

超臨界アルコールによる不飽和結合の変換に関する研究

2008 年 11 月

上田中 隆志

博士論文

超臨界アルコールによる不飽和結合の変換に関する研究

Study on the transformation of unsaturated bonds
with supercritical alcohols

龍谷大学

2008 年 11 月

上田中 隆志

目 次

第1章 序論

1.1 超臨界流体中における化学反応	1
1.1.1 超臨界流体の性質	1
1.1.2 超臨界二酸化炭素中における化学反応	2
1.1.3 超臨界水中における化学反応	4
1.2 超臨界アルコール	6
1.2.1 超臨界アルコールの性質	6
1.2.2 超臨界アルコールの特徴	6
1.2.3 還元反応	7
1.2.4 芳香環のアルキル化	7
1.2.5 アミンの <i>N</i> -アルキル化	8
1.2.6 アセタールの生成	9
1.2.7 高分子化合物の分解	9
1.3 本研究の目的	10
1.4 参考文献	11

第2章 超臨界アルコール中における $C=O$ 結合の反応

2.1 はじめに	15
2.1.1 カルボニル基の還元反応	15
2.1.2 不飽和ケトン・アルデヒドの還元	18
2.1.3 本研究の目的	22
2.2 実験方法	23
2.2.1 試薬・反応容器	23
2.2.2 反応	23
2.2.3 分析	23
2.2.4 臨界定数	24
2.3 結果と考察	25
2.3.1 反応機構	25
2.3.2 さまざまな超臨界アルコールによる acetophenone の還元	44
2.3.3 超臨界アセトンによるアルコールの酸化反応	51
2.4 結論	55
2.5 参考文献	56

第3章 超臨界アルコール中における C=C 結合の反応	
3.1 はじめに	61
3.2 実験方法	66
3.2.1 試薬・反応容器	66
3.2.2 反応	66
3.2.3 分析	66
3.2.4 臨界定数	67
3.3 結果と考察	68
3.3.1 アルケンと超臨界または高温アルコール間における C-C 結合形成反応	68
3.3.2 フッ素化アルコールの合成	72
3.3.3 超臨界 acetone および超臨界 acetonitrile と C=C 結合との反応	73
3.4 まとめ	76
3.5 参考文献および注釈	77
 第4章 超臨界アルコール中における C≡N 結合の反応	
4.1 はじめに	79
4.2 実験方法	80
4.2.1 試薬および装置	80
4.2.2 反応	80
4.2.3 分析	80
4.3 結果と考察	81
4.3.1 超臨界アルコールと benzonitrile の反応	81
4.3.2 エステル生成反応の機構	84
4.3.3 Benzyl alcohol 生成反応の機構	87
4.4 まとめ	92
4.5 参考文献	93
 第5章 総括	 95
 論文リスト	 99
 謝辞	 101

第 1 章 序論

1.1 超臨界流体中における化学反応

1.1.1 超臨界流体の性質

物質には気体・液体・固体の三態があり、さらに臨界温度(T_c)および臨界圧力(P_c)の両者を超えた領域に存在する物質は圧力をかけても凝縮しない流体相となる。この状態にある物質を超臨界流体[1-7]という。横軸に温度 - 縦軸に圧力を取った一般的な相図を Figure 1.1 に示す。また、いくつかの化合物の臨界温度、臨界圧力および臨界密度を示す [8]。

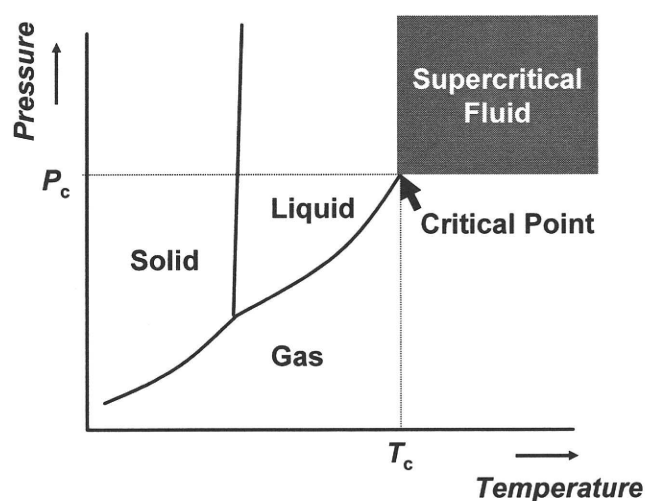


Figure 1.1 Phase diagram of pure compound.

Table 1.1 Critical constants of some compounds.

	T_c/K	p_c/MPa	$\rho_c/\text{g cm}^{-3}$
methanol	513	8.1	0.272
ethanol	514	6.3	0.276
2-propanol	508	4.8	0.273
water	647	22.1	0.315
carbon dioxide	304	7.3	0.466
acetone	508	4.7	0.278
acetonitrile	548	4.8	0.273

超臨界流体の特性は、気体や液体の特性とは大きく異なっており、たとえば、圧力または温度を変化させるだけで、気体に近い状態から液体に近い状態に連続的に変化させることができる。すなわち、温度・圧力の変化により、気体に近い高い拡散性を持った状態から、液体に近い物質の溶解性をもった状態へ連続的に変化する。このため、超臨界二酸化炭素によるコーヒー豆からの脱カフェインやホップエキスの抽出、卵黄からの脱コレステロールなどのプロセスに利用されている。

超臨界流体を化学反応の反応場とすれば、その特性から以下に示す利点が考えられる。

- 1) 高い溶解性：物質を高濃度に溶解でき、さらに水素などのガスを任意の割合で溶解できるため、気体濃度に依存する反応の速度の向上が期待できる。
- 2) 高い拡散性：拡散律速の制約を受ける反応の速度改善ができる。
- 3) 連続的に変化する物性：媒体 - 溶質間あるいは溶質 - 溶質間に働く分子間力に基づく媒体のかご効果、あるいは局所クラスター化などの影響で、反応性や選択性の制御ができる。

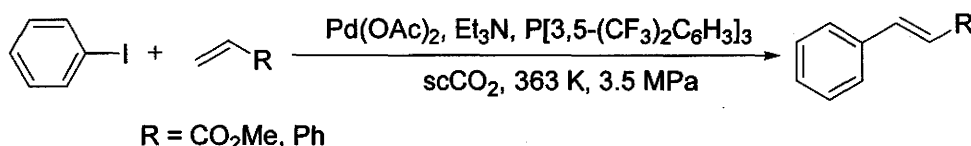
近年、超臨界流体を用いる有機化学反応が盛んに行なわれている。その主な媒体は、不燃性かつ無毒である二酸化炭素および水である。次節以降に超臨界二酸化炭素および超臨界水を利用した有機化学反応の例を紹介する。

1.1.2 超臨界二酸化炭素中における化学反応

二酸化炭素の臨界点は 304 K (31℃)、7.3 MPa であり、室温に近い比較的温和な条件で超臨界状態になる。また、二酸化炭素は無毒かつ不燃性であり、さらに超臨界状態で多くの有機化合物を溶解するため、有機反応の反応媒体として注目されている。この超臨界二酸化炭素を反応媒体および反応試剤として有機合成反応に用いた例を紹介する。

(a) 触媒反応

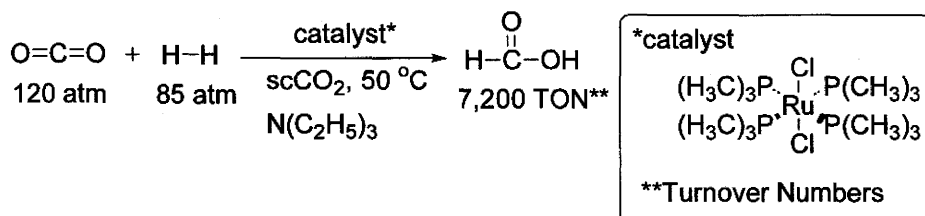
金属触媒反応の多くは有機溶媒中で行なわれる。均一系触媒を用いる反応の場合、溶媒は触媒分子と反応物質を溶解し、反応系の均一性を保つとともに、触媒分子と反応物質との接触を助けている。しかし、有機溶媒は環境負荷が大きいいため、脱有機溶媒の観点から超臨界二酸化炭素が、代替溶媒として用いられている。



Scheme 1.1 Heck coupling reaction in supercritical CO₂.

超臨界二酸化炭素中におけるパラジウム錯体触媒による Heck - 溝呂木反応が報告されている(Scheme 1.1) [9]。配位子として超臨界二酸化炭素に溶解しやすいフッ素化物を用いることで、反応の効率が向上している。

Jessop らは、超臨界二酸化炭素中での二酸化炭素の水素化反応を報告している (Scheme 1.2) [10]。水素ガスが超臨界二酸化炭素に高濃度に溶解するため、きわめて高効率でギ酸が生成する。反応系内に methanol を添加することで、一気にギ酸エステルを生成することも可能である[11]。この反応では、超臨界二酸化炭素を触媒および水素を溶解する媒体として用いるとともに、反応試剤としても使用されている。



Scheme 1.2 Hydrogenation of carbon dioxide by ruthenium complex at supercritical state.

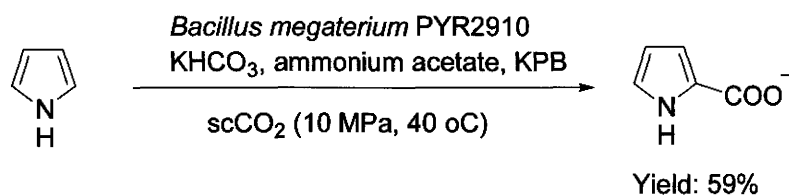
このほかにも、超臨界二酸化炭素中における触媒を用いる反応として、dimethyl carbonate の合成[12,13]、水素化[14-19]、ヒドロホルミル化[20-23]、酸化反応[24]など、多数の報告がある。

(b) 酵素反応

酵素は生体由来であるため、環境にやさしい触媒として注目されている。環境にやさしい溶媒として注目されている超臨界二酸化炭素を媒体として酵素反応を行なうことで、さらにグリーンサステイナブルケミストリーを志向するプロセスとして、さまざまな酵素による反応が行なわれている。

脱炭酸酵素を用いたピロールのカルボキシル化において Matsuda らは、1 気圧で反応を行なう場合に比べて、超臨界二酸化炭素中で反応を行なうことで 12 倍の収率で

pyrrole-2-carboxylic acid が生成することを報告した[25,26]。



Scheme 1.3 Fixation of CO₂ on the pyrrole to afford pyrrole-2-carboxylic acid.

このほかに、超臨界二酸化炭素中で酵素を用いる反応として、エナンチオ選択還元[27]、エナンチオ選択アシル化[28-31]など多くの報告がある。

1.1.3 超臨界水中における化学反応

水の臨界定数は二酸化炭素に比べて高く、臨界温度 647 K (374°C)、臨界圧力 22.1 MPa である。このため、二酸化炭素のように有機溶媒の代替として用いることはできないが、超臨界水は特異な性質を有しているため、有機合成プロセスに新たな概念を提供することが考えられる。たとえば、常温常圧における水は有機化合物をほとんど溶解しないが、超臨界水には多くの有機化合物が溶解する。さらに、常温では水素結合のネットワークで水分子同士が強固に結合しているが、超臨界状態の水はそれら水素結合のほとんどが開裂し、特異な構造であることが分光学的研究によって明らかにされている[32-34]。

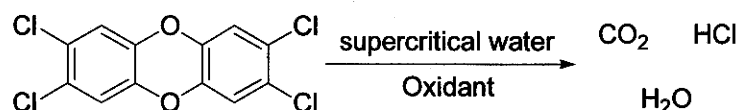
このため、超臨界水中において有機化学反応が有意義に進行する可能性がある。反応後に常温常圧に戻すと、液体の水となるため、グリーンサステイナブルケミストリーの観点から、究極の溶媒となりうる可能性がある。

ここ 10 年ほどの間に、多数の超臨界水の特異な性質を利用した有機化学反応が報告されており、実用化に近いプロセスもいくつか見受けられる。それらのいくつかを紹介する。

(a) 有害化合物の分解

PCB やダイオキシンのような塩素化芳香族化合物は、高い毒性を有しており、しかも安定な化合物であるため、自然界で分解するのが困難であり、体内に蓄積されてしまう。このような安定な化合物でも超臨界水を利用して、二酸化炭素、水および塩化水素に分解することができる[35,36]。超臨界水はこれらの有害化合物を高濃度に溶解するため、効率よく分解が進行する。また、このとき、空気、酸素または過酸化水素などの酸化剤

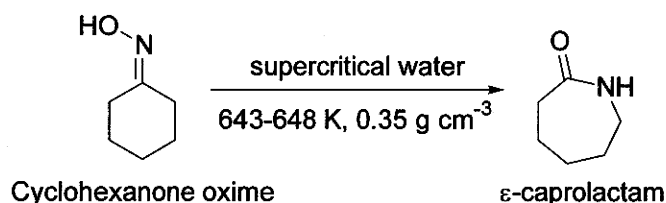
を添加することで完全に近い分解に成功している。このプロセスは超臨界水酸化と呼ばれ、廃棄物の新たな処理方法として、研究および実用化が進められている。



Scheme 1.4 Decomposition of dioxin using supercritical water oxidation.

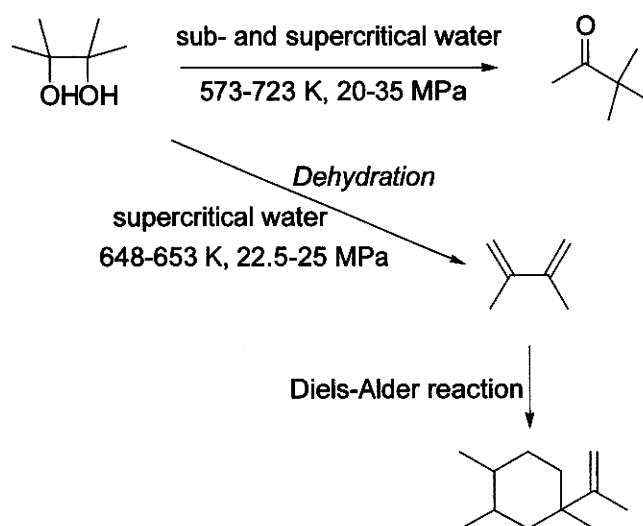
(b) 触媒を添加しない酸触媒反応

超臨界水は高い酸性度を有しているため、酸触媒反応が進行する可能性が考えられる。Beckmann 転位が酸を添加することなしに超臨界または亜臨界水中で進行することが報告されている[37]。水の臨界点付近で cyclohexanone oxime の Beckmann 転位により Nylon 6 の原料である ϵ -caprolactam を得ることができた。工業的にこの反応は、濃硫酸中で行なわれており、副生成物として利用価値の低い硫酸アンモニウムが生成する。超臨界水を用いる方法では、マイクロ反応システムを用いることで、100%近い収率および選択性で ϵ -caprolactam の生成が達成されている[38]。



Scheme 1.5 Non-catalytic Beckmann rearrangement in supercritical water

同様の温度域で pinacol 転位が起こることも報告されている。Pinacol を 573-723 K の亜臨界から超臨界領域の水で処理すると、pinacolone が唯一の生成物として得られた。しかし、653 K で 22.5-25 MPa の限られた条件では、pinacol に代わり 1,2,4-trimethyl-4-isopropencyclohexane が主生成物として得られた[39,40]。



Scheme 1.6 Noncatalytic reaction of pinacol in sub- and supercritical water.

1.2 超臨界アルコール

1.2.1 超臨界アルコールの性質

前節では超臨界二酸化炭素が反応溶媒および反応試剤となることを述べた。しかし、二酸化炭素自身が反応試剤として働くには触媒が必要である。一方、超臨界水は反応性が高く、それ自身が水和反応・加水分解の反応試剤となる。しかし、超臨界水の場合、超臨界水自身の高い酸性度を利用した酸触媒としての利用および、有害有機化合物の分解反応の媒体としての利用がほとんどで、水和反応および加水分解以外に反応試剤としての利用例がみあたらない[41]。

超臨界アルコールは超臨界水に比べて酸性度が低く容器への腐食性が低いうえ、臨界温度・臨界圧力ともに水に比べて低く、反応容器の作成が容易である。さらに、超臨界アルコールは無触媒で反応試剤として働くことが報告されており、高い反応性を有している。その高い反応性は超臨界アルコールの特徴、特に構造に起因すると考えられる。次に超臨界アルコールの特徴を述べる。

1.2.2 超臨界アルコールの特徴

室温でアルコール分子は水素結合により隣のアアルコール分子とネットワークを形成している。一方、超臨界アルコールにおいては、それら水素結合のほとんどは消失し、ダイマーまたはモノマーとして存在することが、赤外分光法[42-44]や核磁気共鳴法[45,46]を用いる研究により解明された (Figure 1.2)。

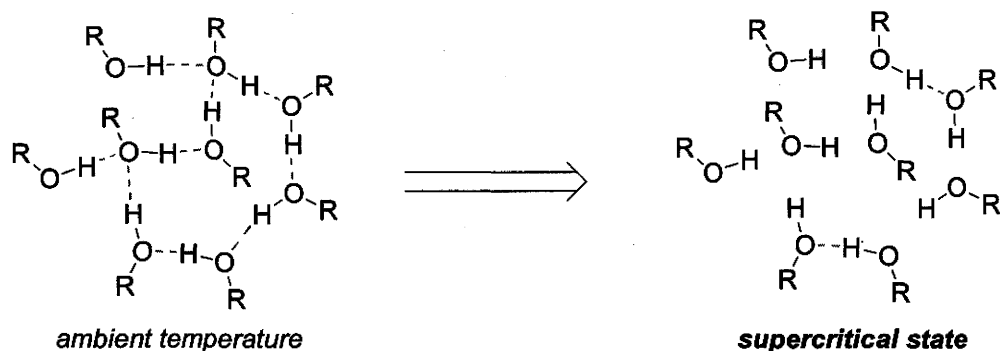
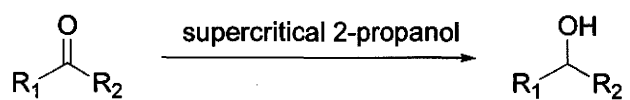


Figure 1.2 Structure of supercritical methanol.

超臨界状態のアルコール分子はモノマーまたはダイマー状態で存在するため、反応性が高いことが期待できる。

1.2.3 還元反応

1983 年、Gubin らは超臨界アルコール中で benzaldehyde が還元されて、benzyl alcohol に変換されることを報告した[47]。

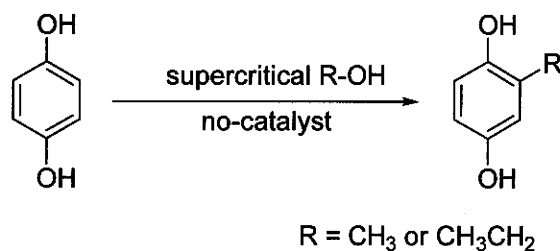


Scheme 1.7 Reduction of ketone using supercritical 2-propanol.

その後、いくつかのグループによって、超臨界アルコールおよび高温アルコール中で、ケトンおよびアルデヒドが還元されて、対応したアルコールが得られることが報告されている[48-51]。

1.2.4 芳香環のアルキル化

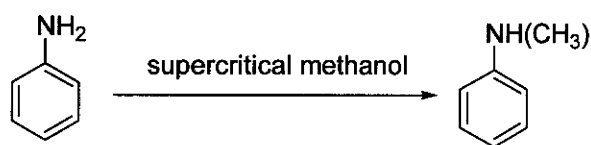
超臨界メタノールによるフェノールの無触媒 Friedel-Crafts アルキル化が報告されている。*para*-位に比べて *ortho*-位が優先的にアルキル化された[52]。これは、phenol 性の OH 基により、OH 基付近の溶媒中プロトン濃度が高くなり、*ortho*-位の Friedel-Crafts アルキル化が促進されるためと考えられる。Horikawa らは超臨界メタノールによる hydroquinone の無触媒アルキル化を報告している[53]。彼らはさらに超臨界エタノールも同様にアルキル化剤となることを報告している。



Scheme 1.8 Alkylation of hydroquinone using supercritical methanol and ethanol.

近年、ゼオライト触媒を用いることで、位置選択性をさらに向上させた例も報告されている[54]。

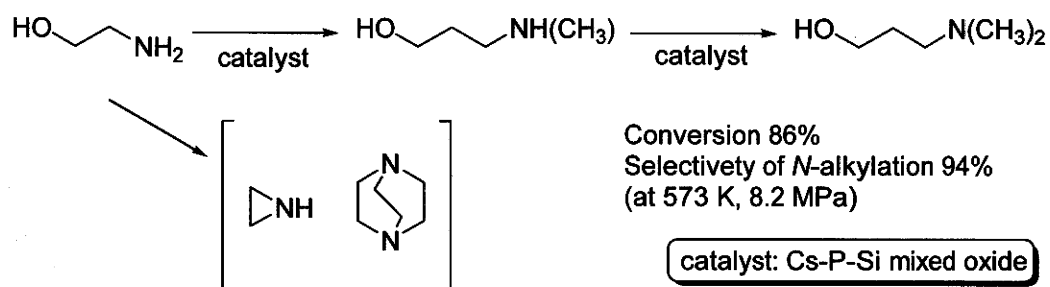
1.2.5 アミンの *N*-アルキル化



Scheme 1.9 Methylation of aniline using supercritical methanol.

超臨界メタノール中で aniline のアミノ基がメチル化されることが報告されている[53]。この場合、ジメチル体の生成も考えられるが、モノメチル体が選択的に生成する。Takebayashi らは、超臨界メタノールによる aniline のアミノ基のメチル化において、塩基を添加することでモノメチル体生成の選択率が向上したことを報告している[55]。

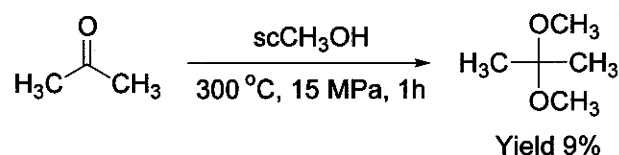
超臨界メタノールにより脂肪族アミノアルコールの *N*-メチル化を行なう場合、OH 基のメチル化および環化反応が同時に起こる。Oku らは固体酸塩基触媒を用いることで、選択的に *N*-メチル化および *N,N*-ジメチル化を行なうことに成功した[56,57]。



Scheme 1.10 Selective *N*-methylation of aminoethanol using supercritical methanol over Cs-P-Si mixed oxide catalyst.

1.2.6 アセタールの生成

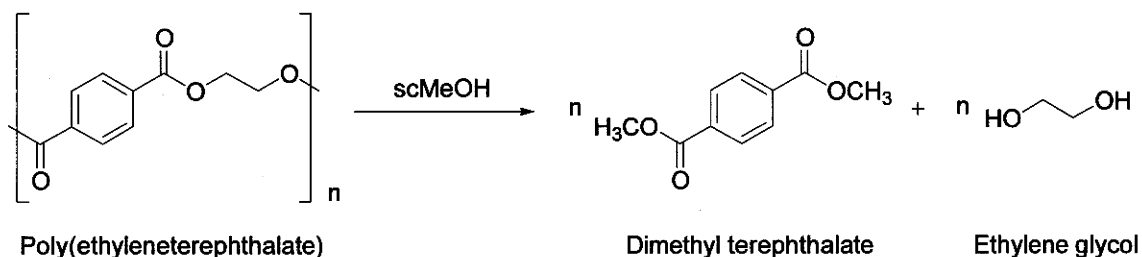
超臨界 methanol 中で acetone が 2,2-dimethoxypropane へ変換されることが報告されている (Scheme 1.11) [53]。また、benzaldehyde の場合にはアセタールとともに、ヘミアセタールも生成することが報告されている[58]。



Scheme 1.11 Acetalification of acetone with supercritical methanol.

1.2.7 高分子化合物の分解

Poly(ethylene terephthalate)は、容器・繊維材料として、多量に利用されており、その再利用が必須となっている。モノマーまで分解しケミカルリサイクルを行なう際に、超臨界 methanol が利用できることが報告されている[59-61]。

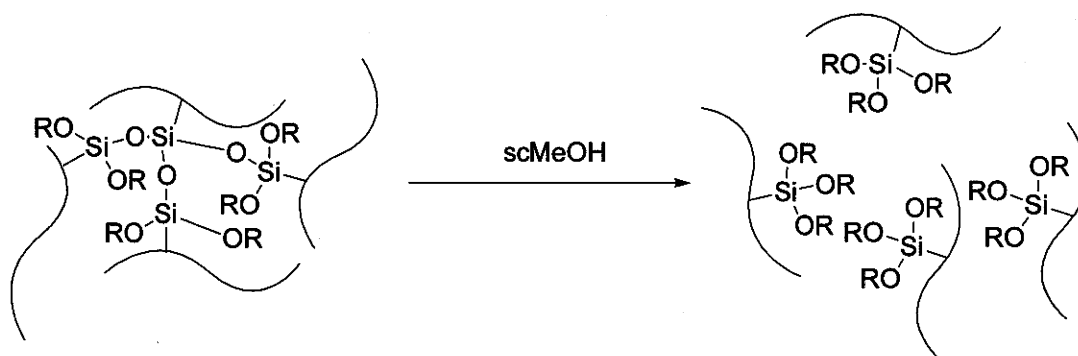


Scheme 1.12 Depolymerization of poly(ethyleneterephthalate) in supercritical methanol without catalyst.

エンジニアリングプラスチックであるフェノール樹脂の分解にも超臨界アルコールが利用できる。フェノール樹脂は超臨界メタノール中で低分子量化合物に分解される[62]。

シラン架橋ポリエチレンは、電線の被覆など大量に用いられており、そのリサイクル技術の確立が重要である。しかし、架橋のために、溶融せず再加工ができない。そこで、再加工するために脱架橋が必要であるが、超臨界アルコールが有用であることが報告されている[63]。この反応では、実際にリサイクルを視野に入れた検討も行なわれており、押し出し成形機を改造することで、連続的に脱架橋と再生樹脂の成形に成功して

いる。



Scheme 1.13 Recycling of silane cross-linked polyethylene by supercritical methanol.

1.3 本研究の目的

超臨界流体はその特異な性質のため、高い反応性を持っている。特に超臨界アルコールは、無触媒条件でさまざまな反応試剤となることが報告されており、その応用が期待される。本研究では、超臨界アルコールを反応溶媒としてだけでなく、反応試剤としての利用の可能性を発展させることを目的として行なった。超臨界アルコールと有機化合物内の不飽和結合との反応を検討することで、新規反応の探索を行なった。また、既報または新規反応の効率化をはかるうえで不可欠な機構の解明についても検討を行った。

ケトン・アルデヒドの $C=O$ 結合が還元されることは既に報告されている。しかし、反応機構を実験的に解明した報告は見当たらない。そこで第2章では、古くから有機反応の解明に用いられてきた反応速度論による手法を用い、この反応の機構の解明を行なった。

第3章では $C=C$ 結合と超臨界アルコールとの反応について検討を行なった。Nakagawaらにより、アルコール分子が、芳香環と共役する $C=C$ 結合に対し、 α -炭素から付加することが報告されている。本研究ではこの反応の適用範囲の拡張を図るため、脂肪族アルケンとの反応の可能性を検討した。また、アルコール以外の有機溶媒を亜臨界または超臨界状態で用いた場合にも $C=C$ 結合への付加反応が進行したので報告する。

第4章では、 $C\equiv N$ 結合と、超臨界アルコールとの反応について検討を行なった。超臨界アルコールの種類により、生成物の種類が異なった。機構を提案することで、その原因の解明を試みた。

1.4 参考文献

1. Jessop, P. G.; Leitner, W. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.
2. van Eldik, R.; Klärner, F.-G. *High-Pressure Chemistry: Synthetic, Mechanistic, and Supercritical Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
3. Arai, Y.; Sako, T.; Takebayashi, Y. *Supercritical Fluids, Molecular Interactions, Physical Properties, and New Applications*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2002.
4. Noyori, R. *ed. Chem. Rev.* **1999**, *99*, 353-634.
5. Eckert, C. A.; Knutson, B. L.; Debenedetti P. G. *Nature* **1996**, *383*, 313-318.
6. Subramaniam, B.; McHugh, M. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1986**, *25*, 1-12.
7. Tiltscher, H.; Hofmann, H. *Chem. Eng. Sci.* **1987**, *42*, 959-977.
8. O. Hernández-Garduza, F. García-Sánchez, D. Ácam-Martínez, R. Vázquez-Román *Fluid Phase Equilib.* **2002**, *198*, 195-228.
9. Morita, D. K.; Pesiri, D. R.; David, S. A.; Glaze, W. H.; Tumas, W. *Chem. Commun.* **1998**, 1397-1398.
10. Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori R. *Nature* **1994**, *368*, 231-232; Jessop, P. G.; Hsiao, Y.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 344-355.
11. Jessop, P. G.; Hsiao, Y.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 707-708.
12. Sakakura, T.; Saito, Y.; Okano, M.; Choi, J.-C.; Sako, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7095-7096.
13. Choi, J.-C.; Sakakura, T.; Sako, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3793-3794.
14. Brown, R. A.; Pollet, P.; McKoon, E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1254-1255.
15. Pillai, U. R.; Sahle-Demessie *Chem. Commun.* **2002**, 422-423.
16. Bhalchandra, M. B.; Ikushima, Y.; Shirai, M.; Arai, M. *Catal. Lett.* **1999**, *62*, 175-177.
17. Ohde, M.; Ohde, H.; Wai, C. M. *Chem. Commun.* **2002**, 2388-2389.
18. Teunissen, H. T.; Elsevier, C. J. *Chem. Commun.* **1998**, 1367-1368.
19. Bhalchandra, M. B.; Ikushima, Y.; Shirai, M.; Arai, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1277-1278.
20. Koch, D.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13398-13404.
21. Ke, J.; Han, B.; George, M. H.; Yan, H.; Poliakov, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3661-3670.

22. Fujita, S.; Fujisawa, S.; Bhanage, B. M.; Ikushima, Y.; Arai, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2881-2887.
23. Shibahara, F.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8555-8560.
24. Jenzer, G.; Sueur, D.; Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Commun.* **2000**, 2247-2248.
25. Matsuda, T.; Ohashi, Y.; Harada, T.; Yanagihara, R.; Nagasawa, T.; Nakamura K. *Chem. Commun.* **2001**, 2194-2195.
26. Matsuda, T.; Marukado, R.; Koguchi, S.; Nagasawa, T.; Mukouyama, M.; Harada, T.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6019-6020.
27. Matsuda, T.; Harada, T.; Nakamura, K. *Chem Commun.* **2000**, 1367-1368.
28. Matsuda, T.; Kanamaru, R.; Watanabe, K.; Kamitanaka, T.; Harada, T.; Nakamura, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2659-2681.
29. Matsuda, T.; Tsuji, K.; Kamitanaka, T.; Harada, T.; Nakamura, K.; Ikariya, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1102-1103.
30. Reetz, M. T.; Wiesenhofer, W.; Francio, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2002**, 992-993.
31. Mase, N.; Sako, T.; Horikawa, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5175-5178.
32. Chialvo, A. A.; Cummings, P. T. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 4466-4469.
33. Hoffmann, M. M.; Conradi, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3811-3817.
34. Walrafen, G. E.; Yang, W.-H.; Chu, Y. C. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 1332-1338.
35. Sako, T.; Sugeta, T.; Otake, K.; Sato, M.; Tsugumi, M.; Hiaki, T.; Hongo, M. *J. Chem. Eng. Jpn.* **1997**, *30*, 744-747.
36. Bermejo, M. D.; Cocero, M. J. *AIChE J.* **2006**, *52*, 3933-3951.
37. O. Sato, Y. Ikushima, T. Yokoyama *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9100-9102.
38. Y. Ikushima, K. Hatakeda, M. Sato, O. Sato, M. Arai *Chem. Commun.* **2002**, 2208-2209.
39. Y. Ikushima, K. Hatakeda, O. Sato, T. Yokoyama, M. Arai *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2910-2914.
40. Y. Ikushima, K. Hatakeda, O. Sato, T. Yokoyama, M. Arai *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1908-1918.
41. Broll, D.; Kaul, C.; Kramer, A.; Krammer, P.; Richter, T.; Jung, M.; Vogel, H.; Zehner, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2998-3014.
42. Bulgarevich, D. S.; Otake, K.; Sako, T.; Sugeta, T.; Takebayashi, Y.; Kamizawa, C.; Shintani, D.; Negishi, A.; Tsurumi, C. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 1995-2003.
43. Sokolova, M.; Barlow, S. J.; Bondarenko, G. V.; Gorbaty, Y. E.; Poliakoff, M. *J. Phys. Chem.*

- A* **2006**, *110*, 3882-3885.
44. Barlow, S. J.; Bondarenko, G. V.; Gorbaty, Y. E.; Yamaguchi, T.; Poliakoff, M. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 10452-10460.
 45. Bai, S.; Yonker, C. R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 8641-8647.
 46. Hoffmann, M. M.; Conradi, M. S. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 263-271.
 47. Gubin, S. P.; Menshov, V. I.; Kirilets, V. M.; Plopskii, E. Y. *Izv. Akad. Nauk., SSSR Ser Khim.* **1983**, 2835-2836 (in Russian).
 48. Malwitz, D.; Metzger, J. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 762-762.
 49. Bagnell, L.; Strauss, C. R. *Chem. Commun.* **1999**, 287-288.
 50. Lermontov, S. A.; Shkavrov, S. V.; Kuryleva, N. V. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 223-225.
 51. Hatano, B.; Kubo D.; Tagaya, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1304.
 52. Tajima, K.; Wada, H.; Makino, K. *Jasco Report* **2000**, *4*, 63-67 (in Japanese).
 53. Horikawa, Y.; Uchino, Y.; Sako T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 232-233.
 54. Oku, T.; Arita, Y.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *247*, 1553-1557.
 55. Takebayashi, Y.; Morita, Y.; Sakai, H.; Abe, M.; Yoda, S.; Furuya, T.; Sugeta, T.; Otake, K. *Chem. Commun.* **2005**, 3965-3967.
 56. Oku, T.; Ikariya T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3476-3479.
 57. Oku, T.; Arita, Y.; Tsuneki, H.; Ikariya T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7368-7377.
 58. Yokoyama, C.; Yasuda, T.; Nishi, K.; Takahashi S. *Sekiyu Gakkaishi*, **1996**, *39*, 395-402.
 59. Sako, T.; Sugeta, T.; Otake, K.; Nakazawa, N.; Sato, M.; Namiki, K.; Tsugumi, M. *J. Chem. Eng. Jpn.* **1997**, *30*, 342-346.
 60. Goto, M.; Koyamoto, H.; Kodama, A.; Hirose, T.; Nagaoaka, S.; McCoy, B. J. *AIChE J.* **2002**, *48*, 136-144.
 61. de Castro, R. E. N.; Vidotti, G. J.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *101*, 2009-2016.
 62. Ozaki, J.; Djaja, S. K. I.; Oya, A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 245-249.
 63. 後藤, 山崎, 菅田, 岡島, 岩本, 柿崎, 大竹, 佐古, 化学工学論文集, **2005**, *31*, 411-416.

第2章 超臨界アルコール中における C=O 結合の反応

2.1 はじめに

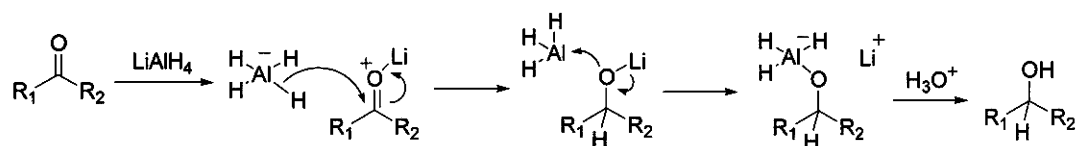
2.1.1 カルボニル基の還元反応

カルボニル基の還元反応によるアルコールの変換は重要な化学反応の一つであり、さまざまな手法が古くから検討されている[1]。主にヒドリド試薬からの水素移動反応および触媒による方法に分別できる。また、超臨界アルコールによる無触媒還元についても報告されている。それらの特徴ならびに実施例を紹介する。

(a) ヒドリド試薬による還元[2]

一般に用いられるヒドリド試薬としては LiAlH_4 、 NaBH_4 などが代表的である。 LiAlH_4 による還元反応の機構は次のとおりである (Scheme 2.1)。はじめに Li イオンがカルボニル酸素に配位し、カルボニル炭素を求核攻撃に対して活性化する。次に、 AlH_4 イオンの水素原子がヒドリドとしてカルボニル炭素を攻撃し、塩を形成する。最後に酸により加水分解されて、アルコールが生成する。

この機構からも明らかなように、これらヒドリド試薬によるカルボニル基の還元では、反応後に中和処理が必要であるため、副生成物として塩が生成する。



Scheme 2.1 Mechanism for the reduction of ketone using LiAlH_4 .

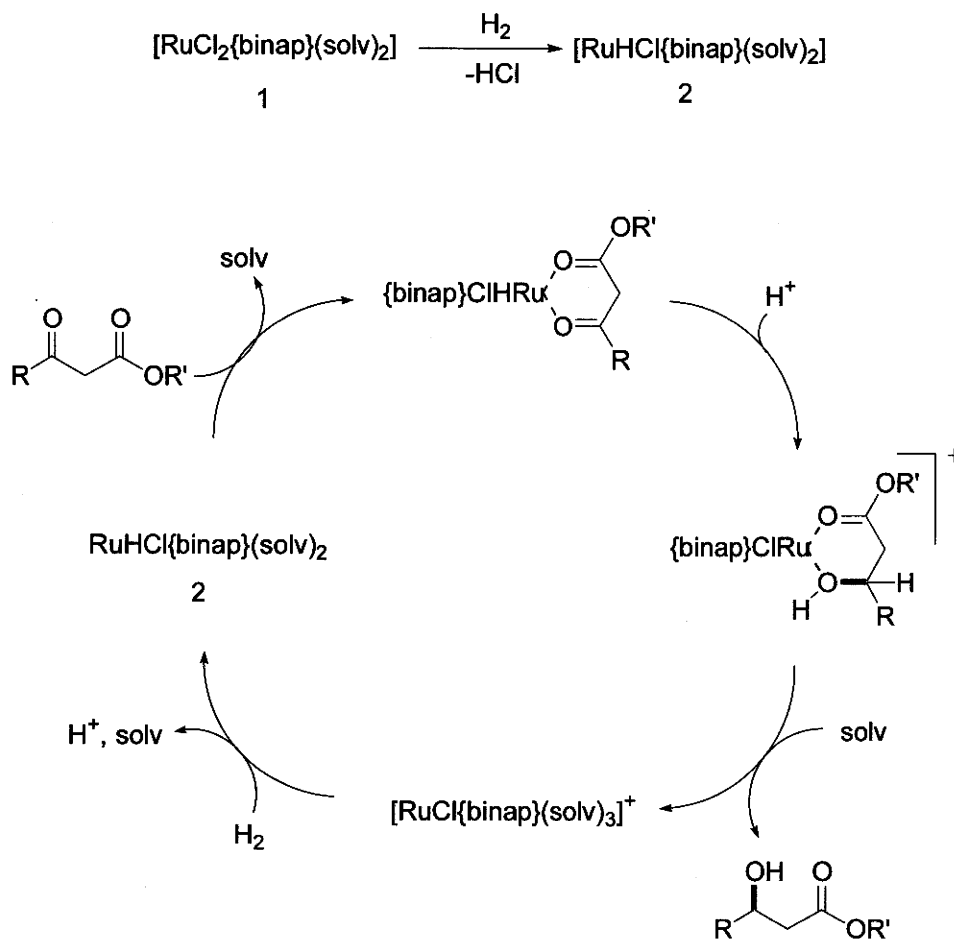
(b) 触媒による還元

触媒は、均一系触媒および不均一系触媒に分別することができる。 $\text{C}=\text{O}$ の還元には用いられる触媒として貴金属またはその錯体が用いられることが多く、次の例がある。

・ 均一系触媒[3,4]

カルボニル基の還元反応では、主に貴金属の錯体が用いられる。Scheme 2.2 に、 β -ケトエステルに含まれるカルボニル基の Ru 錯体触媒による還元反応の機構を示す[4]。はじめに Ru(II) に配位しているハロゲンが水素と交換する (配位子交換)。次に、基質である β -ケトエステルの 2 つのカルボニル基が錯体の中心金属に配位し、 Ru(II) 上の水素が基

質のカルボニル炭素に移動する（移動挿入）。同時に溶媒中のプロトンが供給され、OH基が形成される。最後に、溶媒と生成したβ-ヒドロキシエステルが交換することで生成物の脱離が起こる。その後、水素によりHが供給されることで触媒が再生される。



Scheme 2.2 Mechanism for the reduction of ketones by the homogeneous ruthenium catalyst.

活性点である中心金属に直接配位子が結合しているため、光学活性な配位子を配位させることによって、ケトンのエナンチオ選択的還元を行なうことも可能である。しかし、多くの錯体触媒は中心金属が貴金属であるため高価である、空気中の水分を嫌う、光学活性配位子の調製が煩雑である等のため、工業規模においては利用が制限される。

・不均一系触媒[5]

活性炭などの表面積の大きな担体に貴金属を担持させた触媒が用いられる事が多い。この反応の機構としては Langmuir-Hinshelwood 機構が提案されており、基質のカルボニ

ル基が金属表面に接近、配位し、金属表面の解離水素が、カルボニル基に付加することで、還元が行なわれる。多くの不均一系還元触媒は、固体であるため、反応後の回収、再利用が容易である。

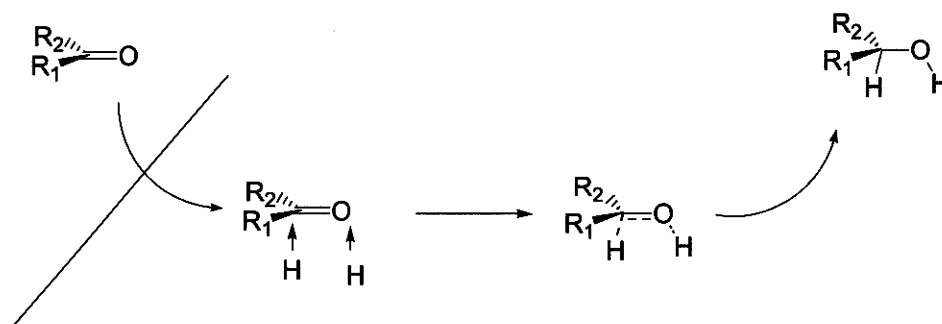
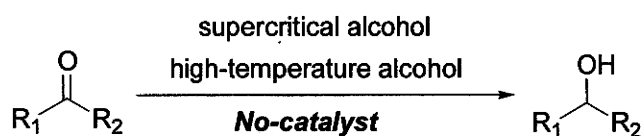


Figure 2.1 Mechanism for the reduction of ketone over the metal surface.

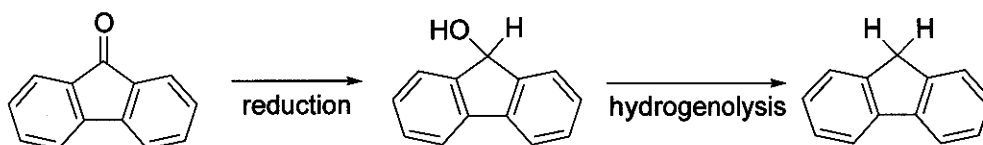
(c) 超臨界または高温アルコールによる還元

ヒドリド試薬または触媒によるカルボニル基の還元では、基質や溶媒以外に触媒または還元試薬を必要とする。一方、これまでに、いくつかのグループにより超臨界または高温条件にあるアルコールが、ケトンおよびアルデヒドの還元剤として働くことが報告されている[6,7]。Gubin らは超臨界 2-propanol 中において、ケトンならびにアルデヒドがアルコールへ変換されることを報告した[8]。また、後にいくつかのグループによって超臨界および高温高压条件のアルコールによる、ケトンおよびアルデヒドの還元反応が報告されている[9-11]。



Scheme 2.3 Reduction of carbonyl group using supercritical or high-temperature alcohol.

これらの報告において、ケトンおよびアルデヒドのアルコールへの還元反応は、573 K (300℃) までの反応温度で検討されている。さらに、高温のアルコールを用いると、benzophenone などのジアリールケトンがアルコールへの還元の後に、生成した CH-OH の水素化分解が進行し、diphenylmethane 誘導体に変換されることが報告されている (Scheme 2.4) [12,13]。

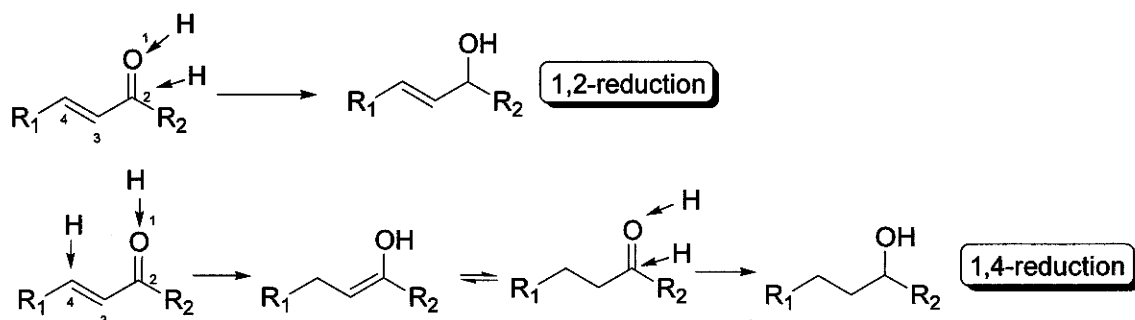


Scheme 2.4 Reduction of diarylketone to the diarylmethane.

2.1.2 不飽和ケトン・アルデヒドの還元

不飽和ケトンまたはアルデヒドのカルボニル基を選択的に還元して、不飽和アルコールを得ることが試みられている[14]。

特に、 α,β -不飽和ケトンまたはアルデヒドを還元する場合には、選択性の向上が課題となる。 α,β -不飽和ケトンまたはアルデヒドの還元には、水素が付加する様式により、1,2-還元および1,4-還元に分けられる (Scheme 2.5)。



Scheme 2.5 1,2-reduction and 1,4-reduction of α,β -unsaturated ketone.

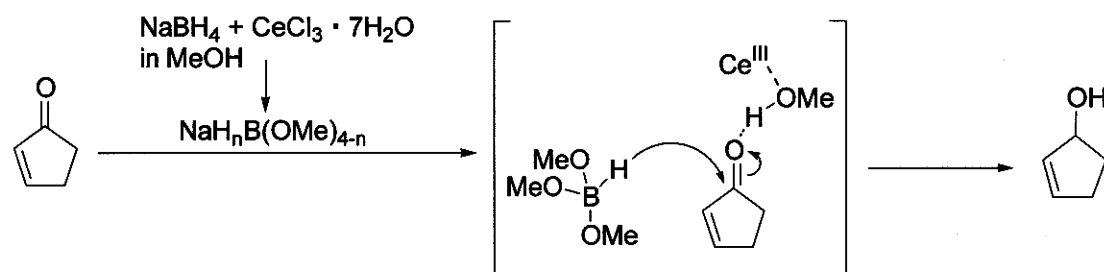
1,2-還元の場合、カルボニル酸素およびカルボニル炭素にそれぞれ H が付加するため、不飽和アルコールが生成物として得られる。一方、1,4-還元の場合には、カルボニル酸素 (1-位) および共役した C=C 炭素 (4-位) に水素が付加するため、飽和ケトンが生成する。そして、この飽和ケトンのカルボニル基が還元されて、飽和アルコールが生成する。

次に、さまざまな手法による α,β -不飽和ケトンの還元を紹介する。

(a) ヒドリド試薬を用いる方法

α,β -不飽和ケトンの C=O は通常、1,4-還元を受けて、飽和アルコールが生成するため、C=O のみを還元して、不飽和アルコールを得るのは困難である[15]。しかし、ランタニド塩を加えることにより、 α,β -不飽和ケトンの C=O を選択的に還元する手法が報告され

ている。Luche 還元[16]とよばれる方法で、ここで、 CeCl_3 は Lewis 酸として働き、 NaBH_4 のホウ素上の H と溶媒であるメタノール由来の MeO の配位子交換を促進させ、よりハードな $\text{NaH}_n\text{B}(\text{OMe})_{4-n}$ を生成する働きをする。



Scheme 2.6 Luche reduction of α,β -unsaturated ketones to the corresponding unsaturated alcohols.

しかし、還元剤およびルイス酸が高価であることや、反応後に生成する塩の処理の問題から、大規模生産には向かない。

(b)接触還元

均一系触媒を用いた場合には、比較的高い選択率で不飽和ケトンが対応する不飽和アルコールへ還元されることが報告されている[17]、しかし、反応後の触媒の分離が問題となる。

不均一系触媒を用いた場合に、不飽和結合が還元を受けるためには、触媒表面への不飽和結合の吸着が必要である。しかし、この場合 C=O だけでなく C=C も吸着され還元を受けるため、 C=O のみを選択的に還元することは困難である[18]。このため、一般に、不均一系触媒を用いた選択還元では選択率が低くなってしまう。

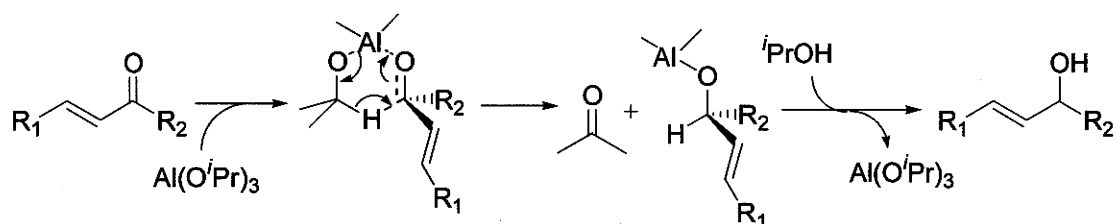
さらに、重金属や高価な貴金属を必要とするため、反応後、効率的な触媒の回収が問題になる。

(c) Meerwein-Ponndorf-Verley 還元[19-27]

アルコール中でアルミニウムアルコキシドを Lewis 酸触媒として用いると、ケトンまたはアルデヒドのカルボニル基が還元される。アルミニウムアルコキシドの Al^{3+} にカルボニル酸素が配位し、このとき、アルコキシドの α -水素がケトンのカルボニル炭素に移動する。溶媒のアルコールと生成したアルコキシドとの間で H^+ の交換が起こり、触媒が

再生される (Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 還元)。

MPV 還元では、C=C 結合は還元を受けないため、不飽和ケトンのカルボニル基が選択的に還元される。



Scheme 2.7 Mechanism for the Meerwein-Ponndorf-Verley reduction of unsaturated ketone.

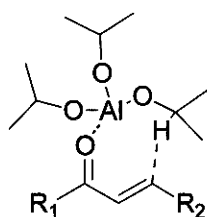
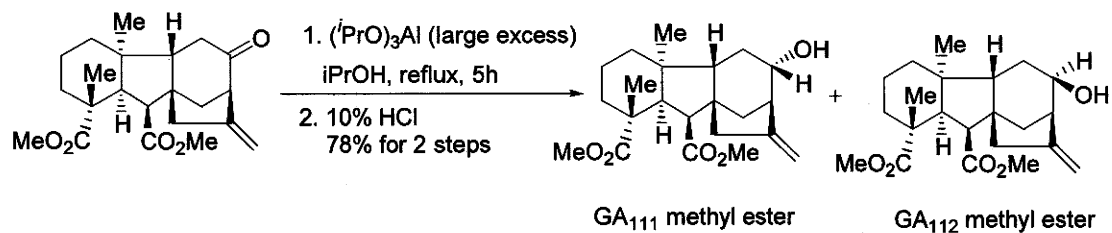


Figure 2.2 Plausible cyclic complex for the 1,4-reduction of α,β -unsaturated ketone using MPV-reduction.

MPV 還元にて 1,4 還元を進行させようとする、Figure 2.2 に示すように Al イソプロポキシドの Al^{3+} がカルボニル酸素に配位する形態をとることになる。この場合、イソプロポキシドの α -水素と 4-位のビニル炭素の距離が遠すぎる。仮に水素移動しうる距離まで α -水素と 4-位のビニル炭素を接近させたとしても、不安定なコンフォメーションとなるため、活性化エネルギーが大きくなり、不利である。したがって、MPV 還元において、 α,β -不飽和ケトンまたはアルデヒドにおいても 1,2-還元が優先される。

病原菌 (*Gibberella fujikuroi*) の代謝副産物より発見された植物ホルモンのジベレリンの誘導体の合成に MPV 還元が利用されている[28]。分子内に C=C や COOMe などの不飽和結合を有するが、ケトンのカルボニル基以外には反応しないため、高い選択率で目的とする化合物が得られる。



Scheme 2.8 Syntheses of GA_{111} and GA_{112} using the Meerwein-Ponndorf-Verley reduction.

(d) 超臨界アルコールによる還元

Daimon らは、不飽和アルデヒドを基質とした場合に、超臨界アルコールにより選択的に $\text{C}=\text{O}$ 結合の還元が進行し、生成物として不飽和アルコールが得られることを報告した[29]。たとえば、2-methylcinnamaldehyde は $\text{C}=\text{O}$ 結合が選択的に還元され、対応する不飽和アルコールである 2-methylcinnamyl alcohol が高い選択率で得られる (Figure 2.3 および Scheme 2.9)。

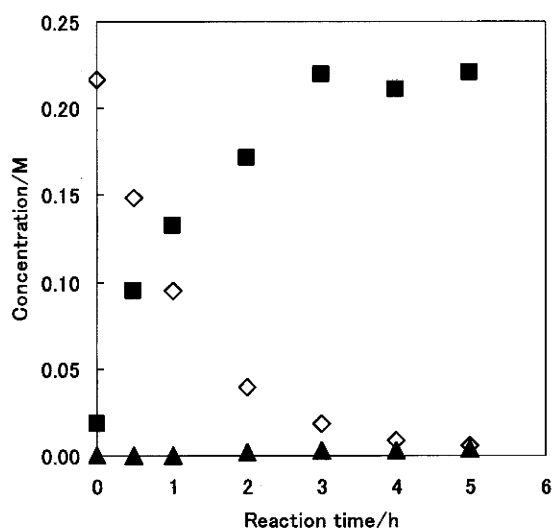
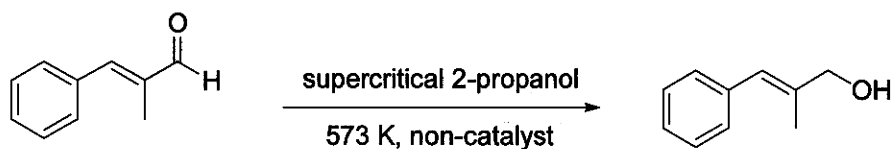


Figure 2.3 Time course of the selective reduction of 2-methylcinnamaldehyde using supercritical 2-propanol (◇ 2-methylcinnamaldehyde ■ 2-methylcinnamyl alcohol ▲ 2-methyl-3-phenyl-1-propanol).



Scheme 2.9 Selective reduction of 2-methylcinnamaldehyde to 2-methylcinnamyl alcohol.

このように、超臨界アルコールを用いると、選択的に C=O 結合が還元され、容易に不飽和アルコールが得られる。さらに、超臨界アルコールを用いる還元反応では、反応後の後処理が生成物と還元剤・溶媒として用いられたアルコールとの分離だけでよい。

2.1.3 本研究の目的

これまでに、ケトン・アルデヒドのカルボニル基の還元には、ヒドリド試薬による方法や触媒を用いる接触還元による用法が用いられてきた。新たな手法として、超臨界アルコールによる無触媒還元が報告されている。超臨界アルコールによる方法は、溶媒、反応物質以外の試薬および触媒を必要としないため、反応後の処理が容易である。さらに、ヒドリド試薬による方法で発生する塩や、触媒法による失活した触媒の再生・廃棄が不要なため、廃棄物を大きく減少させることができる。

また、 α, β -不飽和アルデヒド・ケトン還元する際、カルボニル基と C=C の共役のために、ヒドリド試薬を還元剤として用いた場合には 1,4-還元が起こり、飽和アルコールを与える。不飽和アルコールを優先的に得るためには、ランタニド塩などの添加が必要である。また、均一系触媒を用いた場合には、反応の選択性は高いが、生成物と触媒の分離が困難であるなどの問題がある。不均一系触媒を用いる場合には、反応過程で不飽和結合の触媒表面への吸着を含み、C=C と C=O との区別が難しい。また、多くの場合、生成物として優先的に飽和ケトン、アルデヒドを与える。

一方、超臨界アルコールを用いる反応では、C=O 結合への還元選択性が高いうえ、先述のとおり廃棄物を減らすことができる。しかし、反応機構については未だ実験的に検討された報告が見当たらない。本反応の適用範囲ならびに、実用化の可能性を探るにあたり、反応機構の解明は必須の課題である。本研究は、超臨界アルコールによるカルボニル基の還元反応について、その機構を解明することを目的として行なわれた。

2.2 実験方法

2.2.1 試薬・反応容器

アルコール、acetone および acetonitrile は、特に記述がない限りナカライテスク株式会社製のものをを用いた。Trifluoroethanol は東ソー・エフテック株式会社製、重水素化 2-propanol ($\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ は Aldrich 社製のものをを使用した。

耐圧反応容器は日東高圧株式会社製、材質 SUS316、パッキング Cu、容量 32 mL、設計圧力 35 MPa をを用いた。圧力計および安全機構として破裂板式安全弁を備えている。また、SUS316 製サーモウエルを備え、熱電対で容器内部温度の測定を可能としている。

(*S*)-3-methyl-2-butanol (99%e.e.) は参考文献 [30] に従い合成した。エナンチオマー過剰率 (e.e.) はガスクロマトグラフィー (Shimadzu GC-14B, CP-Chirasil-DEX CB) により決定した。2-butanol, 3-methyl-2-butanol および 3,3-dimethyl-2-butanol は OH 基をアセチル化した後、GC 分析した。

2.2.2 反応

ケトンの濃度が 0.25 mol dm^{-3} となるようアルコール溶液を調製した。この反応溶液 140 μL を片方が閉じたパイレックス管 (ca. 2.0 mm of i.d.) に入れた。管内の空気をアルゴンに置換し、減圧下で封管した (70 mm of length, 0.32 mL of volume)。パイレックス管をオートクレーブ (SUS316, Cu seal, Capacity 32 mL) に入れた。反応中、管内が高圧になりパイレックス管が破裂してしまう。これを防ぐため、同時に適量の methanol を耐圧容器に入れた。オートクレーブ内の空気をアルゴンに置換した。

耐圧容器をあらかじめ高温にした電気炉に投入し、耐圧容器内が所定の反応温度になるまで昇温した。反応温度に達した時点を反応開始時刻とした。一定時間後、耐圧容器を電気炉から取り出し、冷風で冷却し反応を停止した。オートクレーブ内のパイレックス管を取り出し、GC, ^1H -NMR および IR により生成物分析を行った。

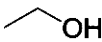
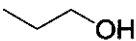
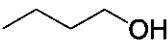
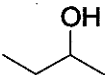
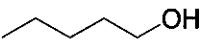
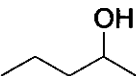
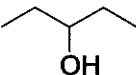
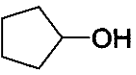
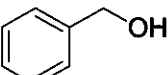
2.2.3 分析

反応後の溶液 25 μL および内部標準物質のアルコール溶液 25 μL を試験管に入れた。この溶液にアルコール 50 μL を加え、攪拌した後、混合液を GC 分析した。GC は島津製作所 GC-15A、キャピラリーカラム (CBP-20, 内径 0.32 mm, 膜厚 0.5 μm , 長さ 30 m) をを用いた。GC-MS 分析は島津製作所 GC-17AQP5050A または日本電子 JMS GC-MateII をを用いた。 ^1H -NMR 測定は Bruker DPX400 (400 MHz) により行なった。

2.2.4 臨界定数

Table 2.1 に、本研究で用いたアルコールの構造および臨界定数を示す。

Table 2.1 Critical constants of the alcohols^a.

	Alcohol	critical temperature(K)	critical pressure(MPa)
methanol	CH ₃ OH	513	8.08
ethanol		514	6.3
1-propanol		536	5.16
2-propanol		508	4.76
1-butanol		563	4.41
2-butanol		536	4.20
1-pentanol		588	3.89
2-pentanol		560	3.67
3-pentanol		559	- ^b
cyclopentanol		619	4.9
benzyl alcohol		715	4.3

^aCritical temperatures and pressures were quoted from references 31 or 32.

^bNo available value found

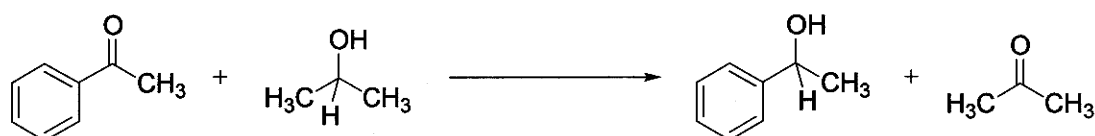
2.3 結果と考察

超臨界アルコールによるカルボニル基の還元反応機構について検討するために、基質として acetophenone または benzophenone を用い、各種超臨界または高温アルコールによる還元を試みた。

2.3.1 反応機構

(a) 速度定数

超臨界 2-propanol による acetophenone の還元反応は、2-propanol と acetophenone との間での水素移動反応である。その反応式を次式に示す。



Scheme 2.10 Hydrogen transfer reaction of acetophenone with 2-propanol.

この式からも分かるように、反応速度は 2-propanol の濃度と acetophenone の濃度に依存するため、二次反応式と考えられ、反応速度は式(1)のように表すことができる。

$$\text{Rate} = -d[A]/dt = k'[2\text{-propanol}][A] \quad (1)$$

k' : 二次反応速度定数

[2-propanol]: 2-propanol の濃度

[A]: acetophenone の濃度

今回、2-propanol は acetophenone に比べて、約 50 倍と大過剰に存在するため、2-propanol の濃度変化については無視することができる。したがって、本反応は acetophenone に関する擬一次反応であると考えることができ、式(1)は次のように書き直すことができる。

$$-d[A]/dt = k[A] \quad (1)'$$

$$\therefore \ln([A]_0/[A]) = kt \quad (1)''$$

k : 擬一次反応速度定数

[A]₀: acetophenone の初濃度

ここで、超臨界 2-propanol による acetophenone の還元反応の速度定数 k を求めるために、acetophenone の濃度の経時変化を検討した。

縦軸に $\ln([A]_0/[A])$ 、横軸に 反応時間 t を取ると Figure 2.4 になる。

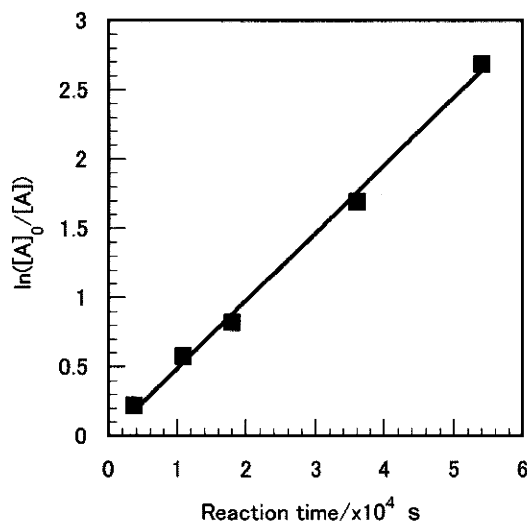


Figure 2.4 Pseudo-first-order plots for the reduction of acetophenone using supercritical 2-propanol.

Figure 2.4 に示すように、プロットが直線関係にあることから、本反応は acetophenone に関する擬一次反応とみなすことができる。直線の傾きから、擬一次反応速度定数 k は $4.9 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ と求められた。

本章において速度論的重水素同位体効果ならびに置換基効果を検討する際に速度定数を求める場合には、同様の方法で求めることとした。

(b) 速度論的重水素同位体効果および重水素標識を用いた反応

2-propanol 分子には α -水素、ヒドロキシル水素およびメチル水素の 3 種類の水素が存在する。水素授受の機構を明らかにするためには、これらの水素のうち、いずれが水素源となりうるか明らかにすることが必要である。そのために、各種重水素化 2-propanol による還元を試みた。ここで重水素化 2-propanol として、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$ を用い、反応速度に与える影響および重水素が生成物のどの部位に導入されるかについて検討した。

速度定数を決定するために、各重水素化 2-propanol による acetophenone の還元反応の

経時変化を検討した。速度定数を求めるために、 $\ln([A]_0/[A])$ と反応時間 t との関係をプロットした結果を Figure 2.5 に示す。プロットはいずれも直線関係にあり、直線の傾きより、速度定数をそれぞれ求めた。

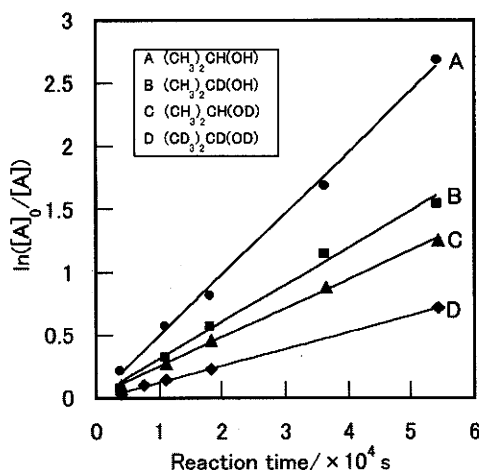


Figure 2.5 Pseudo-first order plots for the reduction of acetophenone using deuterated 2-propanols at 573 K.

Table 2.2にbenzophenone ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$) およびacetophenone($\text{PhC}(=\text{O})\text{CH}_3$)の還元反応の速度定数および、その比 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値をそれぞれ示す。

$(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ を水素源としてbenzophenoneの還元を行ったところ (entry 4)、その速度は $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ を水素源とした場合 (entry 1) とほとんど同じであり、このときの $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値は 0.94であった。このことから、メチル水素からの水素移動は反応の律速段階に含まれないと考えることができる。

一方、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ および $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ を水素源としてbenzophenoneの還元を行ったところ (entry 2およびentry 3)、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ を水素源とした場合 (entry 1) に比べて反応が遅く、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値はそれぞれ1.41および1.80であった。また、acetophenoneを基質とした場合も同様で、entry 6およびentry 7に示すように、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ および $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ を水素源として用いた場合の $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値は、それぞれ1.65および2.10であった。さらに、acetophenoneの還元において、 $(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$ を用いた場合には、その $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値は3.63であり、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ または $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ を水素源として用いた場合に比べて反応がさらに遅くなった。これらの速度論的同位体効果より、本還元反応において、 α -およびOH水素の水素移動が律速段階に含まれることがわかる。

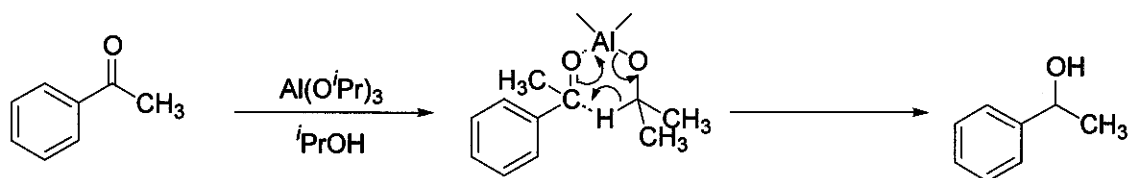
Table 2.2 Pseudo-first-order rate constants and the k_H/k_D values for the reduction of benzophenone or acetophenone using supercritical deuterated 2-propanols.^a

Entry	Substrate	2-Propanol	$k (\times 10^{-5} \text{ s}^{-1})$	R^{2b}	k_H/k_D
1	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$	4.35 ± 0.11	0.997	-
2	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$	3.09 ± 0.06	0.997	1.41 ± 0.04
3	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$	2.42 ± 0.07	0.995	1.80 ± 0.07
4	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$	$(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$	4.62 ± 0.13	0.996	0.94 ± 0.04
5	$\text{PhC}(=\text{O})\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$	4.84 ± 0.17	0.996	-
6	$\text{PhC}(=\text{O})\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$	2.93 ± 0.21	0.992	1.65 ± 0.17
7	$\text{PhC}(=\text{O})\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$	2.30 ± 0.05	0.998	2.10 ± 0.11
8	$\text{PhC}(=\text{O})\text{CH}_3$	$(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$	1.33 ± 0.03	0.998	3.63 ± 0.20

^aReaction conditions: the concentration of the 2-propanol solution of substrate was 0.25 mol dm⁻³, the density of 2-propanol during the reaction was 340 kg m⁻³, and the reaction temperature was 573 K.

^bR: Correlation coefficient.

Cohenら[33]はアルミニウムアルコキシドを触媒としたMPV還元反応において、水素源として $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ および $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ を用いた場合の、速度論的重水素同位体効果について検討している。このとき、室温での反応において $k_H/k_D = 2.33$ と、比較的小さな値を報告している。この小さな k_H/k_D 値について、MPV還元の遷移状態が六員環形状であり、C-H-Cが直線でないためであると説明している(Scheme 2.11) [34]。



Scheme 2.11 Mechanism for the MPV-reduction of acetophenone with $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ catalyst.

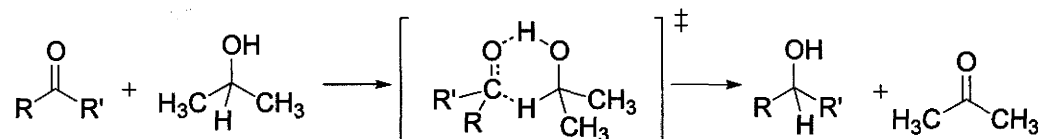
今回の超臨界2-propanolによるケトンの還元反応が比較的小さな k_H/k_D 値であったことから、水素授受の段階におけるC-H-Cのコンフォメーションが直線的でないことが考えられる。

さらに、 k_H/k_D 値は温度にも依存することが知られている[35]。すなわち、温度の上昇

にともない、 k_H/k_D 値が小さくなる。したがって、今回は573 Kと高温での反応のため、 k_H/k_D 値がさらに小さくなった可能性も考えられる。

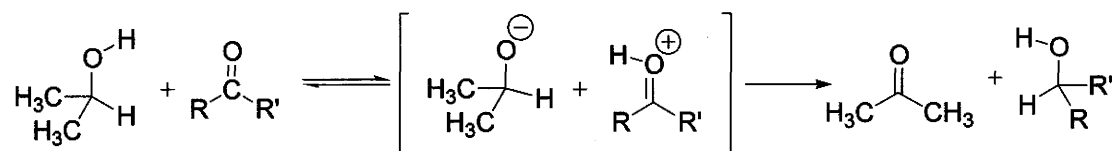
これらの結果から、本反応での水素移動は次に示す2つの経路を考えることができる。

(i) MPV還元に類似の協奏的水素移動 (Scheme 2.12)



Scheme 2.12 Concerted mechanism.

(ii) 2段階水素移動：両段階が律速段階 (Scheme 2.13)



Scheme 2.13 Stepwise mechanism

α -水素に重水素置換した場合の k_H/k_D 値を $KIE(\alpha-D)$ 、OH水素を重水素置換した場合の k_H/k_D 値を $KIE(OD)$ 、および α -水素およびOH水素の両者を重水素置換した場合の k_H/k_D 値を $KIE(\alpha-D, OD)$ とした場合、協奏的過程の場合と、2段階反応の場合には以下のようになることが知られている[36]。

- ・ 協奏過程の場合

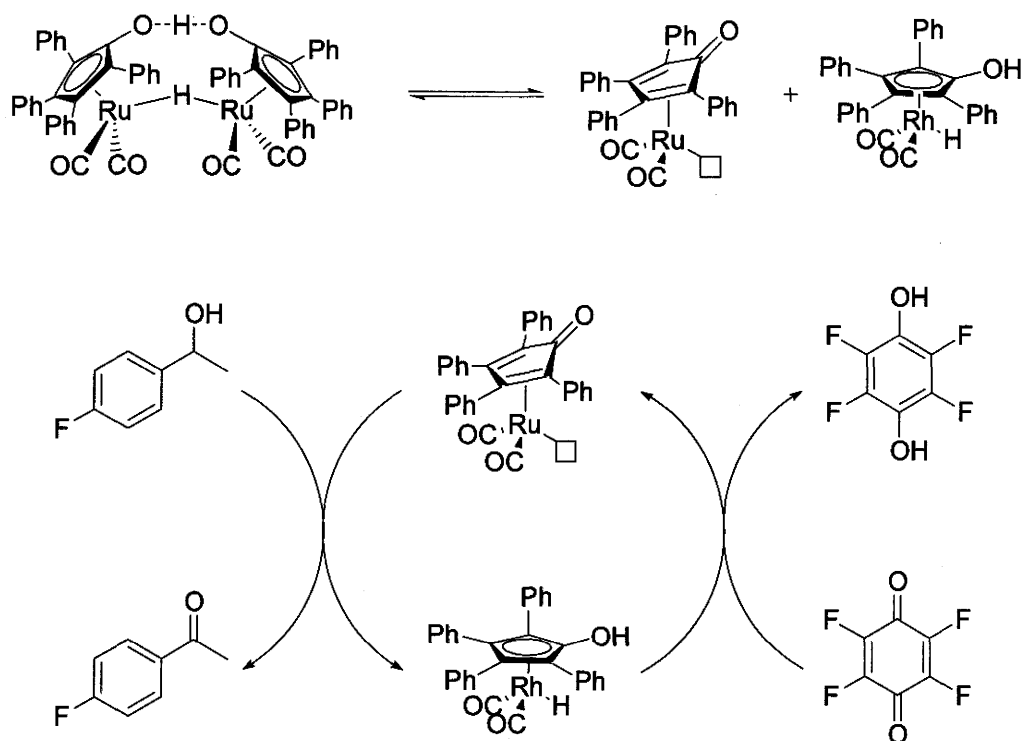
$$KIE(\alpha-D) \times KIE(OD) = KIE(\alpha-D, OD)$$

- ・ 2段階反応の場合

$$KIE(\alpha-D) \times KIE(OD) < KIE(\alpha-D, OD)$$

たとえば、Johnson らは、Scheme 2.14に示すRu触媒を用いた4'-fluoro-1-phenylethanolの脱水素反応において、 α -水素のみD化、OH水素のみD化および、その両者をD化した場合の k_H/k_D 値を用いて水素移動の機構を検討している[36]。 α -水素のみD化、OH水素のみD化および、その両者をD化した場合の k_H/k_D 値はそれぞれ、2.57、1.87および4.61であ

ったと報告している。 $2.57 \times 1.87 = 4.80$ であり、両者をD化した場合の k_H/k_D 値 (4.61 ± 0.37) と誤差範囲内で一致した。この事実から、この反応では協奏的に水素移動が進行すると結論付けている。



Scheme 2.14 Ruthenium-catalyzed dehydrogenation of 4'-fluoro-1-phenylethanol.

本研究の超臨界 2-propanol による acetophenone の還元において、 α -H または OH 水素を D 化した場合の k_H/k_D 値はそれぞれ、1.65 (Table 2.2, entry 6) と 2.10 (entry 7) であり、その積は $1.65 \times 2.10 = 3.46$ である。この値は、 α -H および OH 水素を D 化した場合 (entry 8) の $k_H/k_D = 3.63 \pm 0.20$ の誤差範囲内である。したがって、超臨界 2-propanol によるケトンの還元反応において、水素移動は協奏的に起こっており、Scheme 2.12 に示す六員環遷移状態を経由する反応機構が妥当であると考えられる。

Table 2.2 entry 4 に示す $(CD_3)_2CH(OH)$ を水素源とした場合に、 $k_H/k_D = 0.94$ であり、 $(CH_3)_2CH(OH)$ に比べて反応が速くなった。これは、 CD_3 が CH_3 に比べて体積が小さい[37] ことが影響していると考えられる。すなわち、六員環遷移状態における benzophenone のフェニル基とメチル基の接近による立体障害が小さくなり、六員環遷移状態を形成しやすくなったためであると考えられることができる。

(c) 重水素標識反応

速度論的重水素同位体効果の検討により、超臨界 2-propanol によるケトンの還元において、2-propanol の α - およびヒドロキシル水素が協奏的にケトンのカルボニル基に移動することが分かり、Scheme 2.12 に示す六員環遷移状態を提案した。

この機構の妥当性を検討するために、2-propanol のメチル水素、 α 水素または OH 水素の 3 種類の水素原子をそれぞれ重水素置換したものを水素源として用い、それら重水素が還元生成物のどの部位に導入されるか確認を行なった。

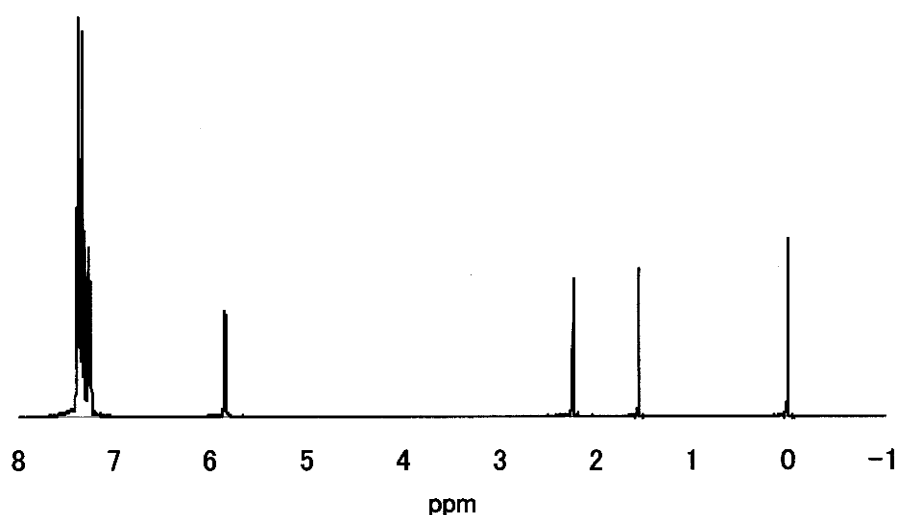


Figure 2.6 ^1H -NMR spectrum of the benzhydrol.

Benzophenone を基質とし、超臨界 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ または $(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ による還元反応について検討を行なった。2-propanol の水素は、ベンゾフェノンのカルボニル炭素およびカルボニル酸素へ導入される。カルボニル炭素へ導入される水素が、2-propanol のどの部位から導入されるかを決定するために、上記各種 D 化 2-propanol による還元生成物 (benzhydrol) の ^1H -NMR 測定を行い、スペクトルにおける α -水素のシグナルの有無を確認した。Figure 2.6 に benzhydrol の ^1H -NMR スペクトルを示す。5.8ppm のシグナルが α -水素に帰属されるため、このシグナルの有無を調べることにした。

Table 2.3 Incorporation of deuterium atoms in the product of the reduction of benzophenone using 2-propanols.

Reaction scheme: Benzophenone + supercritical deuterated 2-propanols → Benzhydrol (with H(D) at benzylic position and OH(D) group)

Isotopes of 2-propanol: $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{D})-\text{CH}_3$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OD})(\text{H})-\text{CH}_3$, $\text{D}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{H})-\text{CD}_3$, $\text{D}_3\text{C}-\text{C}(\text{OD})(\text{D})-\text{CD}_3$

Entry	Hydrogen source	Signal at 5.8ppm ^a	Product
1	$(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$	—	$\text{Ph}_2\text{CD}(\text{OH})$
2	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$	+	$\text{Ph}_2\text{CH}(\text{OH}/\text{D})$
3	$(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$	+	$\text{Ph}_2\text{CH}(\text{OH})$
4	$(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$	—	$\text{Ph}_2\text{CD}(\text{OH}/\text{D})$

^aA signal at 5.8ppm is assigned to the proton on the benzylic position of benzhydrol based on the ¹H NMR analysis.

Table 2.3 に各重水素化 2-propanol による還元によって得られた生成物 benzhydrol の 5.8ppm のシグナルの有無を示す。 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ を水素源に用いた場合 (entry 1) には、5.8ppm におけるシグナルが確認されなかったことから、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ の α - 水素が排他的にカルボニル炭素に導入されると考えられる。

一方、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ による還元では (entry 2)、benzhydrol の α 炭素に重水素は導入されないことから、2-propanol のヒドロキシル水素は benzophenone のカルボニル酸素に導入されると考えられる。なお、benzhydrol の OH 水素については、濃縮、分離など後処理中に水分や TLC シリカゲル表面のシラノール基との間で容易に H-D 交換するため、追跡することができなかった。しかし、速度論的重水素同位体効果の検討により、水素源となるのは 2-propanol の α -H および OH 水素であることが明らかであるため、benzhydrol の OH 水素は 2-propanol の OH 水素から移動しているものと想定される。

速度論的重水素同位体効果および重水素標識反応より、2-propanol の α - 水素が benzophenone のカルボニル炭素に導入され、2-propanol の OH 水素がカルボニル酸素に導入されることが分かった。この結果は、Scheme 2.12 に示す、MPV 還元機構に類似する六員環遷移状態の存在を支持する。

(d) 置換基効果

置換基の反応速度に与える影響（置換基効果）の評価は、反応機構を速度論的観点から検討する場合、非常に有用な手法のうちのひとつである[38]。置換基効果を検討するうえでよく用いられるのが、Hammett らが提案した Hammett 則である。Hammett 則では、*meta* および *para*-置換安息香酸の酸解定数と未置換安息香酸の酸解離定数の比の対数値を置換基定数 (σ) として用いる。

モノ置換ベンゼン C_6H_5-Y の *meta* または *para* 位に置換基を持つ基質 $A-C_6H_4-Y$ を用いた場合、置換基 A により $C_6H_5-Y \rightarrow C_6H_5-Z$ の反応速度に影響が現れる場合、 $A-C_6H_4-Y$ と C_6H_5-Y の反応速度定数の比の対数が、 σ との間に比例関係が成立するという経験則である。この比例関係は比例定数を ρ として以下の式で記述される。比例定数 ρ は反応に固有の値であり、 ρ 値が正である反応は電子吸引基によって反応が加速される。逆に ρ 値が負の場合には、電子吸引基によって減速される反応であることがわかる。ここで、比例定数 ρ を反応定数という。

$$\log(k_s/k_H) = \rho\sigma$$

k_s : 速度定数 ($A-C_6H_4-Y$)

k_H : 速度定数 (C_6H_5-Y)

ρ : 反応定数

σ : 置換基定数

この Hammett 則は多くの反応に適用することができ、これまで様々な反応機構の決定に用いられてきた。Al(*tert*-butoxide)触媒を用いた Meerwein-Ponndorf-Verley 還元においても、Hammett 則について検討が行なわれている。このときの反応定数 ρ は +1.296 であったと報告されている[39]。

通常、求核攻撃をともなうカルボニル基のヒドリド還元を行なう場合には、 ρ 値は 2 から 3 であることが報告されている[40]。MPV 還元も、アルコキシドの α -水素がヒドリドとしてカルボニル炭素に対して求核攻撃するため、比較的大きな正の ρ 値 (2 から 3) が期待できる。しかし、MPV 還元では Al が配位する段階、すなわち求電子攻撃も協奏的に起こり、この求電子攻撃は負の ρ 値が期待できる。したがって、Meerwein-Ponndorf-Verley 還元では、律速段階において正および負の ρ 値を与える反応を共に含むため、小さな ρ 値になると考えられる[39]。

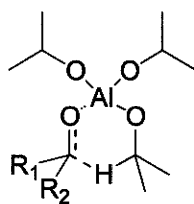


Figure 2.7 Six-membered cyclic transition state in the Meerwein-Ponndorf-Verley reduction.

超臨界アルコールによるカルボニル基の還元反応における置換基効果について評価するために、導入する置換基の種類の選定を行なった。置換基の条件としては、カルボニル基の還元反応の間に、置換基自身が反応しないことが必要である。そこで、これまでに超臨界アルコール中で反応することが報告されている置換基については除外する必要がある。ニトロ基[41]、アシル基[6,7,10,11]およびホルミル基[8,9,29]は還元され、アミノ基[42]はアルキル化されることが報告されていることから、これらの置換基を用いることはできない。予備実験で、CH₃, Cl および CF₃ 基は本反応条件において安定であることが分かったため、これらの置換基を用いることとした。*meta* または *para*-CH₃, Cl, CF₃ 置換 acetophenone の還元反応を行い、反応速度定数を求めた結果を Table 2.4 に示す。また、Table 2.4 には各置換基の置換基定数σもあわせて示してある。

Table 2.4 Substituent effect for the reduction of acetophenone using supercritical 2-propanol.

Entry	Substituent R	Substituent constant	Rate constant (10 ⁻⁵ s ⁻¹)
1	H	0	4.9
2	<i>p</i> -CF ₃	0.551	7.3
3	<i>m</i> -CF ₃	0.415	6.4
4	<i>p</i> -Cl	0.227	5.6
5	<i>m</i> -Cl	0.373	6.0
6	<i>p</i> -CH ₃	-0.17	3.9
7	<i>m</i> -CH ₃	-0.069	4.6

Reaction conditions: temperature 573 K, density of 2-propanol during the reaction 0.34 g cm⁻³.

Table 2.4 より、電子吸引基である CF_3 および Cl を導入した場合 (entry 2 - 5) に、無置換の場合に比べて反応が速くなり、電子供与基である CH_3 を導入した場合 (entry 6 および 7) には、反応が遅くなることが分かる。

次に、置換基定数と $\log(k_S/k_H)$ の関係 (Hammett プロット) を Figure 2.8 に示す (k_S : 置換された acetophenone の速度定数, k_H : 無置換の acetophenone の速度定数)。

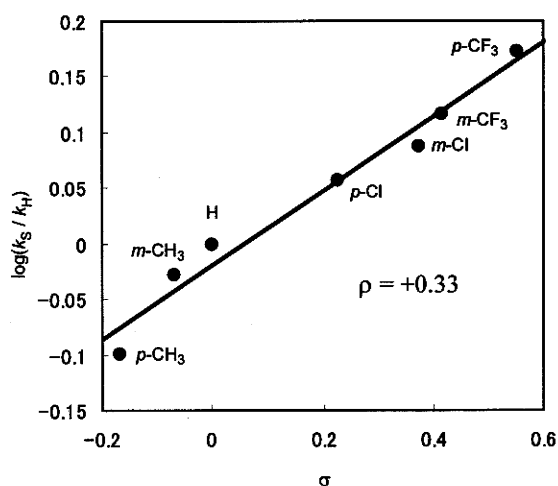
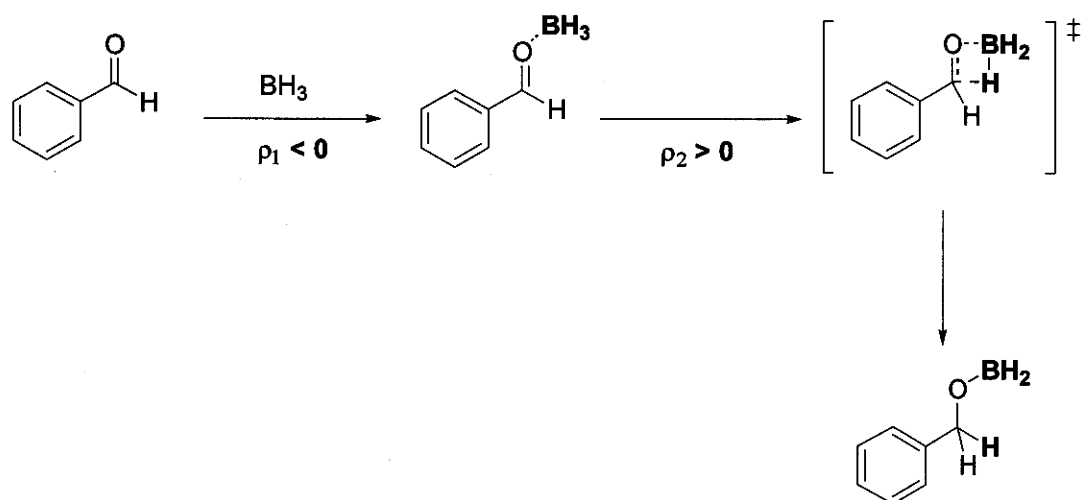


Figure 2.8 Hammett plot of the reduction of substituted acetophenone using supercritical 2-propanol at 573 K.

Figure 2.8 のプロットが直線関係にあることから、本反応は Hammett 則に従うことがわかる。この直線の傾きより反応定数 ρ は +0.33 と決定できる。

Kudo らは、 BH_3 による benzaldehyde の還元反応における反応定数について評価を行った [38f]。この還元反応では、 BH_3 のカルボニル基への求電子的付加の後、カルボニル炭素へのヒドリドの求核的付加が起こる (Scheme 2.15)。1 段階目の求電子的付加では負の反応定数 (ρ_1 : -1.71)、2 段階目の求核付加は正の反応定数 (ρ_2 : +0.66) を持つ。反応全体の反応定数としては ($\rho_1 + \rho_2$: -1.04) であり、 ρ_1 および ρ_2 が逆の符号を取るため、お互い打ち消しあい小さな反応定数となる。



Scheme 2.15 Reduction of benzaldehyde with BH_3 .

先に超臨界 2-propanol による acetophenone の還元機構として、Figure 2.9 に示す六員環遷移状態を提案した。このとき、 α -水素は求核的にケトンのカルボニル炭素に供与される。一方、OH 水素は求電子的にカルボニル酸素に供与される。

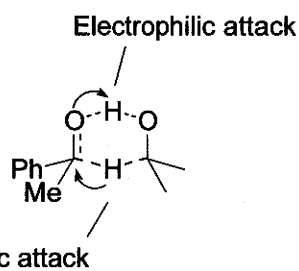
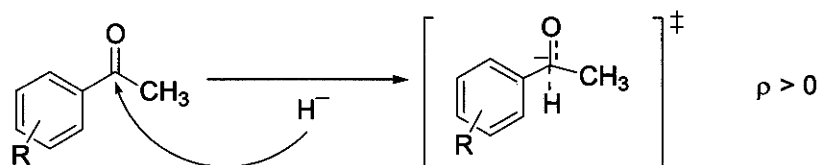


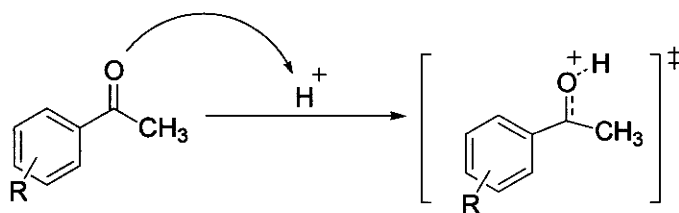
Figure 2.9 Plausible six-membered cyclic transition state.

カルボニル炭素へのヒドリドイオンの求核攻撃により生成が期待される遷移状態を Scheme 2.16 に示す。このとき、反応中心であるカルボニル炭素が負の電荷を帯びる。この場合、acetophenone の phenyl 基上に電子吸引基が存在すると、遷移状態のエネルギー準位が低くなり、速度定数が大きくなると考えられる。逆に、電子供与基が存在すると遷移状態のエネルギー準位が高くなるため速度定数が小さくなると考えられる。したがって、カルボニル炭素へのヒドリドの求核攻撃反応において、反応定数は正の符号を持つと想定される。



Scheme 2.16 Nucleophilic attack of hydride ion to the carbonyl carbon on substituted acetophenone and the proposed transition state.

また、カルボニル酸素へのプロトンの求電子攻撃により生成すると考えられる遷移状態を Scheme 2.17 に示す。このとき、カルボニル酸素上に正の形式電荷が発生する。Acetophenone の phenyl 基上に電子吸引基が存在すると、遷移状態のエネルギー準位が高くなると想定され、速度定数が小さくなると考えられる。一方、電子供与基が存在すると遷移状態のエネルギー準位が低くなると想定され、速度定数が大きくなると考えられる。したがって、カルボニル酸素へのプロトンの求核攻撃反応において、反応定数は負の符号が想定される。



Scheme 2.17 Electrophilic attack of proton to the carbonyl oxygen on substituted acetophenone and the proposed transition state.

これら符号が逆の反応定数を持つ反応が同時に進行するため、お互い打ち消しあい、小さな値となったと考えることができる。

次に、2-propanol 溶液の量を変化させることで、反応中の容器内の密度を変化させ、異なる条件下で Hammett 反応定数がどのように変化するか検討を行なった。Table 2.5 に結果を示す。

Table 2.5 Effect of density of 2-propanol for the reduction of acetophenone using supercritical 2-propanol.^a

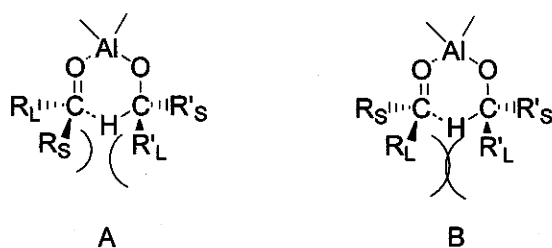
Volume of solution in the tube at room temperature (μL)	Density of 2-propanol (g cm^{-3})	reaction constant ρ
60	0.14	+0.35
100	0.24	+0.32
140	0.34	+0.33
180	0.43	+0.41

Reaction temperature 573 K. Reactions were carried out in the pyrex tube (inner volume 320 μL).

2-propanol の密度を 0.14 から 0.43 gcm^{-3} まで段階的に変化させ、それぞれ反応定数を求めた。すべて、小さな反応定数であり、さらにその値は近い。この結果から、本反応は密度すなわち圧力を変化させても、反応機構は変化しないと考えられる。

(e) 光学活性アルコールによる還元反応

MPV 還元において、光学活性アルコール由来の Al アルコキシド触媒を用いた場合に、不斉還元が進行すると報告されている[43]。この不斉還元において、ジアステレオマーの関係にある 2 つの六員環遷移状態 (Figure 2.10 A および B) の生成が考えられる。



Figures 2.10 Two possible transition states of the asymmetric MPV reduction.

遷移状態 A では基質の小さなユニット R_S と、アルコキシドの大きな R_L が接近するため、立体的障害が小さい。一方、遷移状態 B では基質の大きなユニット R_L と、アルコキシドの大きなユニット R_L が接近するため、立体的に混み合う。したがって、遷移状態 A を形成する場合の活性化エネルギーに比べて、遷移状態 B を形成する場合の活性

化エネルギーが小さくなるため、生成物として一方のエナンチオマーが優先的に生成する[43]。

この概念を考慮すると、2-propanol に替えて光学活性アルコールを水素源として用いれば、プロキラルケトンエナンチオ選択的に還元が進行することが予想される。そこで、いくつかの光学活性アルコールを還元剤として、それらアルコール中における acetophenone の還元反応を検討した。Table 2.6 に結果を示す。

Table 2.6 Reduction of acetophenone using chiral secondary alcohols.^a

Entry	Hydrogen source		Reaction time (h)	Conversion ^c (%)	e.e. ^c of 1-phenylethanol (%)
		e.e. ^b (%)			
1	(<i>R</i>)-2-butanol	94	3	40	3.1(<i>R</i>)
2	(<i>R</i>)-2-butanol	94	10	78	3.0(<i>R</i>)
3	(<i>S</i>)-2-butanol	95	3	41	3.4(<i>S</i>)
4	(<i>S</i>)-2-butanol	95	10	80	3.4(<i>S</i>)
5	<i>racemic</i> 2-butanol	0	3	42	0 (-)
6	<i>racemic</i> 2-butanol	0	10	80	0 (-)
7 ^d	(<i>S</i>)-3-methyl-2-butanol	99	6	21	9.3(<i>S</i>)
8	(<i>S</i>)-3,3-dimethyl-2-butanol	58	3	20	10(<i>S</i>)

^aReaction conditions: the concentration of the alcoholic solution of acetophenone was 0.25 mol dm⁻³, reaction temperature was 573 K.

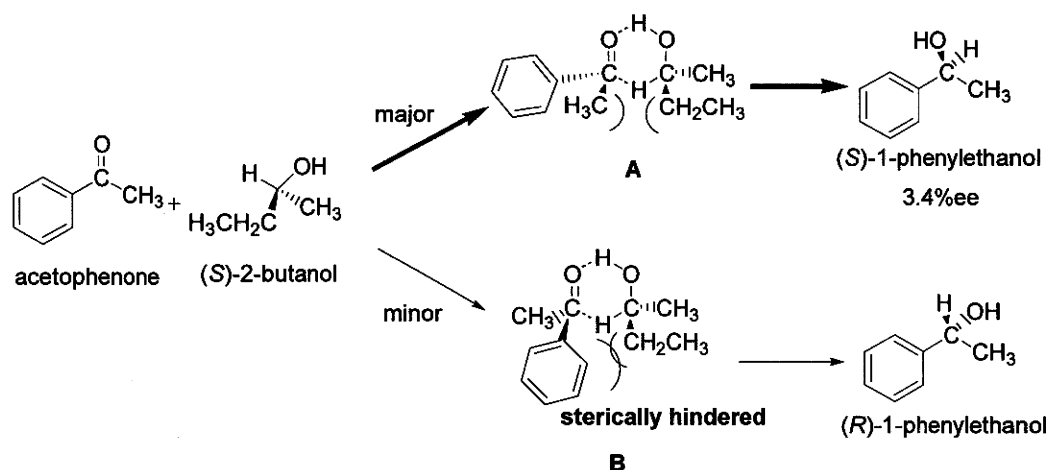
^bThe e.e. of the hydrogen sources did not change during the courses of the reaction.

^cBased on GC analysis.

^dThe reaction was carried out at 553 K.

(*R*)-2-butanol を用いた場合には e.e. = 3%で(*R*)-1-phenylethanol が過剰に生成した (entry 1 および 2)。逆に、(*S*)-2-butanol を用いた場合には e.e. = 3%で(*S*)-1-phenylethanol が得られた (entry 3 および 4)。このエナンチオ選択性は反応時間および転換率に関係なく、ほぼ同じであった。ラセミ体の 2-butanol を用いた場合には選択性はなかった (entry 5 および 6)。

Al アルコキシド触媒による不斉 MPV 還元と同様に、超臨界(*S*)-2-butanol による還元反応における六員環遷移状態を考えると、Scheme 2.18 の 2 つの遷移状態が考えられる。



Scheme 2.18 Enantioselective reduction of acetophenone using supercritical (S)-2-butanol.

遷移状態 A を経由する場合には、acetophenone の *re*-面から水素が供与されるため、(*S*)-体が生成する。一方、遷移状態 B を経由する場合には、acetophenone の *si*-面から水素が供与されるため、(*R*)-体が生成する。

A では 2-butanol のエチル基と acetophenone のメチル基が接近する形になる。一方、B では 2-butanol のエチル基は acetophenone のフェニル基と接近する形になる。このため、エネルギー的に B の形成が不利なため、A の形成が優位となり、(*S*)-体が優先的に生成すると考えられる。

しかし、e.e. は 3% と低い値であった。これは 2-butanol のキラル炭素に結合しているエチル基の体積および、メチル基の体積の差が、わずかしかないためと考えられる。したがって、これらの結果より、2-butanol のエチル基をよりかさ高い基に替えると、さらに高い e.e. が期待できる。そこで、2-butanol のエチル基をイソプロピル基または *tert*-ブチル基に置換したアルコールで還元反応を試みた (entry 7 および 8)。その結果、最高 10% の e.e. が得られた。

これらの結果は、六員環遷移状態の存在を支持する結果である。

(f) 反応溶液密度の影響

これまでの検討結果により、超臨界 2-propanol によるケトンの還元反応では六員環遷移状態を経由して反応が進行していることが明らかになった。反応中の溶液密度の影響により反応速度の変化が考えられるため、本反応における密度の影響について検討を行った。

2-propanol 溶液の反応中の管内の密度を $0.15 \sim 0.40 \text{ g cm}^{-3}$ の間で段階的に変化させて

反応を行い、それぞれの擬一次反応速度定数を求めた。Figure 2.11 より、いずれの密度においてもプロットはそれぞれ直線関係にあることから、今回検討したいずれの密度においても擬一次反応とみなすことができる。

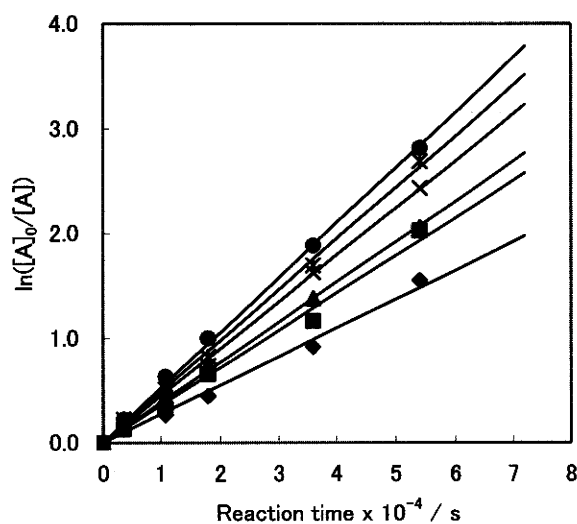


Figure 2.11 Determination of pseudo-first order rate constants for the reduction of acetophenone with supercritical 2-propanols at various densities (◆ 0.15 g cm^{-3} , ■ 0.20 g cm^{-3} , ▲ 0.25 g cm^{-3} , × 0.30 g cm^{-3} , * 0.35 g cm^{-3} , ● 0.40 g cm^{-3}).

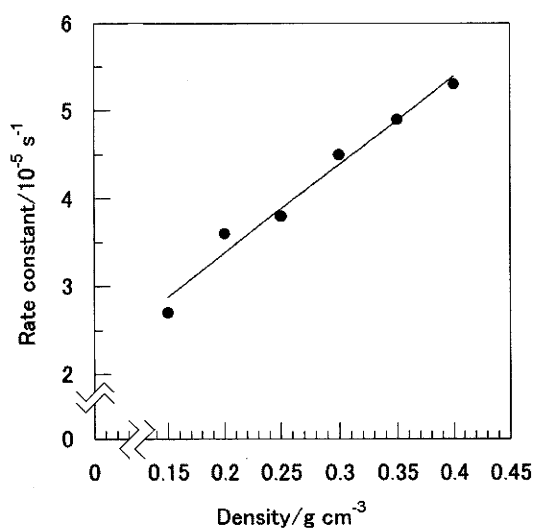
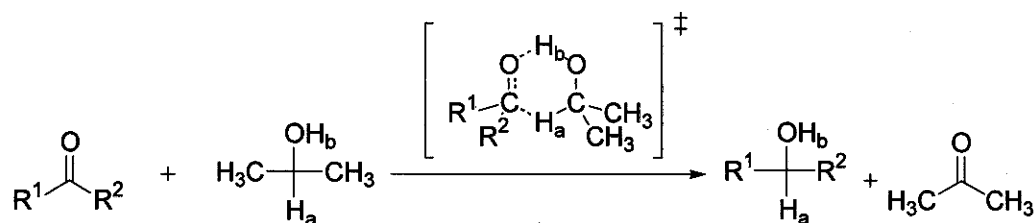


Figure 2.12 Density dependence of the reduction of acetophenone with supercritical 2-propanol.

Figure 2.12 に 2-propanol の密度と速度定数の関係を示す。Figure 2.12 より、2-propanol の密度の上昇($0.15 \sim 0.40 \text{ g cm}^{-3}$)にともない速度定数が大きくなることがわかる。この理由としては基質まわりのアルコール濃度の上昇が考えられる。超臨界 methanol 中では、溶質を中心とするクラスターを形成することが報告されており[44]、2-propanol においても同様であると考えられる。したがって、本反応においても、密度すなわち圧力の上昇に伴い、acetophenone の周りに超臨界 2-propanol が多数集まりクラスターを形成する。その結果、acetophenone の周りの超臨界 2-propanol の実効濃度が増加するので、acetophenone と超臨界 2-propanol が相互作用する機会が上昇する。このため、密度の上昇にともない速度定数が大きくなったと考えられる。

(g) まとめ

超臨界 2-propanol によるケトンの還元反応について検討を行なった。重水素置換 2-propanol を用いて、benzophenone および acetophenone の還元反応を行なったところ、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ および $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ を用いた場合に反応が遅くなった。この結果から、 α -水素およびヒドロキシル水素の移動の段階が律速段階に含まれることがわかった。benzophenone の還元において、超臨界 2-propanol として、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ または $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ を用いた場合に、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値はそれぞれ 1.65 および 2.10 であり、この積 ($1.65 \times 2.10 = 3.46$) が、 α -およびヒドロキシルの両者を重水素置換した $(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$ の $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 値 (3.63) と誤差範囲内で一致することから、協奏的に水素移動が進行していることがわかった。これらのことより、Scheme 2.19 に示す六員環遷移状態を経由して水素の授受が起こる機構を提案した。



Scheme 2.19 Possible concerted mechanism for the reduction of carbonyl group using supercritical 2-propanol.

また、各種の重水素化 2-propanol を用いて、重水素が生成物のどの部位に導入されるか検討を行なったところ、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ の重水素は排他的にカルボニル炭素に導入され

た。この結果は、Scheme 2.19 に示す機構を支持する結果であった。

置換基効果について検討を行なったところ、その Hammett 反応定数は+0.33 と小さな値が得られた。2-propanol の α - 水素および OH 水素が同時に移動する六員環遷移状態を経由する機構を提案しており、求核攻撃および求電子攻撃の両者を含むため小さな反応定数であったと考えられる。今回の+0.33 という小さな値は、Scheme 2.19 に示す遷移状態の形成を支持する。

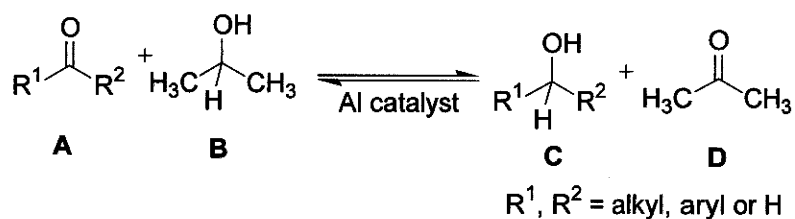
2-propanol の代わりに(*S*)-3-methyl-2-butanol (99%e.e.)を水素ドナーとして還元を行った場合、光学活性 1-phenylethanol (10%e.e.) が得られた。この結果より、(*S*)-3-methyl-2-butanol が acetophenone のカルボニル基に水素種を供給する際、acetophenone の phenyl 基と methyl 基を区別したことが言える。この結果は六員環遷移状態により説明できる。

アルミニウムアルコキシド触媒を用いる MPV 還元ではカルボニル酸素の非共有電子対がアルミニウムに配位しカルボニル基を活性化する。超臨界 2-propanol による還元では、金属が存在しないにもかかわらず、反応が進行した。これは、2-propanol の OH 水素が、MPV 還元における触媒としての Al アルコキシド触媒中の Al に匹敵するほどの酸性度で Lewis 酸として働いていることを示唆する。近年、超臨界アルコールでは、アルコール分子間の水素結合のネットワークが破壊され、アルコール分子はモノマーないしはダイマーで存在していると報告されている[45]。したがって、OH 水素原子は比較的大きな正の電荷を有しており、Lewis 酸性度が高いと考えられる。このため、Al アルコキシドを用いることなしで、六員環遷移状態を形成することができると考えられる。

2.3.2 さまざまな超臨界アルコールによる acetophenone の還元

(a) Meerwein-Ponndorf-Verley 還元における収率とエンタルピーとの関係

2-propanol を還元剤に用いるケトンの MPV 還元反応 (Scheme 2.20) における平衡定数 K は次式で表すことができる。



Scheme 2.20 Equilibrium of the MPV-reduction.

$$K = [C][D] / [A][B]$$

この平衡定数 K は水素供与体であるアルコール B の酸化エンタルピー $\Delta\Delta H$ との間で次の関係があることが知られている[20]。

$$d(\ln K)/dT = \Delta\Delta H/RT^2$$

この式より、生成物を高い収率で得るには、より小さな $\Delta\Delta H$ をもつアルコールの使用が有利であることが分かる。

Table 2.7 に、様々なアルコールの標準生成エンタルピーおよび、脱水素により得られる対応するカルボニル化合物の標準生成エンタルピーより求めたアルコールの酸化エンタルピーを示す。

Table 2.7 Enthalpies of alcohols and carbonyls, and the oxidation enthalpies of the alcohols.
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{R}_2 \\ | \\ \text{H} \end{array} \xrightarrow{-2\text{H}} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{R}_2 \end{array}$$

Alcohols	$\Delta H(\text{g})$ (kJ/mol)	[Ref.]	Carbonyls	$\Delta H(\text{g})$ (kJ/mol)	[Ref.]	$\Delta \Delta H^a$ (kJ/mol)
Methanol	-201.6	[46]	Methanal	-108.6	[51]	93.0
Ethanol	-234.8	[46]	Ethanal	-170.7	[52]	64.1
1-Propanol	-254.8	[46]	Propanal	-190.6	[53]	64.2
2-Propanol	-272.8	[47]	Acetone	-217.1	[54]	55.7
1-Butanol	-275.0	[48]	Butanal	-204.4	[55]	70.6
2-Butanol	-293.1	[49]	2-Butanone	-238.6	[54]	54.5
1-Pentanol	-296.7	[46]	Pentanal	- ^b		(66.2) ^c
2-Pentanol	-313.8	[40]	2-Pentanone	-259.1	[56]	54.7
3-Pentanol	-314.7	[47]	3-Pentanone	-258.0	[56]	56.8
Cyclopentanol	-242.6	[50]	Cyclopentanone	-197.4	[52]	45.2
Benzyl alcohol	-100.4	[46]	Benzaldehyde	-36.8	[57]	63.6

^aOxidation enthalpy^bNo available data found.^cEnthalpy of dehydrogenation of 1-pentanol to afford pentanal (ref. 49).

Table 2.7 からわかるように、第一級アルコールに比べて第二級アルコールが小さな酸化エンタルピーをもつ。したがって、触媒を用いる従来の MPV 還元において、第二級アルコールがより良い還元剤である。

また、触媒を用いる従来の MPV 還元における収率は、還元剤であるアルコールの濃度にも影響を受ける。

これまでに、本論文において超臨界アルコールによるケトンの還元反応は、従来の MPV 還元と類似の六員環遷移状態を経由して水素移動が進行することを報告した。このことから、超臨界アルコールによるケトンの還元反応でも、従来の MPV 還元と同じく、得られる最高収率は還元剤として用いるアルコールの酸化エンタルピーと濃度に影響されると予想できる。このことを確かめるために、いくつかの超臨界または高温アルコールを還元剤として使い、acetophenone の還元反応を試みた。そして、反応時間と還

元生成物 1-phenylethanol の収率との関係から、還元剤として用いた超臨界または高温アルコールの酸化エンタルピーと濃度が還元生成物の収率に与える影響について考察し、従来の MPV 還元と比較する。

(b) acetophenone の還元

573 K における超臨界または高温アルコールによる acetophenone の還元反応について検討を行なった。Figure 2.13 に methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol または benzyl alcohol により acetophenone を還元した結果を示す。

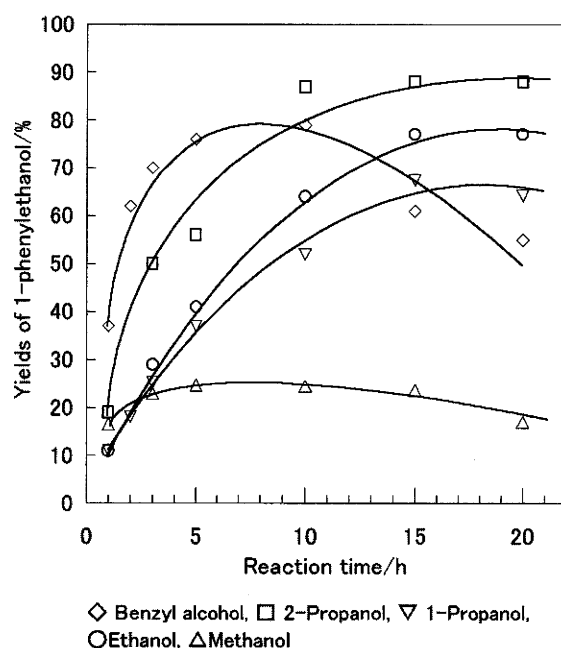


Figure 2.13 Time courses for the reduction of acetophenone using methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol or benzyl alcohol (Initial concentration of the substrates: 0.25 mol dm^{-3} , Reaction temperature: 573 K).

ここで検討したアルコールはすべて還元剤として働き、acetophenone を還元した。Ethanol, 1-propanol および 2-propanol による反応では、15 時間で最大値に達し、その後収率に変化は無かった。この 3 種類のアルコールによる収率を比較すると、2-propanol > ethanol > 1-propanol である。

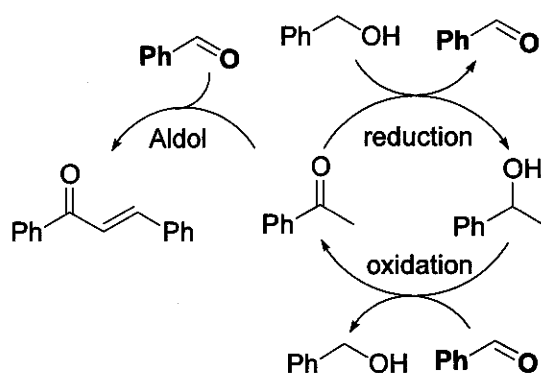
2-propanol、ethanol および 1-propanol の酸化反応のエンタルピーは、55.7, 64.1 および

64.2 kJ/mol である。反応中の容器内の各アルコールの濃度は 2-propanol および 1-propanol は 5.7 mol/L、ethanol は 7.4 mol/L であり、還元剤の濃度は ethanol の場合が最も高い。Figure 2.13 に示されているように、2-propanol の濃度が ethanol の濃度に比べて低いにもかかわらず、1-phenylethanol の最高収率が 2-propanol を用いたときに ethanol の場合を上回った。これは、2-propanol の酸化エンタルピーが ethanol の酸化エンタルピーに比べて十分に小さいためと考えられる。

Ethanol と 1-propanol の酸化エンタルピーはほぼ同じ値であるが、ethanol の場合の収率が高かった。これは、ethanol の濃度が 1-propanol の濃度に比べて高かったためと考えることができる。さらに、同じアルコール濃度である 1-propanol と 2-propanol の場合に 1-propanol を用いた場合に比べて 2-propanol を用いた場合に収率が高くなったのは、2-propanol の酸化エンタルピーがより小さいためと考えられる。

Benzyl alcohol を水素源として用いた場合に 10 時間で収率 80% に達し、その後徐々に収率が降下した。この結果より、還元以外の反応が進行していることが考えられる。1 つの可能性として、benzyl alcohol の酸化により生成する benzaldehyde と、基質 acetophenone との間での Aldol 反応が考えられる。

Benzaldehyde と基質 acetophenone の aldol 反応による生成物 PhCH=CHC(=O)Ph 、は 2 つのフェニル基が共役しているため安定した構造であり、容易に生成すると考えられる (Scheme 2.21)。このため、この縮合により MPV 還元の基質である acetophenone が減少するため、ベンジルアルコールも減少したと考えられる。



Scheme 2.21 Reaction of acetophenone in high-temperature benzyl alcohol.

超臨界 methanol を用いた場合には、収率が極端に低かった (最高収率 20%)。これは、反応中のアルコール濃度は 10.7 mol/L であり、他のアルコールに比べて高いが、酸化エ

ンタルピーが 93.0 kJ/mol と極端に高いため、還元反応が起こりにくく、収率が低くなったと考えられる。さらに、超臨界 methanol 中ではケトンやアルデヒドは容易にアセタールまたはヘミアセタールに変換されることが報告されており (Scheme 2.22) [58]、MPV 型還元反応にくらべてアセタール化が優先的に進行したことも考えられる。Methanol の酸化エンタルピーが極端に高いことだけでなく、アセタール化による基質 acetophenone の減少が、さらに 1-phenylethanol の収率を低下させたと考えることができる。



Scheme 2.22 Acetalification of ketone in supercritical methanol.

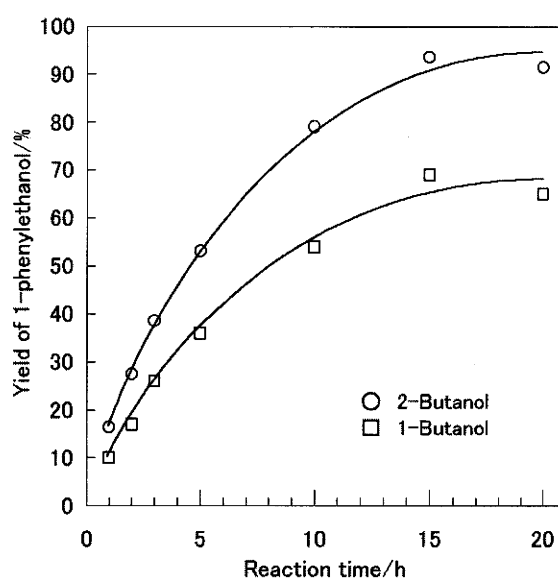


Figure 2.14 Time courses of the reduction of acetophenone using supercritical butanols (Initial concentration of the substrates: 0.25 mol dm⁻³, Reaction temperature: 573 K).

Figure 2.14 に超臨界 1-および 2-butanol による acetophenone の還元反応の経時変化を示す。収率は超臨界 2-butanol による還元の場合に高くなった。反応中のアルコールの濃度はともに 4.6 mol/L であるので、2-butanol を用いた場合に収率が高くなったのは、2-butanol の酸化エンタルピー (54.5 kJ/mol) が 1-butanol の酸化エンタルピー (70.6 kJ/mol)

に比べて低いと考えることができる。この結果は、先に 1-propanol と 2-propanol による場合の収率を比較した結果と同様である。

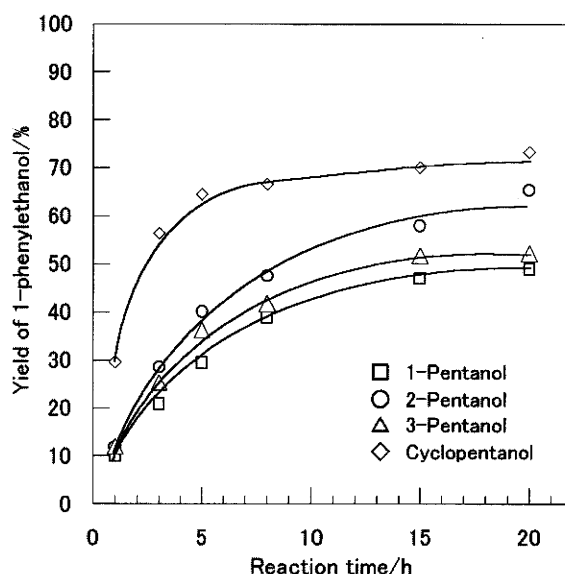


Figure 2.15 Time courses of the reduction of acetophenone using pentanols (Initial concentration of the substrates: 0.25 mol dm^{-3} , Reaction temperature: 573 K).

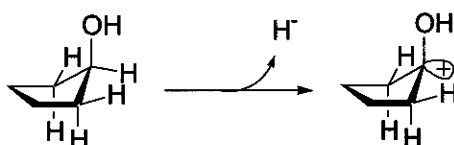
Figure 2.15 に高温 pentanol 中における acetophenone の還元反応を検討した結果を示す。各種 pentanol も還元剤としてはたつき、acetophenone を還元して、1-phenylethanol が得られた。

酸化エンタルピーは propanol や butanol と大きく変わらないにもかかわらず、propanol や butanol による還元の場合に比べて収率が低下した。収率が低下した原因として、還元剤としてのアルコールの濃度が関係あると考えられる。Pentanol (3.9 mol/L)、propanol (5.7 mol/L)および butanol (4.6 mol/L)。

反応速度もまた、還元剤として用いるアルコールの構造に影響を受けると考えられる。Benzyl alcohol と cyclopentanol を還元剤とした場合に、1 時間後の収率はそれぞれ 30% および 36%であったが、他のアルコールを用いた場合の 1 時間後の収率は 20%未満であった。このことから、benzyl alcohol と cyclopentanol を還元剤とした場合に、アルコールの濃度が低いにもかかわらず、acetophenone の還元反応の初速度が大きいことがわかる (Figure 2.13 および 2.15)。MPV 型還元反応の水素の授受が六員環遷移状態を経由して

進行する場合に、 α -炭素が H をヒドリドとして放出すると、その炭素は一時的にカルボカチオンとなる。しかし、benzyl alcohol の場合には、その α -炭素上の正の電荷はフェニル基と共役しているため安定である。よって、水素の授受を行なう六員環遷移状態のエネルギー準位が低くなる、すなわち活性化エネルギーが小さくなるために、反応が速かったと考えることができる。

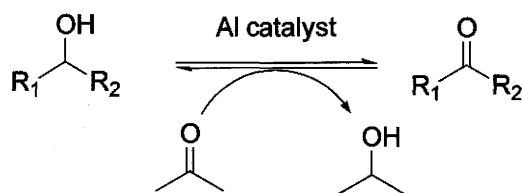
また、cyclopentanol の場合には α - 炭素の H⁻ が放出されると、その空になった p-軌道は、 β 位の水素の s 軌道と超共役するため安定である (Scheme 2.23) [59]。したがって、benzyl alcohol の場合と同様に、六員環遷移状態のエネルギー準位が低くなる、すなわち、活性化エネルギーが低下するため、反応が速くなったと考えられる。



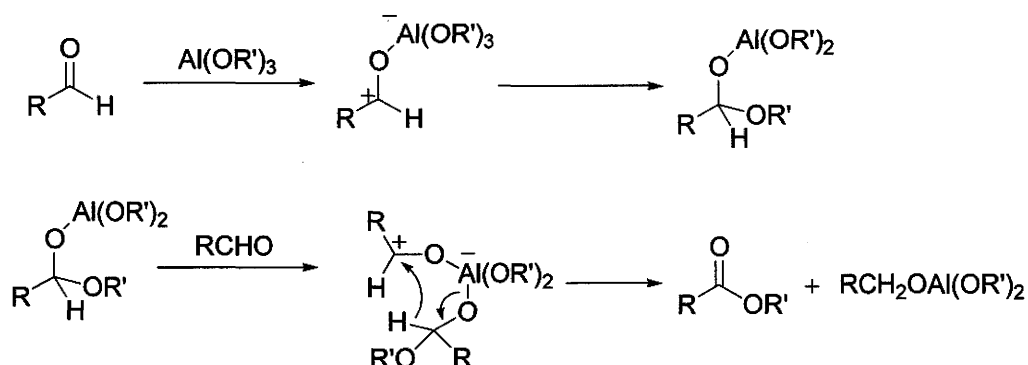
Scheme 2.23 Elimination of hydride ion from the α -carbon on cyclopentanol.

2.3.3 超臨界アセトンによるアルコールの酸化反応

MPV 還元反応は可逆反応であり、その逆反応は Oppenauer 酸化[60]と呼ばれている (Scheme 2.24)。Oppenauer 酸化では MPV 還元の場合と同じく、古典的な方法では Al アルコキシドが触媒として用いられる。また、効率よく酸化するために、酸化剤として大過剰のケトンまたはアルデヒドを用いる。また、Oppenauer 酸化により第一級アルコールを酸化した場合には、生成物と酸化剤としてのケトンとの間で縮合が起こったり、生成物であるアルデヒドの Tishchenko 反応 (Scheme 2.25) [61]が進行することが知られている。



Scheme 2.24 Oppenauer oxidation.



Scheme 2.25 Mechanism for the Tishchenko reaction.

前節において、超臨界アルコールによる無触媒還元反応が、MPV 還元反応と類似の機構で進行することを明らかにした。したがって、Al アルコキシドを触媒として用いる場合と同様に、超臨界または高温状態のケトンまたはアルデヒド中で、アルコールの酸化反応が進行することを予測できる。そこで、超臨界アセトン中における各種アルコールの反応について検討を行ない、酸化反応生成物の収率について検討を行なった。

(a) 第二級アルコールの酸化反応

超臨界 acetone 中における 1-phenylethanol, benzhydrol および 2-octanol の酸化反応について検討を行なった。これらのアルコールはすべてケトンに酸化された。Figure 2.16 に 20 時間までの反応の経時変化を示す。反応時間の経過とともにケトンの収率が上昇し、最高 90% 近くの収率が得られた。この反応中に acetone 同士の aldol 生成物の生成が確認された。623 K で反応を行なった場合には、相当量の aldol 生成物が生成したが、今回の反応温度 (573 K) の場合にはその生成量は少なかった。また、酸化生成物と acetone 間の生成物も考えられるが、これらの反応生成物は無視しうるほど少ない生成量であった。

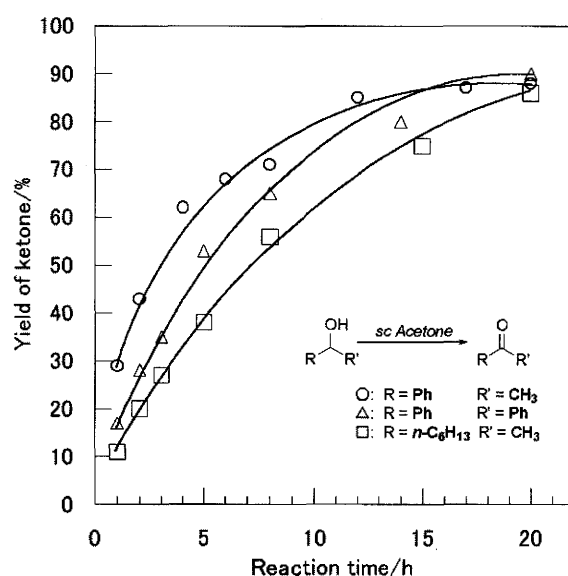
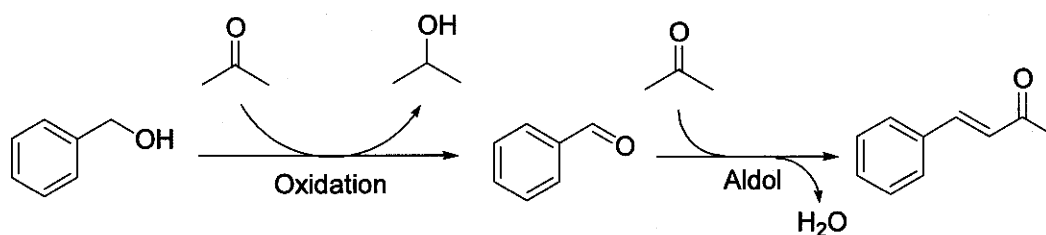


Figure 2.16 Time courses of the oxidation of secondary alcohols using supercritical acetone (Initial concentration of the substrates: 0.25 mol dm^{-3} , Reaction temperature: 573 K).

(b) 第一級アルコールの酸化反応

次に、超臨界 acetone による第一級アルコールの酸化反応について検討を行なった。Figure 2.17 に benzyl alcohol を基質とした場合の経時変化を示す。酸化生成物である benzaldehyde の濃度は反応の初期には反応時間の経過とともに上昇したが、10 時間付近から時間の経過とともに低下した。可能性がある副生成物として、生成した benzaldehyde と溶媒である acetone との間での aldol 縮合が考えられるため、その生成物である 4-phenyl-3-buten-2-one の収率の経時変化についても同時に検討した。



Scheme 2.26 Reactions of benzyl alcohol with supercritical acetone.

4-phenyl-3-buten-2-one の生成は反応初期の数時間は確認されなかった。しかし、5 時間付近から濃度が上昇しはじめた。この結果より、benzyl alcohol の Oppenauer 型酸化反応に引き続き、aldol 縮合が進行していることがわかる (Scheme 2.26)。

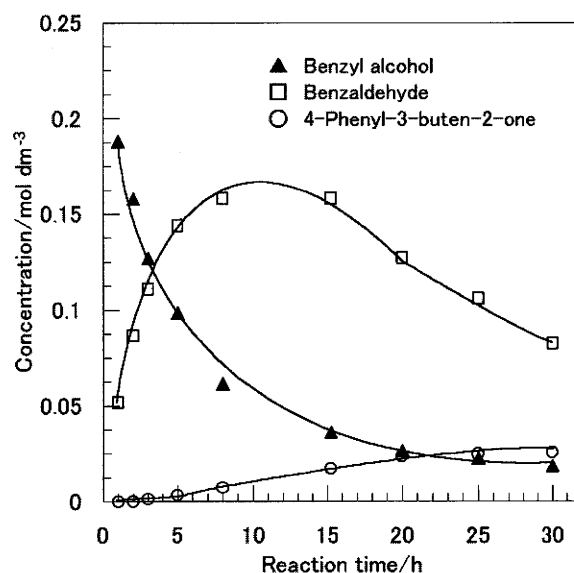


Figure 2.17 Time courses of the reaction of benzyl alcohol in supercritical acetone (Initial concentration of the substrates: 0.25 mol dm⁻³, Reaction temperature: 573 K).

Aldol 反応のほかに、Oppenauer 酸化における副反応として Tishchenko 反応が考えられる。しかし、今回の反応系において Tishchenko 反応により生成するエステルは確認されなかったことから、超臨界 acetone による酸化反応において、Tishchenko 反応はほとんど進まないと考えられる。

次に、超臨界 acetone による cinnamyl alcohol および 1-octanol の酸化反応について検討

を行なった。その生成物量の経時変化を Figure 2.18 に示す。これらのアルコールの酸化反応の収率は高くなかった。このように収率が高くない原因としては、benzyl alcohol の場合と同様に、生成物が aldol 反応により消費されてしまうためと考えられる。

Cinnamyl alcohol の酸化反応において、反応時間 5 時間において収率が最大となり、その後時間の経過とともに減少した。この結果は benzyl alcohol の酸化反応の結果と類似している。

一方、1-octanol の酸化反応については、収率は 50% 付近で停滞しており、明らかな濃度の低下は確認されなかった。benzaldehyde と cinnamaldehyde の aldol 縮合にて生成する化合物はフェニル基とカルボニル基が共役しているため、比較的安定である。このため、aldol 縮合の平衡が生成物側に傾くため、aldol 生成物が生成しやすいと考えられる。一方、octanal と acetone との aldol 生成物では、カルボニル基は α,β -不飽和結合との共役があるだけで、先の 2 種の化合物に比べて、aldol 反応の平衡は基質側に有利なことが考えられる。このため、Figure 2.18 の octanal の収率に明確な減少が確認されなかったと考えられる。

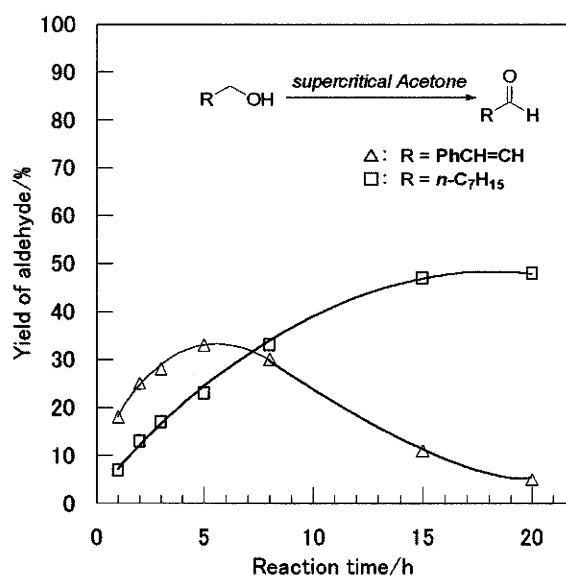


Figure 2.18 Time courses of the oxidation of primary alcohols using supercritical acetone (Initial concentration of the substrates: 0.25 mol dm^{-3} , Reaction temperature: 573 K).

2.4 結論

超臨界 2-propanol によりケトン・アルデヒドが対応するアルコールへ変換されることが知られている。また、不飽和ケトン・アルデヒドでは選択的に C=O が還元されて対応する不飽和アルコールへ変換される。C=O の還元機構を解明するために、速度論的検討を行なった。重水素化 2-propanol ($(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$)、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$ を用いて、acetophenone および benzophenone の還元を行ない、速度定数を求めた。これらの値を $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ を用いる還元反応の速度定数と比較した。その結果、 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{OD})$ 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{OD})$ を用いた場合には、反応が遅くなることが分かった。一方、 $(\text{CD}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ を用いた場合には、反応速度はほとんど変わらなかった。これらの結果より、2-propanol の α -水素および OH-水素の脱離の段階が律速段階に含まれることが分かった。このことより、MPV 還元に類似の六員環遷移状態を経由して、2つの水素移動が起こる機構を提案した。

acetophenone の *meta* 位または *para* 位に置換基を導入した acetophenone の超臨界 2-propanol による還元を行い、Hammett plot により、Hammett の反応定数 $\rho = +0.33$ を得た。先に、反応中心であるカルボニル炭素ならびにカルボニル酸素へ、それぞれ H⁺ならびに H⁺の移動が同時に起こる機構を提案した。カルボニル炭素への H⁺の移動は正の ρ 値、カルボニル酸素への H⁺の移動は負の ρ 値が期待でき、これらが打ち消しあうため、小さな ρ 値が得られたと考えることができる。したがって、置換基効果は六員環遷移状態の存在を支持する結果となった。

光学活性アルコール中で acetophenone の還元を行なったところ、生成物として光学活性 1-phenylethanol が得られた。この結果は、MPV 型の六員環遷移状態により説明できる。

次に、超臨界または高温状態の各種アルコールを水素源として用いて、acetophenone の還元反応を行なった。用いるアルコールの種類により、生成物の収率が異なった。収率は用いるアルコールが酸化されてケトンまたはアルデヒドに変換される反応のエンタルピー量と相関があった。すなわち、小さな反応エンタルピーを有するアルコールを用いた場合には、収率が高くなった。これは、反応エンタルピーが小さくなれば平衡定数が大きくなるためで、アルコールの種類により平衡定数が変化したためと考えられる。

超臨界 acetone 中でのアルコールの酸化反応について検討を行なった。超臨界 acetone 中で第二級アルコールが対応するケトンに変換された。その収率は 90%以上と高い収率であった。第一級アルコールも同様に対応するアルデヒドへ変換されたが、収率は低かった。これは、生成したアルデヒドが acetone との間で aldol 反応を起こすためである。

2.5 参考文献

1. Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1984.
2. Brown, H. C.; Krishnamurthy S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.
3. Akutagawa, S. In *Chirality in Industry*; Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1992; pp 325-339.
4. Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
5. Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 2001.
6. Bagnell, L.; Strauss, C. R. *Chem. Commun.* **1999**, 287-288.
7. Lermontov, S. A.; Shkavrov, S. V.; Kuryleva, N. V. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 223-225.
8. Gubin, S. P.; Menshov, V. I.; Kirilets, V. M.; Plopskii, E. Y. *Izv. Akad. Nauk., SSSR Ser. Khim.* **1983**, 2835-2836.
9. Malwitz, V.-D.; Metzger, J. O. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 762-763.
10. Kamitanaka, T.; Matsuda, T.; Harada, T., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4551-4553;
11. Sominsky, L.; Rozental, E; Gottlieb, H.; Gedanken, A.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1492-1496.
12. Hatano, B.; Tagaya, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6331-6333.
13. Hatano, B.; Kubo, D.; Tagaya, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1304-1307.
14. Gallezot, P.; Richard, D. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1998**, *40*, 81-126.
15. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry 5th edition, Part B: Reactions and Synthesis*, Springer, New York, 2007, p.406.
16. Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
17. Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.
18. Zhao, F.; Ikushima, Y.; Shirai, M.; Ebina, T.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180*, 259-265.
19. Wilds, A. L. *Org. React. (N.Y.)* **1944**, *2*, 178-223.
20. de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bakkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007-1017.
21. Ooi, T.; Miura, T.; Itagaki, Y.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Synthesis* **2002**, 279-291.
22. Klomp, D.; Maschmeyer, T.; Hanefeld, U. Peters, J. A. *Chem. -Eur. J.* **2004**, *10*, 2088-2093.
23. Yin, J.; Conrad, K. M.; Huffman, M. A.; Armstrong, J. D., III *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 840-843.

24. Corma, A.; Domine, M. E.; Nemeth, L.; Valencia, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3194-3195.
25. Liu, S. H.; Jaenicke, S.; Chuah, G. K. *J. Catal.* **2002**, *206*, 321-330.
26. Fukuzawa, S.; Nakano, N.; Saitoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2863-2867.
27. Mojtahedi, M. M.; Akbarzadeh, E.; Sharifi, R.; Abaee, M. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791-2793.
28. Toyota, M.; Odashima, T.; Wada, T.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9036-9037.
29. Daimon, A.; Kamitanaka, T.; Kishida, N.; Matsuda, T.; Harada, T. *J. Supercritical Fluids* **2006**, *37*, 215-219.
30. Osawa, T.; Harada, T.; Tai, A. *Catal. Today* **1997**, *37*, 465-480.
31. Gude, M.; Teja, A. S. *J. Chem. Eng. Data* **1995**, *40*, 1025.
32. Hernández-Garduza, O.; García-Sánchez, F.; Ápam-Martínez, D.; Vázquez-Román, R. *Fluid Phase Equilib.* **2002**, *198*, 195-228.
33. Cohen, R.; Graves, C. R.; Nguyen, S. T.; Martin, J. M. L.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14796-14803.
34. (a) More O'Ferrall, R. A. *J. Chem. Soc., B* **1970**, 785-790; (b) Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1987.
35. Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 713-743.
36. Casey, C. P.; Singer, S. W.; Powell, D. R.; Hayashi, R. K.; Kavana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1090-1100; Johnson, J. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681-7684.
37. Felder, T.; Schalley, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2258-2260.
38. a) Jaffé, H. H. *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 191-261; b) Patrick, H. R.; Griffith, K.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 6063-6067; c) Ashby, E. C.; Boone, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5524-5531; d) Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2205-2212; e) Yamataka, H.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 772-776; f) Kudo, T.; Higashide, T.; Ikedate, S.; Yamataka, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5157-5163.
39. Pickart, D. E.; Hancock, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4642-4643.
40. Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2209-2212; Bowden, K.; Hardy, M. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1169-1174.
41. Gubin, S. P. *Doklad. Akad. Nauk.* **1995**, *345*, 490-492.
42. Takebayashi, Y.; Morita, Y.; Sakai, H.; Abe, M.; Yoda, S.; Furuya, T.; Sugeta, T.; Otake, K. *Chem. Commun.* **2005**, 3965-3967; Bulgarevich, D. S.; Otake, K.; Sako, T.; Sugeta, T.; Takebayashi, Y.; Kamizawa, C.; Shintani, D.; Negishi, A.; Tsurumi, C. *J. Supercrit. Fluids*

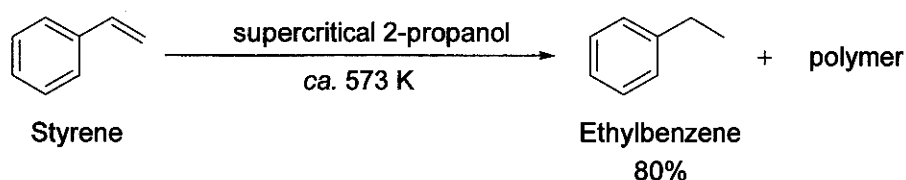
- 2003, 26, 215-224.
43. a) Doering, W. E.; Young, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 631; b) Foley, W. M.; Welch, F. J.; La Combe, E. M.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2779-2784.
 44. Bulgarevich, D. S.; Sako, T.; Sugeta, T.; Otake, K.; Takebayashi, Y.; Kamizawa, C.; Uesugi, M.; Kato, M. *J. Chem. Phys.*, **1999**, 111, 4239-4250.
 45. Barlow, S. J.; Bondarenko, G. V.; Gorbaty, Y. E.; Yamaguchi, T.; Poliakoff, M. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 10452-10460.
 46. Pedley, J. B.; Rylance, J. *Sussex-N. P. L. Computer Analysed Thermochemical Data: Organic and Organometallic Compounds*, University of Sussex (1977).
 47. Buckley, E.; Herington, E. F. G. *Trans. Faraday Soc.* **1965**, 61, 1618-1625.
 48. Chao, J.; Rossini, F. D. *J. Chem. Eng. Data* **1965**, 10, 374-379.
 49. Connett, J. E. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1284-1286.
 50. Sellers, P.; Sunner, S. *Acta Chem. Scand.* **1962**, 16, 46-52.
 51. Fletcher, R. A.; Pilcher, G. *Trans. Faraday Soc.* **1970**, 66, 794-799.
 52. Wiberg, K. B.; Crocker, L. S.; Morgan, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3447-3450.
 53. Buckley, E., Cox, J. D. *Trans. Faraday Soc.* **1967**, 63, 895-901.
 54. Chao, J.; Zwolinski, B. J. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1976**, 5, 319-328.
 55. Buckley, E., Cox, J. D. *Trans. Faraday Soc.* **1967**, 63, 895-901.
 56. Harrop, D.; Head, A. J.; Lewis, G. B. *J. Chem. Thermodyn.* **1970**, 2, 203-210.
 57. Ambrose, D.; Connett, J. E.; Green, J. H. S.; Hales, J. L.; Head, A. J.; Martin, J. F. *J. Chem. Thermodyn.* **1975**, 7, 1143-1157.
 58. (a) Horikawa, Y.; Uchino, Y.; Sako, T. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 232-233; (b) Yokoyama, C.; Yasuda, T.; Nishi, K.; Takahashi, S. *Sekiyu Gakkaishi* **1996**, 39, 395-402.
 59. (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms 4th ed.*, Springer, New York, 2000, pp. 172; (b) Brown, H. C.; Ichikawa, K. *Tetrahedron* **1957**, 1, 221-230.
 60. (a) Djerassi, C. *Org. React. (N.Y.)* **1951**, 6, 207-272; (b) Mello, R.; Martinez-Ferrer, J.; Asensio, G.; Gonzalez-Nunez, M. E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9376-9378; (c) Gabrielsson, A.; van Leeuwen, P.; Kaim, W. *Chem. Commun.* **2006**, 4926-4927; (d) Fujita, M.; Takarada, Y.; Sugimura, T.; Tai, A. *Chem. Commun.* **1997**, 1631-1632; (e) Graves, C. R.; Zeng, B.-S.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12596-12597; (f) Gauthier, S.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Organometallics* **2004**, 23, 3769-3771 ; (g) Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.;

- Hiroi, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1601-1602.
61. Tishchenko, V. J. *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 355; Berberich, H.; Roesky, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1569-1571; Toermaekangas, O. P.; Koskinen, A. M.; P. *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, *5*, 421-425; Crimmin, M. R.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 331-333.

第3章 超臨界アルコール中における C=C 結合の反応

3.1 はじめに

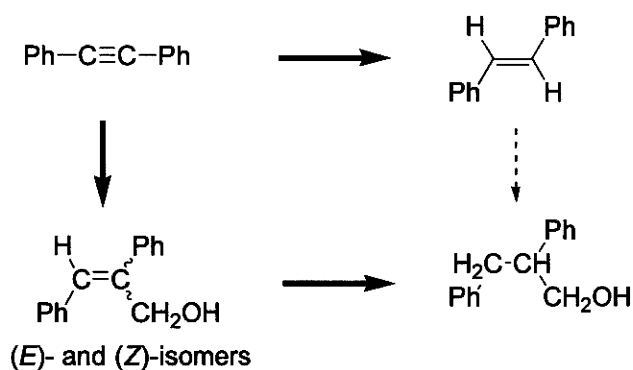
前章では、超臨界アルコール中で、C=O 結合が還元されて CH-OH に変換されることについて報告した[1,2]。同様に C=C 結合も超臨界アルコールにより還元されることが期待される。Gubin らは超臨界 2-propanol 中での C=C 結合の反応について報告している[3,4]。



Scheme 3.1 Reduction of styrene in supercritical 2-propanol.

超臨界 2-propanol 中において styrene を基質として、およそ 573 K で反応を行なった場合に、80%の収率で ethylbenzene が得られたと報告している。この結果から、超臨界アルコールは C=C 結合に対しても還元剤として働き、アルケン → アルカンの反応を進行させることがわかる。しかし、反応時間、基質濃度などの明確な記述が無いため、我々の C=O 結合の反応との厳密な比較は困難である。

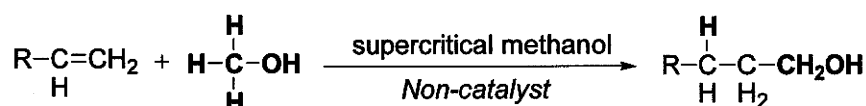
Nakagawa らは、超臨界アルコール中における芳香族アルキンおよびアルケンの反応について検討した[5]。Diphenylacetylene の反応について検討した結果を Scheme 3.2 に示す。



Scheme 3.2 Reaction of diphenylacetylene in supercritical methanol.

623 K にて反応を行なったところ、 $C\equiv C$ の還元が進行して、*trans*-stilbene が主生成物として得られた。しかし、*trans*-stilbene の還元生成物である bibenzyl の生成はごく少量であった。

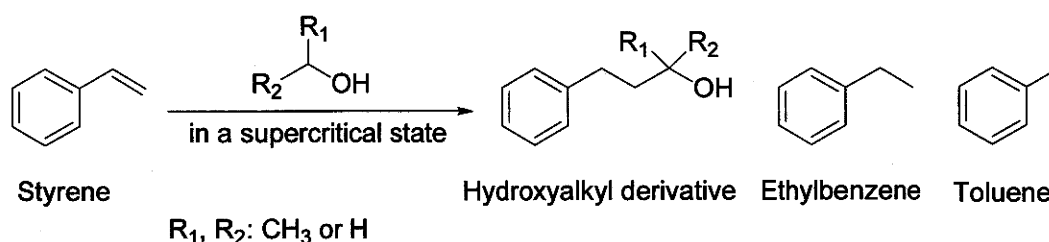
Nakagawa らの報告では、興味深いことに、 $C=C$ 結合の還元 (2H の付加) 以外の反応として、 $C=C$ 結合にアルコールの付加する反応 (H および $RR'C(OH)$ の付加；ヒドロキシアルキル化) が進行することが述べられている。



Scheme 3.3 Hydroxyalkylation of $C=C$ bond with supercritical methanol.

通常、アルコールの反応ではヒドロキシル基から付加または置換する反応が多いが、本反応は、ヒドロキシル基でなくアルコールの α -炭素がアルキンまたはアルケンの sp または sp^2 炭素に付加する特異な反応である。

さらに、Nakagawa らは、styrene を基質として、超臨界 methanol, ethanol および 2-propanol との反応について報告している[5]。その結果、ヒドロキシアルキル誘導体、ethylbenzene および toluene が生成物として得られたことが報告されている (Scheme 3.4)。生成物の分布を Figure 3.1、3.2 および 3.3 に示す。



Scheme 3.4 Reaction of styrene in supercritical methanol, ethanol or 2-propanol.

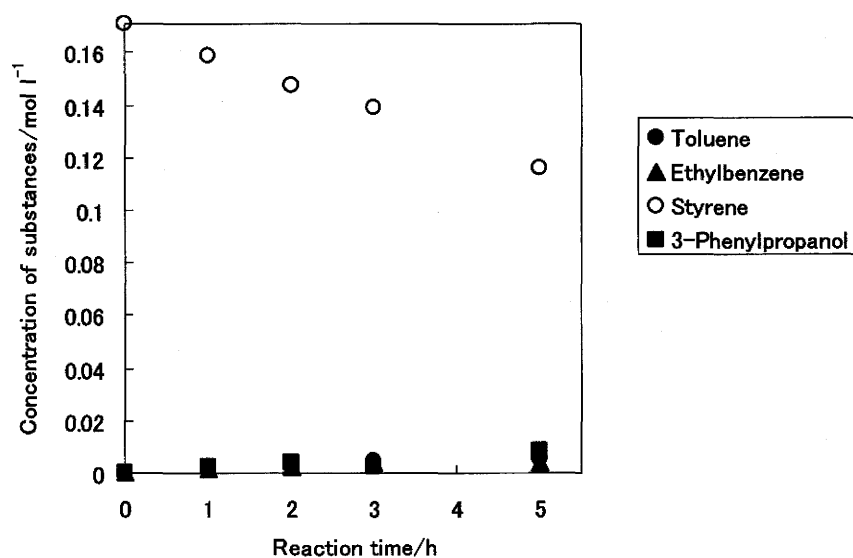


Figure 3.1 Time course of the reaction of styrene in supercritical methanol at 623 K.

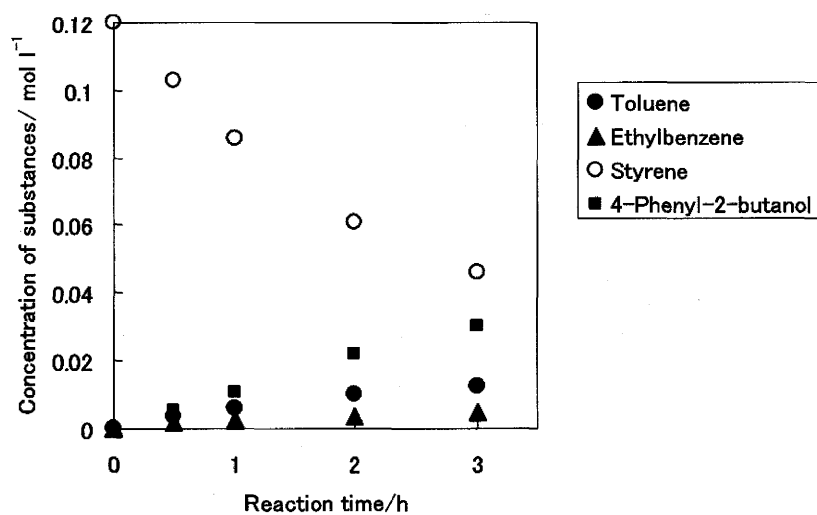


Figure 3.2 Time course of the reaction of styrene in supercritical ethanol at 623 K.

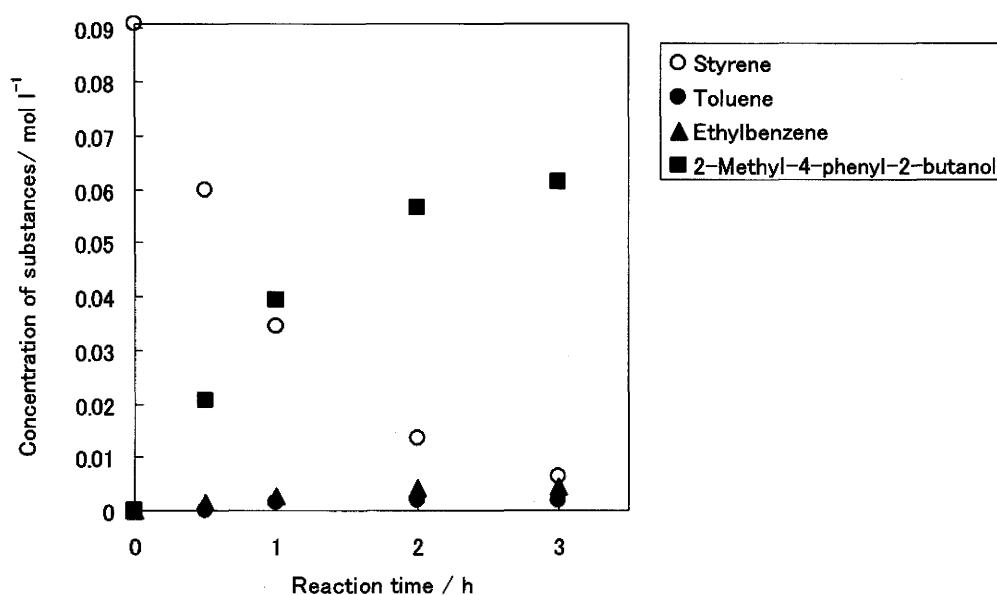
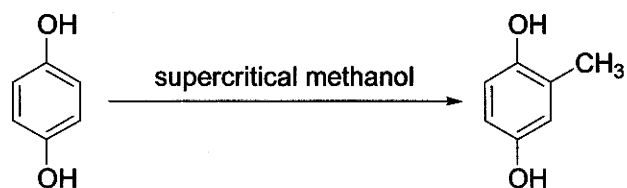


Figure 3.3 Time course of the reaction of styrene in supercritical 2-propanol at 623 K.

Figure 3.1 から 3.3 の結果より、超臨界 2-propanol による反応において基質 styrene の消費速度が最も速く、3 時間の反応で styrene の 90%以上が消費された。このとき、還元生成物である ethylbenzene の生成量は少なく、ヒドロキシアルキル化生成物である 2-methyl-4-phenyl-2-butanol の生成量が圧倒的に多かった。この結果は、超臨界 2-propanol 中において styrene の 80%が ethylbenzene に還元されたとする Gubin らの報告と異なった。Gubin らの報告には、温度以外の詳細な実験条件が記されていないため、厳密な比較はできないが、Gubin らは 573 K 付近で反応を行っており、Nakagawa らはそれより 50 K 高い 623 K で行なっていることが、反応の種類に影響を与えたと考えられる。

Figure 3.3 に示すように、styrene と超臨界 2-propanol との反応で、70%の収率でヒドロキシアルキル誘導体を得られている。このヒドロキシアルキル化は、アルケンの sp^2 炭素とアルコールの α -炭素との間で C-C 結合を形成する反応である。通常、C-C 結合を形成するには有機金属試薬を必要とする。

特に、超臨界アルコールによる C-C 結合形成反応としては、Nakagawa らが報告したヒドロキシアルキル化以外には、超臨界メタノールまたは超臨界エタノール中におけるフェノール類の Friedel-Crafts 型アルキル化 (Scheme 3.5) [6-8]のみで、他に報告が見当たらない。



Scheme 3.5 Friedel-Crafts type alkylation of hydroquinone.

また、ヒドロキシアルキル化反応については、styrene や diphenylacetylene などの芳香族化合物については進行することが報告されているが、脂肪族不飽和炭化水素の超臨界アルコールによるヒドロキシアルキル化については報告がない。そこで、今回、脂肪族不飽和炭化水素を基質として用いて、超臨界アルコールによるヒドロキシアルキル化を試みた。さらに、いくつかの超臨界アルコールまたは高温アルコールについて、ヒドロキシアルキル化剤としての有効性を検討したので報告する。

また、超臨界アルコールのほかに、acetone および acetonitrile の α -炭素と sp^2 炭素との間における結合形成反応についても検討を行なったので報告する。

3.2 実験方法

3.2.1 試薬・反応容器

アルコール、acetone および acetonitrile は、特に記述がない限りナカライテスク株式会社製のものをを用いた。Trifluoroethanol は東ソー・エフテック株式会社製、重水素化 2-propanol ($\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ は Aldrich 社製のものを使用した。

耐圧反応容器は日東高圧株式会社製、材質 SUS316、パッキング Cu、容量 32 mL、設計圧力 35 MPa を用いた。圧力計および安全機構として破裂板式安全弁を備えている。また、SUS316 製サーモウエルを備え、熱電対で容器内部温度の測定を可能としている。

3.2.2 反応

アルケンの濃度が 0.10 mol dm^{-3} となるようアルコール溶液を調製した。この反応溶液 140 μL を片方を閉じたパイレックス管に入れた。管内の空気をアルゴンに置換し、減圧下で封管した(ca. 2.0 mm of i.d., 70 mm of length, 0.32 mL of volume)。パイレックス管を耐圧反応容器に入れた。反応中、管内が高圧になりパイレックス管が破裂してしまうことを防ぐため、同時に適量の methanol を耐圧容器に入れた。耐圧反応容器内の空気をアルゴンに置換した。

耐圧容器をあらかじめ高温にした電気炉に投入し、耐圧容器内が所定の反応温度になるまで昇温した。反応温度に達した時点を反応開始時刻とした。所定の時間後、耐圧容器を電気炉から取り出し、冷風で冷却し反応を停止した。耐圧反応容器内のパイレックス管を取り出し、GC, ^1H -NMR および IR により生成物分析を行った。

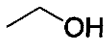
3.2.3 分析

反応後の溶液 25 μL および内部標準物質 bibenzyl のアルコール溶液 25 μL を試験管に入れた。この溶液にアルコール 50 μL を加え、攪拌した後、混合液を GC 分析した。GC は島津製作所 GC-15A、キャピラリーカラム (DB-17, 内径 0.32 mm, 膜厚 0.5 μm , 長さ 30 m) を用いた。GC-MS 分析は島津製作所 GC-17AQP5050A または日本電子 JMS GC-MateII を用いた。 ^1H -NMR 測定は Bruker DPX400 (400 MHz) により行なった。

3.2.4 臨界定数

Table 3.1 に、本研究で用いた溶媒の構造および臨界定数を示す。

Table 3.1 Critical constants of organic solvents.

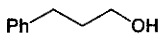
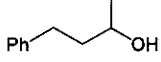
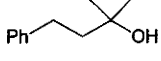
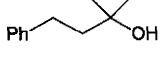
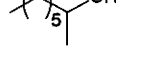
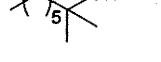
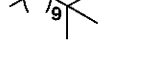
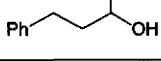
Solvent		critical temperature(K)	critical pressure(MPa)
methanol	CH ₃ OH	512	8.08
ethanol		514	6.13
2-propanol		508	4.76
2,2,2-trifluoroethanol	F ₃ C—CH ₂ OH	499	4.87
acetone		508	4.70
acetonitrile	H ₃ C—C≡N	548	4.83

3.3 結果と考察

3.3.1 アルケンと超臨界または高温アルコール間における C-C 結合形成反応

超臨界または高温条件の様々なアルコール中で、C=C 結合を含む化合物のヒドロキシアルキル化について検討を行なった。その結果を Table 3.2 に示す。

Table 3.2 Hydroxyalkylation of C=C bonds using supercritical alcohols under non-catalytic conditions.^a

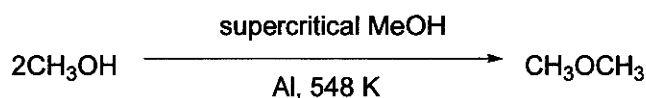
Entry	Substrate	Supercritical Alcohol	Reaction time (h)	Conversion (%)	Product	Yield ^c (%)
1		CH ₃ OH	2	39		6
2		CH ₃ CH ₂ OH	2	>99		56
3		(CH ₃) ₂ CHOH	2	>99		70
4		(CH ₃) ₂ CDOH	2	65		27
5		CH ₃ CH ₂ OH	20	n.d. ^b		37
6		(CH ₃) ₂ CHOH	20	n.d. ^b		12
7		(CH ₃) ₂ CHOH	20	100		13
8		CF ₃ CH ₂ OH	20	100		26

^aReaction conditions: Concentration of alkene in the alcohol at room temperature was 0.10 mol dm⁻³, a 0.14-mL portion of the alcoholic solution was enclosed in the glass tube (inner diameter 2.0 mm, length 70 mm), reaction temperature 623 K.

^bConversion could not be determined because the GC-peak of the substrate overlapped with that of the diluent for the GC analysis.

^cYields were evaluated by GC (Shimadzu GC-15A, capillary column DB-17); the yields were calculated based on the alkenes.

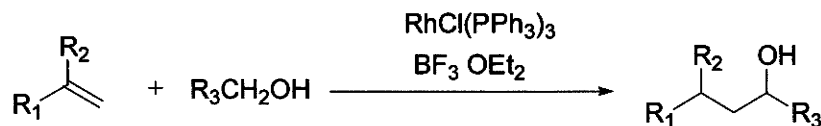
Entry 1 から 3 に超臨界 methanol, ethanol または 2-propanol と styrene との反応について検討した結果を示した。超臨界 methanol 中における反応では、ヒドロキシアルキル誘導体の収率は低い (6%) が、超臨界 ethanol または超臨界 2-propanol との反応では、ヒドロキシアルキル誘導体の収率は比較的高い (56, 70%)。Styrene 由来の副生成物として、ヒドロキシアルキル誘導体以外に toluene ならびに ethylbenzene が得られた。また、超臨界 methanol で反応を行なったときには、アルコールの酸化反応生成物である formaldehyde の生成[9]および水素ガスの生成を確認した[10]。また、Nakahara らは Al を触媒として用いて超臨界 methanol 中で dimethyl ether の生成を報告している[11]、dimethyl ether の生成も考えられる。



Scheme 3.6 Dimethyl ether synthesis in supercritical methanol.

しかし、今回の研究において、容器であるパイレックス管を室温まで温度を降下させても破裂することなく回収できたことから、これらガスの生成量は、無視できる程度であるとみなせる。

近年、白金族錯体触媒を用いた C=C 結合のヒドロキシアルキル化が報告されている (Scheme 3.7) [12,13]。この報告では styrene および styrene 誘導体を基質として用いた場合に、70%までの収率でヒドロキシアルキル誘導体を得られたと報告されている[13]。しかし、高価な Rh 触媒を用いる点や、触媒の回収など、いくつか問題点もある。また、脂肪族アルケン 2-methylpropene のヒドロキシアルキル化では 31%と低い収率しか得られていない。



Scheme 3.7 Hydroxyalkylation of C=C bond with alcohol in the presence of Lewis-acid and Rh-catalyst [13].

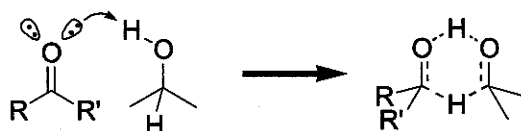
次に、脂肪族アルケンの超臨界アルコール中における反応を検討するため、1-hexene および 1-decene を基質として反応を行なった。Styrene を基質として ethanol または

2-propanol 中で反応を行なった場合には、2 時間で styrene がほとんど無くなった。しかし、脂肪族アルケンの場合には、2 時間ではほとんどの基質が残存したため、20 時間反応を行なった (Entry 5-7)。超臨界 ethanol および 2-propanol 中で 1-hexene の反応を行なったところ、収率は低いものの、いずれの場合もヒドロキシアルキル誘導体が生成した。Entry 5 に示す 1-hexene と超臨界 ethanol の反応では 37% の収率でヒドロキシアルキル誘導体が得られており、これは先述の [13]、Lewis 酸および Rh 触媒を用いる場合の収率に匹敵する収率であった。

脂肪族アルケンを基質とした場合に、超臨界 ethanol による反応に比べて、超臨界 2-propanol による反応の場合に収率が低かった (entry 6 および 7)。これは 2-propanol による反応生成物が第 3 級アルコールであり、高温条件により脱水が容易に起こりやすかったためと考えられる。

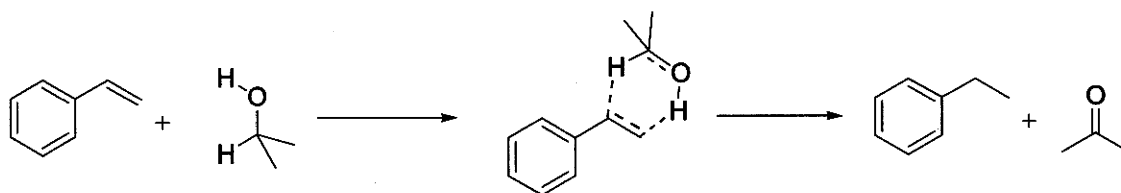
C=O 結合の場合には還元が進行し、ヒドロキシアルキル化生成物は検出されなかった (第 2 章) [1-4]。一方、C=C 結合の場合にはヒドロキシアルキル化が優先し、還元はほとんど起こらなかった (第 3 章) [5]。

C=O の還元反応の場合には、C=O と 2-propanol の H-C-O-H ユニットとの間で、六員環遷移状態を形成して還元が進行する機構を提案した [1]。2-propanol の OH 水素がカルボニル酸素の非共有電子対に配位することで六員環遷移状態のコンフォメーションを容易に取ることができる。このため、C=O の場合には還元反応が進行しやすかったと考えられる。



Scheme 3.8 Formation of six-membered cyclic transition state in the reduction of ketones.

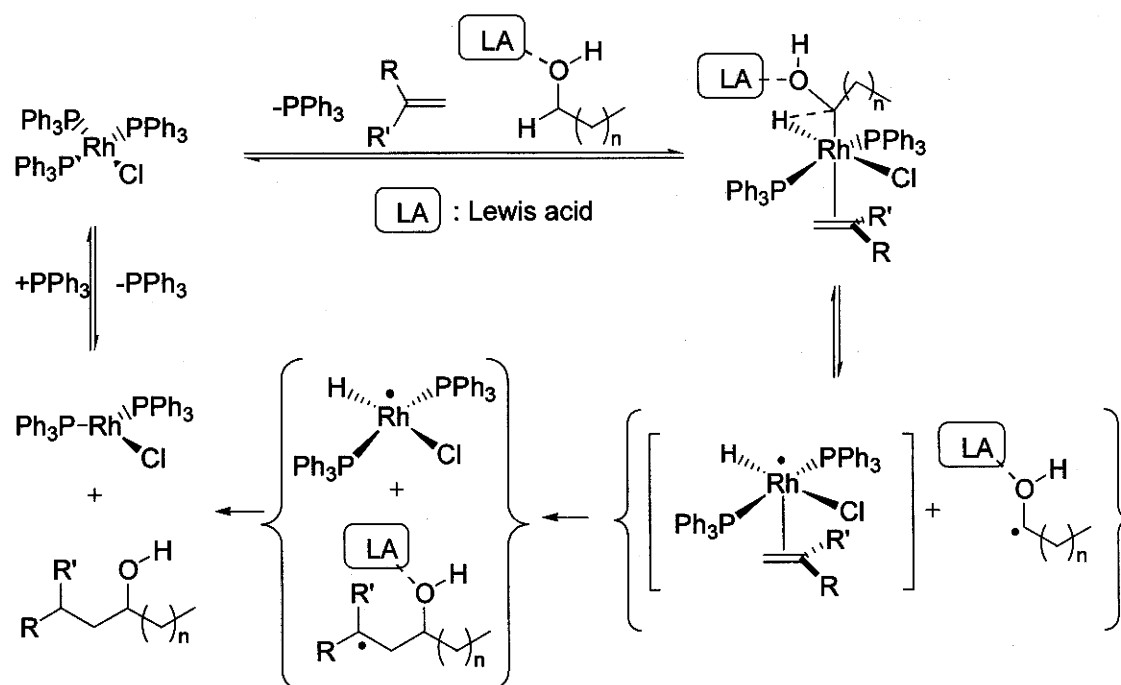
しかし、C=C 結合の場合には、カルボニル酸素のような非共有電子対が存在しないため、六員環遷移状態を形成しにくい。このため、C=C 結合の場合に $H^{\delta+}$ と $H^{\delta-}$ の同時移動による還元が進行しにくかったと考えることができる。



Scheme 3.9 Plausible mechanism for the hydrogenation of styrene in supercritical 2-propanol.

このように還元反応の進行が遅いため、styrene は他の反応に消費される。その代表的な反応としてヒドロキシアルキル化を考えることができる。

Shi らは、Rh 錯体触媒を用いるアルコールとアルケンとのヒドロキシアルキル化反応において、アルコールの α -水素を引き抜くことで、アルコールの α -炭素上にラジカルを発生させ、このラジカルと C=C との反応で、カップリングが起こる機構を提案している (Scheme 3.10) [13]。

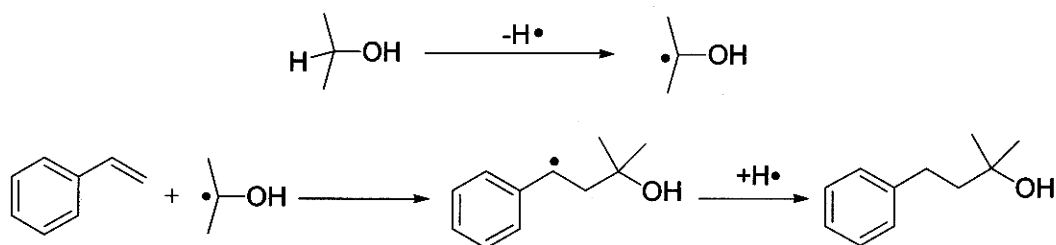


Scheme 3.10 Proposed mechanism for the hydroxylalkylation of alkene with alcohol using Rh complex catalyst.

このほか、アルコールの α -水素がラジカルとして引き抜かれ、ヒドロキシアルキルラジカルが生成すると報告されており、 α -ヒドロキシアルキルラジカルは、比較的生成

しやすい。[14,15]。

このように、アルコールの α -炭素上の H はラジカルとして解離しやすいことを考えると、今回の超臨界アルコールによる C=C のヒドロキシアルキル化についても、同様に α -炭素上にラジカルが生成することで、反応が進行する過程が想定できる (Scheme 3.11)。



Scheme 3.11 Plausible mechanism for the hydroxyalkylation of styrene with supercritical 2-propanol.

超臨界 methanol, ethanol および 2-propanol 中における反応において、ヒドロキシアルキル誘導体の収率を比較したところ、methanol << ethanol < 2-propanol の順であった。 α -H が解離して生成するラジカルの安定性の順もまた、methanol < ethanol < 2-propanol であり、発生する活性種の安定性と収率との間に相関がある。

styrene の超臨界 2-propanol 中におけるヒドロキシアルキル化 (Table 3.2 entry 3) に比べて、2-propanol の α -位を重水素で置換した場合 (Table 3.2, entry 4) に収率が減少した。この結果より、 α -水素の解離の段階が律速段階に含まれると考えられる。したがって、Scheme 3.11 に示す機構の場合には、2-propanol から活性種が生成する段階が律速段階であると考えられることができる。

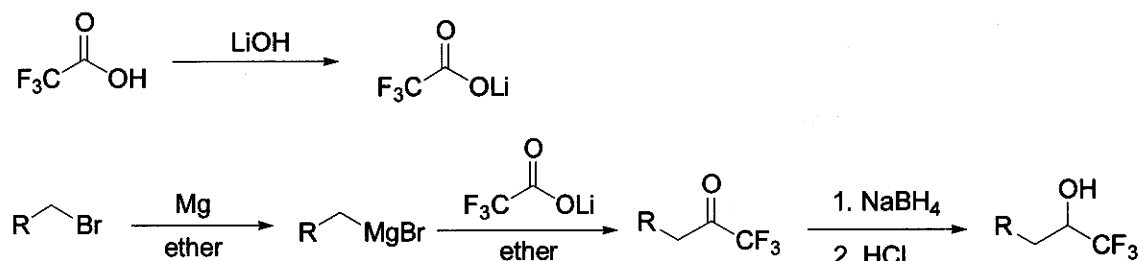
3.3.2 フッ素化アルコールの合成[16]

フッ素化合物は医薬、農薬、機能性材料など多岐にわたる分野で注目されている[17]。分子内にフッ素を導入する様々な手法が開発されてきたが、用いる試薬が有毒であったり、収率が十分でない場合も多い。フッ素を含む置換基のひとつとしてトリフルオロメチル基 (CF_3) がある。 CF_3 基は電気陰性度が大きいいため、その特徴を利用して、機能材料への利用が期待できる。

今回、超臨界 2,2,2-trifluoroethanol (TFE, $T_c = 499 \text{ K}$, $p_c = 4.87 \text{ MPa}$) [18]を用いるトリフルオロメチル置換アルコールの合成について検討した。超臨界 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) 中で styrene を反応させたところ、26%の収率でヒドロキシアルキル誘導体であ

る 1,1,1-trifluoro-4-phenyl-2-butanol が得られた (Table 3.2, entry 8)。

1,1,1-trifluoro-2-alkanol の合成には、Lithium trifluoroacetate と Grignard 試薬の反応を含む方法が報告されている[19] (Scheme 3.12)。



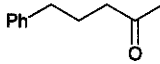
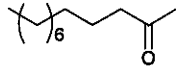
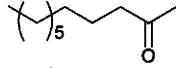
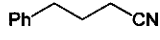
Scheme 3.12 Preparation of 1,1,1-trifluoro-2-alkanol using organometallic reagent.

Scheme 3.12 に示す方法は多段階の操作が必要である。一方、超臨界 TFE を用いる場合には、安価な styrene から 1 段階で合成することができ、操作が容易である。さらに、Scheme 3.12 の Grignard 反応は、水が存在すると収率が減少するため、溶媒ならびに Li 塩を十分に乾燥する必要がある。さらに、最終段階で HCl による中和が必要であり、副生する塩の処理が必要である。一方、超臨界 TFE を用いる styrene の反応では、収率に問題はあるものの、溶媒である TFE と基質である styrene 以外に試薬は加えないため、反応操作が極めて容易である。

3.3.3 超臨界 acetone および超臨界 acetonitrile と C=C 結合との反応

超臨界アルコールの C=C 結合への付加反応について報告した。アルコールの他に汎用溶媒である acetone, ならびに acetonitrile の反応について検討を行なったところ、同様に基質の sp^2 炭素と、溶媒の α -炭素との間で C—C 結合を形成する反応が進行することを見出した。その結果を Table 3.3 に示す。

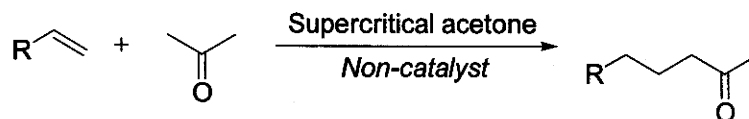
Table 3.3 Direct addition of supercritical acetone and acetonitrile to the alkenes.^a

Entry	Substrate	Supercritical Fluid	Reaction time/h	Conversion (%)	Product	Yield ^b (%)
1		(CH ₃) ₂ C=O	2	91		40
2		(CH ₃) ₂ C=O	2	85		63
3		(CH ₃) ₂ C=O	2	78		49
4		CH ₃ CN	10	97		44

^aReaction conditions: temperature, 623 K, concentration of alkenes in the solution at room temperature, 0.10 mol dm⁻³.

^bYields were evaluated by GC (Shimadzu GC-15A, capillary column DB-17); the yields were calculated on the basis of the alkenes.

超臨界 acetone を用いた場合に、acetone のα - 炭素と styrene との間で C—C 結合を形成し、5-phenyl-2-butanone が収率 40%で得られた (entry 1)。さらに脂肪族アルケンとの反応でも同様の反応が進行した。1-Nonene または 1-octene を用いた場合に (entry 2 および 3)、2-dodecanone または 1-undecanone が生成し、それらの収率はそれぞれ 63%または 49%であった (Scheme 3.13)。

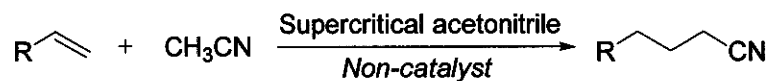
**Scheme 3.13** Addition of acetone to the alkene at supercritical condition.

このとき、副生成物として acetone 分子同士の aldol 反応による、4-methyl-3-penten-2-one および 2, 6-dimethyl-2,5-pentadiene-4-one の生成が確認された。

C=C 結合へのアセトンの付加反応として、Citterio らが peroxydisulphate と Ag 触媒により acetone がアセトニルラジカルに変換され、アルケンに付加することを報告している[20]。Citterio らの銀触媒を用いる場合には、acetone とアルケン以外に、Ag 触媒、過

酸化物の添加が必要である。

さらに、超臨界 acetonitrile 中における styrene の反応について検討を行なったところ、44%の収率で acetonitrile の α -炭素と styrene の C=C の末端炭素との間で結合した化合物 (4-phenylbutylonitrile) が得られた (Table 3.3, entry 4)。



Scheme 3.14 Direct addition of acetonitrile to the C=C bond of styrene.

3.4 まとめ

C-C 結合形成反応は有機化合物を合成するうえで重要な反応であり、数々の手法が報告されている。今回、超臨界アルコール中で styrene を反応させると、アルコールの α -炭素と styrene の末端 sp^2 炭素との間で、C-C 結合を形成することを見出した。

本反応は脂肪族末端アルケンにも有効で、同様の C-C 結合形成反応が末端 sp^2 炭素上で進行した。

超臨界 acetone および acetonitrile 中でも同様の反応が起こり、それぞれ、 α -炭素がアルケンの末端 sp^2 炭素と結合し C-C 結合を形成した。

本反応は、溶媒ならびに基質以外の試剤を用いないため、反応後に溶媒を留去するだけで生成物が得られる。しかし、特に超臨界 acetone を用いた場合には aldol 反応生成物などの副生成物の生成量が多いため、いかに選択性を向上させるかが今後の課題と考える。

3.5 参考文献および注釈

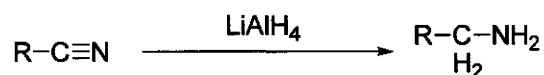
1. Kamitanaka, T.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1429-1434
2. Kamitanaka, T.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4551-4553.
3. Gubin, S. P.; Buslaeva, E. Y. *Proceedings of the 6th International Symposium on Supercritical Fluids*, Versailles, France, 2003, Ro10 (CD-ROM).
4. Gubin, S. P.; Menshov, V. I.; Kirilets, V. M.; Plopskii, E. Y. *Izv. Akad. Nauk., SSSR Ser. Khim.* **1983**, 2835-2836.
5. Nakagawa, T.; Ozaki, H.; Kamitanaka, T.; Takagi, H.; Matsuda, T.; Kitamura, T.; Harada, T. *J. Supercritical Fluids* **2003**, *27*, 255-261.
6. Horikawa, Y.; Uchino, Y.; Sako, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 232-233.
7. Takebayashi, Y.; Hotta, H.; Shono, A.; Yoda, S.; Furuya, T.; Otake, K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 704-709.
8. Horikawa, Y.; Uchino, Y.; Shichijo, Y.; Sako, T. *J. Jpn. Petrol. Inst.* **2004**, *47*, 136-141.
9. The formaldehyde formation in the methanol was detected by the Nash's method. The concentration of formaldehyde in the methanol recovered from the supercritical-reaction was higher than that of authentic methanol. Nash's method, see: Nash, T. *Biochem. J.* **1953**, *55*, 416-421.
10. Hydrogen gas generation from the alcohols at 623 K was confirmed by the GC analysis (Shimadzu GC-8A, column: packed column Shincarbon-T, carrier gas: He 50 mL/min, detector: TCD).
11. Usui, Y.; Wakai, C.; Matubayasi, N.; Nakahara, M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 394-395.
12. Shibahara, F.; Krische, M. J. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1102-1107.
13. Shi, L.; Tu, Y-Q.; Wang, M.; Zhang, F-M.; Fan, C-A.; Zhao, Y-M.; Xia, W-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10836-10837.
14. Moore, W. M.; Hammond, G. S.; Foss, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2789.
15. Batchelor, S. N.; Fischer, H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 9794-9799.
16. Ma, J-A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996.
17. Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
18. Sauermann, P.; Holzapfel, K.; Opzynski, J.; Nixdorf, J.; Kohler, F. *Fluid Phase Equilib.* **1993**, *84*, 165-182.
19. Preparation of 1,1,1-trifluoro-2-alkanols, see: Hamada, H.; Shiromoto, M.; Funahashi, M.;

- Itoh, T.; Nakamura, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2332-2336.
20. Citterio, A.; Gentile A.; Minisci, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5587-5590.

第4章 超臨界アルコール中における $C\equiv N$ 結合の反応

4.1 はじめに

$C\equiv N$ 結合は接触還元またはヒドリド試薬により還元されアミンが得られる[1]。



Scheme 4.1 Reduction of $C\equiv N$ bond to afford amine with hydride reagent.

第2章および第3章において、超臨界アルコール中における $C=O$ 結合と $C=C$ 結合の反応についてそれぞれ述べた。 $C=O$ 結合は還元されて $CH-OH$ に変換された[2,3]。また、 $C=C$ 結合については条件にもよるが、還元反応が進行しアルカンが生成した[4]。

この結果を基に考えると、 $C\equiv N$ 結合も超臨界アルコールにより、 CH_2-NH_2 へ還元されることが考えられる。本章では、超臨界アルコール中における benzonitrile の反応について検討した結果について述べる。

4.2 実験方法

4.2.1 試薬および装置

methanol, ethanol, 2-propanol および benzonitrile はナカライテスク株式会社より購入した。脱水 2-propanol は和光純薬株式会社の低水分溶媒を用いた。

耐圧反応容器は日東高圧株式会社製、材質 SUS316、パッキング Cu、容量 32 mL、最高圧力 35 MPa、最高温度 673 K を用いた。圧力計および安全機構として破裂板式安全弁を備えている。また、SUS316 製サーモウエルを備え、熱電対で容器内部温度の測定を可能としている。

4.2.2 反応

benzonitrile の濃度が 10 mmol dm^{-3} となるようアルコール溶液を調製した。この反応溶液 120 μL を片端が閉じたパイレックス管 (ca. 2.0 mm of i.d.) に入れた。管内の空気をアルゴンに置換し、減圧下で封管した (70 mm of length, 0.32 mL of volume)。パイレックス管をオートクレーブに入れた。反応中、管内が高圧になりパイレックス管が破裂してしまう。これを防ぐため、同時に適量の methanol を耐圧容器に入れた。オートクレーブ内の空気をアルゴンに置換した。

耐圧容器をあらかじめ高温にした電気炉に投入し、耐圧容器内が所定の反応温度になるまで昇温した。反応温度に達した時点を反応開始時刻とした。一定時間後、耐圧容器を電気炉から取り出し、冷風で冷却し反応を停止した。オートクレーブ内のパイレックス管を取り出し、GC-MS および $^1\text{H-NMR}$ により生成物の同定、GC により定量分析を行った。

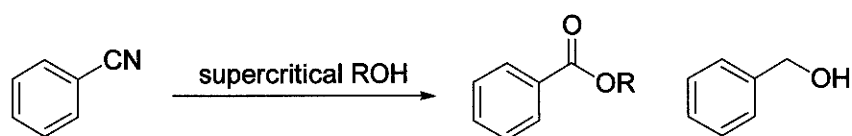
4.2.3 分析

反応後の溶液 25 μL および内部標準物質 bibenzyl のアルコール溶液 25 μL を試験管に入れた。この溶液にアルコール 50 μL を加え、攪拌した後、混合液を GC 分析した。GC は島津製作所 GC-15A、キャピラリーカラム (DB-17, 内径 0.32 mm, 膜厚 0.5 μm , 長さ 30 m) を用いた。GC-MS 分析は島津製作所 GC-17AQP5050A または日本電子 JMS GC-MateII を用いた。 $^1\text{H-NMR}$ 測定は Bruker DPX400 (400 MHz) により行なった。

4.3 結果と考察

4.3.1 超臨界アルコールと benzonitrile の反応

超臨界 methanol, ethanol または 2-propanol 中における benzonitrile の反応について検討を行なった。その結果、いずれのアルコールを用いた場合にも、還元反応生成物であるアミンは生成しなかった。生成物として、安息香酸エステルおよび benzyl alcohol が得られ (Scheme 4.2)、その生成割合はアルコールの種類により異なった。



Scheme 4.2 Transformation of benzonitrile in supercritical alcohols.

Figure 1, 2 および 3 に、超臨界 methanol, ethanol および 2-propanol 中における benzonitrile の反応の経時変化をそれぞれ示す。超臨界 methanol 中における反応では、10 時間以内に用いた benzonitrile の約 90% が消失した。一方、超臨界 ethanol および 2-propanol の場合には、benzonitrile が消費されるのに、さらに長時間が必要であった。

超臨界 methanol 中における反応では、エステル (methyl benzoate) が選択的に生成し、超臨界 2-propanol 中では benzyl alcohol が選択的に生成した。超臨界 ethanol 中での反応は、エステル (ethyl benzoate) および benzyl alcohol の両方が生成したことがわかる。

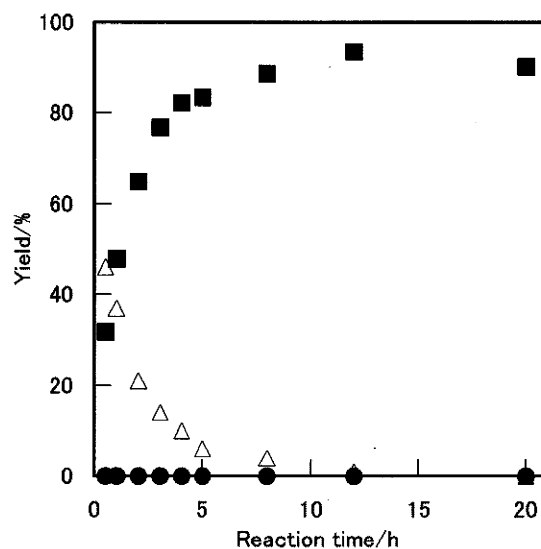


Figure 4.1 Time courses of the reactions of benzonitrile in supercritical methanol at 623 K; $\square$ benzonitrile, $\bullet$ benzyl alcohol, $\blacksquare$ methyl benzoate.

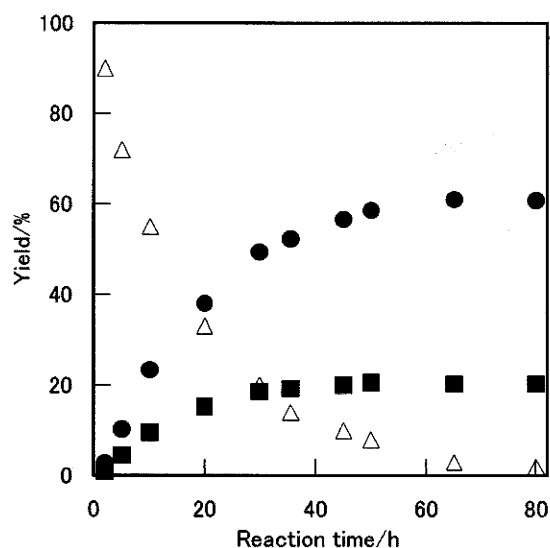


Figure 4.2 Time courses of the reactions of benzonitrile in supercritical ethanol at 623 K; $\square$ benzonitrile, $\bullet$ benzyl alcohol, $\blacksquare$ ethyl benzoate.

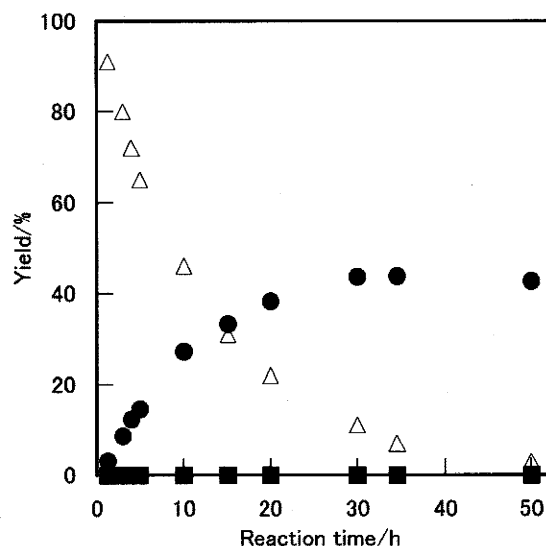
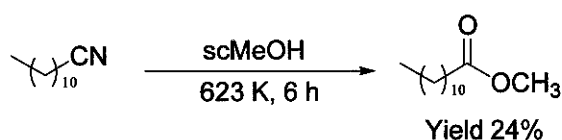


Figure 4.3 Time courses of the reactions of benzonitrile in supercritical 2-propanol at 623 K; $\square$ benzonitrile, $\bullet$ benzyl alcohol, $\blacksquare$ isopropyl benzoate.

なお、エステル生成に関しては、脂肪族ニトリルである lauritrile の超臨界 methanol 中における反応についても確認した。しかし、6 時間の反応で 24%と、benzonitrile の場合に比べて低い収率であった (Scheme 4.3)。



Scheme 4.3 Esterification of lauritrile in supercritical methanol.

次に、超臨界 methanol によるエステル化の反応において、反応溶液の仕込み量の影響について検討した結果を Table 4.1 に示す。0.20、0.25 および 0.30 g cm⁻³ の 3 段階で密度を変化させたところ、0.30 g cm⁻³ の場合に、94%の転換率で 83%の収率で methyl benzoate が得られた。この結果より、密度を 0.20 g cm⁻³ から 0.30 g cm⁻³ へと、0.1 g cm⁻³ 変化させるだけで、転換率 (39%→94%) および、収率 (31%→83%) を劇的に向上させることができた。

密度が 1.5 倍になることで、benzonitrile および methanol の濃度はともに 1.5 倍になる。

この反応が単純に benzonitrile の濃度および methanol の濃度に対して 1 次であるならば、速度は $1.5 \times 1.5 = 2.25$ 倍となる。しかし、密度の増加にともなう収率の増加は $83/31 = 2.7$ 倍であり、基質濃度の上昇 (2.25 倍) に比べて大きくなった。この結果より、本反応が benzonitrile と methanol の単純な二次反応でなく、律速段階に、benzonitrile や methanol 以外の物質が関与していることが示唆される。

Table 4.1 Effects of density of the methanol solution during the reaction on conversion of benzonitrile and yield of methyl benzoate.

Density ^a (g cm ⁻³)	Conversion ^b (%)	Yield ^b (%)
0.20	39	31
0.25	75	68
0.30	94	83

Reaction conditions: 623 K, 5 h.

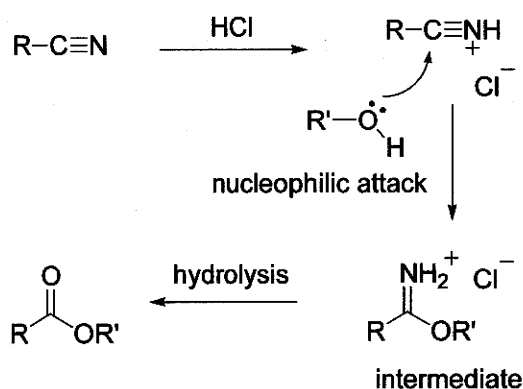
^a Density of methanol solution in the reactor tube during the reaction.

^b Conversion and the yield of methyl benzoate were determined by gas chromatography.

4.3.2 エステル生成反応の機構

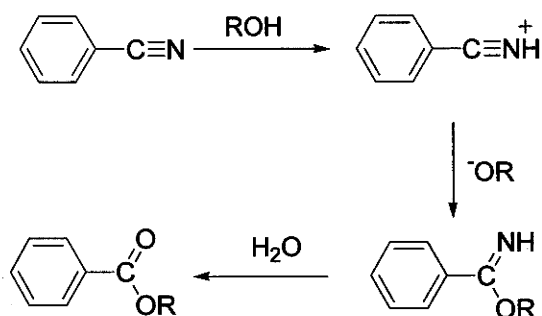
C≡N 結合を COOR へ変換する反応はいくつかの方法がある。それらのうちでよく知られている方法として、Pinner 反応がある[5,6]。Pinner 反応については、Scheme 4.4 に示す機構が提案されている。

はじめに HCl のプロトンがニトリルの CN 窒素に配位する。このことで、CN 炭素が求核攻撃を受けやすくなる。次にアルコールの求核攻撃を受け、イミノエーテル中間体が生成する。この中間体が加水分解されることで、エステルが生成する[5]。



Scheme 4.4 Plausible mechanism for esterification of nitriles (Pinner reaction).

Pinner 反応の機構を参考にすると、超臨界アルコール中での benzonitrile のエステル化の機構として、Scheme 4.5 に示す機構が考えられる。はじめに、アルコールの OH 水素によりプロトン化される。次に、アルコールからプロトンが解離して生成する RO⁻がプロトン化されたニトリルの CN⁺H 炭素を攻撃し、イミノエーテルが生成する。そして、このイミノエーテルが methanol 溶媒中に存在する水によって加水分解されエステルが生成する。4.3.1 の結果から、律速段階はイミノエーテル生成の段階または加水分解の段階と考えることができる。



Scheme 4.5 Plausible mechanism for the esterification of benzonitrile using supercritical alcohol.

室温で methanol、ethanol および 2-propanol のモル濃度はそれぞれ、24.7、17.2 および 13.1 mol/L であり、methanol のモル濃度がほかのアルコールに比べて高い。したがって、2 段階目に攻撃する求核種 RO⁻の濃度は methanol の場合に最も高く、2 段階目の RO⁻の求核攻撃が他のアルコールに比べて起こりやすいと考えられる。さらに Reeve らは、各種アルコールの酸性度について、ethanol の酸性度を 1.0 とした場合に、methanol および

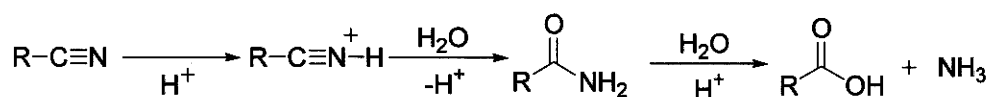
2-propanol の酸性度はそれぞれ、4.4 および 0.24 であると報告している[7]。

このことから、ethanol 中および 2-propanol 中における H^+ および RO^- の濃度に比べて、methanol 中における H^+ および RO^- の濃度が高いことが分かる。室温におけるこの傾向から考えると、超臨界状態においても、 H^+ および RO^- の濃度は methanol 中で高いことが考えられる。現に、超臨界 methanol 中において、ケトンに MeO^- の求核攻撃をともなうアセタールの生成反応が進行するが[8,9]、超臨界 2-propanol 中では、アセタール化が進行せず、還元反応が進行する[10,11]。この事実も、超臨界 methanol 中において、 MeO^- が多く存在することを支持する。

超臨界 methanol 中の MeO^- の濃度が高いため、2 段階目の求核攻撃は超臨界 methanol 中において速やかに進行すると考えられる。一方、超臨界 ethanol 中では EtO^- の濃度が低いため、求核攻撃が遅いと考えられる。この場合、benzonitrile が長時間残存するため、他の反応、すなわち benzyl alcohol の生成反応が進行すると考えられる。また、超臨界 2-propanol 中においてエステルの生成反応が進行しなかったのは、 RO^- の濃度が methanol, ethanol に比べ低いことが、原因のひとつとして考えられる。

さらに、アルコールが RCN^+H の炭素を求核攻撃する際の立体障害も考えられる。Figure 4.1、4.2 および 4.3 から明らかなように、エステルの生成の速度は $\text{MeOH} > \text{EtOH} > \text{PrOH}$ である。アルコールのアルキル基が小さい場合に、反応速度が大きい。立体障害が大きくなることでエステル化が遅くなり、benzonitrile が benzyl alcohol の生成に利用されたため、エステルの収率が低くなったと考えられる。

近年、超臨界または高温水中でのニトリルの加水分解反応に関する研究が、いくつかの研究グループにより報告されている[12-15]。これらの報告によると、高温水の持つ高い酸性度によってニトリルがカルボン酸へ変換されると報告されている。はじめに、高い酸性度をもつ超臨界水によりプロトン化される。次に、ニトリルの $\text{C}\equiv\text{N}$ 結合の炭素に水が求核攻撃することでアミドが生成する。そして、そのアミドがさらに加水分解を受けて、カルボン酸が生成するとの機構である。

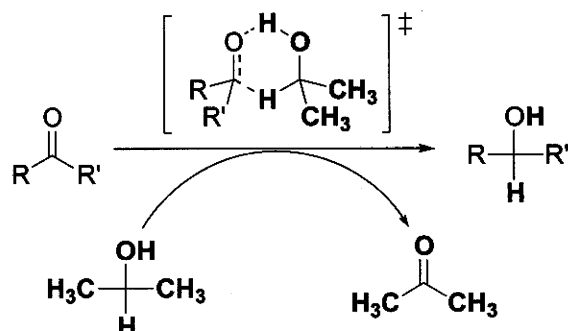


Scheme 4.6 Hydrolysis of nitrile in supercritical water.

第 2 段階の求核種が水であるかアルコールであるかの違いで、生成物に違いが生じたと考えられる。

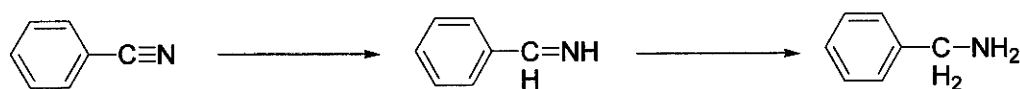
4.3.3 Benzyl alcohol 生成反応の機構

これまでに我々は超臨界アルコールによってカルボニル基が対応するアルコールへ還元されることを報告した[2,10,11]。カルボニル基の還元では、Meerwein-Ponndorf-Verley 還元 に類似の六員環遷移状態を経由して水素の移動が起こると考えられる (Scheme 4.7)。



Scheme 4.7 Mechanism for the Meerwein-Ponndorf-Verley type reduction of ketone using supercritical 2-propanol.

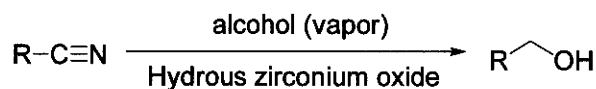
したがって、C=O と同様に C≡N の還元反応も進行するならば、Scheme 4.8 に示すように、benzonitrile から benzylamine が生成することが予想できる。しかし、今回の超臨界 2-propanol 中における benzonitrile の反応で、benzylamine は生成しなかった。benzylamine でなく、主生成物として 40 時間の反応で、benzyl alcohol が 46% の収率で得られた(2-propanol の場合)。



Scheme 4.8 Hydrogenation of benzonitrile to benzyl amine.

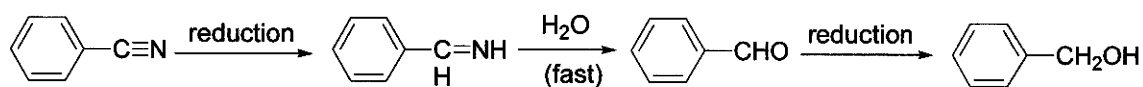
アルコール中におけるニトリルの反応については、Takahashi らがジルコニア触媒を用いて、アルコール蒸気中における各種ニトリルの反応について報告している[16]。彼らも同様に、アミンが得られるのではなく、アルコールが主生成物として得られたと報告している (Scheme 4.9)。原因として、Scheme 4.8 の第一段階の水素化により得られるイミン (-CH=NH) が不安定であることが考えられる[17]。たとえ、第一段階の還元が進みイミンが生成したとしても、第二段階の水素化を受ける前に、生成したイミンが他の置換基に変換され、そのため、アルコールとニトリル間の反応で、アミンを得ることは難し

いと考えられる。



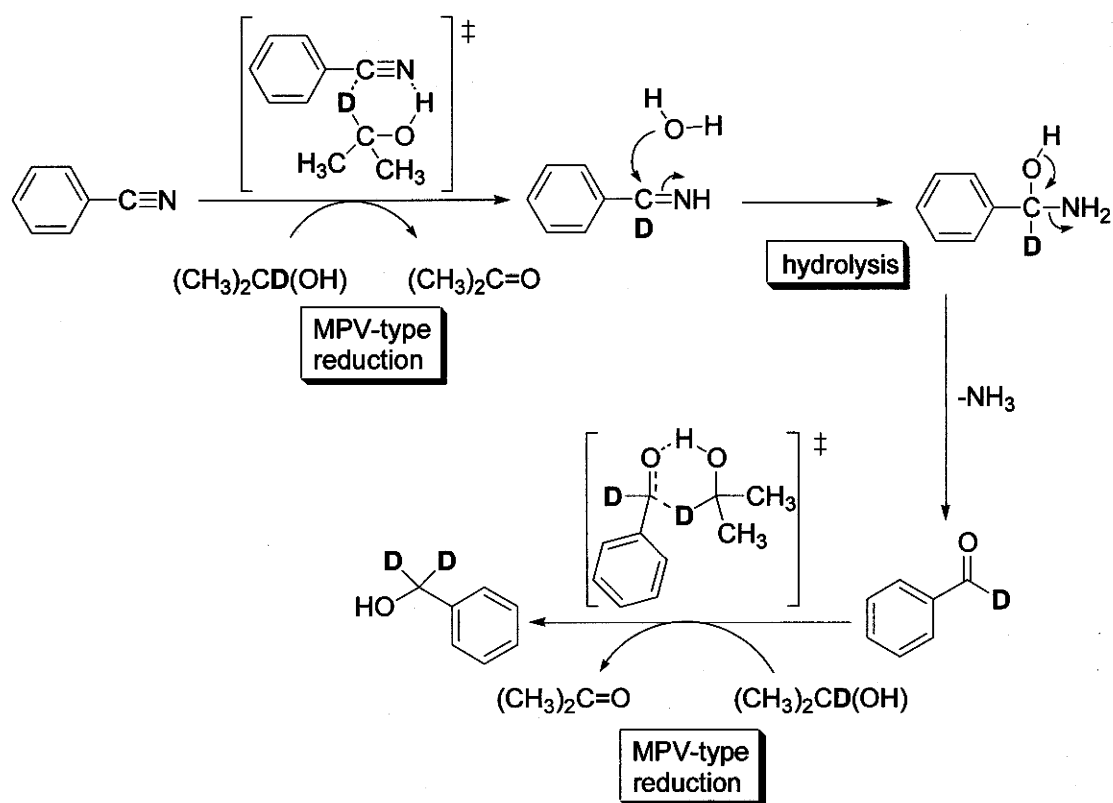
Scheme 4.9 Transformation of nitrile into benzylalcohol over zirconium oxide catalyst.

水素化以外に進行した可能性のある反応として加水分解が考えられる。水が存在するとイミンは容易に加水分解されて、アルデヒドを生成することが知られている[17]。よって、溶媒中に存在する水により、Scheme 4.10 に示すルートで、benzyl alcohol が生成したと考えることができる。



Scheme 4.10 Plausible route for the generation of benzyl alcohol from the benzonitrile.

Scheme 4.10 の反応経路のとおり、Ph-CH=NH および Ph-CHO を経由するならば、2-propanol の代わりに、重水素化 2-propanol (CH₃)₂CD(OH)を用いた場合には、Scheme 4.11 に示すように、生成物 benzyl alcohol のα-位には重水素が導入されるはずである。



Scheme 4.11 Plausible mechanism for the benzyl alcohol formation (deuterium trace reaction).

反応により生成した benzyl alcohol を TLC により精製し、 ^1H -NMR 測定した。 ^1H -NMR スペクトルのベンジル水素のシグナルの積分値より、重水素の割合を求めた。結果を Table 4.2 に示す。

Table 4.2 Deuterium contents at benzylic position of benzyl alcohol^a

Entry	Reaction	D at benzylic position (%)
1 ^b	Ph-CN $\rightarrow$ Ph-CH ₂ OH	80
2 ^c	Ph-CH ₂ -OH in sc (CH ₃) ₂ CD(OH)	0

^aDeuterium contents were quantified by the ^1H -NMR.

^bBenzonitrile was reacted in supercritical (CH₃)₂CD(OH) at 623 K for 8 h. The benzyl alcohol was isolated by thin layer chromatography (Merck silica gel pre-coated plate, eluent: *n*-hexane/AcOEt = 5/1, *R_f* = 0.24 (benzyl alcohol), 0.45 (benzonitrile)).

^c(CH₃)₂CD(OH) solution of benzyl alcohol was maintained at 623 K for 8 h.

Table 4.2, entry 1 に示すように、benzyl alcohol の α -位には 80%の重水素が導入された。なお、benzyl alcohol の α -H と $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ の α -D の間で H-D 交換しないことを確かめるために、超臨界 $(\text{CH}_3)_2\text{CD}(\text{OH})$ 中における $\text{Ph-CH}_2\text{-OH}$ の挙動を確認した。その結果、 $\text{Ph-CH}_2\text{-OH}$ の α -位に重水素が導入されることはなかった (Table 4.2, entry 2)。よって、benzyl alcohol が生成した後に、H-D 交換が起こる可能性は否定された。このため、重水素は benzonitrile から benzyl alcohol への反応の過程で導入されたことが明らかとなった。

生成物 benzyl alcohol の α -H の多くが 2-propanol の α -H 由来であることから、生成した benzyl alcohol 生成反応の多くが Scheme 4.10 に示す機構で進行することが支持された。

次に、Scheme 4.10 の第二段階の加水分解が容易に起こることを証明できれば、このルートで benzyl alcohol の生成が起こる可能性が高くなる。超臨界 2-propanol 中における Ph-CH=NH の反応を検討すべきであるが、この化合物は不安定なため、単離できず、基質として用いることができない。

Ph-CH=NH の N 上の H を Ph で置換した化合物、*N*-benzylideneaniline (PhCH=NPh)は、C=N 結合と 2つのフェニル基が共役するため安定であり、容易に取り扱うことができる。したがって、 PhCH=NPh を基質として、超臨界 2-propanol 中における CH=NH の反応について検討した。その結果、生成物として *N*-benzylaniline、aniline および benzyl alcohol が確認された。Table 4.3 に超臨界 2-propanol 中における *N*-benzylideneaniline の反応における各種生成物の収率を示す。

Table 4.3 Reaction of *N*-benzylideneaniline in supercritical 2-propanol.^a

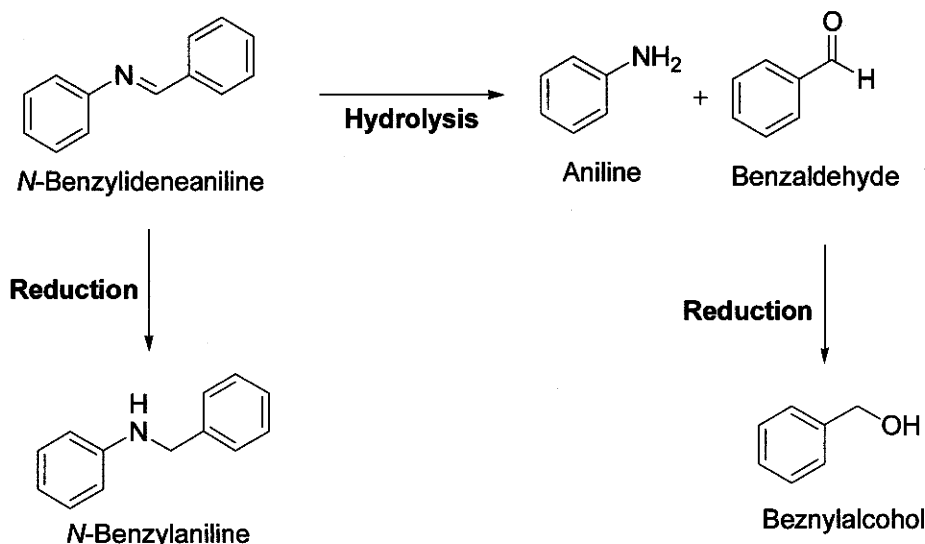
$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{Ph}-\text{C}-\text{N}-\text{Ph} \\ \quad \\ \text{H}_2 \quad \text{H} \end{array}$		$\text{Ph}-\text{NH}_2$	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{OH}$	
<i>N</i> -Benzylideneaniline		<i>N</i> -Benzylaniline	Aniline	
			Benzyl alcohol	
Alcohol	Conversion(%)	Yield(%)		
		<i>N</i> -Benzylaniline	Aniline	Benzyl alcohol
2-Propanol ^b	84	32	23	29
Dehydrated 2-propanol ^c	67	41	4	3

^aReaction conditions: temperature 623 K, reaction time 3 h.

^bWater content is less than 0.5%

^cWater content is less than 0.005%

N-benzylideneaniline が超臨界 2-propanol 中においても安定に存在できるため、C=N 結合が水素化されて *N*-benzylaniline が生成したと考えられる。aniline および benzyl alcohol は *N*-benzylideneaniline の加水分解による生成物である。この結果より、超臨界 2-propanol 中における *N*-benzylideneaniline の反応は Scheme 4.12 に示す経路で各化合物が生成したと考えられる。



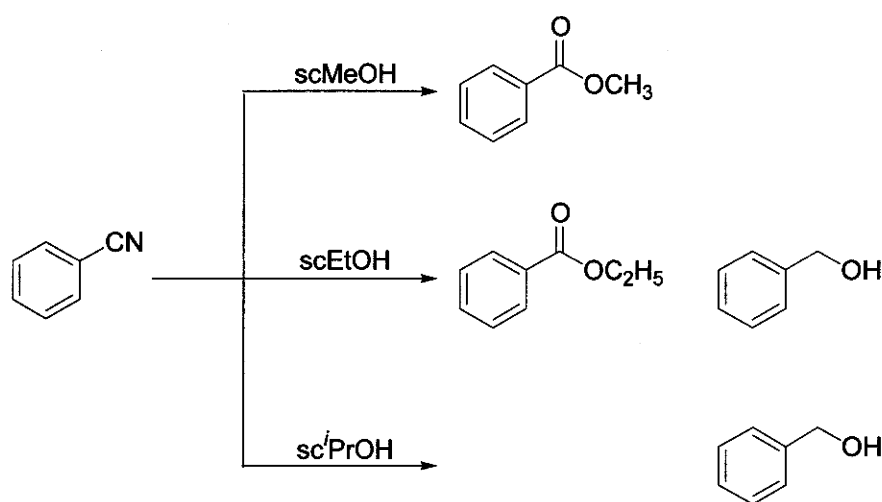
Scheme 4.12 Plausible reactions of *N*-benzylideneaniline with supercritical 2-propanol.

市販の 2-propanol 中には最大 0.5% 程度の水が存在するため、この水が加水分解の原因となっていると考えられる。そこで、脱水 2-propanol を用いて同じ反応を試みた。Table 4.3 の結果にあるように、通常の 2-propanol を用いた場合に比べて、脱水 2-propanol を用いた場合には加水分解生成物である aniline および benzyl alcohol の生成量が激減した。この結果から、C=N 結合は反応系内の水によって加水分解を受けることが明らかとなった。

N-benzylideneaniline の反応の検討結果より、超臨界 2-propanol 中における benzonitrile の反応において、benzonitrile が水素化されて PhCH=NH が生成すると、このイミンが加水分解を受けて、benzaldehyde とアンモニアが得られる可能性が十分に考えられる。しかし、benzaldehyde は GC 分析により検出できなかった。これは、アルデヒドは超臨界アルコール中で容易に水素化されるため、benzaldehyde が生成するとすぐに水素化され、benzyl alcohol に変換されたと考えられる。これらのことから、最初の benzonitrile のイミンへの水素化の段階が律速段階であると考えられる。

4.4 まとめ

超臨界 methanol、ethanol および 2-propanol 中における benzonitrile の反応について検討を行なったところ、生成物として benzoate ester および benzyl alcohol が得られた。生成物の分布は用いる超臨界アルコールの種類によって異なり、超臨界 methanol 中における反応ではエステルのみ、ethanol 中における反応ではエステルおよび benzyl alcohol の両方が、超臨界 2-propanol による反応では、エステルの生成は確認されず、benzyl alcohol のみが生成した (Scheme 4.13)。



Scheme 4.13 Reaction of benzonitrile in supercritical methanol, ethanol and 2-propanol.

エステルの生成反応は、まず、プロトン化に続いて CN 炭素へのアルコキシドの求核攻撃によりイミノエーテル中間体が生成し、これが加水分解されてエステルが生成するメカニズムを提案した。用いる超臨界アルコールの種類によりエステル化の速度が異なるのは、超臨界アルコール中のアルコキシドイオンの濃度が影響している可能性がある。ethanol および 2-propanol に比べて methanol 中における RO⁻の濃度が高い。よって、超臨界 methanol 中でエステル化が優先的に進行したと考えられる。

超臨界 ethanol および 2-propanol 中では、エステル化反応が進行しにくいため、他反応、benzyl alcohol の生成が進行したと考えられる。

benzyl alcohol の生成反応では、第一段階で C≡N 結合の水素化が進行し、イミンを与える。このイミンがアルコール中の水により加水分解され、benzaldehyde が生成し、これが水素化されることで benzyl alcohol が得られると考えられる。

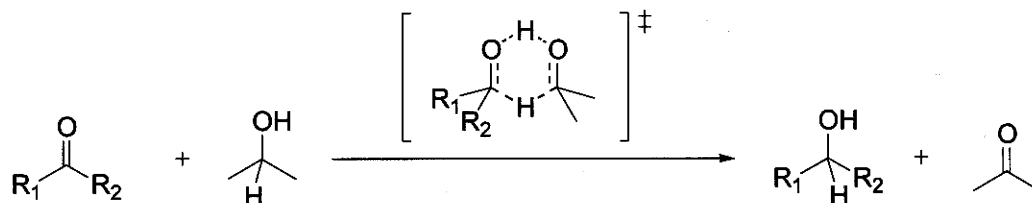
4.5 参考文献

1. Brown, H. C.; Krishnamurthy S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.
2. Kamitanaka, T.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1429-1434.
3. Kamitanaka, T.; Hikida, T.; Hayashi, S.; Kishida, N.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8460-8463.
4. Nakagawa, T.; Ozaki, H.; Kamitanaka, T.; Takagi, H.; Matsuda, T.; Kitamura, T.; Harada, T. *J. Supercritical Fluids* **2003**, *27*, 255-261.
5. Pinner, A.; Klein, F. *Ber.* **1877**, *10*, 1889-1897.
6. Lee, G. R.; Crayston, J. A. *Polyhedron* **1996**, *15*, 1817-1821.
7. Reeve, W.; Erikson, C. M.; Aluotto, P. F. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2747-2754.
8. Horikawa, Y.; Uchino, Y.; Sako, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 232-233.
9. Yokoyama, C.; Yasuda, T.; Nishi, K.; Takahashi, S. *Sekiyu Gakkaishi* **1996**, *39*, 395-402.
10. Kamitanaka, T.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4551-4553.
11. Daimon, A.; Kamitanaka, T.; Kishida, N.; Matsuda, T.; Harada, T. *J. Supercritical Fluids* **2006**, *37*, 215-219.
12. Akiya, N.; Savage, P. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2725-2750.
13. Izzo, B.; Harrell, C. L. ; Klein, M. T. *AIChE J.* **1997**, *43*, 2048-2058.
14. Kramer, A.; Mittelstadt, S.; Vogel, H. *Chem. Eng. Technol.* **1998**, *21*, 494-500.
15. Harrell, C. L.; Klein, M. T.; Adschiri, T. *Adv. Environment. Res.* **1997**, *1*, 373-383.
16. Takahashi, K.; Shibagaki, M.; Matsushita, H. *Chem. Lett.* **1990**, 311-314.
17. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons, N.Y, p1177 (2001).

第5章 総括

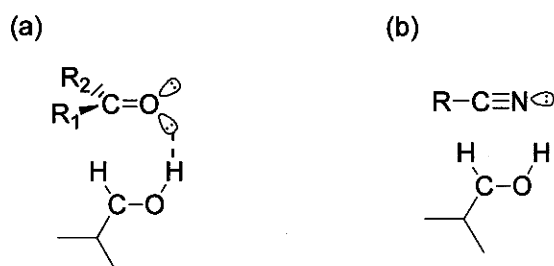
本論文では超臨界アルコールと不飽和結合 (C=O、C=C および C≡N) との反応について検討した結果についてまとめた。その概略およびこれから解決が必要な事項、ならびに超臨界流体の利用に関しての私見を書き添える。

超臨界アルコールによる C=O 結合の反応を検討するために、ケトンおよびアルデヒドの還元反応を検討した。超臨界 2-propanol によるケトンの還元反応について、重水素同位体効果および置換基効果などを検討することで、反応機構を提案した。超臨界 2-propanol による還元反応では、ケトンのカルボニル基と 2-propanol との間で Meerwein-Ponndorf-Verley 還元 に類似の六員環遷移状態を経由して、ケトンおよびアルデヒドの還元が進行することが分かった。



Scheme 5.1 Mechanism of the reduction of ketone to the corresponding alcohol.

超臨界アルコール中において C=O の還元が容易に進行したことを考えると、C=C 結合ならびに C≡N 結合も容易に還元されることが期待される。しかし、アルコールの種類にも依存するが、超臨界 2-propanol を用いた場合には、C=O 結合は還元されてアルコールが得られたにもかかわらず、C=C 結合および C≡N 結合の還元反応はほとんど起こらなかった。この理由として、それぞれの結合の構造が原因として考えられる。C=O は酸素原子上に非共有電子対が存在するため、超臨界アルコールの OH 水素がこの lone pair に接近し、六員環遷移状態を形成しやすい。このため、C=O 結合の還元は進行しやすいと考えられる (Figures 5.1 (a))。一方、C≡N 結合も非共有電子対が存在するものの、アルコール分子が C≡N 結合に対して六員環遷移状態を形成するための配置をとることが困難である (Figures 5.1 (b))。また、C=C に関しては、非共有電子対が存在しないため、六員環遷移状態を形成しにくいと考えられる。



Figures 5.1 Coordination of 2-propanol with lone pair of the carbonyl group and the cyano group.

超臨界アルコールによるアルケンの反応では、アルコール分子が α -炭素から $C=C$ 結合に付加するヒドロキシアルキル化が進行する。一般に、 $C-H$ 結合を活性化するためには触媒が必要であるが、超臨界アルコールを用いると無触媒で進行する。超臨界 2-propanol と styrene との反応で、ヒドロキシアルキル化生成物の収率は 70% と比較的高かった。超臨界 ethanol、methanol を用いた場合には収率が低い。脂肪族アルケンにも有効であるが、ヒドロキシアルキル誘導体の収率は低かった。

また、超臨界流体と $C=C$ 結合との反応は、アルコールに限らず他の超臨界状態の有機溶媒を用いた場合にも有効であった。超臨界 acetone および超臨界 acetonitrile を用いた場合にも、同様に各溶媒の α -炭素から $C=C$ 結合への付加反応が起こった。

有機化合物の主骨格を形成する $C-C$ 結合を形成する $C-C$ 結合形成反応の開発は重要な課題であり、本研究により、新たな反応群を提案することができた。しかし、その収率は未だ低く、収率の向上が望まれる。

$C\equiv N$ 結合と超臨界アルコールとの反応では、benzonitrile を基質とし、超臨界 methanol、ethanol および 2-propanol 中での反応を検討した。その結果、超臨界 methanol 中では methyl benzoate が高収率で得られた。超臨界 ethanol 中でも同様に ethyl benzoate が得られ、同時に benzyl alcohol も主生成物として得られた。また、超臨界 2-propanol を用いた場合にはエステルは得られず、benzyl alcohol が主生成物として得られた。

Pinner 反応によるニトリルのエステル化の機構を基に、超臨界アルコールによる benzonitrile のエステルの生成機構を提案した。また、benzyl alcohol の生成では、はじめに $C\equiv N$ 結合から $C=N$ 結合への還元、引き続いて加水分解され、生成した benzaldehyde が還元される機構を提案した。

本研究では超臨界アルコールによる不飽和結合の反応について検討を行い、いくつか

の有用な反応を見出すとともに、それらの機構を提案した。本研究で報告した反応は、無触媒条件で行なわれるとともに、アルコール・基質以外の試薬を必要としない。さらに、これまでは多段階プロセスが必要であった反応も、1ステップで反応が完結するため、非常に魅力がある。

しかし、高温で反応を行なうため、加熱にともなうエネルギーが必要となり、実用化のためには従来のプロセスとの使用エネルギー量の厳密な比較が必要である。また、高温高圧条件に長期間耐えうる反応容器の設計・設備投資も必要となる。ここで紹介した反応に限らず、超臨界流体を用いるプロセスでは、装置への投資が必要となる。そのため、この投資を回収しうる高付加価値製品の製造から利用されはじめるものとする。すでに、一部付加価値の高い製品の製造には利用されている。

しかし将来、環境への規制は厳しくなるとともに、資源の枯渇は避けることができない。そのとき、重金属・貴金属触媒を極力用いない、揮発性の高い有機溶媒を用いないプロセスが必要となる。そのとき、超臨界流体を用いる反応はひとつの重要なツールとなりうると期待でき、今、そのしっかりとした礎を築いておく必要があると考える。

論文リスト

- 1) Reduction of acetophenone using supercritical 2-propanol: the substituent effect and the deuterium kinetic isotope effect

Takashi Kamitanaka, Tomoko Matsuda, Tadao Harada

Tetrahedron Letters, **2003**, 44, 4551-4553.

- 2) Reaction of supercritical alcohol with unsaturated hydrocarbons

Tsuyoshi Nakagawa, Hiroshi Ozaki, Takashi Kamitanaka, Hidekazu Takagi, Toshiyuki Kitamura, Tomoko Matsuda, Tadao Harada

The Journal of Supercritical Fluids **2003**, 27, 255-261.

- 3) Biocatalytic reduction of ketones by a semi-continuous flow process using supercritical carbon dioxide

Tomoko Matsuda, Kazunori Watanabe, Takashi Kamitanaka, Tadao Harada, Kaoru Nakamura

Chemical Communications **2003**, 1198-1199.

- 4) Control of enantioselectivity of lipase catalyzed esterification in supercritical carbon dioxide by tuning the pressure and temperature

Tomoko Matsuda, Ryuzo Kanamaru, Kazunori Watanabe, Takashi Kamitanaka, Tadao Harada, Kaoru Nakamura

Tetrahedron: Asymmetry **2003**, 14, 2087-2091.

- 5) Rate enhancement of lipase-catalyzed reaction in supercritical carbon dioxide

Tomoko Matsuda, Kazuhiko Tsuji, Takashi Kamitanaka, Tadao Harada, Kaoru Nakamura, Takao Ikariya

Chemistry Letters **2005**, 34, 1102-1103.

- 6) Selective reduction of unsaturated aldehydes to corresponding unsaturated alcohols using supercritical 2-propanol
Atsushi Daimon, Takashi Kamitanaka, Nobuhiro Kishida, Tomoko Matsuda, Tadao Harada
The Journal of Supercritical Fluids **2006**, 37, 215–219.
- 7) Mechanism for the reduction of ketones to the corresponding alcohols using supercritical 2-propanol
Takashi Kamitanaka, Tomoko Matsuda, Tadao Harada
Tetrahedron **2007**, 63, 1429-1434.
- 8) Direct addition of supercritical alcohols, acetone or acetonitrile with alkenes without catalysts
Takashi Kamitanaka, Tatsuyoshi Hikida, Satoshi Hayashi, Nobuhiro Kishida, Tomoko Matsuda, Tadao Harada
Tetrahedron Letters **2007**, 48, 8460-8463.
- 9) Transformation of benzonitrile into benzyl alcohol and benzoate esters in supercritical alcohols
Takashi Kamitanaka, Kenji Yamamoto, Tomoko Matsuda, Tadao Harada
Tetrahedron, **2008**, 64, 5699-5702.
- 10) The Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer type reaction in supercritical or high-temperature alcohols or acetone without catalyst: effect of oxidation enthalpy and solvent concentrations on yield
Takashi Kamitanaka, Yasunori Ono, Hiroyuki Morishima, Tatsuyoshi Hikida, Tomoko Matsuda, and Tadao Harada
The Journal of Supercritical Fluids, *in press*, doi:10.1016/j.supflu.2009.01.006.
- 11) Transesterification of supercritical ethyl acetate with higher alcohols
Masafumi Fusayasu, Takashi Kamitanaka, Takashi Sunamura, Tomoko Matsuda, Tsutomu Osawa, Tadao Harada
submitted

謝辞

本研究は龍谷大学大学院理工学研究科在学時、滋賀県東北部工業技術センターおよび滋賀県工業技術総合センター在職中に、龍谷大学理工学部 原田忠夫教授の指導のもとに行なった研究をまとめたものです。始終暖かくご指導くださった原田教授に感謝の意を表します。

また、研究内容に対するご助言、ご指導いただいた東京工業大学大学院生命理工学研究科 講師 松田知子講師に深く感謝いたします。

研究、教育活動にご多忙のなか、本論文の校閲、審査の労をとっていただいた、内田欣吾教授、林久夫教授、中沖隆彦教授、藤原学教授に感謝いたします。

ともに研究生活を送り、ご協力いただいた龍谷大学理工学部原田研究室の卒業生・学生のみなさまにも深く感謝いたします。

本論文をまとめるにあたり、ご理解ご協力をいただきました滋賀県工業技術総合センターおよび滋賀県東北部工業技術センターの職員のみなさまにも感謝いたします。

最後に、常日頃から研究生活を様々な面で支えてくれた数多くの先輩、友人、そして家族に心より感謝いたします。

