J. Technology and Education, Vol.22, No.1, pp.7−10 (2015)
研究論文

メチルアルミニウム触媒を用いるエポキシ化合物の転位を経由する Tishchenko 反応

長原　滋*，梶原 千世，阪　茂明，木村 悦子，水谷 有里，宮崎 由紀

独立行政法人国立高等専門学校機構　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

Rearrangement−Tishchenko Reaction of Epoxides Using a Methylaluminum Catalyst

Shigeru NAGAHARA,* Chiyo KAJIWARA, Shigeaki SAKA, Etsuko KIMURA,
Yuri MIZUTANI, and Yuki MIYAZAKI

Department of Chemistry and Biochemistry, National Institute of Technology , Suzuka College
(Shiroko, Suzuka 510-0294, Japan)

(Received January 19, 2015; Accepted February 12, 2015)

Abstract

When *trans*-stilbene oxide and methylaluminum bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide) (abbreviated as MAD) (20 mol%) were allowed to react in CH_2Cl_2 solvent, the rearranged aldehyde, diphenylacetaldehyde (**6**) (3 mol%) and the epoxide rearrangement-Tishchenko reaction product, 2,2-diphenylethyl 2,2-diphenylacetate (**7**) (90 mol%) were produced. The reaction using methylaluminum bis(4-bromo-2,6-di-*tert*-butylphenoxide) (abbreviated as MABR), dimethylaluminum 4-bromo-2,6-di-*tert*-butylphenoxide (abbreviated as DABR), and dimethylaluminum 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide (abbreviated as DAD) as a catalyst also gave aldehyde **6** and carboxylic ester **7** with low selectivity. The rearrangement-Tishchenko reaction of aromatic epoxides such as styrene oxide derivatives with a MAD catalyst afforded a good yield of the corresponding carboxylic esters, although various aliphatic epoxides were quite unreactive. A mechanism for this transformation can be proposed as follows. The first step is a Lewis acid-base complex formation between an epoxide and an organoaluminum catalyst. The corresponding rearranged aldehydes are then formed by an intramolecular rearrangement of the Lewis acid-base complex, and the subsequent Tishchenko reaction of the aldehyde gives the corresponding carboxylic esters *via* a six-membered transition state.

Key words: rearrangement, Tishchenko reaction, epoxides, aluminum phenoxides

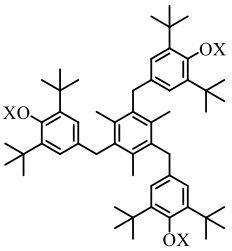
1. 緒言

酸触媒によるエポキシ化合物のカルボニル化合物への転位反応[1] は，原料のエポキシ化合物がオレフィン類から容易に合成できるため，有用な官能基変換の手法である。著者らは，極めてかさ高いフェノキシル基を導入した有機アルミニウム化合物メチルアルミニウム　ビス（4-ブロモ-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド）（MABR と略記する）を触媒とするエポキシ化合物からカルボニル化合物への転位反応が，低温下（-78～0 ℃）で高選択的に進行することを報告した[2]。さらに，エーテル類やケトン類などの含酸素有機化合物の分子構造を認識して，高選択的なルイス酸ー塩基複合体を形成するルイス酸型レセプターとして機能するメチルアルミニウム　ビス（4-メチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド）（MAD と略記する）[3]を部分構造とする高分子有機アルミニウム化合物 **2** [4]，メチルアルミニウム　ビス（2,6-ジフェニルフェノキシド）（MAPH と略記する），あるいはメチルアルミニウム　ビス（4-ブロモ-2,6-ジフェニルフェノキシド）（**3**）をガラスカラムに触媒量充填したのち，エポキシ化合物を室温下，ヘキサン溶媒で流下させる簡単な操作により，転位生成物であるカルボニル化合物を良好な収率で単離する流通系合成反応を開発することができた[5]。また，ジメチルアルミニウム　4-ブロモ-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド（DABR と略記する），ジメチルアルミニウム　4-メチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノキシド（DAD と略記する），あるいはジメチルアルミニウム　4-ブロモ-2,6-ジフェニルフェノキシド（**5**）が室温下でも副反応が

起きない選択的なエポキシ化合物の転位触媒になることを明らかにして，エポキシ化合物の転位反応を温和な条件下，簡便な溶液反応に改良した[6]。

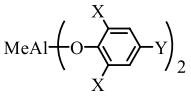
近年，アルデヒド類の触媒的二量化によりエステル類を合成する工業的に重要なティッシェンコ（Tishchenko）反応に対する高活性な触媒が数多く報告されている[7〜9]。そこで，エポキシ化合物の転位反応によるアルデヒド類の生成およびアルデヒド類のティッシェンコ反応を連続的に進行させることができれば，工業的にも有用なエステル類の合成手段になると考えられる。

本研究は，エポキシ化合物の転位を経由するティッシェンコ反応の開発を目的として，有機アルミニウム化合物などの各種のルイス酸触媒と種々の芳香族および脂肪族エポキシ化合物との反応について調べた。

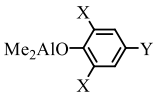


1 : X = H

2 : X = $-\mathrm{Al}(\mathrm{Me})-$



MABR : X = Bu^t, Y = Br
MAD : X = Bu^t, Y = Me
MAPH : X = Ph, Y = H
3 : X = Ph, Y = Br
4 : X = Y = H



DABR : X = Bu^t, Y = Br
DAD : X = Bu^t, Y = Me
DAPH : X = Ph, Y = H
5 : X = Ph, Y = Br

2. 実験

2. 1 試薬および測定装置

溶媒のジクロロメタンは，アルゴン雰囲気下，五酸化二リンから蒸留したものを用いた。2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールおよび 2,6-ジフェニルフェノールは市販のものをそのまま用いた。4-ブロモ-2,6-二置換フェノール類は，相当する市販品の 2,6-二置換フェノール類と臭素を用いたジクロロメタン溶媒中の臭素化により合成した。フェノールは市販品を減圧下で蒸留したものを用いた。トリフェノール **1** は，（株）ADEKA から提供を受けたものをそのまま用いた。トリメチルアルミニウムは 0.5M ヘキサン溶液を調製して用いた。各種のルイス酸触媒は市販のものをそのまま用いた。

trans-スチルベンオキシドは市販のものをそのまま用いた。2,2,3-トリフェニルオキシラン，2-ベンジルオキシラン，および 2-（シクロヘキシルメチル）オキシランは対応するオレフィン類と *m*-クロロ過安息香酸から合成した。その他のエポキシ化合物は，対応するケトン類とジメチルスルホニウムメチリド（$(CH_3)_2S{=}CH_2$）[10]から合成した。合成したエポキシ化合物は，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 ^{1}H NMR および ^{13}C NMR スペクトルを測定して同定した。

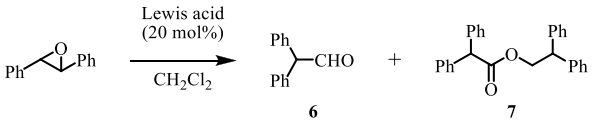
2. 2 ルイス酸触媒とエポキシ化合物の反応

三方コックを備えた枝付き丸底フラスコをアルゴン置換し，所定量のフェノール類，ジクロロメタン溶媒（10 mL），トリメチルアルミニウムの 0.5 M ヘキサン溶液の順に加えて室温下，1 時間撹拌して，アルミニウム触媒（0.6 mmol）を調製した。

アルミニウム触媒あるいは市販のルイス酸触媒（0.6 mmol）のジクロロメタン溶液に所定の温度でエポキシ化合物（3 mmol）を加え，所定の温度および時間反応させた。その後，ジクロロメタン溶媒（20 mL），フッ化ナトリウム（2.4 mmol, 0.1 g），水（1.8 mmol, 33 μL）の順に加えて 20 分間激しく撹拌し，混合物を吸引ろ過後，減圧濃縮した[11]。生成物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーで単離し，常法により合成した標品の ^{1}H NMR および ^{13}C NMR スペクトルデータと比較確認した。

3. 結果および考察

エポキシ化合物として *trans*-スチルベンオキシドを用い，ジクロロメタン溶媒中で各種のモノメチルおよびジメチルアルミニウム化合物，および市販のルイス酸を触媒（20 mol%）とする転位を経由するティッシェンコ反応を試みた（Table 1）。MABR 触媒のジクロロメタン溶液に-20 ℃で *trans*-スチルベンオキシドを添加したところ，転位生成物であるアルデヒド **6** のみが高収率で生成した。そこで，反応温度を室温まで上昇させると，アルデヒド **6** のティッシェンコ反応生成物であるエステル **7**（18 mol%）が得られ，転位を経由するティッシェンコ反応の進行が認められた（entries 1 and 2）。 次いで，MAD 触媒を用いると，



低温下，極めて短時間にエステル **7** が高収率（86 mol%）で得られ，反応温度を室温まで上昇させることにより，さらに選択的（90 mol%）にエステル **7** が生成することを見出した（entries 3 and 4）。そこで，MAD を部分構造とする高分子有機アルミニウム化合物 **2** を触媒として用いたところ，低温下では目的のエステル **7** が高収率（84 mol%）で得られた（entries 5 and 6）。一方，モノメチルアルミニウム化合物 MAPH，**3**，あるいは **4** を触媒として用いる反応では，アルデヒド **6** は生成したが，引き続くティッシェンコ反応は進行しなかった（entries 7〜9）。

ジメチルアルミニウム化合物 DABR，DAD，DAPH，および **5** を触媒として用いる室温下での反応では，DABR 触媒あるいは DAD 触媒を用いることにより，低収率（22〜36 mol%）ながら転位を経由するティッシェンコ反応が進行した（entries 10 and 11）。一方，各種の市販のルイス酸を触媒として用いると，トリイソブチルアルミニウム触媒でエステル **7** が少量（1 mol%）得られたのみで，引き続くティッシェンコ反応は進行しなかった（entries 14〜23）。したがって，2,6 位に *tert*-ブチル基を有する極

めてかさ高いフェノキシル基を導入することにより溶液中での分子間会合が抑制されて，強力なルイス酸性を示すモノメチルアルミニウム化合物 MABR，MAD[12]およびジメチルアルミニウム化合物 DABR，DAD が本転位を経由するティッシェンコ反応の触媒として機能することがわかった。

Table 1. Reaction of *trans*-stilbene oxide with Lewis acid catalysts[a)]

Entry	Lewis acid	Conditions (°C, h)[b)]	Yield (mol%)[c)]	
			6	**7**
1	**MABR**	-20, 0.2	95	0
2	**MABR**	-20, 0.5; rt, 1	68	18
3	**MAD**	-20, 0.2	11	86
4	**MAD**	-20, 0.5; rt, 0.5	3	90
5	**2**	-20, 0.3	8	84
6	**2**	rt, 0.5	20	40
7	**MAPH**	rt, 0.5	52	0
8	**3**	rt, 0.5	70	0
9	**4**	rt, 1	31	0
10	**DABR**	rt, 0.5	66	22
11	**DAD**	rt, 0.5	43	36
12	**DAPH**	rt, 0.5	87	0
13	**5**	rt, 0.5	96	0
14	Me_3Al	-20, 0.5; rt, 1	76	0
15	$(i\text{-}Bu)_3Al$	-20, 0.5; rt, 1	17	1
16	Me_2AlCl	-20, 0.5; rt, 1	90	0
17	$EtAlCl_2$	-20, 0.5; rt, 1	99	0
18	$AlCl_3$	-20, 0.5; rt, 1	85	0
19	$BF_3 \cdot OEt_2$	-20, 0.5; rt, 1	91	0
20	$HfCl_4$	-20, 0.5; rt, 1	99	0
21	$SnCl_4$	-20, 0.5; rt, 1	89	0
22	$TiCl_4$	-20, 0.2	37[d)]	0
23	$ZrCl_4$	-20, 0.5; rt, 1	80	0

a) The reaction was carried out in CH_2Cl_2 using 20 mol% Lewis acids under the indicated conditions. *b*) rt : room temperature. *c*) Isolated yield. *d*) 58 mol% chlorohydrin was formed as a major product.

同様に，転位反応によりアルデヒド類が生成すると考えられる各種の芳香族および脂肪族エポキシ化合物に対しても，モノメチルアルミニウム化合物 MAD を触媒（20 mol%）とする転位を経由するティッシェンコ反応について調べ，*trans*-スチルベンオキシドに対する結果を含めて Table 2 に示した。α–メチルスチレンオキシドに対しては，MAD 触媒を用いる反応に加えて，MABR, DABR, および DAD を触媒とする反応を行ったところ，DABR 触媒あるいは DAD 触媒でも良好な収率で目的のエステルが生成したが, MAD 触媒が最も高活性であった（entries 2〜5）。さらに，MAD 触媒を用いる種々のスチレンオキシド誘導体に対する反応でも，良好な収率で転位を経由するティッシェンコ反応が進行した（entries 6〜8, 10〜13）。しかし，転位反応で生成するアルデヒド類の立体的な影響により，引き続くティッシェンコ反応が進行しない場合も認められた（entries 9 and 14）。また，脂肪族エポキシ化合物では，転位反応が進行せず，原料エポキシ化合物が回収された（entries 16〜18, and 20）。そこで，MAD を 1 当量用いたところ，シクロヘキシリデンオキシドでは転位を経由するティッシェンコ反応が進行した（entry 19）。

有機アルミニウム化合物などの均一系触媒を用いるティッシェンコ反応では，金属アルコキシドが触媒活性種であると考えられている[8]。そこで，本転位を経由するティッシェンコ反応の機構として，1）MAD 触媒などのアルミニウム触媒とエポキシ化合物のルイス酸塩基複合体 **A** の生成および分子内転位[2, 5, 6]によるアルデヒド類の生成，2）アルデヒド類とアルミニウム触媒の反応によるアルミニウムアルコキシド触媒活性種の生成，3）アルミニウムアルコキシド触媒活性種とアルデヒド類の反応によるルイス酸塩基複合体 **B** の生成および六員環遷移状態を経由する分子間反応[7, 8]を推定した（Scheme 1）。

4. まとめ

メチルアルミニウム化合物 MAD を触媒とする種々の芳香族エポキシ化合物のアルデヒド類への転位を経由するティッシェンコ反応により，エステル類が良好な収率で生成することを見出した。

参考文献

1) R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.*, Vol. 59, pp. 737-799 (1959); B. Richborn, R. M. Gerkin, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 93, pp. 1693-1700 (1971); D. Milstein, O. Buchman, J. Blum, *Tetrahedron Lett.*, Vol.15, pp. 2257-2260 (1974); A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron*, Vol. 39, pp. 2323-2367 (1983); K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 108, pp. 3827-3829 (1986).

2) K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 111, pp. 6431-6432 (1989); K. Maruoka, S. Nagahara, T. Ooi, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, Vol . 30, pp. 5607-5610 (1989); K. Maruoka, T. Ooi, S. Nagahara, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, Vol. 47, pp. 6983-6998 (1991).

3) K. Maruoka, S. Nagahara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 112, pp. 6115-6117(1990); K. Maruoka, S. Nagahara, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 31, pp. 5475-5478 (1990).

Scheme 1. Proposed mechanism

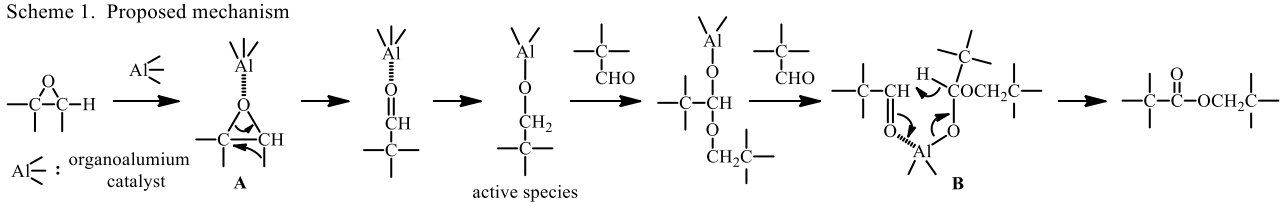
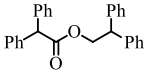
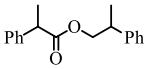
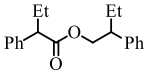
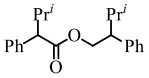
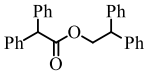
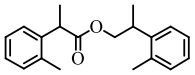
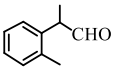
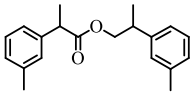
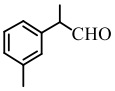
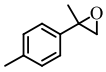
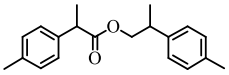
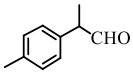
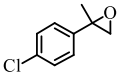
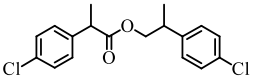
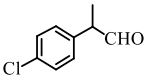
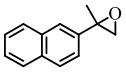
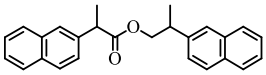
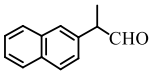
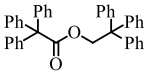
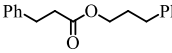
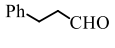
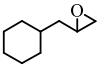
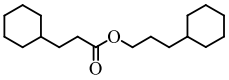
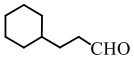
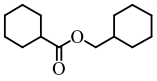
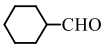
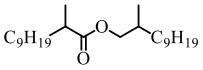
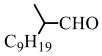


Table 2. Epoxide rearrangement-Tishchenko reaction with methylaluminum catalyst **MAD**[a)]

Entry	Epoxide	Conditions (°C, h)[b)]	Products		Yield (mol%)[c)]
1		-20, 0.5; rt, 0.5			90 / 3
2		-20, 1; rt, 1			87 / 8
3		-20, 1; rt, 1[d)]			32 / 41
4		rt, 1[e)]			76 / 9
5		rt, 1[f)]			77 / 7
6		-20, 1; rt, 1			94 / 5
7		0, 1; rt, 2			82 / 17
8		-20, 1; 0, 0.5; rt, 1			51 / 37
9		-20, 1; rt, 2			0 / 86
10		-20, 1; rt, 1			76 / 15
11		-20, 1; rt, 1			73 / 23
12		-20, 1; rt, 1			47 / 40
13		-20, 1; rt, 1			95 / 4
14		0, 0.5; rt, 1			0 / 92[h)]
15		0, 0.5; rt, 1[g)]			0 / 94
16		-20, 1; rt, 2			0 / 0[i)]
17		-20, 1; rt, 2			0 / 0[j)]
18		-20, 1; 0, 0.5; rt, 1			0 / 0[k)]
19		-20, 1; 0, 0.5; rt, 1[g)]			38 / 10
20		-20, 1; rt, 1			0 / 0[l)]
21		0, 0.5; rt, 2[g)]			0 / 59

a) Unless otherwise noted, the reaction was carried out in CH_2Cl_2 using 20 mol% **MAD** under the indicated conditions. *b*) rt : room temperature. *c*) Isolated yield. *d*) Use of 20 mol% **MABR**. *e*) Use of 20 mol% **DABR**. *f*) Use of 20 mol% **DAD**. *g*) Use of 100 mol% **MAD**. *h*) 8 mol% rearranged ketone was also obtained. *i*) 40 mol% epoxide was recovered. *j*) 79 mol% epoxide was recovered. *k*) 15 mol% epoxide was recovered. *l*) 49 mol% epoxide was recovered.

4) S. Nagahara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 33, pp. 527-530 (1992).

5) S. Nagahara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Chem. Lett.*, pp. 1193-1196 (1992).

6) 長原 滋, 丸岡啓二, 山本 尚, 日本化学会誌, No.7, pp. 893-896 (1993).

7) T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 40, pp. 7695-7698 (1999); T. Ooi, K. Ohmatsu, K. Sasaki, T. Miura, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 44, pp. 3191-3193 (2003).

8) Review: T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.*, Vol. 35, pp. 824-829 (2006).

9) Y. Hoshimoto, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, pp. 4668-4671 (2011).

10) E. J. Corey, M. Cyaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 87, pp. 1353-1364 (1965).

11) H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 103, pp. 4186-4194(1981).

12) K. B.Strarowieyski, S. Pasynkiewicz, M. Skowronska-Ptasinska, *J. Organomet. Chem.* Vol. 90, pp. C43-C44 (1975).