

ジメチルアルミニウム反応剤を用いるアルデヒドのメチルケトンへの変換

長原 滋*, 坂倉 孝俊, 富澤好太郎

鈴鹿工業高等専門学校 生物応用化学科 (〒510 - 0294 三重県鈴鹿市白子町)

*nagahara@chem.suzuka-ct.ac.jp

Conversion of Aldehydes to Methyl Ketones Using Dimethylaluminum Reagents

Shigeru NAGAHARA,* Takatoshi SAKAKURA, and Kohtaro TOMIZAWA

Department of Chemistry and Biochemistry, Suzuka National College of Technology

(Shiroko-cho, Suzuka, Mie 510-0294, Japan)

(Received October 25, 2006; Accepted Number 30, 2006)

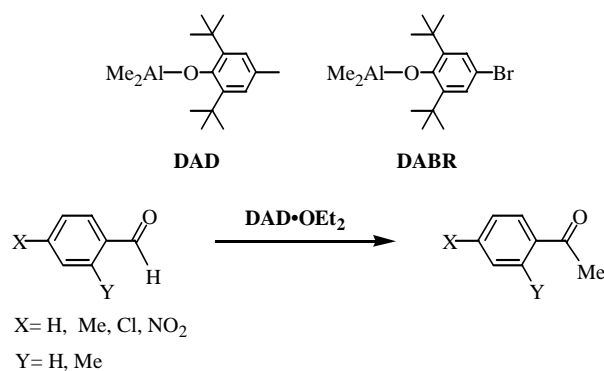
Abstract

When benzaldehyde and dimethylaluminum 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide (abbreviated as DAD) were allowed to react in a 1:1 molar ratio at room temperature for 2h in CH₂Cl₂ solvent, acetophenone (40%), benzyl alcohol (44%), 1-phenylethanol (1%), and 3-hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-one (**4**) (9%) were produced. The reaction using dimethylaluminum 4-bromo-2,6-di-*tert*-butylphenoxide (abbreviated as DABR) also gave similar products. In contrast, dimethylaluminum 2,6-diphenylphenoxide (**1**) led to the methylated product, 1-phenylethanol, as a major product, and both dimethylaluminum 2,6-diisopropylphenoxide (**2**) and dimethylaluminum 2,6-dimethylphenoxide (**3**) were quite unreactive. The reaction of various aliphatic and aromatic aldehydes with DAD (or DABR) gave approximately equimolar amounts of the corresponding methyl ketones and alcohols in good yield. A mechanism for this transformation can be proposed as follows. The first step is Lewis acid-base complex formation between an aldehyde and DAD (or DABR). The corresponding aluminum alkoxide intermediates are then formed by an intramolecular rearrangement of the Lewis acid-base complexes, presumably *via* a cyclic four-center transition state, and subsequent Oppenauer oxidation gives the corresponding methyl ketones and alcohols.

Key words: methyl ketone, dimethylaluminum phenoxide, Oppenauer oxidation, Lewis acid-base complex

1. 緒言

有機アルミニウム化合物は、実験室および工業的合成反応のルイス酸触媒あるいは反応剤として広く用いられている[1]。特に、トリメチルアルミニウムと2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールあるいは4-ブromo-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールから容易に調製できるメチルアルミニウムビス(2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシド)(MADと略記する),メチルアルミニウムビス(4-ブromo-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド),ジメチルアルミニウム2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシド(DADと略記する)およびジメチルアルミニウム4-ブromo-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド(DABRと略記する)は高選択的合成反応の触媒および反応剤として活用されている[2,3]。さらに,DADのエ



チルエーテル複合体(DAD·OEt₂と略記する)では,ベンズアルデヒド誘導体をアセトフェノン誘導体へ変換できることが報

告されている[4]。しかし、DAD・ OEt_2 は不活性ガス雰囲気下で再結晶する必要があるために調製が困難である。また、ベンズアルデヒド誘導体以外の芳香族アルデヒドおよび脂肪族アルデヒドに対する適用性についても報告されていない。

本研究は、アルデヒド類からメチルケトン類への簡便な変換反応を開発することを目的として、DAD および DABR などの各種のジメチルアルミニウム反応剤と種々の芳香族および脂肪族アルデヒド類との反応について調べた。

2. 実験

2.1 試薬および測定装置

溶媒のジクロロメタンとヘキサンは、アルゴン雰囲気下で、五酸化二リンから蒸留したものをを用いた。2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール、4-ブromo-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール、2,6-ジフェニルフェノール、2,6-ジイソプロピルフェノール、2,6-ジメチルフェノールは市販のものをそのまま用いた。トリメチルアルミニウムは2M ヘキサン溶液を調製して用いた。ベンズアルデヒド、2-メチルベンズアルデヒド、2-フェニルプロパナール、*trans*-シンナムアルデヒド、フルフラール、シクロヘキサンカルバロアルデヒドは、蒸留したものをを用いた。2-メチルウンデカナールはシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製して用いた。

生成物は、日本電子製 α -400 核磁気共鳴スペクトル測定装置 (400MHz) を用いて ^1H NMR および ^{13}C NMR スペクトルを測定して同定した。

2.2 アルミニウム反応剤の調製

アルゴン置換した枝付き丸底フラスコにジクロロメタン溶媒 (5mL)、所定量のフェノール類、トリメチルアルミニウムの 2M ヘキサン溶液 (3mmol, 1.5mL) の順に加えて 1 時間攪拌し、ジメチルアルミニウム反応剤 DAD, DABR, **1** ~ **3** およびメチルアルミニウム反応剤 MAD を調製した。

2.3 アルミニウム反応剤とアルデヒドの反応

所定量のアルミニウム反応剤のジクロロメタン溶液にアルデヒド (3mmol) を加え、室温下、所定の時間反応させた。その後、ジクロロメタン (5mL)、フッ化ナトリウム (12mmol, 0.5g)、水 (9mmol, 0.2mL) を加えて激しく攪拌し、反応を停止した。反応混合物を吸引ろ過後、濃縮し、生成物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで単離した。本反応生成物は常法により合成した標品のスペクトルデータと比較確認した。

3. 結果および考察

ジメチルアルミニウム反応剤 DAD のエチルエーテル複合体 (DAD・ OEt_2) とベンズアルデヒド (1:1) の反応では、アセトフェノンが収率 72% で生成することが報告されている[4]。そこで、室温下、ジクロロメタン溶媒中で DAD と 1 当量のベンズ

アルデヒドを 2 時間反応させた。表 1 に示すように、アセトフェノン (40%) に加えて、ほぼ等量のベンジルアルコール (44%)、メチル化生成物である 1-フェニルエタノール (1%)、アルドール反応生成物である 3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン (**4**) (9%) が生成した (Entry 1)。アセトフェノンおよびベンジルアルコールの等量混合物が良好な収率で得られたことは、形式的に、ベンズアルデヒドのメチル化生成物である 1-フェニルエタノールが、ベンズアルデヒドにより Oppenauer (OPP) 酸化[5] されたと考えることができる。

同様に、種々のジメチルアルミニウム反応剤を用いてベンズアルデヒドとの反応を調べた。DABR では、DAD と同様な反応性を示した (Entry 2)。一方、ジメチルアルミニウム反応剤 **1** では、メチル化反応生成物である 1-フェニルエタノールが多量 (30%) に副生した。ジメチルアルミニウム反応剤 **2**、ジメチルアルミニウム反応剤 **3** およびメチルアルミニウム反応剤 MAD では、ほとんど反応が進行せず原料ベンズアルデヒドが回収された (Entries 3-6)。さらにトリメチルアルミニウムとの反応で

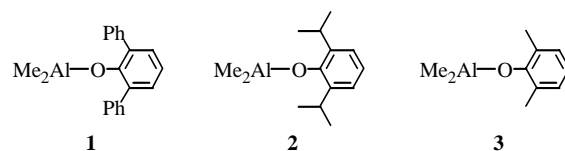



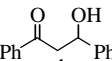


Table 1. Reaction of Benzaldehyde with Various Aluminum Reagents^{a)}

Entry	Aluminum reagent	Products / % yield ^{b)}			
					
1	DAD, 1.0 ^{c)}	40	44	1	9
2	DABR, 1.0	50	46	1	trace
3 ^{d)}	1 , 1.0	20	17	30	0
4 ^{d)}	2 , 1.0	4	4	5	0
5 ^{d)}	3 , 1.0	4	3	9	0
6 ^{d,e)}	MAD, 1.0	1	1	2	0
7	Me_3Al , 1.0	0	0	94	0
8	DAD, 1.2	36	36	13	trace
9	DAD, 2.0	20	20	42	0
10	DAD, 0.6	26	42	0	22
11	DAD, 1.0; Et_2O ^{f)}	32	44	1	18
12	DAD, 1.2; Et_2O	44	50	0	trace
13	DAD, 2.0; Et_2O	38	46	0	trace
14	DAD, 0.6; Et_2O	45	54	0	trace

a) The reaction of benzaldehyde (3 mmol) with aluminum reagents was carried out in CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature for 2h. b) Isolated yield by column chromatography on silica gel. c) Equivalents of aluminum reagent. d) Unreacted benzaldehyde was recovered quantitatively. e) Reaction for 5h. f) After the mixing of DAD with Et_2O (molar ratio = 1:2) in CH_2Cl_2 at room temperature, benzaldehyde was added.

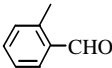

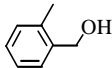
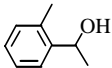
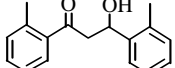
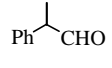

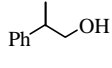
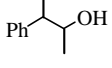
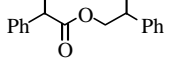
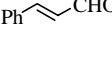
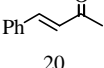
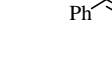
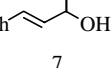
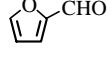

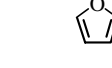
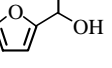
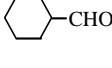
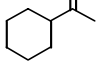
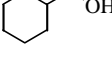
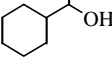
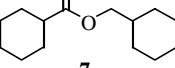
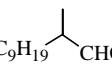
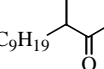
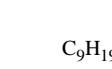
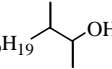
は1-フェニルエタノールのみが定量的に得られた (Entry 7)。したがって、2,6位に *tert*-ブチル基を有するフェノキシ基を導入したジメチルアルミニウム反応剤 DAD および DABR が、本反応に高活性であることがわかった。

さらに、ベンズアルデヒドの使用量を一定 (3 mmol) として、DAD の添加量を増減して反応を行った (Entries 8–10)。DAD を過剰に作用させると1-フェニルエタノールの生成量が増加し、2当量の DAD を用いる反応では、1-フェニルエタノールが主生成物であった (Entry 9)。一方、0.6 当量の DAD を用いた反応では、1-フェニルエタノールは得られず、ベンジルアルコールおよびアルドール反応生成物 4 の生成量が増加した (Entry 10)。また、DAD・OEt₂ を用いる反応と比較するため、DAD に対して2当量のエチルエーテルを加えたのち、ベンズアルデヒドと2時間反

応させた (Entries 11–14)。DAD の添加量を増減しても、アセトフェノンとベンジルアルコールの等量混合物が良好な収率で得られ、エチルエーテルの添加効果が認められたが、選択的にアセトフェノンのみが生成する DAD・OEt₂ とは著しく異なる反応性を示した。

次に、DAD, DABR, あるいは2当量のエチルエーテルを添加した DAD を用いて、各種の芳香族および脂肪族アルデヒドに対する反応について調べた。その結果を表 2 に示す。いずれのアルデヒドでも、DAD および DABR を作用させた反応では、相当するメチルケトンと還元生成物であるアルコールの等量混合物が得られた。原料アルデヒドによっては、メチル化生成物であるアルコール以外にもアルドール反応生成物 5 (Entries 1 and 3) あるいは Tishchenko 反応によるエステル 7 (Entries 13 and 15)

Table 2. Reaction of Various Aldehydes with Dimethylaluminum Reagents^{a)}

Entry	Aldehyde	Conditions	Products / % yield ^{b)}			
						
1		DAD	34	40	2	7
2		DAD; Et ₂ O	29	35	5	15
3		DABR	29	23	5	3
						
4		DAD	38	41	14 ^{c)}	0
5		DAD; Et ₂ O	6	9	0	83
6		DABR	34	36	18 ^{c)}	0
						
7 ^{d)}		DAD	20	22		7
8 ^{d)}		DAD; Et ₂ O	24	24		2
9 ^{d)}		DABR	16	15		3
						
10		DAD	34	39		13
11		DAD; Et ₂ O	45	43		4
12		DABR	45	43		4
						
13		DAD	29	29	6	30
14		DAD; Et ₂ O	14	15	20	6
15		DABR	26	29	10	21
						
16		DAD	38	40		8 ^{c)}
17		DAD; Et ₂ O	30	30		18 ^{c)}
18		DABR	30	30		18 ^{c)}

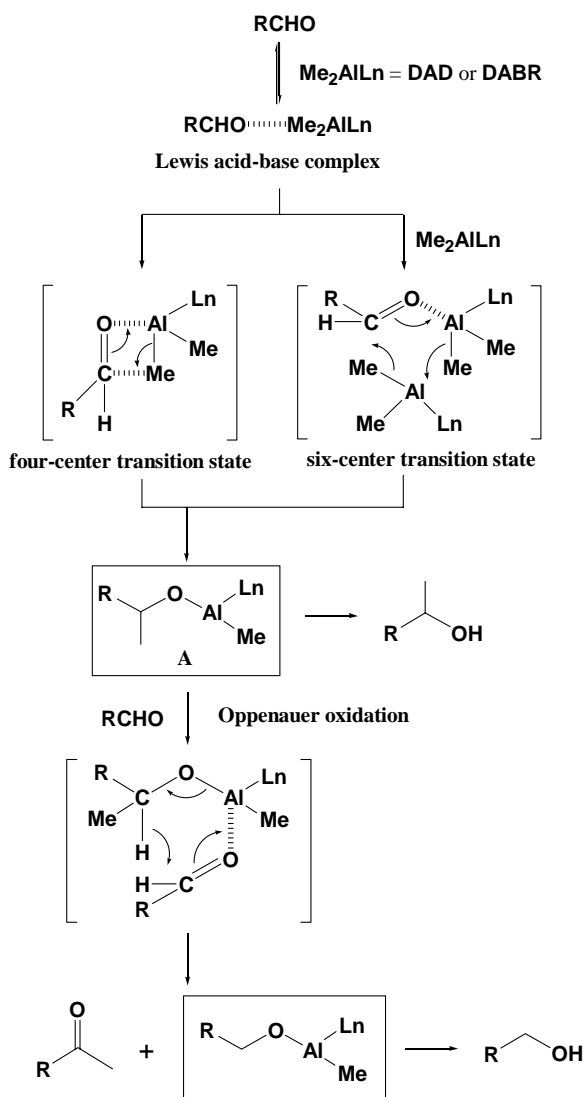
a) The reaction of aldehyde (3 mmol) was carried out using 1 equiv DAD or DABR at room temperature for 2h.

b) Isolated yield. c) Mixture of isomers. d) Reaction for 4h. Unreacted aldehyde was recovered quantitatively.

が副生した。また、2当量のエチルエーテルを添加したDADを用いても、目的のメチルケトンの収率向上は認められなかった。特に、2-フェニルプロパノールに対する反応では、Tishchenko反応によるエステル6が主生成物であった(Entry 5)。

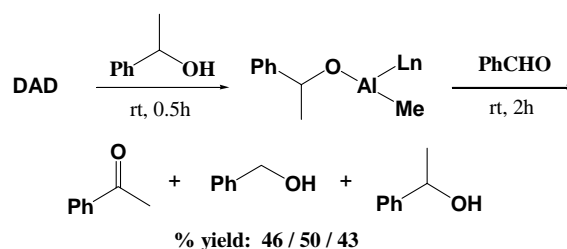
トリアルキルアルミニウム反応剤によるカルボニル化合物のアルキル化の反応機構は、アルキルアルミニウムとカルボニル化合物とのモル比および反応溶媒により異なり、ルイス酸塩基複合体の四中心遷移状態を経由する分子内転位あるいはルイス酸塩基複合体とアルキルアルミニウムとの六中心遷移状態を経由する分子間反応で進行すると考えられている[6]。そこで、本反応では、DAD(あるいはDABR)とアルデヒドとのルイス酸塩基複合体が四中心遷移状態を経由してアルミニウムアルコキシド中間体Aを形成し、アルデヒドとのOPP酸化反応が進行してメチルケトンおよび還元されたアルコールの等量混合物が生成すると推定した(スキーム1)。一方、過剰のDADを使用した場合は、ルイス酸塩基複合体とDADによる六中心遷移状態

Scheme 1. Proposed Mechanism



を経由する反応も進行するため、OPP酸化に必要なアルデヒドが消費されて、メチル化生成物であるアルコールの生成量が増加したと解釈できる。

そこで、反応機構を確かめるために、室温下、ジクロロメタン溶媒中でDADに1当量の1-フェニルエタノールを加えてアルミニウムアルコキシドを調製したのち、1当量のベンズアルデヒドと2時間反応した。その結果、アセトフェノンとベンジルアルコールの等量混合物が生成した。



4. まとめ

ジメチルアルミニウム反応剤DADあるいはDABRと種々の芳香族および脂肪族アルデヒド類との反応により、相当するメチルケトンおよび還元されたアルコールの等量混合物が良好な収率で生成することがわかった。また、本反応はアルデヒドのメチル化を経由するOPP酸化により進行すると推定した。本反応の形式から、目的のメチルケトン類の収率は50%以下であったが、アルデヒド類をメチルケトン類へ変換する簡便な合成法になると考えられる。

参考文献

- 1) T. Mole, E. A. Jeffery, "Organoaluminum Compounds", Elsevier, Amsterdam (1972).
- 2) 長原 滋, 山本 尚, 丸岡啓二, 化学, vol. 46, pp. 204-205 (1991); 丸岡啓二, 山本 尚, 有機合成化学協会誌, vol. 51, pp. 1074-1086 (1993); 大井貴史, 丸岡啓二, 有機合成化学協会誌, vol. 54, pp. 200-211 (1996).
- 3) K. Ishihara, N. Hanaki, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115, pp. 10695-10704 (1993); 長原 滋, 丸岡啓二, 山本 尚, 日本化学会誌, No. 7, pp. 893-896 (1993).
- 4) M. B. Power, A. R. Barron, *Polyhedron*, Vol. 9, pp. 233-237 (1990); M. B. Power, A. R. Barron, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 31, pp. 323-324 (1990); M. B. Power, S. G. Bott, D. L. Clark, J. L. Atwood, A. R. Barron, *Organometallics*, Vol. 9, pp. 3086-3097 (1990).
- 5) C. F. de Graauw, J. A. Peters, H. van Bekkum, J. Huskens, *Synthesis*, pp. 1007-1017 (1994).
- 6) E. C. Ashby, J. Laemmle, H. N. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 90, pp. 5179-5188 (1968); E. C. Ashby, J. T. Laemmle, *J. Org. Chem.*, Vol. 33, pp. 3398-3401 (1968); E. C. Ashby, S. H. Yu, P. V. Roling, *J. Org. Chem.*, Vol. 40, pp. 1918-1925 (1975); E. C. Ashby, J. T. Laemmle, *J. Org. Chem.*, Vol. 40, pp. 1469-1475 (1975).