

高分子 π 酸触媒の開発

正木 幸雄

Development of Polymer-supported π -Acid Catalysts

Yukio MASAKI

Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-Higashi, Gifu City 502-8585, Japan

(Received September 15, 2005)

We reported that dicyanoketene acetals (DCKA), in which gem-dicyano groups of tetracyanoethylene (TCNE) are displaced with alkoxy groups, function as π -acid catalysts, and that a polymer (poly-DCKA-1) derived by copolymerization of a monomer, in which the alkoxy group at the ω -position is modified with a styrene moiety, with ethyleneglycol dimethacrylate also shows high level of activities as a π -acid. In this research, the effects of dicyanoketene ethylene acetal (DCKEA), polymers previously developed (poly-DCKA-1 and 2), new monomers, in which the alkoxy group at the ω -position is modified with an ethereal moiety, and the corresponding polymers (poly-DCKA-3 and 4) were investigated on catalytic activities. Among the catalysts, the polymer (poly-DCKA-1) had the most efficient activity in monothioacetalization, cyanation, and Mukaiyama aldol reaction of acetals, two-component and three-component Mannich-type reaction, hydrolysis of acetals and silyl ethers, and two-component and three-component inverse electron demand Aza-Diels-Alder reaction. Remarkably, the polymer catalyst works more efficiently in water than in organic solvents and is recyclable.

Key words— π -acid catalyst; dicyanoketene acetal; polymer; Mannich-type reaction; aqueous reaction; recycling

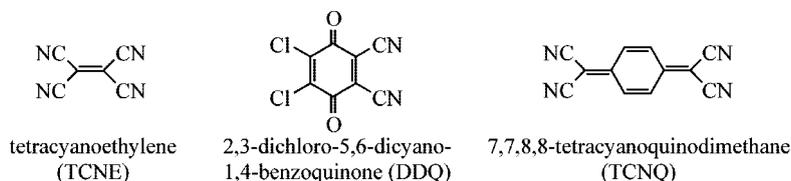
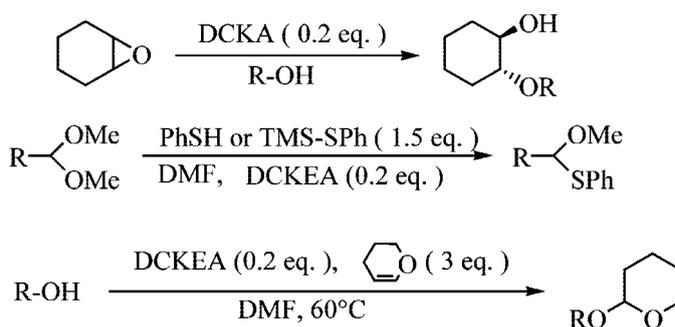
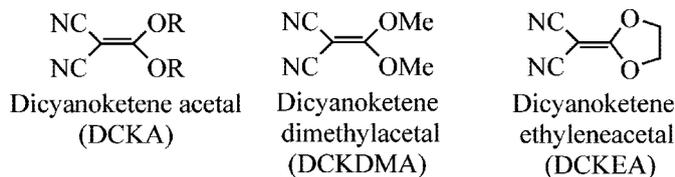
1. はじめに

1-1. π 酸触媒 精密有機合成においては様々な酸、塩基などの反応促進剤が用いられ、反応における官能基・位置・立体などの各種選択性の獲得のための機能物質として利用されてきている。その中で、有機酸、無機酸などの Brønsted 酸（プロトン酸）と TiCl_4 , $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, AlCl_3 など中心元素の空の p, d 軌道が関与する狭義の Lewis 酸^{1,2)}は「酸」と総称されるものの代表格である。この範疇とは異なる trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMS-OTf)³⁾や triphenylmethyl perchlorate (Tr-ClO₄) 等の有機カチオン種⁴⁾も汎用されている。これらの酸の他に、テトラシアノエチレン (tetracyanoethylene (TCNE)),^{5,6)} 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)⁷⁾や 7,7,8,8-tetra-cyanoquinodimethane (TCNQ)⁸⁾等のような電子吸引基によって

電子不足の π 電子系を持った π 酸と総称される化合物群が知られている (Fig. 1)。

π 酸の電子供与体との電荷移動錯体の形成、電子授受反応に基づく酸化剤、並びに、酸素、窒素、炭素系求核剤との付加体及び付加脱離型化合物の形成等については TCNE を中心に多くの研究がなされているが、⁹⁻¹²⁾ プロトン酸や Lewis 酸に比べて精密有機合成においては、その名前の「酸」としての活用は近年までほとんどなされていなかった。このような状況下、1990 年 Iranpoor らは DDQ がエポキシドのアルコリス反応において触媒機能を有することを報告した。^{13,14)} DDQ の π 酸触媒としての有用性に関しては Iranpoor らの報告以後、種村,¹⁵⁻¹⁸⁾ 戸嶋,^{19,20)} 奥,²¹⁾ Kjolberg,^{22,23)} Fernandez,²⁴⁾ Eynde,²⁵⁾ Field,²⁶⁾ Karimi,²⁷⁾ など多くのグループによりエポキシド、アセタール、エノールエーテル類やシリルエーテル類を基質とした酸素求核剤との反応、炭素・炭素結合形成法、保護・脱保護反応などが報告されている。TCNE の触媒反応については高分子合成における反応開始触媒として利用されているのみであったが、²⁸⁾ 1993 年、筆者らは TCNE-

岐阜薬科大学 (〒502-8585 岐阜市三田洞東 5-6-1)
現住所：名城大学薬学部薬化学教室 (〒468-8503 名古屋市中天白区八事山 150)
e-mail: masakiy@ccmfs.meijo-u.ac.jp
本総説は、平成 16 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

Fig. 1. Representative π -Acids

Scheme 1. Reactions Catalyzed by Dicyanoketene Acetals

oxideの酸化剤としての研究²⁹⁾の中でTCNEがエポキシドのケトンへの基質特異的な転位反応並びにアセトニド化反応を触媒することを見出した。³⁰⁾この筆者らの知見が精密有機合成反応でのTCNEの π 酸触媒としての活用の最初の報告となった。

1-2. ジシアノケテンアセタールの π 酸触媒機能
筆者らはTCNEの π 酸触媒機能の調査の中で、エポキシドのアルコリス反応³¹⁾において、反応系中で触媒として用いたTCNEが低級アルコールによってジシアノケテンアセタール(dicyanoketene acetal: DCKA)が生成,³²⁾メタノールの場合ジシアノケテンジメチルアセタール(dicyanoketene dimethylacetal: DCKDMA)に変化し、そのものもアルコリス反応を促進させる機能を有することを見出した。^{33,34)}TCNEがアルデヒド、ケトン、及びアセタール類とシリル系求核剤との反応を触媒することが分かっていたので、^{35,36)}TCNEとエチレンジリコールから容易に調製できるジシアノケテンエチレンアセタール(dicyanoketene ethylene acetal: DCKEA)³²⁾を用い、DCKA類が触媒する反応の検

討を行った。DMF中、室温又は加温条件下に各種アセタール類とチオフェノール(Ph-SH)又はphenyl-trimethylsilylsulfide(TMS-SPh)の反応ではモノチオアセタール化反応が進行することが分かった。^{37,38)}また、アルコール類とdihydropyranの反応ではテトラヒドロピラン化反応³⁹⁾を触媒することも分かった(Scheme 1)。

触媒として用いたDCKEAは室温、空气中で安定な結晶であり、取り扱いが容易な試薬として後述する構造修飾の起点となった。

TCNE及びDDQはそれぞれ $E^0/0.15\text{ V}$ (vs SCE in MeCN)、 $E^0/0.59\text{ V}$ の還元電位を有し、⁴⁰⁾種々の電子供与体と電荷移動錯体を形成することが知られ



正木幸雄

名城大学薬学部研究員。1941年岐阜県生まれ。岐阜薬科大学卒業。京都大学薬学研究科修士・博士課程修了。1969年岐阜薬科大学助手。1985年講師。1987年教授。2005年定年退官。この間ピッツバーグ大学化学科に留学。精密有機合成化学研究。現在は若き学生の隣のベンチで実験を楽しんでいる。

ており、特に TCNE についてはアルコール、エーテル、エポキシド類及びオレフィン類との電荷移動錯体の形成について詳細なデータが報告されている。^{41,42)} このことから、DDQ や TCNE が関与する触媒反応は一電子移動機構 (single electron transfer: SET) が関わっていることは容易に考えられる。それに対してジシアノケテンアセタール (DCKA) の構造は分子内に電子吸引基 (シアノ基) と電子供与基 (アルコキシ基) の両方を持った capto-dative olefin 構造であり、 π 系の中心での電子欠乏性は TCNE に比べて極めて低い。ちなみに、DCKEA の還元電位の測定を試みたが、その値は $E^0 < -2.0$ V (vs SCE in MeCN) であり、極めて電子受容能が低いことを表している。Cyclohexeneoxide 及び decanal dimethyl acetal との電荷移動錯体の形成を UV スペクトルで観測すると、TCNE ではそれぞれ 295 nm, 290 nm に電荷移動吸収帯が観測されるが、DCKEA では紫外、可視領域を通してそれに相当する吸収帯は観測されなかった。³³⁾ 現時点で、DCKA 類の触媒機構に関して明らかではないが、DCKA 類が前記の反応で触媒能を有することの発見により、構造修飾による多機能化が望めなかった TCNE にアルコキシ基を工夫することにより機能性を付与することが可能となった。

近年、地球環境保全の観点から、グリーンケミストリーが化学合成における最も重要なテーマの 1 つになってきている。^{43,44)} その中で、1963 年の Merrifield によるペプチドの固相合成法の開発⁴⁵⁾ を転機として様々な機能を持った高分子を用いる有機合成⁴⁶⁻⁵¹⁾ は触媒 (反応促進剤) の回収・再利用に加えて、ポリマーマトリックスに起因する固有の反応場での反応加速効果、高い部位、位置、立体選択性の制御へと発展してきている。

1-3. 高分子固体酸 酸触媒においてもグリーンケミストリーの観点から、高分子固体酸が回収・再利用の点で優れている。従来の高分子固体酸を酸として機能する元素に基づいて分類すると大きく分けて 4 つに大別される。

- 1) ゼオライト、クレイ、シリカ等のルイス酸⁵²⁻⁵⁷⁾
- 2) ポリマーに担持されたルイス金属⁵⁸⁻⁶⁰⁾
- 3) 塩酸、硫酸等の無機酸又はカルボン酸スルホン酸等の有機酸を含むプロトン化イオン交換樹脂

に代表される Brønsted 酸 (プロトン酸)⁶¹⁻⁶⁷⁾

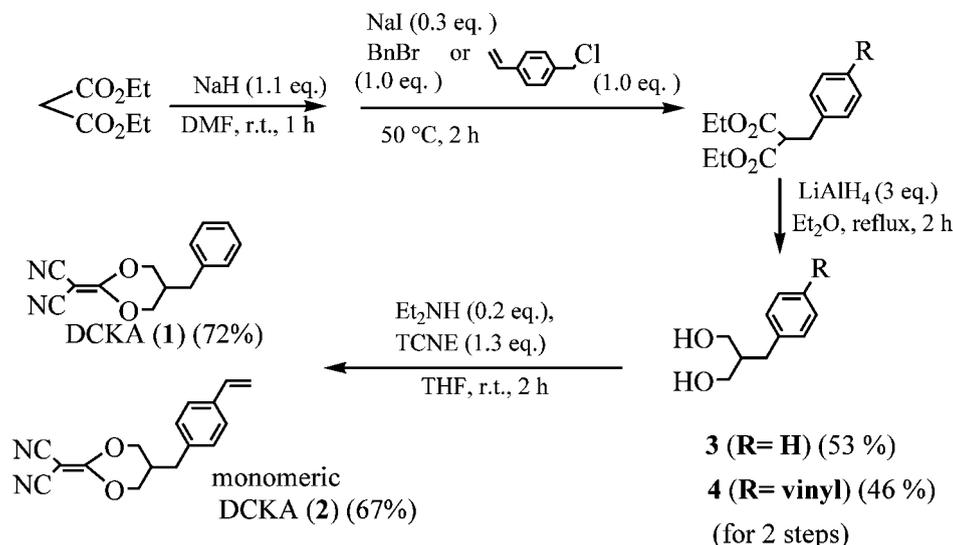
- 4) ポリスチレン樹脂等に結合させた有機カチオン種⁶⁸⁾

このような背景から、本研究では未開拓のジシアノケテンアセタール (DCKA) 類の π 酸機能の調査と、DCKA 類の化学修飾による機能付与の一環として、高分子修飾を検討し、従来の高分子固体酸の範疇に属さない新規な高分子固体酸として、回収・再利用可能な高分子修飾 π 酸の開発を行った。⁶⁹⁻⁷⁴⁾

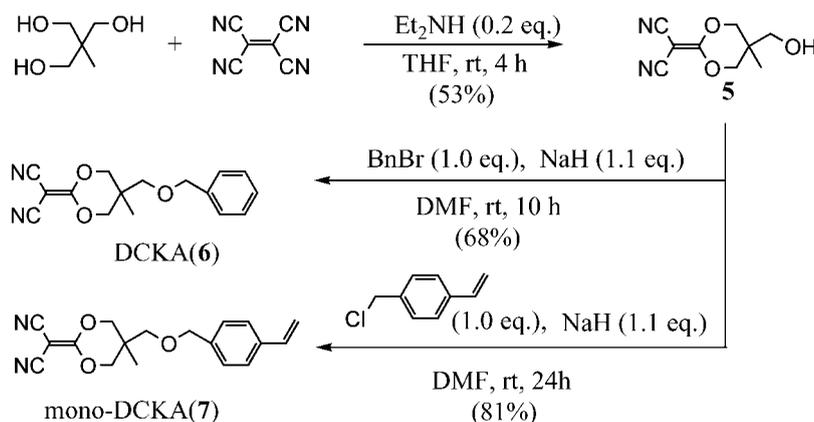
2. 高分子修飾ジシアノケテンアセタール (DCKA) 類の合成

2-1. モノマー型ジシアノケテンアセタール (DCKA) 類の合成 DCKA のアセタール部位の高分子修飾を企図し、文献に従っていくつかのモノマー型 DCKA を合成した。³²⁾ 基本モデルとしてベンジル基を有するジシアノケテンアセタール (DCKA) 及び高分子修飾を志向した分子内にスチレン構造部位を有する DCKA の合成を行った。マロン酸ジエチルを常法により benzyl bromide 及び 4-vinylbenzylchloride によりアルキル化を行い、ついで LiAlH_4 により還元し、ジオール体 (3) 及び (4) を得た。THF 中、室温でジオールに触媒量の Et_2NH の存在下、テトラシアノエチレン (TCNE) を作用させ、モノマー (1) 及び (2) を結晶としてそれぞれ通算収率 38% 及び 31% で得た (Scheme 2)。

高分子化触媒は担持される高分子によって特性が大きく影響されることから様々な高分子化を検討することが必要である。適当な共重合剤による高分子化のほかに、特に、市販されている高分子化樹脂であるメリフィールド樹脂に担持させることによるグラフト型高分子及びフルオラス相への固定化は新たな特性を付与するものと考えられる。このような背景の中で、筆者は DCKA の更なる機能化を視野に入れ、修飾容易な側鎖、エーテル型側鎖を有する DCKA の合成を行った。エーテル型側鎖は高分子化に留まらない多彩な機能化を可能にすると期待される。筆者はエーテル型側鎖を有する DCKA を合成するに当たり、出発物質としてトリオールに着目し、3 種の新規な DCKA (6), (8) 及び (15) をデザインした。その合成法は TCNE とグリコール類との反応によるジシアノケテンアセタール類の調製の一般的方法³²⁾ によった。



Scheme 2. Synthesis of Cyclic Dicyanoketene Acetals (DCKA (1) and (2))



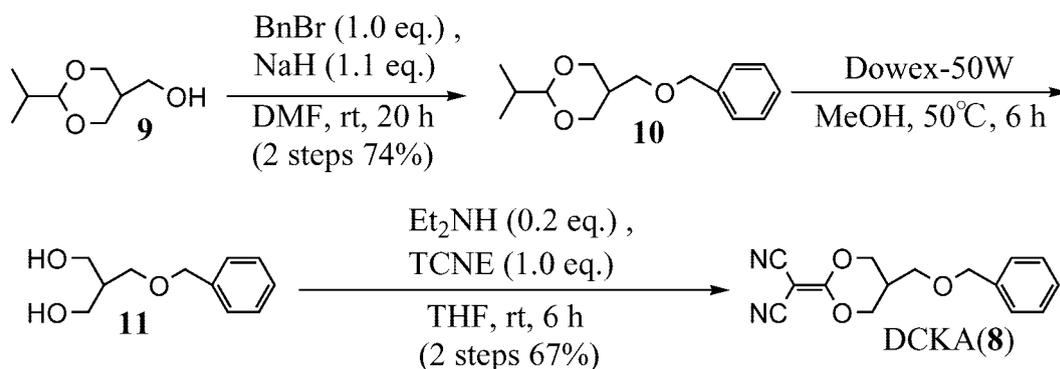
Scheme 3. Synthesis of Cyclic Dicyanoketene Acetals (DCKA (6) and (7)) with Ethereal Side Chains

出発原料である市販の 1,1,1-tris(hydroxymethyl)ethane と TCNE を THF 溶媒中、触媒量のジエチルアミン存在下室温で 2 時間攪拌すると、水酸基部位を有する (5) を 53% の収率で得た。続いて (5) と benzyl bromide を DMF 溶媒中、NaH 存在下室温で 10 時間攪拌することにより、所望のエーテル型側鎖を有する DCKA (6) を無色針状結晶として 68% の収率で得た。高分子修飾体への展開を視野に、同様の方法で前駆体 (5) と 4-vinylbenzylchloride から所望のスチレン構造を有するモノマー (7) を 81% の収率で得た (Scheme 3)。

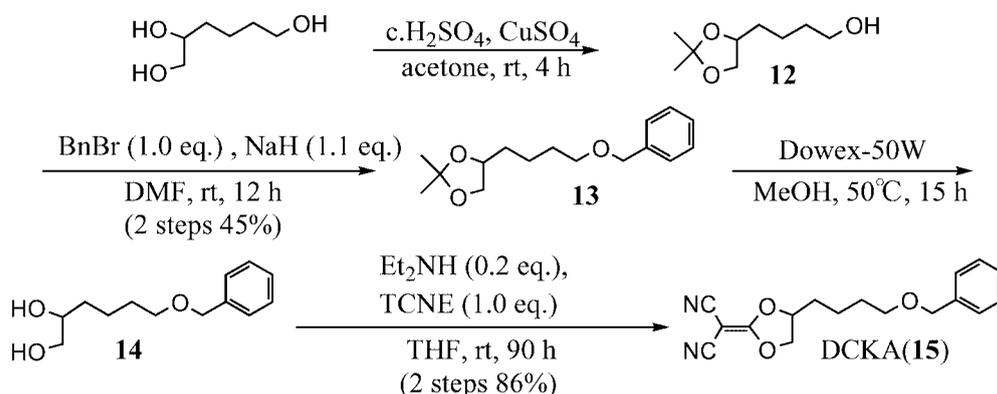
次に、DCKA (6) のメチル基を持たないタイプの DCKA (8) を合成した。マロン酸ジエチルから (9) までは文献既知方法で合成した。⁷⁵⁾ (9) と benzyl bromide を DMF 溶媒中、水素化ナトリウム存

在下室温で 20 時間攪拌することにより、還元からの 2 段階 74% の収率でベンジルエーテル体 (10) を得た。(10) と Dowex-50W を MeOH 溶媒中 50 °C で 6 時間加熱攪拌することにより、脱保護されたジオール体 (11) を得た。最後に、TCNE を THF 溶媒中、触媒量の Et₂NH 存在下室温で 6 時間攪拌することで、所望のエーテル型側鎖を有する DCKA (8) を淡黄色結晶として 2 段階 67% の収率で得た (Scheme 4)。

さらに、六員環構造の DCKA (6) 及び (8) に対応して、五員環構造を有する DCKA (15) の合成を行った。出発原料である市販の 1,2,6-hexanetriol をアセトナイド保護した (12) と benzyl bromide を DMF 溶媒中、NaH 存在下室温で 12 時間攪拌することにより、2 段階 45% の収率でベンジ



Scheme 4. Synthesis of a Cyclic Dicyanoketene Acetal (8) with Benzyloxymethyl Group



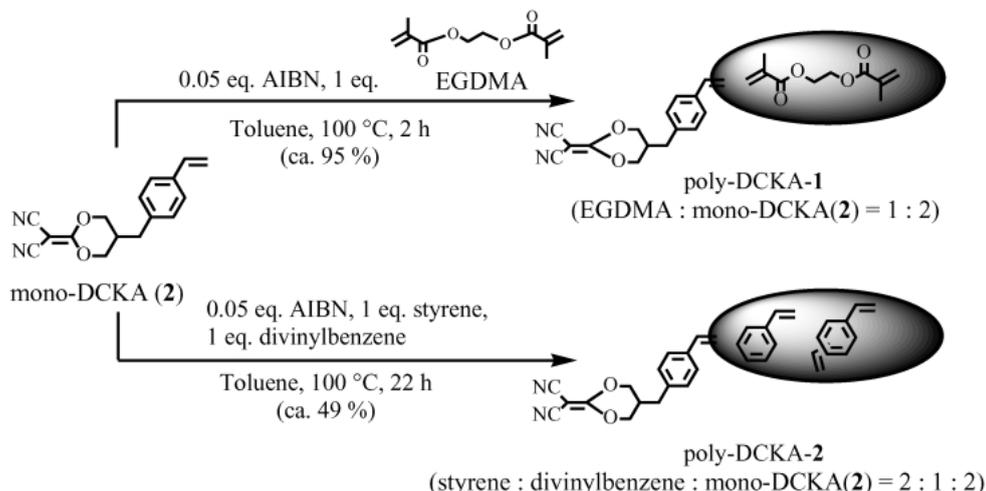
Scheme 5. Synthesis of a Cyclic Dicyanoketene Acetal (DCKA (15) with Benzyloxybutyl Side Chain

ルエーテル体 (13) を得た。(13) と Dowex-50W を MeOH 溶媒中 50°C で 15 時間加熱攪拌することにより、脱保護されたジオール体 (14) を得た。最後に、TCNE を THF 溶媒中、触媒量のジエチルアミン存在下室温で 90 時間攪拌することで、所望のエーテル型側鎖を有する DCKA (15) を黄色結晶として 2 段階 86% の収率で得た (Scheme 5)。

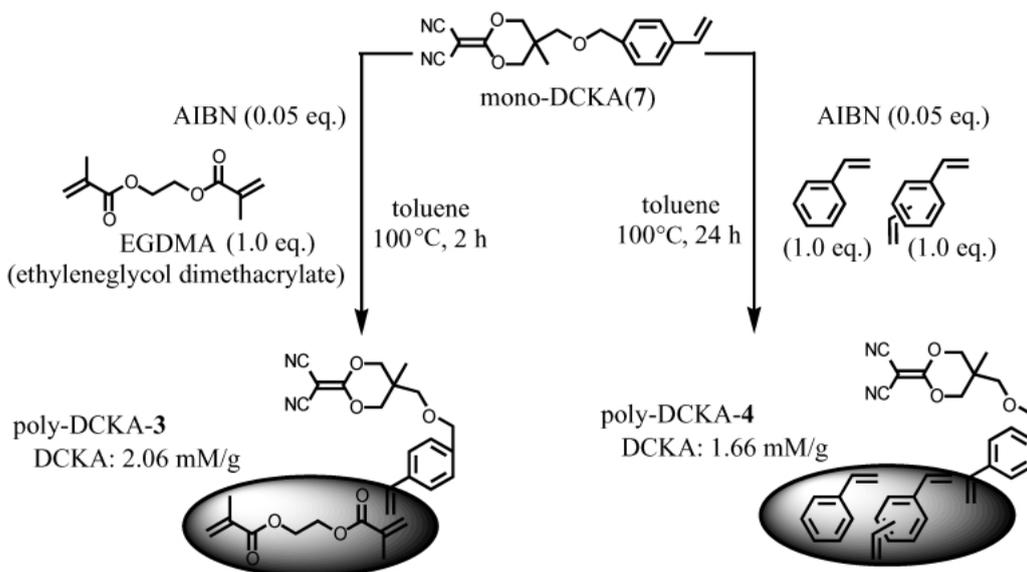
2-2. 高分子化ジシアノケテンアセタールの合成
Dhai らの方法⁷⁶⁾ によりモノマー (2) をトルエン中、触媒量の AIBN の存在下、1 当量の ethylene-glycol dimethacrylate (EGDMA) と 100°C で 2 時間加熱し、95% の収率で EGDMA- 共重合体 (poly-DCKA-1) を無色粉末として得た。本品は元素分析値から、EGDMA : mono-DCKA (2) = 1 : 2 の組成であることが分かった。また、モノマー (2) をトルエン中、触媒量の azobisisobutyronitrile (AIBN) の存在下、1 当量ずつの styrene と divinylbenzene とともに加熱を行い、溶媒に不溶な無色粉末としてスチレン・ジビニルベンゼン共重合体 (polymeric dicyanoketene acetal (poly-DCKA-2)

を合成した。^{69,72)} 本品は元素分析値から、styrene : divinylbenzene : mono-DCKA (2) = 2 : 1 : 2 の組成であることが分かり、収率はモノマー (2) に換算し 49% であった (Scheme 6)。これらの高分子体は酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、エーテル、トルエン、ベンゼン、DMF、アセトン、エタノール等の一般の有機溶媒及び水にも不溶であった。また、高分子中の DCKA 構造部分の含量は元素分析値より、それぞれ poly-DCKA-1 については 2.74 mmol/g, poly-DCKA-2 については 2.30 mmol/g と見積もることができた。得られた poly-DCKA-1, poly-DCKA-2 のアセトニトリル中での粒度分布は D50 (全体 100% としたときの 50% 部分の粒子径) はそれぞれ 22.55 μm , 16.05 μm であった。

エーテル型側鎖を有する DCKA についてもモノマー (7) と等モルの EGDMA から高分子修飾体 poly-DCKA-3 を合成した。高分子化 poly-DCKA-3 は有機溶媒に不溶な白色粉末であり、元素分析値より、mono-DCKA (7) : EGDMA = 1.1 : 1 の比率で



Scheme 6. Synthesis of Polymer-supported Dicyanoketene Acetals (poly-DCKA-1 and 2)



Scheme 7. Synthesis of Polymer-supported Dicyanoketene Acetals (poly-DCKA-3 and 4)

構成され、高分子中の DCKA 構造部分の含量は 2.06 mmol/g であった (Scheme 7).

また、通常の共重合法⁷⁷⁾によりモノマー (7) と等モルのスチレン及びジビニルベンゼンから高分子化 poly-DCKA-4 を得た。高分子化 poly-DCKA-4 は有機溶媒に不溶性白色粉末であり、元素分析値より、mono-DCKA (7) : スチレン : ジビニルベンゼン = 1 : 1.1 : 1.8 の比率で構成され、高分子中の DCKA 構造部分の含量は 1.66 mmol/g であった。

3. ジシアノケテンアセタール類の触媒活性評価

3-1. アセタール類のモノチオアセタール化反応における触媒活性評価 ジシアノケテンエチレンアセタール (DCKEA) の触媒活性が明らかになっ

ているアセタール類のモノチオアセタール化反応で高分子修飾 DCKA (poly-DCKA-1, -2) の触媒活性を調査した。

結果は Table 1 に示すように高分子修飾 DCKA (poly-DCKA-2) は低活性であったが、poly-DCKA-1 は触媒活性を示し、溶媒 DMF よりもアセトニトリルで高活性を示した。高分子修飾 poly-DCKA-1 を触媒としていくつかのアセタールについて求核剤 Ph-SH 及び TMS-SPh との反応の結果を Table 2 に示す。^{69,72)}

3-2. アセタール類の炭素・炭素結合形成反応における触媒活性評価 アルデヒド及びアセタール類と TMS-CN 等のシリル型求核剤との炭素・炭素

結合形成反応でテトラシアノエチレン (TCNE) が触媒活性を示すことを筆者らは既に報告している.^{35,36)} そこで, ジシアノケテンアセタール (DCKA) についてそのような触媒活性の有無を調査した.

まず DCKEA についてアルデヒド類の反応を調べたところ Scheme 8 に示すようにアセトニトリル溶媒中で TMS-CN との反応では良好な収率でシア

ノヒドリン体を与えるが, 他の求核剤 (allyltrimethylsilane, acetophenone enol TMS-ether) では反応促進効果は認められなかった.

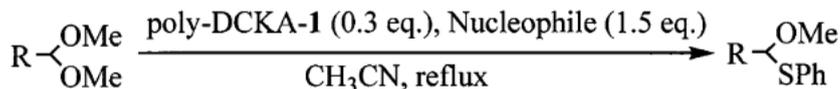
そこで基質をアセタール類に代えて DCKA の触媒活性を調査した. 3 種の DCKA (DCKEA, 単分子型 DCKA (2), 高分子修飾型 poly-DCKA-1) について *p*-アニスアルデヒドジメチルアセタールと TMS-CN の炭素・炭素結合反応^{70,72)}を調べたところ, Table 3 に示すようにいずれの DCKA も高い触媒活性を示した. さらに, ろ過, 溶媒洗浄により簡単に回収できる高分子修飾型 poly-DCKA-1 は再利用ができ, 3 回の使用で活性の低下は認められなかった.

Poly-DCKA-1 は他の基質でも有効な触媒能を示し, Table 4 に示すようにアセタールを基質とすると TMS-CN に加えてケトンシリルエノールエテル類も求核剤として向山アルドール型反応にも利用できることも分かった.

Table 1. Monothioacetalization of Benzaldehyde Dimethyl Acetal Catalyzed by Polymeric DCKA

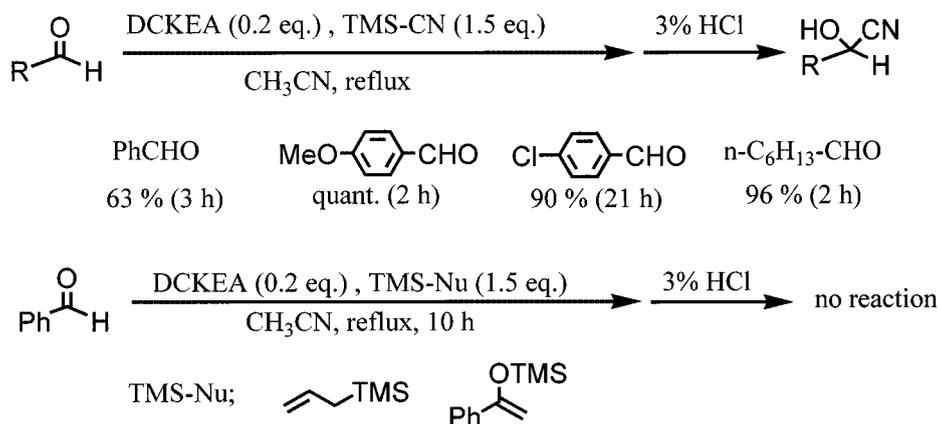
Entry	Catalyst	Solvent	T/°C	Yield (%)
1	poly-DCKA-1	DMF	60°C	61
2	poly-DCKA-1	CH ₃ CN	Reflux	83
3	poly-DCKA-2	CH ₃ CN	Reflux	21

Table 2. Monothioacetalization of Acetals Catalyzed by Polymeric DCKA-1



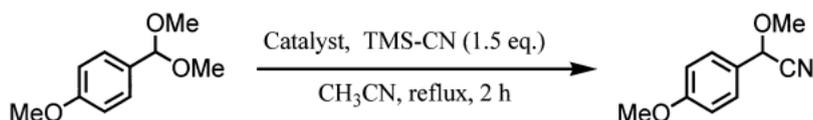
Entry	Substrate	Nucleophile	Time (h)	Product/Yield (%)
1		PhSH	6	73 ^{a)}
2		PhSH	20	75
3	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -C(OMe) ₂	TMS-SPh	7	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ -C(OMe)(SPh) 50 ^{b)}
4		TMS-SPh	20	61
5		TMS-SPh	40	86
6	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -C(OMe) ₂	PhSH	2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -C(OMe)(SPh) 64
7		TMS-SPh	5	69
8		PhSH	6	29
9		TMS-SPh	7	80
10	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -O-C(OMe) ₂	PhSH	31	No reaction
11		TMS-SPh	31	No reaction
12		PhSH	12	73
13		TMS-SPh	19	6 ^{c)}
14		TMS-SPh	40	48 ^{d)} 35
15		PhSH	12	86
16		TMS-SPh	40	75 14 18

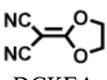
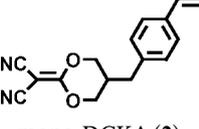
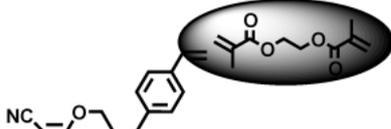
a) 14% of the starting material was recovered. b) 40% of the starting material was recovered. c) 31% of the starting material was recovered. d) 21% of the starting material was recovered.



Scheme 8. Reaction of Aldehydes with TMS-Nu Catalyzed by DCKEA

Table 3. Cyanation of 4-Methoxybenzaldehyde Dimethylacetal



Catalyst	Yield (%)
 DCKEA (0.2 eq.)	92
 mono-DCKA (2) (0.2 eq.)	98
 (0.3 eq.)	1st. 99 2nd. Quant. 3rd. Quant.

3-3. Mannich 型炭素・炭素結合形成反応における触媒活性評価

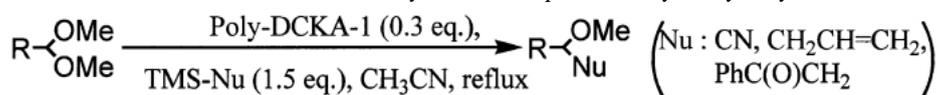
3-3-1. Mannich 型炭素・炭素結合形成反応における DCKEA の触媒活性評価 ベンジリデンアニリンとシリルエノールエーテルの Mannich 型炭素・炭素結合形成反応についてジシアノケテンエチレンアセタール (DCKEA) の触媒活性を調べた。アセトニトリル中、加熱還流条件で 0.2 当量の DCKEA を添加して反応を行ったところ 83% の高収率で目的の β -アミノケトンが得られた (Scheme 9)。

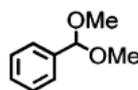
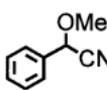
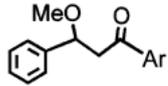
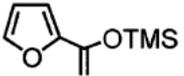
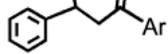
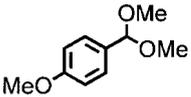
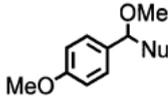
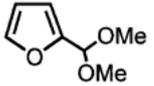
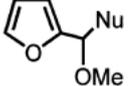
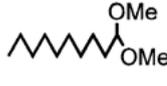
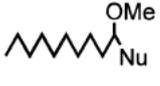
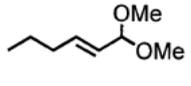
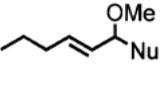
ついで高分子修飾型 poly-DCKA-1 について 2, 3 の芳香族イミンとシリルエノールエーテル類の反応を調べた。Table 5 に示すように求核剤 acetophenone enol TMS-ether では好結果が得られていないが、他のシリルエノールエーテル類ではおおむね良好な触媒活性が観察された。⁷¹⁾

3-3-2. アルデヒド共存下でのアルドイミン選択性 小林らはランタノイド触媒である $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いた場合、基質に対し 0.2 当量の触媒存在下、 -23°C の低温では良好なイミン選択性が得られるものの、触媒の増量や温度を室温に上げると選択性の低下を招いている。^{78,79)} これに対し、Table 6 に示すように、触媒 DCKEA では当量のベンズアルデヒドの共存下、アルドイミンに対して触媒の量を増やしても、反応温度が加熱還流条件でも β -アミノエステル (17) のみが得られ、ほぼ完璧なアルドイミン選択性が観察された。この傾向は高分子修飾 poly-DCKA-1 も同様に観察された。⁷¹⁾

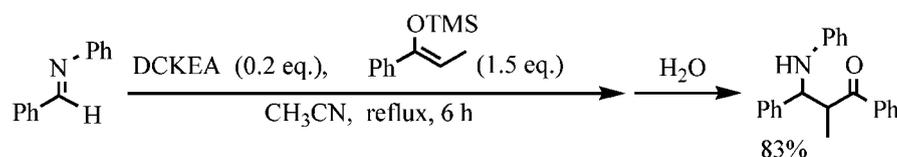
3-3-3. Mannich 型炭素・炭素結合形成反応における各種 DCKA の触媒活性評価 芳香族イミンとシリルエノールエーテルの Mannich 型炭素・炭素結合形成反応においてジシアノケテンエチレンアセタール (DCKEA) の触媒活性が示されたので、

Table 4. Reaction of Acetals with Silylated Nucleophiles Catalyzed by Polymeric DCKA



Entry	Substrate	TMS-Nu	Time (h)	Product	Yield (%)
1		TMS-CN (A)	2		95
2			(B) 24		No reaction
3			(C) 7		Quant.
4			(D) 21		63
5		(A)	2		99
6		(B)	2		No reaction
7		(C)	6		96
8		(D)	5		74
9		(A)	3		83
10		(B)	24		No reaction
11		(C)	16		75
12		(D)	21		59
13		(A)	2		96
14		(B)	24		16 ^{a)}
15		(C)	16		38 (S.M.37%)
16		(D)	17		No reaction
17		(A)	1.5		80
18		(C)	6		92
19		(D)	21		87
20		(A)	3		63
21		(C)	6		44
22		(D)	21		15

a) A large amount of the aldehyde was obtained.

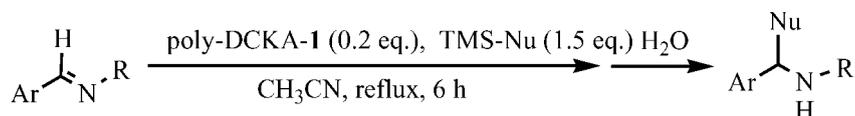


Scheme 9. Mannich Type Reaction of Benzylidene Aniline with a Silylenol Ether Catalyzed by DCKEA

前節で合成した単分子型 DCKA (1), (6), (8), (15) 及び高分子修飾型 poly-DCKA-1, -2, -3 及び -4 について触媒活性を比較評価した。評価系としては、*N*-ベンジリデンアニリンと求核剤ジメチルケテン-*O*-エチル-*O*-TMS アセタール (H) の Mannich 型反応⁷¹⁾を採用した。触媒 (0.2 当量) の存在下、アセトニトリル (3 ml)、*N*-ベンジリデンアニリ

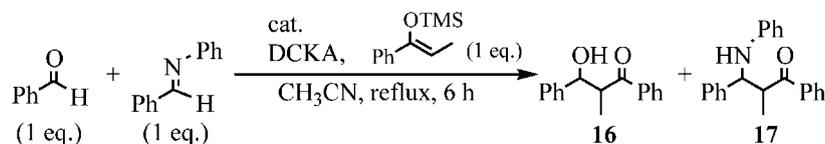
ンと 1.5 当量の (H) を加え、6 時間加熱還流条件と 24 時間室温条件で反応を行った。Table 7 に示すように、加熱条件では合成した単分子型 DCKA4 種いずれも中程度以上 (73–54%) の収率で生成物 (17) を得た。特に、DCKA (6) は従来のモノマー型 DCKA (1) よりも高い触媒活性を示し、種々の反応において高い触媒活性を示す DCKEA と同様

Table 5. Mannich Type Reaction of Aldimines with Silylenol Ethers Catalyzed by Poly-DCKA-1



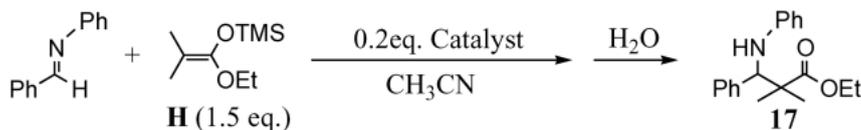
Entry	Substrate	TMS-Nu	Product	Yield (%)
1			(C) 6Nu=CH ₂ COPh	10
2			(E) 5Nu=CHCH ₃ COPh	92
3			(F) Nu=2-cyclohexanoyl	79
4			(G) Nu=CH(CH ₃)CO ₂ Et	77
5			(H) Nu=C(CH ₃) ₂ CO ₂ Et	Quant.
6		(C)	Nu=CH ₂ COPh	9
7		(E)	Nu=CHCH ₃ COPh	49
8		(F)	Nu=2-cyclohexanoyl	46
9		(H)	Nu=C(CH ₃) ₂ CO ₂ Et	85
10		(C)	No reaction	
11		(E)	No reaction	
12		(F)	No reaction	
13		(H)	Nu=C(CH ₃) ₂ CO ₂ Et	60
14		(C)	No reaction	
15		(E)	No reaction	
16		(F)	No reaction	
17		(H)	Nu=C(CH ₃) ₂ CO ₂ Et	79
18		(C)	Nu=CH ₂ COPh	24
19		(E)	Nu=CHCH ₃ COPh	56
20		(F)	Nu=2-cyclohexanoyl	57
21		(H)	Nu=C(CH ₃) ₂ CO ₂ Et	90
22		(C)	Nu=CH ₂ COPh	61
23		(E)	Nu=CHCH ₃ COPh	74
24		(F)	Nu=2-cyclohexanoyl	68
25		(H)	Nu=C(CH ₃) ₂ CO ₂ Et	Quant.

Table 6. Competitive Reaction of Benzaldimine and Benzaldehyde with a Silylenol Ether Catalyzed by DCKAs

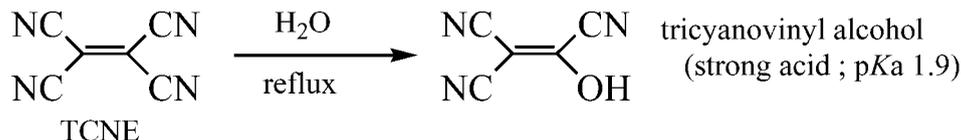
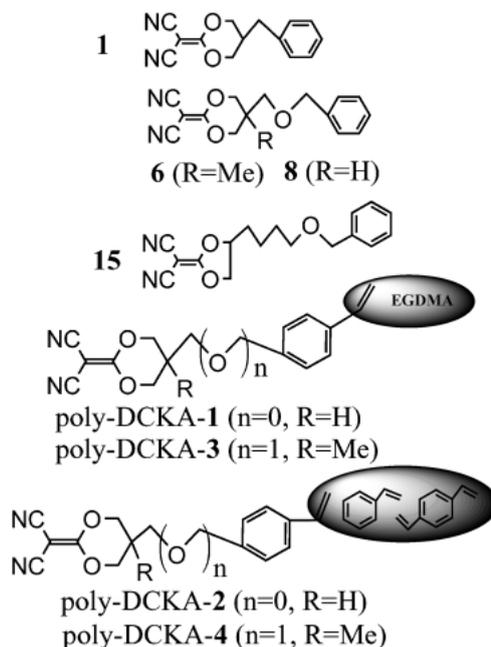


Entry	DCKA (eq.)	16 : 17	Total yield (%)
1	DCKEA 0.2	<1 : >99	74
2	DCKEA 1.0	<1 : >99	82
3	poly-DCKA-1 0.3	<1 : >99	64

Table 7. Reaction of Benzaldimine with a Silylenol Ether Catalyzed by DCKAs



Entry	Catalyst	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	None	Reflux	17	7
2	DCKEA	Reflux	6	78
3	1	Reflux	6	64
4	6	Reflux	6	73
5	8	Reflux	6	54
6	15	Reflux	6	62
7	poly-1	Reflux	6	51
8	poly-2	Reflux	6	11
9	poly-3	Reflux	6	27
10	poly-4	Reflux	6	13
11	DCKEA	r.t	24	28
12	1	r.t	24	34
13	6	r.t	24	5
14	poly-1	r.t	24	85
15	poly-3	r.t	24	30



Scheme 10. Reaction of TCNE with Hot Water

の触媒能を有することが分かった。高分子修飾型 poly-DCKA 類はおおむね加熱条件でも常温でも低収率、低活性であった。中でも、DCKA (6) の高分子型である poly-DCKA-3 は予想に反して低活性であった。例外的に高分子修飾型 poly-DCKA-1 のみが加熱条件でも常温でも高い触媒活性を示した。

4. ジシアノケテンアセタール (DCKA) の水中での安定性

水中での有機合成反応は親水性・疎水性相互作用の新たな要件が加わり、グリーンケミストリーの観点からも、近年、多くの注目を集めている。⁸⁰⁾ そこで、DCKA 類の水中での安定性について調査した。

Tetracyanoethylene (TCNE) や 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-quinodimethane (DDQ) 等の π 酸は一般に水に対して不安定であることが知られている。^{15,21)} 特に TCNE は加熱条件で水と容易に反応

し、強酸である tricyanovinyl alcohol を生成する (Scheme 10)。⁸¹⁾

TCNE 及び DDQ は含水アセトニトリル (MeCN : H₂O=9 : 1) 中、室温 6 時間でそのほとんどが分解し、いずれも 1.43×10^{-2} M の水溶液において pH 2.2 を示す。ジシアノケテンアセタール類 (DCKA) の水に対する安定性の調査は、その触媒機能の開発には不可欠である。そこで、TCNE, DDQ, DCKEA, 及び mono-DCKA (2) について水中での pH の経時変化を調べた。実験は π 酸 0.143 mmol と精製水 10 ml の混合物を室温で攪拌し、経時的に溶液の酸性度を pH メーターを用い観測した。DCKEA 及び mono-DCKA (2) は 6 時間後も著しい pH の低下は見られず、また回収もできることから、水に対して極めて安定であることが分かった。したがって、TCNE や DDQ のような一般の π 酸とは異なり、

DCKA 類は含水条件においても変質することなく機能を発揮することが期待できる。

5. DCKA を触媒とする含水系での合成反応

5-1. DCKA を触媒とする含水系でのアセタール類の加水分解反応

アセタールはカルボニル基の重要な保護基であり、その脱保護には様々な酸触媒が用いられている。その中で、種村、奥らは TCNE, DDQ や 2,3,5,6-tetrafluoro-7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQF₄) 等の π 酸を触媒として用いた脱保護反応を報告しているが、^{15,21)} 真の触媒は水との反応によって生じる cyanovinyl alcohol 類と考えられ、当然のことながら、 π 酸の回収は不可能である。前記のように、DCKA 類が水中で比較的安定であることから、アセタール類の含水条件下での脱保護反応に触媒として機能することが期待できる。

単分子触媒 DCKEA 及び高分子体 poly-DCKA-1 について各種のアルデヒド及びケトンのジメチルアセタール及びエチレンアセタール類の含水アセトニトリル (MeCN : H₂O = 9 : 1) 中での脱保護反応を調査し、その結果を Table 8 に示す。⁷³⁾ 両触媒ともおおむね同様な活性を示し、アルデヒドアセタールよりもケトンアセタール類の脱保護反応が速やかに進行し、 α,β -不飽和体の方が対応する飽和体より反応の進行が速いことも分かった。アルコールの THP エーテル (entries 31, 32) 及びメトキシメチルエーテル (entry 33) の開裂反応は進行しなかった。両触媒の中でも poly-DCKA-1 の方が全般的に良好な結果を与えた。また、一部の基質では DCKEA の結果に比べて劇的な収率の改善が観察された。また、この中の桂皮アルデヒドアセタールの反応では、高分子体 poly-DCKA-1 が定量的に回収でき、活性の低下なくリサイクルができることも確認している。

5-2. DCKA を触媒とする含水系でのシリルエーテル類の加水分解反応

シリルエーテル類はアルコール類の保護体として汎用されている。⁸²⁾ 一般にその開裂 (脱保護) には強酸又はフッ素イオン含有試薬 (Et₄NF 等) が用いられるが、酸に敏感な官能基の存在下での脱保護反応の選択性に問題を残している。⁸³⁻⁸⁷⁾ π 酸を触媒とするシリルエーテル類の開裂反応はこれまで知られていないこと、反応条件が緩和であることなどから、官能基選択的な開裂反応が期待できる。そこで、単分子触媒 DCKEA 及び

高分子体 poly-DCKA-1 による 1 級, 2 級, アリルアルコール等の trimethylsilyl (TMS), *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS), 及び *t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) エーテル類について開裂反応の触媒活性を調査した。基質シリルエーテルに触媒 DCKA を加え、含水アセトニトリル (CH₃CN : H₂O = 9 : 1) 中、室温で攪拌し反応を行った。Table 9 に示すように両触媒ともに同様の傾向を示し、シリルエーテル部位の開裂の容易さは TMS > TBDMS > TBDPS の順であることが分かった。⁷³⁾

5-3. 高分子修飾 DCKA を触媒とする含水系での官能基選択的脱保護反応

単分子 DCKEA, 高分子体 poly-DCKA-1 のいずれもアセタール及びシリルエーテル型保護基の脱保護反応に有効であることが分かったので、高分子体 poly-DCKA-1 を用いる官能基選択的な脱保護反応を調査した。共存する保護基としてエチレンアセタール, テトラヒドロピラニル (THP), メトキシメチル (MOM) 等のアセタール型及びシリルエーテル型として TBDMS 基及び TBDPS 基を有する基質 butan-3-one-1-ol を用いて検討を行った。約 0.5 当量の poly-DCKA-1 を用い、含水アセトニトリル (MeCN : H₂O = 9 : 1) 中、室温で反応させた結果を Table 10 に示す。アセタール型では MOM 基, シリルエーテルでは TBDPS 基が他の保護基と明確に区別できることが分かった。

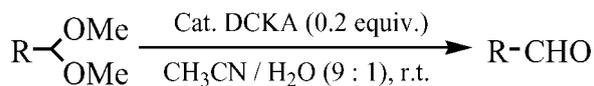
6. DCKA を触媒とする含水系での脱保護反応における高分子効果

6-1. 高分子効果

基質又は触媒を含めた反応剤が高分子であることにより、化学反応において負の効果と正の効果が発生することはよく知られている。高分子では官能基又は反応部位が固定され、易動度が小さいために反応速度を遅くすることが最大の負の効果であろう。これに対し、いつも観察されるとは限らないにしても、不溶性固体高分子について次のような正の高分子効果が知られている。^{58,88)}

- 1) 高分子によって作られる環境効果として、固相のミクロポアが基質, 反応試薬などに分子ふるいとして働いたり、高分子鎖がマトリックス又はヘリックスを形成し、固有の反応場を提供する。
- 2) 単量体単位が連鎖的に結合して繋がっており、官能基や錯体部を隣接させることができる。
- 3) 高分子が溶媒で均一に膨潤しているとき、巨視

Table 8. Hydrolysis of Acetals Catalyzed by DCKAs



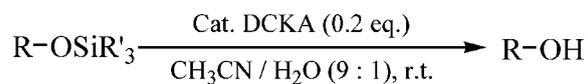
Entry	Substrate	R	Cat. DCKA	Time (h)	Product Yield (%) (Aldehyde or Ketone)
1		R=Me	DCKEA	0.5	NR (S.M. quant.)
2			poly-DACK-1	0.5	17 (S.M. 77%)
3		R=-CH ₂ -	DCKEA	20	Trace (S.M. 93%)
4			poly-DACK-1	20	32 (S.M. 59%)
5		R=Me	DCKEA	0.5	75
6			poly-DACK-1	0.5	90
7		R=-CH ₂ -	DCKEA	20	49 (S.M. 37%)
8			poly-DACK-1	20	56 (S.M. 20%)
9		R=Me	DCKEA	0.5	36 (S.M. 56%)
10		R=-CH ₂ -	DCKEA	20	20 (S.M. 77%)
11		R=Me	poly-DACK-1	0.5	62 (S.M. 56%)
12		R=-CH ₂ -	poly-DACK-1	20	25 (S.M. 7%)
13			DCKEA	0.5	47
14			poly-DACK-1	0.5	61
15			DCKEA	20	93
16			poly-DACK-1	20	95
17			DCKEA	1.5	Quant.
18			poly-DACK-1	1.5	Quant.
18-2		2nd recycle	poly-DACK-1	1.5	Quant.
18-3		3rd recycle	poly-DACK-1	1.5	Quant.
19		R=Me	DCKEA	0.5	11 (S.M. 77%)
20			poly-DACK-1	0.5	82
21		R=-CH ₂ -	DCKEA	20	72
22			poly-DACK-1	20	78
23		R=Me	DCKEA	0.5	95
24			poly-DACK-1	0.5	Quant.
25		R=-CH ₂ -	DCKEA	20	Quant.
26			poly-DACK-1	20	92
27		R=Me	DCKEA	0.5	98
28			poly-DACK-1	0.5	93
29		R=-CH ₂ -	DCKEA	20	55 (S.M. 33%)
30			poly-DACK-1	20	96
31	THP-O- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁		DCKEA	20	No reaction
32	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -O-OMe		poly-DACK-1	20	No reaction
33	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -O-OMe		DCKEA	20	No reaction

的には個相であるが、微視的には高分子に結合している官能基の存在位置における空間密度は同一濃度の低分子モデル溶液におけるよりもはるかに高く、言い換えれば部分的には高濃度溶液として機能する。

筆者らはアセタール及びシリルエーテル類の脱保

護反応についての検討の中で、一部の基質では単分子触媒 DCKEA や mono-DCKA (2) を用いたときよりも高分子体 poly-DCKA-1 を触媒に用いたときの方が反応が速やかに進行することを観察している。⁷³⁾ 単分子 mono-DCKA (2) と高分子体 poly-

Table 9. Hydrolysis of Silyl Ethers Catalyzed by DCKAs



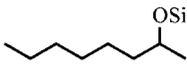
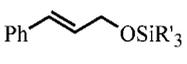
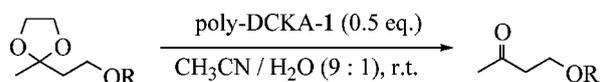
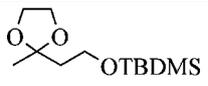
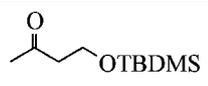
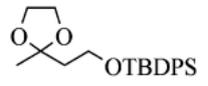
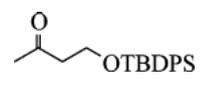
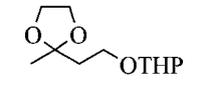
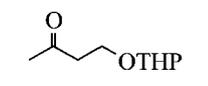
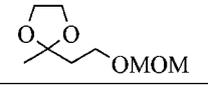
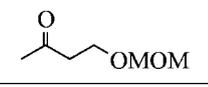
Entry	Substrate	SiR' ₃	Cat. DCKA	Time (h)	Product (R-OH) Yield (%)
1	C ₁₂ H ₂₅ -OSiR' ₃	SiMe ₃ (TMS)	DCKEA	3	98
2			poly-DCKA-1	1	98
3		SiMe ₂ (<i>t</i> -Bu) (TBDMS)	DCKEA	3	Trace (S.M. 95%)
4			DCKEA	48	Quant.
5			poly-DCKA-1	1	68 (S.M. 31%)
6			poly-DCKA-1	30	Quant.
7		SiPh ₂ (<i>t</i> -Bu) ₃ (TBDPS)	DCKEA	48	No reaction
8			poly-DCKA-1	30	No reaction
9		TMS	DCKEA	3	83
10			poly-DCKA-1	1	81
11		TBDMS	DCKEA	48	87
12			poly-DCKA-1	30	86
13		TBDPS	DCKEA	48	No reaction
14			poly-DCKA-1	30	No reaction
15		TMS	DCKEA	3	78
16			poly-DCKA-1	1	74
17		TBDMS	DCKEA	48	82
18			poly-DCKA-1	30	Quant.
19		TBDPS	DCKEA	48	3 (S.M. 95%)
20			poly-DCKA-1	30	17 (S.M. 77%)
21	BnOSiR' ₃	TMS	DCKEA	3	86
22			poly-DCKA-1	1	83
23		TBDMS	DCKEA	48	90
24			poly-DCKA-1	30	98
25		TBDPS	DCKEA	48	No reaction
26			poly-DCKA-1	30	No reaction

Table 10. Selective Hydrolysis of Protected Ketols Catalyzed by Poly-DCKA-1



Entry	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%)
1		1		Not detected
2		4		Quant.
3		10		25
4		6		71
TBDMS: SiMe ₂ (<i>t</i> -Bu)		TBDPS: SiPh ₂ (<i>t</i> -Bu)		
THP: 		MOM: CH ₂ OCH ₃		

DCKA-1 を基質に対し 0.2 当量用い、アルデヒドジメチルアセタール、ケトンエチレンアセタール、及びシリルエーテル等、いくつかの基質について反応速度の違いを調べた。含水アセトニトリル (MeCN : H₂O = 9 : 1) 中、室温で反応させた結果を Table 11 に示す。この結果は明らかに高分子体 poly-DCKA-1 が高い触媒効率を有していることを示している。上記の内容に含まれるが、Jacobsen らは高分子化することにより溶液中での触媒の局所的な濃度が上昇し、見かけの触媒活性の向上に繋がっていると述べている。⁸⁸⁾ また、近年、小林らも Mannich 型反応において Sc(OTf)₃ を高分子化修

飾した触媒 (PA-Sc-TAD) を用いたときの正の高分子効果を報告している。⁵⁸⁾ 筆者らは上記の脱保護反応で得られた知見を基に高分子効果の適用範囲及び機構の解明を目指しさらに詳細に検討を行った。

6-2. 含水系でのアセタール開裂反応における高分子効果 3 種の 1,2-グリコールアセトナイドについては単分子触媒 DCKEA, mono-DCKA (2) 及び高分子体 poly-DCKA-1 を触媒 (0.2 当量) として含水アセトニトリル (MeCN : H₂O = 9 : 1) 中、室温で 2 時間攪拌した。得られた結果を Table 12 に示す。

スチレングリコールアセトナイドを基質としたと

Table 11. Polymer Effect Observed in Hydrolysis of Acetals and Silyl Ethers Catalyzed by DCKAs

$$\text{substrate} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} (9 : 1), \text{ r.t.}]{0.2 \text{ eq. catalyst}} \text{product}$$

Entry	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%)	
				mono-DCKA (2)	poly-DCKA-1
1		0.5	Ph-CHO	9	54
2		1	Cl-C6H4-CHO	1	69
3		20		60	73
4	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -OTMS	1	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -OH	68	95
5	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -OTBDMS	5	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ -OH	8	97

Table 12. Polymer Effect Observed in Hydrolysis of Acetonides Catalyzed by DCKAs

$$\text{Substrate} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} (9/1), \text{ r.t.}, 2\text{h}]{\text{Catalyst (0.2 equiv.)}} \text{Product}$$

Entry	Substrate	Catalyst	Product	Yield (%)
1		DCKEA		Trace (S.M. 96)
2		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 91)
3		poly-DCKA-1		59 (S.M. 40)
4		DCKEA		Trace (S.M. 81)
5		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 79)
6		poly-DCKA-1		86
7		DCKEA		Trace (S.M. 71)
8		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 76)
9		poly-DCKA-1		87

ころ, DCKEA, mono-DCKA (2) を用いた場合には反応は進行せず大量の原料が回収されたが (entries 1, 2), poly-DCKA-1 を触媒に用いると中程度の収率でスチレングリコールを得ることができた (entry 3). また, 1,2-ヘキサジオールアセトナイド及び 1,2-シクロヘキサジオールアセトナイドを基質とした場合には, 単分子触媒 DCKEA, mono-DCKA (2) では反応は進行しなかったが (entries 4, 5, 7, 8), poly-DCKA-1 では著しく反応が促進され, 比較的高収率でジオール体が得られた (entries 6, 9). この結果は poly-DCKA-1 の劇的な高分子効果を示している.

7. 高分子修飾 DCKA を触媒とする水中での脱保護反応における高分子効果

7-1. 1,2-グリコールアセトナイド類及びケトンエチレンアセタール類の脱保護反応 有機溶媒を全く用いず, 水のみを反応溶媒とした三相系 (固相, 水相, 有機相) で反応を行った (Table 13). Styreneglycol アセトナイド体を基質としたところ, 単分子触媒 DCKEA, mono-DCKA (2) では反応は進行しなかったが (entries 1, 2), poly-DCKA-1 を用いると, 含水アセトニトリル中での反応よりも格段に収率は向上し (entry 3), 触媒に微量の水と基質をしみ込ませた条件においても効率的に反応が進行した (entry 4). 脂肪族基質に関しても同様に水中における反応の促進効果が見られた (entries

5—10).⁷⁴⁾

ついでケトンやアルデヒドのエチレンアセタールの水中での脱保護について検討を行った. まず, 0.2 当量の触媒存在下, 3 種のエチレンアセタールを基質として用い, 水を単一溶媒とした系で室温, 20 時間反応を行った. 結果を Table 14 に示す. デシルアルデヒドのエチレンアセタール体の場合, DCKEA, mono-DCKA (2) では生成物 (4) は痕跡程度であり, 大部分の原料が回収された (entries 1, 2). しかし, poly-DCKA-1 を触媒としたところ, 低収率ではあったが, 反応は幾分進行した (entry 3). 続いて, アセトフェノンエチレンアセタール体の脱保護を行ったところ, 単分子触媒 DCKEA, mono-DCKA (2) では反応は進行しなかったが (entries 4, 5), 高分子体 poly-DCKA-1 では著しく反応速度が促進され, 高収率でアセトフェノンを得ることができた (entry 6). 6-メチル-5-ヘプテン-2-オンのエチレンアセタール体についても, ほぼ同様の現象が観察された (entries 7—9). このように, エチレンアセタールの脱保護の場合にも水中で高い高分子効果を示すことが分かった.

8. 高分子修飾ジシアノケテンアセタールを触媒とする水中での Mannich 型反応

8-1. ベンジリデンアニリンとシリルエノールエーテルの 2 成分縮合反応 含水条件での DCKA 類の安定性が示されたので, 水中での Man-

Table 13. Polymer Effect of DCKAs Observed in Hydrolysis of Acetonides in Water

Entry	Substrate	Catalyst	Product	Yield (%)
1		DCKEA		Trace (S.M. 92%)
2		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 93%)
3		poly-DCKA-1		95
4 ^{a)}		poly-DCKA-1		91
5		DCKEA		Trace (S.M. 73%)
6		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 73%)
7		poly-DCKA-1		96
8		DCKEA		Trace (S.M. 84%)
9		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 75%)
10		poly-DCKA-1		97

^{a)} Reaction without solvent (5 equiv. of H₂O was used).

Table 14. Polymer Effect of DCKAs Observed in Hydrolysis of Ethylene Acetals in Water

Entry	Substrate	Catalyst	Product	Yield (%)
1		DCKEA		Trace (S.M. 88%)
2		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 83%)
3		poly-DCKA-1		34 (S.M. 45%)
4		DCKEA		Trace (S.M. 74%)
5		mono-DCKA (2)		No reaction
6		poly-DCKA-1		93
7		DCKEA		10 (S.M. 55%)
8		mono-DCKA (2)		Trace (S.M. 79%)
9		poly-DCKA-1		88

Table 15. Mannich Type Reaction of Benzaldimine with a Silylenol Ether Catalyzed by DCKAs in Water

Entry	Catalyst	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	None	Reflux	6	15
2	None	r.t	24	14
3	DCKEA	Reflux	6	43 ^{a)}
4	DCKEA	r.t	24	35
5	1	Reflux	6	89 ^{a)}
6	1	r.t	24	64
7	6	Reflux	6	44
8	6	r.t	24	45
9	poly-1	Reflux	6	50 ^{b)}
10	poly-1	r.t	24	84
11	poly-3	Reflux	6	8
12	poly-3	r.t	24	7

^{a)} No catalyst was recovered. ^{b)} The catalyst was decomposed.

nich 型反応を触媒 DCKA 類について 6 時間加熱還流条件と 24 時間室温条件で行い、活性評価を行った。Table 15 に示すように、加熱条件では単分子型 DCKA (6) 及び高分子修飾型 poly-DCKA-3 とともに触媒の分解は見られなかったが、おおむね低活性であった。単分子型 DCKA (1) 及び対応する高分子体 poly-DCKA-1 は加熱条件では触媒の分解が見られるが、特に、高分子体 poly-DCKA-1 は室温で極めて高い触媒活性を示すことが分かった。

8-2. ベンズアルデヒド、アニリン、シリルエ

ノールエーテルを用いる 3 成分系 Mannich 型縮合反応 前項ではアルドイミンとシリルエノールエーテルとの 2 成分系 Mannich 型反応について述べた。もし反応系内でアルデヒドとアミンから対応するイミンを形成させ、そのまま求核剤との反応を起こすことができれば、触媒の有用性は高いものとなる。^{78-80,89-97)} そこで、単分子型及び高分子修飾 DCKA (1), (6) 及び poly-DCKA-1, -3 を触媒としてアルデヒド、アミン、求核剤シリルエノールエーテルの 3 成分連結型反応を検討した。すなわち、ベ

ンズアルデヒドと1当量のアニリンをMeCN及び水中で30分間攪拌した後、触媒量(0.2当量)のDCKAと1.5当量のジメチルケテン-O-エチル-O-TMSアセタールを添加し、室温で24時間反応させた。高分子修飾 poly-DCKA-3を除いてMeCNよりも水中で高活性を示すことが分かった。特に高分子修飾 poly-DCKA-1は水中で顕著な触媒活性を示した (Table 16)。

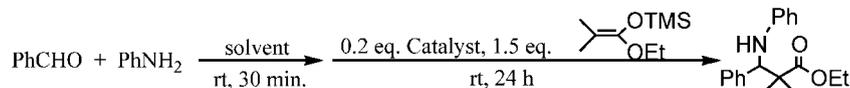
ベンズアルデヒドとアニリンによるイミンの形成は脱水縮合反応であるため、One-Potで反応を行う場合、系中に水が存在することは反応に不利であると考えられてきた。恐らく、水中では基質と触媒が疎水性相互作用により凝集し、その高濃度の環境の中で形成したイミンは速やかにDCKAの触媒作用によりシリルエノールエーテル型求核剤と反応するのではないかと考えられる。高分子修飾 poly-DCKA-1が特に顕著な触媒活性を示した理由としては、疎水性相互作用による凝集効果に加えて、高分子の内部ポアという反応場によって部分的な基質と反応剤との高濃度の環境により反応が促進されているのではないかと考えている。単分子型のエーテル型DCKA (6)は水中で十分な活性を示しているのにも関わらず、高分子修飾 poly-DCKA-1と同様に高分子化した poly-DCKA-3では触媒活性が著しく劣っている。恐らく、十分な触媒作用を示すような高分子の構造若しくは内部ポアの構造ではないと推測できる。優れた触媒活性を示すには単分子型DCKAと共重合剤との適切な組み合わせが必要と考えられる。

8-3. 高分子修飾 DCKA を触媒とする 3 成分系 Mannich 反応における基質一般性 前項で高分子化 poly-DCKA-1が、イミンとシリルエノールエーテルの2成分系に加えてベンズアルデヒド、アニリン、シリルエノールエーテルとの3成分系 Mannich 型反応において他のDCKA類に比べ顕著な触媒活性を示すこと、またMeCNよりも水中で活性を示すことが分かった。次に、3成分連結 Mannich 型反応における高分子修飾 poly-DCKA-1の触媒活性に関する基質一般性を調べた。

Table 17に示すように、置換ベンズアルデヒド及び他の芳香族アルデヒドを用いた場合では、ベンズアルデヒドには及ばないものの中程度の収率で目的の β -アミノケトンを与え、MeCNよりも水中で高活性を示した。電子供与基 (MeO-) や電子求引基 (-NO₂) が置換したアルデヒドを用いても無置換のベンズアルデヒドよりも低収率であることから、置換基効果の影響は少ないものと考えられる。

脂肪族アルデヒドとアミンとの縮合反応により形成したイミンは一般に不安定で、単離することが困難な場合が多いが、反応系内で発生したイミンにそのまま次の反応剤を作用させれば操作上、非常に簡便で、反応の効率やコストの面から見ても合成的に極めて有用である。今回のOne-Potでの反応で用いた脂肪族アルデヒドのうち、PhCH₂CHO及びPhCH₂CH₂CHOとアニリンとで対応するイミンの調製を試みたが、副生成物が多くイミンを単離することができなかった。しかし、One-Potで反応させた場合は若干の副生成物が生じるものの中程度で目

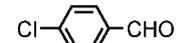
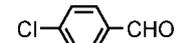
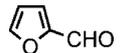
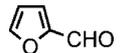
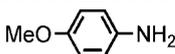
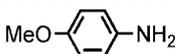
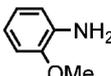
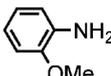
Table 16. Three Component Mannich Type Reaction Catalyzed by DCKAs



Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%)
1	DCKA (1)	H ₂ O	51
2	DCKA (1)	CH ₃ CN	29
3	DCKA (6)	H ₂ O	73
4	DCKA (6)	CH ₃ CN	Trace
5	poly-DCKA-1	H ₂ O	91
6	poly-DCKA-1	CH ₃ CN	51
7	poly-DCKA-3	H ₂ O	12
8	poly-DCKA-3	CH ₃ CN	35

Table 17. Three Component Mannich Type Reaction Catalyzed by Poly-DCKA-1 in Water

$$\text{RCHO} + \text{R}'\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{r.t, 30 min.}]{\text{solvent}} \xrightarrow[\text{r.t, 24 h}]{\text{poly-DCKA-1 (cat. 0.2 eq.)}} \xrightarrow[\text{(1.5 eq.)}]{\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{OEt}} \text{R}-\text{C}(\text{OEt})\text{C}(\text{R}')\text{NH}_2$$

Entry	RCHO	R'NH ₂	Solvent	Yield (%)
1		PhNH ₂	H ₂ O	70
2		PhNH ₂	CH ₃ CN	40
3		PhNH ₂	H ₂ O	41
4		PhNH ₂	CH ₃ CN	32
5		PhNH ₂	H ₂ O	70
6		PhNH ₂	CH ₃ CN	10
7		PhNH ₂	H ₂ O	64
8		PhNH ₂	CH ₃ CN	28
9	PhCH ₂ CHO	PhNH ₂	H ₂ O	35
10	PhCH ₂ CHO	PhNH ₂	CH ₃ CN	52
11	PhCH ₂ CH ₂ CHO	PhNH ₂	H ₂ O	52
12	PhCH ₂ CH ₂ CHO	PhNH ₂	CH ₃ CN	28
13	(E)-PhCHCHCHO	PhNH ₂	H ₂ O	64
14	(E)-PhCHCHCHO	PhNH ₂	CH ₃ CN	54
15	PhCHO		H ₂ O	84
16	PhCHO		CH ₃ CN	10
17	PhCHO		H ₂ O	75
18	PhCHO		CH ₃ CN	21

的の β -アミノケトンを与えている。アニリンの代わりにアニシジンを用いた場合においても、水中で高活性を示すことが分かった。置換基 (MeO-) がオルト位、パラ位のいずれにおいても大差はないことから、アミンの置換基による立体障害の影響は少ないものと考えられる。

以上の結果より、高分子修飾 poly-DCKA-1 はベンジリデンアニリンとシリルエノールエーテル型求核剤との 2 成分系及び、ベンズアルデヒド、アニリン、及びシリルエノールエーテル型求核剤の 3 成分系 Mannich 型反応において、他の DCKA よりも高活性を示し、MeCN よりも水中で活性があることが分かった。さらに、高分子修飾 poly-DCKA-1 の触媒活性は Mannich 型反応において基質一般性があることも分かった。

9. 水中反応での高分子修飾 DCKA 触媒のリサイクル

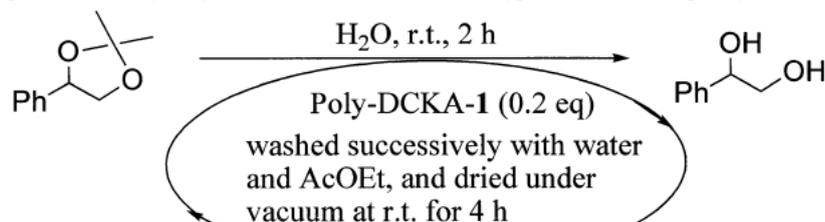
高分子修飾 poly-DCKA-1 が有機溶媒のみならず、水中でも優れた触媒能を示すことが分かった。前記第 3 章でアセトニトリル中でのアセタールのシ

アノ化反応において高分子修飾 poly-DCKA-1 が数回のリサイクルに耐えることを述べたが、水中でのアセタール類の加水分解及び 2 成分系、3 成分系 Mannich 型反応における高分子修飾 poly-DCKA-1 の回収再利用について検討した。Poly-DCKA-1 の回収方法：反応に使用した DCKA はガラスフィルターでろ過によりほぼ定量的に回収され、酢酸エチル、水で洗浄後、減圧下、4 時間室温で乾燥させて再利用した。いずれの反応においても poly-DCKA-1 は 3 回の再利用実験で活性の低下なく効力を発揮した (Table 18).⁷⁴⁾

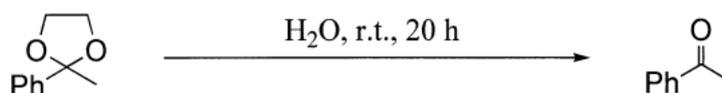
10. ジシアノケテンアセタールを触媒とする水中及び無溶媒条件下における逆電子要請 Aza-Diels-Alder 反応

10-1. ジシアノケテンアセタールを触媒とする *N*-ベンジリデンアニリンと 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピランとの逆電子要請 Aza-Diels-Alder 反応における高分子効果 様々な生物活性を有する化合物中に含まれるテトラヒドロキノリン骨格^{98,99)}についてはこれまで多くの合成法が開発されてきたが、その

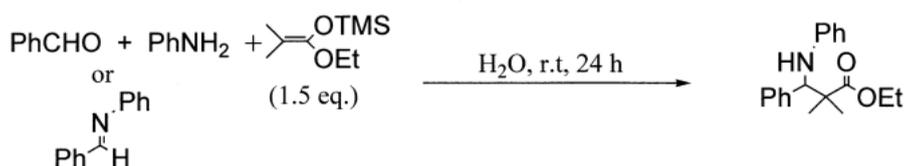
Table 18. Recycling Experiment of Hydrolysis of Acetals and Mannich Type Reaction Using Poly-DCKA-1 as a Catalyst in Water



Cycle	1st	2nd	3rd
Yield (%)	94	90	92



Cycle	1st	2nd	3rd
Yield (%)	93	87	92



Two component system			
Cycle	1st	2nd	3rd
Yield (%)	84	85	80

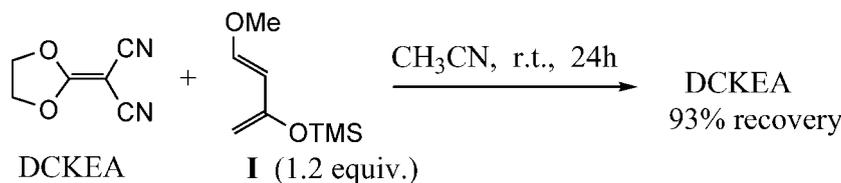
Three component system			
Cycle	1st	2nd	3rd
Yield (%)	91	90	88

中でも、*N*-アリアルイミンと求核的性質を持ったオレフィンとの間の Aza-Diels-Alder 反応は、窒素を含んだ六員環ヘテロ化合物を構築するための最も効果的な合成法と言えるであろう。1963 年に Povarov らが $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ を用いた最初の報告¹⁰⁰⁾を出して以来、遷移金属錯体、¹⁰¹⁾ トリフルオロ酢酸、¹⁰²⁾ ランタニドトリフラート、^{103–105)} InCl_3 、^{106–108)} GdCl_3 ¹⁰⁹⁾ など、様々な触媒により反応が促進されることが明らかとなった。最近では、Lithium Perchlorate/Diethylether を用いた特殊な系での反応も報告されている。¹¹⁰⁾ この反応は通常の Aza-Diels-Alder 反応とは異なり、*N*-アリアルイミンが電子不足のアザジエンとして働き、電子豊富なジエノファイルとの間で、[4+2] 型の環化反応が進行しキノリン誘導体を与えるもので、正常電子要請の Diels-Alder 反応とはフロンティア軌道の相互作用が逆となる。すなわち、ジエン LUMO-ジエノファイル HOMO 相互作用が関与し、これを逆電子要

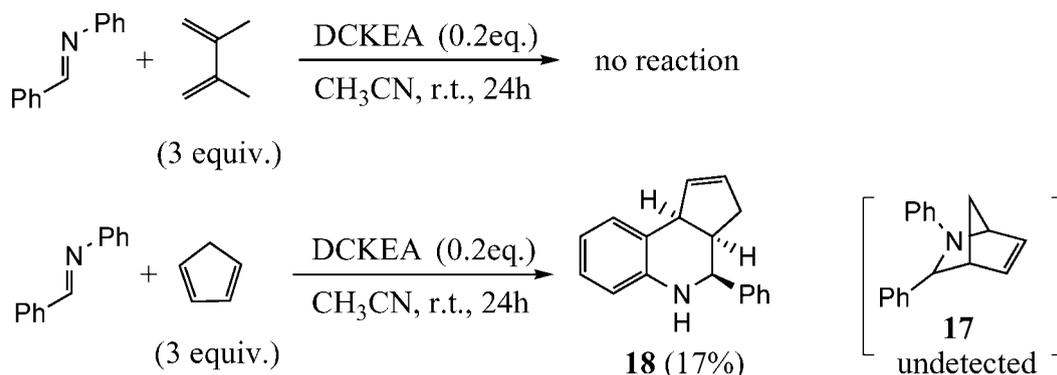
請 (Inverse electron demand: IED) Diels-Alder 反応と称される。^{111,112)}

筆者らは通常のジエンを用いた Aza-Diels-Alder 反応における DCKA の触媒能の調査の中で、DCKEA は活性ジエンである Dnishefsky diene (**I**)¹¹³⁾ と室温条件では反応しないことを確認している (Scheme 11)。

そこで、触媒量の DCKEA の存在下、2,3-ジメチルブタジエンと *N*-ベンジリデンアニリンをアセトニトリル中、室温で攪拌したが、24 時間後も反応は全く進行しなかった (Scheme 12)。また、一般的に反応性が高いとされるシクロペンタジエンを用いた場合には、通常の Aza-Diels-Alder 反応で得られるアザノルボルネン誘導体 (**17**) は得られず、*N*-ベンジリデンアニリンがアザジエンとして、シクロペンタジエンがジエノファイルとして反応したテトラヒドロキノリン誘導体 (**18**) が 17% の収率で得られた。この閉環反応は既にいくつか報告され



Scheme 11. Inactivity of DCKEA as a Dienophile

Scheme 12. Reactions of *N*-Benzylideneaniline with 1,3-Dienes

ており、^{102–104,106,107,114} DCKA 類も、IED Aza-Diels-Alder 反応を促進する可能性を示すものである。

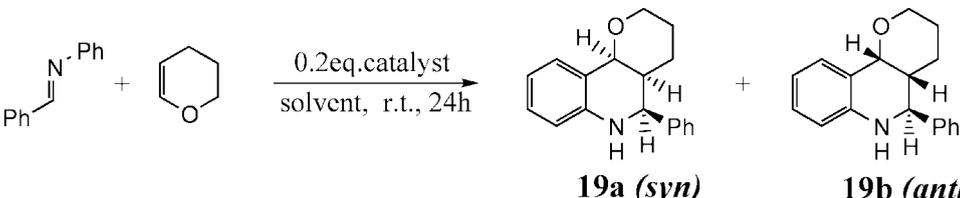
そこで筆者は、電子リッチなジエノファイルとして通常、IED Aza-Diels-Alder 反応によく用いられる 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピランを選び反応を行った。まず、0.2 当量の DCKEA を触媒とし、*N*-ベンジリデンアニリンと 1.5 当量の 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピランとの反応をアセトニトリル中室温で 24 時間行ったところ、ピラノキノリン誘導体 (19) がジアステレオマーの混合物 (*syn/anti*=44/56) として、29%の収率で得られた。これらのジアステレオマーは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離可能であり、各種スペクトルデータの文献値¹⁰⁹との一致により構造を確認している。そこで、種々検討を行った結果を Table 19 に示す。0.2 当量の触媒存在下、室温で 24 時間反応させた結果得られる生成物の収率、並びに 2 種類のジアステレオマー、*endo* 付加で得られる *syn* 体 (19a) と、*exo* 付加で得られる *anti* 体 (19b) の生成比を比較した。触媒が存在しない場合には 48 時間後においても反応は進行しなかった (entry 1)。アセトニトリル中、DCKEA を用いた場合には、ジヒドロピランの当量を 6 当量まで増やしたところ、収率は 43% まで向上した。しかし、ジアステレオ選択性はほとんど見

られなかった (entry 3)。大過剰のジヒドロピランを溶媒の代わりとして用いた条件や (entry 4)、溶媒として水を用いた場合 (entry 5) では、反応はほとんど進行しなかった。

次に、poly-DCKA-1 の活性調査を行った。アセトニトリル中では DCKEA を用いた場合よりも低収率であったが、ジアステレオ選択性は、*syn/anti*=75/25 となり、*syn* 体 (19a) が優先的に生成した (entry 6)。水を溶媒として用いたところ、驚くべきことに収率が 71% まで向上し、ジアステレオ選択性もさらに高くなった (entry 7)。

また、溶媒を用いず大過剰のジヒドロピランを用いた条件下においても比較的スムーズに反応が進行し、選択性も水中に比べてやや劣るものの明らかにアセトニトリル中での反応よりも高い値が得られた (entry 8)。その他の溶媒として、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドを用いた場合は、いずれも生成物の収率は 10% 以下と低く、選択性もアセトニトリル中での反応と同程度であった (entries 9–13)。

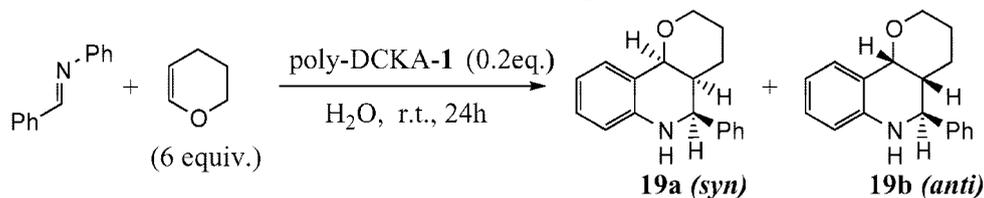
以上の結果より、*N*-ベンジリデンアニリンと 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピランとの IED Aza-Diels-Alder 反応において、poly-DCKA-1 が触媒として作用

Table 19. IED-Aza-Diels-Alder Reaction of *N*-Benzylideneaniline with Dihydropyran Catalyzed by DCKAs


Entry	Catalyst	Dihydropyran (eq.)	Solvent	Yield (%)	<i>syn/anti</i>
1 ^{a)}	No	1.5	CH ₃ CN	N.R.	—
2	DCKEA	1.5	CH ₃ CN	29	44/56
3		6.0	CH ₃ CN	43	52/48
4		13	No	Trace	—
5		1.5	H ₂ O	Trace	—
6		poly-DCKA-1	6.0	CH ₃ CN	19
7	6.0		H ₂ O	71	84/16
8	13		No	66	81/19
9	6.0		Et ₂ O	10	70/30
10	6.0		THF	6	73/27
11	6.0		Benzene	8	70/30
12	6.0		CH ₂ Cl ₂	8	76/24
13	6.0		DMF	2	—

a) The reaction was carried for 48 hrs.

Table 20. Recycle of the Catalyst Poly-DCKA-1 in Aqueous IED-Aza-Diels-Alder Reaction



	1st	2nd	3rd
Yield (%)	71	74	73
<i>syn/anti</i>	84/16	86/14	85/15

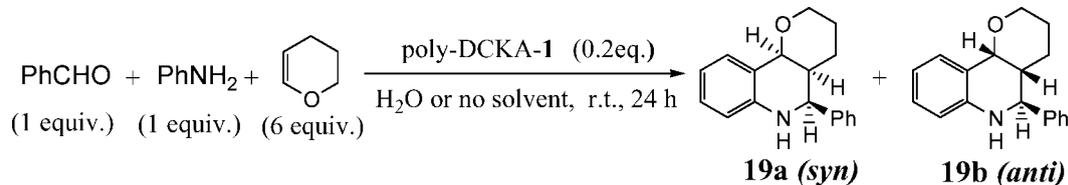
し、水中及び無溶媒条件下ではその活性並びにジアステレオ選択性に関して、著しい高分子効果が観察された。特にジアステレオ選択性に関しては、近年報告されたその他のルイス酸などを用いた条件と比較しても高い *syn* 体選択性が観察されており、^{105,108–110,115} 高分子化 poly-DCKA-1 を用いた新たな高分子効果を見出した。また、水中での反応については、触媒のリサイクルも試みたが、収率、ジアステレオ選択性ともに全く低下せず、容易に再利用を行うことができた (Table 20)。

10-2. 3成分連結逆電子要請 Aza-Diels-Alder 反応 Mannich 型反応と同様、イミンを単離せ

ず、連続的に試薬を加え反応させる **One-Pot** での反応は IED Aza-Diels-Alder 反応においても非常に有用な方法であるが、現在に至ってもその報告例は少ない。^{103,104,109} そこで、0.2 当量の poly-DCKA-1 を触媒とし、ベンズアルデヒド、アニリン、3,4-ジヒドロ-2*H*-ピランを用いた 3 成分連結反応を水中及び、大過剰のジヒドロピラン中で行った (Table 21)。

室温で 24 時間攪拌した結果、あらかじめイミンを調製して行った前項での反応と比較しても、全く遜色ない収率と、ジアステレオ選択性でピラノキノリン誘導体 (**19a, b**) を得た。特に注目すべきは、

Table 21. Three Component IED-Aza-Diels-Alder Reaction Catalyzed by Poly-DCKA-1



Solvent	Yield (%)	syn/anti
H ₂ O	71	85/15
No ^{a)}	61	84/16

a) 11 equiv. of dihydropyran was used.

ベンズアルデヒドとアニリンによるイミンの形成は脱水縮合反応であるため、One-Pot で反応を行う場合には有機溶媒中で硫酸マグネシウムなどの脱水剤を共存させて行うのが常識的な方法であるが、^{103,104,109)} 今回水中での反応の方がより好結果が得られたことは興味深い。水中では基質と触媒が疎水性相互作用によって集合し、局所的に高濃度の環境となる。脱水縮合により生成した水が速やかに触媒から放出されることにより、高分子マトリックス内は高濃度の疎水的な環境が保たれ、その結果反応が速やかに進行しているものと考えている。

11. 結語

筆者らは12年前、テトラシアノエチレン(TCNE)の研究に端を発し、ジシアノケテンアセタール(DCKA)類の触媒機能の検討を経て、その高分子修飾体の開発と機能調査へと展開してきた。本研究を通して、従来活用されていなかったπ酸に光を当て、実用的な新規酸触媒として開発すること、グリーンケミストリーの観点から回収・再利用に耐える触媒の開発を目指して検討を行ってきた。その中で、回収・再利用可能な高分子体 poly-DCKA-1 の合成、π酸としていくつかの機能の開発、さらに、水系での高分子効果の発見などの成果を得た。DCKA 類の触媒機能は、その化学修飾の可能性から、更なる研究により多彩な機能の発現が期待できる。今後の目標として、機能化の1つの方向である高度にフッ素化された標識基を備えたフルオラス触媒の調製とフルオラス溶媒・通常溶媒又は超臨界二酸化炭素などの多媒体中での触媒機能の調査、及び化学修飾のもう1つの方向である不斉化と、その不斉合成触媒への展開が挙げられる。また、固体高分子の特徴である再利用の面では、高分子化

DCKA の活性の向上と、カラム充填触媒として連続式(flow-system)への展開も考えている。

最後に、日本学術振興会科学研究費補助金によるご援助に対して深謝致します。さらに、研究の遂行にあたり岐阜薬科大学合成薬品製造学教室において大学院生として献身的に研究活動を頂いた三浦 剛博士、田中伸幸博士、山田智康修士、河合兵衛修士、山崎浩市修士に深く感謝致します。また、実験に多大なご協力を頂いた同教室の共同研究者荒井謙次助教授、伊藤彰近講師に感謝致します。本総説の執筆にあたり多大なご便宜を頂いた名城大学薬学部薬化学教室古川 宏教授に厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- Schinzler D., ed., "Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions," Kluwer Academic Publ., 1989.
- Yamamoto H., "Lewis Acid in Organic Synthesis," Wiley-VCH, New York, 2000.
- Murata S., Suzuki M., Noyori R., *Tetrahedron*, **44**, 4259-4275 (1988).
- Kobayashi S., *Chem. Chem. Ind., (Kagaku To Kogyo)*, **42**, 245-249 (1989).
- Cairns T. L., Carboni R.A., Coffman D. D., Engelhardt V. A., Heckert R. E., Little E. L., McGeer E. G., McKusick B. C., Middleton W. J., Scribner R. M., Theobald C. W., Winberg H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2775-2778 (1958).
- Merrifield R. E., Phillips W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2778-2782 (1958).
- Fieser L. F., Fieser M., "Reagents for Organic Synthesis, vol. 12," Wiley & Sons, 1986, p. 174.

- 8) Ackers D. S., Hertler W. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3370–3374 (1962).
- 9) Dhar D. N., *Chem. Rev.*, **67**, 611–622 (1967).
- 10) Fatiadi A. J., *Synthesis*, 249–284 (1986).
- 11) Fatiadi A. J., *Synthesis*, 749–789 (1987).
- 12) Fatiadi A. J., *Synthesis*, 959–978 (1987).
- 13) Iranpoor N., Baltork I. M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 735–738 (1990).
- 14) Iranpoor N., Mottaghinejad E., *Synth. Commun.*, **25**, 2253–2260 (1995).
- 15) Tanemura K., Horaguchi T., Suzuki T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 304–305 (1992).
- 16) Tanemura K., Suzuki T., Horaguchi T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 979–980 (1992).
- 17) Tanemura K., Suzuki T., Horaguchi T., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 2997–2998 (1992).
- 18) Tanemura K., Suzuki T., Horaguchi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 290–292 (1994).
- 19) Toshima K., Ishizuka T., Matsuo G., Nakata M., Kinoshita M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 704–706 (1993).
- 20) Toshima K., Ishizuka T., Matsuo G., Nakata M., Kinoshita M., *Chem. Lett.*, 2013–2016 (1993).
- 21) Oku A., Kinugasa M., Kamada T., *Chem. Lett.*, 165–168 (1993).
- 22) Kjolberg O., Neumann K., *Acta Chem. Scand.*, **47**, 843–845 (1993).
- 23) Kjolberg O., Neumann K., *Acta Chem. Scand.*, **48**, 80–83 (1994).
- 24) Fernandez J. M. G., Mellet C. O., Marin A. M., Fuentes J., *Carbohyd. Res.*, **274**, 263–268 (1995).
- 25) Eynde J. J. V., Delfosse F., Lor P., Haverbeke Y.V., *Tetrahedron*, **51**, 5813–5818 (1995).
- 26) Kartha K. P. R., Aloui M., Field R. A., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8807–8810 (1996).
- 27) Karimi B., Ashtiani A. M., *Chem. Lett.*, 1199–1200 (1999).
- 28) Panaiotov I., Heublein G., *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A-11**, 2065 (1977).
- 29) Masaki Y., Miura T., Mukai I., Iwata I., Oda H., Itoh A., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 686–688 (1995).
- 30) Masaki Y., Miura T., Ochiai M., *Chem. Lett.*, 17–20 (1993).
- 31) Masaki Y., Miura T., Ochiai M., *Synlett*, 847–849 (1993).
- 32) Middleton W. J., Engelhardt V. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2788–2795 (1958).
- 33) Masaki Y., Miura T., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 523–525 (1995).
- 34) Masaki Y., Miura T., Ochiai M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 195–205 (1996).
- 35) Miura T., Masaki Y., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1659–1660 (1994).
- 36) Miura T., Masaki Y., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 2155–2158 (1995).
- 37) Masaki Y., Miura T., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7961–7964 (1994).
- 38) Masaki Y., Miura T., *Tetrahedron*, **51**, 10477–10486 (1995).
- 39) Masaki Y., Miura T., *Synth. Commun.*, **25**, 1981–1987 (1995).
- 40) Vazquez C., Dixon D. A., Miller J. S., *J. Org. Chem.*, **58**, 65–81 (1993).
- 41) Frey J. E., Aiello T., Beaman D. N., Combs S. D., Fu S.-L., Puckett J. J., *J. Org. Chem.*, **59**, 1817–1830 (1994).
- 42) Hubig S. M., Bockman T. M., Kochi J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3842–3851 (1996).
- 43) Anastas P. T., Warner J. C., “Green Chemistry; Theory and Practice,” Oxford Press, New York, 1998.
- 44) Poliakov M., Anastas P. T., *Nature*, **413**, 257–259 (2001).
- 45) Merrifield R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149–2154 (1963).
- 46) Akelah A., Sherrington D. C., *Chem. Rev.*, **81**, 557–587 (1981).
- 47) Frechet J. M., *Tetrahedron*, **37**, 663–683 (1981).
- 48) Shuttleworth S. J., Allin S. M., Sharma P.K., *Synthesis*, 1217–1239 (1997).
- 49) Shuttleworth S. J., Allin S. M., Richard R. D., Nasturica D., *Synthesis*, 1035–1074 (2000).
- 50) Wentworth Jr. P., Janda K. D., *Chem. Commun.*, 1917–1924 (1999).
- 51) Benaglia A., Puglisi F., Cozzi F. *Chem. Rev.*, **103**, 3401–3429 (2003).
- 52) Onaka M., Sugita K., Izumi Y., *Chem. Lett.*, 1327–1328 (1986).
- 53) Clark J. H., Martin K., Teasdale A. J., Barlow S. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2037–2040 (1995).

- 54) Villemain D., Martin B. J., *J. Chem. Res. (S)*, 146–147 (1994).
- 55) Iranpoor N., Tarrian T., Movahedi Z., *Synthesis*, 1473–1476 (1996).
- 56) Kobayashi S., Nagayama S., *J. Org. Chem.*, **61**, 2256–2257 (1996).
- 57) Tamami B., Iranpoor N., Zarchi M. A. K., *Polymer*, **34**, 2011–2013 (1993).
- 58) Kobayashi S., Nagayama S., *Synlett*, 653–654 (1997).
- 59) Nagahara S., Maruoka K., Yamamoto H., *Chem. Lett.*, 1193–1196 (1992).
- 60) Otera J., Niibo Y., Tatsumi N., Nozaki H., *J. Org. Chem.*, **53**, 275–278 (1988).
- 61) Kumar P., Dimesh C. U., Reddy R. S., Pandey B., *Synthesis*, 1069–1070 (1933).
- 62) Takeuchi H., Kitajima K., Yamamoyo Y., Mizuno K., *J. Chem. Soc., Perkin 2*, 199–203 (1993).
- 63) Hoyer S., Laszlo P., *Synthesis*, 655–657 (1986).
- 64) Johnston R. D., Krieger C. R., Goe G. L., *Synthesis*, 393–394 (1988).
- 65) Olah G. A., Husain A., Singh B. P., *Synthesis*, 892–895 (1983).
- 66) Svec F., Bares M., Zajic J., Kalal J., *Chem. Ind.*, 159 (1977).
- 67) Ishihara K., Hasegawa A., Yamamoto H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 4077–4079 (2001).
- 68) Mukaiyama T., Iwakiri H., *Chem. Lett.*, 1363–1366 (1985).
- 69) Masaki Y., Tanaka N., Miura T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5799–5802 (1998).
- 70) Tanaka N., Masaki Y., *Synlett*, 1277–1279 (1999).
- 71) Tanaka N., Masaki Y., *Synlett*, 406–408 (2000).
- 72) Tanaka N., Miura T., Masaki Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1010–1016 (2000).
- 73) Tanaka N., Masaki Y., *Synlett*, 1960–1962 (1999).
- 74) Masaki Y., Yamada T., Tanaka N., *Synlett*, 1311–1313 (2001).
- 75) Dekmezian A. H., Kaloustian M. K., *Synth. Commun.*, **9**, 431–435 (1979).
- 76) De B. B., Lohray B. B., Sivaram S., Dhari P. K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2105–2108 (1995).
- 77) Minutolo F., Pini D., Salvadori P., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3375–3378 (1996).
- 78) Kobayashi S., *Eur. J. Org. Chem.*, 15–27 (1999).
- 79) Kobayashi S., Nagayama S., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10049–10053 (1997).
- 80) Grieco P. A., ed., “Organic Synthesis in Water,” Blackie Academic & Professional, London, 1998.
- 81) Middleton W. J., Little E. L., Coffman D. D., Engelhardt V. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2795–2806 (1958).
- 82) Greene T. W., Wuts P. G. M., “Protective Groups in Organic Synthesis,” Wiley, 1991, p. 178.
- 83) Bartoli G., Bosco M., Marcantoni E., Sambri L., Torregiani E., *Synlett*, 209–211 (1998).
- 84) Ranu B. C., Jana U., Majee A., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1985–1988 (1999).
- 85) Kartha K. P. R., Field R. A., *Synlett*, 311–312 (1999).
- 86) Itoh A., Kodama T., Masaki Y., *Synlett*, 357–359 (1999).
- 87) Sabitha G., Syamala M., Yabav J. S., *Org. Lett.*, **1**, 1701–1703 (1999).
- 88) Annis D. A., Jacobsen E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4147–4154 (1999).
- 89) Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H., *Synlett*, 1045–1048 (1999).
- 90) Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H., *Synlett*, 1426–1428 (1999).
- 91) Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7831–7834 (1999).
- 92) Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H., *Chem. Lett.*, 947–948 (1999).
- 93) Loh T.-P., Wei L.-L., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 323–326 (1998).
- 94) Kobayashi S., Busujima T., Nagayama S., *Synlett*, 545–546 (1999).
- 95) Manabe K., Mori Y., Kobayashi S., *Synlett*, 1401–1402 (1999).
- 96) Manabe K., Kobayashi S., *Org. Lett.*, **1**, 1965–1967 (1999).
- 97) Manabe K., Mori Y., Kobayashi S., *Tetrahedron*, **57**, 2537–2544 (2001).
- 98) Carling R. W., Leeson P. D., Moseley A. M., Smith J. D., Sawell K., Tricklebank M. D., Kemp J. A., Marshall G. R., Foster A., Grimwood S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 65–70

- (1993).
- 99) Ramesh M., Mohan P. S., Shanmugam P., *Tetrahedron*, **40**, 4041–4049 (1984).
- 100) Povarov L. S., Mikhailov B. M., *Izv. Akad. Nauk SSSR*, 955–956 (1963).
- 101) Joh T., Hagihara N., *Nippon Kagaku Zasshi*, **91**, 378–383 (1970).
- 102) Grieco P. A., Bahsas A., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5855–5858 (1988).
- 103) Kobayashi S., Ishitani H., Nagayama S., *Synthesis*, 1195–1202 (1995).
- 104) Danishefsky S. J., Larson E., Ashkin D., Kato N., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1246–1255 (1985).
- 105) Makioka Y., Shindo T., Taniguchi Y., Takaki K., Fujiwara Y., *Synthesis*, 801–804 (1995).
- 106) Babu G., Perumal P. T., *Tetrahedron*, **54**, 1627–1638 (1998).
- 107) Babu G., Nagarajan R., Natarajan R., Perumal P. T., *Synthesis*, 661–666 (2000).
- 108) Babu G., Perumal P. T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3225–3228 (1998).
- 109) Ma Y., Qian C., Xie M., Sun J., *J. Org. Chem.*, **64**, 6462–6467 (1999).
- 110) Yadav J. S., Reddy B. V. S., Srinivas R., *Synlett*, 240–242 (2001).
- 111) Cheng Y. S., Ho E., Mariano P. S., Ammon H. L., *J. Org. Chem.*, **50**, 5678–5686 (1985).
- 112) Jørgensen K. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3559–3588 (2000).
- 113) Danishefsky S., *Acc. Chem. Res.*, **14**, 400–406 (1981).
- 114) Collin J., Jaber N., Lannou M. I., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7405–7407 (2001).
- 115) Sundararajan G., Prabakaran N., Varghese B., *Org. Lett.*, **3**, 1973–1976 (2001).