

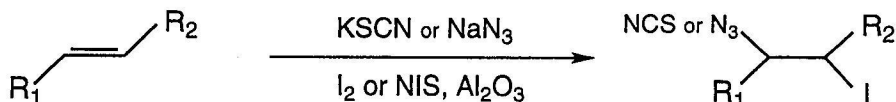
ボールミル破碎活性化による 全固相三成分有機付加反応

藤田光恵・木村隆英・宗宮 創・安藤喬志

滋賀医科大学 化学教室
大津市瀬田月輪町

近年、有機化学反応の中で、有機溶媒中に無機固体を含む液-固二相反応や、有機固相反応など、固体を含む不均一系の反応が活発に研究されている。本研究は、我々が今まで開発してきた種々の担持試薬による有機合成反応¹⁾、無機酸担持シリカゲルによる有機固相反応²⁾などの延長線上にあり、不均一系の研究をより発展させることを目的とする。

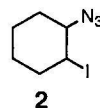
我々はこれまでに、1. 有機溶媒中に無機担体と無機塩試薬を分散させた不均一系において、液-固二相にまたがる求電子付加反応が進行すること¹⁾、および2. 無機担体を含む全固相多成分系が破碎によって活性化されること²⁾を報告してきた。この結果、高表面積固体担体の表面を反応場として、種々の有機化合物が無機固体試薬と効率的に反応するための条件について、多くの知見を得ることができた。本研究では、アルケンへの付加反応を、求電子および求核試薬のいずれをも固相とする全無溶媒破碎活性化により行ったので、報告する。すなわち、ヨウ素あるいはN-ヨードスクシンイミド(NIS)を固体無機求電子試薬とし、これを固体無機求核試薬(KSCN, NaN₃)、アルケンおよびアルミナとともに遊星型ボールミルにより破碎混合すると、短時間のうちに有機溶媒中の液-固二相反応に匹敵する収率で、vicinal置換ヨードアルカンが得られた。



この反応を有機溶媒中で行うと、担体の存在が反応の必須条件であり、またFriedel-Crafts反応を防ぐためには無機求核剤を無機担体にあらかじめ担持しておく必要があった。今回の全固相反応系においても、表1に示すように無機担体が存在しなければ反応は起こらないのに対して、アルミナ、フッ化アルミニウム、フッ化カルシウム、シリカゲルなどを共存させると、前もって担持しなくても、Friedel-Crafts反応を起こすことなく、vicinal置換ヨードアルカンを与えた。

Table 1. Iodoazidation of Cyclohexene in the Absence or Presence of Various Inorganic Supports^a.

Support	Yield/% ^b
	2
none	0
Al ₂ O ₃	44
AlF ₃	16
CaF ₂	5
SiO ₂	4



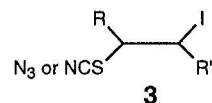
^a Cyclohexene / NIS / NaN₃ = 1.0 / 2.0 / 5.0 mmol; support 1.0 g; 35°C; 1 h. ^b GC yields.

このことは、無機求核剤を無機固体と一緒に破碎活性化することにより、無機固体表面上への分散によって高表面積となり、さらに無機固体への化学吸着によってより活性化されたためと考えられる。

表2には、(I₂ or NIS) / (KSCN or NaN₃) / Al₂O₃系におけるいくつかの付加反応の結果を示す。SCNを求核剤とするときは高収率で、またスチレンの場合を除いては選択的に、S付加化合物を生成した。N₃⁻を求核剤とする反応は、液-固反応では非常に長い反応時間を要する(シクロヘキセンで室温で48時間、収率74%)のに対し、本法によれば、短時間で比較的良好な収率を得ることができた。一般に固体を用いた反応の欠点の一つとして、初期反応が迅速であるにもかかわらず、その後は長時間反応させても効率が上がらないことがあげられる。このポールミルによる破碎活性化にもその傾向があり、その点を改良することはできなかった。

Table 2. Iodothiocyanation and Iodoazidation of Alkenes without Solvent.

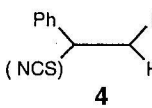
Substrate	Reagent ^b	Time/min	Yield/% ^a	
			3	
1-hexene	I ₂ /KSCN	15	92	
		15	9 ^c	
	NIS / KSCN	15	52	
		60	35	
		I ₂ /NaN ₃	15	11
			NIS / NaN ₃	15
	15	22		
1-octene	I ₂ /KSCN	60	18	
		15	76	
	NIS / KSCN	60	96	
		60	71	
		I ₂ /NaN ₃	60	32
			NIS / NaN ₃	60
	120	42		
cyclohexene	I ₂ / KSCN	15	96	
		15	65	
	NIS / KSCN	60	88	
		I ₂ /NaN ₃	15	+
			60	9
		NIS / NaN ₃	60	44
I ₂ / KSCN	60		48 ^d	
	NIS / KSCN		60	61 ^d
I ₂ / NaN ₃			60	0
	NIS / NaN ₃	60	27	



^a GC yields. ^b Alkene / I₂ or NIS / KSCN / NaN₃ = 1.0 / 2.0 / 2.5/5 mmol; Al₂O₃ 1.0 g; 35°C. ^c 25°C. ^d Yield determined by NMR.

有機合成反応を固相反応で行うメリットの一つとして、溶媒分子の阻害がないため、無機試薬の結晶の性質が反応に直接反映される可能性が掲げられる。表3は、アルケンをスチレンとし、チオシアン塩の陽イオンを変化させて反応させたときの反応性の差についての結果である。ハロゲン化剤としてNISを使用した場合には、 NH_4^+ 、 Na^+ 、 K^+ の順で反応性も選択性もともに高くなり、 I_2 を使用した場合はその逆の順になった。KSCNと NH_4SCN をアルミナに担持した試薬を作って CH_2Cl_2 中で反応させると100% S選択性であり、無機試薬による反応性、選択性の差は見られなかった。また、この担持試薬を使用してボールミルによる破碎活性化を行ってみたが、やはり無機試薬による反応性選択性の変化はみられなかった。

Table 3. Iodothiocyanoation of Styrene with Various Inorganic Thiocyanates.

Reagent ^b	Time/min	Yield/% ^a		(SCN : NCS)	
		4			
I_2/KSCN	15	31	82 : 18		
	60	48	78 : 22		
I_2/NaSCN	15	33	84 : 16		
	60	45	89 : 11		
$\text{I}_2/\text{NH}_4\text{SCN}$	15	49	92 : 8		
	60	53	91 : 9		
NIS / KSCN	60	61	100 : 0		
NIS / NaSCN	60	42	99 : 1		
NIS / NH_4SCN	60	17	96 : 4		

^a Yield determined by NMR. ^b Alkene / I_2 or NIS / KSCN = 1.0 / 2.0 / 2.5 mmol; Al_2O_3 1.0 g; 35°C.

以前の我々の研究では、チオシアン酸塩担持試薬によるt-Butyl-Brの求核置換反応において、 K^+ より Na^+ の方が収率、選択性ともに高かった。またその選択性の差は、塩の結晶構造と密接な関係があることもわかった³⁾。このことから、今回のスチレンの場合、ハロゲン化剤として I_2 を用いた場合の機構は、 I_2 がスチレンに一度付加した後、ベンジル位で SCN^- による求核置換が起こっているのかもしれない。一方、NISを用いた場合は、NISが求電子付加剤としてスチレンと反応してヨードニウムイオンを生成し、 SCN^- がそれを攻撃することによって起こるのであろう。この結果は、無溶媒で無機試薬を混ぜ合わせて破碎活性化を行う場合、無機試薬の性質がそれぞれの反応に直接反映するものと考えられ、無機試薬の性質を考慮することにより、有機化合物の選択的な合成法となる可能性を示したものである。

以上のことから、活性化手段としてボールミル破碎装置を用いた無溶媒の三成分全固相付加反応は、溶媒分子による反応の阻害を防ぎ、さらに塩を無機固体に担持する手間を省き、しかも短時間でできる効率的な方法である。また無機試薬の性質を考慮することによって、有機化合物の選択的な合成法となる可能性を秘めるものと考えられることができる。

- 1) T.Ando, J.H.Clark, D.G.Cork, M.Fujita, and T.Kimura, J.Chem. Soc., Chem. Commun., 1301-1302(1987)
- 2) H.Sohmiya, T.Kimura, P.Bauchat, M.Fujita, and T.Ando, Chem. Lett., 1931-1932(1991)
- 3) T.Kimura, M.Fujita, and T.Ando, J.Chem. Soc., Chem. Commun., 1213-1214(1990)