

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月15日現在

機関番号：54601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550108

研究課題名（和文） 位高位置選択的溝呂木・ヘック反応の開発

研究課題名（英文） Regioselective Mizoroki-Heck reactions at  $\alpha$ -position of acrylates

研究代表者

嶋田 豊司（TOYOSHI SHIMADA）

奈良工業高等専門学校物質化学工学科・教授

研究者番号：20303802

研究成果の概要（和文）：

アクリル酸エステルを基質に用いる溝呂木・ヘック反応では、位選択的に進行することが知られているが、それらを位選択的に進行させる新たな試みを行った。それらの反応実現のため軸不斉をもつ種々の嵩高い配位子を新規に合成することに成功し、アクリル酸エステルとアリールハライドとの溝呂木・ヘック反応に適用した。しかし、配位子の嵩高さによる位生成物比の向上が困難であったため、アクリル酸誘導体に各種配向基を導入することにより、反応の位置選択性をコントロールする手法を試みた。すなわち、カルボパラデーション後のパラジウム中間体において、パラジウム-炭素結合生成よりもパラジウム-炭素結合生成が、より立体的に安定になるアクリル酸誘導体のデザインを行い、選択的溝呂木・ヘック反応の検討を行った。

研究成果の概要（英文）：

Mizoroki-Heck reaction is one of the most powerful carbon-carbon bond-forming reactions. However, Pd-catalyzed Mizoroki-Heck reactions of acrylates with aryl halides give  $\beta$ -regioselective products. We examined Pd-catalyzed Mizoroki-Heck reaction in the presence of various bulky ligands, prepared from 1,1'-bi-2-naphthol. Bulkiness of their ligands, however, could not control the sufficient regioselectivity giving  $\alpha$ -regioselective product. Next, acrylic amides having pyridylmethyl or pyrazolyl group as directing group were prepared, aiming to form more stable palladacycle intermediate leading to  $\alpha$ -regioselective product. In addition, arylation with enolate intermediate generated during Morita-Baylis-Hillman reaction was investigated. Unfortunately, these reactions did not afford the desired  $\alpha$ -regioselective product.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 2010年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 2011年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応

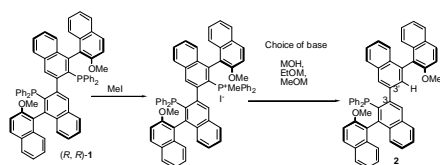
## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いた優れた反応は、数多く報告されているが工業的に利用できるに至っている反応はそれほど多くない。しかし、日本人が開発し現在も有機合成の主要な反応ツールとして注目されて続けているクロスカップリング反応は、今後も最も利用価値の高い反応として研究し続けられることは間違いない。なかでも溝呂木・ヘック反応は種々の機能性化合物合成に威力を発揮している。溝呂木・ヘック反応は、極めて有力な有機合成反応であるが、重要な課題も残されている。すなわち、この反応は一般的に位選択的に進行し、対応する種々の機能性オレフィンを与える。この反応が位選択的に進行すれば、種々の機能性化合物合成に大きく寄与する。特に抗炎症剤として広く用いられているナプロキセンなどのプロピオン酸系製剤の不斉水素化反応前駆体としてもよく知られている。しかし、電子不足オレフィンの位高選択的溝呂木・ヘック反応は、信頼性に疑問が残る 2001 年の 1 例の報告のみである。溝呂木・ヘック反応の位置選択性は、挿入過程で決定され、特にアクリル酸エステルやアクリロニトリルなどの電子不足アルケンでは立体化学に支配されることが知られている。

## 2. 研究の目的

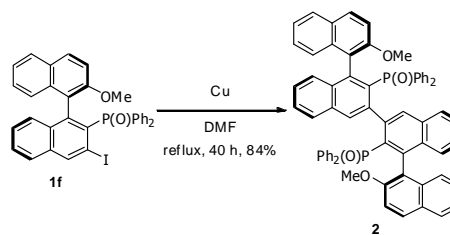
本研究課題では、優れた分子認識場を有する新規モノホスフィン配位子の合成とそれらを用いた位高位置選択的溝呂木・ヘック反応の実現を目的とする。

申請者らは 2006 年に、右に示した新規ビスホスフィン配位子 (*R,R*)-**1** を開発し、そのロジウム触媒を用いる高選択的不斉インダノン合成を報告した (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2772-2773)。この配位子は MeO-MOP が 3 位で結合し、これまでにない立体的に極めて混み合った不斉空間を有している。そのことから (*R,R*)-**1** は、BINAP では成し得なかった高エナンチオ選択的触媒反応を実現し目的のインダノン誘導体を 99% ee で与えた。本課題はこの極めて制御された反応場を利用して以下のスキームで示したアクリル酸エステル、またはアクリル酸アミドなどの電子不足オレフィンとアリールハライドの位選択的溝呂木・ヘック反応を行うことにある。



## 3. 研究の方法

以下に示したように、**1f** の 3 位を選択的にヨウ素化した後、ウルマンカップリングにより **2** を得た後、還元することにより嵩高いホスフィン配位子を得る。また、**1f** の 3 位に種々のアリール基を鈴木-宮浦クロスカップリングにより導入し立体的に制御された MOP 配位子および 3'位のメトキシ基のメチル基を種々置換した MOP 誘導体を合成する。得られるこれら嵩高い配位子を用いて、アクリル酸エステルとアリールハライドとの溝呂木・ヘック反応を行う。

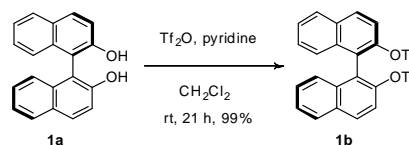


## 4. 研究成果

計画にしたがい、嵩高い種々の軸不斉配位子の合成を行った。ピナフトール **1a** を出発物質として、トリフラート化、モノ選択的ジフェニルホスフィン化、および他方のトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の加水分解、メチル化、続く 3 位のヨウ素化、ウルマンカップリング、還元を経て、bismop **3** を得た。また、3 位のヨウ素化後、鈴木-宮浦クロスカップリングを用いて、トリル基および 3,5-ジフルオロフェニル基を導入し、新規に MOP 型配位子 **4a** および **5** を合成した。以下に、これらの配位子合成の手順およびアクリル酸エステルとアリールハライドとの溝呂木・ヘック反応への応用の結果を示す。

### 種々の配位子合成

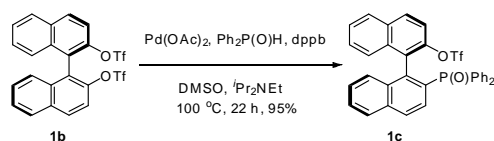
#### (*R*)-2,2'-Bis(trifluoromethanesulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl**1b** の調製



ピナフトール **1a** (14.3g, 50mmol) に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) とピリジン (12.0ml, 148 mmol) を加え、さらに、0 °C にて Tf<sub>2</sub>O (20.0 mL, 33.5 g, 119 mmol) を滴下し、室温で 43.5 時間攪拌した。反応混合物は濃縮後、水を加えた後水層を EtOAc で抽出した。集めた有機層は 5% HCl, sat. NaHCO<sub>3</sub>, sat. NaCl で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製し、生

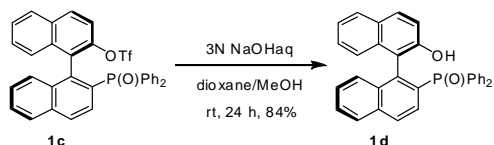
成物 **1b** を得た(27.3 g, 99%)。

### (R)-2-Diphenylphosphinyl-2'-trifluoromethanesulfonyloxy-1-1'-binaphthyl**1c** の調製



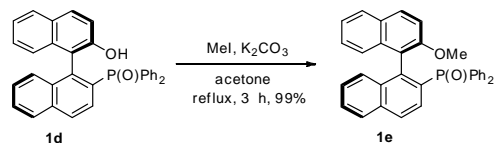
**1b**(20g, 36.3 mmol)、ジフェニルホスフィンオキシド(14.7 g, 72.6 mmol)、酢酸パラジウム(816 mg, 3.63 mmol)の混合物に、DMSO(160 mL)を加え、さらに、 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (23.0 mL, 132 mmol)を加え、100 で 13.5 時間撹拌した。反応混合物は濃縮後、水層を EtOAc で抽出した。集めた有機層は 10% HCl, sat. NaHCO<sub>3</sub>, sat. NaCl で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー (Hexane/EtOAc = 1:1) により精製し、**1c** を得た(20.9 g, 95%)。

### (R)-2-Diphenylphosphinyl-2'-hydroxy-1-1'-binaphthyl**1d** の調製



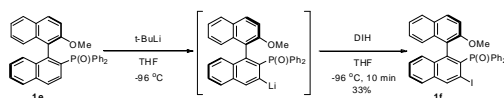
**1c**(6.07g, 10mmol)に、ジオキサンとメタノール(2:1)の混合溶媒(44mL)を加え溶解させ、さらに、3N NaOH 水溶液を(14.1mL)加え、室温で 20.5 時間撹拌した。反応混合物は濃塩酸にて pH=1 にし、水層を EtOAc で抽出した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー (Hexane/EtOAc=1:1) により精製し、**1d** を得た(3.97 g, 84%)。

### (R)-2-Diphenylphosphinyl-2'-methoxy-1-1'-binaphthyl**1e** の調製



**1d**(3 g, 6.38 mmol)、炭酸カリウム(2.691 g, 19.5 mmol)、の混合物に、アセトン(32 mL)を加え、さらに、ヨウ化メチル(1.6 mL, 25.7 mmol)を加え、65 で還流し 3 時間撹拌した。反応混合物はジエチルエーテルを用いてセライトろ過・濃縮し粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー (Hexane/EtOAc = 1:1) により精製し、**1e** を得た(20.9 g, 95%)。

### (R)-2-Diphenylphosphinyl-3-iodo-2'-methoxy-1-1'-binaphthyl**1f** の調製

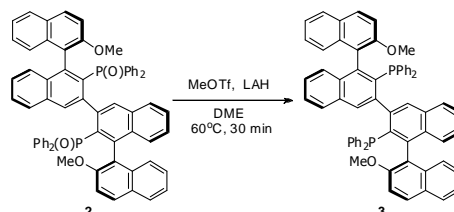


**1e**(1 g, 2.06 mmol)にTHF(103 mL)を加え、-96 に冷却した後、 $t\text{-BuLi}$ (2.89 mL, 1.7M, 10.3 mmol)を滴下し、2分間撹拌した。その後、DIH(3.89 g, 3.58mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物は10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液を加え、水層を EtOAc で抽出した。集めた有機層は、sat. NaHCO<sub>3</sub>, sat. NaCl で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー (toluene/EtOAc = 1:1) により精製し、**1f** を得た(0.42 g, 33%)。

### (R,R)-BISMOPoxide **2** の調製

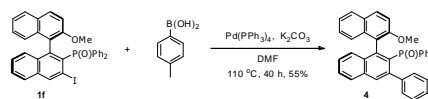
銅粉末を 30 分間濃塩酸で処理し、ヒートガンで真空下 30 分活性化させた。この銅粉末(86.3 mg, 1.63 mmol)と **1f**(200 mg, 0.367 mmol)の混合物に DMF(2.6 mL)を加え、封管 180 で還流させ 40 時間撹拌した。得られた反応混合物は、濃縮後 CHCl<sub>3</sub> でセライトろ過し、再度濃縮し粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー (Hexane/EtOAc = 1:1) により精製し、**2** を得た(132 mg, 84%)。

### (R,R)-BISMOP **3** の調製



**2**(100 mg, 0.103 mmol)をDME(6.2 mL)に溶解させ、メチルトリフラート(70.3 mL, 0.622 mmol)を加え、60 で3時間撹拌した。その後、0 まで冷却しLAH(58.9 mg, 1.35 mmol)を加え、60 で30分撹拌した。反応混合物は蒸留水(0.06 mL), 15% NaOH水溶液(0.06 mL), 蒸留水(0.20 mL)を加え、ベンゼンを用いてセライトろ過し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させたあと、ろ過・濃縮し、粗生成物**3**を得た。

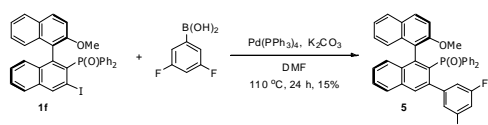
### (R)-2-Diphenylphosphinyl-2'-methoxy-3-tolyl-1,1'-binaphthyl **4** の調製



**1f** (100 mg, 0.164 mmol)に、*p*-メチルフェニルボロン酸(33.5 mg, 0.246 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

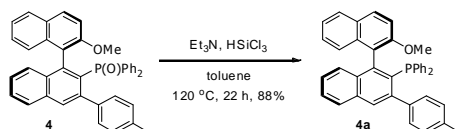
(9.48 mg, 0.0082 mmol)、炭酸カリウム(45.3 mg, 0.328mmol)を加え、その混合物をDMF(5 mL)溶媒下、110 °Cで24時間撹拌した。反応混合物は室温に戻し、濃縮後 sat.NH<sub>4</sub>Clを加え水層をEtOAcで抽出した。集めた有機層は sat.NaHCO<sub>3</sub>、sat.NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hexane = 2/1)により精製し、生成物 **4** を得た(52 mg, 55%)。

#### (*R*)-2-Diphenylphosphinyl-3-(3,5-difluorophenyl)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl **5** の調製



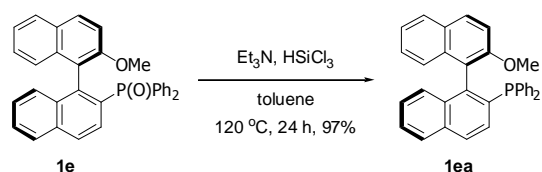
**1f** (100 mg, 0.164 mmol)に、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸(28.5 mg, 0.180 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9.48 mg, 0.0082 mmol)、炭酸カリウム(45.3 mg, 0.328 mmol)を加え、その混合物をDMF(5 mL)溶媒下、110 °Cで24時間撹拌した。反応混合物は室温に戻し、濃縮後 sat.NH<sub>4</sub>Clを加え水層をEtOAcで抽出した。集めた有機層は sat.NaHCO<sub>3</sub>、sat.NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hexane = 2/1)により精製し、生成物 **5** を得た(15 mg, 15%)。

#### (*R*)-2-Diphenylphosphino-2'-methoxy-3-tolyl-1,1'-binaphthyl **4a** の調製



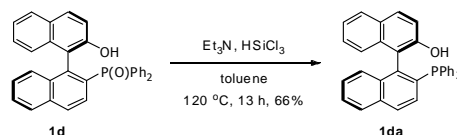
**4** (35 mg, 0.0607 mmol)に、トルエン(0.5 ml)溶媒下、トリエチルアミン(0.042 ml, 0.302 mmol)を加えた。その後、0 °Cまで冷却しトリクロロシラン(0.037 ml, 0.365 mmol)を加え、その混合物を120 °Cで22時間還流した。反応混合物は室温に戻し、sat.NaHCO<sub>3</sub>を加え処理した後、ジエチルエーテルで有機層をセライトろ過した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物 **4a**(30mg, 88%)を得た。

#### (*R*)-2-Diphenylphosphinoyl-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl **1ea** の調製



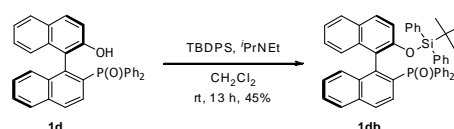
**1e** (1 g, 2.06 mmol)に、トルエン(15 ml)溶媒下、トリエチルアミン(1.17 ml, 8.39 mmol)を加えた。その後、0 °Cに冷却しトリクロロシラン(1.5 ml, 14.9 mmol)を加え、混合物を120 °Cで24時間還流した。反応混合物は室温にし、sat.NaHCO<sub>3</sub>を加え処理した後、ジエチルエーテルで有機層をセライトろ過した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物 **1ea**(940 mg, 97%)を得た。

#### (*R*)-2-Diphenylphosphino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl **1da** の調製



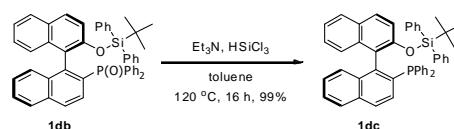
**1d** (1 g, 2.13 mmol)に、トルエン(15 ml)溶媒下、トリエチルアミン(1.18 ml, 8.52 mmol)を加えた。その後、0 °Cまで冷却しトリクロロシラン(1.55 ml, 15.3 mmol)を加え、その混合物を120 °Cで13時間還流した。反応混合物は室温に戻し、sat.NaHCO<sub>3</sub>を加え処理した後、ジエチルエーテルで有機層をセライトろ過した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物 **1da**(641 mg, 66%)を得た。

#### **1db** の調製



**1d** (100 mg, 0.212 mmol)に、トルエン(1 ml)溶媒下、*t*-Pr<sub>2</sub>NEt(92 μl, 0.530 mmol)を加えた。*t*-ブチルジフェニルシラン(71.4 mg, 0.260 mmol)を加え、その混合物を室温で23時間撹拌した。反応混合物は、sat.NH<sub>4</sub>Clを加え処理した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で水層を抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物はカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hexane = 1/2)により精製し、生成物 **1db**(68 mg, 45%)を得た。

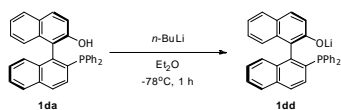
#### **1dc** の調製



**1d** (68 mg, 0.0959 mmol)に、トルエン(5 ml)溶媒下、トリエチルアミン(0.20 ml, 1.43 mmol)を加えた。その後、0 °Cに冷却しトリクロロシラン(0.30 ml, 2.97 mmol)を加え、その混合物を120 °Cで16時間還流した。反応混合物は室温に戻し、sat.NaHCO<sub>3</sub>を加え処理した後、ジエチルエーテルで有機層をセ

ライトろ過した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物 **1da**(66 mg, 99%)を得た。

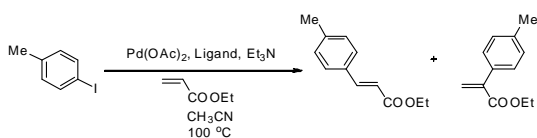
### 1dd の調製



**1da** (20 mg, 0.0440 mmol)に、ジエチルエーテル(1 ml)溶媒下、-78℃に冷却し *n*-BuLi (0.03 ml, 0.0484 mmol)を加えた。その後、反応混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物のまま Heck 反応に用いた。

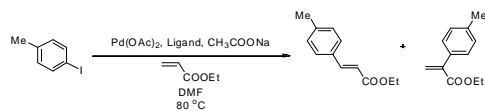
これらの配位子を用いて、以下の手順により溝呂木・ヘック反応を行った。

### アクリル酸エチルと4-ヨードトルエンとの溝呂木・ヘック反応



| entry | Ligand | time [h] | yield [%] |
|-------|--------|----------|-----------|
| 1     | 1da    | 48       | >99 of    |
| 2     | 1ea    | 48       | >99 of    |
| 3     | 1dc    | 48       | >99 of    |
| 4     | 1dd    | 64       | >99 of    |

4-ヨードトルエン(200 mg, 0.917 mmol)、酢酸パラジウム(2.06 mg, 0.00917 mmol)、配位子(0.0183 mmol)をアセトニトリル(1 ml)溶媒下、5分間室温で撹拌した。その後、トリエチルアミン(0.167 ml, 1.104 mmol)、アクリル酸エチル(0.12 ml, 1.103 mmol)を加え、封管 100 で撹拌した。反応混合物は、10% HCl で処理した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。



| entry | Ligand | time [h] | yield [%] |
|-------|--------|----------|-----------|
| 1     | 1ea    | 94       | >99 of    |
| 2     | 4a     | 98       | >99 of    |

4-ヨードトルエン(100 mg, 0.459 mmol)、酢酸パラジウム(3.14 mg, 0.0140 mmol)、配位子(0.0551 mmol)をDMF(45 ml)溶媒下、5分間室温で撹拌した。その後、酢酸ナトリウム(75.31 mg, 0.919 mmol)、アクリル酸エチル(0.11 ml, 1.011 mmol)を加え、80℃で撹拌した。反応混合物は、蒸留水で洗浄した後、

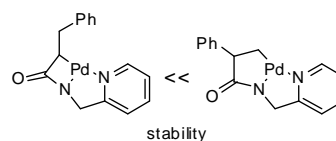
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、ろ過・濃縮し、粗生成物を得た。

しかし、いずれの反応においても1%程度のβ位がアリール化された化合物がNMRにより観測されたものの、残念ながらα位がアリール化された化合物が主生成物であった。

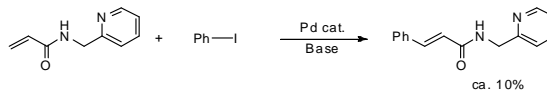
そこで次に、配向基による反応性の制御に関する検討を行うことにした。溝呂木・ヘック反応の反応性、選択性を配向基によって方法は、種々報告されている。選択性を制御した例の一つとして Harllberg らの方法が知られている。電子的には選択的に反応が進行するビニルエーテルに配向基を導入することによりβ選択的 Mizoroki-Heck 反応の報告を行っている(*J. Org. Chem.* 1990, 55, 5757.)。

同様の配位効果を利用することにより、アクリル酸誘導体のα選択的溝呂木・ヘック反応ができないかと考え、以下検討を行った。

アクリル酸誘導体のβ位アリール化を防ぐ配向基として、ピリジルメチルアミドを選択した。ピリジルメチルアミドは、Yuらによってベンゼン環のオルト位選択的 C-H 結合変換反応に用いられている配向基である。選択的溝呂木・ヘック反応が進行するとβ位のパラジウムと4員環を形成することにより、中間体が不安定化すると考えた。



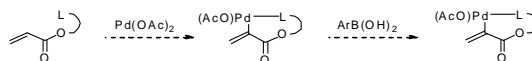
実際にアクリル酸のピリジルメチルアミドを合成し、種々条件検討を行った。しかし現在のところ、α位に導入されたものは全く得られておらず、β位にフェニル基が導入された化合物のみ低収率ながら得られる。



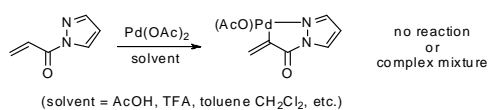
そこでα位にパラジウムが導入され易いことを利用して、形式的α選択的 Mizoroki-Heck 反応が行えないかと考え、以下の2条件の検討を行った。

1つ目は C-H 結合活性化を経るα選択的アリール化反応である。

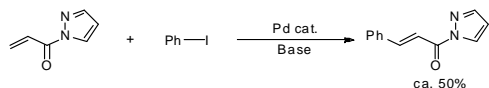
パラジウム(II)を利用したα位メタル化、つづくボロン酸あるいは、他の有機金属反応剤とのトランスメタル化により、α位にアリール基を導入する手法の検討を行った。



配向基としてピラゾールを選択し、アクリル酸ピラゾールエステルとパラジウム錯体との検討を行った。しかしながら  $\alpha$  位にパラジウムが導入された化合物は全く得られなかった。

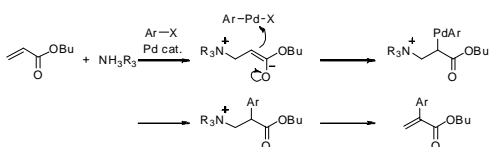


溝呂木・ヘック反応の条件下では、 $\beta$  位選択的に反応が進行した。

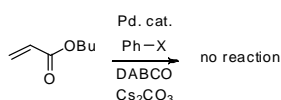


2 つめは Morita-Baylis-Hillman 反応を用いた  $\alpha$  アリール化反応である。

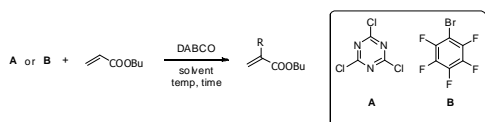
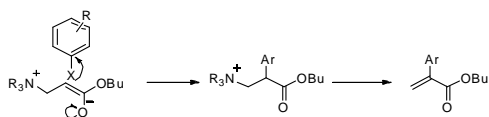
Morita-Baylis-Hillman 反応の中間体であるエノラートに対して、Buchwald らの条件でアリールハライドを作用させることにより、 $\alpha$  アリール化が達成できないか考えた。



アクリル酸ブチルに対して、DABCO 存在下、種々パラジウム錯体とアリールハライドを作用させた。パラジウム触媒、溶媒等種々検討したが反応は進行しなかった。



また、パラジウム触媒を用いずにパーフルオロベンゼンや、クロロトリアジンとの反応を検討したが反応は進行しなかった。



| entry | sm | solvent       | temp[°C] | time      | result          |
|-------|----|---------------|----------|-----------|-----------------|
| 1     | A  | toluene       | 100      | overnight | no reaction     |
| 2     | A  | DMF           | 100      | overnight | no reaction     |
| 3     | A  | t-amylalcohol | 90       | 3 day     | no reaction     |
| 4     | B  | toluene       | 100      | overnight | no reaction     |
| 5     | B  | DMF           | 100      | overnight | no reaction     |
| 6     | B  | t-amylalcohol | 90       | 3 day     | complex mixture |

## 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0件)

[学会発表](計0件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

嶋田 豊司 (SHIMADA TOYOSHI)

奈良工業高等専門学校・物質化学工学科・教授

研究者番号：2030382

### (2) 研究分担者

亀井 稔之 (KAMEI TOSHIYUKI)

奈良工業高等専門学校・物質化学工学科・講師

研究者番号：70534452

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：