

## 水を溶媒として用いる触媒的有機合成反応の開発

眞鍋 敬

東京大学大学院薬学系研究科, 〒113-0033 文京区本郷 7-3-1

## Development of Catalytic Reactions Using Water as a Solvent

Kei MANABE

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1,  
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan*

(Received February 26, 2001)

In recent years, organic reactions in aqueous media have attracted much attention, not only because these reactions eliminate the necessity of vigorous drying of solvents and substrates, but also because unique reactivity and selectivity are often observed in the aqueous reactions. Furthermore, organic reactions in water may lead to the development of environmentally friendly chemical processes. We have now developed various types of catalytic organic reactions in aqueous media. Catalytic asymmetric aldol reactions in aqueous media have attained by using rare earth metal triflates and a chiral multi-dentate ligand. Lewis acid catalysis has become feasible in water by using combinations of water-compatible Lewis acidic cations and anionic surfactants. These new catalysts were found to form stable colloidal dispersions and catalyze various reactions in water. Moreover, Brønsted acid- and palladium-catalyzed reactions in water have also been performed with the aid of surfactants.

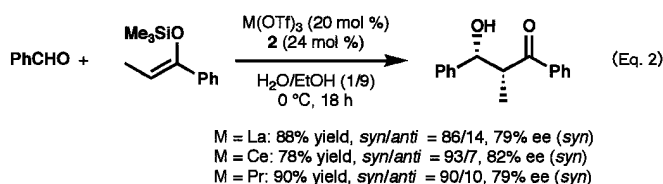
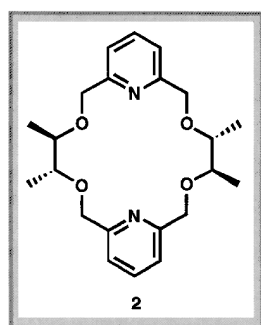
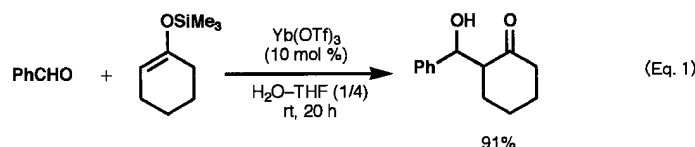
**Key words**—Lewis acid; aqueous media; aldol reaction; surfactant; Brønsted acid; asymmetric reaction

## 1. はじめに

水は、自然界における反応媒体としてはありふれたものだが、有機合成反応における溶媒として用いられることは比較的少ない。その理由として、多くの有機化合物が水に溶けずに反応が進行しないという点が挙げられる。また、反応性に富む試薬の中には、わずかな湿気と容易に反応して分解してしまうものが多いという点もある。これらの問題点があるものの、水の低価格性・無毒性・安全性を考えると、有機合成反応の溶媒として水を使うことは、将来、環境調和型の化学プロセス開発に通ずる可能性を秘めている。また、水を用いる有機合成反応は、基質や溶媒等の脱水乾燥の必要がなく、簡便な操作で反応を行えるという利点を持つ。さらに、水には他の溶媒にはない性質があり、この特性を活用することにより、有機溶媒中の反応とは異なる反応性・反応選択性・反応機構を具現できる可能性も含まれている。<sup>1)</sup> これらの理由から筆者らは、水を溶媒として用いる合成反応の基礎研究に取り組んできた。中でも、水中で有効に機能する触媒分子の開発研究を

中心に行っている。本総説では、水を溶媒として用いる触媒反応の開発に関する筆者らの最近の研究成果について紹介する。

筆者らの研究室では以前より、Lewis酸触媒を用いる有機合成反応に着目して研究を行ってきた。四塩化チタンなどの通常のLewis酸は、過剰の水の存在下で失活してしまうため、それを用いる反応では一般に、溶媒・基質ともに厳密な無水状態にして反応を行う。一方当研究室では、希土類金属トリフルオロメタンスルホナート(希土類金属トリフラート)が、水-テトラヒドロフラン(THF)混合溶媒などの含水溶媒中でもLewis酸として機能するという、極めて興味深い事実を見出した。<sup>2)</sup> 例えば、Eq. 1に示した、シリルエノールエーテルとアルデヒドとの向山アルドール反応は、希土類金属トリフラートの一種であるイッテルビウムトリフラート( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ )の存在下で円滑に進行し、高収率でアルドール付加体を与える。さらにこの反応は、THF中よりも水-THF中の方が速く進行することが明らかとなった。この研究から、水を溶媒として



用いる Lewis 酸触媒反応という、従来知られていなかった反応系の詳細な研究に着手し、様々な Lewis 酸が含水溶媒中での触媒反応に使用できることを示してきた。しかし、解決できない問題点として以下の 2 つが残っていた。1 つ目は、上記の希土類金属トリフラートを用いる含水溶媒中での触媒反応を、エナンチオ選択的不斉反応へと展開することができなかったという点である。2 つ目の問題点は、上記の触媒反応では、THF などの有機溶媒を水とともに溶媒として用いて基質を溶解させなければ反応が極めて遅くなるという点であった。水を反応溶媒として用いる反応系の究極の形として、共存有機溶媒を一切使用しない水のみを溶媒とする触媒反応を達成することは、環境調和型反応の開発のためにも、また、従来とは異なる反応媒体下での反応化学の開拓という観点からも重要である。そこで著者らは、この 2 つの問題点の解決を目指し、以下に述べる研究を行った。

## 2. 希土類金属トリフラートを用いる含水溶媒中での触媒的不斉アルドール反応の開発

希土類金属トリフラートは含水溶媒中でも使用可能な有用な Lewis 酸であるが、含水溶媒中での触媒的不斉反応に用いられた例はなかった。著者らの研究室においても、これらの金属塩と様々なキラル配位子とを組み合わせることによりキラル Lewis 酸触媒の開発を試みたが、高い不斉選択性を発現する系を見出すことはできなかった。この理由として考えられるのは、希土類金属イオンに対する配位能の高

い配位子は、錯体を形成することでそのイオンの Lewis 酸性（つまり触媒活性）を著しく低下させてしまうということであり、また一方で、イオンの Lewis 酸性をあまり低下させないような配位子は、イオンに対する配位能が低く、多量に存在する水分子との配位競合に勝てないということである。つまり、含水溶媒中で有効に機能するキラル希土類金属触媒を開発するためには、金属イオンに対する配位能は高いが、そのイオンの Lewis 酸性をあまり低下させないという、2 つの条件を満たすキラル配位子を見つけ出す必要がある。このようなキラル配位子は極めて稀であると考えられるが、著者らは、多数の配位原子で金属イオンに結合する多座配位子を用いれば、上記の条件が達成できるのではないかと考え、キラル多座配位子の探索を行った。

探索の結果、キラル環状多座配位子 **2**<sup>3)</sup> が、希土類金属トリフラートを用いる含水溶媒中での触媒的不斉アルドール反応に有効であることを見出した (Eq. 2).<sup>4)</sup> この反応では、用いる希土類金属の種類によって、選択性が大きく変化することが明らかとなり、希土類金属としてセリウムやプラセオジウム・ランタンを用いたときに、良好なジアステレオ及びエナンチオ選択性を示した。

このキラル配位子 **2** と金属イオンとの錯体構造を明らかにする目的で、各種錯体の X 線結晶解析を試みたところ、硝酸プラセオジウムとの錯体の結晶構造が得られた (Fig. 1)。この構造から、次の 2 点が明らかとなった。(1) プラセオジウムイオンは、環状

配位子の中心に、六座配位によって取り込まれている。(2)配位子の不斉炭素上のメチル基は、大員環平面に対し垂直方向(アキシアル方向)に位置している。この2点により、Lewis酸性を有するプラセオジウムイオンに基質のアルデヒドが配位して活性化される際に、アルデヒド分子の周りに効果的な不斉環境が形成されるものと考えられる。

このアルドール反応に関して、キラル配位子 **2** の存在下と非存在下とで、収率の時間経過を調べたところ、Fig. 2 に示すようになった。キラル配位子の存在下での反応は非存在下と比べて、その速度を若干低下させているが、大きく減速している訳ではなく、高収率で生成物を与えるには十分な速度で進行

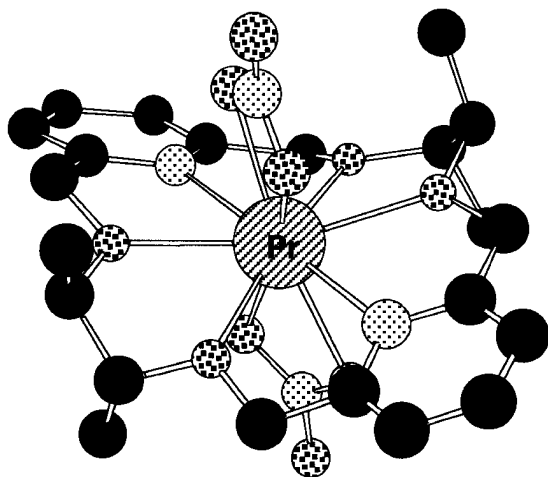


Fig. 1.  $[\text{Pr}(\text{NO}_3)_2 \cdot \mathbf{2}]^+$  Moiety in the X-Ray Structure of  $[\text{Pr}(\text{NO}_3)_2 \cdot \mathbf{2}]_3[\text{Pr}(\text{NO}_3)_6]$   
Hydrogen atoms are omitted for clarity.

していることが明らかとなった。さらに、**2** とランタントリフラートとの錯体形成を NMR で観測したところ、重水-重エタノール (1/9) 中においてランタンイオンはほぼ完全に **2** と錯体を形成していることが判明した。つまりこの環状多座キラル配位子は、金属イオンに対する高い配位能を有し、しかもそのイオンの Lewis 酸性をあまり低下させないという性質を持ち併せていることになり、そのことが、含水溶媒中での Lewis 酸触媒反応に使用できる理由となっている。本不斉触媒反応系は、選択性及び基質一般性において改善すべき点を多く残しているが、水系溶媒中での不斉 Lewis 酸触媒反応に対する重要な知見を含むものであると考えられる。

### 3. Lewis 酸-界面活性剤-体型触媒を用いる種々の水中反応の開発

希土類金属トリフラートは含水溶媒中での Lewis 酸触媒反応に有用であるが、これらの反応では、基質である有機化合物を溶解させるために THF やエタノールなどの共存有機溶媒が必要である。著者らの研究室では、水を溶媒として用いる有機合成化学の究極の形を目指し、共存有機溶媒を一切使わずに水のみを反応溶媒とする触媒反応系の開発に取り組んできた。その過程で、Lewis 酸性金属イオンとアニオン性界面活性剤とを組み合わせた触媒が水中でのアルドール反応に有効であることを見出した。<sup>5)</sup> このような触媒を著者らは「Lewis 酸-界面活性剤-体型触媒 (英語の頭文字をとって LASC)」と呼んでいる。LASC の中でも、スカンジウムイオンとド

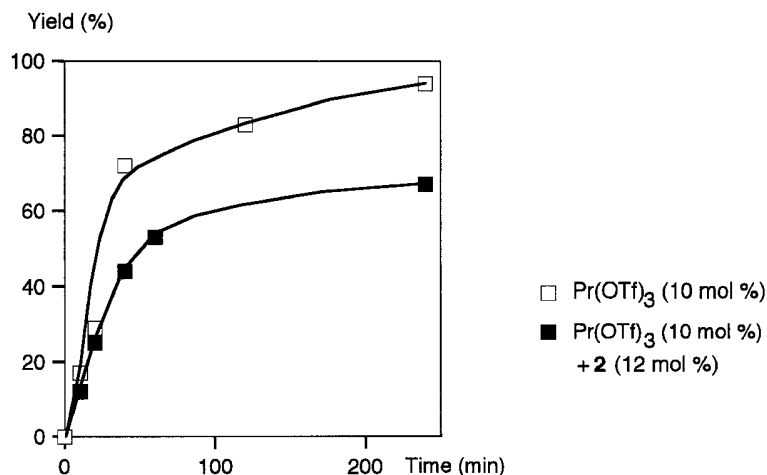


Fig. 2. Reaction Profiles for the  $\text{Pr}(\text{OTf})_3$ -Catalyzed Aldol Reaction of Benzaldehyde with 1-Trimethylsiloxy-1-phenylpropene in Water/Ethanol (1/9) at 0 °C in the Absence and Presence of **2**

デシル硫酸アニオンとを組み合わせた  $\text{Sc}(\text{DS})_3$ , あるいはドデカンスルホン酸と組み合わせた **3** が有効な触媒であった (Eq. 3). その触媒系の設計は, Fig. 3 に示した概念に基づいている. 希土類金属トリフラートを Lewis 酸触媒として用いた場合, 基質である有機化合物は水に溶けずに相分離した状態で存在し (Fig. 3a), また, 希土類金属トリフラートは水に対する溶解度が高いため, ほとんどがバルク水相に存在している. そのため, Lewis 酸である金属イオンと基質との接触機会が極めて少なく, 触媒反応は非常に遅くなってしまう. 一方 LASC を用いる反応系では, LASC のアニオン性界面活性剤としての性質のため, 反応基質が水中に分散してエマルジョン様のコロイド溶液になると予想される (Fig. 3b). 個々のコロイド粒子は, 反応基質をアニオン性界面活性剤が取り囲むことで表面に負電荷が密集し, 静電的相互作用により金属カチオンがその表面上に引き付けられ濃縮される (Fig. 3c). そのため, 金属イオンと基質との接触機会が増え, 反応速度の増大につながると期待できる. そこで筆者

らは, このようなコロイド粒子が実際に形成されているのか調べることにした.

LASC である  $\text{Sc}(\text{DS})_3$  や **3** は, それ自体では水にほとんど溶解しないが, ベンズアルデヒドのような有機化合物と混ぜ合わせると, 水中に分散し, 白濁液となる (Fig. 4a). この白濁液を光学顕微鏡で観察したところ, Fig. 4b に示すようなコロイド粒子が見られ, また光散乱法により, 粒子の平均直径が約 1 マイクロメートルであることも明らかとなった. このコロイド粒子は, 透過型電子顕微鏡観察 (Fig. 4c) 及び原子間力顕微鏡観察においても確認された. 以上の結果から, 有機化合物存在下に LASC は水中で, Fig. 3b, c に示したようなコロイド粒子を実際に形成することが確認され, このことが, LASC が水中で有効に機能する要因と考えられる.

また, 様々な溶媒中でアルドール反応を行った結果, これらの LASC は, 水中でのみ効果的に触媒として機能することが分かった. Fig. 5 に示したように, 水中と塩化メチレン中とで反応を行ったとき

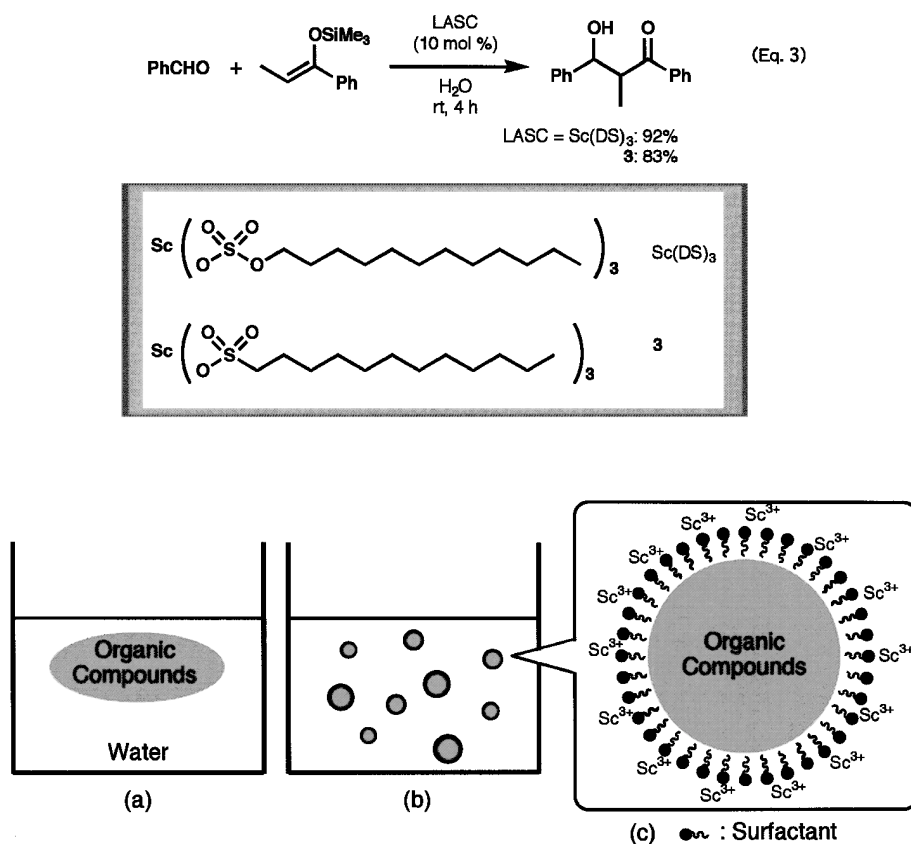


Fig. 3. Illustration of Reaction Mixtures in Water

(a) Without surfactants, (b) with surfactants, (c) a colloidal particle formed in a mixture in the presence of surfactants.

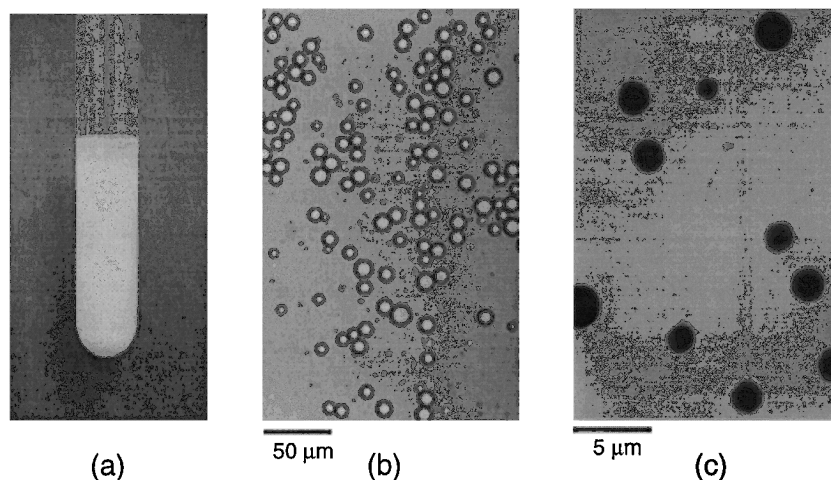


Fig. 4. (a) Mixture of LASC 3 and benzaldehyde (1 : 10) in water, (b) mixture of LASC 3 and benzaldehyde (1 : 20) as detected by light microscopy, (c) mixture of LASC 3 and benzaldehyde (1 : 100) as detected by transmission electron microscopy.

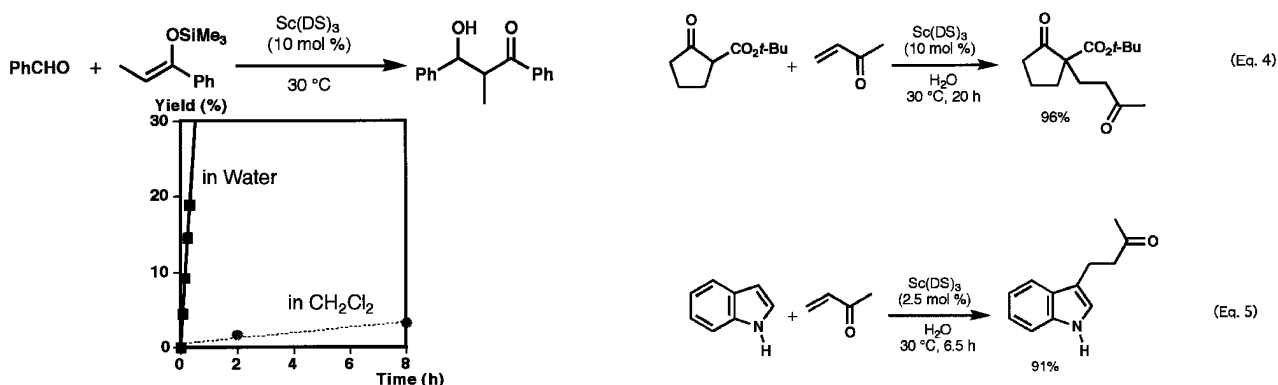


Fig. 5. Initial Rate Kinetics for the Aldol Reaction in Water and in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

の時間経過を比較すると、水中の方が塩化メチレン中よりも約 100 倍速く進行することが明らかとなった。この溶媒効果も、LASC が水中でコロイド粒子を形成することと関連すると考えられる。

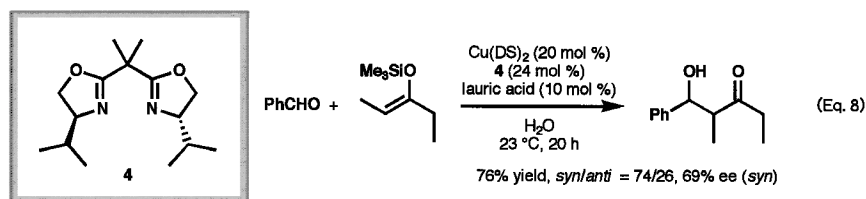
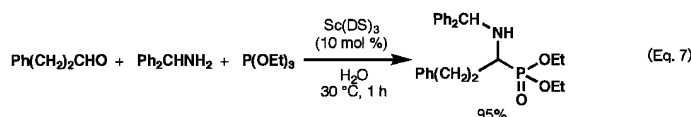
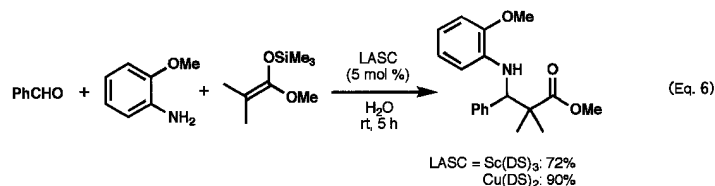
以上のように、LASC は、水中で反応基質とコロイド分散系を形成し、アルドール反応の効率的な触媒となることが分かったが、この触媒は、アルドール反応以外の Lewis 酸触媒反応にも適用可能であると考えられる。そこで次に、LASC を用いて種々の Lewis 酸触媒反応の検討を行った。

Michael 反応は、重要な炭素-炭素結合形成反応の 1 つであり、通常は塩基触媒が用いられる。一方、塩基性条件下での副反応を抑える目的で、Lewis 酸触媒を用いる反応も開発されている。そこで、LASC を用いる水中での Michael 反応を検討し

たところ、Eq. 4 に示した Michael 反応が  $\text{Sc}(\text{DS})_3$  存在下に水中で円滑に進行することを見出した。<sup>6)</sup> 水中での Lewis 酸触媒による Michael 反応では、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を用いる方法が報告されていたが、<sup>7)</sup>  $\text{Sc}(\text{DS})_3$  の方がはるかに活性が高いことも判明した。

同様に、インドール類とエノンとの Friedel-Crafts 型共役付加反応も、 $\text{Sc}(\text{DS})_3$  によって効率的に触媒されることも明らかとなった (Eq. 5).<sup>8)</sup> また、エノンの代わりに  $\beta$ -ニトロスチレンを基質として用いても反応は水中で円滑に進行した。

Mannich 型反応は、 $\beta$ -アミノカルボニル化合物合成の有用な手法の 1 つである。この種の反応にも LASC は適用可能である。例えば、Eq. 6 に示した、アルデヒド・アミン・シリルエノラートを用いる三成分縮合 Mannich 型反応は、LASC により触媒され、良好な収率で  $\beta$ -アミノエステルを与えた。<sup>5b)</sup> この場合は、LASC として  $\text{Sc}(\text{DS})_3$  よりもド



デシル硫酸銅 ( $\text{Cu}(\text{DS})_2$ ) の方が有効であった。

また、アルデヒド・アミン・亜リン酸エステルの三成分を用いる水中での  $\alpha$ -アミノホスホン酸エステル合成を試みたところ、 $\text{Sc}(\text{DS})_3$  が有効に機能することを見出した (Eq. 7).<sup>9)</sup> この反応は、有機溶媒中で Lewis 酸触媒を用いる同種の反応報告例と比較して、より高速で進行することが判明した。

LASC を用いる反応系においても、キラル配位子と組み合わせることで、触媒的不斉反応へと展開可能であると考えられる。そこで種々の組み合わせを検討したところ、 $\text{Cu}(\text{DS})_2$  とキラル配位子 **4** を用いたときに、中程度の立体選択性ながら、水中での触媒的不斉アルドール反応が進行することを見出した (Eq. 8).<sup>10)</sup> この反応では、触媒量のラウリン酸などのカルボン酸の添加が、良好な収率及び選択性のために必要であることが分かった。本不斉反応は、中程度の選択性しか得られていないものの、Lewis 酸を用いる水中での触媒的不斉アルドール反応の初めての例である。

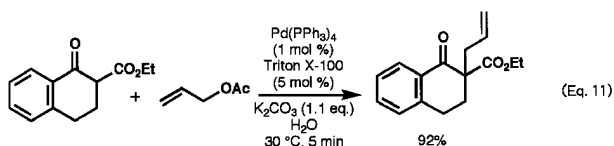
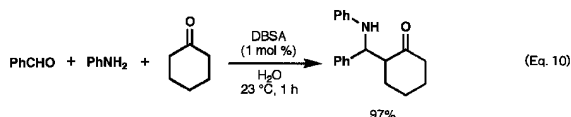
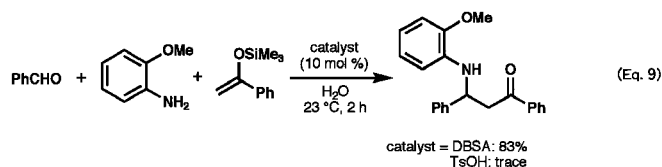
#### 4. Lewis 酸以外の触媒を用いる種々の水中反応の開発

上記のように、スカンジウムイオンなどの Lewis 酸とアニオン性界面活性剤とを組み合わせることによって、水中での Lewis 酸触媒反応が効率的に進行することが明らかとなった。そこで、触媒と界面活

性剤とを組み合わせるとい手法は、Lewis 酸以外の触媒反応にも適用可能なのではないかと考え、他の水中触媒反応の検討を行った。

その結果、Brønsted 酸触媒反応においても、界面活性剤の効果が顕著に現れることが判明した。特に、Brønsted 酸としての性質と界面活性剤としての性質を併せ持つ *p*-ドデシルベンゼンスルホン酸 (DBSA) が、水中での Mannich 型反応に有効であった。例えば、アルデヒド・アミン・シリルエノラートをを用いる三成分縮合 Mannich 型反応を、DBSA を触媒として用いて行くと、高収率で生成物を与えたが、一方、界面活性剤としての性質を持たない *p*-トルエンスルホン酸 (TsOH) を触媒として用いると、望む付加体はほとんど得られなかった (Eq. 9).<sup>11)</sup> また、シリルエノラートの代わりにケトンを用いる三成分縮合 Mannich 型反応も、DBSA によって水中で効率的に触媒されることを見出した (Eq. 10).<sup>12)</sup>

さらに、現代有機合成において多用されているパラジウム触媒反応も、界面活性剤と組み合わせることで、水中で速やかに進行することが分かった (Eq. 11).<sup>13)</sup> この場合、界面活性剤として非イオン性の Triton X-100 が、イオン性のものと比べて、より高速で反応を進行させるのに有効である。



## 5. おわりに

著者らは以上のように、水を溶媒として用いる触媒反応系の開発研究を行ってきた。これらの反応の中には、従来は水中で行うことが困難であると考えられてきたものもあり、また、水の存在が触媒活性を上げているものもある。水溶液中での有機合成反応は、その研究が端緒についたばかりであり、まだ未知の部分が多い。著者らの研究成果は、この分野に1つの指針を与えるものだと考えているが、今後改良すべき点も多い。この研究を更に発展させ、真に実用的な触媒反応系の開発を目指すとともに、水を反応媒体とする化学反応を極めていきたい。

**謝辞** 本稿で紹介した研究は、東京大学大学院薬学系研究科 小林修教授のもと、多くの共同研究者とともに行われたものであり、厚く御礼申し上げます。また、本研究の一部は、文部省科学研究費補助金の援助により行われたものであり、併せて御礼申し上げます。

## REFERENCES

1) Li C.-J., Chan T.-H., "Organic Reactions in Aqueous Media," John Wiley & Sons, New

York, 1997; "Organic Synthesis in Water," ed. by Grieco P. A., Blacky Academic and Professional, London, 1998.

- 2) Kobayashi S., *Chem. Lett.*, 2187–2190 (1991); Kobayashi S., Hachiya I., *J. Org. Chem.*, **59**, 3590–3596 (1994).
- 3) Bradshaw J. S., Huszthy P., McDaniel C. W., Zhu C. Y., Dalley N. K., Izatt R. M., Lifson S., *J. Org. Chem.*, **55**, 3129–3137 (1990).
- 4) Kobayashi S., Hamada T., Nagayama S., Manabe K., *Org. Lett.*, **3**, 165–167 (2001).
- 5) Kobayashi S., Wakabayashi T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5389–5392 (1998); Manabe K., Mori Y., Wakabayashi T., Nagayama S., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7202–7207 (2000).
- 6) Mori Y., Kakumoto K., Manabe K., Kobayashi S., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3107–3111 (2000).
- 7) Keller E., Feringa B. L., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1879–1882 (1996).
- 8) Manabe K., Aoyama N., Kobayashi, S., *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 174–176 (2001).
- 9) Manabe K., Kobayashi S., *Chem. Commun.*, 669–670 (2000).
- 10) Kobayashi S., Mori Y., Nagayama S., Manabe K., *Green Chemistry*, **1**, 175–177 (1999); Manabe K., Mori Y., Nagayama S., Odashima K., Kobayashi S., *Inorg. Chim. Acta*, **296**, 158–163 (1999).
- 11) Manabe K., Mori Y., Kobayashi S., *Synlett*, 1401–1402 (1999).
- 12) Manabe K., Kobayashi S., *Org. Lett.*, **1**, 1965–1967 (1999).
- 13) Kobayashi S., Lam W. W.-L., Manabe K., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6115–6119 (2000).