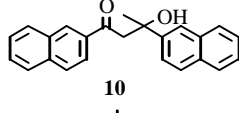
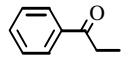
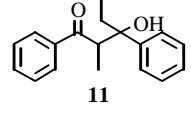
成物 1 が収率 33% で得られた (Entry 3)。しかし、フェノキシル配位子の 2, 6 位の置換基がイソプロピル基およびメチル基であるアルミニウム化合物, メチルアルミニウム ビス (2,6-ジイソプロピルフェノキシド) (5) およびメチルアルミニウム ビス (2,6-ジメチルフェノキシド) (6) を用いた反応では, アルドール生成物 1 の収率がそれぞれ 16% および 13% と著しく低下した (Entries 4 and 5)。一方, 市販のルイス酸であるトリメチルアルミニウムを用いた反応では, メチル化生成物である 2-フェニルプロパン-2-オールが主生成物 (収率 43%) となり, 目的のアルドール生成物は微量しか得られなかった (Entry 6)。同様に, ジメチルアルミニウムクロリド, 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体, 四塩化チタンおよび四塩化スズを用いた場合はアルドール生成物 1 はほとんど得られず, 未反応のアセトフェンがほぼ全量回収された (Entries 7-10)。したがって, 本反応においては, 2, 6 位に *tert*-ブチル基を有するアルミニウムフェノキシド化合物の添加が有効であることが認められ, アルミニウム化合物 MAD が最も高い活性を示した。アルキルアルミニウム化合物は, 溶液中で自己会合して多量体の混合物として存在し, そのルイス酸性は単量体に比べて著しく低下している。しかし, かさ高い配位子を導入することにより, 自己会合が抑制されてルイス酸性が増大することが知られている[6]。したがって, 2, 6 位に *tert*-ブチル基を有するかさ高いフェノキシル基を導入したアルミニウム化合物 MAD, 3 および 4 は, アルミニウム化合物 5 および 6 に比べてルイス酸性が強く, アセトフェンと比較的安定な複合体を形成するため, 本反応を促進すると推定される。

本手法が, アセトフェン以外のケトンまたはアルデヒドに対しても有効であるか調べるため, アセトン (2 当量) を用いて UV 照射を行ったところ分解した。またベンズアルデヒドでは複雑な反応混合物が得られた。そこで, MAD (0.5mmol) 存在下, 各種の芳香族ケトン (2 当量) に対して, 高圧水銀灯で 5 時間 UV 照射を行った。アセトフェンの結果を含めて表 3 にまとめて示した。4-クロロアセトフェンでは, 暗反応においてもアルドール生成物 7 が収率 20% で得られた。しかし, UV 照射を行うと収率は 30% に向上した (Entry 2)。同様に, 4-メトキシアセトフェン, 2-メチルアセトフェン, 2'-アセトナフトン, プロピオフェンに対する反応では, 対応するアルドール生成物 8 ~ 11 が収率 18 ~ 24% で得られた (Entries 3-6)。いずれの場合も未反応の芳香族ケトンはほぼ全量回収された。しかし, 4-ニトロアセトフェンを用いた反応では原料が分解した。また, 1-フェニルプロパン-2-オンでは反応が進行せず, 原料が回収された。

4. まとめ

アルミニウム化合物 MAD の存在下, アセトフェン誘導体に UV 照射することによりアルドール反応が選択的に進行することを見出した。反応の収率は低いものであったが, アルミニウ

Table 3. Photoreaction of Various Aromatic Ketones with MAD^{a)}

Entry	Aromatic ketone	Product	Yield / % ^{b)}
1			50 (10)
2			30 (20)
3			24 (2)
4			18 (trace)
5			22 (4)
6			19 (2)

a) Methylene chloride solution of aromatic ketone (2 equiv) and Lewis acid (0.5mmol) was irradiated with a high-pressure mercury lamp for 5h at room temperature in a quartz test tube. b) Isolated yield by column chromatography on silica gel. Values in parentheses are yield in a dark reaction.

ム化合物 MAD によるアルドール反応はほとんど進行しないため, UV 照射による反応性などの向上を目指す本手法の有用性が明らかとなった。

参考文献

- 1) K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, Vol. 44, pp. 5001-5032 (1988).
- 2) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.*, Vol.103, pp. 4307-4365 (2003).
- 3) 北川文彦, 喜多村 昇, *光化学*, vol. 32, pp. 153-155 (2001).
- 4) 宮本純之監訳, “グリーンケミストリー”, 化学同人, pp.101-106 (2001).
- 5) 長原 滋, 山本 尚, 丸岡啓二, *化学*, vol. 46, pp. 204-205 (1991).
- 6) 大井貴史, 丸岡啓二, *有機合成化学協会誌*, vol. 54, pp. 200-211 (1996).
- 7) 杉村 彰, “有機光化学”, 裳華房, pp. 80-81 (1998).
- 8) B. M. Kim, S. F. Williams, S. Masamune, “Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry”, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press, Vol. 2, pp.239-275 (1991).