

博士論文

不安定な α,β -不飽和アルデヒド（アクロレインおよびプロピナール）

へのベンゼン誘導体の 1,4-付加反応において

ゼオライトが示す触媒機能の解明

Elucidation of Catalytic Functions of Zeolites on the
1,4-Addition of Benzene Derivatives to Labile
 α,β -Unsaturated Aldehydes such as Acrolein and Propynal

東京大学大学院 総合文化研究科

広域科学専攻 相関基礎科学系

林 大次郎

1.	序論	
1-1	緒言	1
1-2	不安定有機分子の反応制御の先行研究	4
1-3	ゼオライトの諸性質	11
1-4	ゼオライトによる不安定有機小分子の安定捕捉と有機反応への 応用に関する先行研究	19
1-5	ゼオライトの液相反応における競争吸着の効果	24
1-6	本研究の目的	28
2.	H型ゼオライトによるアクロレインの1,4-付加反応の反応促進	
2-1	アクロレイン1,4-付加反応の先行研究	31
2-2	アニソールとアクロレインの1,4-付加反応における酸触媒比較	36
2-3	ゼオライトの骨格構造が1,4-付加反応への触媒活性に与える影響	38
2-4	1,4-付加反応におけるH型ゼオライトの触媒失活	42
2-5	目的物からの逐次反応	44
2-6	H型ゼオライトがもたらすアクロレインの自己重合反応	52
2-7	アクロレイン環状三量体からの単量体の系中発生法	57
2-8	溶媒とアクロレインとのゼオライト細孔内への競争吸着	60
2-9	基質適用性の検討	66
2-10	第2章のまとめ	73
2-11	実験の部	74
3.	ゼオライトによるプロピナールの1,4-付加反応の反応促進	
3-1	プロピナールの反応報告例および1,4-付加反応の意義	91
3-2	芳香族化合物のプロピナールへの1,4-付加反応	99
3-3	実験の部	104
4.	総括	111

第1章 序論

第1節 緒言

現代の生活はプラスチックや医薬品、電気、ガソリンなどの大量生産・大量消費によって成り立っており、再生不可能な化石資源が大量に消費されている。完全な循環型社会を構築できるまでは化石資源に頼らざるを得ず、将来に渡って高い生活水準を維持するためには、環境負荷の少ないものづくりを開発しなければならない。

化学の視点から持続可能な社会を目指す理念として、「グリーンケミストリー」が提唱されている¹。グリーンケミストリーは1990年代半ばから使われるようになった考え方で、化学プロセスおよび化学製品がもたらす環境負荷の大幅な低減、経済性や効率性の向上、化学と社会との間の信頼関係の構築、を狙いとしている。ファインケミカル合成の反応開発では、この理念に即した例えば以下のような点を考慮した合成プロセスの構築が求められる。

- ① 廃棄物（中和塩物質など）を減らす
- ② 危険な物質（毒性が高い、発火しやすいなど）を使わない、かつ出さない
- ③ エネルギーの消費を減らす

ファインケミカル合成における合成ルートは多くの場合、官能基を足掛かりにして段階的に化学反応を進行させるため、高収率・高選択性を与える化学変換が知られていたり種々の化学変換法を適用できたりする、反応性の高い官能基を有する合成中間体は利用価値が高い。そのような中間体は、残したい官能

¹ 御園生 誠，村橋 俊一 編 「最新グリーンケミストリー」，講談社（2011）

基を保護しておき、別の官能基による反応後に脱保護して合成する方法が広く用いられている。しかし保護基の導入・除去により、合成工程が増えたり、反応選択性や精製過程に伴い収量が低下したり、廃棄物量が増加したりするため、グリーンケミストリーの観点からは好ましくない。アクロレインおよびプロピナールは末端にアルケン部位またはアルキン部位とホルミル基とを有するため、求核剤との 1,4-付加反応により共にホルミル基を導入でき、更にプロピナールを求電子剤とした場合では二重結合部位も導入できる。つまり、アクロレインおよびプロピナールの 1,4-付加反応の研究は、保護基を介さない合成プロセスの構築に貢献できる。

また、グリーンケミストリーの理念に即した合成プロセスの構築として、不均一系触媒の利用が挙げられる。特にゼオライトは触媒分離が容易かつ取り扱いが安全などの不均一系触媒に共通する利点の他に、反応使用後の失活したゼオライトは焼成することで再利用できるという利点もある。ファインケミカル合成における不均一系触媒の代替材料としてゼオライトは期待されており、例えばベンゼン誘導体の Friedel-Crafts 型アシル化反応では、金属ハロゲン化物を活性化剤として利用するために生成される金属ハロゲン化物やハロゲン化水素の処理が、ゼオライト利用により不要となる²。

ゼオライトの触媒利用は主に気相反応であり、昨今はバイオマス変換への利用研究も盛んである³がファインケミカル合成への展開は盛んとは言えない。ファインケミカル合成は工業的には少量生産である点や多品目を同一装置で製造

² H. W. Kouvenhoven, H. van Bekkum, Acylation of aromatics. In *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, ed. by G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, Wiley-VCH, Weinheim, 1997, Vol. 5, pp.2358-2364..

³ J. S. Kruger, V. Nikolakis, D. G. Vlachos, *Curr. Opin. Chem. Eng.* 2012, 1, 312-320.

する点から経済的に回分式が選択されるが、ゼオライトの液相反応では生成物が細孔内に吸着することで反応速度の低下や逐次反応の進行の影響があり、一般に回分式よりも連続式の方が反応効率が低い。そのため、研究段階でも回分式での反応効率を向上させる手法の開発が求められる。ゼオライトには分子サイズレベルの均一な細孔に由来する形状選択性や吸着特性という均一系触媒には無い特徴があり、それらを活用して高い触媒活性を示すことができれば、ゼオライト触媒の適用範囲を拡げることができる。

第 2 節 不安定有機分子の反応制御の先行研究

本研究では室温で容易に進行するアクロレインおよびプロピナールの自己重合反応を抑制し、触媒または活性化剤として働くゼオライトにより目的反応に利用できることを述べる。有機分子または金属錯体をホストとし、不安定有機分子をゲストとする研究の中でも、単離不能な極めて不安定な化学種を観測する 3 例を以下にまず述べる。

容易に二量化が進行するシクロブタジエンは 8 K および 20.4 K のアルゴンマトリックス中という極低温条件で観測が可能である⁴。Cram らはヘミカルセランド内部で α -ピロンから発生させたシクロブタジエンを 60 °C で ¹H NMR により観測した (Figure 1)⁵。ヘミカルセランドは 100 °C 以上の温度条件ではゲスト分子の内部空間へ出入りできるため、初めに α -ピロンが内部空間に進入させ、冷却後に光照射によりシクロブタジエンを生成した。ヘミカルセランドの内部空間は狭くシクロブタジエンの二量化が進行しない点と、ヘミカルセランドの開放部位が狭く溶液中の他の反応物が内部に進入できない点により観測できたとしている。

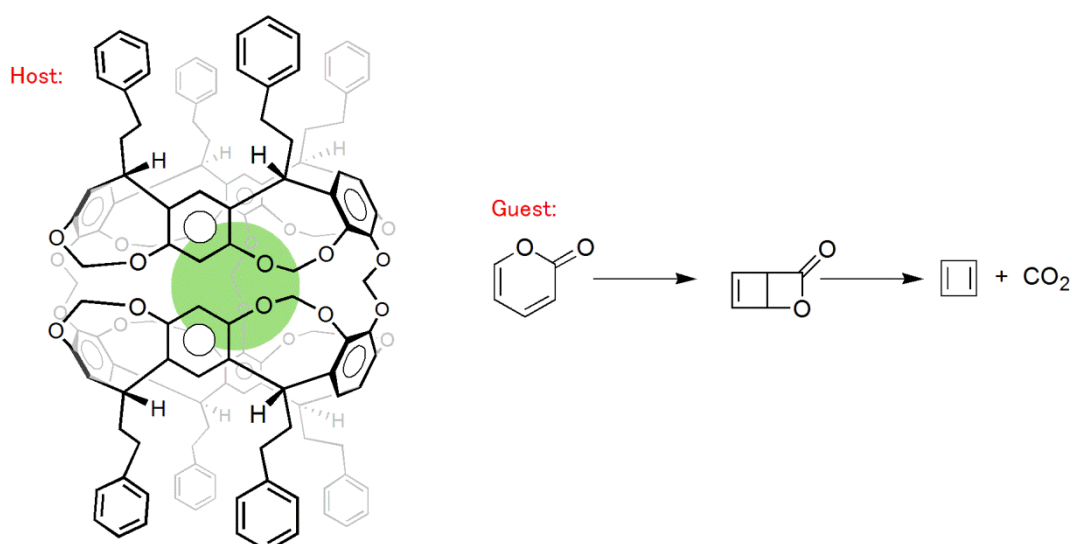


Figure 1. The observation of cyclobutadiene in the hemicarcerand.

⁴ (a) C. Y. Lin, A. Krantz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1111–1112.

(b) O. L. Chapman, C. L. McIntosh, J. Pacansky, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 614–617.

⁵ D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1024–1027.

ヘミアミナールは、第一級アミンとアルデヒドから脱水過程を経てイミンを得る際の間媒体である。新たな C—N 結合の生成による安定化よりも、C=O または C=N の π 軌道の切断による不安定化および 2 分子の結合によるエントロピーの減少が上回ることで、ヘミアミナール中間体は始状態および終状態と比較してエネルギー的に不利である⁶。Rebek らはかご型分子（キャビタンド）の内部でヘミアミナールの ¹H NMR による観測に成功した（Figure 2）⁶。これは、アルデヒドとアミンが限定された空洞内に存在するため 2 分子の付加反応が進行してもエントロピーの減少幅が小さいことや、ヘミアミナールは周囲のかご型分子との水素結合によりエンタルピー的に安定化することが要因だと考察されている。

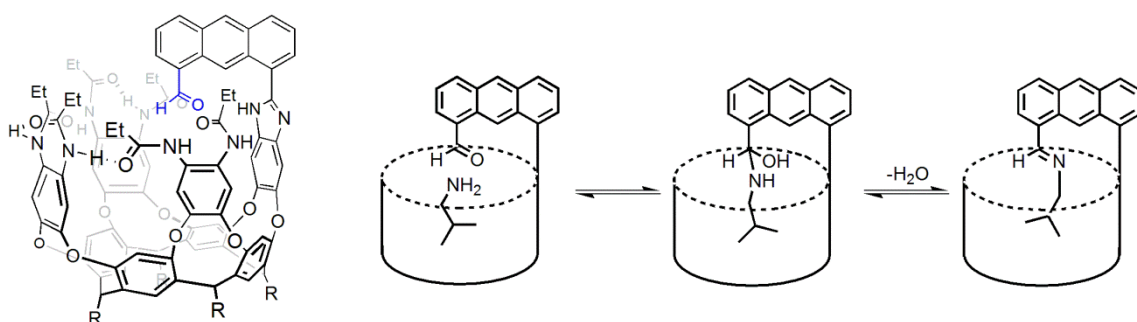


Figure 2. The observation of hemiaminal in the cavitant.

⁶ T. Iwasawa, R. J. Hooley, J. Rebek, *Science*. 2007, 317, 493–496.

また、Raymondらは自己集合性かご状錯体による不安定有機分子の安定捕捉を報告した。加水分解に対する反応性の高さのために水溶液中ではごく短時間しか存在できないイミニウムイオンを、4個のガリウムを頂点とし6分子のビス二座カテコールアミド配位子を架橋部位とした自己集合性かご状錯体の内部で捕捉し、重水溶媒中の塩基性条件下で¹H NMRにより観測した (Figure 3)⁷。錯体内部は疎水性であるため有機カチオンは重水溶媒中よりも錯体内部で安定化され、錯体の内部空間とイミニウムイオンの分子サイズが適合した時に安定化がより顕著となる。

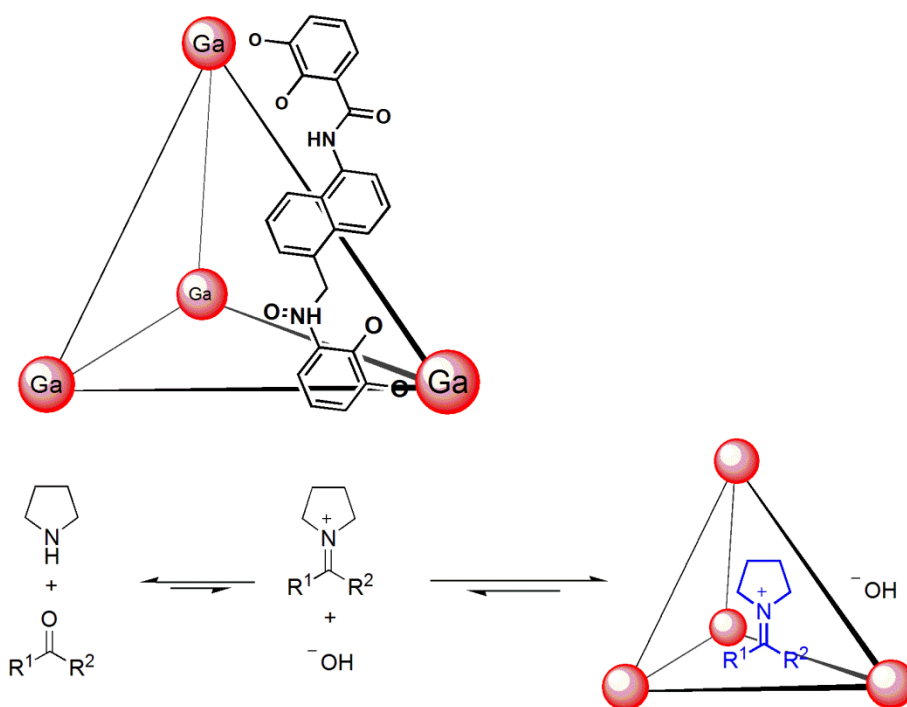


Figure 3. The observation of iminium ions in the tetrahedral assembly.

⁷ V. M. Dong, D. Fiedler, B. Carl, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14464–14465.

以上の 3 種類の報告は単離不能な極めて不安定な化学種を観測する手法であり、ゲスト分子の反応利用を目的としていない。捕捉されたゲスト分子をホストから取り出して反応利用を行った報告として、藤田らによるチオシアン酸コバルトと 2,4,6-トリ(2-ピリジル)-1,3,5-トリアジンから形成される M_6L_4 分子カプセルをネットワーク化した構造体の研究がある (Figure 4)⁸。不安定分子ではないが揮発性の高いイソチオシアン酸メチルを分子カプセルに捕捉した報告では、アニリンとのチオカルバモイル化反応が構造体の空隙で進行した^{8a}。ただし、チオカルバモイル化反応は無触媒で進行するため分子カプセルは反応促進に寄与しない。また、容易に重合するアクリル酸メチルを分子カプセル中で安定捕捉した報告では、トルエン洗浄によりアクリル酸メチルを必要時に抽出できることが示された^{8b}。ただし、アクリル酸メチルを用いた反応への適用は検討されなかった。

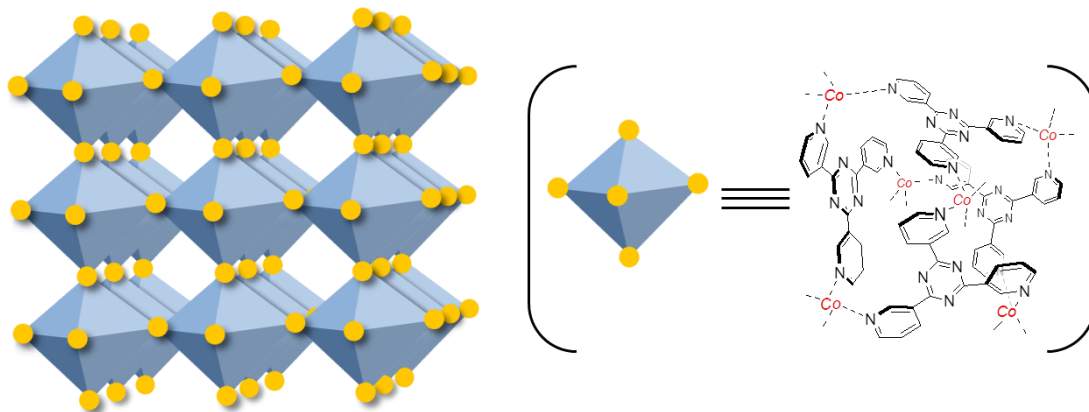


Figure 4. The stable encapsulation and crystalline-state reaction in networked molecular capsule.

⁸ (a) Y. Inokuma, G.-H. Ning, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2379–2381. (b) G.-H. Ning, Y. Inokuma, M. Fujita, *Chem. – An Asian J.* **2014**, *9*, 466–468.

不安定有機分子を安定捕捉し、その状態から反応利用を行った報告として、山本らのトリオキサン誘導体からのアルデヒド発生の研究が挙げられる⁹。有機アルミニウム種が微小配位空間を持つ Lewis 酸として機能し、1,3,5-トリオキサンからのホルムアルデヒドの発生と、ホルムアルデヒドとオレフィンとのエン反応を促進した (Figure 5)。有機アルミニウム種は配位したホルムアルデヒドを嵩高いベンゼン環で囲むことで電子的に安定化し、またホルムアルデヒドへの求核攻撃の方向を制限することで反応選択性の向上に寄与している。

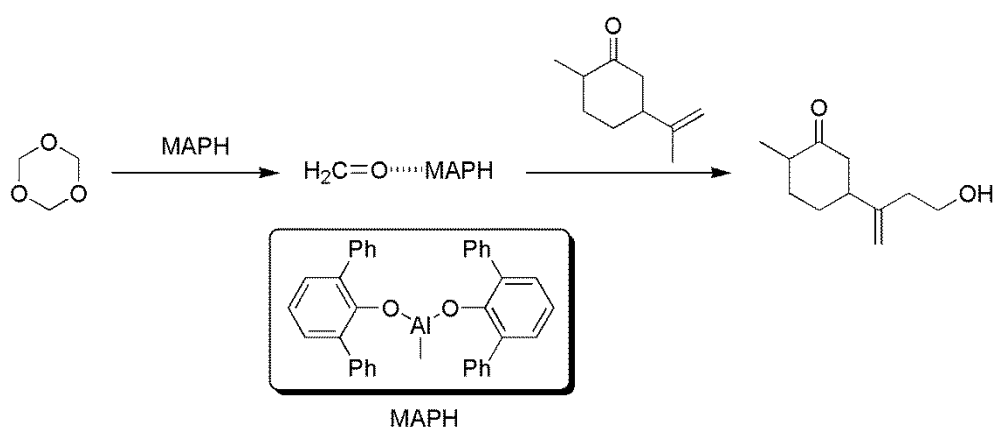


Figure 5. The generation and synthetic use of formaldehyde by organoaluminum complex.

山本らの研究により不安定有機分子の安定捕捉と反応利用の両立を可能とするホストとして、限定された内部空間でゲストが配位できることと、また内部空間は一部のみが溶液に対して開かれていることが条件として挙げられる。分子サイズレベルの均一な細孔を有するゼオライトは、細孔内に活性点が存在す

⁹ (a) K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Hirayama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7422–7423. (b) K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Murase, M. Oishi, N. Hirayama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3943–3949.

るとともに、反応物の細孔内への進入や生成物の細孔外への拡散、細孔内で遷移状態を経由する際においてサイズの制限があり、さらに細孔内と溶媒中との化合物の出入りを可能としている。これらの性質は先に挙げた条件を満たしており、ゼオライトは不安定有機分子の安定捕捉と反応利用を両立させる材料として好ましいといえる。

第3節 ゼオライトの諸性質

ゼオライトとは結晶性の多孔質アルミノケイ酸塩の総称であり、吸着作用やイオン交換作用、触媒作用を活かして工業的にも広く用いられている¹⁰。四面体型の TO_4 構造単位（T は Si または Al）が 4 つの頂点に位置する酸素原子を介して隣の TO_4 構造単位と三次元的に連結し、結晶を形成する。複雑な三次元構造を見やすくするため、一般に T—O—T 結合を一本の直線で簡略化して表記する（Figure 6）。

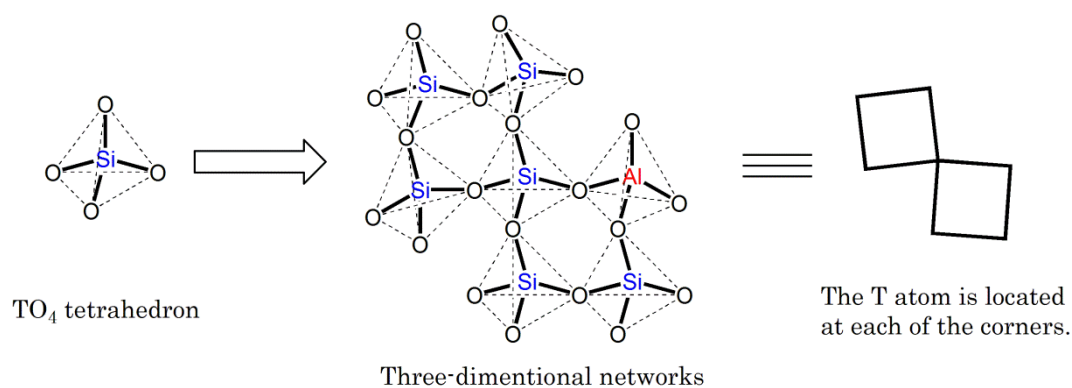


Figure 6. The TO_4 unit is shown on the left. Seven TO_4 units have been joined on the middle and right.

ゼオライトは規則的な細孔を形成しており、細孔の断面の環構造中に含まれる T 原子および酸素原子が例えば 8 個からなる環構造を 8 員環と呼ぶ（Figure 7）¹⁰。細孔の大きさは骨格構造によって異なるが、触媒反応に主に利用されているゼオライトは 8–12 員環の細孔を有しており、これらの細孔径は 2 nm 以下であるためマイクロ孔に分類される。細孔径よりも小さな分子は細孔内に進入できるが、大きな分子は細孔内へと進入できず、分子ふるいと呼ばれる作用が

¹⁰ 小野 嘉夫, 八嶋 建明 編 「ゼオライトの科学と工学」, 講談社サイエンティフィック (2007)

見られる。細孔内に進入した分子はゼオライトの内表面との相互作用で、活性点近傍では共有結合の生成や電荷移動が起きたり、また活性点が無くても分散力などの van der Waals 力を受けたりする環境下におかれる¹¹。ゼオライトの比表面積は約 300–900 m²g⁻¹ と大きく、そのうち結晶外表面の寄与は数%以下であることから内表面は広い¹²。そのため細孔内に進入した分子の密度は、内表面との相互作用の影響で細孔外のバルク相におけるその分子の密度よりも一般に高い。吸着とは界面において物質の密度または溶解している溶質の濃度がバルク相と界面で異なる現象を指し¹³、ゼオライト細孔内に進入した分子はゼオライト細孔内に吸着した状態である。また分子の細孔内への移動や、細孔内での移動および細孔外への移動は拡散と表現される。

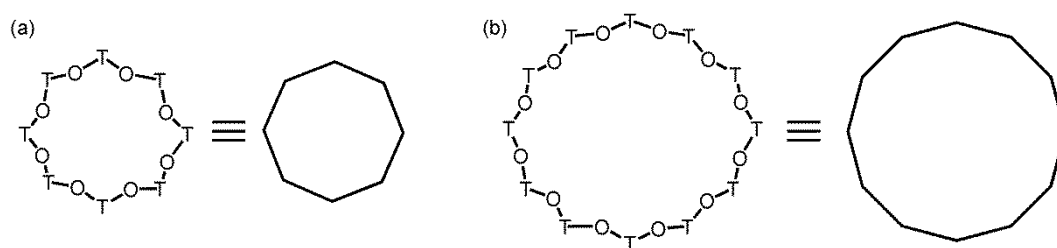


Figure 7. Channels. (a) 6-membered ring, (b) 12-membered ring.

ゼオライトには多数の骨格構造が存在し、代表的なものとして、A型、Y型、モルデナイト、ベータ、ZSM-5、MCM-22 などがある。本研究で扱った Y型、モルデナイト、ベータについて以下に説明する¹²。

¹¹ 小野 嘉夫, 鈴木 勲 著 「吸着の科学と応用」, 講談社サイエンティフィク (2009)

¹² 触媒学会 編 「触媒便覧」, 講談社 (2008)

¹³ 近藤 精一, 石川 達雄, 安倍 郁夫 著 「第2版 吸着の科学」, 丸善 (2001)

Y 型

12 員環 (0.74×0.74 nm) の細孔が互いに交差して 3 次元細孔を形成し、内部にスーパーケージと呼ばれる直径 1.3 nm の球状の空間を持つ。Na 型の単位胞組成は $\text{Na}_n[\text{Al}_n\text{Si}_{192-n}\text{O}_{384}]$ である。石油精製における流動接触分解 (FCC) 触媒として利用されている。

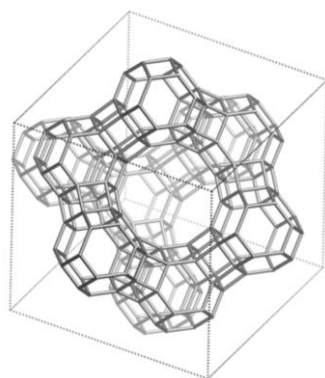


Figure 8. The framework structure of Y zeolite.¹⁴

モルデナイト (Mor)

12 員環 (0.65×0.70 nm) の細孔と 8 員環 (0.34×0.48 nm) 細孔を有するが、8 員環の細孔は途中でかなり歪んでいるため通常は 12 員環の 1 次元細孔と考えた方がよい¹⁰。Na 型の単位胞組成は $\text{Na}_n[\text{Al}_n\text{Si}_{40-n}\text{O}_{96}]$ である。気相でのトルエンのトランスアルキル化および不均化による *p*-キシレン製造のための触媒として利用されている。

¹⁴ The Structure Commission of the International Zeolite Association, “Database of Zeolite Structures”, <http://www.iza-structure.org/databases/>, (accessed 2015-11-23)

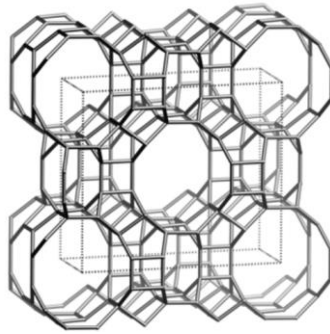


Figure 9. The framework structure of Mor.¹⁴

ベータ (Beta)

2方向の12員環(0.76×0.64 nm)の直線状細孔と、12員環(0.55×0.55 nm)のジグザグな細孔とが交差して三次元細孔を形成し、細孔の交差点に大きな内部空間を有する。Na型の単位胞組成は $\text{Na}_n[\text{Al}_n\text{Si}_{64-n}\text{O}_{128}]$ である。1960年にMobil社が合成したゼオライトで、工業触媒としてはクメン合成などに利用されている。

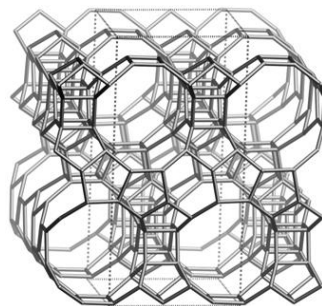


Figure 10. The framework structure of Beta.¹⁴

ゼオライトの単位構造において SiO_4 (T = Si)の四面体部位は電氣的に中性であるが、3価のAlで置換された AlO_4 (T = Al)の四面体部位は電荷のバランスを保つためのカウンターカチオンがAlの近傍に存在する。例えばカウンターカチオンがプロトンであるY型のゼオライトをH-Yと本論文では表記する。H

型ゼオライトは、イオン交換により Na 型ゼオライトから NH₄型ゼオライトを経て生成される (Figure 11)。カウンターカチオンはプロトンや Na カチオン以外にも多くの金属カチオンと交換できる。カウンターカチオンをアルカリ金属イオンで交換したゼオライトの塩基性は強くはないが、塩基点を被毒する二酸化炭素や水を高温処理により容易に取り除ける¹⁰。塩基点は(AlO₄)⁻グループであり、交換カチオンの半径が大きいほど(AlO₄)⁻グループの電荷遮蔽が弱く塩基点として有効である¹⁵。

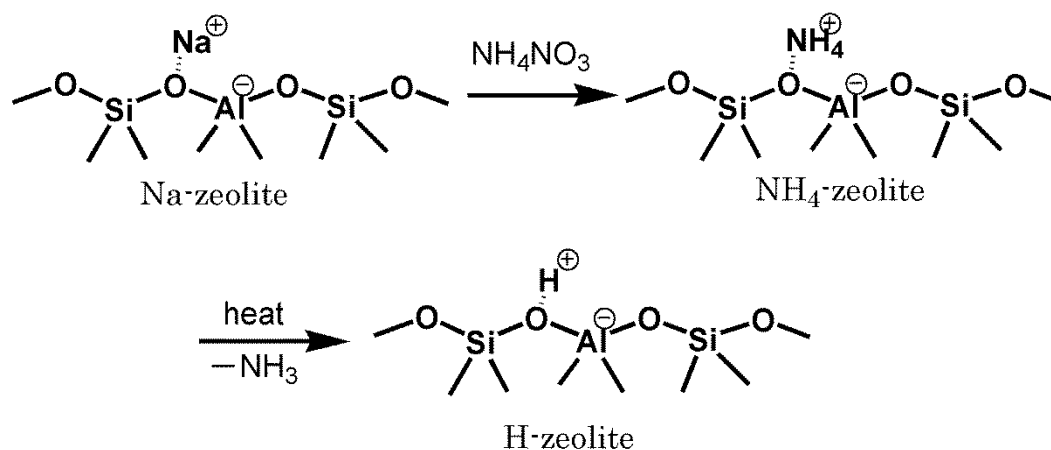


Figure 11. The hydrogen form of zeolites prepared by ion-exchange.

H 型ゼオライトは酸触媒として利用されている。酸性プロトンは Al と Si を架橋していた O と結合し、シラノール基として存在する (Figure 12)¹⁰。H 型ゼオライトの赤外吸収スペクトルを測定すると OH 基の伸縮振動が観測され、またこの OH 基の吸収はピリジンを吸着させると消失し、代わりにピリジニウムイオンの吸収が出現する¹⁶。このことから Al と Si に架橋した OH 基は塩基で

¹⁵ T. Yashima, H. Suzuki, N. Hara, *J. Catal.* **1974**, *33*, 486–492.

¹⁶ 原 伸宜, 高橋 浩 編, 「ゼオライト—基礎と応用」, 講談社サイエンティフィク (1975)

あるピリジンにプロトンを与える能力があり、架橋 OH 基は酸性を示すことがわかる。

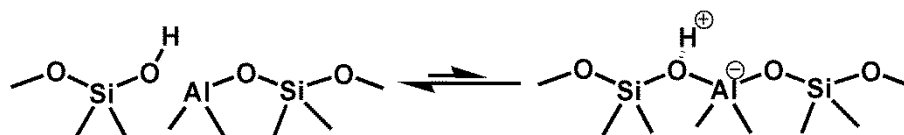


Figure 12. The Brønsted acid site in H-zeolite.

H型ゼオライトの酸量はAl原子数と等量であること、また酸強度は骨格構造に依存することを、丹羽らはアンモニア昇温脱離法により示した^{17,18}。アンモニア昇温脱離法は、ゼオライト細孔内の酸点にアンモニアを吸着させ、定速昇温により脱離するアンモニアを定量する手法である。気相アンモニア濃度を温度に対してプロットしたものがアンモニアの昇温脱離スペクトルであり、ピーク面積（脱離した分子数に相当）からゼオライトの酸量を、脱離温度から酸強度の尺度となるアンモニア吸着熱を求めることができる。H型ゼオライトの酸強度は結晶構造や酸点の結晶学的位置により主に決められているとされ、アンモニア昇温脱離法の結果^{17,19}は、量子化学計算の結果^{20,21}からも支持されている。アンモニア昇温脱離法により得られたH-Y²²、H-Mor²³、H-Beta²⁴の酸強度を比較すると、Mor型が最も強く、Beta型、Y型の順に弱くなっている（Table 1）。

¹⁷ N. Katada, H. Igi, J.-H. Kim, M. Niwa, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 5969–5977.

¹⁸ N. Katada, M. Niwa *触媒*, **2000**, *42*, 218-222.

¹⁹ Y. Miyamoto, N. Katada, M. Niwa, *Microporous Mesoporous Mater.* **2000**, *40*, 271–281.

²⁰ N. Katada, K. Suzuki, T. Noda, G. Sastre, M. Niwa, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 19208–19217.

²¹ N. Katada *触媒*, **2011**, *53*, 359-364.

²² K. Suzuki, N. Katada, M. Niwa, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 894–900.

Table 1. Acid strengths of framework OH groups on zeolites with various crystal types^{22–25}

Zeolite name	ΔH (ammonia adsorption, kJ mol ⁻¹)
Y	108 (supercage), 110, 105
Mor	155 (8MR), 147 (12 MR)
Beta	128

ただし酸量および酸強度の結果は Al 濃度が高くなく、Al が二つ目の隣接位置にある Al とペアの状態である構造（—Al—O—Si—O—Al—）が出現しない場合に適用できる²⁶。この構造は NH₄ 型から H 型への焼成の際に結晶構造が壊れることが XRD により明らかにされており、大気中の水分に晒されたためだと考察されている²⁷。

かつては Barthomeuf らの研究結果が一般に知られており、ゼオライトの Al 濃度が減少すると OH 基の波数が小さくなり、酸強度が強まるとされていた (Figure 13)^{28,29,30}。これを受けて成書にも、Al 濃度が低くなると酸強度が強く

²³ M. Niwa, K. Suzuki, N. Katada, T. Kanougi, T. Atoguchi, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 18749–18757.

²⁴ M. Niwa, S. Nishikawa, N. Katada, *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, *82*, 105–112.

²⁵ K. Suzuki, T. Noda, N. Katada, M. Niwa, *J. Catal.* **2007**, *250*, 151–160.

²⁶ A. G. Pelmenchikov, V. I. Pavlov, G. M. Zhidomirov, S. Beran, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3325–3327.

²⁷ N. Katada, Y. Kageyama, M. Niwa, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 7561–7564.

²⁸ R. Beaumont, D. Barthomeuf, *J. Catal.* **1972**, *26*, 218–225.

²⁹ D. Barthomeuf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 743–744.

なると記述されている^{31,32}。しかし、Barthomeuf らの検討は高 Al 濃度のゼオライトによる骨格構造の比較であるため、低 Al 濃度のゼオライトには適用できない。Barthomeuf らおよび丹羽らの考察は、Al 濃度の高低で区別することで整合性が得られる。

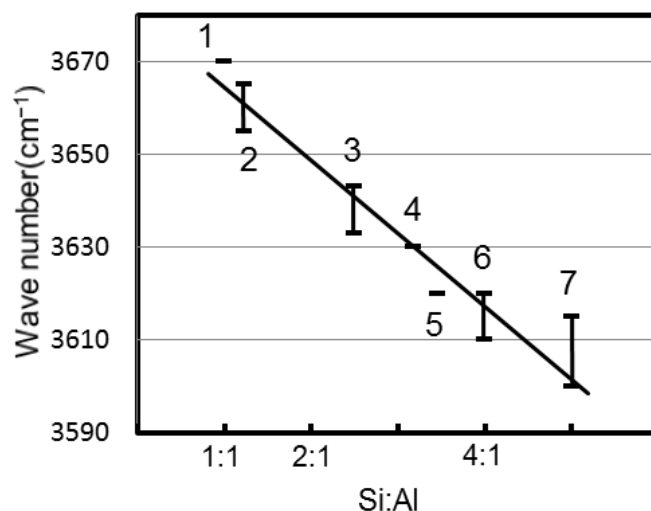


Figure 13. Frequencies of hydroxyl-groups as a function of Si/Al ratio. 1, A; 2, X; 3, Y; 4, L; 5, Ω; 6, Offretite; 7, Mordenite.

³⁰ D. Barthomeuf, *Mater. Chem. Phys.* **1987**, *17*, 49–71.

³¹ 慶伊 富長 編 「触媒化学」, 東京化学同人 p.282 (1981)

³² 原 伸宜, 高橋 浩 編 「ゼオライトー基礎と応用」, 講談社サイエンティフィック p.84 (1975)

第4節 ゼオライトによる不安定有機小分子の安定捕捉と有機反応への応用に関する先行研究

尾中研究室ではナノ空間を有する多孔質材料を有機合成反応の固体触媒として活用する方法を検討している。反応分子が多孔質材料の狭い空間内に取り込まれることで生じる反応分子と多孔質材料との相互作用により、特異な反応を起こすことを目指している。そしてホルムアルデヒド、アクロレイン、プロピナール、ジアゾ酢酸エチルが Na-Y 細孔内において単量体の形で吸着保持できることを見出し、さらに反応利用が可能であることを報告した。

Na-Y に吸着させたホルムアルデヒドは 50 日後も単量体の形で存在することが、固体 NMR 測定によりわかった (Figure 14) ³³。以後、例えばホルムアルデヒドを吸着させた Na-Y を、HCHO@Na-Y と表記する。

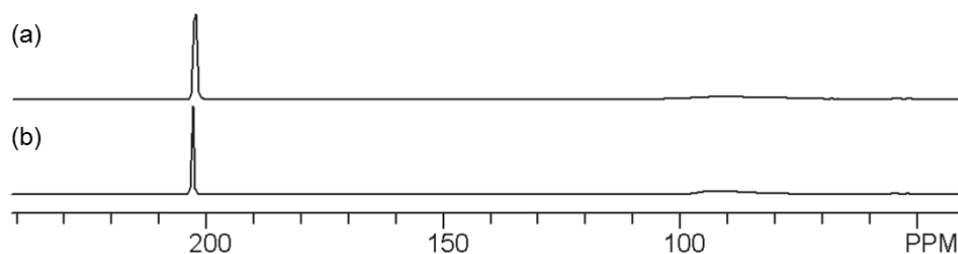


Figure 14. ¹³C MAS NMR spectra of formaldehyde-¹³C on Na-Y: (a) HCHO-¹³C@Na-Y, (b) HCHO-¹³C@Na-Y after storage at 5 °C for 50 days

Na 型ゼオライト細孔内のホルムアルデヒドは、Na カチオンにカルボニル酸素が配位する形で吸着すると考察した。気相状態では三量体の 1,3,5-トリオキサンで存在した方が熱力学的に安定であるが、ゼオライト細孔内では Na カチオン

³³ T. Okachi, M. Onaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2306–2307.

への吸着エネルギーにより、3分子の単量体で存在した方が安定であることが、量子化学計算により明らかになった (Figure 15)³⁴。

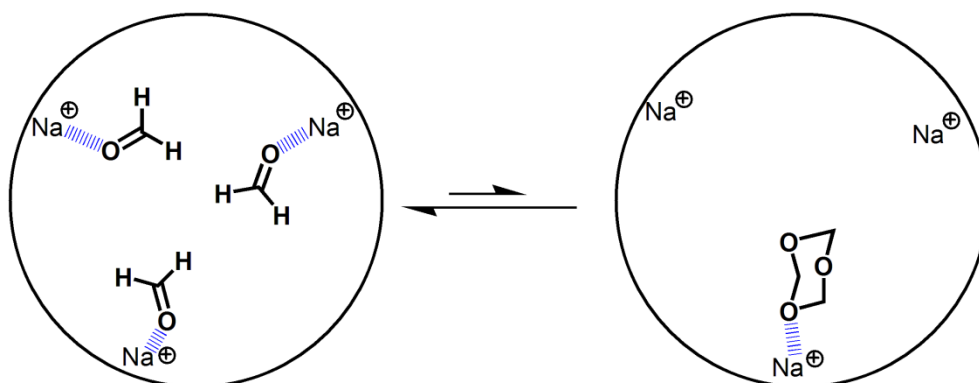
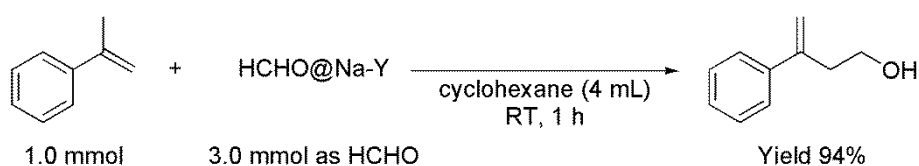


Figure 15. The equilibrium between formaldehyde and trioxane on Na-Y.

Na-Yに吸着担持させたホルムアルデヒドに対し、 α -メチルスチレンとのカルボニル-エン反応が進行してホモアリルアルコールが得られることを報告した (Scheme 1)³³。 α -メチルスチレンは酸に不安定なため Sniderらが報告した Me_2AlCl 試薬を用いても反応進行が困難であったが、Na-Yはホルムアルデヒドを予め吸着担持させることで反応促進が可能となった³⁵。



Scheme 1. Carbonyl-ene reaction using HCHO@NaY.

³⁴ M. Tomita, Y. Masui, M. Onaka, *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 652–656.

³⁵ (a) B. B. Snider, D. J. Rodini, T. C. Kirk, R. Cordova, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 555–563. (b) T. Okachi, K. Fujimoto, M. Onaka, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1667–1669.

アクロレインについても、Na-Y に吸着させて固体 NMR 測定を行うと単量体のピークである 3 種類の炭素のみが観測された³⁶。

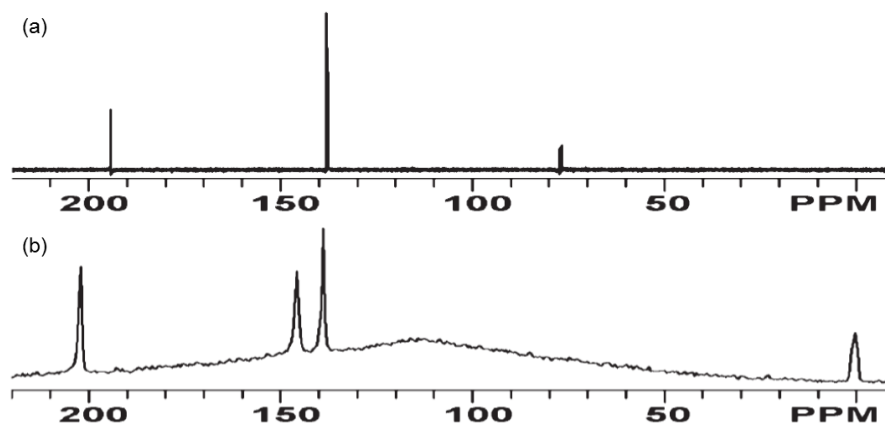
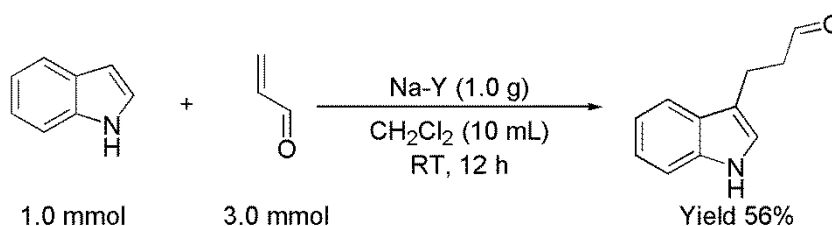


Figure 16. ¹³C MAS NMR spectra of acrolein: (a) acrolein in CDCl₃, (b) acrolein@Na-Y.

また Na-Y に吸着させたアクロレインへのインドール類の 1,4-付加反応を報告した (Scheme 2)³⁶。インドール類のアクロレインへの 1,4-付加反応において嵩高いアミン触媒を用いた他の報告例と比較して、Na-Y を活性化剤とすることでより温和な条件下での反応を可能とした³⁷。



Scheme 2. 1,4-Addition of indole to acrolein using Na-Y.

³⁶ S. Imachi, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 708–709.

³⁷ D. J. Denhart, R. J. Mattson, J. L. Ditta, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3803–3805.

プロピナールにおいても同様に Na-Y への吸着により単量体の形で一か月以上安定に存在することを示した³⁸。

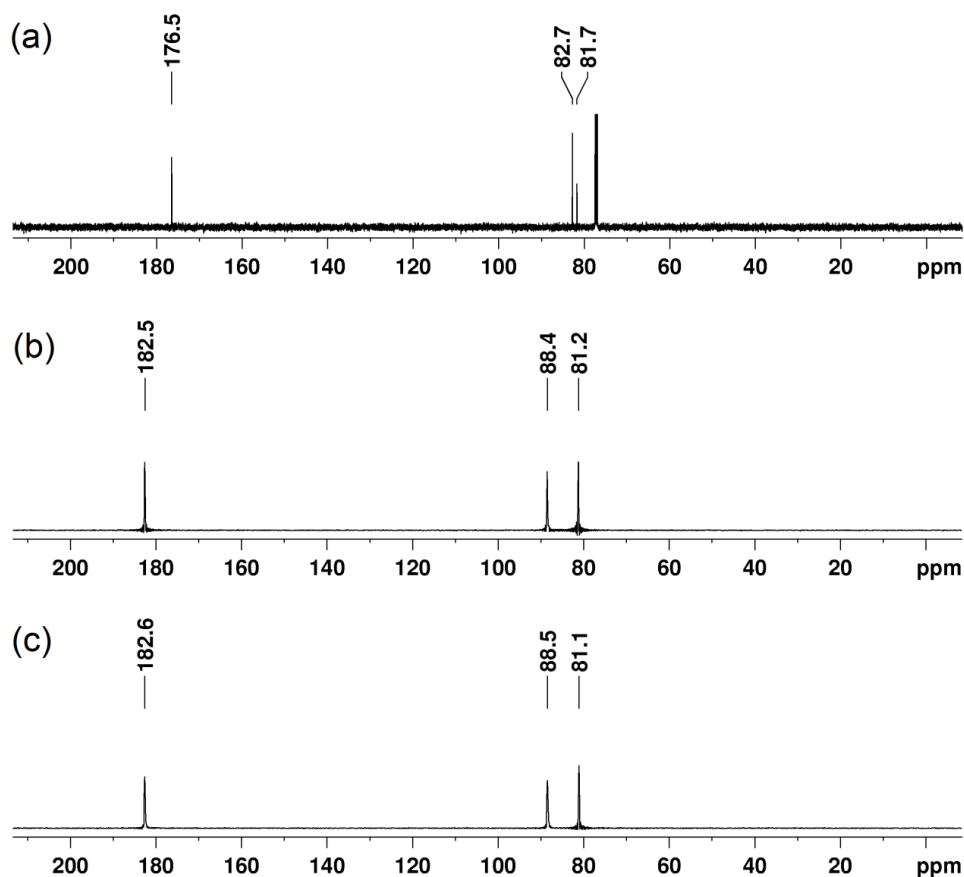
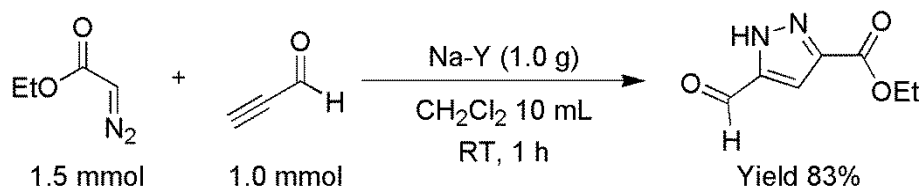


Figure 17. ^{13}C MAS NMR spectra of propynal: (a) propynal in CDCl_3 , (b) propynal@Na-Y, (c) propynal@Na-Y after storage at RT for 30 days.

また、Na-Yを活性化剤としたプロピナールとジアゾ酢酸エチルとの1,3-双極子付加環化反応によりピラゾール誘導体を得た³⁹。無触媒条件と比較しても

³⁸ (a) 伊倉 悠太, 修士論文「ゼオライト反応場によるプロパルギルアルデヒドの反応性制御」, 東京大学総合文化研究科 (2007) (b) 長谷川 健, 修士論文「ゼオライトナノ空間を用いた三重結合性 α,β -不飽和アルデヒドの安定化及び新輝合成反応への応用」, 東京大学総合文化研究科 (2010)

Na-Y による反応加速が確認されており、Na カチオンがプロピナールのカルボニル酸素と配位することで親双極子剤の LUMO 準位が低下したと考察した³⁸。



Scheme 3. 1,3-Dipolar cycloaddition of ethyl diazoacetate to propynal using Na-Y.

以上のように Na-Y は容易に重合する不安定なカルボニル化合物に対して、Na カチオンへのカルボニル酸素の配位による安定化のため重合を抑制した。また、Na-Y が有する Na カチオン由来の弱い Lewis 酸性^{15,40}への配位によりカルボニル化合物は活性化され、種々の反応に適用できた。しかし活性化障壁の高い反応を行う際には高活性の反応促進剤が必要であり、弱い Lewis 酸性を有する Na-Y を活性化剤とする検討では適用範囲の拡大には限界がある。そのため強酸性を有する H 型ゼオライトにおいても、不安定なカルボニル化合物の重合を抑制し、目的反応を促進する手法を見出すことができれば、多くの化学変換法への利用が見込める。

³⁹ K. Kobayashi, Y. Igura, S. Imachi, Y. Masui, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 60–61.

⁴⁰ T. Yashima, K. Sato, T. Hayasaka, N. Hara, *J. Catal.* **1972**, *26*, 303–312.

第5節 ゼオライトの液相反応における競争吸着の効果

本研究では液相反応におけるゼオライトの触媒機能について検討している。ゼオライトは工業的には流動接触分解やアルキルベンゼンの製造など、主に気相反応で利用されているが、液相反応、特にファインケミカル合成での工業的利用は限られている。1990年代から2000年代前半にかけては、H型ゼオライトを触媒とした芳香族化合物のアセチル化反応の研究が盛んであり、一連の研究により多くの知見が得られた。現在は水溶媒中のグルコースからフルクトースへの異性化⁴¹や、グルコースおよびキシロースからの γ -バレロラクトンへの変換⁴²などのバイオマス変換の分野で精力的に研究されている。

液相反応におけるゼオライトの触媒機能は気相反応の場合と比較して以下のような違いがあると Derouane らは述べている⁴³。

- ① ゼオライト細孔内に反応物や中間体、生成物が高濃度で存在することが可能である。
- ② ゼオライト細孔内での反応物の吸着は競争的であり、競争吸着は分子の形状や極性が因子となる。

⁴¹ (a) Y. Román-Leshkov, M. E. Davis, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1566–1580. (b) S. Saravanamurugan, M. Paniagua, J. A. Melero, A. Riisager, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5246–5249. (c) V. Choudhary, A. B. Pinar, R. F. Lobo, D. G. Vlachos, S. I. Sandler, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 2369–2376.

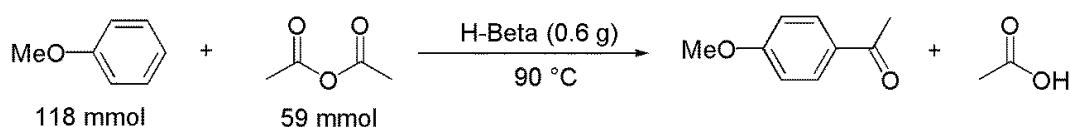
⁴² (a) I. T. Horvath, H. Mehdi, V. Fabos, L. Boda, L. T. Mika, *Green Chem.* **2008**, *10*, 238–242. (b) D. M. Alonso, S. G. Wettstein, J. A. Dumesic, *Green Chem.* **2013**, *15*, 584–595. (c) L. Bui, H. Luo, W. R. Gunther, Y. Román-Leshkov, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8180–8183.

⁴³ E. G. Derouane, C. J. Dillon, D. Bethell, S. B. Derouane-Abd Hamid, *J. Catal.* **1999**, *187*, 209–218.

- ③ 溶液中の生成物の濃度が高まると、ゼオライト細孔内に吸着した生成物が細孔外へと拡散しなければ反応は進行せず、触媒能が低下する。
- ④ 溶媒種との競争吸着を考慮する必要がある。

このような特徴により、反応速度を考える場合はゼオライトへ分子の吸着平衡が因子となる。Derouane は H 型ゼオライト細孔内の反応を Langmuir-Hinshelwood 機構で記述し、生成物の Brønsted 酸点への強い吸着による反応阻害の効果を説明した (Eq. 1)⁴⁴。これは反応物 A と B から生成物 P を生成する二分子反応 $A + B \rightarrow P$ における反応速度式であり、吸着平衡定数が K_A 、 K_B 、 K_P 、濃度が $[A]$ 、 $[B]$ 、 $[P]$ 、反応速度定数が k 、反応速度が R である。ただし、吸着平衡定数 $K = (\text{吸着速度定数} / \text{脱離速度定数})$ と定義される。Eq. 1 では全てのゼオライト酸点は同等で、反応物と生成物はゼオライト細孔内で競争的に酸点に吸着すると仮定しており、アニソールのアセチル化反応における実験結果を説明できた (Scheme 4)⁴³。しかしアセチル化反応において、酸点に吸着した芳香族化合物はアシリウムイオンへの求核攻撃をしないと考えられているため、吸着種同士の反応を仮定する Langmuir-Hinshelwood 機構では正しい記述ができない問題点を孕んでいた^{43,45}。

$$R = \frac{k \cdot K_A \cdot K_B \cdot [A] \cdot [B]}{(1 + K_A[A] + K_B[B] + K_P[P])^2} \quad (\text{Eq. 1})$$



Scheme 4. Friedel-Crafts acetylation of anisole by acetic anhydride.

⁴⁴ E. G. Derouane, *J. Mol. Catal. A Chem.* **1998**, *134*, 29–45.

⁴⁵ P. Meric, A. Finiels, P. Moreau, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *189*, 251–262.

一方、Moreau らは無水酢酸(Eq.2 における A)と 2-メトキシナフタレン(Eq.2 における B)のアセチル化反応において Eley-Rideal 機構を改質した形で反応速度式を記述した (Eq. 2)⁴⁵。Eley-Rideal 機構では芳香族化合物の酸点への吸着を組み込めない問題点がある。そこで、酸点に芳香族化合物が吸着してアセチル化剤との競争吸着となる(分母に $K_B[B]$ の項が含まれている)が、吸着した反応物同士は反応が進行せず、酸点に吸着したアセチル化剤と細孔内の芳香族化合物とで反応が進行する(分子に K_B を含めない)と仮定して記述した。これは Corma らが既に報告したゼオライトを触媒としたアシル化反応における記述と類似している⁴⁶。2-メトキシナフタレンの吸着平衡定数 K_B と生成物である 1-アセチル-2-メトキシナフタレンの吸着平衡定数 K_P との比を実験結果からフィッティングすると、 $K_P = 20K_B$ となり、生成物が強く吸着することで反応が阻害されることを明示した。生成物による反応阻害のため、反応開始直後の反応速度は高いがすぐに大きく低下するという報告は多い^{43,45,47}。

$$R = \frac{k \cdot K_A \cdot [A] \cdot [B]}{1 + K_A[A] + K_B[B] + K_P[P]} \quad (\text{Eq. 2})$$

ゼオライト細孔内への競争吸着について、Guisnet らは化学種の極性が主に支配していると述べており⁴⁸、溶媒種の適切な選択によりゼオライト細孔内の反応

⁴⁶ A. Corma, M. JoséCliment, H. García, J. Primo, *Appl. Catal.* **1989**, *49*, 109–123.

⁴⁷ (a) F. Richard, J. Drouillard, H. Carreyre, J. L. Lemberton, G. Pérot, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, *78*, 601–606. (b) P. Andy, J. Garcia-Martinez, G. Lee, H. Gonzalez, C. W. Jones, M. E. Davis, *J. Catal.* **2000**, *192*, 215–223.

⁴⁸ M. Guisnet, M. Guidotti, *Catalysts for Fine Chemical Synthesis: Microporous and Mesoporous Solid Catalysts*, ed. by E. G. Derouane, John Wiley & Sons, Chichester, **2006**, Vol. 4, pp. 40-67.

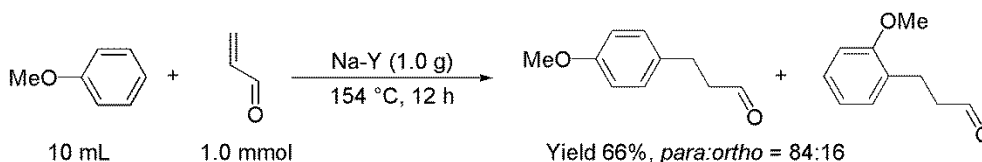
物や生成物の濃度を制御できる可能性がある。溶媒種と反応物のゼオライト細孔内での吸着における競争関係により、溶媒の極性が高ければ極性が低い場合と比較して細孔内の反応物濃度を低く抑えられると考えられる。例えば高極性溶媒を用いると低極性溶媒と比べて初期段階での反応速度が低下する例がある⁴⁹。一方で、高極性溶媒中では溶媒が生成物よりも強く吸着するためにゼオライト細孔内の生成物が細孔外へと拡散し易くなり、逐次反応による生成物の消費が抑制されるという報告がある⁵⁰。今までの知見から、溶媒による競争吸着の効果を活かすことで、不安定有機分子の細孔内濃度を低く抑え、重合を抑制することが可能なのではないかと私は考えた。

⁴⁹ (a) P. H. J. Espeel, K. A. Vercruysse, M. Debaerdemaker, P. A. Jacobs, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**, *84*, 1457–1464. (b) F. Jayat, M. J. S. Picot, M. Guisnet, *Catal. Lett.* **1996**, *41*, 181–187.

⁵⁰ E. Fromentin, J.-M. Coustard, M. Guisnet, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2000**, *159*, 377–388.

第6節 本研究の目的

本研究は、当研究室の井町昌平氏による研究³⁶および成澤朋之氏による2009年度修士論文での報告⁵¹を立脚点としている。井町氏は、Na型ゼオライト (Na-Y) を用いることで、アニソールのアクロレインへの1,4-付加反応が進行し、中程度の収率でパラ付加体が得られることを見出した (Scheme 5)。一般にNa型ゼオライトは固体塩基触媒として用いられるが、Naカチオンの弱いLewis酸点が活性点として作用していると考えられる。ただし、反応温度は還流条件の154 °Cと高温で、Na-Yは1.0 gと多量に用いる点が課題であった。



Scheme 5. 1,4-Addition of anisole to acrolein using Na-Y.

その後、成澤氏はH型ゼオライト (H-Beta) を用いることで、少量 (0.10 g) のゼオライト、かつNa-Yの反応温度よりも低温 (60 °C)、という反応条件で中程度の収率、より高いパラ選択性が得られることを報告した。また他のベンゼン誘導体として1,3-ジメトキシベンゼン、1,4-ジメトキシベンゼン、*N,N*-ジメチルアニリンに対しても適用可能であることを報告した。しかし反応条件の最適化がなされておらず、また中程度の収率しか得られないという課題が残されていた。

⁵¹ 成澤 朋之, 修士論文「芳香族化合物とアクロレインの共役付加反応におけるゼオライトの触媒作用」, 東京大学総合文化研究科 (2009)

本研究では H-Beta の他に H-Y と H-Mor を比較し、3 種類のメトキシ置換ベンゼンにおいて反応条件の最適化を行い、やはり中程度の収率に止まることが判明した。H 型ゼオライトは反応中に失活しておらずまだ触媒活性を有することを明らかにし、1,4-付加反応が中程度に止まる要因として以下の 2 点を想定した。

- (1) 2 種類の逐次反応、ベンゼン誘導体に対するアクロレインのポリアルキル化反応、および目的物のホルミル基へのベンゼン誘導体の Friedel-Crafts 型の付加反応、が進行する。
- (2) アクロレインが自己重合反応に消費される。

本研究では H-Beta の外表面酸点を選択的に被毒することによる、(1) の抑制について検討した。また (2) を抑制して目的反応の収率を向上させるための以下の 2 通りの新規な手法を検討した。

- (2-a) 反応系中でアクロレインの環状三量体 (2,4,6-トリビニル-1,3,5-トリオキサン) から徐々にアクロレイン単量体を供給する。
- (2-b) アクロレインと溶媒とのゼオライト細孔内への競争吸着の効果を用いる。

基質適用性を検討し、 π 電子密度を高めたベンゼン誘導体とアルキル置換ベンゼンとの反応性の違いが明らかになった。またメチルビニルケトンへの適用により天然物であるラズベリーケトンの合成を目指した。

三重結合性の最も単純な α,β -不飽和アルデヒドであるプロピナールを求電子剤とした場合、ベンゼン誘導体との 1,4-付加反応によりシナムアルデヒド類をワンステップで合成できる。しかし反応は未報告であり、有機合成上有用で

あるシナナムアルデヒドの簡便な合成方法の確立が求められているため、ゼオライトを利用したこの反応開発を目指した。

本研究はゼオライトの特徴である分子ふるい効果および競争吸着の効果を利用して、強酸性触媒の共存下で不安定有機分子の選択的な反応進行を可能とする手法の開発を目的した。液相反応におけるゼオライトの触媒機能を明らかにすることで、ファインケミカル合成への適用可能性を拓げることができ、グリーンケミストリーの観点からも好ましい。また反応利用が限られていた不安定有機分子による、保護基の導入および脱離を介さずに反応性の高い官能基を有する中間体を得る合成法の開発は、有機合成において有意義である。

第2章 H型ゼオライトによるアクロレインの1,4-付加反応の反応促進

第1節 アクロレイン1,4-付加反応の先行研究

アクロレインは最も単純な α,β -不飽和アルデヒドであり、空气中で容易に酸化され、長期保存中には重合して樹枝状物質を生じる特徴がある⁵²。1,4-付加反応 (Michael 反応) により末端にホルミル基を導入できる有用な C3 炭素源であるが⁵³、容易に重合するという欠点から、他のより安定な α,β -不飽和カルボニル化合物と比較して合成反応への利用が限られていた。

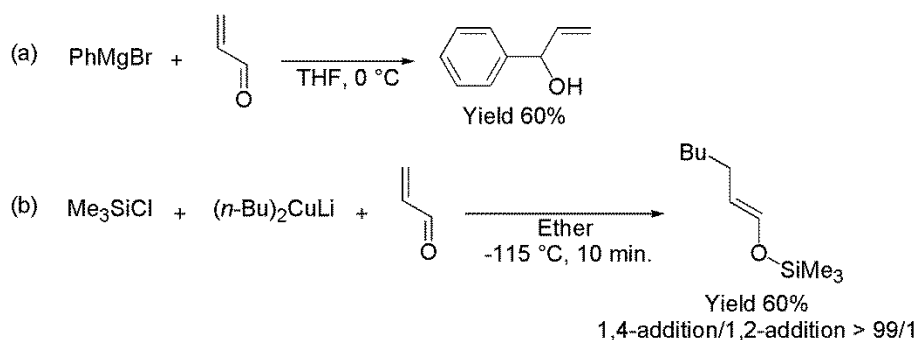
アクロレインは β 炭素とカルボニル炭素とで求核攻撃を受ける。カルボニル炭素は正電荷を強く帯びており、高い電荷密度を持つ硬い求核剤が優先して攻撃する。一方、 β 炭素は LUMO 係数が大きく、電荷密度が低く軌道が広がっている軟らかい求核剤が優先して攻撃する。例えば Grignard 試薬や有機リチウム試薬などの硬い求核剤は 1,2-付加体を与え⁵⁴、有機銅アート錯体など軟らかい求核剤では 1,4-付加反応が選択的に進行する⁵⁵ (Scheme 6)。

⁵² 水野慶行, “アクロレイン”, 化学大辞典 第1巻, 共立出版, 1987

⁵³ R. Göttlich, *Science of synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations*, ed. by E. Schaumann, George Thieme, Stuttgart/ New York, 2006, Vol. 25, pp. 369-404.

⁵⁴ A. Sani-Souna-Sido, S. Chassaing, P. Pale, J. Sommer, *Appl. Catal. A Gen.* 2008, 336, 101–108.

⁵⁵ C. Chuit, J. P. Foulon, J. F. Normant, *Tetrahedron* 1980, 36, 2305–2310.



Scheme 6. Previous studies for the 1,2-addition or 1,4-addition of acrolein.

アクロレインの 1,4-付加反応は一般に強力な求核剤、例えば 1,3-ジカルボニル化合物^{56,57,58}やニトロアルカン⁵⁹、第二級アミン^{60,61}を使用している。またこの求核剤との 1,4-付加反応は主に塩基存在下で行われ、例えばジアザビシクロウンデセン (DBU)⁶⁰やアルミナ⁵⁶、アルカリ金属イオン交換ゼオライト⁵⁷を用いている。一方、芳香族化合物のアクロレインへの 1,4-付加反応では、塩基を用いた芳香環の水素の引き抜きによる求核剤の活性化が困難であるために、酸存在下での求電子剤の活性化が必要となる。求核剤として、インドール^{62,63,64}およびフラン^{63,65}などの π 電子密度の高い芳香族複素環化合物が用いられている。

⁵⁶ B. C. Ranu, S. Bhar, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1327–1332.

⁵⁷ (a) R. Sreekumar, P. Rugmini, R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6557–6560. (b) R. Villano, A. Scettri, *Synthesis*. **2005**, 757–760.

⁵⁸ Y. V. S. Rao, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2661–2663.

⁵⁹ D. T. Warner, O. A. Moe, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1064–1066.

⁶⁰ I. E. Markó, A. Chesney, *Synlett* **1992**, 275–278.

⁶¹ (a) S. Aburatani, M. Kawatsura, J. Uenishi, *Heterocycles* **2007**, *71*, 189–196. (b) L. Wessjohann, G. Mcgaffin, A. De Meijere, *Synthesis* **1989**, 359–363.

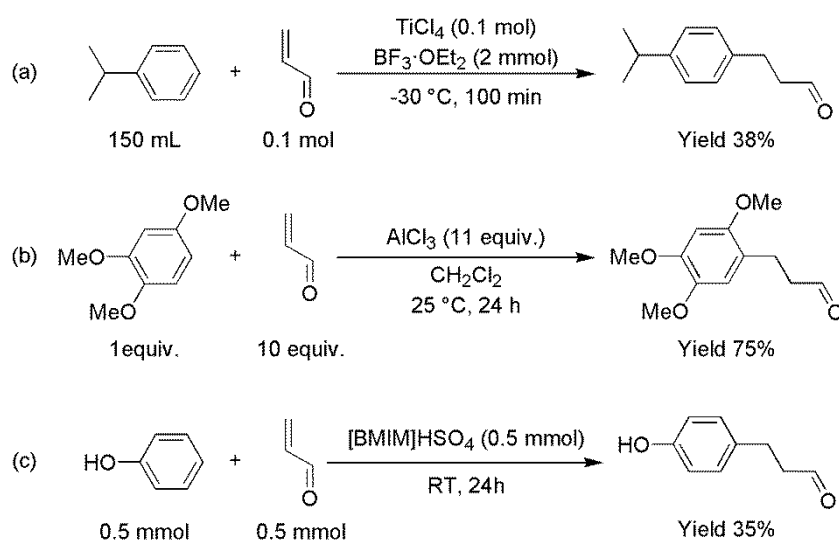
⁶² P. Liu, W. Chen, K. Ren, L. Wang, *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2399–2403.

⁶³ Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049–5054.

⁶⁴ S. Imachi, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 708–709.

⁶⁵ I. D. Webb, G. T. Borchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 752–753.

一方でベンゼン誘導体のアクロレインへの 1,4-付加反応は過去に 3 例しか報告例がなく、また基質適用性の検討も限られていた。一報目はトルエンやクメン、*t*-ブチルベンゼンなどのアルキル置換ベンゼンを化学量論量の四塩化チタン存在下でアクロレインと反応させ、最大で 38%の収率を得ている (Scheme 7a)⁶⁶。二報目は過剰量の塩化アルミニウムにより、 π 電子密度の高い求核剤である 1,2,4-トリメトキシベンゼンから 3-アリールプロパナルを中程度の収率で得ている (Scheme 7b)⁶⁷。三報目は酸性イオン液体を利用することで、フェノールのオキサマイケル付加体は生成せずに、選択的にパラアルキル化体を得ている (Scheme 7c)⁶⁸。いずれも触媒反応ではなく活性化剤を用いており、不均一系触媒は使用されていない。



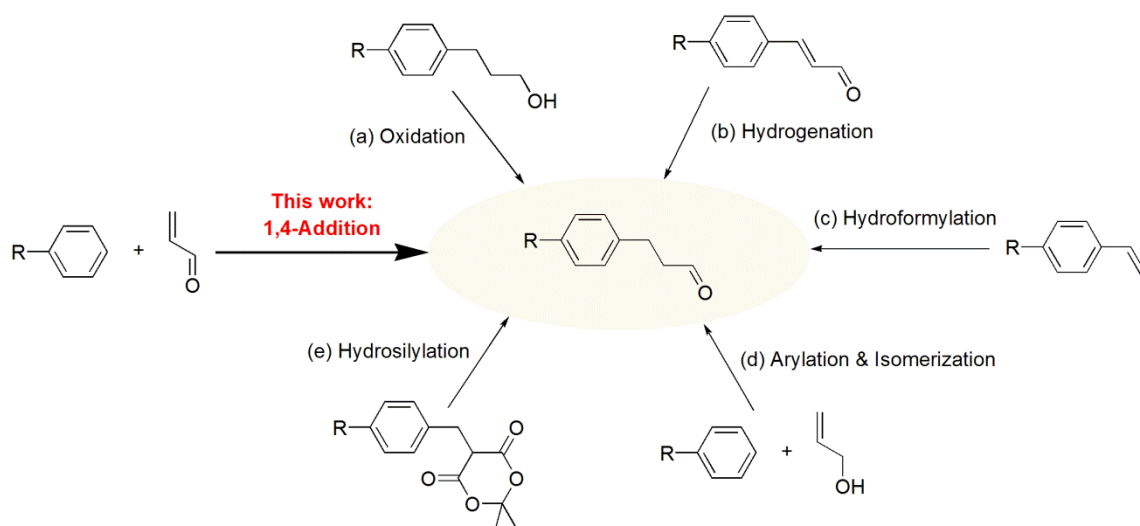
Scheme 7. Previous studies for the 1,4-addition of benzene derivatives to acrolein.

⁶⁶ I. Scriabine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1194–1198.

⁶⁷ R. Aguilar, A. Benavides, J. Tamariz, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2719–2735.

⁶⁸ H. Guo, Y. W. Zhuang, J. Cao, G. B. Zhang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 2594–2596.

ベンゼン誘導体のアクロレインへの 1,4-付加反応より得られる 3-アリアルプロパナルの別の合成方法として、(a) 3-アリアル-1-プロパノールの酸化⁶⁹、(b) シンナムアルデヒド誘導体の選択的水素化⁷⁰、(c) スチレン類のヒドロホルミル化⁷¹、(d) アリルアルコールのアリール化およびその異性化⁷²、(e) 環状マロン酸エステルへのヒドロシリル化およびアセトンと二酸化炭素の脱離⁷³、がある (Scheme 8)。ベンゼン誘導体のアクロレインへの 1,4-付加反応は、これらの反応と比較してワンステップで、芳香族求電子置換反応が進行するという特徴がある。



Scheme 8. Various synthetic routes for 3-arylpropanals.

⁶⁹ T. I. Houjeiry, S. L. Poe, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4394–4397.

⁷⁰ (a) Y. Kanazawa, H. Nishiyama, *Synlett* **2006**, 3343–3345. (b) J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662.

⁷¹ S. Yu, Y. Chie, Z. Guan, Y. Zou, W. Li, X. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 241–244.

⁷² (a) P. Colbon, J. Ruan, M. Purdie, K. Mulholland, J. Xiao, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5456–5459. (b) H. Zhao, M.-Z. Cai, R.-H. Hu, C.-S. Song, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3665–3669.

⁷³ C. G. Frost, B. C. Hartley, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3599–3602.

過去のケトンやエステル、アミドなどの α,β -不飽和カルボニル化合物へのベンゼン誘導体の1,4-付加反応の報告例では、化学量論量の塩化アルミニウム^{67,74,75}および四塩化チタン⁶⁶、または触媒量の塩化金^{63,76}が用いられてきた。金属ハロゲン化物を使用する場合は主に、後処理の際に大量の金属酸化物およびハロゲン化水素が生成される。そのため、グリーンケミストリーの観点から不均一系触媒による反応促進が好ましく、ゼオライトが代替触媒として期待されている。

⁷⁴ H. Arai, N. Murata, *工業化学雑誌* **1958**, *61*, 563–566.

⁷⁵ (a) J. Colonge, L. Picha, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1949**, *16*, 177–185. (b) K. Y. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *European J. Org. Chem.* **2004**, 4039–4047.

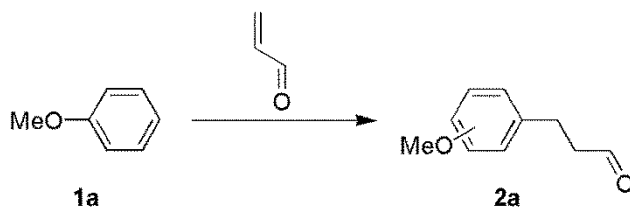
⁷⁶ G. Dyker, E. Muth, A. S. K. Hashmi, L. Ding, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1247–1252.

第2節 アニソールとアクロレインの1,4-付加反応における酸触媒比較

Na型ゼオライトを活性化剤としたアニソールとアクロレインの1,4-付加反応は当研究室によって報告されたが、収率66%を得るためには、反応試薬としてアニソールを溶媒量使用し、反応温度はアニソールの還流条件となる154 °C、Na-Yは多量(1.0 g)が必要であった⁶⁴。そこで、より穏和な反応条件で高活性を示す触媒を見出すために、均一系触媒や不均一系触媒を用いてこの1,4-付加反応を行った(Table 2)。

Na-Y (1.0 g) を使用し、アニソール (**1a**) の還流条件となる154 °C の温度条件下で行うと収率66%を得るのに対し⁶⁴、触媒量のNa-Y (0.10 g) を使用し、60 °C の温度条件下では目的物**2a** が得られなかった(Entries 1 と 2)。一方、触媒量のH-Y (0.10 g) を使用した場合は、60 °C の温度条件下で収率77%、パラ選択性87%を与えた(Entry 3)。触媒回転数(TON)を求めると、Entry 1 および 3 ではそれぞれ0.2、7 となり、H-Y の酸点は触媒的に機能していることがわかった。ここでTONは得られた**2a** 量をゼオライトに含まれる交換イオン容量で割った値とし、ゼオライトに含まれる交換イオン容量はSi/Al比から算出した。アモルファスシリカは8%の収率を与えるのみで、低い触媒活性を示した(Entry 4)。(±)-10-カンファースルホン酸は0%の収率を、化学量論量の塩化アルミニウムは17%の収率を、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体は26%の収率を与えた(Entries 5-7)。塩化アルミニウムはアニソールのメチルビニルケトンへの1,4-付加反応において良好な収率を与えることが報告されている⁷⁴。メチルビニルケトンはアクロレインよりも求電子能の低い α,β -不飽和カルボニル化合物であるので⁵⁸、塩化アルミニウムが低い触媒活性を示した原因は1,4-付加反応よりもアクロレインの自己重合反応が塩化アルミニウムにより促進されたことだと考えられる。

Table 2. 1,4-Addition of anisole to acrolein with homogeneous or heterogeneous catalysts^{a)}



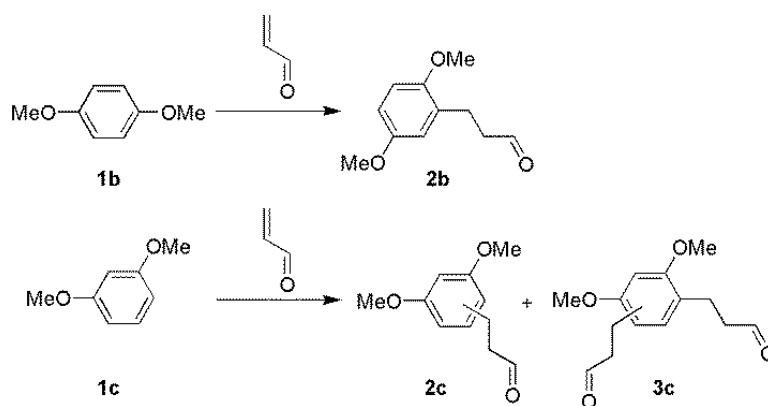
Entry	Catalyst	Amount	Temp. [°C]	Time [h]	Yield ^{b)} [%]	<i>para:ortho</i>	TON ^{c)}
1 ^{d)}	Na-Y	1.0 g	154	12	66	84:16	0.2
2	Na-Y	0.10 g	60	3	0	—	0
3	H-Y	0.10 g	60	3	77	87:13	7
4	SiO ₂ -Al ₂ O ₃	0.10 g	60	3	8	85:15	—
5 ^{e)}	CSA ^{f)}	0.1 mmol	60	0.3	0	—	0
6 ^{e)}	AlCl ₃	1.0 mmol	-30	0.5	17	86:14	0.2
7 ^{e)}	BF ₃ ·OEt ₂	0.1 mmol	60	3	26	84:16	3

a) Reaction conditions: anisole (10 mL), acrolein (1.0 mmol). b) No 1,2-addition products were formed in any case. c) Turnover number (the amount of **2a** / the total amount of exchangeable cations in zeolite). d) Data were quoted from ref. 64. e) Anisole (5 mL). f) (±)-10-Camphorsulfonic acid.

H-Y がアクロレインの自己重合反応よりも 1,4-付加反応を促進した理由の一つとして、反応初期の細孔内のアニソール濃度が高いことが挙げられる。アクロレインを添加する前に、H-Y とアニソールの反応溶液を攪拌させることでゼオライト細孔内をアニソールで満たしており、この実験手法により反応初期のゼオライト細孔内のアクロレイン濃度がアニソール濃度と比較して非常に低く抑えられた。

第3節 ゼオライトの骨格構造が1,4-付加反応への触媒活性に与える影響

12員環の細孔径を有するY型、ベータ、モルデナイトの3種類の骨格構造のH型ゼオライト間で、アクロレインの1,4-付加反応における触媒活性を比較した。ベンゼン誘導体とアクロレインの1,4-付加反応が細孔内で進行し、目的物が細孔外へと拡散するためには、12員環細孔が必要であると考えたためである。求核剤であるベンゼン誘導体として、**1a**の他に2つのジメトキシベンゼン、1,4-ジメトキシベンゼン (**1b**) と1,3-ジメトキシベンゼン (**1c**) を用いた (Scheme 9 および Figure 18)。



Scheme 9. Methoxy-substituted benzenes (**1b** and **1c**) and their 1,4-adducts (**2b**, **2c** and **3c**).

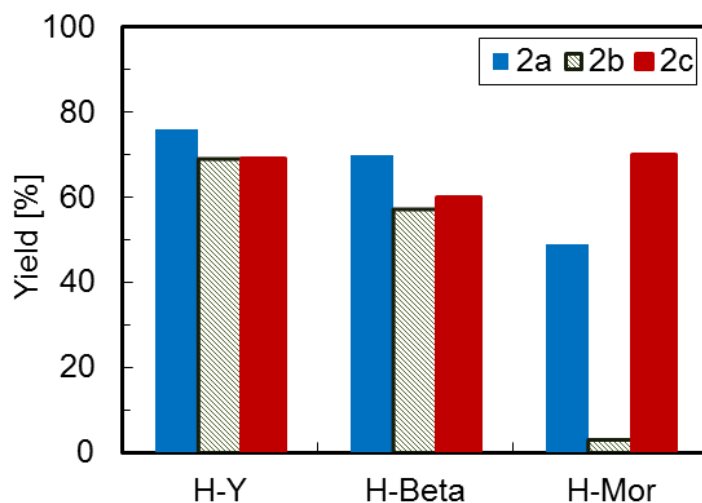


Figure 18. 1,4-Addition of methoxy-substituted benzenes (**1a–1c**) to acrolein with H-type zeolites. Reaction conditions: **1a–1c** (10 mL or 10 g), acrolein (1.0 mmol), H-type zeolite (0.10 g), 3 h. Reaction temperature was 60 °C (**2a**, **2b**) or RT (**2c**).

H-Y および H-Beta、H-Mor の 3 種類ともに **2a** および **2c** を中程度の収率で与えた。H-Y および H-Beta は **2b** 対しても中程度の収率を与えたが、H-Mor は低い触媒活性を示した。骨格構造による H 型ゼオライトの酸強度の序列は H-Mor > H-Beta > H-Y の順であることが報告されている⁷⁷。この序列は **2** の収率の序列と一致しないため、H 型ゼオライトの 1,4-付加反応に対する触媒活性は、単純に酸強度によって支配されていない。Y 型およびベータが有する細孔は全て 12 員環であり、それらが交差するために内部空間が広い。一方、モルデナイトは 1 次元細孔と見做されており、Y 型やベータと比べて内部空間が狭い。H-Mor 細孔内で **2b** が生成する際は、遷移状態と H-Mor の細孔壁との立体反発により、**2b** 生成のための活性化エネルギーが、H-Y および H-Beta 細孔内で **2b** が生成する場合と比べて高くなると考えられる。これにより、H-Mor は

⁷⁷ K. Suzuki, T. Noda, N. Katada, M. Niwa, *J. Catal.* **2007**, *250*, 151–160.

1b を基質とした場合に低い触媒活性を示した。一方、**H-Mor** を触媒とした際は **2c** を中程度の収率で得た。これには以下に 2 点が寄与している可能性がある。

- ① 1,3-位にある 2 つのメトキシ基のオルトパラ配向性が合わさる **1c** は **1b** よりも反応性が高い。
- ② **2b** および **2c** の 2-ホルミルエチル基を **H-Mor** の細孔と同じ向きとした場合、**2c** の一方のメトキシ基は細孔と同じ向きとなるが、**2b** はメトキシ基が 2 つとも横にせり出している (Figure 19)。そのため、**1b** から **2b** が生成する際の遷移状態では細孔壁との立体反発が、**1c** から **2c** の場合よりも大きい。

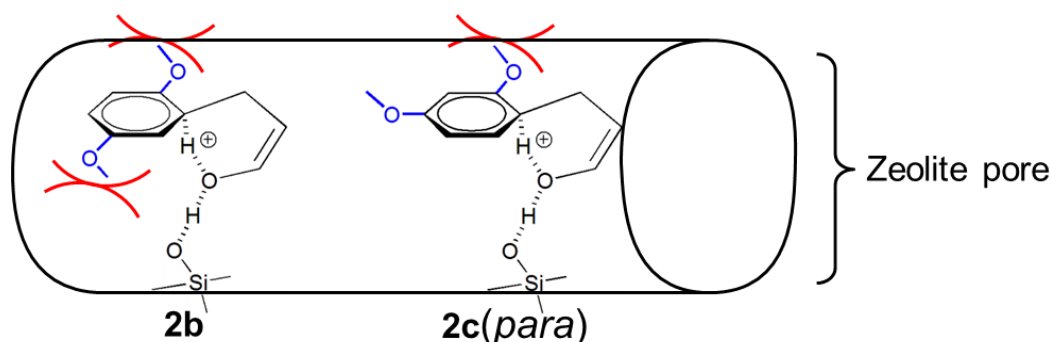


Figure 19. Steric hindrance between **2** and zeolite pores.

3 種類の基質において良好な触媒活性を示した **H-Y** および **H-Beta** について反応条件の最適化を行った結果が Table 3 である。**H-Y** および **H-Beta** は反応時間 15 分でそれぞれ 79%、83%の収率で **2a** を与え、**2a** のパラ付加体の選択性はそれぞれ 90%、85%であった (Entries 1 と 2)。**2c** の生成では **H-Y** および **H-Beta** ともに中程度の収率を与え、4-位への付加反応がそれぞれ 98%、97%と高選択的であった (Entries 5 と 6)。この位置異性体は GC 分析により観測され、GC-MS により質量の同一性が確認されたが、生成量が微量であるため単離および同定には至らなかった。**1b** を基質とした場合は **H-Beta** を用いることで **H-Y** よりも

やや高い収率を得た (Entries 3 と 4)。これらの結果から、H-Betaの方がH-Yよりも触媒活性が僅かに高いと考え、以降の1,4-付加反応の検討ではH-Betaを用いることとした。

Table 3. 1,4-Addition of methoxy-substituted benzenes to acrolein with H-Beta or H-Y^{a)}

Entry	Reactant	Zeolite catalyst	Temp. [°C]	Time [h]	Product ^{b)}	Yield [%]	Regioselectivity of 2 ^{c)} [%]
1	1a	H-Beta	80	0.25	2a	79	90
2	1a	H-Y	80	0.25	2a	83	85
3	1b	H-Beta	80	3	2b	77	—
4	1b	H-Y	60	3	2b	69	—
5	1c	H-Beta	0	3	2c	64	98
6	1c	H-Y	RT	3	2c	69	97

a) Reaction conditions: methoxy-substituted benzene **1a–1c** (10 mL or 10 g), acrolein (1.0 mmol), zeolite (0.10 g). b) **3c** was obtained in 6% and 7% yield in Entries 5 and 6, respectively. Only a trace amount of dialkylated product **3a** was observed by GC, and **3b** was not detected. c) Regioselectivity of the *para*-adduct for **2a** and that of the 4-adduct for **2c**.

第4節 1,4-付加反応による H-Beta の失活

メトキシ置換ベンゼンのアクロレインへの1,4-付加反応において H-Beta は良好な触媒活性を示したが、中程度の収率に止まった (Table 3)。中程度の収率に止まった原因として H-Beta が失活した可能性があり、これは複数の官能基を有する副生成物や嵩高い副生成物が、アクロレインの自己重合反応やベンゼン誘導体のポリアルキル化の進行などによりゼオライト細孔内で生成した場合に引き起こされると考えられる。モノアルキル化体 **2a–2c** もゼオライト細孔内で酸点に強く吸着すると考えられるが、触媒的な反応進行が確認されているため H-Beta を失活させるとはいえない。

H-Beta が1,4-付加反応により失活しているか否かを調べるために、以下の検討を行った (Table 4)。Table 3 で示した反応条件に従って最初の反応 (First reaction) を m 時間進行させた後に、反応溶液にアクロレイン (1.0 mmol) を新たに追加し、2 番目の反応 (Second reaction) を更に n 時間進行させた。2 番目の反応 (Second reaction) が完了して得られた目的物 (**2**) の総量 (Total amount) を GC 分析により求めた。最初の反応 (First reaction) 後に得られた **2** の量は Table 3 の結果を引用し、その量と 2 番目の反応 (Second reaction) 後に得られた **2** の総量との比率を計算した。例えばこの比率が 1.60 以上である場合は、2 番目の反応 (Second reaction) 中においても最初の反応 (First reaction) の 5 分の 3 以上の触媒活性を依然として有していることを意味する。Table 4 では **1a–1c** の全ての基質において比率が 1.61 以上であり、H-Beta は Table 3 の最適条件では失活していないことが明らかとなった。

Table 4. Catalytic activity of H-Beta by an additional 1,4-addition reaction^{a)}

$ \begin{array}{c} \text{Ar-H} \xrightarrow[\text{acrolein (1.0 mmol)}]{\text{H-Beta (0.10 g)}} \xrightarrow[\text{acrolein (1.0 mmol)}]{} \text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO} \\ \text{1} \qquad \qquad \qquad t_1 \text{ h} \qquad \qquad \qquad t_2 \text{ h} \qquad \qquad \qquad \text{2} \\ \text{10 mL or 10 g} \quad \text{"First reaction"} \quad \text{"Second reaction"} \end{array} $						
Entry	Reactant	Temp. [°C]	t_1 [h] (First reaction)	t_2 [h] (Second reaction)	Total amount of 2 [mmol]	Ratio ^{b)}
1	1a	80	0.25	2	1.40	1.78
2	1b	80	3	24	1.23	1.61
3	1c	0	3	24	1.18	1.85

a) Reaction conditions: **1a–1c** (10 mL or 10 g), acrolein (1.0 mmol + 1.0 mmol), H-Beta (0.10 g). b) The ratio of the total amount of **2** after the second reaction to the yield of **2** after the first reaction which was adopted from Table 3.

このことから、1,4-付加反応が中程度の収率に止まる原因として、以下の2点を想定した。2種類の逐次反応の進行の確認と、これらを抑制する手法の開発について第5節で検討した。アクロレインの自己重合反応は第6節で確認し、これを抑制する手法の開発について第7節と第8節で検討した。

- (1) 2種類の逐次反応、ベンゼン誘導体 (**1**) に対するアクロレインのポリアルキル化反応、および**2**のホルミル基への**1**のFriedel-Crafts型の付加反応、が進行する。
- (2) アクロレインが自己重合反応に消費される。

第5節 目的物からの逐次反応

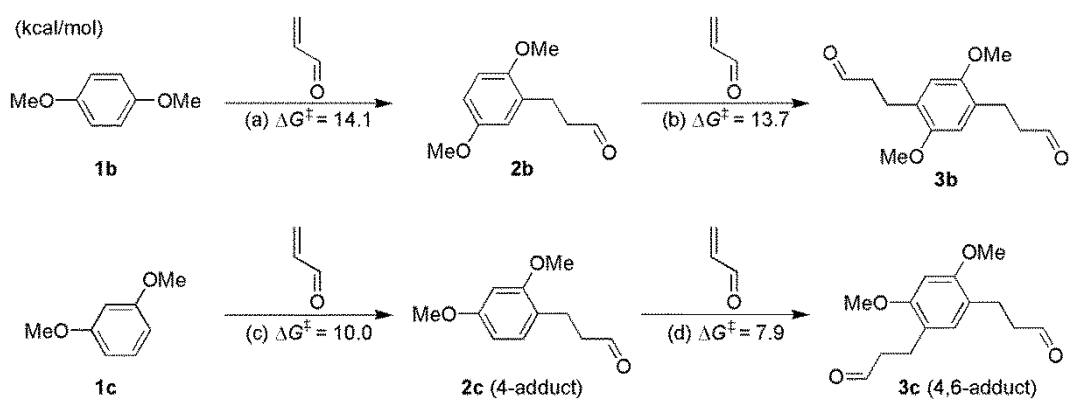
ベンゼン誘導体 (**1**) に対するアクロレインのポリアルキル化反応は、有機電子論的に進行し易いと考えられる。これは、モノアルキル化されたベンゼン誘導体 (**2**) は、出発物質である **1** よりも求核性が高まるためであり、実際にジアルキル化された **3c** は6%の収率で得られている (Table 3, Entry 5)。一方、**3b** はGCにより観測されておらず、また3種類のメトキシ置換ベンゼン **1a–1c** においてトリアルキル化体やテトラアルキル化体は観測されなかった。このことについて、ポリアルキル化体はゼオライト細孔内で生成したものの、嵩高くまた複数の官能基を有するためにゼオライト細孔内で強く吸着され、細孔外へと拡散しない可能性が考えられた⁷⁸。

1b のモノアルキル化反応とジアルキル化反応の活性化エネルギーを量子化学計算により算出し比較すれば、実験的に観測されていないジアルキル化体 (**3b**) がゼオライト細孔内で生成するか否かを明らかに出来ると考えた。計算を容易にするために、H型ゼオライトのBrønsted酸点の代わりにプロトン化されたジメチルエーテルを使用し、ゼオライトの細孔壁による立体障害は考慮していないこととした。**1b** および **2b** とプロトン化されたアクロレインとの1,4-付加反応 (Figure 20, step (a)とstep (b))、また比較のために **1c** および **2c** とプロトン化されたアクロレインとの1,4-付加反応 (step (c)とstep (d)) について計算した (Scheme 10)。遷移状態の構造は既報を参考にした⁷⁹。Step (a)とstep (b)における活性化エネルギーは反応物と遷移状態から算出し、step (c)とstep (d)における活性化エネルギーは中間体と遷移状態から算出した。Step (d)における活性化エネルギー ($\Delta G^\ddagger = 7.9$ kcal/mol) はstep (c) ($\Delta G^\ddagger = 10.0$ kcal/mol) と

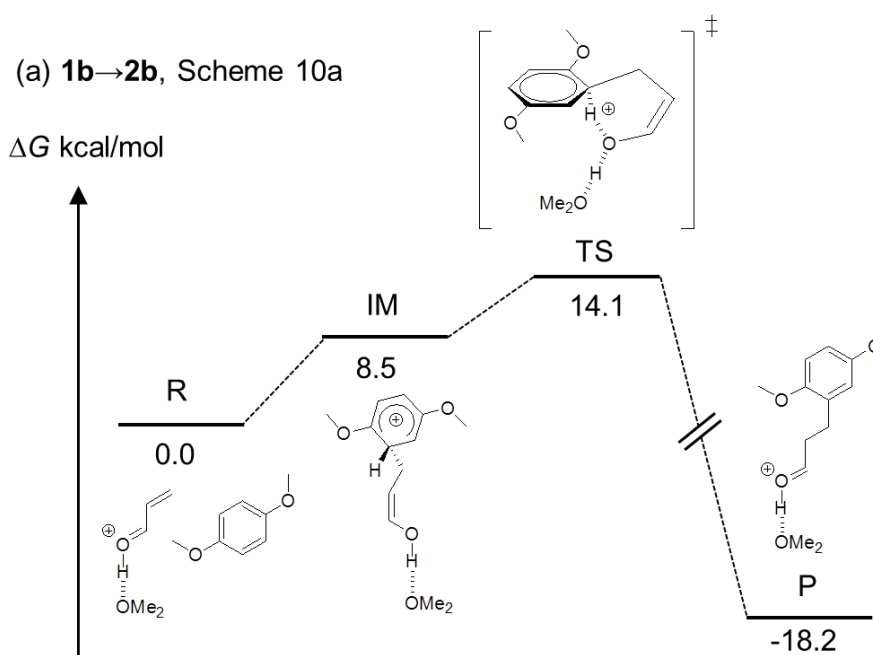
⁷⁸ D. Rohan, C. Canaff, E. Fromentin, M. Guisnet, *J. Catal.* **1998**, *177*, 296–305.

⁷⁹ Y. Zhou, X. Li, S. Hou, J. Xu, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2012**, *365*, 203–211.

比較して 2.1 kcal/mol 低いが、step (a) ($\Delta G^\ddagger = 14.1$ kcal/mol) と step (b) ($\Delta G^\ddagger = 13.7$ kcal/mol) では活性化エネルギーが近い値であった。**2c** のアクロレインへの 1,4-付加反応は計算結果により容易に進行すると考えられるが、実際には**3c** は 6%の低収率であった (Table 3, Entry 5)。このため、**2b** のアクロレインへの 1,4-付加反応はほとんど進行しないと考察した。



Scheme 10. Computed activation energies for the 1,4-addition (calculated at M06-2X/6-311G(d,p) level).



(b) **2b**→**3b**, Scheme 10b

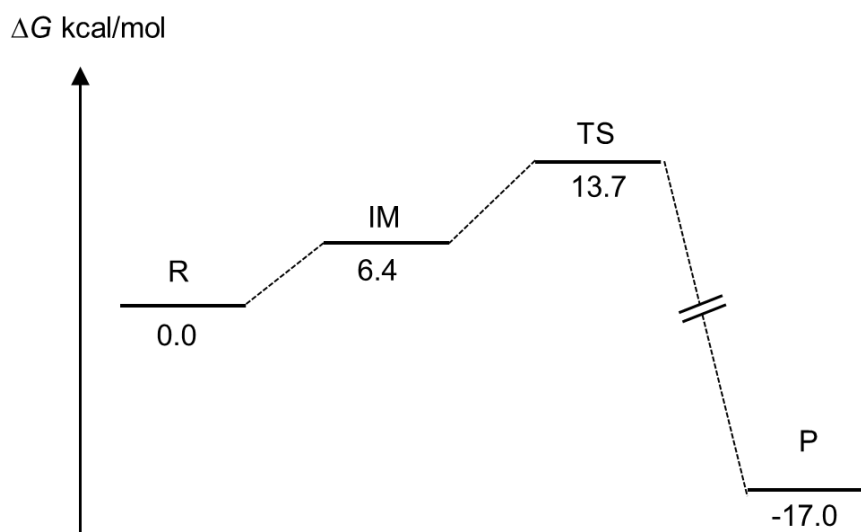
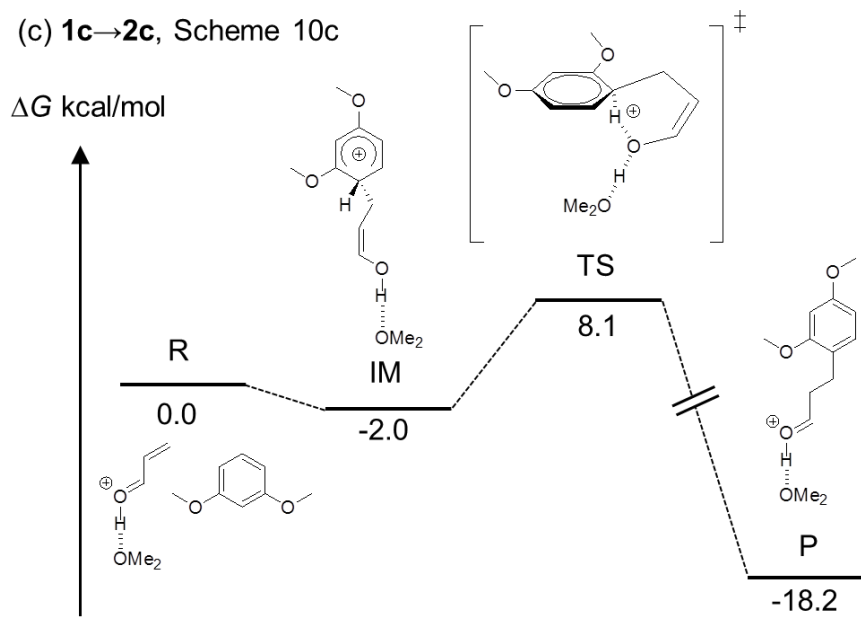


Figure 20. DFT computed free energy profiles at M06-2X/6-311G(d,p). R: reactant, IM: intermediate, TS: transition state, P: product. (a) 1,4-addition of **1b**, (b) 1,4-addition of **2b**.



(d) **2c**→**3c**, Scheme 10d

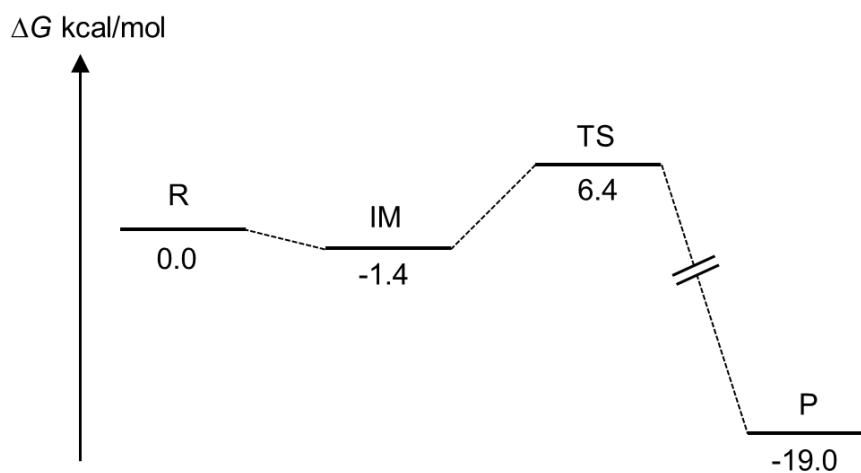
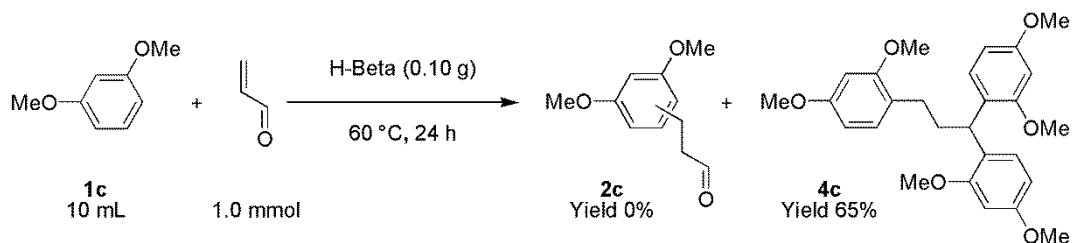


Figure 20. DFT computed free energy profiles at M06-2X/6-311G(d,p). R: reactant, IM: intermediate, TS: transition state, P: product. (c) 1,4-addition of **1c** and (d) 1,4-addition of **2c**.

モノアルキル化体 (**2**) と 2 当量のベンゼン誘導体 (**1**) との Friedel-Crafts 反応は、**2** のホルミル基において進行し、脱水を伴ってトリフェニル化体 (**4**) を与える⁸⁰。実際に、**2c** と **1c** との Friedel-Crafts 反応により **4c** が生成されることが、反応温度 60 °C とした場合に観測された (Scheme 11)。反応系中の **2c** 量の経時変化測定により、反応開始直後は 1,4-付加反応の進行により **2c** が生成されるが、徐々に **2c** 量は減少することがわかった (Figure 21)。このため **1c** を基質とした場合は、逐次反応が進行せずまた 1,4-付加反応に必要な活性を維持できる、0 °C が最適な反応温度であった (Figure 22)。



Scheme 11. Friedel-Crafts reaction of **2c** with **1c**.

⁸⁰ (a) Y. B. Kozlikovskii, V. A. Koshchii, S. A. Butov, D. I. Olifirov, *J. Org. Chem. USSR* **1998**, *24*, 2327–2330. (b) A. S. Hashmi, L. Schwarz, P. Rubenbauer, M. C. Blanco, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 705–708.

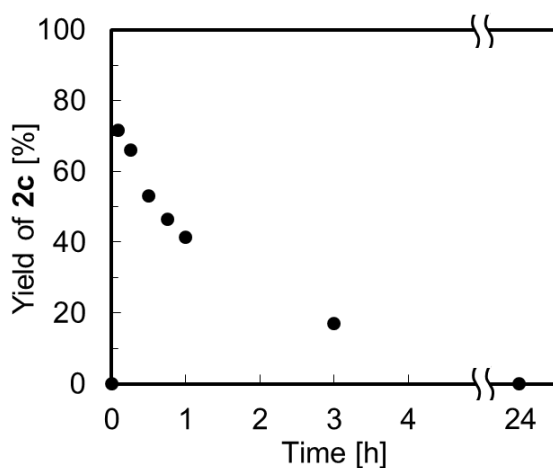


Figure 21. The time-course measurement for the formation and disappearance of **2c**. Conditions: **1c** (10 mL), acrolein (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g), 60 °C. The conditions were the same as those in Scheme 11.

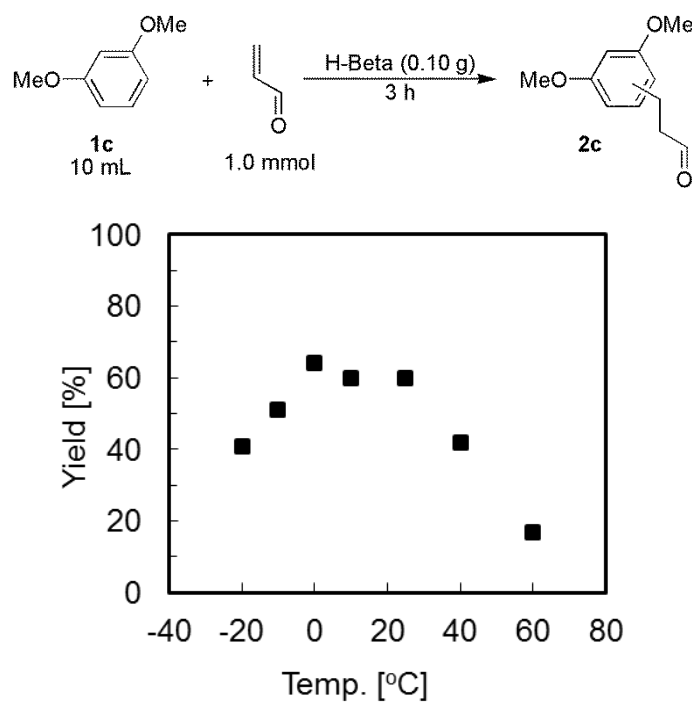
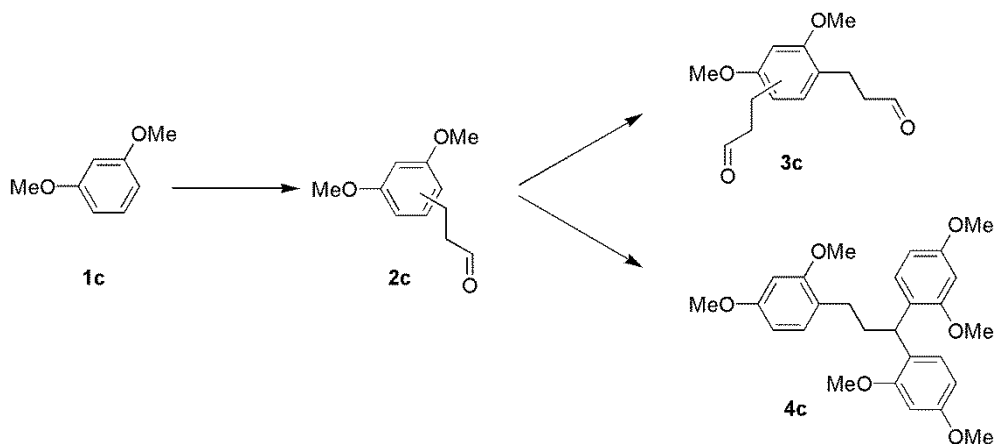


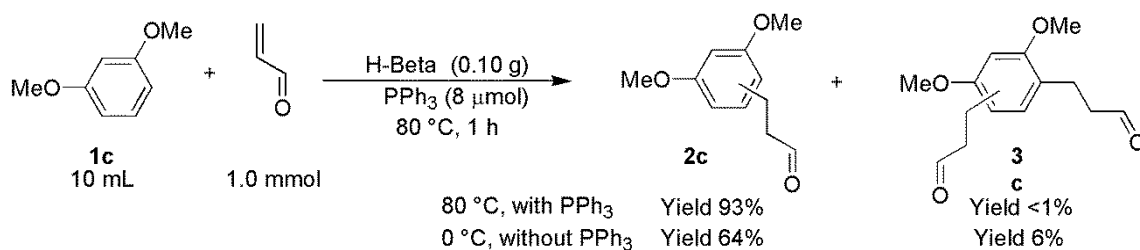
Figure 22. Temperature effects on the 1,4-addition of **1c** to acrolein with H-Beta. Reaction conditions: **1c** (10 mL), acrolein (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g), 3 h.

2種類の逐次反応により得られる副生成物である、ベンゼン誘導体 (**1c**) に対するアクロレインのポリアルキル化反応による **3c** と、**2c** のホルミル基への **1c** の Friedel-Crafts 反応による **4c** とは、共に嵩高い分子であるため、2種類の逐次反応は H-Beta の外表面で進行すると予測した (Scheme 12)。そこで、**2c** の生成が H-Beta の細孔内で進行するならば、細孔外酸点を選択的に被毒することで **3c** や **4c** の生成のみを妨げられると考えた。嵩高い塩基であるトリフェニルホスフィン (PPh₃) は、H-Beta の細孔外酸点のみを選択的に被毒することが報告されている⁸¹。そこで、H-Beta の全酸点数の 3 分の 1 に相当する量の PPh₃ を添加させた条件で、**1c** のアクロレインへの 1,4-付加反応を行った (Scheme 13)。PPh₃ の添加により温度条件 80 °C としても **4c** の生成は観測されず、同時に **3c** の収率は 1%未満となった。PPh₃ を添加しない条件 (Table 3, Entry 5) と比較して、**2c** の収率は 93%と向上した。2種類の逐次反応が PPh₃ の添加により大幅に抑制されたことから、逐次反応は主に H-Beta の外表面で進行することがわかり、また **1c** のアクロレインへの 1,4-付加反応は細孔内で進行することが確かめられた。ただし、逐次反応が顕著に観測されていない **1a** および **1b** を基質とした場合は、PPh₃ の添加による収率向上の効果が見られなかった。

⁸¹ (a) E. J. Creyghton, J. A. Elings, R. S. Downing, R. A. Sheldon, H. van Bekkum, *Microporous Mater.* **1996**, *5*, 299–307. (b) J.-C. Kim, K. Cho, R. Ryoo, *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, *470*, 420–426.



Scheme 12. Two types of consecutive reactions from **2c**.



Scheme 13. Treatment with or without PPh₃ in 1,4-addition reaction of **1c** to acrolein.

第6節 H型ゼオライトがもたらすアクロレインの自己重合反応

容易に自己重合するアクロレインは、 β 炭素およびカルボニル炭素の反応性が高いために複数の重合形式が考えられる (Figure 23)^{82,83,84}。カチオン型触媒またはアニオン型触媒と共存すると、多くの場合はカルボニル重合とビニル重合の混合形式となり、側鎖のアルデヒド基同士またはビニル基同士による環化反応も進行する⁸²。また、過酸化水素などのラジカル剤が存在するとビニル重合が優先的に進行し、側鎖のアルデヒド基同士による環化反応も進行する⁸²。直線状の1,4-付加重合は観測されていない⁸³。加熱条件では Diels-Alder 型重合が進行し、二量体を生成することが確認されている⁸⁵。このため、H型ゼオライト中のアクロレイン重合体は複雑な重合形式の化合物だと考えられ、実際に反応溶液中のアクロレイン重合体は検出できず、定性的・定量的な分析ができなかった。

⁸² S. Suzuki, *高分子*, 1967, 16, 630-646.

⁸³ R. C. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 416-423.

⁸⁴ (a) R. C. Schulz, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, ed. by H. F. Mark, J. I. Kroschwitz, Wiley-Interscience, New York, **1985**, Vol. 1, pp. 160-169. (b) R. J. Cotter, M. Matzner, *Ring-Forming Polymerizations Part B, 2: Heterocyclic Rings*, Academic Press, New York/London, **1972**, pp. 441-472.

⁸⁵ C. W. Smith, D. G. Norton, S. A. Ballard, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5267-5270.

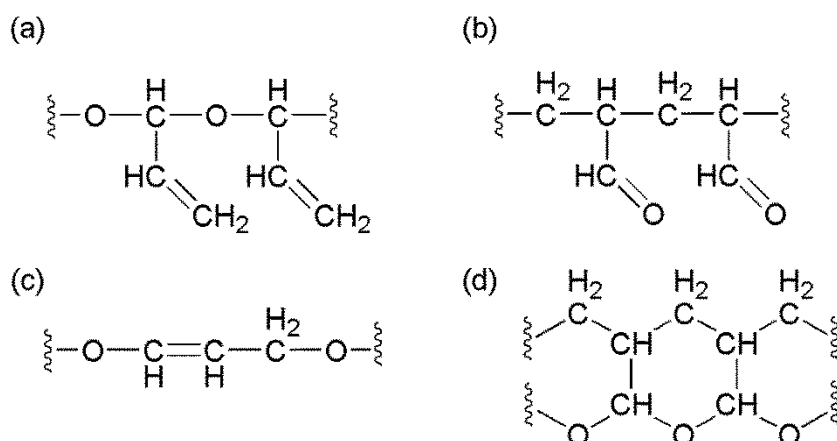


Figure 23. Four types of acrolein polymerization. (a) carbonyl addition, (b) vinyl addition (1,2-addition), (c) linear 1,4-addition, (d) Diels-Alder addition.

そこで強い酸点を有する H 型ゼオライトがアクロレインの自己重合反応を促進することを示すために、アクロレインを吸着させた H-Y を ^{13}C -DD/MAS-NMR により分析した。アクロレインを吸着させた H-Y は以後、acrolein(n)@H-Y と表記し、 n はゼオライト 1 g 中に吸着されたアクロレインのミリモル数と定義する。比較のため、室温下で長期間アクロレインを単量体の形で保持できることが知られている Na-Y にアクロレインを吸着させた、acrolein(n)@Na-Y も分析した⁶⁴。acrolein(1.2)@Na-Y では 3 つの鋭いピーク 200.7, 143.3, 137.5 ppm を観測した (Figure 24b)。C—H カップリングを保持できるパルスシーケンスである ^{13}C -MAS-NMR により acrolein(1.2)@Na-Y を分析すると、200.7, 143.3, 137.5 ppm のピークはそれぞれダブレット、トリプレット、ダブレットとなり、C1, C3, C2 と帰属できた (Figure 25)。C1 と C3 が溶液中 (第 1 章, Figure 15a) と比較して大きく低磁場シフトすることから、Na-Y の Na カチオンにアクロレインのカルボニル酸素が配位していることが確認できた。acrolein(1.1)@H-Y では C1, C3, C2 に相当する 3 つの幅広のピークが観測された (Figure 24a)。しかし、期待されたアクロレイン重合体のピークは ^{13}C -DD/MAS-NMR および ^{13}C -CP/MAS-NMR を用いても観測されな

かった⁸⁶。一部のアクロレインは単量体の形で H-Y 細孔内に存在するが、吸着させたアクロレイン量が少ないために重合体を ^{13}C -MAS-NMR で観測することができなかったと考えた。

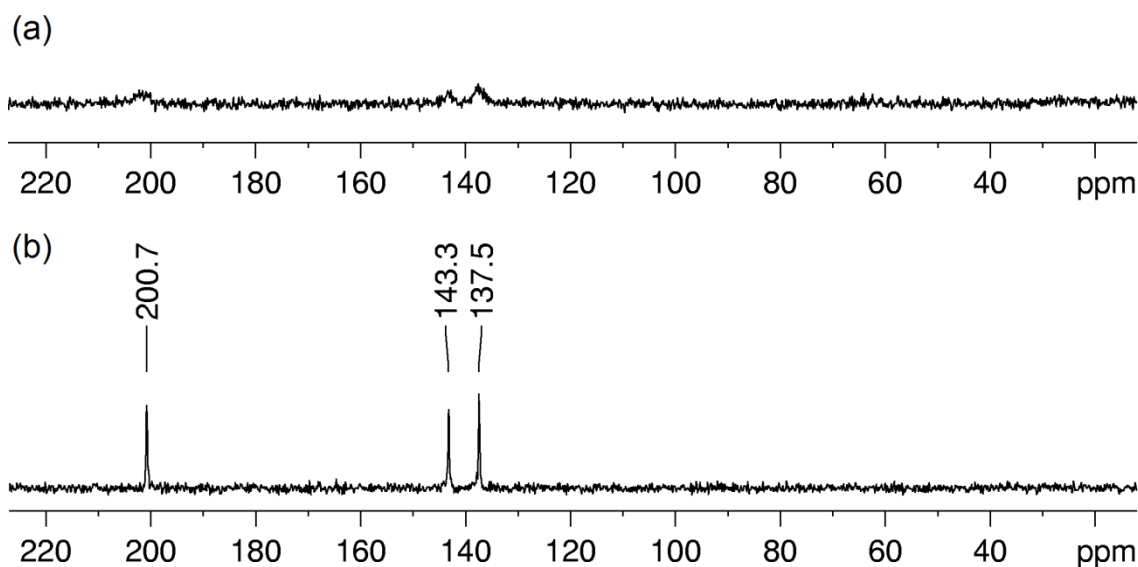


Figure 24. ^{13}C -DD/MAS-NMR spectra of acrolein adsorbed zeolites. (a) acrolein(1.1)@H-Y, 8192 scans, (b) acrolein(1.2)@Na-Y, 1024 scans.

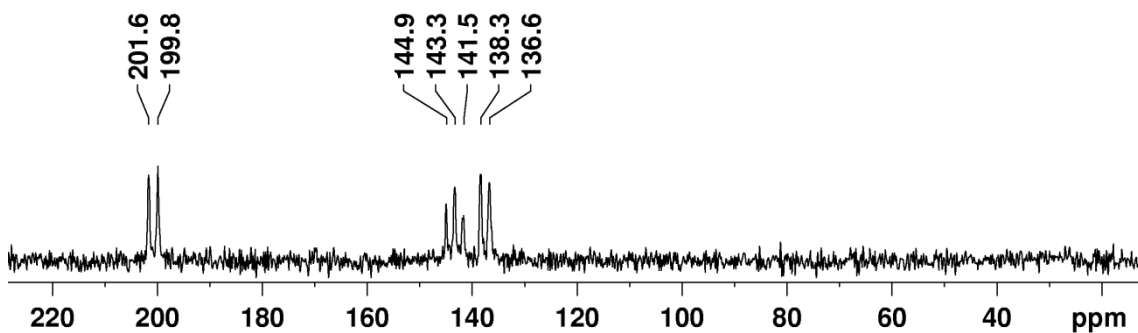


Figure 25. ^{13}C -MAS-NMR spectra of acrolein absorbed Na-Y. This pulse sequence can retain C—H coupling. 2048 scans.

⁸⁶ D. Gulino, J. P. Pascault, Q. T. Pham, *Die Makromol. Chemie* **1981**, *182*, 2321–2342.

アクロレインの自己重合反応の進行度合いを、H 型ゼオライト共存下の溶液中におけるアクロレイン単量体の残量の経時変化測定により見積もった。アクロレインと H-Beta、内部標準物質としてシクロヘキサン、溶媒量のトルエンを加えた系において、時間ごとにサンプリングした試料に含まれるアクロレイン単量体の量を GC により測定した (Figure 26)。トルエンは求核性が低く、室温条件では H-Beta 共存下でも 1,4-付加反応が進行しない事を確認している。H-Beta を含まない系 (▲) ではトルエン溶媒中でもアクロレイン残量の減少は見られないのに対し、H-Beta を含む系 (■) では 24 時間後にアクロレイン残量が約 60%にまで減少した。細孔内および細孔外の酸点を被毒する塩基として、H-Beta の酸量と等量のピリジン (0.02 mmol) を添加した系 (●) では、H-Beta 共存下でもアクロレイン残量の減少は見られなかった。このことから H-Beta の酸点がアクロレインの自己重合反応を促進することが確かめられた。そして、Table 3 において 2a-2c の収率が中程度に止まる原因は、主にアクロレインの自己重合反応だと推定した。

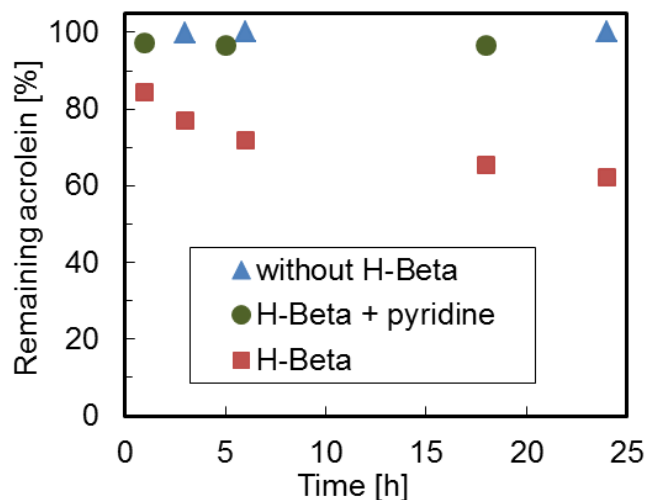


Figure 26. The time-course analysis of the remaining acrolein monomer amount in toluene with or without H-Beta. Common conditions: toluene (10 mL) and acrolein (1.0 mmol) at RT. (▲): without H-Beta; (■): with H-Beta (0.10 g); (●): with H-Beta (0.10 g) and pyridine (0.02 mmol). The acrolein monomer amounts were determined by GC using an internal standard.

アクロレインの自己重合反応は、反応系中または、反応場であるゼオライト細孔中のアクロレイン濃度を低くすることで抑制できると考えられる。そこで、反応性の高い 1,3-ジメトキシベンゼン (**1c**) との 1,4-付加反応において、以下の 2 つの新たな手法の有効性を第 7 節と第 8 節で述べる。

- (1) 反応系中でアクロレインの環状三量体 (2,4,6-トリビニル-1,3,5-トリオキサン) から徐々にアクロレイン単量体を供給する。
- (2) アクロレインと溶媒とのゼオライト細孔内での競争吸着の効果を用いる。

第7節 アクロレイン環状三量体からの単量体の系中発生法

アクロレイン環状三量体 (2,4,6-トリビニル-1,3,5-トリオキサン) は H-Beta の酸点との作用により、単量体を徐々に反応系に供給することが可能だと考えた。アクロレイン環状三量体は 1,3,5-トリオキサン骨格の 2,4,6-炭素にそれぞれ計 3 つのビニル基が置換した構造である⁸⁷。トリオキサン誘導体は酸性条件下で不安定なアルデヒド単量体を供給することが報告されているが⁸⁸、トリオキサン誘導体をアクロレインの供給源とする報告や、トリオキサン誘導体からアルデヒドを徐々に発生させる報告は未だない。刺激臭や催涙性がありかつ容易に重合するアクロレインの供給源として、トリオキサン骨格のため毒性が低いと考えられるアクロレイン環状三量体を使用すれば、反応に伴う危険性を低減できる利点もある。

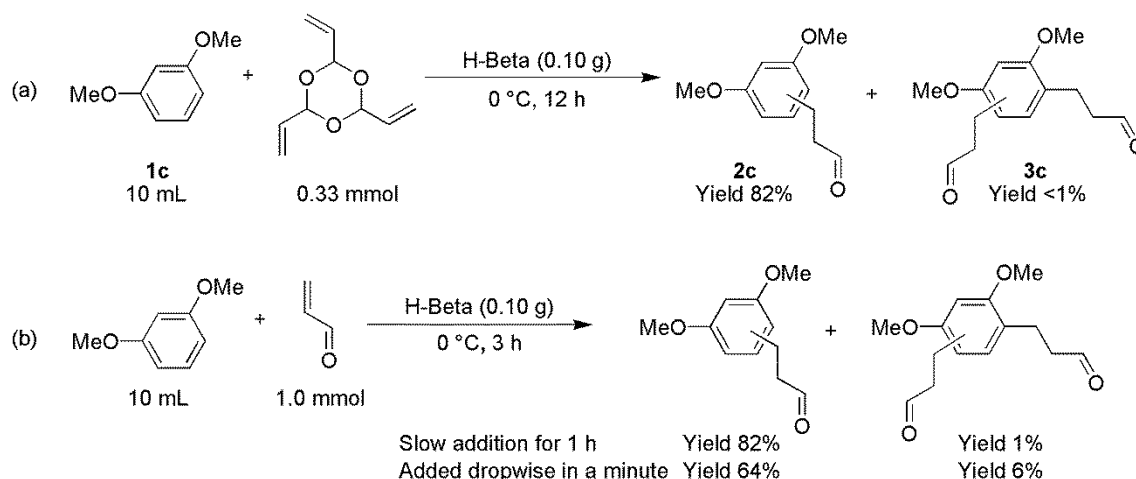
アクロレイン環状三量体は既報の通り、アクロレインを塩化水素化することで得られる 3-クロロプロパナールを環状三量体化させ、その後脱塩化水素化することで得た⁸⁹。アクロレイン単量体の代わりにアクロレイン環状三量体を用いることで、Table 3, Entry 5 の結果 (**2c** の収率 : 64%、**3c** の収率 : 6%) と比較して、**2c** の収率は 82%へと向上し、**3c** の収率は < 1%と大きく低下した (Scheme 14a)。アクロレイン環状三量体の反応系中の残量を経時変化測定すると、反応開始 0.5 時間後は 43%が残存し、8 時間後は 2%が残存した (Figure

⁸⁷ J. L. Jungnickel, C. A. Reilly, *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, *16*, 135–157.

⁸⁸ (a) B. B. Snider, D. J. Rodini, T. C. Kirk, R. Cordova, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 555–563. (b) K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Murase, M. Oishi, N. Hirayama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3943–3949. (c) Wakasugi, T. Miyakawa, F. Suzuki, S. Itsuno, K. Ito, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 2039–2042.

⁸⁹ E. Bergman, U.S. Patent 3274162, **1966**.

27)。アクロレイン環状三量体のシリカゲル TLC における R_f 値（展開溶媒：酢酸エチル/ノルマルヘキサン=1/5）は 0.58、また **2c** の R_f 値は 0.30 であり、**2c** の極性はアクロレイン環状三量体よりも高い。反応開始直後はアクロレイン環状三量体のゼオライト細孔内での吸着が容易であるが、嵩高くまた極性の高い **2c** が細孔内で生成することで、アクロレイン環状三量体の細孔内への吸着が困難となり、単量体の生成速度が緩やかになったと考えられる。この手法を反応系中のアクロレイン濃度を低く抑える一般的な手法である *slow addition* 法と比較することで、アクロレイン濃度について議論できると考えた。反応溶液中にアクロレインを 1 時間かけて滴下した結果、**2c** の収率は 82% へと向上し、**3c** の収率は 1% と低下した (Scheme 14b) アクロレイン環状三量体からの単量体の系中発生法は、*slow addition* 法と同等の結果を与えることから、反応系中のアクロレイン濃度が低く抑えられたと考えられる。このことにより、アクロレインの自己重合反応および **2c** とアクロレインの逐次反応が抑制されたと考えられる。



Scheme 14. 1,4-Addition of **1c** to acrolein by lowering the acrolein concentration.

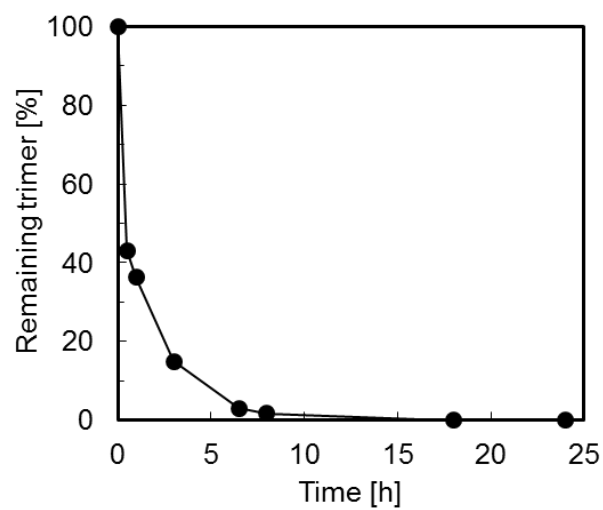


Figure 27. The time-course analysis of the remaining acrolein cyclic trimer. Conditions: **1c** (10 mL), acrolein cyclic trimer (0.33 mmol), H-Beta (0.10 g), 0 °C. The trimer amount was determined by GC.

第8節 溶媒とアクロレインとのゼオライト細孔内への競争吸着

アクロレインと溶媒とのゼオライト細孔内への吸着が競争的であるという知見から、溶媒種を選択により系中のアクロレイン量を変えずに、反応場であるゼオライト細孔内のアクロレイン濃度を低く抑えることが可能だと考えた。これは、溶媒の極性が高いほど競争吸着によりゼオライト細孔内のアクロレイン濃度が低く抑えられると推測するためである。ゼオライトの液相反応において溶媒の極性が与える影響について、反応初期段階における反応速度の変化⁹⁰や、高極性溶媒条件下での目的物の逐次反応の抑制⁹¹、については報告されているが、不安定有機分子の重合抑制を目的とした利用はかつて報告がない。

6種類の溶媒、1,2-ジメトキシエタン (DME)、酢酸エチル (AcOEt)、ジエチルエーテル (Et₂O)、ジクロロメタン (DCM)、トルエン (Toluene)、ジイソプロピルエーテル (iPr₂O) を用いて、各溶媒中でのアクロレイン残量の経時変化測定を行った (Figure 28)。DME (+) と AcOEt (○) の溶媒条件では、H-Beta 共存下でもアクロレイン残量の減少は 24 時間後も見られなかった。Et₂O (◇) の溶媒条件では約 90%のアクロレインが 24 時間後も残存したが、iPr₂O (△) の溶媒条件では約 50%のみが残存した。

⁹⁰ (a) P. H. J. Espeel, K. A. Vercruyssen, M. Debaerdemaker, P. A. Jacobs, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**, *84*, 1457–1464. (b) F. Jayat, M. J. S. Picot, M. Guisnet, *Catal. Lett.* **1996**, *41*, 181–187.

⁹¹ E. Fromentin, J.-M. Coustard, M. Guisnet, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2000**, *159*, 377–388.

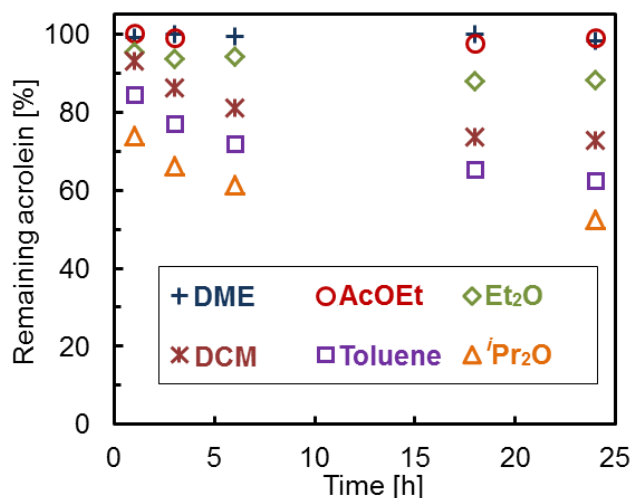


Figure 28. The time-course amount of the acrolein monomer in the presence of H-Beta. Conditions: solvent (10 mL), acrolein (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g), RT. The conditions were the same as those in Figure 26.

アクロレインと溶媒との競争吸着がアクロレイン残量に影響していることを示すために、各溶媒の極性を見積もった。ゼオライトへの吸着現象における極性であるので、固体への吸着という観点からシリカゲルを用いた評価が好ましいと考えた。溶媒の極性パラメーターとして、ピリジニウム-*N*-フェノールベタインの溶媒中の電荷移動吸収帯の最大吸収波長をもとに得られる E_T^N 値が広く用いられている^{92,93}。 E_T^N 値が高いほど溶媒の極性も高いと関係づけられ、ジクロロメタンが 6 種類の溶媒の中で最も高い E_T^N 値となるが、これはシリカゲルクロマトグラフィーに用いる展開溶媒の経験的な極性の序列とは合致しない (Table 5)⁹⁴。シリカゲル TLC に対して各溶媒をヘキサンにより 25% (v/v) に薄めた展開溶媒を使用して、得られるアクロレインの R_f 値を比較した。DME

⁹² C. Reichardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 29–40.

⁹³ 稲本 直樹, 「新実験化学講座 有機化合物の合成と反応 [V]」, 日本化学会編, 丸善, **1978**.

⁹⁴ Y. Marcus, *The Properties of Solvents*, ed. by P. G. T. Fogg, John Wiley & Sons, Chichester, **1998**.

(+), AcOEt (○), Et₂O (◇), DCM (*), Toluene (□), *t*P_{r2}O (△) を用いた各展開溶媒におけるアクロレインの R_f 値はそれぞれ、0.44、0.37、0.23、0.10、0.06、0.17 であった (Table 5)。Figure 28 で示した 24 時間後のアクロレイン残量と、アクロレインの R_f 値とを比較した (Figure 29)。 *t*P_{r2}O (△) を除いた 5 点はアクロレイン残量とアクロレインの R_f 値において正の相関を示した。DME (+) と AcOEt (○) の R_f 値は他の溶媒の R_f 値よりも高く、そして DME および AcOEt の溶媒条件では H-Beta 共存下でもアクロレイン残量の減少が見られなかった。このことから、DME および AcOEt はアクロレインとの競争吸着により、ゼオライト細孔内のアクロレイン濃度を低く抑える働きをしたと考えられる。 *t*P_{r2}O については 2 つのイソプロピル基の立体障害のため、 *t*P_{r2}O の酸素原子による、シリカゲルよりも細孔径の小さいゼオライト細孔内での活性点への接近が困難となったことで、 *t*P_{r2}O がゼオライト細孔内では低極性分子のように働いたと考えられる。

Table 5. Estimation of solvent polarity.

	DME	AcOEt	Et ₂ O	DCM	Toluene	<i>t</i> P _{r2} O
$E_T^{N a)}$	0.231	0.228	0.117	0.309	0.099	0.105
$R_f^{b)}$	0.44	0.37	0.23	0.10	0.06	0.17

a) Data are quoted from ref. 94. b) Developing solvents were diluted with hexane to 25% (v/v).

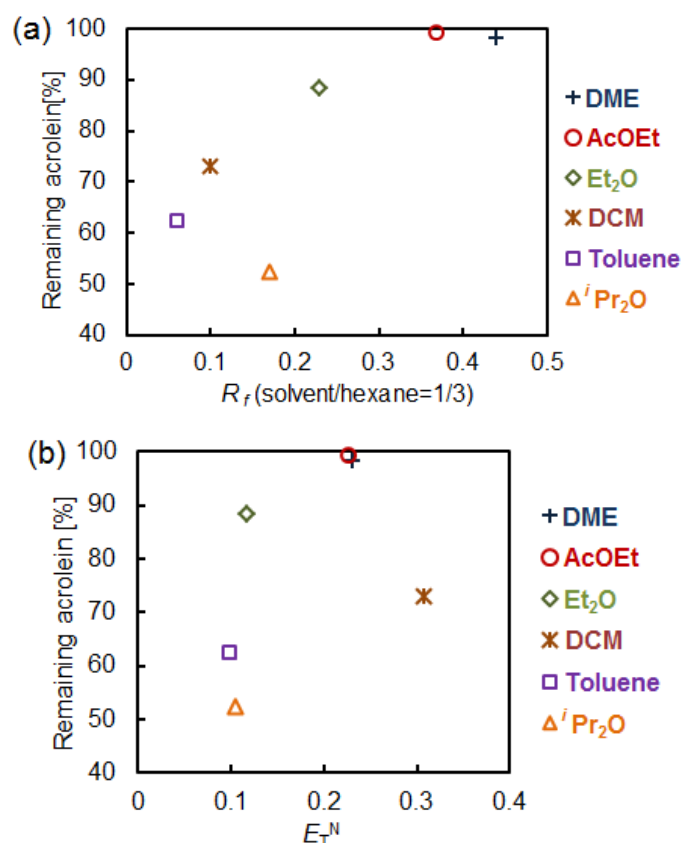


Figure 29. (a) Remaining acrolein amounts vs. acrolein R_f values. (b) Remaining acrolein amounts vs. E_T^N values. The data of remaining acrolein amount at 24 h were quoted from Figure 28.

溶媒との競争吸着によりゼオライト細孔内のアクロレイン濃度が低く抑えられたが、これにより自己重合反応のみでなく 1,4-付加反応も抑制される可能性があった。そこで、H-Beta を触媒とした **1c** との 1,4-付加反応の反応性に各溶媒条件が与える影響を調べた (Table 6)。10 mL の溶媒に 0.10 g の H-Beta と 10 mmol の **1c**、1.0 mmol のアクロレインを加え、40 °C または還流温度で攪拌した。**2c** の収率は、DME 溶媒条件では 48 時間で 76%に、AcOEt 溶媒条件では 3 時間で 75%となった (Entries 1 と 2)。基質の **1c** を溶媒量の 76 mmol (10 mL) 用いて温度条件 0 °C とした検討では収率が 64%であり (Entry 7)、適度な極性の溶媒を選択することで収率向上が見られた。Et₂O および DCM の溶媒

条件においても、**2c** の収率は 74%および 70%となり向上が見られた (Entries 3 と 4)。一方、Toluene および Pr_2O の溶媒条件では、**2c** の収率が 58%および 52%へと低下した (Entries 5 と 6)。各溶媒条件における **2c** の収率の傾向は、Figure 28 の各溶媒におけるアクロレイン残量の傾向に当てはまった (Figure 30)。3 時間で反応が完了した AcOEt 溶媒条件は、Scheme 13 で示したトリフェニルホスフィンを添加する検討や、Scheme 14 で示したアクロレイン環状三量体から単量体を系中で発生させる検討で得られた収率を下回るが、基質の **1c** 量を減らしても十分な収量が得られる利点がある。

Table 6. Effects of solvents in H-Beta on the 1,4-addition of **1c** to acrolein^{a)}

Reaction scheme: **1c** (10 mmol) + acrolein (1.0 mmol) $\xrightarrow[\text{solvent (10 mL)}]{\text{H-Beta (0.10 g)}}$ **2c** + **3c**

Entry	Solvent	Temp. [°C]	Time [h]	Yield [%]	
				2c ^{b)}	3c
1	DME	40	48	76	4
2	AcOEt	40	3	75	3
3	Et ₂ O	reflux	18	74	2
4	DCM	reflux	3	70	3
5	Toluene	40	3	58	3
6	Pr_2O	40	6	52	3
7 ^{c)}	1c	0	3	64	6

a) Reaction conditions: **1c** (10 mmol), acrolein (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g), solvent (10 mL). b) Isomeric selectivity of 4-adduct was 93–98%. c) Data are quoted from Table 3, Entry 5.

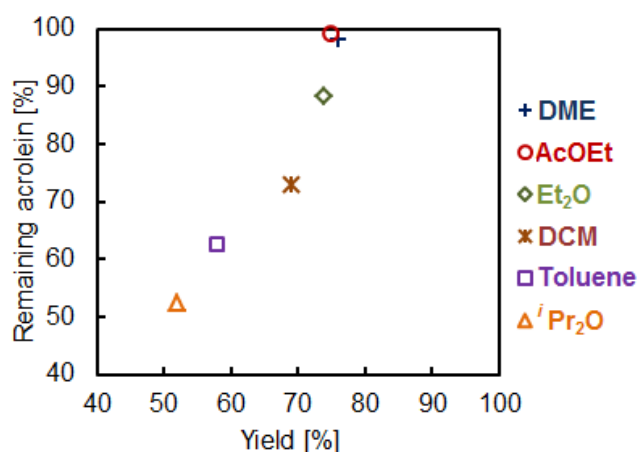


Figure 30. The remaining acrolein amounts vs. the yields of **2c**.

AcOEt 溶媒条件での 1,4-付加反応を **1a** および **1b** に対して適用させると、**2a** の収率は 58%、**2b** の収率は 25%となり、Table 3, Entries 1 および 3 と比較して反応性が低下した (Table 7)。**1c** は 2 つのメトキシ基のオルトパラ配向性により反応性が高いために、1,4-付加反応の良好な進行に高い基質濃度を必要としないと考えられる。

Table 7. Application of AcOEt solvent conditions to **1a** and **1b**^{a)}

Entry	Reactant	Temp. [°C]	Time [h]	Product ^{b)}	Yield [%]
1	1a	60	24	2a ^{c)}	58
2	1b	reflux (77)	18	2b	25

a) Reaction conditions: **1** (10 mmol), acrolein (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g), AcOEt (10 mL). b) Dialkylated products (**3a** and **3b**) were not observed. c) The *para*-selectivity of **2a** was 93%.

第9節 基質適用性の検討

ベンゼン誘導体のアクロレインおよびメチルビニルケトン (MVK) への 1,4-付加反応の基質適用性の検討を行った (Table 8)。嵩高くまた π 電子密度の高いベンゼン誘導体である 1,3,5-トリメトキシベンゼン (**1d**) を基質とした場合、81%の収率で **2d** を与えた (Entry 1)。これは、10 mmol の **1** と 1.0 mmol のアクロレイン、10 mL の酢酸エチル、0.10 g の H-Beta を用いる反応条件 B で行った。1,4-付加反応はフェノール (**1e**) にも適用可能であり、反応条件 B で **2e** を 67%の収率で得た (Entry 2)。位置異性体であるオルトアルキル化体は観測されなかったが、オルトアルキル化体を經由して生成すると考えられる、クロマン-2-オール (Figure 31) および、そのエチルエーテルおよびフェニルエーテルと GCMS 分析より推定される誘導体を計 7%の収率で得た^{80a,95}。フェノール性水酸基がアクロレインの β 炭素を求核攻撃して得られる 3-フェノキシプロパナールは観測されなかった⁹⁶。ヒドロキシベンゼンが酸素求核剤または炭素求核剤のどちらとして働くかは、ベンゼン環の電子密度に因るとされ、フェノールの MVK への 1,4-付加反応の場合は、炭素求核剤として働くことが報告されている⁶⁸。

N,N-ジメチルアニリン (**1f**) との 1,4-付加反応は触媒的に進行し、パラアルキル化体 (**2f**) を 72%の収率で得た (Entry 3)。これは、10 mL の **1** と 1.0 mmol のアクロレイン、0.10 g の H-Beta を用いる反応条件 A で行った。位置異性体であるオルトアルキル化体は観測されなかった。この原因を明確にするために、量子化学計算により **1f** とプロトン化されたアクロレインから 2 つの位置異性体

⁹⁵ G. Sartori, G. Casiraghi, L. Bolzoni, G. Casnati, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 803–805.

⁹⁶ C. W. Smith, S. A. Ballard, U.S. Patent 2500582, **1950**.

(**2f(para)**および **2f(ortho)**) が生成する際の活性化エネルギーを算出した (Scheme 15)。反応物および生成物は、プロトン化されたジメチルエーテルがアクロレインのホルミル基に配位した構造となるようにし、活性化エネルギーは中間体 (IM) と遷移状態 (TS) から算出した (Figure 33)。Scheme 15a における活性化エネルギー ($\Delta G^\ddagger = 13.2$ kcal/mol) は Scheme 15b ($\Delta G^\ddagger = 19.0$ kcal/mol) と比較して 5.8 kcal/mol 低く、速度論的に **2f(ortho)** が生成しないと分かった。TS でのベンゼン環と N—CH₃ 結合のねじれの角度 ω を求めると (Figure 32)、Figure 33a の TS では $\omega_1, \omega_2 < 2^\circ$ であるのに対し、Figure 33b の TS では $\omega_1 = 25^\circ, \omega_2 = 10^\circ$ であった。このことから、Figure 33a の **2f(para)** が生成する際の TS では ArC=NMe₂ の二重結合形成によるアミンからの電子供与があることで TS のエネルギー準位が低下するのに対し、Figure 33b の **2f(ortho)** が生成する際の TS ではオルト位の 2-ホルミルエチル基とジメチルアミノ基との立体反発のためにアミンからの電子供与が弱いことが明示された。

3 種類のアルキル置換ベンゼン **1g**, **1h**, **1i** を溶媒量使用し、温度条件を 100 °C 以上として検討したが、**2g**, **2h**, **2i** をそれぞれ 21%、5%、0% の低収率で与えた (Entries 4–6)。4-(4'-メトキシフェニル)ブタン-2-オン (**5a**) は、溶媒量の **1a** と MVK との 1,4-付加反応により 82% という高収率で得られ、**5a** のパラ選択性は 94% であった (Entry 7)⁹⁷。一方、酢酸エチル溶媒条件で行ったフェノール (**1e**) と MVK の 1,4-付加反応ではラズベリーケトン (**5e**) の収率が 29% に止まり、副生成物量は微量であり、オルトアルキル化体は観測されなかった (Entry 8)^{68,97,98}。

⁹⁷ (a) J. Tateiwa, H. Horiuchi, K. Hashimoto, T. Yamauchi, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5901–5904. (b) R. A. Bunce, H. D. Reeves, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1109–1117.

⁹⁸ K. K. Cheralathan, I. S. Kumar, M. Palanichamy, V. Murugesan, *Appl. Catal. A Gen.* **2003**, *241*, 247–260.

メトキシ基やジメチルアミノ基、ヒドロキシ基のように強い電子供与基を有するベンゼン誘導体はH-Betaを触媒とした1,4-付加反応が適用可能であったが、アルキル置換ベンゼンのように弱い電子供与基の場合には適用が困難であった。

Table 8. Scope and limitations of H-Beta-catalyzed 1,4-additions of benzene derivatives to acrolein or MVK^{a)}

	1	R = H or Me	
conditions A	10 mL	1.0 mmol	
conditions B	10 mmol	1.0 mmol	AcOEt 10 mL

Entry	Reactant	R	Conditions	Temp. [°C]	Time [h]	Product	Yield [%]
1	1d	H	B	40	1	2d^{b)}	81
2	1e	H	B	40	24	2e^{c)}	67
3	1f	H	A	80	3	2f^{d)}	72
4	1g	H	A	120	2	2g^{e)}	21
5	1h	H	A	100	3	2h^{f)}	5
6	1i	H	A	140	3	2i	0
7	1a	Me	A	80	0.25	5a^{g)}	82
8	1e	Me	B	40	24	5e^{h)}	29

a) Conditions A: **1** (10 mL), acrolein or MVK (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g). Conditions B: **1** (10 mmol), acrolein or MVK (1.0 mmol), H-Beta (0.10 g), AcOEt (10 mL). b) Dialkylated product **3d** was obtained in 1% yield. c) Chroman-2-ol and its derivatives were obtained in ca. 7 % yield. d) A *para*-alkylated product only. e) A positional isomer was too small in amount to identify. f) *Para:ortho*=65:35. g) *Para:ortho*=94:6. h) The *ortho*-alkylation isomer was not obtained.

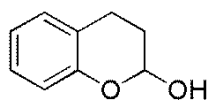
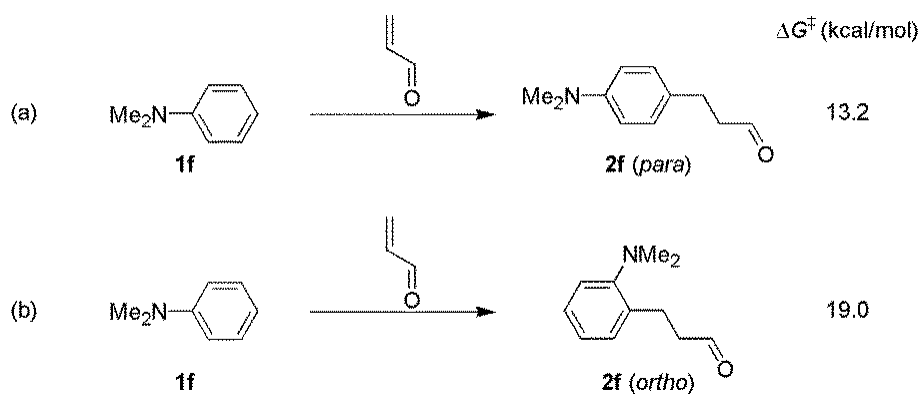


Figure 31. Chroman-2-ol



Scheme 15. Computed activation energies for the 1,4-addition reaction (calculated at M06-2X/6-311G(d,p) level)

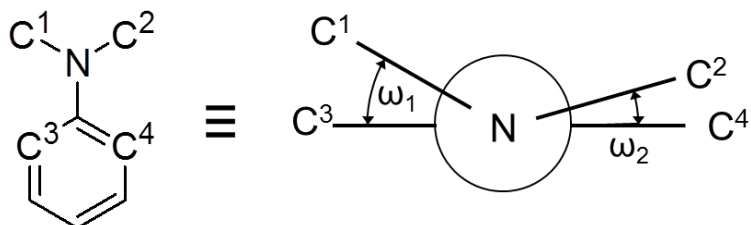


Figure 32. Twist angles between aromatic ring and N—CH₃ bond.

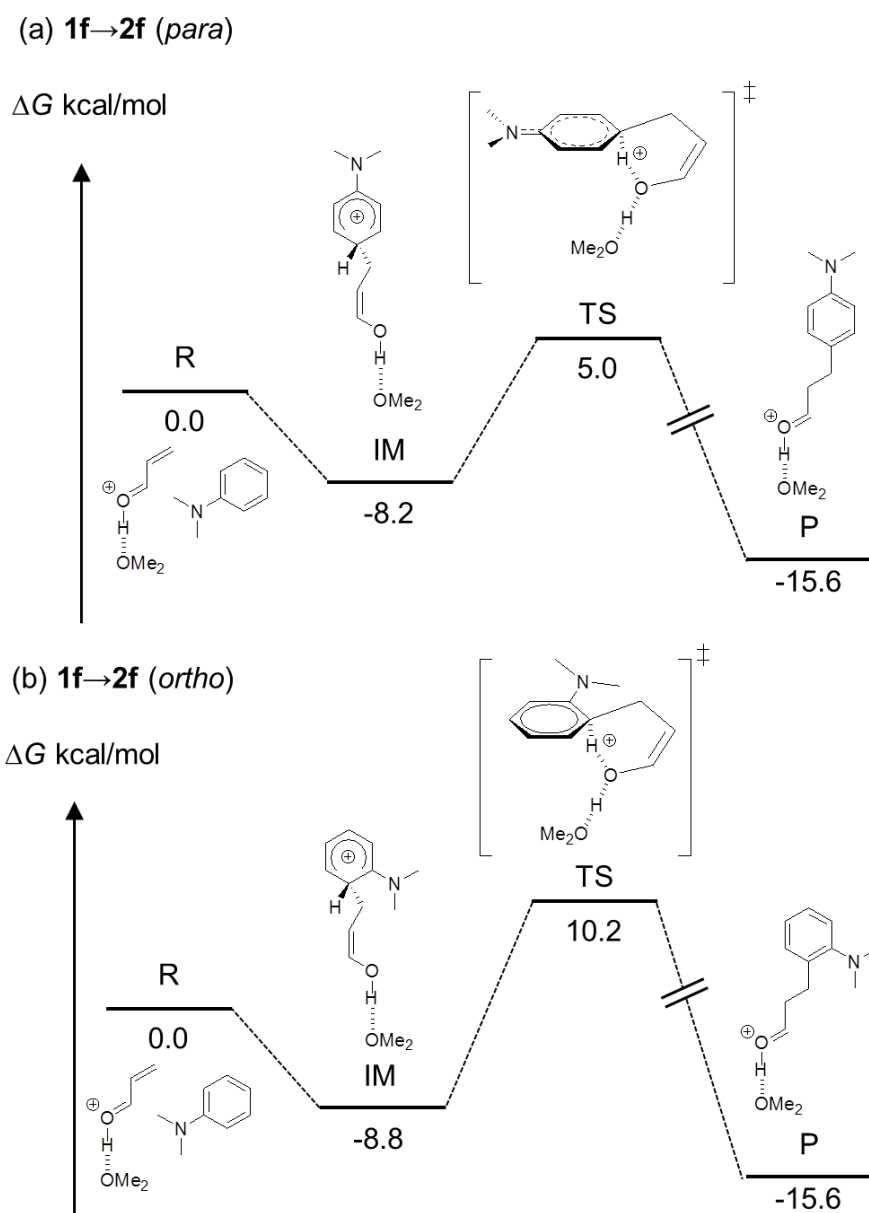
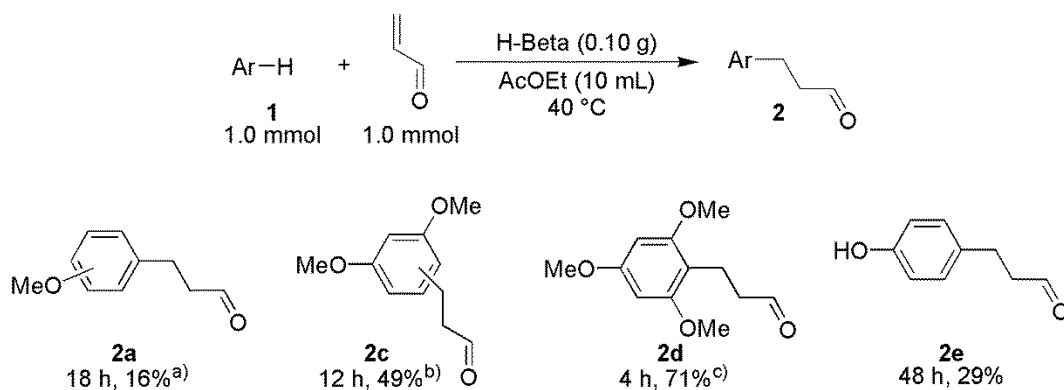


Figure 33. DFT computed free energy profiles at M06-2X/6-311G(d,p): 1,4-addition of **1f** to form (a) **2f** (*para*) and (b) **2f** (*ortho*).

1の使用量をアクロレインと等量の1.0 mmolとした等モル反応条件を行った (Scheme 16)。2c および 2d はそれぞれ 49%、71%と中程度の収率を示したが、2a および 2e はそれぞれ 16%、29%の低収率に止まった。ジアルキル化体の 3c は 12%の収率で得られ、これは 1c を 10 mmol 用いた条件 (Table 8, Entry 4) における収率 3%と比較して増加した。等モル反応条件ではジアルキル化体のみではなく嵩高いポリアルキル化体が生成し易くなることで、ゼオライトの細孔閉塞が引き起こされた可能性がある⁷⁸。



Scheme 16. 1,4-Addition reaction under the equimolar conditions. a) 60 °C. b) Dialkylated product (3c) was obtained in 12% yield. c) Dialkylated product (3d) was obtained in 3% yield.

第10節 第2章のまとめ

H型ゼオライトを触媒としたベンゼン誘導体のアクロレインへの1,4-付加反応において、吸着特性や形状選択性を活用することで、目的物の逐次反応やアクロレインの自己重合反応を抑制する手法を報告した。

第2節および第3節では、H型ゼオライト、特にH-BetaおよびH-Yが適した酸触媒であることを示した。ただし、3種類のメトキシベンゼンを求核剤とした場合の最適条件においても、中程度の収率にとどまるという問題が残された。

第4節では、最適条件においてH-Betaは完全には失活していない事を示した。

第5節では、2種類の目的物の逐次反応が観測された1,3-ジメトキシベンゼンを求核剤とした場合を検討し、H-Betaの外表面酸点を選択的に被毒することで、これらの逐次反応が抑制され、目的物を高収率で得られることを示した。これらの逐次反応による副生成物は嵩高いために、細孔内酸点では生成しないことがわかり、分子サイズレベルの細孔による形状選択性が活かされた。

第6節から第8節では、反応系中またはゼオライト細孔内のアクロレイン濃度を低く抑える手法を新たに見出した。アクロレイン環状三量体はH型ゼオライトとの作用により徐々に単量体を系中に供給することを示した。これは、目的物が細孔内で生成することで環状三量体の吸着が阻害されたために、単量体化の速度が緩やかになったと考えられる。また、適切な極性の溶媒を選択することで、溶媒とアクロレインの競争吸着の効果でアクロレインの自己重合反応が抑制されることを示した。反応性の高い求核剤を用いた場合は収率向上が可能であり、求核剤の使用量を低減できた。

第9節では、 π 電子密度の高いベンゼン誘導体を求核剤とした場合は良好な収率で目的物を与えることを示した。また、求電子剤としたメチルビニルケトンに対してもH-Betaは良好な触媒として機能した。

第 1 1 節 実験の部

ゼオライトおよび試薬

Table 9. Characteristics of the zeolites

Zeolite type	Si/Al ratio ^{a)}	Trade name or sample name	Manufacturer	Cation amount ^{b)} [mmol g ⁻¹]	BET surface area ^{c)} [m ² g ⁻¹]	Total pore volume ^{c)} [mL g ⁻¹]
Na-Y	2.75	HSZ-320NAA	Tosoh Corp.	4.0	742	0.36
H-Y	14.5	HSZ-371HUA	Tosoh Corp.	1.1	642	0.51
H-BEA	75	JRC-Z-HB150	Sud-Chemie Catalysts Japan, Inc.	0.22	533	0.48
H-MOR	120	HSZ-690HOA	Tosoh Corp.	0.14	428	0.25
SiO ₂ -Al ₂ O ₃	5	JRC-SAL-2	JGC C&C Ltd.	3.0	560 ^{a)}	0.73 ^{a)}

a) Si/Al ratios are provided by the manufacturers. b) The values are equal to the aluminum contents which are calculated from the Si/Al ratios. c) Measured by N₂ adsorption analysis.

Table 10. Reagents

Reagent	Manufacturer
acrolein	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
methyl vinyl ketone	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
anisole	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
1,4-dimethoxybenzene	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
1,3-dimethoxybenzene	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
1,3,5-trimethoxybenzene	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
<i>N,N</i> -dimethylaniline	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
phenol	Kanto Chemical Co., Inc.
mesitylene	Kanto Chemical Co., Inc.
toluene	Kanto Chemical Co., Inc.
<i>tert</i> -butylbenzene	Kanto Chemical Co., Inc.
diethyl ether	Kanto Chemical Co., Inc.
diisopropyl ether	Kanto Chemical Co., Inc.
Ethyl acetate	Kanto Chemical Co., Inc.
1,2-dimethoxyethane	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
dichloromethane	Kanto Chemical Co., Inc.
pyridine	Kanto Chemical Co., Inc.
triphenylphosphine	Kanto Chemical Co., Inc.
decane	Kanto Chemical Co., Inc.
tetradecane	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
cyclohexane	Kanto Chemical Co., Inc.
sulfuric acid	Kanto Chemical Co., Inc.
sodium chloride	Kanto Chemical Co., Inc.
<i>tert</i> -butyl alcohol	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
potassium hydroxide	Kanto Chemical Co., Inc.
aluminium chloride	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
(±)-10-camphorsulfonic acid	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
boron trifluoride diethylether complex	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
2-propyn-1-ol	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
chromium oxide (VI)	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
triphenylmethane	Sigma-Aldrich corp.
chlorobenzene	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
bromobenzene	Kanto Chemical Co., Inc.

測定方法

ガスクロマトグラフィー分析

ガスクロマトグラフィーの分析はアジレント・テクノロジー（株）の Agilent 6850 シリーズ II ネットワーク GC を用い、カラムはアジレント・テクノロジー（株）の HP-1 (30 m×0.32 mm×0.25 μm) を使用した。

ガスクロマトグラフ質量分析

ガスクロマトグラフ質量分析は四重極型質量分析計である（株）島津製作所の GCMS-QP2010 Plus を用いた。電子イオン化法で測定し、カラムはアジレント・テクノロジー（株）の HP-1 (30 m×0.32 mm×0.25 μm) を使用した。

液体試料の核磁気共鳴スペクトル測定

核磁気共鳴スペクトルの測定はブルカー・バイオスピン（株）の AVANCE III/500 を用いた。共鳴周波数は ^1H では 500 MHz、 ^{13}C では 125 MHz である。試料は重クロロホルム溶媒中で測定し、 ^1H NMR の化学シフトは基準物質のテトラメチルシランを 0.00 ppm と、 ^{13}C NMR の化学シフトは重クロロホルムを 77.16 ppm として δ ppm 値で示した。シグナルの分裂式には以下の略語を使用した。: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad。

固体試料の核磁気共鳴スペクトル測定

核磁気共鳴スペクトルの測定はブルカー・バイオスピン（株）の AVANCE III/400 を用いた。共鳴周波数は ^{13}C では 100.6 MHz で、プローブは 4 mm WVT、観測核 90 °C パルス幅は 4.0 μs、繰り返し時間 5.0 s、MAS 回転数 10 kHz で

ある。¹³C NMR の化学シフトは外部標準物質のグリシンのカルボニル炭素を 176.5 ppm とした⁹⁹。

窒素吸着測定

窒素吸着測定はマイクロトラック・ベル (株) の BERSORP 28SA を用いた。77 K にて窒素吸着等温線及び全細孔容積 ($p/p_0 = 0.990$) を測定し、比表面積は BET 法により算出した。

高分解能質量分析

高分解能質量分析は四重極—飛行時間型質量分析計である Waters corp. の Xevo™ G2-S Q-TOF/TOF を用いた。エレクトロスプレーイオン化法、アセトニトリル溶媒条件で測定し、外標準として Leucine Enkephalin の 2 点のピーク ($m/z = 120.0813$ と 556.2771) で校正した。

薄層クロマトグラフィー分析

TLC プレートは Merck silica gel 60 F254 を使用し、紫外線ランプ照射または、ヨウ素蒸気およびリンモリブデン酸試薬による呈色により観測した。

⁹⁹ 林 繁信, 中田 真一 編 「材料の固体 NMR」, 講談社サイエンティフィク (1993)

実験操作

ゼオライトは直前に 26 Pa 以下の減圧条件、400 °C で2時間活性化をした。アニソールや 1,3-ジメトキシベンゼン、*N,N*-ジメチルアニリン、フェノール、メシチレン、トルエン、*t*-ブチルベンゼン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル 1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、デカン、テトラデカン、シクロヘキサンは使用前に蒸留精製した。1,4-ジメトキシベンゼンや 1,3,5-トリメトキシベンゼンは使用前に再結晶により精製した。アクロレインおよびメチルビニルケトン は使用直前に蒸留精製した。洗い出し操作で使したエタノールおよび酢酸エチル、1-プロパノールは購入したものをそのまま用いた。

ベンゼン誘導体のアクロレインへの 1,4-付加反応の基本操作

10 mL ナスフラスコにゼオライト (0.10 g) と芳香族化合物 (10 mL または 10 g) を調製し、所定の温度条件として攪拌した。その後、アクロレイン (1.0 mmol) を滴下し攪拌した。反応終了後は氷水浴に浸して冷却した後に、反応溶液にエタノール (5 mL) を加えて 10 分間攪拌させることでゼオライト細孔内の化合物を洗い出し、エタノールと酢酸エチルを用いてガラスろ過器 (孔径 10–16 μm) で吸引ろ過した。ろ液に内部標準物質としてデカンまたはテトラデカンを加え、ガスクロマトグラフィーで分析した。予め用意した検量線を基に、生成物のピーク面積からアクロレイン基準の収率を求めた。

種々の溶媒条件でのベンゼン誘導体のアクロレインへの 1,4-付加反応の基本操作

10 mL ナスフラスコに H-Beta (0.10 g) と溶媒 (10 mL) を調製して室温で攪拌した後に、芳香族化合物 (10 mmol) を加え所定の温度条件として攪拌した。その後、アクロレイン (1.0 mmol) を滴下し攪拌した。反応終了後は氷水

浴に浸して冷却した後に、反応溶液にエタノール (5 mL) を加えて 10 分間攪拌させることでゼオライト細孔内の化合物を洗い出し、エタノールと酢酸エチルを用いてガラスろ過器 (孔径 10–16 μm) で吸引ろ過した。ろ液に内部標準物質としてデカンまたはテトラデカンを加え、ガスクロマトグラフィーで分析した。予め用意した検量線を基に、生成物のピーク面積からアクロレイン基準の収率を求めた。

溶媒中での H 型ゼオライト存在下におけるアクロレイン残量の経時変化の基本操作

サンプル管に溶媒 (5 mL)、内部標準物質としてシクロヘキサン (40 μL)、アクロレイン (1.0 mmol) を調製した。この溶液から 0.2 mL を取り出し、1-プロパノール (1 mL) で薄めてからシリンジフィルターを通した。ろ液をガスクロマトグラフィーで分析し、アクロレインとシクロヘキサンのピーク面積比を求めた。H 型ゼオライト (0.10 g) が入った 10 mL ナスフラスコに残りの溶液 (約 5 mL) を加え、室温の水浴に浸し攪拌させた。時間ごとに溶液から 0.2 mL をサンプリングし、1-プロパノール (1 mL) で薄めて直ぐにシリンジフィルターでろ過を行い、ろ液をガスクロマトグラフィーで分析した。アクロレインとシクロヘキサンのピーク面積比を調製時の値と比較することで、系中のアクロレイン量を求めた。

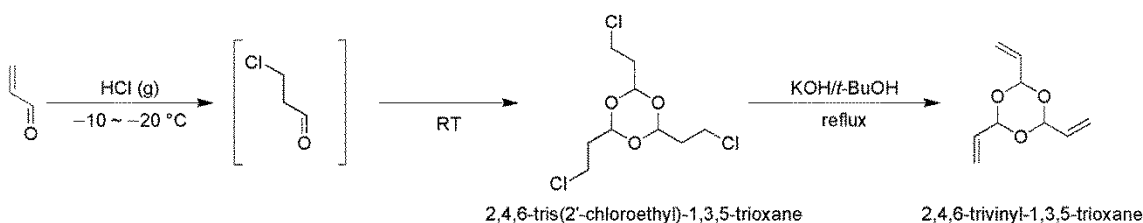
アクロレイン吸着ゼオライトの核磁気共鳴スペクトルの測定の基本操作

ゼオライトにアクロレインを滴下し、窒素流通下、室温で 1 時間攪拌した。その後減圧下 (40 Pa)、室温で 1 時間攪拌した。質量を測定し、ゼオライト活性化直後との差をゼオライトに吸着したアクロレイン量とした。

アクロレイン環状三量体の合成

アクロレイン環状三量体は既報に従って合成した (Scheme 17)⁸⁹。塩化ナトリウム (42 g、0.72 mol) に硫酸 (40 mL、0.72 mol) を加えて発生させた塩化水素を試験管中のアクロレイン (8 mL、0.12 mol) に通した。その際初めは試験管を水/氷/塩化ナトリウムの寒剤に浸して攪拌し、硫酸が残り 10 mL (0.18 mol) となった時点で室温条件下として攪拌した。溶液から低沸点成分を減圧留去すると、クルードの 2,4,6-トリス (2'-クロロエチル) -1,3,5-トリオキサンを 8.7 g (0.31 mol) 得た。

三口丸底フラスコに *t*-ブチルアルコール (100 mL) と粉砕した水酸化カリウムのペレット (11 g、0.19 mol) を加え、加熱還流攪拌した。そこに、*t*-ブチルアルコール (25 mL) に 2,4,6-トリス (2'-クロロエチル) -1,3,5-トリオキサン (8.7 g) を加えた溶液を 1.8 時間かけて滴下した。30 分間さらに加熱還流攪拌した後に、ヘキサンを加え残存する水酸化カリウムを析出させてろ過した。ろ液から溶媒留去した後に、ヘキサン (40 mL) を加え抽出し、抽出物を水 (20 mL×2) で洗った。溶媒留去後にクルードの 2,4,6-トリビニル-1,3,5-トリオキサンを 3.8 g 得た。少量の不純物を含んでいたため、クーゲルロール蒸留を 3 回行い、~99% の純度の 2,4,6-トリビニル-1,3,5-トリオキサンを 1.0 g (5.9 mmol) 得た。効率的な精製方法を見出せず、低い回収率であった。



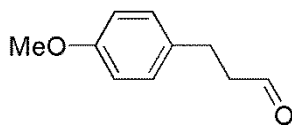
Scheme 17. Synthetic procedure for acrolein cyclic trimer.

量子化学計算

量子化学計算は Gaussian 09 で行い、構造最適化と振動数計算に M06-2X 密度汎関数と 6-311G(d,p)基底系を使用した¹⁰⁰。岡崎国立共同研究機構計算科学研究センターの計算機を利用した。

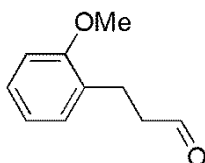
¹⁰⁰ Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

3-(4'-Methoxyphenyl)propanal (**2a**, *para*-adduct)¹⁰¹



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22 °C): δ ppm 2.75 (dt, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 2H, CH₂ CHO), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH *ortho* to OCH₃), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH *meta* to OCH₃), 9.81 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 28 °C): δ ppm 27.0, 45.2, 54.9, 113.8, 129.0, 132.2, 157.9, 201.7.

3-(2'-Methoxyphenyl)propanal (**2a**, *ortho*-adduct)¹⁰²

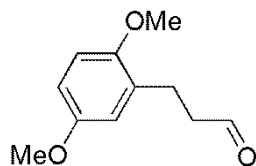


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22 °C): δ ppm 2.69 (dt, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 2H, CH₂ CHO), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH *ortho* to OCH₃), 6.85 (dt, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H, ArH *para* to OCH₃), 7.12 (dd, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 1H, ArH *ortho* to CH₂), 7.18 (dt, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H, ArH *para* to CH₂), 9.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ ppm 23.5, 43.8, 55.1, 110.2, 120.5, 127.7, 128.6, 129.9, 157.4, 202.4.

¹⁰¹ A. Gangjee, Y. Qiu, R. L. Kisliuk, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 941–946.

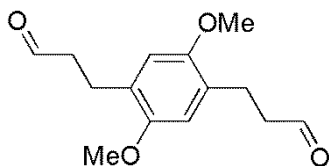
¹⁰² M. Chen, J. Wang, Z. Chai, C. You, A. Lei, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 341–346.

3-(2',5'-Dimethoxyphenyl)propanal (**2b**)¹⁰³



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 2.71 (dt, *J* = 1.6, 7.5 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.70–6.78 (3H, ArH), 9.80 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 27 °C): δ ppm 23.6, 43.8, 55.7, 55.7, 111.1, 111.5, 116.4, 129.8, 151.6, 153.5, 202.3.

1,4-Bis(2-formylethyl)-2,5-dimethoxybenzene (**3b**)¹⁰⁴

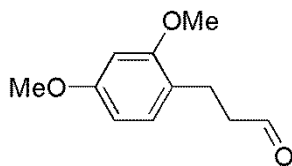


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 2.70 (dt, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 4H, CH₂CHO), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, ArCH₂), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 6.67 (s, 2H, ArH), 9.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 27 °C): δ ppm 23.6, 44.1, 55.9, 113.0, 127.4, 151.2, 202.4.

¹⁰³ C. G. Frost, B. C. Hartley, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4259–4261.

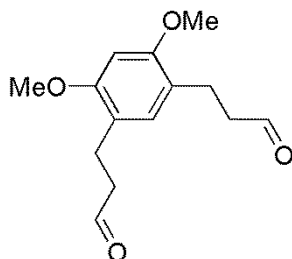
¹⁰⁴ H. A. Staab, J. Weiser, E. Baumann, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2275–2283.

3-(2',4'-Dimethoxyphenyl)propanal (**2c**, 4-adduct)¹⁰²



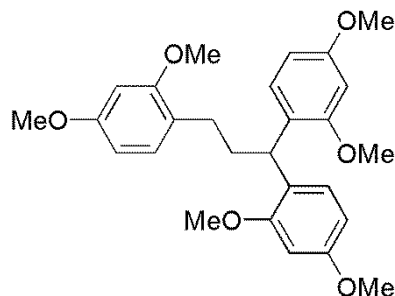
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21 °C): δ ppm 2.68 (dt, *J* = 1.7, 7.4 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH₂), 3.75 (6H, OCH₃), 6.41 (dd, *J* = 2.5, 8.2 Hz, 1H, Ar*H* *para* to OCH₃), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ar*H* *ortho* to two OCH₃), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar*H* *meta* to two OCH₃), 9.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ ppm 22.8, 44.0, 55.1, 55.2, 98.4, 103.8, 120.9, 130.0, 158.2, 159.5, 202.6.

1,3-Bis(2'-formylethyl)-4,6-dimethoxybenzene (**3c**, 4,6-adduct)



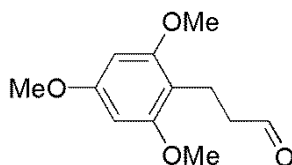
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 2.65 (dt, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 4H, CH₂CHO), 2.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, ArCH₂), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 6.42 (s, 1H, Ar*H* *ortho* to two OCH₃), 6.88 (s, 1H, Ar*H* *meta* to two OCH₃), 9.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 27 °C): δ ppm 22.8, 44.2, 55.4, 95.1, 120.1, 131.1, 156.8, 202.7. IR (neat) 3000, 2935, 2837, 2723, 2360, 1721, 1615, 1590, 1508, 1465, 1441, 1408, 1389, 1354, 1302, 1207, 1184, 1115, 1035, 872, 821 cm⁻¹; HRMS: calcd for C₁₄H₁₈O₄ 250.1205, found 250.1196 (M⁺).

1,1,3-Tris(2',4'-dimethoxyphenyl)propane (**4c**)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.14 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ H), 2.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArCH_2), 3.70–3.71 (18H, OCH_3), 4.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArCH), 6.34–6.41 (6H, ArH), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH *ortho* to CH_2), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH *ortho* to CH); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ ppm 28.4, 34.8, 35.9, 55.1, 55.2, 55.5, 98.3, 98.6, 103.6, 103.7, 123.8, 126.1, 128.6, 129.7, 158.3, 158.7, 158.9. IR (CHCl_3) 2997, 2952, 2936, 2834, 1611, 1586, 1505, 1464, 1438, 1417, 1309, 1258, 1208, 1179, 1155, 1127, 1038, 935, 912, 832, 789, 764, 634 cm^{-1} ; HRM S: calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_6$ 452.2199, found 452.2193 (M^+).

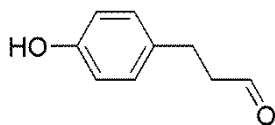
3-(2',4',6'-Trimethoxyphenyl)propanal (**2d**)¹⁰⁵



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 27 °C): δ ppm 2.53 (dt, $J = 2.3, 7.4$ Hz, 2H, CH_2CHO), 2.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArCH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.12 (s, 2H, ArH), 9.74 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, CHO); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 27 °C): δ ppm 16.0, 43.7, 55.5, 55.7, 90.6, 109.0, 158.8, 159.9, 204.0.

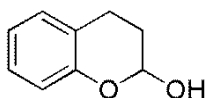
¹⁰⁵ B. E. Maki, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4331–4334.

3-(4'-Hydroxyphenyl)propanal (**2e**)¹⁰⁶



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 2.74 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH₂), 5.32 (s, 1H, OH), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar*H* ortho to OH), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar*H* meta to OH), 9.80 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 27 °C): δ ppm 27.4, 45.6, 115.6, 129.5, 132.4, 154.3, 202.5.

Chroman-2-ol¹⁰⁷

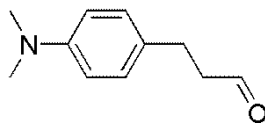


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 1.95–2.02 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2.66 (dt, *J* = 5.4, 16.4 Hz, 1H, ArCH₂), 2.94 (dt, *J* = 5.6, 16.4 Hz, 1H, ArCH₂), 3.95 (br, 1H, OH), 5.55 (m, 1H, CH₂CHO), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar*H* ortho to OCH), 6.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar*H* meta to CH₂CH₂), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar*H* ortho to CH₂CH₂), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar*H* meta to OCH); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 27 °C): δ ppm 20.4, 27.1, 92.3, 117.0, 121.0, 122.1, 127.5, 129.4, 152.1.

¹⁰⁶ B. Schmidt, F. Hölter, A. Kelling, U. Schilde, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3357–3365.

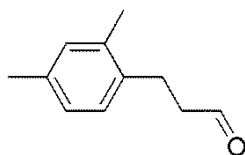
¹⁰⁷ X. Verdaguer, M. C. Hansen, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522–8528.

3-(4'-Dimethylaminophenyl)propanal (**2f**)¹⁰⁴



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22 °C): δ ppm 2.73 (dt, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 2.91 (s, 6H, NCH₃), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar*H* *ortho* to N(CH₃)₂), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar*H* *meta* to N(CH₃)₂), 9.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 24 °C): δ ppm 27.3, 40.9, 45.8, 113.1, 128.3, 129.0, 149.4, 202.4.

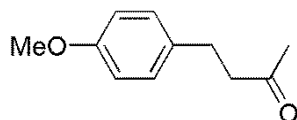
3-(2',4'-Dimethylphenyl)propanal (**2g**)¹⁰⁸



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ ppm 2.30–2.31 (6H, ArCH₃), 2.73 (dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArCH₂), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar*H* *para* to CH₃), 7.00 (s, 1H, Ar*H* *ortho* to two CH₃), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar*H* *ortho* to CH₂CH₂), 9.85 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ ppm 19.4, 21.0, 25.2, 44.4, 127.0, 128.6, 131.3, 135.5, 135.8, 136.1, 201.9.

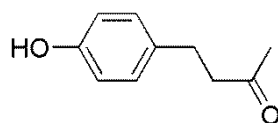
¹⁰⁸ G. Skouroumounis, B. Winter, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1095–1109.

4-(4'-Methoxyphenyl)butan-2-one (**5a**, *para*-adduct)^{97a}



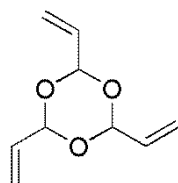
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22 °C): δ ppm 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CO), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar*H* *ortho* to OCH₃), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar*H* *meta* to OCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ ppm 29.0, 30.3, 45.6, 55.4, 114.0, 129.4, 133.2, 158.1.

4-(4'-Hydroxyphenyl)butan-2-one (**5e**)^{97a}



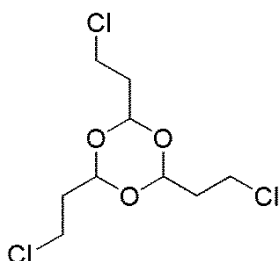
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27 °C): δ ppm 2.14 (s, 3H, COCH₃), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CO), 2.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH₂), 5.88 (br, 1H, OH), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar*H* *ortho* to OH), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar*H* *meta* to OH); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ ppm 29.1, 30.2, 45.6, 115.5, 129.5, 132.8, 154.3, 209.5.

2,4,6-Trivinyl-1,3,5-trioxane⁸⁷

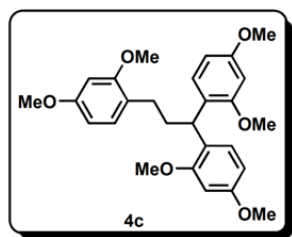


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ ppm 5.39 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, *trans*-CHCH₂), 5.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, O₂CHCH), 5.57 (d, *J* = 17.4 Hz, 3H, *cis*-CHCH₂), 5.90–5.97 (ddd, *J* = 4.8, 10.7, 17.4 Hz, 3H, CHCHCH₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 100.2, 120.0, 133.2.

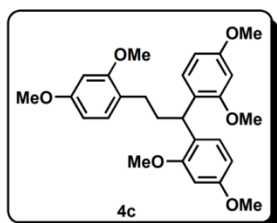
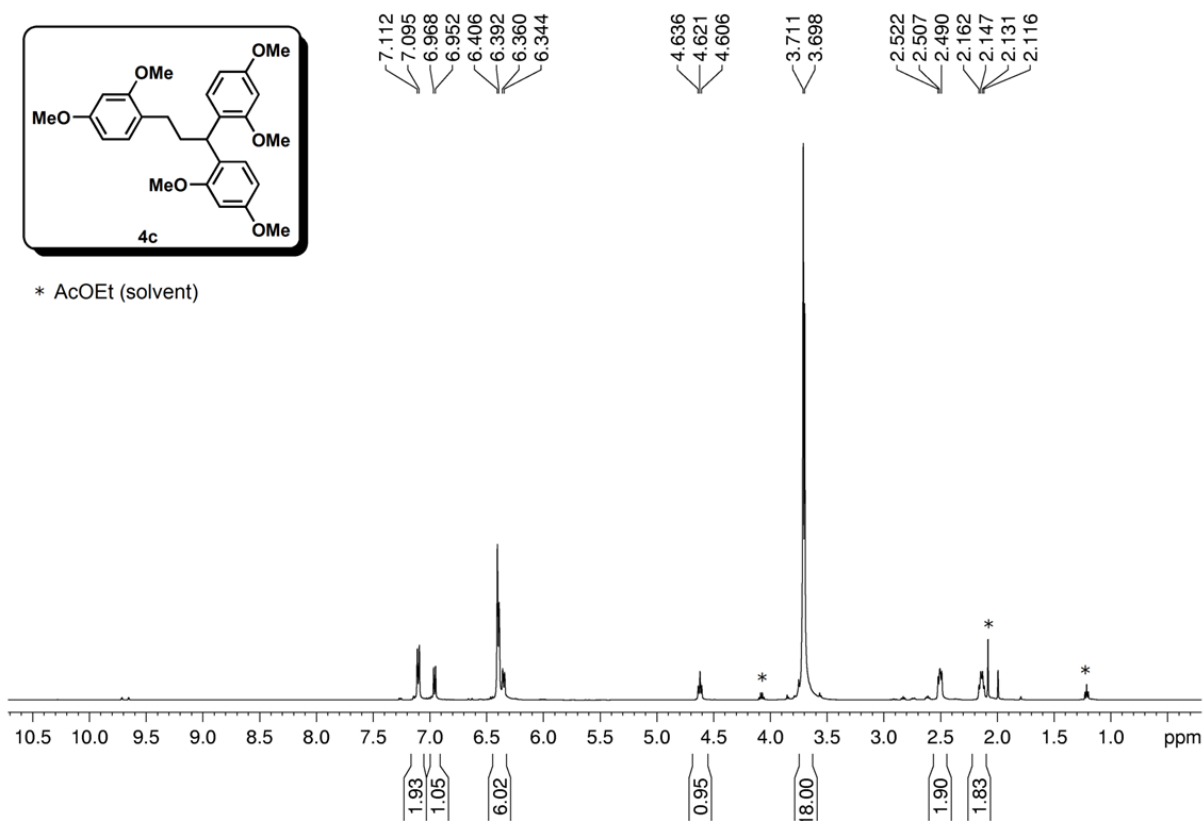
2,4,6-Tris(2'-chloroethyl)-1,3,5-trioxane⁸⁷



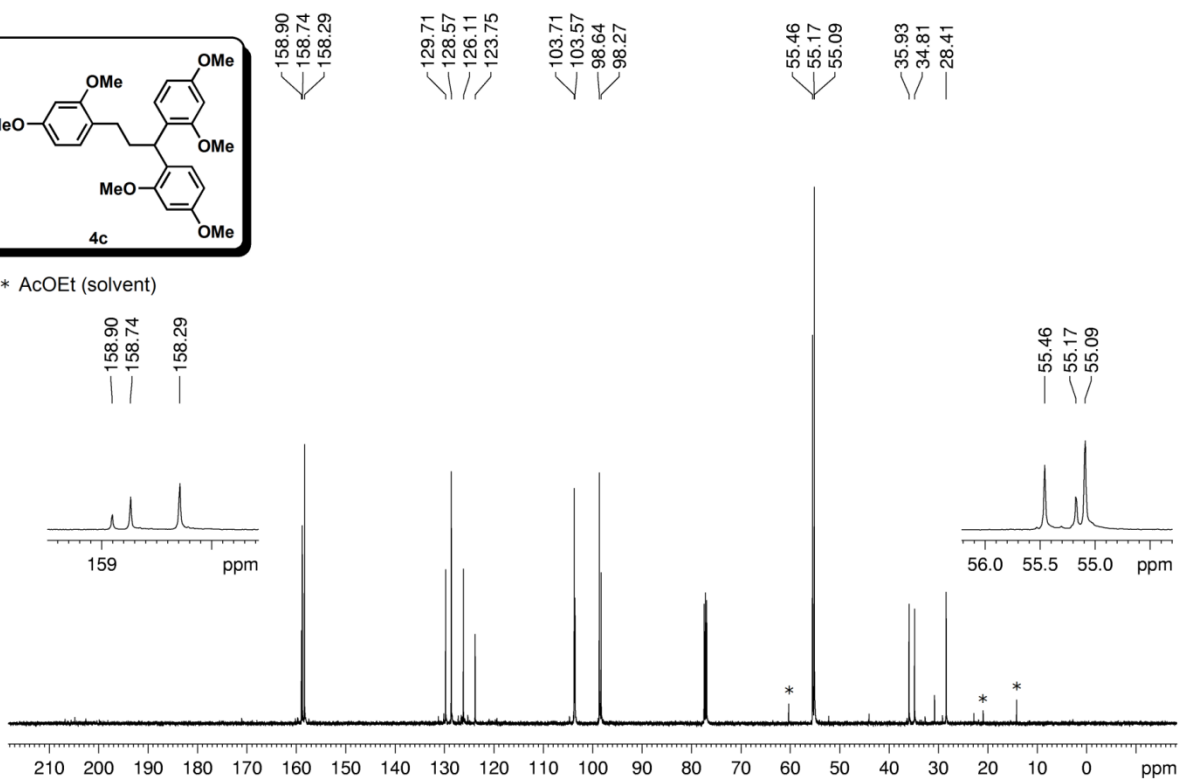
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ ppm 2.15 (dt, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 6H, CH₂CH₂Cl), 3.63 (t, *J* = 13.3 Hz, 6H, CH₂Cl), 5.16 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H, O₂CHCH₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 37.2, 39.0, 98.8.



* AcOEt (solvent)



* AcOEt (solvent)



第3章 ゼオライトによるプロピナールの1,4-付加反応の反応促進

第1節 プロピナールの反応報告例および1,4-付加反応の意義

プロピナール（プロパルギルアルデヒドまたはプロピナルアルデヒド）は最も単純な末端アルキンをも有する α,β -不飽和アルデヒドである。刺激性のある液体であり、室温で次第に重合して黄色さらには褐色に変色する¹⁰⁹。ピリジン共存の塩基性条件下では $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の低温条件でも速やかな自己重合反応の進行によりカルボニル重合体であるポリ（エチニル）オキシメチレンが生成し、またボロントリフラートのエーテル錯体共存の酸性条件下でも $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でカルボニル重合体が生成する¹¹⁰。このため、プロピナールの反応利用には自己重合反応を制御しなければならない。

低温条件での保管が必要なプロピナールは市販されておらず、2-プロピン-1-オールの酸化クロム(VI)による酸化によって合成する。純粋なプロピナールを得る合成法では収率が28–34%に止まるため¹¹¹、多量のクロム酸廃液の処理が必要となる。パラキシレン溶媒条件でプロピナールを54%の収率で得る合成法が報告されているが、プロピナールの純度は94%に止まり、パラキシレンが5%含まれてしまう¹¹²。また、メチルエチルケトン溶媒条件でプロピナールを収率91%

¹⁰⁹ 竜谷 文吉, “プロピオールアルデヒド”, 化学大辞典 第8巻, 共立出版, 1987.

¹¹⁰ (a) K. Kobayashi, H. Sumitomo, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Lett.* **1972**, *10*, 703–709. (b) K. Kobayashi, H. Sumitomo, K. Shibata, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1977**, *15*, 1603–1608.

¹¹¹ J. C. Sauer, *Org. Synth.* **1956**, 66.

¹¹² J. Liu, S. Ma, *Synthesis.* **2013**, *45*, 1624–1626.

の高収率で得る報告¹¹³に対しては、蒸留による単離が困難であると論評されている¹¹⁴。合成に伴う煩雑さが、プロピナールの反応開発の研究を妨げる要因になっていると推測される。

プロピナールは多様な反応に利用できる合成試剤であり、アルドール反応¹¹⁵や Diels-Alder 反応¹¹⁶、菌頭カップリング¹¹⁷、1,3-双極子付加環化反応¹¹⁸などに利用されている。特に 1,4-付加反応は末端にホルミル基、内部にアルケンを導入することができるため有機合成において利用価値が高く、(a) ベンゼンセレノ

¹¹³ M. G. Veliev, M. M. Guseinov, *Synthesis*. **1980**, 461.

¹¹⁴ (a) H. McNab, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 1283–1286. (b) B. Witulski, C. Alayrac, *Science of synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations*, ed. by E. Schaumann, George Thieme, Stuttgart/New York, **2007**, Vol. 25, p. 512.

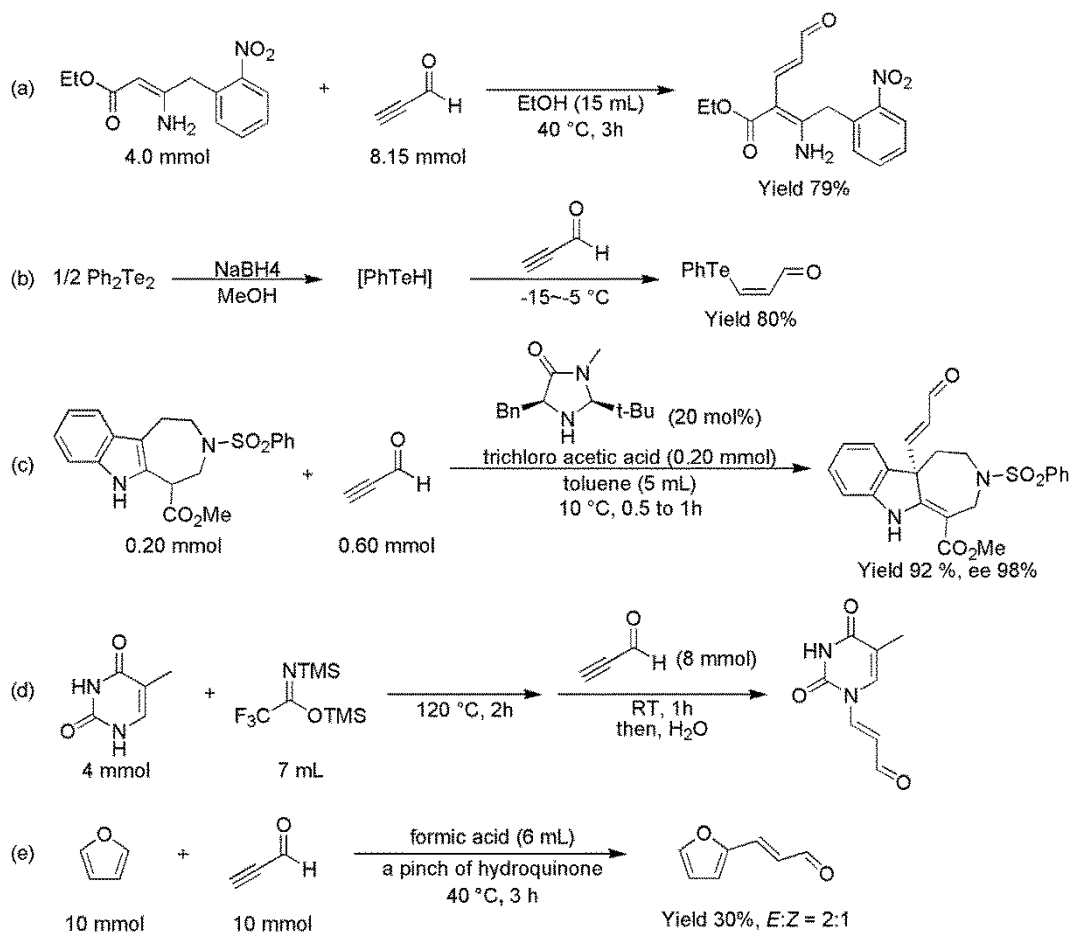
¹¹⁵ J. M. Saya, K. Vos, R. A. Kleinnijenhuis, J. H. van Maarseveen, S. Ingemann, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3892–3894.

¹¹⁶ S. Bäurle, T. Blume, A. Mengel, C. Parchmann, W. Skuballa, S. Bäsler, M. Schäfer, D. Sülzle, H.-P. Wrona-Metzinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3961–3964.

¹¹⁷ L. Li, J. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5940–5943.

¹¹⁸ (a) R. Hüttel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1680–1687. (b) P. D. Jarowski, Y.-L. Wu, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3347–3350.

ール¹¹⁹、(b) 有機テルル化合物¹²⁰、(c) インドロアゼピン¹²¹、(d) ピリミジン¹²²、
(e) フラン¹²³との 1,4-付加反応が報告されている (Scheme 18)。



Scheme 18. Previous studies for the 1,4-addition of pyopynal.

¹¹⁹ J. V Comasseto, C. A. Brandt, *Synthesis*. **1987**, 146–149.

¹²⁰ X.-S. Mo, Y.-Z. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3539–3542.

¹²¹ L. Zhao, B. Guo, G. Huang, J. Chen, W. Cao, X. Wu, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4420–4424.

¹²² F. Johnson, K. M. R. Pillai, A. P. Grollman, L. Tseng, M. Takeshita, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 954–958.

¹²³ A. Gorgues, A. Simon, A. Le Coq, A. Hercouet, F. Corre, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 351–370.

シンナムアルデヒド類が目的物として得られるベンゼン誘導体のプロピナールへの1,4-付加反応は未だ報告されていない。シンナムアルデヒド類はN-ヘテロサイクリックカルベンを利用した反応例が多数報告されており、(a) γ -ブチロラクトン¹²⁴や、(b) γ,δ -不飽和- δ -ラクトン¹²⁵、(c) γ -ラクタム¹²⁶、(d) シクロペンテン¹²⁷、(e) カルボン酸エステル¹²⁸、(f) β 2-アミノ酸¹²⁹などの多様な化学種への変換が可能であることから、有機合成上の利用価値が高い (Figure 34)。

¹²⁴ C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208.

¹²⁵ Z. Fu, H. Sun, S. Chen, B. Tiwari, G. Li, Y. Robin Chi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 261–263.

¹²⁶ X. Zhao, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466–12469.

¹²⁷ P.-C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520–3521.

¹²⁸ S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873–3876.

¹²⁹ J. Xu, X. Chen, M. Wang, P. Zheng, B.-A. Song, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5161–5165.

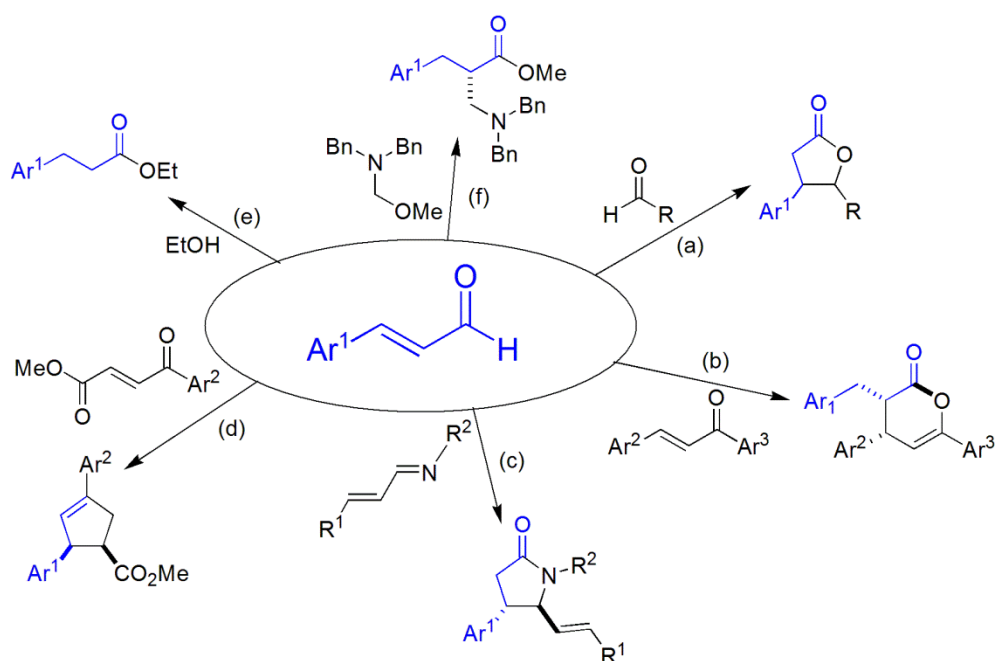


Figure 34. Conversions of cinnamaldehyde derivatives using N-heterocyclic carbene.

しかし Bode らが指摘したように、シナムアルデヒド類は市販されている化合物が少なく、合成には多段階反応や、不安定で高価なクロスカップリング反応により調製する必要がある点が、シナムアルデヒド類の基質適用性の検討を妨げていた¹³⁰。例えばベンズアルデヒド類の Wittig 反応または Horner-Emmons 反応により得られたエステルをアルデヒドへと変換する操作は 3 ステップを要する¹³¹。また、ベンズアルデヒドと 1-エトキシエチンとの Grignard 的付加による炭素鎖伸長反応は基質適用性に乏しい¹³²。溶媒量の芳香族化合物とアクロレインとの Heck 反応では、収率が 40–60%と中程度に止まり、

¹³⁰ P.-C. Chiang, M. Rommel, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8714–8718.

¹³¹ O. Chuzel, O. Piva, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 393–402.

¹³² H. Maeta, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 341–344.

また位置選択性がないという問題点がある¹³³。更にベンズアルデヒド類とアセトアルデヒドとの交差アルドール縮合は、副反応の制御のために綿密な反応最適化が要求される。これらのことから、簡便な手法でシナムアルデヒド類を合成できるベンゼン誘導体のプロピナールへの 1,4-付加反応の開発が強く求められている。

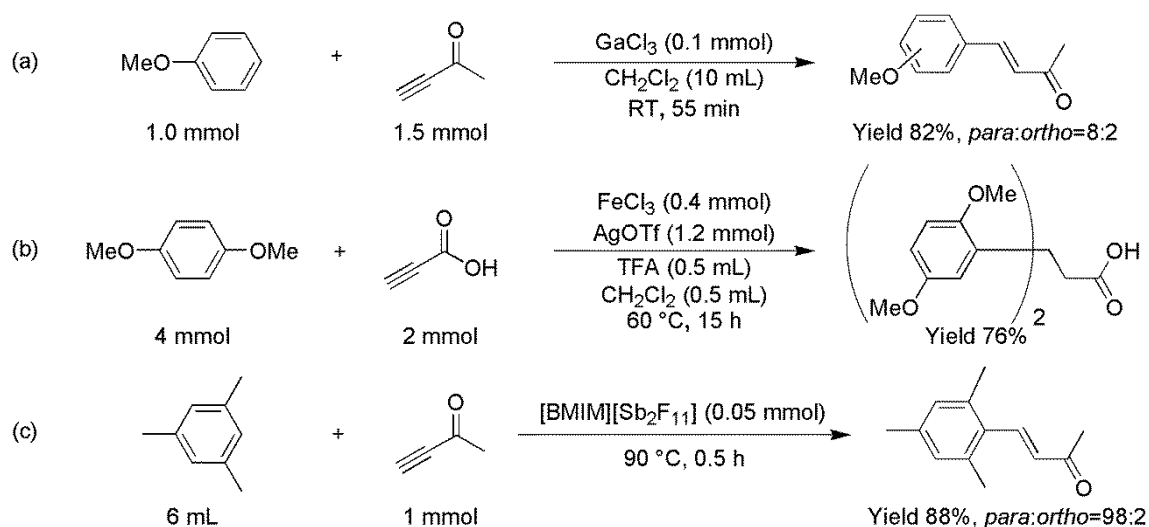
芳香族化合物のプロピナールへの 1,4-付加反応は前述したフランを用いた 1 報のみであり、これはギ酸を活性化剤かつ溶媒として用いている (Scheme 18e)¹²³。末端アルキンを含む α,β -不飽和カルボニル化合物へのベンゼン誘導体の 1,4-付加反応にまで範囲を広げると、ルイス酸触媒を利用した報告が 3 報ある。穏和な反応条件でアルカンを活性化する塩化ガリウムを用いた報告では、ベンゼン誘導体から β -アリール- α,β -不飽和ケトンを高収率で得た (Scheme 19a)¹³⁴。鉄トリフラートによるプロピオン酸の 1,4-付加反応では、アルキル置換ベンゼンを求核剤とした場合は桂皮酸誘導体を与えるが、メトキシベンゼン類を求核剤とした場合は 2 分子の求核剤が付加した 3,3-ジアリールプロピオン酸を与えた (Scheme 19b)¹³⁵。また、ルイス酸性のイオン液体を用いることで、メシチレンの 3-ブチン-2-オンへの 1,4-付加反応が選択的に進行する (Scheme 19c)¹³⁶。先行研究では均一系触媒の利用のみであり、不均一系触媒による反応開発が期待されている。

¹³³ T. Yamada, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5471–5474.

¹³⁴ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, M. K. Gupta, U. Dash, S. K. Pandey, *Synlett* **2007**, 809–811.

¹³⁵ T. Hashimoto, T. Izumi, M. S. Kutubi, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 761–763.

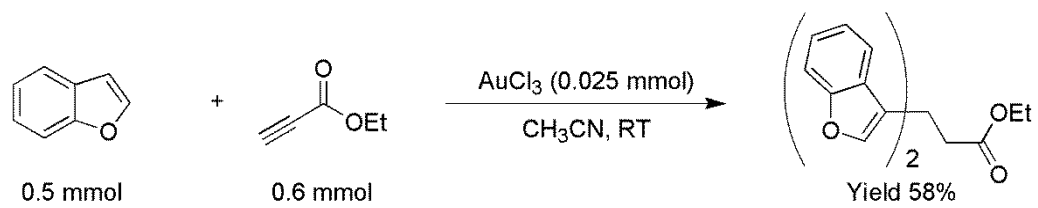
¹³⁶ D. S. Choi, J. H. Kim, U. S. Shin, R. R. Deshmukh, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2007**, 3482–3484.



Scheme 19. Previous studies for the 1,4-addition of aromatics to α,β -unsaturated compounds having terminal alkyne.

末端アルキンを有する α,β -不飽和カルボニル化合物への芳香族化合物の1,4-付加反応では、1,4-付加体の β 位において更にもう1分子の芳香族化合物との1,4-付加反応が進行する恐れがある。塩化金(III)をルイス酸触媒としたプロピオール酸エチルの1,4-付加反応では、ベンゾフランおよび1-メチルインドールを求核剤とした場合は求核剤の2分子付加が進行したが、1,3,5-トリメトキシベンゼンを求核剤とした場合は2分子付加が観測されなかった (Scheme 20)¹³⁷。また、Scheme 19b に示したように、鉄トリフラートによるプロピオール酸の1,4-付加反応では、メトキシベンゼンを求核剤とした場合は求核剤の2分子付加が進行し、アルキル置換ベンゼンを求核剤とした場合は2分子付加が観測されなかった。これらのことから一般に π 電子密度の高い求核剤は2分子付加が進行しやすい。シンナムアルデヒド類のアクリルアルデヒド基は求電子性であるため、芳香族化合物のプロピナールへの1,4-付加反応により目的物は元の基質と比べて π 電子密度が低下し、もう1分子のプロピナールが1,4-付加するジアルキル化反応は進行しにくいと考えられる。

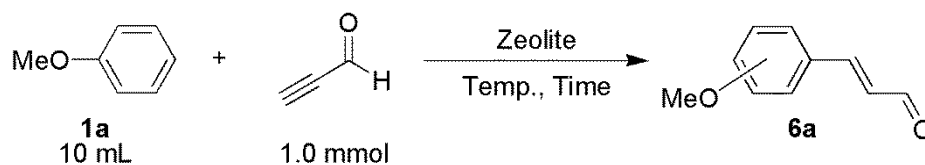
¹³⁷ Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049–5054.



Scheme 20. 1,4-Addition of benzofuran to ethyl propiolate using AuCl₃.

第2節 ベンゼン誘導体への適用

第2章で示したアクロレインを求電子剤とした場合と同様に、末端アルキン
を有する α,β -不飽和アルデヒドであるプロピナールに対しても、ベンゼン誘導体
との1,4-付加反応が進行すると期待した。まずは、溶媒量のアニソール (**1a**)
を求核剤とした場合に、Na-Y および H-Y を用いて反応条件を探索した (Table
11)。過剰量の Na-Y (1.0 g) は 140 °C の高温条件で僅かに 1,4-付加反応を促
進したが、温度条件を 80 °C とすると活性を示さなかった (Entries 1 と 2)。
触媒量の H-Y (0.10 g) は 80 °C の温度条件で収率 35%を与え、触媒回転数 (TON)
が 3 であった。Na-Y (1.0 g) と H-Y (0.10 g) を混合させた系とすると **6a** の
収率は 43%と向上し、パラ選択性は 80%となった (Entries 3 と 5)。Na-Y と
H-Y の混合系での Na-Y の機能を明らかにするために slow addition 法によるプ
ロピナールの添加を行った (Entries 4 と 6)。H-Y のみの系では収率が低下し
たことから、Na-Y の機能はプロピナールの安定保持ではないと考えられる。混
合系では slow addition 法を用いても収率に有意義な差が見られなかったことか
ら、**6a** が不活性な Na-Y に吸着されることで逐次反応が進行せず、収率を維持
できたと考えられる。

Table 11. 1,4-Addition of anisole to pyropynal^{a)}

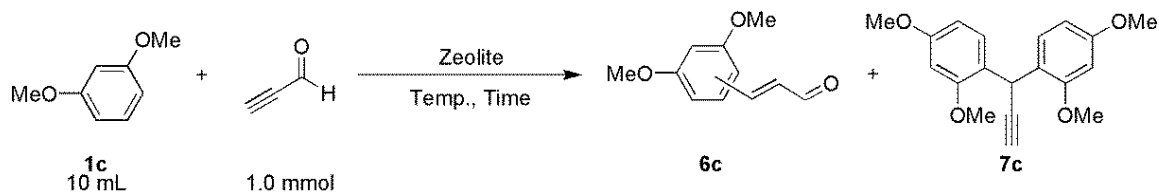
Entry	Na-Y [g]	H-Y [g]	Temp. [°C]	Time [h]	Yield [%]	<i>para:ortho</i>
1 ^{b)}	1.0	—	140	4	14	82:18
2 ^{b)}	1.0	—	80	1	<1	—
3	—	0.10	80	12	35	85:15
4 ^{c)}	—	0.10	80	12	22	84:16
5	1.0	0.10	80	12	43	80:20
6 ^{c)}	1.0	0.10	80	12	42	81:19

a) Reaction conditions: **1a** (10 mL), pyropynal (1.0 mmol). b) Reaction mixture was stirred for 0.5 h at RT prior to the reaction. c) Pyropynal was added using microfeeder during 11 h.

次に、よりπ電子密度の高いベンゼン誘導体である1,3-ジメトキシベンゼン(**1c**)を求核剤として溶媒量用いた場合を検討した (Table 12)。Na-Y (1.0 g) と H-Y (0.1 g) の混合系は温度条件 100 °C において **6c** を 51% の収率で与えたが、1,2-付加反応と Friedel-Crafts 反応が逐次的に進行することで得られる **7c** も観測された (Entry 1)。Slow addition 法によるプロピナールの添加を行うと、収率が 59% へと向上した (Entry 2)。これは温度条件 100 °C ではプロピナールの一部が自己重合反応に消費されており、系中のプロピナール濃度を低く抑えることでそれが抑制されたと考えられる。Na-Y のみを活性化剤として用いると、Na-Y と H-Y の混合系とした結果に近い **6c** 収率が得られ、**7c** の生成量は減少した (Entry 3)。Slow addition 法によるプロピナールの添加を行うと収率が 58% と向上し、4-位への付加位置選択性は 98% となった (Entry 4)。2つのメトキシ基

のオルトパラ配向性により反応性の高い **1c** を基質とした場合は、弱いルイス酸性を有する Na-Y のみで活性を示したが、アニソール (**1a**) では十分な活性が Na-Y のみでは得られず、強酸性を有する H-Y が必要であった。

Table 12. 1,4-Addition of 1,3-dimethoxybenzene to pyopynal^{a)}



Entry	Na-Y [g]	H-Y [g]	Temp. [°C]	Time [h]	Yield of 6c [%]	Isomer selectivity of 6c ^{d)} [%]	Yield of 7c ^{e)} [%]
1	1.0	0.10	100	3	51	97	5
2 ^{b)}	1.0	0.10	100	3	59	97	5
3 ^{c)}	1.0	—	100	3	47	98	2
4 ^{b)}	1.0	—	100	3	58	98	2

Reaction conditions: **1c** (10 mL), pyopynal (1.0 mmol). b) Pyopynal was added using microfeeder during 1 h. c) Reaction mixture was stirred for 0.25 h at RT prior to the reaction. d) Regioselectivity of the 4-adduct. e) Yields were calculated by effective carbon number based on GC.

また、3つのメトキシ基を有することで更に反応性の高い1,3,5-トリメトキシベンゼン (**1d**) について、基質量を減らす検討をした (Table 13)。溶媒量の **1d** を用いた条件では収率 43%に止まり (Entry 1)、同じ反応条件で **1c** を求核剤とした場合 (収率 47%、Table 12, Entry 1) よりも僅かに下回った。温度条件 100 °C、クロロベンゼン溶媒条件、**1d** を過剰量の 10 mmol とした検討では、収率は 24%へと低下した (Entry 2)。温度条件および溶媒種を変えた検討でも低収率に止まった (Entries 3 と 4)。これらのことから、**1d** 溶媒条件により反

応開始時にゼオライト細孔内を **1d** で満たすことで、プロピナールの自己重合反応よりも 1,4-付加反応に消費されやすくなったと考えられる。

Table 13. 1,4-Addition of 1,3,5-trimethoxybenzene to pyopynal^{a)}

COc1cc(OC)c(OC)cc1 + CC#CC=O
 $\xrightarrow[\text{Temp., 3 h}]{\text{Na-Y (1.0 g), solvent (10 mL)}}$
COc1cc(OC)c(OC)c(C=CC=O)c1

1d 1.0 mmol **6d**

Entry	1d	Solvent	Temp. [°C]	Yield [%]
1	10 g	—	100	43
2 ^{b)}	10 mmol	chlorobenzene	100	24
3	10 mmol	bromobenzene	140	16
4	10 mmol	ethyl acetate	60	trace

a) Reaction conditions: **1d** (10 mL), pyopynal (1.0 mmol), Na-Y (1.0 g), solvent (10 mL), 3 h. b) Pyopynal was added using microfeeder during 1 h.

フェノールおよび *N,N*-ジメチルアニリンを求核剤とした場合は、Na-Y のみの系や Na-Y と H-Y を混合させた系を試みても目的物であるシナムアルデヒド類を観測できなかった。*N,N*-ジメチルアニリンとプロピナールを混合させると、室温下の無触媒条件であっても溶液に変色が見られた。プロピナールは $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、少量のピリジン（共役酸の酸解離定数 $\text{p}K_{\text{a}} = 5.17$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 水中¹³⁸⁾ 存在下で自己重合反応が進行することが報告されており、塩基性を有する *N,N*-ジメチルアニリン（共役酸の酸解離定数 $\text{p}K_{\text{a}} = 5.01$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 水中¹³⁸⁾）においても同様に自己重合反応が進行したと考えられる。電子供与性の置換基を有す

¹³⁸ H. C. Brown, D. H. McDaniel, O. Häflger, *Determination of organic structures by physical methods*, ed. F. C. Nachod, W. D. Phillips, Academic Press, New York, 1962, p. 619.

るベンゼン誘導体の中でも、メトキシ置換ベンゼンは 1,4-付加体を与えることが可能であった。

第3節 実験の部

ゼオライトおよび試薬、測定方法

第2章、第1.1節を参照。

実験操作

ゼオライトは直前に 26 Pa 以下の減圧条件、400 °C の温度条件で、H-Y (0.1 g) の場合は1時間、Na-Y (1.0 g) の場合は4時間、Na-Y (1.0 g) と H-Y (0.1 g) を混合させた場合は4時間、活性化させた。アニソールや1,3-ジメトキシベンゼン、*N,N*-ジメチルアニリン、フェノール、酢酸エチル、クロロベンゼン、ブロモベンゼンは使用前に蒸留精製した。1,3,5-トリメトキシベンゼンは使用前に再結晶により精製した。洗い出し操作で使用したエタノールおよび酢酸エチルは購入したものをそのまま用いた。

ベンゼン誘導体のプロピナールへの1,4-付加反応の基本操作

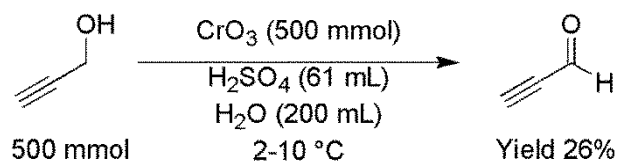
10 mL または 30 mL ナスフラスコにゼオライト (0.10 g または 1.0 g または 1.1 g) と芳香族化合物 (10 mL または 10 g) を調製し、所定の温度条件として攪拌した。その後、プロピナール (1.0 mmol) を滴下し攪拌した。反応終了後は氷水浴に浸して冷却した後に、反応溶液にエタノール (5 mL) を加えて10分間攪拌させることでゼオライト細孔内の化合物を洗い出し、エタノールと酢酸エチルを用いてガラスろ過器 (孔径 10–16 μm) で吸引ろ過した。ろ液に内部標準物質としてデカンまたはテトラデカンまたはトリフェニルメタンを加え、ガスクロマトグラフィーで分析した。予め用意した検量線を基に、生成物のピーク面積からプロピナール基準の収率を求めた。

種々の溶媒条件での 1,3,5-トリメトキシベンゼンのプロピナールへの 1,4-付加反応の基本操作

30 mL ナスフラスコに Na-Y (1.0 g) と溶媒 (10 mL) を調製して室温で攪拌した後に、1,3,5-トリメトキシベンゼン (10 mmol) を加え所定の温度条件として攪拌した。その後、プロピナール (1.0 mmol) を滴下し攪拌した。反応終了後は氷水浴に浸して冷却した後に、反応溶液にエタノール (5 mL) を加えて 10 分間攪拌させることでゼオライト細孔内の化合物を洗い出し、エタノールと酢酸エチルを用いてガラスろ過器 (孔径 10–16 μm) で吸引ろ過した。ろ液に内部標準物質としてトリフェニルメタンを加え、ガスクロマトグラフィーで分析した。予め用意した検量線を基に、生成物のピーク面積からプロピナール基準の収率を求めた。

プロピナールの合成

プロピナールは既報¹¹¹に従って合成した (Scheme 21)。2-プロピン-1-オール (28 g、500 mmol) および水 (100 mL) を調製した三つ口フラスコを氷水浴中で攪拌し、硫酸 (27 mL) を 1.2 時間かけて滴下した。反応装置 (Figure 35) を組み立て、窒素流通下で 40 torr に減圧した。予め酸化クロム(VI) (50 g、500 mmol) と水 (100 mL)、硫酸 (34 mL) で調製しておいた酸化クロム(VI)水溶液を 1.5 時間かけて滴下した。三つ口フラスコは 2–10 °C となるようにした。滴下終了後は三つ口フラスコを室温とし、30 torr として 30 分間攪拌した。その後 20 torr として更に 1 時間攪拌した。トラップ 2 および 3 に含まれる液体を回収し、硫酸マグネシウムを加えて冷凍庫に一晩静置した。マイクロ蒸留キットで蒸留し、6.9 g のプロピナール (129 mmol、収率 26%) を得た。硫酸マグネシウムを加えて冷凍庫に静置して保管した。



Scheme 21. Oxidation of 2-propyn-1-ol using CrO_3 .

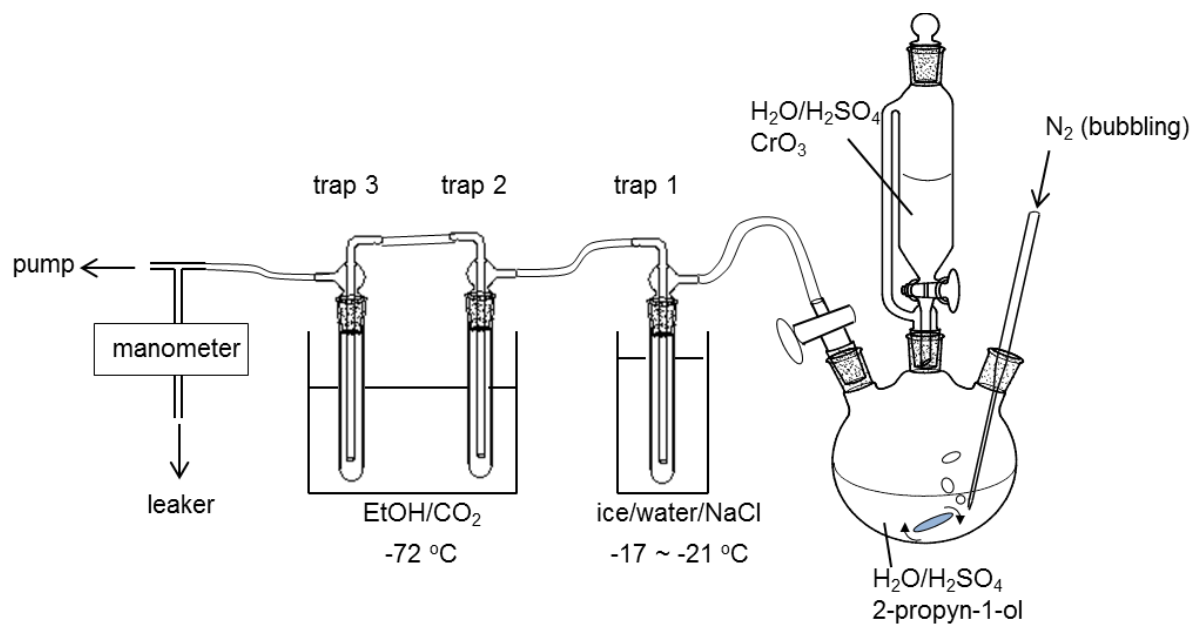
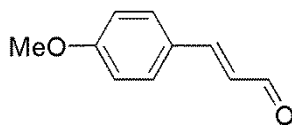


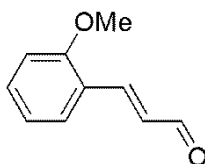
Figure 35. Reaction apparatus for pyopynal synthesis.

(*E*)-3-(4'-Methoxyphenyl)propanal (**6a**, *para*-adduct)¹³⁹



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ ppm 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (dd, *J* = 7.8, 15.9 Hz, 1H, CHCHO), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar*H* *ortho* to OCH₃), 7.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, ArCH), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar*H* *meta* to OCH₃), 9.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23 °C): δ ppm 55.6, 114.7, 126.6, 126.9, 130.4, 152.8, 162.3, 193.8.

(*E*)-3-(2'-Methoxyphenyl)propanal (**6a**, *ortho*-adduct)¹⁴⁰

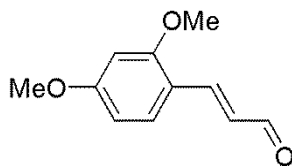


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ ppm 3.92 (s, 3H, OCH₃), 6.79 (dd, *J* = 7.8, 16.0 Hz, 1H, CHCHO), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar*H* *ortho* to OCH₃), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H* *para* to OCH₃), 7.41 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 8.2 Hz, 1H, Ar*H* *para* to CH), 7.56 (d, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, Ar*H* *ortho* to CH), 7.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, ArCH), 9.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ ppm 55.7, 111.4, 121.0, 123.1, 129.0, 129.3, 132.8, 148.3, 158.4, 194.7.

¹³⁹ H. Miyamura, G. C. Y. Choo, T. Yasukawa, W.-J. Yoo, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9917–9919.

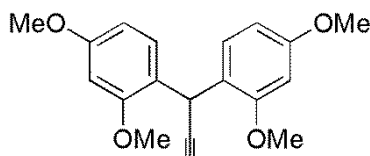
¹⁴⁰ P. W. Moore, P. M. Mirzayans, C. M. Williams, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3567–3571.

(*E*)-3-(2',4'-Dimethoxyphenyl)propanal (**6c**, 4-adduct)¹⁴¹



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 3.85 (s, 3H, OCH₃ *para* to ArCH), 3.88 (s, 3H, OCH₃ *ortho* to ArCH), 6.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH *ortho* to two OCH₃), 6.54 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H, ArH *para* to OCH₃), 6.70 (dd, *J* = 7.9, 16.0 Hz, 1H, CHCHO), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH *ortho* to CH), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH *meta* to OCH₃), 7.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, ArCH), 9.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 55.6, 55.7, 98.5, 105.8, 116.3, 126.9, 130.6, 148.5, 160.0, 163.9, 194.7.

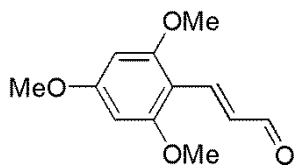
3,3-Bis(2',4'-dimethoxyphenyl)-1-propyne (**7c**)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22 °C): δ ppm 2.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 5.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Ar₂CH), 6.43–6.45 (4H, ArH), 7.26 (d, *J* = 8.0, 2H, ArH *ortho* to two OCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 22 °C): δ ppm 29.3, 55.4, 55.9, 70.1, 85.9, 98.9, 104.1, 122.1, 129.4, 157.6, 159.9.

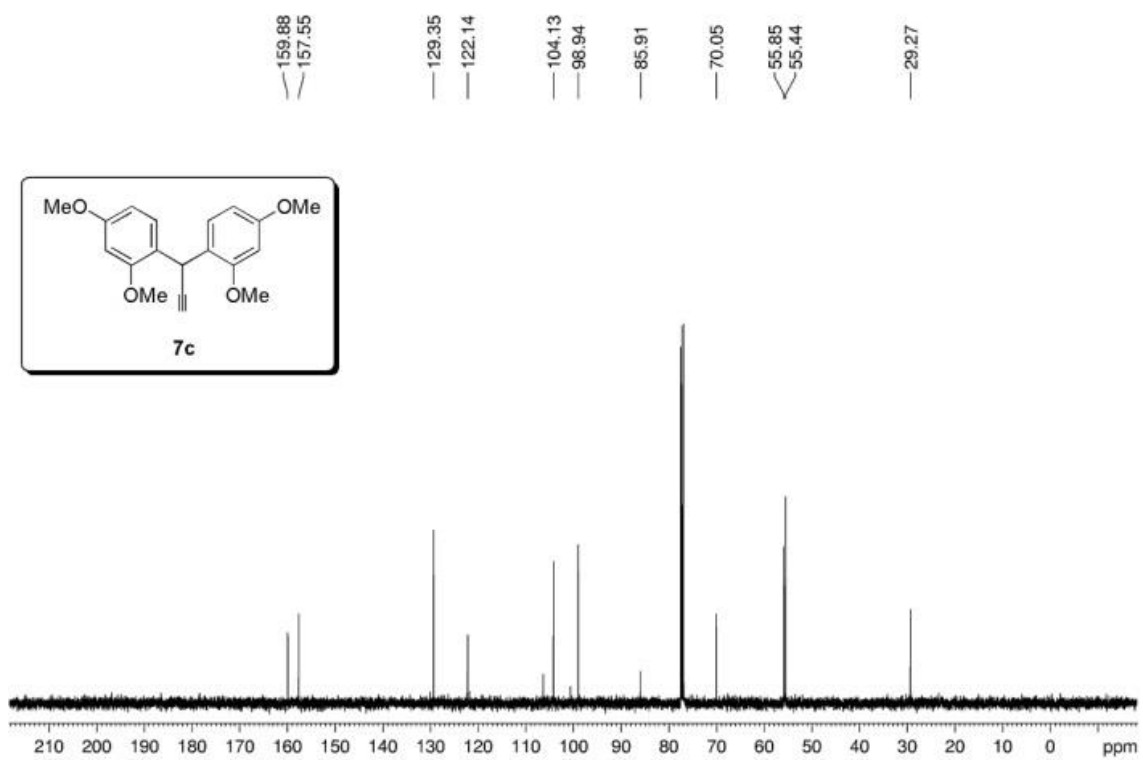
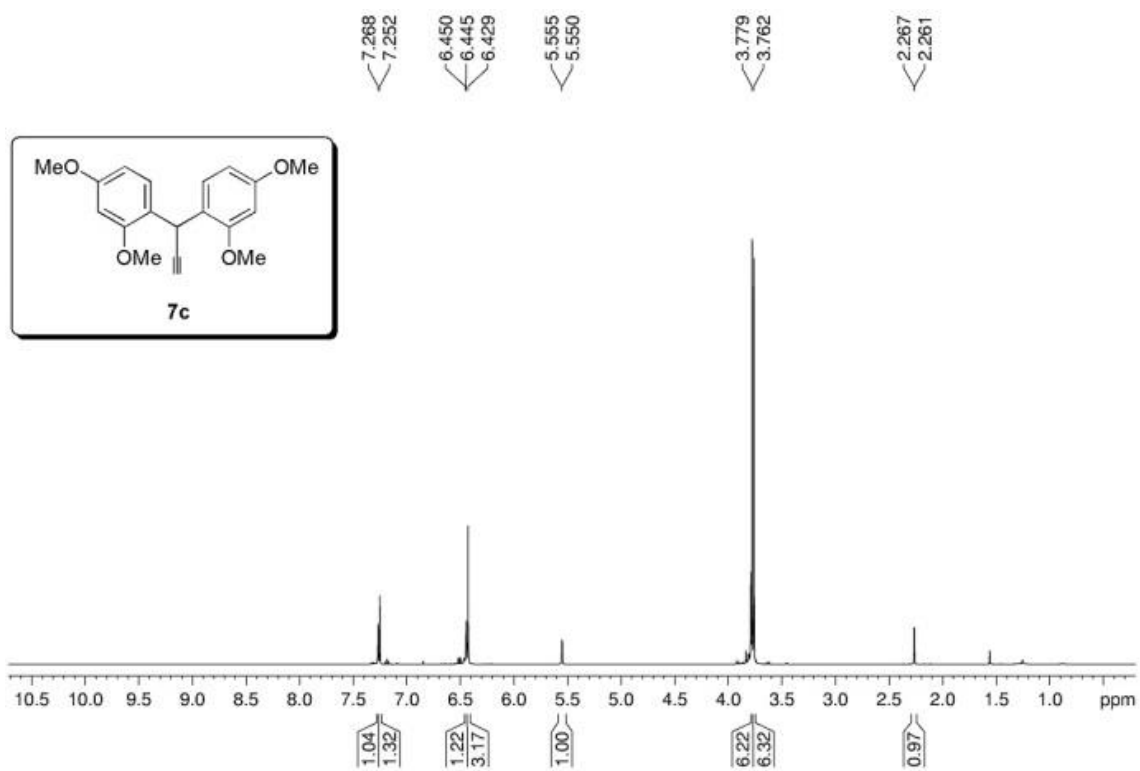
¹⁴¹ R. C. Barcelos, J. C. Pastre, V. Caixeta, D. B. Vendramini-Costa, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3635–3651.

(*E*)-3-(2',4'6'-Trimethoxyphenyl)propanal (**6d**)¹⁴²



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 3.87 (s, 3H, OCH₃ *para* to ArCH), 3.89 (s, 6H, OCH₃ *ortho* to ArCH), 6.13 (s, 1H, ArH), 7.06 (dd, *J* = 8.1, 16.0 Hz, 1H, CHCHO), 7.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, ArCH), 9.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHO);
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ ppm 55.6, 55.9, 90.6, 106.1, 129.3, 144.9, 161.6, 164.1, 196.7.

¹⁴² H. Irngartinger, P. W. Fettel, T. Escher, P. Tinnefeld, S. Nord, M. Sauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 455–465.



第4章 総括

ベンゼン誘導体 (1) のアクロレインへの 1,4-付加反応において、H-Beta および H-Y が触媒的に機能することを見出した。反応の初期段階のゼオライト細孔内は 1 で満たされているため、1,4-付加反応がアクロレインの自己重合反応よりも優先された。 π 電子密度の高いベンゼン誘導体 (アニソール、1,4-ジメトキシベンゼン、1,3-ジメトキシベンゼン、1,3,5-トリメトキシベンゼン、フェノール、*N,N*-ジメチルアニリン) を求核剤とした場合は 3-アリールプロパナール (2) を良好な収率で与えたが、アルキル置換ベンゼンを求核剤とした場合では低収率に止まった。

H-Beta は反応後も完全には失活していない事が示されたため、中程度の収率に止まる原因は 2 からの逐次反応の進行またはアクロレインの自己重合反応の進行だとわかった。3-(2',4'-ジメトキシフェニル)プロパナール (2c) からは 2 種類の逐次反応が観測され、共に H-Beta の外表面酸点のトリフェニルホスフィンによる被毒により抑制できた。この結果より逐次反応はゼオライト細孔の外表面で生成するが、2c はゼオライト細孔内で生成することが明らかとなった。嵩高い副生成物を得る副反応を抑制する手法として、ゼオライトの分子ふるい効果が有用であることを示した。

H 型ゼオライトの酸点によりアクロレインの自己重合反応が進行することを示し、これの抑制のためにアクロレイン濃度を低く抑える 2 つの手法を提案した。一つ目の手法は、反応系中でアクロレインの環状三量体から H 型ゼオライトの作用により単量体を得る手法であり、これにより溶液中のアクロレイン濃度を低く抑えることができ、2c 収率が向上した。この手法は例えば 1,3,5-トリオキサン誘導体およびポリオキシメチレン誘導体から、反応性の高い単量体を徐々に生成させることに応用できると期待される。二つ目の手法は、溶媒との競争吸着によりゼオライト細孔内のアクロレイン濃度を低く抑える手法である。

ジメチルエタノール溶媒や酢酸エチル溶媒では H-Beta 共存下のアクロレインは自己重合反応に対して不活性であり、1,3-ジメトキシベンゼンとの 1,4-付加反応では目的物の収率が向上した。6 種類の溶媒を比較すると **2c** 収率とアクロレイン残量には相関がみられ、溶媒とアクロレインとの競争吸着により自己重合反応が抑制され、**2c** 収率の向上がもたらされたことを示している。

アクロレインの代わりにプロピナールを用いた 1,4-付加反応では、メトキシ置換ベンゼンを求核剤とした場合に目的物であるメトキシフェニルプロペナールを与えることがわかった。多置換のメトキシベンゼンは Na-Y を活性化剤とした 1,4-付加反応が可能であるが、アニソールでは十分な活性が得られないため強酸性の H-Y による反応活性の向上が必要であった。

以上のように、「不安定な α,β -不飽和アルデヒド（アクロレインおよびプロピナール）へのベンゼン誘導体の 1,4-付加反応においてゼオライトが示す触媒機能の解明」と題した本研究では、不安定有機分子の反応利用を拓げる手段として、ゼオライトが有する形状選択性および吸着特性を活かした反応場の構築を考察した。これにより均一系触媒では実現が困難であった触媒活性や反応選択性を可能にすることがゼオライトには期待できる。また、ゼオライトの液相反応への展開や、アクロレインおよびプロピナールを用いたベンゼン誘導体との 1,4-付加反応の検討により、従来の合成方法および合成ルートと比較して合成時の廃棄物量低減につながり、グリーンケミストリーの理念に沿う。

謝辞

本論文は、東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 尾中研究室の下で行った研究活動をまとめたものであり、本研究を進めるにあたり、研究環境を設けていただき、また研究遂行のための心構えを教えてくださいました東京大学大学院 総合文化研究科 尾中 篤 教授に感謝いたします。

また、本研究を進めるにあたり、実験の方針設定や実験の手法、結果の解釈等で多くの助言をいただきました 東京大学大学院 総合文化研究科 増井 洋一 助教に感謝いたします。

さらに、研究室配属当初に、実験手順や器具の操作方法を教えてくださいました 成澤 朋之 氏や、同じ実験室で種々の協力をしていただきました 佐藤 景一 氏および、 岩本 智行 氏に感謝いたします。また、同じ研究室で共に研究に励みました院生の方々に感謝いたします。

最後に、大学院での 6 年間、生活面で支えてくれた 父 守孝 および 母 淳子 に感謝します。