

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：14602  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23750112  
 研究課題名（和文） アルケンへの逆マルコフニコフ求核攻撃を鍵段階とするヘテロ官能基新導入法の開発  
 研究課題名（英文） Development of Introducing Method of Hetero-functional groups to Alkenes via Anti-Markovnikov Nucleophilic Attack as a Key Step  
 研究代表者 浦 康之 (URA YASUYUKI)  
 奈良女子大学・自然科学系・准教授  
 研究者番号：40335196

研究成果の概要（和文）：パラジウム錯体を触媒として、末端アルケンと嵩高いジオールであるピナコールからの末端アセタール合成法、および、穏和な反応条件下での環境低負荷型の末端アルケンからのアルデヒド合成法を見出した。これらの反応では配位アルケンへの求核攻撃位置の制御が鍵であり、嵩高い酸素求核剤を用いることによって逆マルコフニコフ選択的に進行させることに成功した。

研究成果の概要（英文）：We developed a synthetic method for terminal acetals from terminal alkenes and pinacol, and environmental load-reducing synthetic methods for aldehydes from terminal alkenes under mild reaction conditions. In these reactions, control of the regioselectivity of nucleophilic attack to coordinated alkenes is the key. By using bulky oxygen nucleophiles, the selectivity was successfully controlled to *anti*-Markovnikov manner.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：パラジウム錯体，ワッカー型酸化，逆マルコフニコフ求核攻撃，末端アルケン，ピナコール，キノン，分子状酸素

## 1. 研究開始当初の背景

パラジウム錯体触媒によるアルケンからの直截的な含酸素ヘテロ環合成については、ジオールを用いた電子不足アルケン等の末端炭素への求核攻撃によるアセタール合成、およびビニルアレーンの内部炭素への攻撃によるアセタール合成がそれぞれ報告されていた。また含窒素ヘテロ環合成については、尿素やグアニジン等を求核剤に用いた分子内酸化的 1,2-付加型反応やジエンへの分子間酸化的 1,2-付加型反応、高反応性 N-N 結合

を持つ三員環化合物のアルケンへの 1,2-付加反応によって含二窒素五員環が合成されていたが、基質適用範囲が限られることから、さらに多様なヘテロ環骨格の効率的構築法の開発が望まれていた。申請者らはパラジウム錯体触媒系を用いて、求核部位の嵩高さの違いにより配位アルケンに対する攻撃位置を制御可能、特に、適度な嵩高さを持たせることによって求核性を損わずに電子的に不利な逆マルコフニコフ攻撃を選択的に進行させることが可能との着想に至った。

また、末端アルケンからのワッカー型酸化によるアルデヒド合成については、特にアルケンが配向基を有する場合（アリルエーテル、アリルアミン、 $\alpha, \omega$ -ジエン等）においてメチルケトンよりもアルデヒドが優勢に生成する例が多く知られており、ビニルアレンの場合にもアルデヒド選択的な反応の例がわずかに報告されていたが、依然として優れた反応の開発が望まれていた。

## 2. 研究の目的

ヘテロ環骨格は多くの天然物や医薬品などのファインケミカルズに普遍的に含まれる構造であり、より直截的かつ原子効率的な合成法の開発が望まれる。本研究では触媒としてパラジウム錯体を用いて、アルケンへの求核部位を二ヶ所持つ求核剤の酸化付加型反応によるヘテロ環骨格の新構築法を開発を目的とした。求核部位の立体的要因により、配位した末端アルケンへの求核攻撃の際にマルコフニコフ攻撃（内部炭素への攻撃）と逆マルコフニコフ攻撃（末端炭素への攻撃）を精密に制御する。特に、電子的に不利な逆マルコフニコフ求核攻撃を進行させる段階が鍵となる。

また末端アルケンからのワッカー型酸化による高効率かつ基質一般性の高いアルデヒド合成法は、工業製法であるヒドロホルミル化に比肩し得る本質的に優れた方法である。ヒドロホルミル化よりも生成するアルデヒドの炭素鎖は1原子短く、合成ガス（一酸化炭素と水素の混合ガス）を使用せず安全性が高い点が特徴として挙げられる。本研究では基質一般性の高い末端アルケンからのアルデヒド合成反応の開発を目指した。本反応においても嵩高い求核剤による逆マルコフニコフ求核攻撃が鍵段階となる。

## 3. 研究の方法

### (1) ヘテロ環骨格構築反応

末端アルケンと種々の求核剤を基質として触媒反応の検討を行った。配位アルケンに対する逆マルコフニコフ攻撃が進行するとパラジウムは内部炭素側に位置するため、この段階を有利にするにはパラジウム周りは嵩高くないほうが好ましい。アルケンとしてはアリルエーテル・アリルアミン・ジエンなどキレート配位し得る基質やビニルアレン類、電荷の偏りのないアルケン類など基質により求核剤との反応性や求核攻撃の際の位置選択性が異なることから、それらを考慮して種々の組み合わせを試行した。また、反応機構の詳細を明らかにすべく、反応中間体のNMR測定など分光学的手法による観測と単離・同定を試みた。反応機構に関して得られ

た知見を、より高効率かつ高選択的な触媒反応の実現に資するよう、触媒反応検討の段階にフィードバックした。

### (2) アルデヒド合成反応

嵩高い求核剤を用いることにより、パラジウムに配位した末端アルケンに対して逆マルコフニコフ型での求核攻撃が進行し得る。その後、脱プロトン化および $\beta$ 水素脱離によって末端炭素に求核剤が結合した二置換アルケンが生成し、この配位二置換アルケンに対して水分子が攻撃すれば、続く脱プロトン化と還元的脱離、求核剤の解離を経てアルデヒドが得られる。従って、嵩高い求核剤と水とを適当な当量比で共存させて反応を行うことにより、アルデヒドを高効率かつ高選択的に合成できる可能性があるものと考えた。配位アルケンに対して水分子の攻撃よりも嵩高い求核剤の攻撃のほうが速ければ、二置換アルケン錯体が反応中間体として一旦生成し、その後に配位二置換アルケンに対する水分子の攻撃が起これば、アルデヒドが生成し得る。もし配位した末端アルケンに対して水分子の攻撃の方が速ければメチルケトン体が生成することから、アルデヒド体/メチルケトン体比が向上するよう、より適した求核剤や求核剤/水の当量比およびその他の反応条件を探索した。

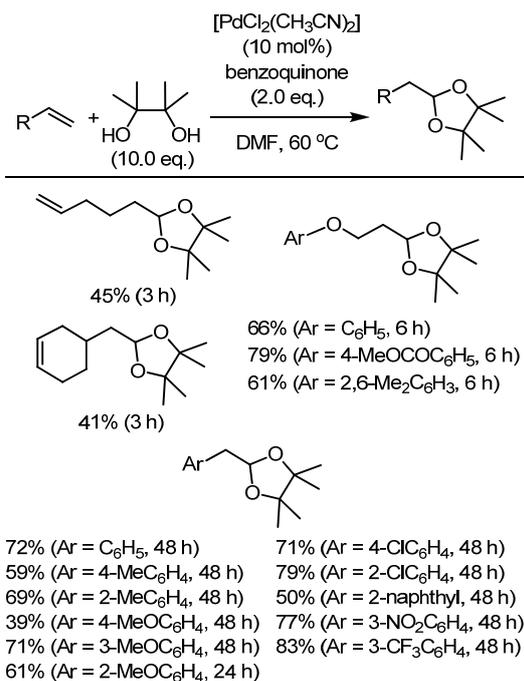
## 4. 研究成果

### (1) ビニルアレン、アリルエーテル、1,5-ジエンからの末端アセタール合成反応

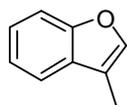
求核剤として嵩高いジオールであるピナコールを用いることにより、ビニルアレン、アリルアリルエーテル、1,5-ジエン、等に対して逆マルコフニコフ求核攻撃が高位置選択的に進行することを見出し、ジエンまたは末端アルケンから末端アセタールを合成する信頼性の高い方法を確立した。

*N,N*-ジメチルホルムアミド中、基質に種々のジエンまたは末端アルケンを用い、触媒前駆体として  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  (10mol%)、酸化剤としてベンゾキノン (2当量)、求核剤としてピナコール (10当量) を加え 60 °C で反応させたところ、アルケンに対する逆マルコフニコフ求核攻撃が進行し、それぞれ対応する末端アセタールが生成した (表 1)。1,5-ヘキサジエンでは片方の二重結合がアセタールに変換された生成物が 3 時間後に 45% で、同様に 1,5-ジエンである 4-ビニル-1-シクロヘキセンでも末端アセタールが収率 41% でそれぞれ得られた。基質としてアリルアリルエーテルを用いた場合には良好な収率で対応する生成物を得ることができたが、特にアリルフェニルエーテルを基質に用いたところ、末端アセタール以外に副生成物として芳香環の C-H 結合活性化を経た 3-メチルベンゾフランの生成が確認された。

表 1



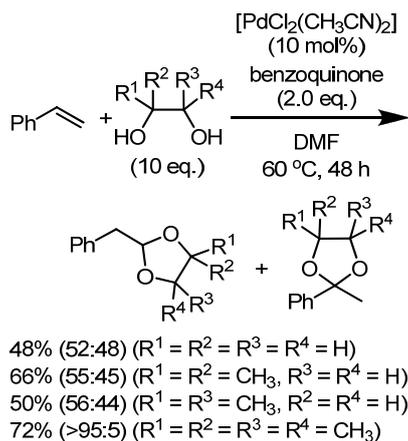
芳香環の 4 位に電子求引性基であるメトキシカルボニル基を導入したところベンゾフランの副生が抑えられ、末端アセタールが高選択的に得られた。



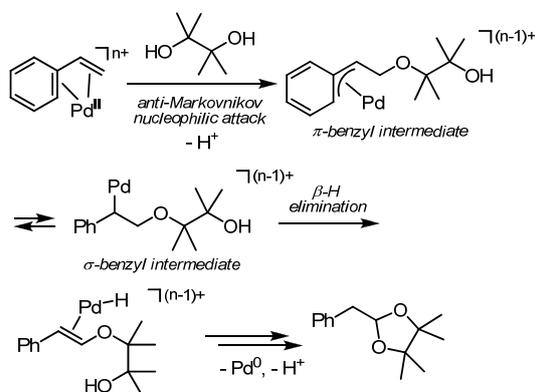
3-methylbenzofuran

また、芳香環の 2, 6 位にメチル基を有する比較的高いアリルアリアルエーテルを用いても末端アセタールが良好な収率で得られた。ビニルアレーンを基質として用いると、副生成物としてアセトフェノン誘導体が若干生成するものの、様々な電子供与性、電子求引性置換基を有するビニルアレーンの末端アセタール体が概ね良好な収率で得られた。表 1 に示したいずれの基質を用いた場合にも内部アセタール体の生成はほとんど確認されなかった。また、末端アルケンとしてスチレンを、求核剤としてピナコールよりも立体障害の小さいジオールであるエチレングリコール、2-メチル-1,2-プロパンジオール、または 2,3-ブタンジオールを用いた場合には、末端アセタール/内部アセタールの生成比はほぼ 1:1 となった (スキーム 1)。従って、本反応における高い逆マルコフニコフ選択性の発現は、配位アルケンに対する求核攻撃の段階において、1,5-ジエンではアルケン部位、アリルアリアルエーテルでは酸素原子がそれぞれパラジウムに対して配向基として働くこと、またビニルアレーンの場合ではパラジウム- $\pi$ ベンジル中間体を形成し得ることなどに加えて、嵩高い第三級のジオールであるピナコールの立体的要因がこれらと相乗的に影響を与えたことに由来すると考えられる。本反応の推定される反応機構をスキーム 2 に示した。スチレンがパラジウムに  $\pi$ 配位した後、逆マルコフニコフ求核攻撃により  $\pi$ -ベンジル中間体が生成する。 $\sigma$ -ベ

スキーム 1



スキーム 2



ンジル中間体への異性化後、 $\beta$ -水素脱離、分子内求核攻撃および脱プロトン化と還元的脱離を経て末端アセタールが生成する。

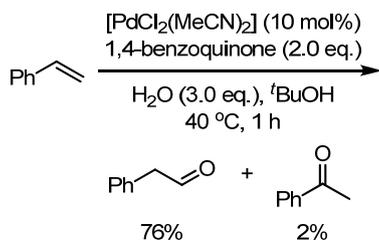
(2) ビニルアレーンからの逆マルコフニコフ型のワッカー型酸化による末端アルデヒド合成反応

一般的にワッカー型酸化では、パラジウムに配位した末端アルケンの内部炭素に水が求核攻撃するためにアルデヒドではなくメチルケトンが生成するが、求核剤としても働く嵩高い三級アルコールを溶媒として用い、少量の水を共存させることにより、ビニルアレーンから高選択的にアリアルアセトアルデヒドが得られることを見出した。アルゴン雰囲気下、*tert*-ブチルアルコール溶媒中、基質としてスチレン、触媒前駆体として [PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>] (10 mol%)、酸化剤として 1,4-ベンゾキノン (2 当量) をそれぞれ用い、水 (3 当量) を加えて 40 °C で 1 時間反応させたところ、フェニルアセトアルデヒドとアセトフェノンがそれぞれ収率 76%, 2% と、アルデヒドが高選択的に得られた (スキーム 3)。また反応時間を長くすると、生成したフェニルアセトアルデヒドが 1,4-ベンゾキノンと反応し、ジヒドロベンゾフラン誘導体が生じた (スキーム 4)。その他のビニルアレーンに

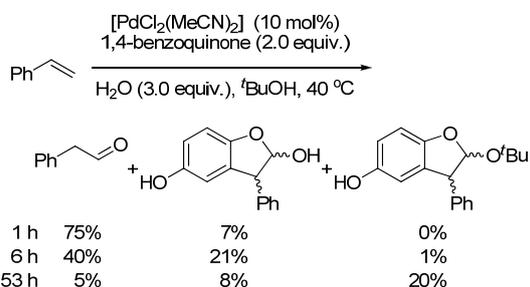
対して最適反応条件を適用した結果をスキーム5に示す。4-メトキシスチレン、4-クロロスチレン、3-トリフルオロメチルスチレンを基質として用いた場合には、対応するアリールアセトアルデヒドが高選択的に良好な収率で得られた。2-および4-メトキシスチレンでは電子的要因のためかアルデヒド選択性は低下した。また2-メトキシスチレンでは反応速度も低下したが、これは立体障害に起因すると考えられる。本反応の推定機構として、パラジウムに配位したスチレンの末端炭素に向けて *tert*-ブチルアルコールが求核攻撃し、 $\pi$ -ベンジル中間体の生成および $\beta$ -水素脱離を経てアルケニルエーテルが生じた後、加水分解によりフェニルアセトアルデヒドが生成すると考えられる。

また同反応について、最終酸化剤として分子状酸素も利用可能であることを見出し、アリールアセトアルデヒド類が中程度の収率で生成した。アルデヒド：ケトン生成比は最高で20:1以上となった。

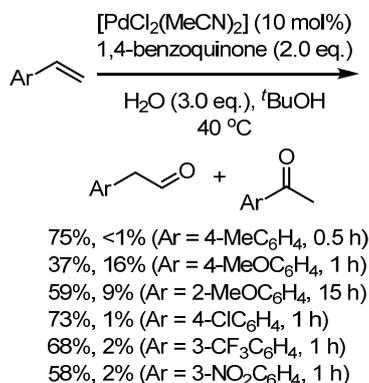
スキーム3



スキーム4



スキーム5



(3) ビニルアレーンからの酸化的開裂による末端アルデヒド合成反応

上記(2)の分子状酸素を用いた反応について、反応時間を延長したところ、アリールアセトアルデヒド類はさらに酸化され、徐々にベンズアルデヒド類が生成することを見出した。最終的にはアリールアセトアルデヒド類はほぼベンズアルデヒド類へと転化した。従って本研究では、ビニルアレーン類を出発原料として、反応時間およびその他の各種反応条件をコントロールすることにより、逆マルコフニコフ求核攻撃を経るワッカー型酸化によるアリールアセトアルデヒド類合成と、酸化的開裂を経るベンズアルデヒド類合成の両反応をそれぞれ選択的に進行させることに成功した。

## 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1件)

①山本真由美, 中岡園江, 浦 康之, 片岡靖隆, Palladium-catalyzed Synthesis of Terminal Acetals via Highly Selective *Anti*-Markovnikov Nucleophilic Attack of Pinacol on Vinylarenes, Allyl Ethers, and 1,5-Dienes, *Chemical Communications*, 査読有, 48巻, 2012年, 1165-1167 ページ  
DOI: 10.1039/C2CC16561A  
<http://hdl.handle.net/10935/3095>

[学会発表] (計1件)

①中岡園江, 浦 康之, 片岡靖隆, パラジウム触媒によるビニルアレーン類からの選択的なアリールアセトアルデヒド類の合成, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日, 神奈川

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.nara-wu.ac.jp/~kataoka/index.html>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦 康之 (URA YASUYUKI)

奈良女子大学・自然科学系・准教授

研究者番号：40335196