

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410116

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環境低負荷型酸化反応の開発

研究課題名(英文) Development of environmental load-reducing oxidation reactions involving anti-Markovnikov nucleophilic attack to alkenes 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ビニルアレーンを原料として、独自に見出したパラジウム触媒系を用いて、(1)逆マルコフニコフ型Wacker型酸化によるアリールアセトアルデヒド合成反応、(2)末端アセタール合成反応、(3)炭素-炭素二重結合の酸化的開裂によるベンズアルデヒド誘導体合成反応、の3種類の反応を開発した。いずれの反応も常圧の分子状酸素を末端酸化剤として用いることができ、室温に近い穏和な条件下で進行することから、これらの反応は末端アルケンからのアルデヒドおよびその誘導体の新しい環境低負荷型合成法といえる。添加剤としてマレイミドなどの環状の電子不足アルケンを用いることが本反応における触媒活性向上の鍵である。

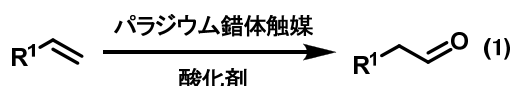
研究成果の概要(英文)：We have developed three types of oxidation reactions, i.e., (1) synthesis of arylacetaldehydes via anti-Markovnikov Wacker-type oxidation, (2) synthesis of terminal acetals, (3) synthesis of benzaldehydes via oxidative cleavage of carbon-carbon double bond, using palladium catalysts and vinylarenes as substrates. These reactions proceeded under 1 atm of molecular oxygen (as a terminal oxidant) and mild reaction conditions, and thus these can be regarded as novel environmental load-reducing synthesis of aldehydes and their derivatives from terminal alkenes. The use of cyclic electron-deficient alkenes such as maleimide as additives was the key of the present reactions to enhance the catalytic activity.

研究分野：有機金属化学

キーワード：環境低負荷型酸化反応 アルケン 逆マルコフニコフ求核攻撃 アルデヒド合成 パラジウム触媒 分子状酸素 末端アセタール合成 酸化的開裂

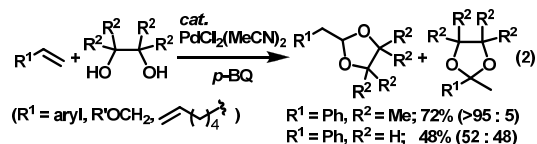
1. 研究開始当初の背景

末端アルケンからの Wacker 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(式1)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、また合成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。



末端アルケンからの Wacker 型酸化によるアルデヒド合成に関しては、アルケンが配向基を有する場合(アリルエーテルや α, ω -ジエン等)やビニルアレンの場合(量論量のパラジウム錯体や酸化剤としてヘテロポリ酸を用いる必要がある)にメチルケトンよりもアルデヒドが優勢に生成する例が知られている¹⁾。配向基をもたない脂肪族末端アルケンではアルデヒド/ケトン比と収率を同時に高めることは困難なようである^{2,3)}。最近では, Grubbs らによってパラジウム錯体触媒を用いたビニルアレン類からのアリルアセトアルデヒド類の合成法が報告されている⁴⁾。しかしながらこれらの反応では酸化剤として量論量の *p*-ベンゾキノンを用いる必要があった。

一方, 申請者らはこれまでの研究により, パラジウム錯体触媒存在下, 嵩高いジオールであるピナコールを求核剤に用いた場合にはビニルアレンやアリルエーテル, α, ω -ジエンに対し逆マルコフニコフ型での求核攻撃が進行して末端アセトアルが生成し, 立体的により小さいエチレングリコールを用いた場合には内部アセトアルとの混合物となることを見出した(式2)⁵⁾。即ち, 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できることを明確に示した。



この位置制御法を利用した反応の開発をさらに進めていたところ, 酸素1気圧, 40 という穏和な条件下において, 嵩高い *t*-アミルアルコール溶媒中, パラジウム/*p*-キノ触媒系を用いることにより, スチレンからフェニルアセトアルデヒドが主生成物として得られることを見出した。収率は中程度に留まっているうえ, 副生成物としてアセトフェノンとベンズアルデヒドも一定量生成していたが, 今後のさらなる反応条件検討により, 分子状酸素を酸化剤として用いたビニルアレン類からの高効率かつ高選択的なアリ

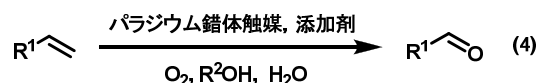
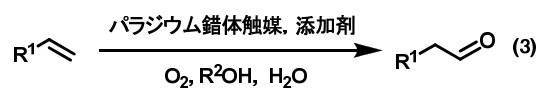
ールアセトアルデヒド類の環境低負荷型合成法へと洗練させることが可能との考えに至った。ビニルアレン類のみならず, より難度の高い脂肪族アルケンにも適用可能な触媒系の開発を目指すこととした。

また, アルケンの炭素-炭素二重結合の酸化的開裂反応については, 古くはオゾンまたは過マンガン酸塩などを用いる方法が知られているが, より最近ではルテニウム触媒/過酸化水素⁶⁾, 四酸化オスmium触媒/オキソソによる反応や⁷⁾, アリール- λ -ヨードンを用いる反応なども報告されている⁸⁾。分子状酸素を利用した反応としては, パラジウム錯体/*p*-トルエンスルホン酸触媒系を用い, 8気圧の酸素下, 100 においてビニルアレン類の炭素-炭素二重結合の酸化的開裂が進行する例が報告されている⁹⁾。

一方, 申請者らは, 酸素1気圧および反応温度 40 の下, 上述のフェニルアセトアルデヒドが主に得られる反応条件とは若干異なる条件を適用することにより, スチレンの炭素-炭素二重結合の酸化的開裂が優先的に進行してベンズアルデヒドが主生成物として得られることを見出した。本反応においても, 今後さらに条件検討と基質適用範囲拡大の検討を行うことにより, 分子状酸素を酸化剤として用いた穏和な反応条件下での高効率・高選択的なアルケンの炭素-炭素二重結合の酸化的開裂を経るカルボニル化合物合成反応へと発展させることが可能との考えに至った。

2. 研究の目的

本研究では, 穏和な条件下において酸化剤として分子状酸素を用いた基質適用範囲の広い末端アルケンからの環境低負荷型アルデヒド合成反応の開発を目指した(式3)。本反応においては嵩高い求核剤による配位アルケンへの逆マルコフニコフ求核攻撃が鍵段階となる。また, 同じく酸化剤として分子状酸素を用いた, 穏和な条件下での炭素-炭素二重結合の酸化的開裂を経るカルボニル化合物合成反応も開発することとした(式4)。



3. 研究の方法

(1) 逆マルコフニコフ型 Wacker 型酸化によるアルデヒド合成反応

ビニルアレン類を基質として用い, 予備的検討において既に見出しているパラジウム触媒系を起点に, さらに高活性かつ高選択性を有する触媒系および最適反応条件を探索した。基質適用範囲を拡大すべく脂肪族アルケンを用いた検討を行った。また反応機構

を詳細に解明すべく、速度論実験や反応中間体観測などの検討を試みた。得られた知見を触媒活性向上および基質適用範囲拡大の検討段階へとフィードバックし、実用的な末端アルケンからの環境低負荷型アルデヒド合成法の確立を目指した。

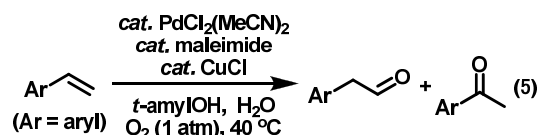
(2)炭素 - 炭素二重結合の酸化的開裂反応

ビニルアレン類を中心に基質として用い、炭素 - 炭素二重結合の酸化的開裂によってベンズアルデヒド誘導体が高収率かつ高選択的に得られるような触媒系と反応条件を探索した。反応機構の解明についてはアルデヒド合成反応と同様の方法で進めた。

4. 研究成果

(1)分子状酸素を末端酸化剤として用いた逆マルコフニコフ型 Wacker 型酸化によるビニルアレンからのアリアルアセトアルデヒド合成反応

パラジウム錯体触媒存在下、添加剤として以前に用いていた *p*-キノン類に代えて同じく環状の電子不足アルケンであるマレイミド類を用いることにより、酸素雰囲気下かつ穏和な条件下でスチレンの逆マルコフニコフ型 Wacker 型酸化によるフェニルアセトアルデヒド合成反応がより高収率かつ高選択的に進行することを見出した(式5)。溶媒兼求核剤として嵩高い第三級アルコールである *t*-アミルアルコールを用いることによって、立体障害に基づいた高い逆マルコフニコフ選択性を実現出来た。その他の条件についても詳細に調べ、最適反応条件下において種々の電子供与性および電子求引性置換基を有するビニルアレンを用いて基質適用範囲の検討を行ったところ、多くの場合においてアリアルアセトアルデヒドが良好な収率で得られた(56~84%)。特に、2位に置換基を有するビニルアレンを原料に用いた場合にはアリアルアセトアルデヒドの過剰酸化によるベンズアルデヒド誘導体の生成が比較的抑制され、アリアルアセトアルデヒドが高選択的に生成する傾向がみられた。また、マルコフニコフ型の副生成物であるアセトフェノン誘導体の生成は10%以下であった。

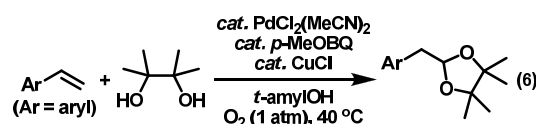


本反応は種々のビニルアレンからの環境低負荷型のアリアルアセトアルデヒド合成法である。既報の類似の反応とは異なって、本反応では末端酸化剤として常圧の分子状酸素を利用出来ることが大きな利点であり、かつ、40 という室温に近い穏和な条件下で反応が進行する。環状の電子不足アルケンであるマレイミドなどを少量添加することが本反応における鍵であり、反応速度および

目的生成物の収率・選択性の向上が認められた。触媒活性のさらなる向上や副生成物の生成抑制など、依然として幾つかの改善すべき点が挙げられるが、上述のとおり末端アルケンからのアルデヒドの環境低負荷な新しい合成方法として意義深い。見出した反応条件を脂肪族末端アルケンに対しても適用したところ、反応が進行してアルデヒドが得られることを確認した。しかしながら、現時点では生成物の収率は非常に低い。この反応については種々の反応条件の詳細な検討による収率およびアルデヒド選択性の向上が今後の課題である。

(2)分子状酸素を末端酸化剤として用いたビニルアレンからの末端アセトアル合成反応

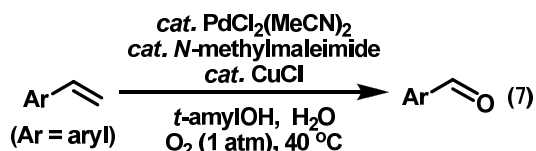
アリアルアセトアルデヒド合成反応の検討過程において、求核剤としてピナコールなどのジオールを用いることにより、種々のビニルアレンから対応する末端アセトアルが良好な収率で得られることを見出した(式6)。本反応は分子状酸素を用いたビニルアレンからの環境低負荷型の末端アセトアル合成法として意義深い。本反応においてもやはり環状の電子不足アルケンの添加が鍵であった。また、用いた各原料および試薬の濃度を変えての速度論実験も行い、得られた結果から、より具体的な推定反応機構を提案した。見出した反応条件を脂肪族末端アルケンに対しても適用したところ末端アセトアルが得られることを確認したが、アルデヒド合成反応と同様にその収率は非常に低い。今後、反応条件を検討して収率および末端アセトアル選択性の向上を目指す。



(3)分子状酸素を末端酸化剤として用いたビニルアレンの炭素 - 炭素二重結合の酸化的開裂によるベンズアルデヒド誘導体合成反応

上述のアリアルアセトアルデヒド合成反応は通常、比較的短時間(1~4時間)で完結するが、類似の条件下で長時間(合計24~96時間程度)反応を続けることにより、生成したアリアルアセトアルデヒドがさらに徐々に酸化されてベンズアルデヒド誘導体が高収率で得られた(式7)。本反応においては、環状の電子不足アルケンの添加効果は上記の2反応と比較して小さかった。基質適用範囲については上記の2反応と同様に、種々の電子供与性および電子求引性置換基を有するビニルアレンに対して適用可能であった。アリアルアセトアルデヒドからベンズアルデヒド誘導体への酸化の過程について検討したところ、常圧の酸素下、パラ

ジウム錯体および塩化銅の両方とも触媒として働くことがわかった。これらを併用することでベンズアルデヒド誘導体の収率がさらに向上した。本反応はビニルアレンから2段階の酸化を経てベンズアルデヒド誘導体が生成することから炭素-炭素二重結合の酸化的開裂反応に相当し、やはり常圧の酸素下および穏やかな条件下で良好に進行することから意義深い。



<引用文献>

- 1) Review: Muzart, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7505.
- 2) Hosokawa, T. *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1555.
- 3) Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 909.
- 4) Grubbs, R. H. *et al.*, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3237.
- 5) Ura, Y. *et al.*, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1165.
- 6) Neumann, R. *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5039.
- 7) Borhan, B. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824.
- 8) Ochiai, M. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772.
- 9) Jiang, H. *et al.*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2321.

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)

Nakaoka, Sonoe; Murakami, Yuka; Kataoka, Yasutaka; Ura, Yasuyuki*, Maleimide-assisted Anti-Markovnikov Wacker-type Oxidation of Vinylarenes Using Molecular Oxygen as a Terminal Oxidant, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 335-338
DOI: 10.1039/C5CC06746D

Yamashina, Yukari; Kataoka, Yasutaka; Ura, Yasuyuki*, Inclusion of an Iodine Molecule in a Tiara-Like Octanuclear Palladium Thiolate Complex, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 4073-4078
DOI: 10.1002/ejic.201402616

Yamashina, Yukari; Kataoka, Yasutaka; Ura, Yasuyuki*, Tiara-like Octanuclear

Palladium(II) and Platinum(II) Thiolates and Their Inclusion Complexes with Dihalo- or Iodoalkanes, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3558-3567
DOI: 10.1021/ic403050c

Kawada, Yumi; Kataoka, Yasutaka; Ura, Yasuyuki*, Fluxional Interconversion of Divalent Palladium Complexes Having NSNS Ligands between Flexible SNS and Rigid NNN-Coordinated Structures, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 14844-14855
DOI: 10.1039/C3DT51592C
<http://nwwdir.lib.nara-wu.ac.jp/dspace/handle/10935/3478>

[学会発表](計6件)

村上祐香; 中岡園江; 浦 康之; 片岡靖隆, 分子状酸素を用いたパラジウム/銅触媒によるビニルアレンからのベンズアルデヒド誘導体の合成, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月 25 日, 同志社大学(京都府京田辺市)

村上祐香; 中岡園江; 浦 康之; 片岡靖隆, 分子状酸素を末端酸化剤として用いたパラジウム触媒によるビニルアレンの逆マルコフニコフ型酸化反応, 第 62 回有機金属化学討論会, 2015 年 9 月 8 日, 関西大学(大阪府吹田市)

下川礼奈; 河田有未; 浦 康之; 片岡靖隆, SNS 型配位子を有するベンジルパラジウム錯体の酸素に対する反応性, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 27 日, 日本大学(千葉県船橋市)

下川礼奈; 河田有未; 浦 康之; 片岡靖隆, ベンジルパラジウム錯体と酸素との反応における塩化物イオン源の加速効果, 第 61 回有機金属化学討論会, 2014 年 9 月 25 日, 九州大学(福岡県福岡市)

URA, Yasuyuki; SHIMOKAWA, Reina; KAWADA, Yumi; KATAOKA, Yasutaka, Reactivity of SNS-Benzylpalladium Complexes toward O₂: HCl-accelerated Selective Formation of Benzyl Hydroperoxide, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2013 (C&FC2013), 2013 年 12 月 3 日, 北京市(中国)

下川礼奈; 河田有未; 浦 康之; 片岡靖隆, SNS 型三座配位子を有するベンジルパラジウム錯体と分子状酸素との反応における塩化物イオンの添加効果, 錯体化学会第 63 回討論会, 2013 年 11 月 2 日, 琉球大学(沖縄県那覇市)

[図書](計0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.chem.nara-wu.ac.jp/~kataoka/
index.html](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・研究院自然科学系・准教授

研究者番号：40335196