

機関番号：14301  
 研究種目：挑戦的萌芽研究  
 研究期間：2010～2011  
 課題番号：22655025  
 研究課題名（和文）末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応への挑戦  
 研究課題名（英文）A Challenge for Developing Anti-Markovnikov Hydration of Terminal Alkenes  
 研究代表者  
 近藤 輝幸 (KONDO TERUYUKI)  
 京都大学・学際融合教育研究推進センター先端医工学研究ユニット・教授  
 研究者番号：20211914

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、PdCl<sub>2</sub>-CuCl<sub>2</sub> 触媒系を用いる不飽和アルコール isoprenol の環化反応により、溶媒であるアルコールが取り込まれた 2-alkoxy-3-methyltetrahydrofuran が生成することを見出した。oxetane ではなく tetrahydrofuran 誘導体が得られたことは、分子内反応ではあるものの、反マルコフニコフ型でアルコール水酸基が C=C 結合に付加したことを示している。従って、本挑戦的萌芽研究では、“末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応の開発”を進める鍵となる基礎的かつ重要な方法論に関する知見を得た。

## 研究成果の概要（英文）：

We have examined the cyclization of isoprenol in the presence of several transition-metal catalysts, and found that the cyclization of isoprenol occurred smoothly in alcohols under 1 atm of O<sub>2</sub> by using a catalyst system of PdCl<sub>2</sub> and CuCl<sub>2</sub>, to give 2-alkoxy-3-methyltetrahydrofuran, not to oxetane. This result clearly indicated that the present catalyst system realized *anti*-Markovnikov-type intramolecular addition of hydroxyl group to a terminal C=C bond in isoprenol. As a result, the present study offered the fundamental and important methodology, which are essential for developing transition-metal catalyzed *anti*-Markovnikov hydration of terminal alkenes.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,700,000 | 0       | 1,700,000 |
| 2011年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 総計     | 3,100,000 | 420,000 | 3,520,000 |

研究代表者の専門分野：触媒機能化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：パラジウム、ルテニウム、アルケン、イソプレノール、反マルコフニコフ則

## 1. 研究開始当初の背景

“水”は、我々化学者にとって限らない魅力を含めた究極の反応剤であり、“水”の特性を活かした効率良い新反応の開発は、21世紀の有機合成化学、および有機工業化学の最重要研究課題である。

“水”を反応剤として用いるアルケンの水和反応は、有機合成化学、有機工業化学にお

いて最も重要な基本反応の一つであるが、酸触媒を用いる古典的な水和反応では、マルコニコフ則に従った分岐のアルコールが選択的に得られ、直鎖第一級アルコールは得られない。現在、工業的に直鎖第一級アルコールは、末端アルケンの直鎖選択的ヒドロホルミル化反応と生成した直鎖アルデヒドの水素化（還元）により合成されている。しかしな

がら、本法は、高温で加圧反応装置（オートクレーブ等）を用いる必要がある上、二段階反応であり、エネルギー消費・環境負荷型プロセスである。また、実験室的には、末端アルケンのヒドロホウ素化/ $\text{H}_2\text{O}_2$ 酸化により、直鎖第一級アルコールが得られるが、大量合成には不適である。

本研究をスタートした時点では、以下の先駆的研究が報告されていた。まず、化学量論量の遷移金属錯体を用いる“水”の活性化については、<sup>※</sup>大塚（元阪大）らにより、白金錯体を用いる先駆的な研究が報告されており、最近では Milstein（ワイツマン理科大）、Bergman（UCバークレー）らによるイリジウム錯体を用いる“水”の活性化反応が報告されていた。

一方、触媒反応としては、白金錯体触媒を用いる末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応が Troglor（UCSD）らにより報告されていたが、（*Science*, **1986**, *233*, 1069-1071.）、発表後すぐに別の研究者グループによる反応の再現性の問題が指摘され、その後、研究は進んでいない。

以上のように、“末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応”は、紙に書くと単純で基本的反応であり、学術的・工学的に卓越した意義を有する反応であるにも拘わらず、有機合成化学が発展した現在も、なお人類はその開発に成功していない（ごく最近、Grubbs（カリフォルニア工科大）らがパラジウム-ルテニウム二元系触媒を用いるトリプルリレー反応により、末端アルケンから直鎖第一級アルコールを得る革新的合成法を報告した（*Science* **2011**, *333*, 1609-1612.））。

研究代表者は、独自に開発した0価ルテニウム錯体  $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  [cot = 1,3,5-cyclooctatriene, dmfm = dimethyl fumarate] と“水”との反応を、錯体レベルで詳細に検討し、dppe [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane] 存在下では、“水”が配位した安定で単離可能な新規0価ルテニウム錯体  $\text{Ru}(\eta^2\text{-dmfm})_2(\text{dppe})(\text{H}_2\text{O})$  が良好な収率で得られることを明らかにし、さらに配位した“水”が分子内水素結合により“キラル”な環境にあることを報告している（*Organometallics* **2005**, *24*, 5724-5731.）。さらに、 $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  錯体と“水”との化学量論反応を dppe を添加せずに行った場合には、“水”の  $\text{Ru}(0)$  への酸化的付加反応後に、水由来の酸素原子をスペーサーとして自己集積化が起こった新規オキソ架橋ルテニウム4核錯体を得られることを明らかにしている（*J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 530-535.）。

以上のように、研究代表者は“ルテニウム錯体の化学”に関して独創的かつ先駆的研究を行い、近年発展期を迎えている“ルテニウム錯体の化学”の基礎を築いた（総説：*Synlett* **2008**, 629-644.）。これらの知見を最大限に利用し、本研究では極めて困難が予想される究極の有機合成反応として“末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応”の開発に挑戦した。

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者のこれまでのルテニウム、ならびに他の遷移金属錯体の合成、反応とその触媒機能解明に関する先駆的かつ独創的研究において得られた知見を基に、革新的な“末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応の開発”を目的とする。本研究の成功の暁には、世界の化学産業の構図が一変すると考えられる。

## 3. 研究の方法

(1) ルテニウム、パラジウム、およびロジウム錯体触媒を用いて、まず不飽和アルコールである isoprenol の分子内での反マルコフニコフ型環化反応（アルコール水酸基の分子内 C=C 結合への反マルコフニコフ付加反応）について詳細に検討する。

(2) 続いて、本反応を分子間反応へと拡張し、上記の遷移金属錯体触媒存在下での末端アルケンである 1-octene への第一級アルコールである benzyl alcohol の付加反応を検討し、反マルコフニコフ型付加反応が進行した場合には、さらにアルコールの替りに“水”を用いて、本研究の究極の目的である“末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応”の開発に挑戦する。

(3) 一連の反応の反応機構としては、遷移金属錯体触媒を用いる“水”の直接活性化を経る機構と、末端アルケンの C=C 結合の高位置選択的ヒドロメタル化後に“水”が反応するという2通りの機構が考えられる。そこで、本研究では前者の機構に従い、ルテニウム、パラジウム、およびロジウム錯体と“水”との化学量論反応について、ステップ毎に検討を行い、“水”の活性化が起こったと考えられる中間錯体の生成が確認された場合には、その錯体の単離、単結晶 X 線構造解析、および反応性の解明を行い、触媒反応開発に繋げる。

## 4. 研究成果

末端アルケンの反マルコフニコフ水和反応の開発は、分子間反応であることから、正面

から取り組むことは極めて困難であると予想されたことから、まず 2010 度は、不飽和アルコール、特に isoprenol の分子内環化反応(アルコール水酸基の分子内 C=C 結合への付加反応)の開発を行った。本反応においては、マルコフニコフ型環化反応が起これば、熱力学的に不利な 4 員環エーテル (oxetane) が得られるのに対し、反マルコフニコフ型で環化反応が進行した場合には、熱力学的に有利で安定な 5 員環エーテルである 3-methyltetrahydrofuran が得られる。

検討した遷移金属錯体触媒の中で、ルテニウム、およびロジウム錯体を用いた場合には、原料である isoprenol が添加せず、生成物が全く得られなかったのに対し、PdCl<sub>2</sub>-CuCl<sub>2</sub> 触媒系を用いた場合のみ、生成物が得られた。GC-MS 分析を詳細に行った結果、本生成物は当初、目的とした 3-methyltetrahydrofuran ではなく、溶媒として用いたメタノールが取り込まれた環化反応による 2-methoxy-3-methyltetrahydrofuran であることが明らかとなった。溶媒を ethanol、2-propanol に替えた場合にもそれぞれ対応する 2-alkoxy-3-tetrahydrofuran 誘導体が得られた。本結果は、分子内反応であるものの、反マルコフニコフ型でアルコール水酸基が C=C 結合に付加したことを示している。

一方、イソプレンプラントでは、当初の目的であるアルコキシ基を持たない 3-methyltetrahydrofuran の工業的価値が極めて高いことから、2-alkoxy-3-methyltetrahydrofuran を 3-methyltetrahydrofuran に誘導するには、脱アルコキシ化反応と水素還元というさらに 2 段階のステップが必要となる。

そこで 2011 年度は、パラジウム触媒系 (PdCl<sub>2</sub>-CuCl<sub>2</sub> および PdCl<sub>2</sub>-CuCl) を用い、isoprenol の環化反応をアルコール溶媒中ではなく、1,2-dimethoxyethane 中、水共存下で検討した結果、isoprenol の反マルコフニコフ型環化二量化反応が進行し、2-isoprenyloxy-3-methyltetrahydrofuran が得られることを見出した。本反応は、当初、再現性に問題があったが、マイクロウェーブの照射により加速されることが明らかとなり、再現性の問題を解決した。2-isoprenyloxy-3-methyltetrahydrofuran については、これを水素化分解し、3-methyltetrahydrofuran を得るとともに、isoprenol を回収、循環再利用できれば、イソプレンプラントにおける重要なプロセスの一つとなる可能性を有している。

さらに、末端アルケンへのアルコールの反マルコフニコフ型“分子間”付加反応を開発することを目的とし、研究代表者らが初め

て合成、および単結晶 X 線構造解析に成功したオキソ架橋ルテニウム 4 核錯体を触媒に用いる酸素、および空気雰囲気下 (1 atm, balloon) での 1-octene への benzyl alcohol の付加反応の可能性について検討した。その結果、目的とする反マルコフニコフ型付加反応は進行しなかったが、アルコールのアルデヒド、およびケトンへの“酸素”ならびに“空気”酸化反応が高収率かつ高選択的に進行することを見出した。遷移金属錯体触媒を用いるアルコールの酸化反応は、有機合成上、極めて重要な単位反応であり、従来は、環境に負荷を与えるクロム等の酸化剤が用いられていた。従って、“酸素”、さらには“空気”を用いるアルコールの酸化反応は、副生成物として水のみが生成する環境調和型反応として重要である。また、本触媒反応では、第一級アルコールの酸化は、アルデヒドで止まり、カルボン酸への over-oxidation が起こらないことも重要である。本反応の反応機構としては、触媒として用いるオキソ架橋ルテニウム 4 核錯体の架橋ヒドロキソ配位子から反応が進行する機構と、架橋オキソ配位子から反応が進行する機構の 2 通りが考えられる。また、反応後の反応溶液中に過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) が存在するか否かについて、パーオキシド試験を行った結果、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の生成は全く確認されなかった。このことから、本触媒反応条件下での H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の水と酸素への分解は極めて速く、本酸化反応が H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> により進行している可能性は低いと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Teruyuki Kondo  
New Catalytic Performances of Ruthenium and Rhodium Complexes Directed toward Organic Synthesis with High Atom Efficiency  
*Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 査読有, Vol. 84, No. 5, 2011, pp. 441-458.
- ② Teruyuki Kondo, Yu Kimura, Takashi Kanda, Daisuke Takagi, Kenji Wada, Akio Toshimitsu  
Simple and Practical Aerobic Oxidation of Alcohols Catalyzed by a ( $\mu$ -Oxo)tetraruthenium Cluster  
*Green and Sustainable Chemistry*, 査読有, Vol. 1, No. 4, 2010, pp. 149-154.
- ③ Teruyuki Kondo, Keisuke Yamamoto, Daisuke Takagi, Lingfeng Shen, Yuki Yoshida, Yu Kimura, Akio Toshimitsu,

Masahiko Kuramoto, Yasushi Shiraki  
Selective Trimerization of Ethylene to  
Isohexenes Catalyzed by Ruthenium(0)  
Complex

*ChemCatChem*, 査読有, Vol. 2, No. 12,  
2010, pp. 1565-1568.

- ④ Teruyuki Kondo, Masatsugu Niimi, Yuki  
Yoshida, Kenji Wada, Take-aki Mitsudo, Yu  
Kimura and Akio Toshimitsu  
Rhodium-catalyzed Linear Codimerization  
and Cycloaddition of Ketenes with Alkynes  
*Molecules*, 査読有, Vol. 15, No. 6, 2010,  
pp. 4189-4200.

[学会発表] (計 13 件) 抜粋

- ① 近藤輝幸, 他  
ルテニウム錯体触媒を用いるジエンと  
アルケンとの鎖状共二量化反応  
日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 2012.3.  
26
- ② 近藤輝幸, 他  
ルテニウム錯体触媒を用いるシクロプ  
ロペンオン類とアルケンとの脱カルボニ  
ル化カップリング反応  
日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 2012.3.  
26
- ③ Teruyuki Kondo  
Synthesis and Functional Evaluation of a  
Dendrimer-amine Coordinated Gd-MRI  
contrast Agent  
The 3rd Taiwan-Japan Symposium on  
Nanomedicine, Kyoto, 2012.3.8. (Invited  
Lecture)
- ④ Teruyuki Kondo  
Ruthenium-Catalyzed Oligomerization and  
Co-oligomerization of Alkenes with High  
Atom-Efficiency  
The 6th Pure and Applied Chemistry  
International Conference 2011 (PACCON  
2012), Chiang Mai, Thailand, 2012.1.12  
(Invited Lecture)
- ⑤ Teruyuki Kondo  
Ruthenium-Catalyzed Oligomerization and  
Co-oligomerization of Alkenes with High  
Atom-Efficiency 14th Asian Chemical  
Congress 2011 (14 ACC), Bangkok,  
Thailand, 2011.9.6 (Invited Lecture)
- ⑥ 近藤輝幸  
ヘテロメタラサイクルを鍵中間体とす  
る新規触媒的ヘテロ環構築法  
有機合成化学研究所 平成 23 年度第 1  
回産学共同学習セミナー「新物質・新材  
料研究会」, 京都, 2011.7.21 (招待講演).
- ⑦ 近藤輝幸, 他  
ルテニウム錯体触媒を用いる分子間  
Pauson-Khand 型反応の選択性制御  
日本化学会第 91 春季年会, 横浜,

2011.3.29.

- ⑧ 近藤輝幸, 他  
カルボジイミド、アルキンおよび一酸化  
炭素の新規触媒的分子間[2+2+1]共付加  
環化反応  
日本化学会第 91 春季年会, 横浜,  
2011.3.29.
- ⑨ Teruyuki Kondo, 他  
Catalytic activity of a novel ( $\mu$ -oxo)tetra-  
ruthenium cluster towards selective  
oxidation of alcohols and dehydrogenative  
cyclization of 2-aminophenethyl alcohols  
The International Chemical Congress of  
Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010)  
Honolulu, U.S.A., 2010.12.19.
- ⑩ 近藤輝幸  
ロジウム触媒を用いたケテン・イソチオ  
シアナートによるロダニン誘導体合成  
反応  
第 40 回複素環化学討論会, 仙台,  
2010.10.16.
- ⑪ 近藤輝幸  
高感度 MRI 造影剤としてのキラルデド  
リマーアミン配位 Gd 錯体の合成と機能  
評価  
第 60 回錯体化学討論会, 大阪, 2010.9.27  
招待講演)
- ⑫ 近藤輝幸, 他  
高感度 MRI 造影剤としてのキラルデ  
ンドリマーアミン配位 Gd 錯体の合成  
と機能評価, 第 57 回有機金属化学討論  
会, 八王子市, 2010.9.18.
- ⑬ Teruyuki Kondo, *et al.*  
Rhodium-catalyzed Synthesis of Rhoda-  
nines from Ketenes and Isothiocyanates  
24th International Conference on Organo-  
metallic Chemistry (ICOMC2010)  
Taipei, Taiwan, 2010.7.19
- ⑭ Teruyuki Kondo  
Ruthenium-catalyzed Selective  
Co-oligomerization of Different Alkenes  
with High Atom-Efficiency  
BIT's 1st Annual World Congress of  
Catalytic Asymmetric Synthesis 2010,  
2010.5.21, Beijing, China (Invited Lecture).

[図書] (計 2 件)

- ① 近藤輝幸 (分担執筆), シーエムシー出  
版  
日本発ブロックバスターを目指してー  
創薬研究の最前線ー  
2010, pp. 303-316
- ② 近藤輝幸 (分担執筆), 化学同人  
使える! 有機合成反応 241 実践ガイド  
2010, pp. 88-89, and pp. 428-429.

[その他]

ホームページ等

<http://www.probe.abe.kyoto-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 輝幸 (KONDO TERUYUKI)

京都大学・学際融合教育研究推進センタ

ー先端医工学研究ユニット・教授

研究者番号：20211914

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし