Crossed Aldol Condensation using Anion Exchange Resin as Solid Base Catalyst

Hiroaki NAKA, Yasuhiro KANEDA and Takeo KURATA

*Department of Industrial Chemistry, School of Science and Technology, Meiji University
(1-1-1, Higashimita, Tama-ku, Kawasaki-shi 214-8571, JAPAN)*

Edited by T. Oida, Kyoto Inst. Tec., and accepted May 15, 2001 (received for review April 2, 2001)

Abstract : Crossed aldol condensation was effectively carried out in the presence of an anion exchange resin as solid catalyst.

For this condensation, the basic strength of the anion exchange resin was adjusted by substituting the Cl^- constituent of the resin with OH^- for an appropriate quantity of the resin. This anion exchange resin, having taken on the proper basicity, was found to quite effectively catalyze the crossed aldol condensation reaction of benzaldehyde, saturated and unsaturated aliphatic aldehyde and terpenoid aldehyde with acetone. In view of this favorable finding, this anion exchange resin was applied to and found quite effective for the synthesis of 5,5-dimethyl-3-styryl-2-cyclohexen-1-one (12), 5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-3-penten-2-one (15), and pseudoionone (17).

J. Oleo Sci., 50, 813-821 (2001).

Key words : crossed aldol condensation, anion exchange resin, basic strength, solid base catalyst

1 緒 言

交差アルドール縮合反応は有機合成において、重要な反応の一つである。従来、この反応の触媒として、水酸化ナトリウム(1)や水酸化カルシウム(2)などの希アルカリ水溶液を用いた液相均一系での反応が行われてきた。近年、触媒として固体塩基を用いた液相不均一系反応が研究されるようになり(3)、著者らもアルカリ土類金属水酸化物(4)(5)、 $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-N}$ (6)等の固体塩基触媒を用いた反応について検討してきた。

今回、固体塩基触媒として、陰イオン交換樹脂に着目した。陰イオン交換樹脂はCl型で市販されており、OH型へとイオン交換することで塩基性を発現する。そこで、本研究では、このCl型をOH型へイオン交換する割合を調節することで塩基強度を調節し、塩基強度の異なる陰イオン交換樹脂を用いて交差アルドール縮合について検討を行った。

本研究では、ベンズアルデヒド、飽和・不飽和脂肪族アルデヒドおよびテルペン系アルデヒドとアセトンとの交差アルドール縮合反応を検討し、陰イオン交換樹脂が交差アルドール縮合反応に有効に働くことを明らかにした。また、これらの結果を5,5-ジメチル-3-スチリル-2-

シクロヘキサノン(12)、5-(2,2,3-トリメチル-3-シクロペンタン-1-リル)-3-ペンタン-2-オン(15)、およびプソイドイオノン(17)の合成に応用した。

2 実 験

2.1 試料及び溶媒

本研究で使用した各種アルデヒド、ケトンおよび溶媒は、市販品を蒸留して用いた。

2.2 触媒

2.2.1 イオン交換樹脂

本研究では、マクロ孔を有する、アミン型の陰イオン交換樹脂として Amberlyst A-26 (以下 A-26 と記す)、Amberlite IRA-910 (以下 IRA-910 と記す) および Amberlyst A-21 (以下 A-21 と記す) と陽イオン交換樹脂として Amberlyst 15 (以下 A-15 と記す) を使用した。以下に使用したイオン交換樹脂の物性を Table 1 に示す(7)。

2.2.2 塩基強度の調整

Cl型をOH型へイオン交換することにより、陰イオン交換樹脂の塩基強度を調整するため、以下に示す2通りの方法を用いた。

1) カラム法

Cl型を完全にOH型にイオン交換するためにカラム

Corresponding author : Takeo KURATA
E-mail: tkurata@isc.meiji.ac.jp

Table 1 Physical Properties of the Anion Exchange Resin.

	Amberlyst A-26	Amberlite IRA-910	Amberlyst A-21	Amberlyst 15
Type	Styrene type	Styrene type	Styrene type	Styrene type
Structure	$\begin{array}{c} \text{—N} \equiv (\text{CH}_3) \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{—N} = (\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{Cl} \text{ C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{array}$	$\text{—N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{—SO}_3\text{H}$
Total exchange capacity (mgeq/g dry resin)	≥4.2	≥1.0	≥4.6	≥4.7
Mean pore diameter (Å)	400	—	670	240
Surface area (m ² /g)	25	—	20	45
Maximum operating temperature (°C)	60	40 (OH [−] type)	100	120

法を用いた。陰イオン交換樹脂をカラムに詰め、1M 水酸化ナトリウム水溶液と1M 塩酸水溶液を交互に通液して完全にOH型とした。イオン交換終了後、硝酸銀水溶液によるAgClの析出がなくなるまで純水で十分に洗浄し、減圧下で乾燥した。この方法では、交換液を完全に入れ替えながら行うので遊離した塩化物イオンを系外に完全に除去でき、Cl型を完全にOH型とすることが出来る。

2) バッチ法

Cl型とOH型を共存させて塩基強度を調整する方法である。陰イオン交換樹脂を1M 水酸化ナトリウム水溶液の入ったフラスコに仕込み、所定時間攪拌し、純水で十分に洗浄した後、減圧下で乾燥した。この方法ではCl型とOH型が共存する。OH型とCl型の共存する割合を変化させるために、攪拌時間を5 min, 60 min と変化させた。すなわち攪拌時間が短いものほどOH型へのイオン交換の割合が小さくなる。

2.2.3 塩基強度の測定

2.2.2で調整した陰イオン交換樹脂の塩基強度分布を求めるために、安息香酸滴定法により塩基性度の測定を行った(8)。その結果をTable 2に示した。Table 2中の7.2~9.3から18.4~22.3は塩基強度(H[−])を示す。塩基強度はH[−]指示薬の色の变化から測定した。Table 2中の数値は、それぞれの塩基強度範囲に存在する塩基点の量(mmol/g)を示す。

Method Aは、カラム法を用い完全にOH型へとイオン交換したもの、Method B,Cはバッチ法で調整を行いOH型とCl型が共存しているものである。最も強い塩基強度を示したのはA-26で、弱い塩基強度を示したのはA-21であった。IRA-910は調整法(Method A,B,C)により異なる塩基強度分布を示した。本研究ではTable 2に示す塩基強度分布の異なる5種類の陰イオン交換樹脂を用い、反応を行った。

IRA-910については3通りの調整を行ったので、例えば、IRA-910をMethod Aで調整したものをIRA-910

(A)のように示す。IRA-910の塩基強度の序列はA>B>Cであった。

2.3 反応方法

IRA-910(A)存在下におけるベンズアルデヒド(1)とアセトン(2)の反応方法を例として記す。

100 mLのナスフラスコに1.06 g (10 mmol) の(1)と、1.47 mL (20 mmol) の(2)、10 mLの*n*-ヘキサン、0.5 gのIRA-910(A)を仕込み、煮沸還流下で2 h 反応を行った。反応液と触媒を濾別して反応を終了させ、ロータリーエバポレータにより溶媒を留去、GLC分析により(1)の転化率と目的生成物の選択率を算出した。

2.4 分析方法

反応生成物の生成比、構造確認は以下の機器で算出、同定した。

GLC	Shimadzu GC-14B (FID 検出器) φ0.25 mm×30 m, NEUTRABOND-1, He (50 mL/min)
FT-IR	JASCO FT/IR-7300 型
NMR	JOEL α-400 (400 MHz)
MS	Shimadzu GC-MS-QP 2000 A

3 結果と考察

3.1 ベンズアルデヒド(1)とアセトン(2)間の交差アルドール縮合反応

塩基強度の異なるA-26, IRA-910(A)とIRA-910(B)を使用して、(1)と(2)間の交差アルドール縮合反応を行った(Table 3)。

いずれの触媒を用いても(1)と(2)のアルドール縮合生成物である4-フェニル-*trans*-3-ブタン-2-オン(3)が高収率で得られた。しかし触媒の塩基強度が強い場合、また反応時間が長くなると副生成物(4)の生成が増加する傾向が見られた。

Table 2 Basic Strength Distribution of Anion Exchange Resin.

Catalyst	Method	Basicity H- range (mmol/g)				
		7.2~9.3	9.3~15.0	15.0~17.2	17.2~18.4	18.4~22.3
A-26	A	1.1	0.2	0.4	2.1	0.7
IRA-910	A	1.0	0.3	0.4	2.8	Tr
	B	1.2	0.8	0.8	1.3	0
	C	2.0	0.6	0.6	0.9	0
A-21	A	0.4	0.1	0	0	0

A : column method

B : batch method (1 M-NaOH aq, 60 min)

C : batch method (1 M-NaOH aq, 5 min)

(4)は目的生成物である(3)に(2)がさらに付加した環化物である。IRA-910 (A) に比べ、IRA-910 (B) を使用し、2 h 反応を行ったときに(4)の生成を抑制し、(3)を高選択率で得ることが出来た。これは、前報(4) (6)と比較し、同等以上の転化率、選択率を示したことになる。

3・2 *n*-ヘキサナール(5)とアセトン(2)間の交差アルドール縮合反応

3・1では α 水素を有しない(1)を基質として用い、生成物を高選択的に得られた。しかし、通常のアルデヒド

は α 水素を有するため、交差アルドール縮合では複数の生成物が考えられる。この中から目的生成物を選択的に得られれば、非常に有用である。

3・2・1 β -ヒドロキシケトンの合成

飽和脂肪族アルデヒドである(5)と(2)間の交差アルドール縮合反応の検討を行った。この交差アルドール縮合反応では **Scheme 1** に示すようなアルドール縮合物と脱水された化合物の計8種類の生成物が考えられる。

(6)は目的とするアルドール縮合物、(7)は(6)の脱水生成物、(8)は(5)が自己縮合反応したものである。そこ

Table 3 Reaction of Benzaldehyde with Acetone.

Catalyst	Amount of Catalyst (g)	Reaction time (h)	Conv. of (1) (%)	Select. (%)		Yield of (3) (%)
				(3)	(4)	
A-26	0.5	1	96	97	3	93
		2	97	98	2	95
		3	100	94	6	94
IRA-910 (A)	0.5	1	91	100	0	91
		2	100	98	2	98
		3	100	97	3	97
IRA-910 (B)	0.5	1	96	100	0	96
		2	99	100	0	99(89)*
		3	100	97	3	97

(1) : 10 mmol, (2) : 20 mmol, *n*-Hexane : 10 mL, Reaction temp. : reflux.

*Isolated yield.

で(6)を選択的に得るために、前報(4)と同様に(2)を大過剰用いて反応を行った。

アセトン量の増加に伴い反応副生成物(8)の生成が制御されることが明らかとなった。反応条件を検討した結果、(5)1mmol, (2)20 mL, A-21 を0.5 g 用い、煮沸還流下、反応時間 30 min で97%の選択率で4-ヒドロキシ-2-ノナノン(6)が得られた (Table 4)。

3・2・2 α, β 不飽和カルボニルの合成

次に(6)の脱水縮合物(7)を目的生成物として反応条件

の検討を行った。Table 4 の (2) 20 mL で反応を行った後、未反応の(2)、触媒を除去し、新たに A-21 または A-26 を加え、(6)の脱水を試みた (Table 5)。

A-21 を用いたときは、(7)と(8)が得られたが、A-26 の場合は(8)が選択的に得られることがわかった。この(8)の生成は、逆アルドール反応が進行し、(5)と(5)が再び反応したと考えられる (Scheme 2)。

そこで、前述 3・2・1 の反応後、(6)を単離精製し、陽イオン交換樹脂 A-15 を用いて、(6)の脱水反応を検討し

Scheme 1 Crossed Aldol Condensation of (5) and (2).

Table 4 Effect of Amount of Acetone.

Amount of Acetone (mmol)	Conv. of (5) (%)	Select. (%)			
		(6)	(7)	(8)	Others
20	98	53	33	10	4
40	87	76	16	3	5
60	82	87	9	2	2
80	84	87	8	2	3
100	83	87	5	2	6
10 mL	81	87	4	3	6
20 mL	86	94	1	3	2
20 mL*	97	97	2	1	0

(5) : 2 mmol, Cat.: A-21 0.5 g, Reaction temp. : reflux, Reaction time : 0.5 h.

*(5) : 1 mmol, Cat. : A-21 0.5 g, Reaction temp. : reflux, Reaction time : 0.5 h.

Table 5 Dehydration of Aldol Products.

Catalyst (g)	Reaction time (h)	Conv. of (6) (%)	Select. (%)		
			(5)	(7)	(8)
A-21 (0.1)	1	62	9	76	15
A-21 (0.5)	1	100	2	34	64
A-26 (0.5)	0.5	100	0	5	95
A-15 (0.1)	1	84	0	100	0
A-15 (0.2)	1	100	0	100	0

(6) : 1 mmol, *n*-Hexane : 10 mL, Reaction temp. : reflux.

た。

その結果、定量的に (6) から (7) への脱水反応が進行することがわかった (Table 5)。

3・2・3 (5) から (7) への連続的な合成

Table 4 の結果から、(5) と (2) の交差アルドール反応は、A-21 を触媒として (2) を大過剰に用いることで、(6) を選択的に得ることが出来た。そこで、次にこの反応系内から A-21 のみを除去し、A-15 を加えて反応させると (6) は定量的に脱水して、(7) を得ることができた。A-15 を用いたとき、ジアセトンアルコール (2') は逆アルドール縮合によりアセトンに戻ることも確認した (Scheme 3)。

この合成法では (5) の転化率 98%、(7) の選択率は 96% であり、(7) の単離精製も簡便である。

3・3 *n*-ヘプタナール、*n*-オクタナールとアセトン間の交差アルドール縮合反応

前述 3・2 と同様に他の飽和脂肪族アルデヒド (5') である炭素数 7 の *n*-ヘプタナール、炭素数 8 の *n*-オクタ

ナールを用いて、(2) とのアルドール生成物 (6') とその脱水生成物 (7') の合成について検討した。

まず 3・2・1 と同様に、(6') の合成の検討を行った。その結果、いずれのアルデヒドにおいても目的とする生成物 (6') を高収率で得られた (Table 6)。

次に前述 3・2・3 と同様に脱水の検討を行った。その結果、炭素数の増加に伴って (7') の生成が低下していく傾向が見られた (Table 7)。

3・4 *trans*-2-ヘキセナール (9) とアセトン間の交差アルドール縮合反応

次に、不飽和脂肪族アルデヒドとして (9) を用い、(2) との交差アルドール縮合反応を検討した。(9) は二重結合部位に α 水素を有するので、飽和脂肪族アルデヒドの (5) に比べ水素の引き抜きが起こりにくく、(9) 同士のアルドール生成物は殆ど認められなかった。しかし、多成分の副生成物が認められた (Table 8)。

副生成物の生成に反応温度が影響すると思われるので、IRA-910 (B) を用いて、低温 (0°C) での反応を検討

Scheme 2 Formation of (8).

Scheme 3 Crossed Aldol Condensations.

Table 6 Reactions of Various Saturated Aldehydes with Acetone.

Aldehyde	R	Conv. of (5') (%)	Select. (%)			
			(6')	(7')	(8')	Others
<i>n</i> -Hexanal	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	97	97	2	1	0
<i>n</i> -Heptanal	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	93	88	9	2	1
<i>n</i> -Octanal	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	90	89	9	1	1

(5') : 1 mmol, (2) : 20 mL, Cat. : A-21 0.5 g, Reaction temp. : reflux, Reaction time : 0.5 h.

Table 7 Reactions of Various Saturated Aldehydes with Acetone.

Aldehyde	R	Conv. of (5') (%)	Select. (%)			
			(6')	(7')	(8')	Others
<i>n</i> -Hexanal	<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	98	0	96	3	1
<i>n</i> -Heptanal	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -	96	2	90	2	6
<i>n</i> -Octanal	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	93	5	89	3	3

a : (5') : 1 mmol, (2) : 20 mL, Cat. : A-21 0.5 g, Reaction temp. : reflux, Reaction time : 0.5 h.

b : *n*-Hexane : 10 mL, Cat. : A-15 0.2 g, Reaction temp. : reflux, Reaction time : 1 h.

Table 8 Reactions of *trans*-2-Hexenal with Acetone.

Catalyst	Reaction time (h)	Conv. of (9) (%)	Select. (%)	
			(10)	Others
A-21	0.5	98	24	76
	1	100	28	72
	2	100	32	68
IRA 910 (B)	0.5	70	63	37
	1	93	60	40
	2	100	69	31

(9) : 1 mmol, (2) : 20 mmol, *n*-Hexane: 10 mL, Cat. : 0.5 g, Reaction temp. : reflux (A-21), room temp. (IRA-910 (B)).

した (Table 9)。

反応温度を 0°C にして検討した結果、副生成物の生成割合が低下し、(10)の選択率が向上した。また、触媒量を 1.0 g とすることにより転化率 94%、選択率 77%で目的物(10)を得ることが出来た。

3.5 各種交差アルドール縮合反応への応用

前述した交差アルドール縮合反応の結果を、以下の3例に適用した。

3.5.1 置換ベンズアルデヒドとイソホロン間の交差アルドール縮合反応

イスラジン酸やカンプトテシンに見られるように α , β , γ , δ -不飽和カルボニル化合物はガン細胞に対する生育疎外が認められ、また、工業薬品としても有用性が見出されている(9)。そこで、イソホロン(11)を用いて、各種置換ベンズアルデヒド(1')との交差アルドール縮合反応を行った (Table 10)。

その結果、(1)とイソホロン (11)より目的生成物 5,5-

ジメチル-3-スチリル-2-シクロヘキセン-1-オンを収率良く得ることが出来た。ベンズアルデヒドの置換基によって多少の収率の差が見られたが、アルドール縮合体(12)をそれぞれ高収率で得ることができた。従来は液相均一系反応でこれらの化合物を合成していた(9)が、本研究では固体塩基触媒として陰イオン交換樹脂を用いて、短時間で簡便な操作により目的物を合成出来ることがわかった。

3.5.2 カンフォレンアルデヒドとアセトン間の交差アルドール縮合反応

カンフォレンアルデヒド(13)と(2)間の交差アルドール縮合反応を検討した。生成物 5-(2,2,3-トリメチル-3-シクロペンテン-1-イル)-3-ペンテン-2-オン (15)はサンダルウッド系香料 5-(2,2,3-トリメチル-3-シクロペンテン-1-イル)-3-ペンテン-2-オール(16)の合成中間体として広く使用されている。5-(2,2,3-トリメチル-3-シクロペンテン-1-イル)-3-ペンテン-2-オールはイーストインディアンサンダルウッドの代替として、高価な香料物質

Table 9 Reactions of *trans*-2-Hexenal with Acetone at 0°C.

Catalyst	Reaction time (h)	Conv. of (9) (%)	Select. (%)	
			(10)	Others
IRA-910 (B) (0.5g)	0.5	66	41	59
	1	88	52	48
	2	94	73	27
IRA-910 (B) (1.0 g)	1	94	77	23

(9) : 1 mmol, (2) : 20 mmol, *n*-Hexane : 10 mL, Reaction temp. : 0°C.

Table 10 Reactions of Various Benzaldehydes with Isophorone.

Various Benzaldehydes	Conv. of (1') (%)	Select. of (12) (%)	Melting Point (°C) (Reported) ^{a)}
Benzaldehyde	95	97	76-78 (76-78)
4-Methoxybenzaldehyde	98	90	61-62 (63-64)
3,4-Dimethoxybenzaldehyde	96	92	100-103 (106-107)
3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	78	95	169-171 (174-175)
4-Chlorobenzaldehyde	99	89	106-109
4-Nitrobenzaldehyde	45	56	161-166
4-Dimethylaminobenzaldehyde	67	77	116-119

Aldehyde : 5 mmol, Isophorone : 10 mmol, IRA-910 (B) : 0.5 g, *n*-Hexane : 5 mL, Reaction temp. : reflux, Reaction time : 2h.

a) The values from Ref. (9).

の一つである(10)。(13)は α -水素を有するので(5)の時と同様に(2)を大過剰として反応を行った(Scheme 4)。

その結果、(13)と(2)の交差アルドール縮合反応では副生成物はほとんどなく、目的生成物(14)を収率良く得ることが出来た。次に前述した3・2・3と同様に(14)から(15)への脱水反応を試みた。その結果、(15)の収率は46%と低く、良好な結果を得る事が出来なかった。(15)を得るためには、さらに塩基強度の弱い触媒を用いるなど検討が必要であると思われる。

3・5・3 プソイドイオン (17)の合成

シトラール(16)と(2)間の交差アルドール縮合反応によるプソイドイオン(17)の合成について検討した。こ

の反応による生成物である(17)はシトラスおよびバニラ系フレーバーの α -イオンや、ラズベリーおよびフロラル系香料である β -イオンの合成中間体として用いられている。又、近年ではビタミンA、ビタミンB、カロチン等の合成中間体としても用いられている(11)。

(16)は不飽和脂肪族アルデヒド(前述3・4)の場合と同様に、二重結合部位に α -水素を持つので(2)を大過剰とする必要はない。検討の結果、A-21は煮沸還流下で、IRA-910 (B)は室温下で、それぞれ収率良く(17)を得ることができた(Table 11)。

Scheme 4 Reactions of Campholene Aldehyde with Acetone.

Table 11 Reactions of Citral with Acetone.

Catalyst	Reaction time (h)	Conv. of (16) (%)	Select. (%)	
			(17)	Others
A-21	0.5	14	69	31
	1	85	99	1
	2	100	95	5
IRA-910 (B)	0.5	86	98	2
	1	98	95	5
	2	100	89	11

(16) : 1 mmol, (2) : 10 mL, *n*-Hexane : 10 mL, Cat : 0.5 g, Reaction temp. : reflux (A-21), room temp. (IRA-910 (B)).

4 結 言

陰イオン交換樹脂のCl型をOH型にイオン交換する割合を変えた5種類の固体塩基触媒を用い、各種アルデヒドとアセトン間の交差アルドール縮合反応を検討し、その結果を(12)、(15)及び(17)の合成に適用した。(12)と(15)の合成にはIRA-910 (B)が(17)の合成にはA-21が有効に働くことを見出した。このように本研究においては陰イオン交換樹脂の塩基強度を調整することにより塩基強度と選択性の関係を明らかにする事が出来た。

References

- Conard, C. R. & Dolliver, M. A. (1943) *Org. Syn.*, **2**, 167-169.
- Kyrides, L. P. (1933) *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3431-3435.
- Tsuji, H., Yagi, F., Hattori, H. & Kita, H. (1994) *J. Catal.*, **148**, 759-770.
- Kurata, T. & Fuya, T. (1994) *J. Jpn Oil Chem. (J. Oleo Sci.)*, **43**, 644-649.
- Honda, T., Eda, K. & Kurata, T. (1998) *J. Jpn Oil Chem. (J. Oleo Sci.)*, **47**, 377-382.
- Honda, T., Ikemoto, J., Eda, K. & Kurata, T. (1997) *J. Jpn Oil Chem. (J. Oleo Sci.)*, **46**, 57-62.
- ORGANO Co. (2000) *The AMBERLITE total catalog Cat. No. R-1-5*.
- Catalysis Society of Japan (1985) *Shokubai Kouza 3 (Kiso Hen 3) Kotaishokubai no Characterization*, Koudansha, Tokyo, 230-231.
- Kabas, G. (1966) *Tetrahedron*, **22**, 1213-1218.
- Tsukasa, H. (1997) *THE KORYO*, **194**, 137-142.
- Okuda, O. (1980) *Koryo Kagaku Souran [II]*, Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 945-950.