

修士学位論文

パラジウム触媒を用いる新規な有機合成反応の開発

- 分子状酸素存在下における Heck 反応 -

Development of Novel Synthetic Organic
Reactions with Palladium Catalysts

- The Heck Reaction in the Presence of Molecular Oxygen -

平成14年3月20日

高知工科大学大学院工学研究科基盤工学専攻

博士前期課程 環境システムコース

1045001 上池 泰介

- 目次 -

1 章 . 緒言

2 章 . 分子状酸素存在下におけるアクリル酸メチルのアリール化反応

2 - 1 緒言

2 - 2 結果と考察

2 - 2 - 1 反応生成物の解析

2 - 2 - 2 酸素吸収量の測定

2 - 3 実験の部

3 章 . 分子状酸素存在下における - ヒドロキシメチルアクリル酸エステルのアリール化反応

3 - 1 緒言

3 - 2 結果と考察

3 - 2 - 1 反応生成物の解析

3 - 2 - 2 酸素吸収量の測定

3 - 3 実験の部

4 章 . 分子状酸素と第 3 級アミンの反応

4 - 1 緒言

4 - 2 結果と考察

4 - 2 - 1 第 3 級アミンの酸化的脱離アルキル化

4 - 2 - 2 イミニウムイオン中間体

4 - 2 - 3 第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化の機構

4 - 3 実験の部

参考文献

謝辞

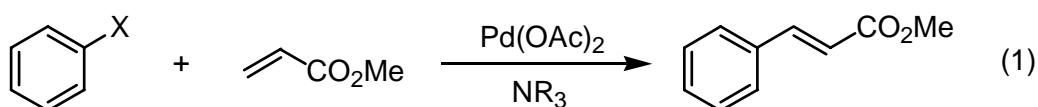
1 章 . 緒言

本論文は、筆者が高知工科大学大学院工学研究科、博士前期課程において行った「パラジウム触媒を用いる新規な有機合成反応の開発 - 分子状酸素存在下における Heck 反応 - 」に関する研究結果についてまとめたものである。

遷移金属錯体触媒を用いる新規な有機合成反応の開発研究は、近代の有機化学の一分野となり、精密有機合成化学やグリーンケミストリーへの適用などの視点からも重要である。遷移金属の中でも、パラジウム錯体触媒は多種多様な反応性と触媒活性を示し、広く有機合成に利用されている¹⁾。特に、パラジウム触媒により、芳香族ハロゲン化物 (ArX) とアルケンとの反応から、アルケンのアリール化生成物を得る反応は Heck 反応と呼ばれ²⁾、展開力のある合成手法の一つとなっている。

1971 年に溝呂木³⁾、その翌年に Heck⁴⁾によって報告されたこの反応は、現在でもなお、数多くの反応例および合成的応用例が報告されている⁵⁾。

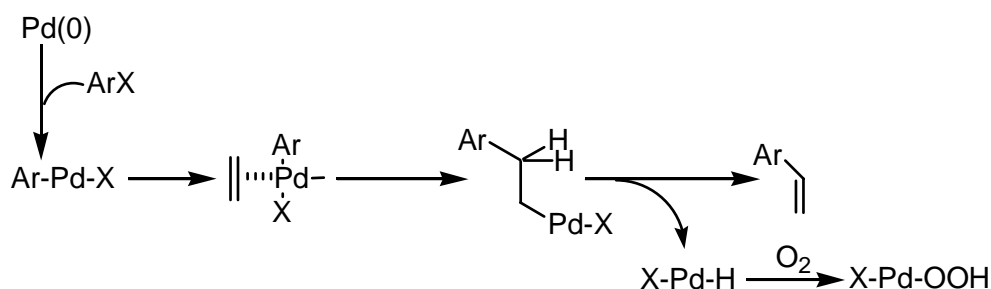
この反応の基質としては、芳香族ハロゲン化物が一般的に用いられる。アルケンとしては、アクリル酸エステルが高い位置選択性を示し、ケイ皮酸エステル誘導体を容易に高収率で合成することができる (式 1)。



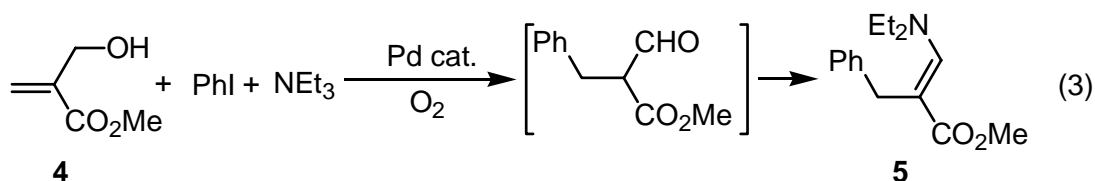
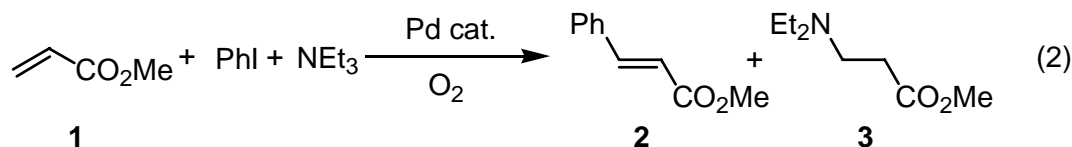
この型の反応は、分子内環化にも応用され、天然物や複雑な構造を持つ環状化合物の効率的な合成反応として広く利用されている⁶⁾。

この Heck 反応は、次に示す反応経路 (スキーム 1) を経て進行する。(1) 芳香族ハロゲン化物への 0 価パラジウムの酸化的付加 (2) アリールパラジウム中間体へのアルケンの挿入 (3) β -ヒドリド脱離を経てアリール化されたアルケンが生成する。この際生成するパラジウムヒドリドから、共存する塩基によって酸が捕獲されて、0 価パラジウムが再生され、触媒サイクルが形成される。このパラジウムヒドリドが、もし分子状酸素と反応するなら、パラジウムヒドロペルオキシドが形成されると考えられ⁷⁾、触媒活性種としての作用が期待される。こうした観点から、不活性ガス条件下で一般に行われる Heck 反応を、分子状酸素存在下で行ったところ、酸捕獲剤として用いられる第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化が起こり、生成した第 2 級アミンが、反応生成物に組み込

まれる新規反応を見出した．その代表例を以下に示す．



分子状酸素とトリエチルアミン共在下で、パラジウム触媒を用いヨードベンゼンをアクリル酸メチル(1)に反応させた．その結果，アルケンのアリール化生成物 2 と共に，アクリル酸メチルに第 2 級アミンが付加した生成物 3 が得られた(式 2)．次に，位にヒドロキシメチル基を持つアクリル酸メチル 4 では，基質アルケンがアリール化された後， β -ヒドリド脱離がヒドロキシル基側で起こり，その後生成したアリール化生成物に第 2 級アミンが反応し，エナミン体 5 が得られた(式 3)．



パラジウム触媒を用いたこれらの新規反応の一般性について検討すること，反応機構を解明することを目的とした研究をここでは行った．2 章以下の要点は次のとおりである．

2 章では，分子状酸素存在下におけるヨードベンゼンとアクリル酸メチルの Heck 反応への適用について述べる．

3 章では，分子状酸素存在下におけるヨードベンゼンと β -ヒドロキシメチルアクリル酸エステルの Heck 反応への適用について述べる．

4 章では，2 章と 3 章で述べた結果から得られた知見をもとに，第 3 級アミ

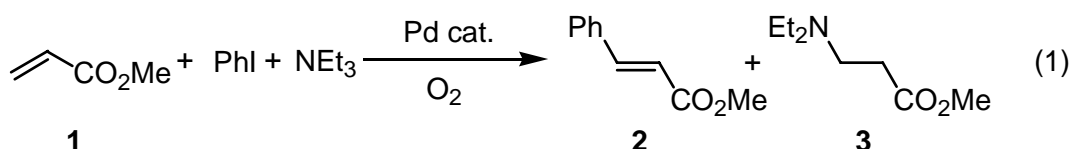
ンの酸化的脱アルキル化の反応機構について述べる。

2章．分子状酸素存在下におけるアクリル酸メチルの

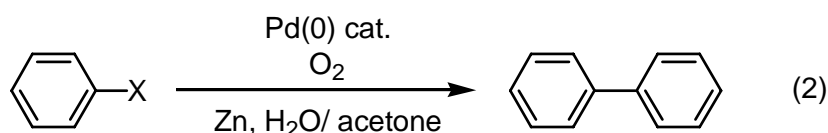
アリール化反応

2 - 1 緒言

一般に Heck 反応はアルゴンなどのような不活性ガス条件下で行われるが，アクリル酸メチル(1)とヨードベンゼンとの反応を分子状酸素存在下で行ったところ，アリール化された生成物 2 と同時に，共存する第 3 級アミンがアルケンに付加した化合物 3 が得られた (式 1)．

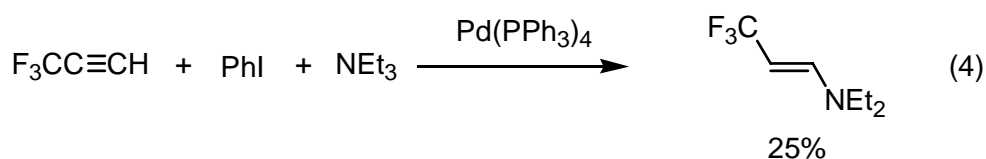
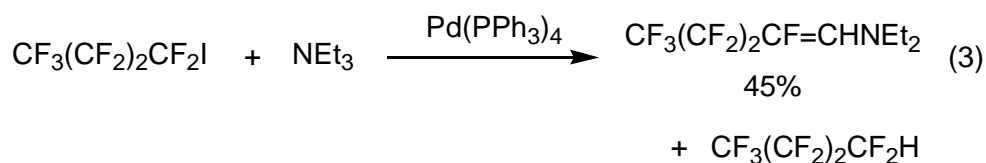


酸素雰囲気下で 0 価パラジウムと亜鉛を用い，ハロゲン化アリールをカップリングさせる反応 (式 2) が報告されているが⁸⁾，ハロゲン化アリールの酸化的付加を伴う反応で，酸素分子が直接反応に関与したという例は，これまでに報告されていない．

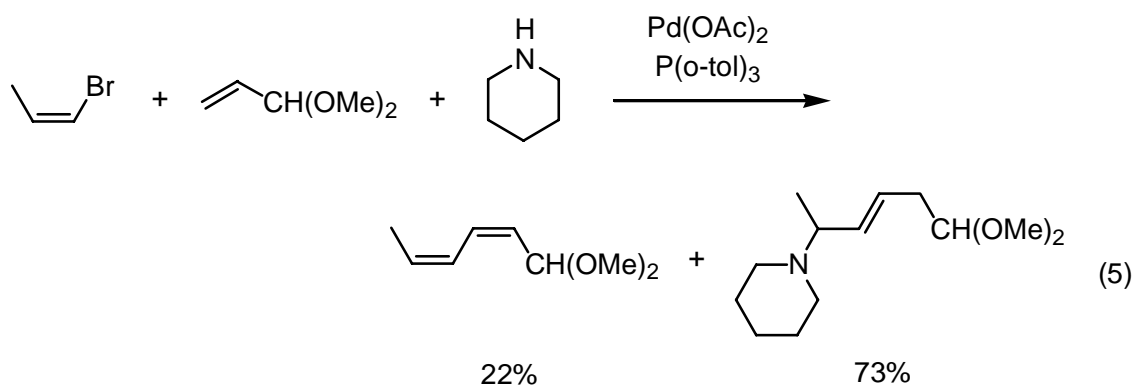


トリエチルアミンやトリブチルアミンのような第 3 級アミンは，パラジウム触媒を用いる反応の助触媒として広く用いられるが⁹⁾，反応系中でこれらの第 3 級アミンが化学的に変換される例は非常に少ない¹⁰⁾．例えば，0 価もしくは 2 価パラジウム触媒を用いる第 3 級アミンの C - N 結合開裂については，報告されている例があるのみである^{11, 12)}．この反応ではイミニウムイオンのパラジウム錯体の生成を経由していると考えられる．このようにパラジウム触媒を用いる反応において，第 3 級アミンが基質として関与する例もほとんど知られておらず，次のような報告例がある．例えば，ヨウ化パーフルオロブチルにトリエチルアミンが反応してエナミン体を与えるという報告がある¹³⁾(式 3)．また，トリフルオロアセチレンとヨードベンゼンとの反応をトリエチルアミン共存下で試みたところ，本来のアリール化反応が進行せず，代わりにトリエチルアミ

ンが反応し，エナミン体を与えたという報告もある¹⁴⁾(式4)。



式5のように Heck 反応において第2級アミンが基質として反応に関与して，アリルアミドが生成したという報告例もある¹⁵⁾。しかし，Heck 反応で酸捕獲剤として用いられる第3級アミンが反応に組み込まれた例はない。



2 - 2 結果と考察

2 - 2 - 1 反応生成物の解析

0価パラジウム触媒を用い，ヨードベンゼンとアクリル酸エステルを塩基共存下で反応させると，パラジウムがヨードベンゼンに酸化的付加してアリールパラジウム中間体を生成し，アルケンが挿入した後， β -ヒドリド脱離を経て，ケイ皮酸エステルが合成されることが知られている。この際，生成するパラジウムヒドリドから，第3級アミンにより酸が捕獲されてアンモニウム塩となり，0価パラジウムが再生される。つまり，Heck 反応では共存する第3級アミンは

酸の捕獲剤として働く。

この反応は、一般に不活性ガス雰囲気下で行われるが、分子状酸素とトリエチルアミン (4 当量) 共在下で、PdCl₂(MeCN)₂ (5 mol%) を触媒に用い、ヨードベンゼン (1 当量) とアクリル酸メチル(1) (4 当量) の反応を行った。その結果を表 1 に示す。反応の経過はガスクロマトグラフィーによって追跡し、生成物の同定は ¹H-NMR, ¹³C-NMR および質量スペクトルにより行った。表 1 の結果からわかるように、分子状酸素存在下で行った反応では、アルケンのアリール化生成物 **2** (1960% Pd 基準) と共に、アクリル酸メチルに第 2 級アミンが付加した生成物 **3** (2113% Pd 基準) が得られた (Entry 1)。一方、アルゴン雰囲気下で行った反応では、化合物 **2** のみを与え、化合物 **3** は得られなかった (Entry 2)。この結果から、本反応への分子状酸素の関与は明らかである。すなわち、この分子状酸素により、第 3 級アミンを第 2 級アミンへと酸化的に脱アルキル化する機構が推測される。そして、生成した第 2 級アミンがアルケンに付加し、アミン体 **3** を与える。

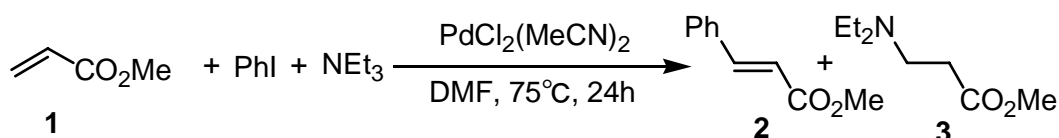


Table 1. Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine under Different atmosphere^a

Entry	Atmosphere	Yield (%) ^b (based on Pd)	
		2	3
1	O ₂	1960 (96) ^c	2120 (26) ^d
2	Ar	1960	—

^a Reaction condition: **1** (4 mmol), PhI (1 mmol), NEt₃ (4 mmol) and PdCl₂(MeCN)₂ (0.05 mmol) were used.

^b NMR yield. ^c Yield based on PhI. ^d Yield based on NEt₃.

ヨウ化物を基質に用いると、Heck 反応は 2 価パラジウム触媒を用いた場合でも反応が進行することが知られている。これは第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化を伴っているものと考えられる。そこで触媒の種類による反応性の検討を行った (表 2)。

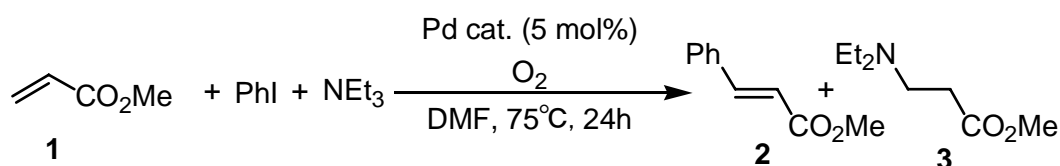


Table 2. Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine with Various Pd Catalysts under Oxygen^a

Entry	Pd cat.	Yield (%) ^b (based on Pd)	
		2	3
1	PdCl ₂ (MeCN) ₂	1960 (96) ^c	2120 (26) ^d
2 ^e	Pd(OAc) ₂	1740	1600
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂ / NBu ₄ Cl	1860	1460
4	Pd(PPh ₃) ₄	1960	2220

^a Reaction condition: **1** (4 mmol), PhI (1 mmol), NEt₃ (4 mmol) and Pd cat. (0.05 mmol) were used.

^b NMR yield. ^c Yield based on PhI. ^d Yield based on NEt₃. ^e 48h.

その結果、2価パラジウムである塩化パラジウムアセトニトリル錯体を触媒に用いた反応では、0価パラジウム錯体とほぼ同様の収率で化合物 **3** が得られた(Entry 1, 4)。酢酸パラジウムは若干収率が低下した(Entry 2)。また、NBu₄Clのような相関移動触媒を添加すれば、反応性が向上することが知られているが¹⁶⁾、収率は低下した(Entry 3)。これらの結果から、本反応の最適条件として、反応の単純化といった観点から、配位子(トリフェニルホスフィン)に起因する反応の複雑さが除去できる塩化パラジウムアセトニトリル錯体を用いることにした。

次に、この反応に用いる反応基質の最適當量を検討した(表3)。ヨードベンゼンに対し、アクリル酸メチル(**1**)とトリエチルアミンをそれぞれ2当量用いて反応を行った場合は、それぞれ4当量用いた場合に比べ、化合物 **3** の生成は著しく低下した(Entry 1, 2)。このことから、化合物 **2** の生成が引き金となり、化合物 **3** の生成が促進される可能性を考え、アクリル酸メチル(**1**)とトリエチルアミンを大過剰に用いて反応を行った(Entry 3)。しかし、化合物 **2**, **3** 共に収量は低下した。よって、ヨードベンゼンに対し、アクリル酸メチル(**1**)とトリエチルアミンをそれぞれ4当量用いて、反応を行うことにした。

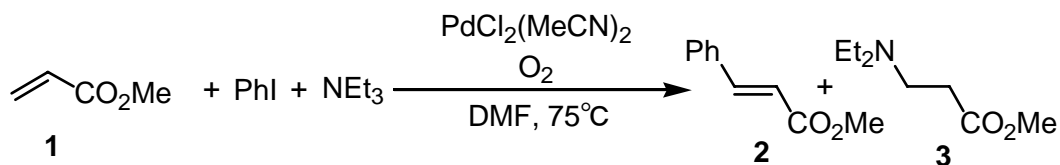


Table 3. Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine under Various Conditions^a

Entry	1 (eq.)	PhI (eq.)	NEt ₃ (eq.)	Time (h)	Yield (%) ^b (based on Pd)	
					2	3
1	2	1	2	26	1820	160
2	4	1	4	24	1960	2120
3	40	1	40	48	60	30

^a Reaction condition: PhI (1 mmol) and PdCl₂(MeCN)₂ (0.05 mmol) were used.

^b NMR yield.

この反応における反応溶媒についても検討を行った．結果を表 4 に示す．

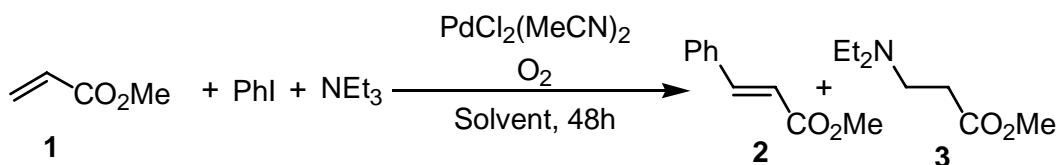


Table 4. Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine in Various Solvent under Oxygen^a

Entry	Solvent	Temperature (°C)	Yield (%) ^b (based on Pd)	
			2	3
1 ^e	DMF	75	1960 (96) ^c	2120 (26) ^d
2	DME	75	860	280
3	DMSO	75	1400	1060
4	MeCN	75	1700	240
5	CH ₂ Cl ₂	r.t.	60	—

^a Reaction condition: 1 (4 mmol), PhI (1 mmol), NEt₃ (4 mmol) and PdCl₂(MeCN)₂ (0.05 mmol) were used.

^b NMR yield. ^c Yield based on PhI. ^d Yield based on NEt₃. ^e 24h.

種々の溶媒を用い，分子状酸素とトリエチルアミン（4当量）共在下で， $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ （5 mol%）を触媒に用い，ヨードベンゼン（1当量）とアクリル酸メチル(1)(4当量)の反応を行った．その結果，反応溶媒としては，DMF が最良であることがわかる（Entry 1）．これは，DMF が酸素を取り込みやすい溶媒であることが理由として考えられる．また，DMSO でも中程度の収率で化合物 2, 3 が共に得られた(Entry 3)．アセトニトリルでは，化合物 3 の生成量が低下した（Entry 4）．DMSO やアセトニトリルは，Heck 反応において一般的に反応溶媒として用いられている．しかし，ジクロロメタンでは，反応はほとんど進行しなかった．

2 - 2 - 2 酸素吸収量の測定

分子状酸素の反応への関与をさらに明確にするため，ガスビュレットを用いて分子状酸素の吸収量の時間変化を観察した（図 1）．

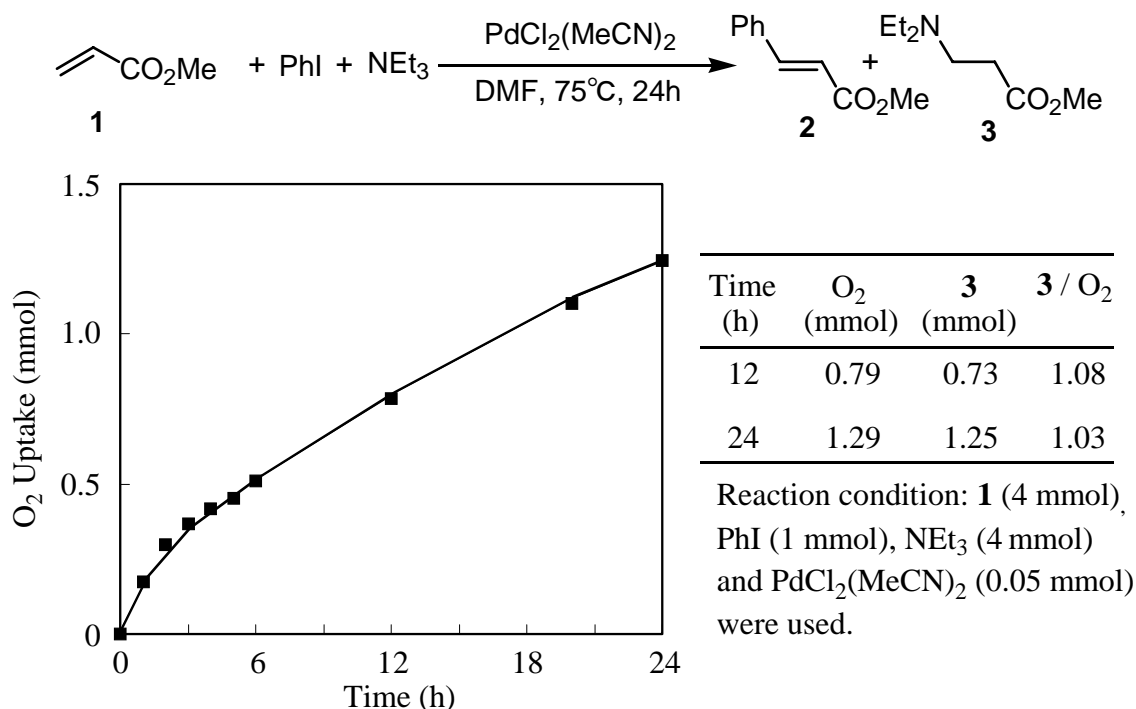


Figure 1. Measurement of O₂ Uptake in Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine

興味深いことに，本反応の酸素吸収量は，アリール化生成物 2 の生成量ではなく，アミン体 3 の生成量の変化に対応していることがわかった．

反応開始から酸素は徐々に吸収されていき，12 時間後には酸素分子 0.79

mmol の消費に対しアミン体 **3** は 0.73 mmol 24 時間後には酸素分子 1.29 mmol の消費に対しアミン体 **3** は 1.25 mmol 生成する．すなわち，アミン体 **3** 1 mol の生成に対し，酸素分子がほぼ 1 mol 消費されたことがわかった．

2 - 3 実験の部

General.

^1H and ^{13}C -NMR spectra were obtained on a UNITY INOVA400 (400MHz for ^1H and 400MHz for ^{13}C) spectrometer by use of CDCl_3 as solvent and tetramethylsilane (0.00) as an internal standard. Splitting patterns are designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. Infrared spectra were measured on a JASCO FTIR-610 spectrometer. GLC for analysis were carried out on a Shimadzu GC-17A by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm \times 30 m) under the conditions of injection temperature (200 $^\circ\text{C}$), column temperature (60 -250 $^\circ\text{C}$), and nitrogen gas pressure (0.5 kg/ cm^2). Mass spectrum was obtained on a Shimadzu GCMS-QP5050 gas chromatograph-mass spectrometer at 0.7 eV by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm \times 30 m) under the conditions of injection temperature (200 $^\circ\text{C}$), column temperature (60 - 250 $^\circ\text{C}$), and helium gas pressure (0.5kg/ cm^2). Analytical and preparative thin-layer chromatography (TLC) were performed on Merck silica gel plates with F-254 indicator. PdCl_2 was obtained from Nakalai Tesque. $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ was prepared by using PdCl_2 in MeCN for several hours at reflux temperature and recrystallized from MeCN. Materials without noted were all commercially available and used without purification.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine under Various Atmosphere.

In a 25 mL side-armed round-bottomed flask, methyl acrylate (0.38 mL, 4.0 mmol) was added to a mixture of $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.05 mmol), PhI (101 mg, 1.0 mmol), and NEt_3 (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (4.3 mL), and the solution was stirred at 75 $^\circ\text{C}$ under various atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 24 hours, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et_2O (40 mL) and washed with brine (3 \times 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude products **2** and **3** as oil. Which were isolated, respectively, by preparative TLC (SiO_2) (hexane : AcOEt = 4 : 1).

2 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.70(d, J = 16.4 Hz, 1 H), 7.52(m, 2 H),

7.37(m, 3 H), 6.44(d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.80(s, 3 H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 167.4, 144.9, 134.4, 130.3, 128.9, 128.1, 117.8, 51.7, EI-MS m/e 162(M⁺).

3 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.68(s, 3 H), 2.80(t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.52(q, J = 7.2 Hz, 4 H), 2.46(t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.03(t, J = 7.2 Hz, 6 H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 173.3, 51.6, 47.3, 46.9, 32.1, 11.8, EI-MS m/e 159(M⁺).

Chemical yields were illustrated in Table 1.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine with Various Pd Catalysts under Oxygen.

In a 25 mL side-armed round-bottomed flask, methyl acrylate (0.38 mL, 4.0 mmol) was added to a mixture of Pd catalysts (0.05 mmol), PhI (101 mg, 1.0 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (4.3 mL), and the solution was stirred at 75 °C under argon atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 24-48 hours, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et₂O (40 mL) and washed with brine (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude products **2** and **3** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 3.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine in various solvent under Oxygen (except DMF).

In a 25 mL side-armed round-bottomed flask, methyl acrylate (0.38 mL, 4.0 mmol) was added to a mixture of PdCl₂(MeCN)₂ (0.05 mmol), PhI (101 mg, 1.0 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in solvent (4.3 mL), and the solution was stirred at 25 °C - 75 °C under oxygen atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 48 hours, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et₂O (40 mL) and washed with brine (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude products **2** and **3** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 4.

Measurement of O₂ Uptake in Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine.

In a 25 mL side-armed round-bottomed flask, methyl acrylate (0.38 mL, 4.0 mmol) was added to a mixture of PdCl₂(MeCN)₂ (0.05 mmol), PhI (101 mg, 1.0 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (4.3 mL), and the solution was stirred at 75 °C under oxygen atmosphere. The uptake of oxygen was measured by gas buret. The result is given in Figure 1.

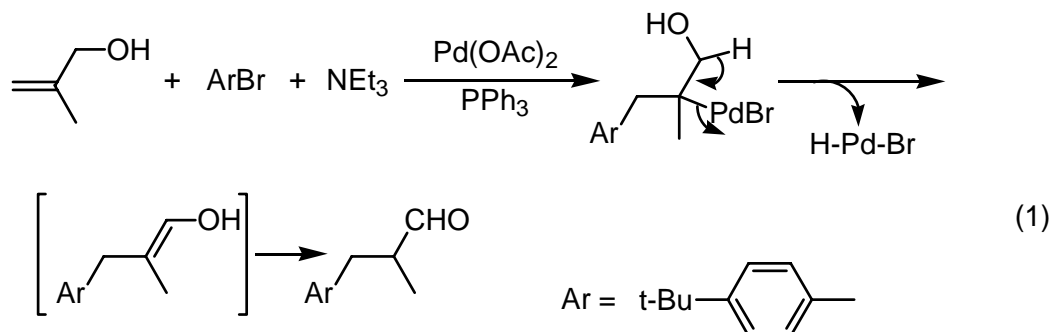
3章．分子状酸素存在下における α -ヒドロキシメチルアクリル

酸エステルのアリール化反応

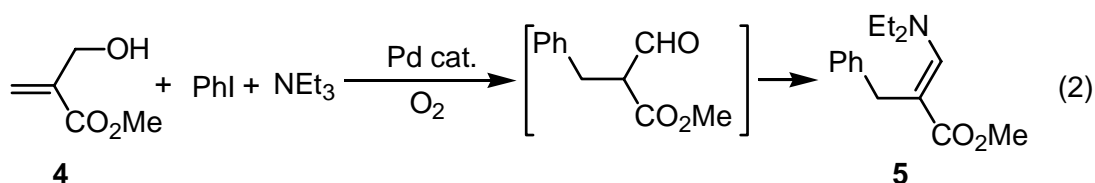
3 - 1 緒言

前章では，分子状酸素存在下におけるアクリル酸メチルのアリール化反応において，アリール化された化合物と同時にオレフィンに第3級アミンが反応した化合物が生成したについて述べた．そこで，この反応の適用範囲を探るため，官能基として β 位にヒドロキシ基を持つアクリル酸エステル (α -ヒドロキシメチルアクリル酸エステル) **4** を用いて，分子状酸素存在下におけるアリール化反応について検討した．

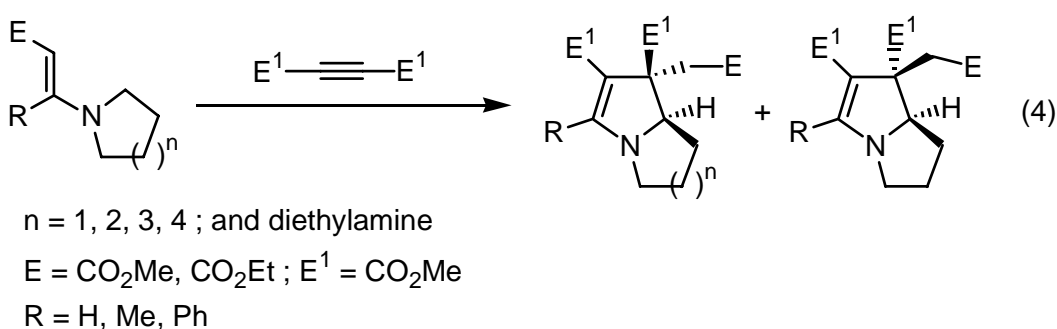
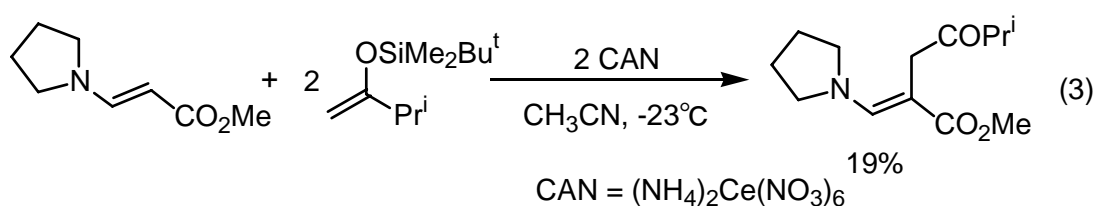
アリール型アルコールとハロゲン化アリールを不活性ガス条件下で通常の Heck 反応を行うと， β -ヒドريد脱離がヒドロキシ基側で起き，アリール化されたアルデヒド体が合成されることが知られている．香料であるリリアールは，この方法により合成できる¹⁷⁾ (式1)．



β 位にヒドロキシメチル基を持つアクリル酸エステル **4** を基質オレフィンに用いて，酸素雰囲気下でのアリール化反応を行った．その結果，ヒドロキシ基側での β -水素脱離により生成したアルデヒド体と共存する第3級アミンが反応して，アリール化されたエナミン体 **5** を与えた (式2)．



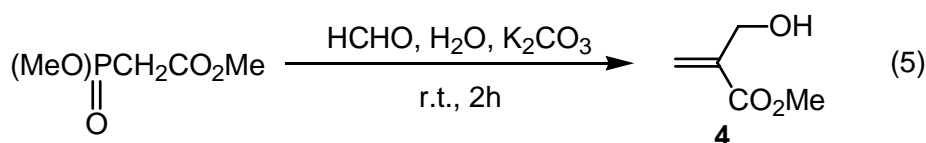
エナミン体は従来，縮合反応¹⁸⁾，Wittig 型反応¹⁹⁾，Retro Diels-Alder 反応²⁰⁾，異性化反応²¹⁾，Tebb's 試薬（アミドのメチル化反応）による反応²²⁾などの方法で合成される．エナミノエステルは，求電子剤と反応するだけでなく，セリウムアンモニウム塩を触媒として用いると，求核剤とも反応することが知られている²³⁾（式3）．また，アセチレンジカルボキシレートと反応させることによって，ピロリジンやピペリジンなどの複素環化合物を与えることも報告されている²⁴⁾（式4）．このことから，本反応で得られたエナミノエステル体は，有機合成の反応剤としての利用が期待できる．



3 - 2 結果と考察

3 - 2 - 1 反応生成物の解析

原料となる 2 - ヒドロキシメチルアクリル酸エステルはトリメチルホスホノアセテートに，2 等量ホルムアルデヒドを用い，Wittig-Hornor-Emmons 反応を利用し合成した²⁵⁾（式5）．



位にヒドロキシル基を持つ 2 - ヒドロキシメチルアクリル酸エステル **4** を用いて、酸素雰囲気下で Heck 反応を行ったところ、酸捕獲剤として用いた第 3 級アミンが反応に関与し、分子内に組み込まれてエナミン体 **5** を与えることを見出した。トリエチルアミン (2 当量) 共在下で、パラジウム触媒 (5 mol%) を用い、ヨードベンゼン (1.1 当量) と 2 - ヒドロキシメチルアクリル酸エステル **4** (1 当量) の反応を行った。

表 1 に示した結果から、分子状酸素存在下、酢酸パラジウムのみ、あるいは塩化パラジウムアセトニトリル錯体のみを触媒に用いてもこの反応は進行することがわかる (Entry 2, 3)。この反応は、0 価あるいは 2 価パラジウム触媒を用いても進行するが、2 価パラジウム触媒を用いた場合の方が、反応速度が促進される (Entry 1, 2, 3)。一方、アルゴン雰囲気下で行った反応からはエナミン体 **5** は生成しなかった (Entry 4)。

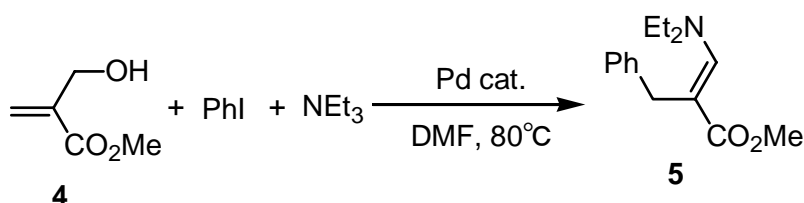


Table 1. Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine under Various Conditions^a

Entry	Pd cat.	atmosphere	Time (h)	Yield of 5 (%) ^{b, c}
1	Pd(PPh ₃) ₄	O ₂	8	34
2	Pd(OAc) ₂	O ₂	5	51
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	O ₂	6	57
4	PdCl ₂ (MeCN) ₂	Ar	6	—

^a Reaction condition: **4** (2.0 mmol), PhI (2.2 mmol), NEt₃ (4.0 mmol) and Pd cat. (0.1 mmol) were used.

^b NMR yield. ^c Yield based on **4**.

この結果からもこの反応への分子状酸素の関与が示される。分子状酸素は、反応生成物であるアルデヒド体からエナミン体への生成を促進するものと考えられる。すなわち、第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化が起き、生成した第 2 級アミンがアルデヒド体と反応し、エナミン体を与える。

種々の溶媒を用い、分子状酸素とトリエチルアミン (2 当量) 共在下で、パラ

ジウム触媒(5 mol%) を用い, ヨードベンゼン (1.1 当量) と β -ヒドロキシメチルアクリル酸エステル **4** (1 当量) の反応を行った. 結果を表 2 に示す. アクリル酸メチルを基質アルケンに用いた反応と同様に, DMF が最良な反応溶媒であることがわかった. この場合も, DMF が酸素を取り込みやすい溶媒であることが考えられる. また, アセトニトリルや DME でも中程度の収率でエナミン体が得られた. しかし, ジクロロメタンでは, 反応はまったく進行しなかった.

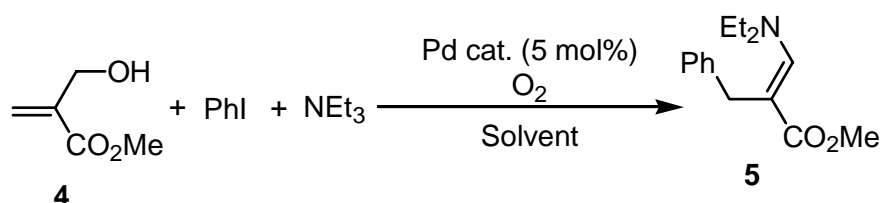


Table 2. Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine in Various Solvent under Oxygen^a

Entry	Solvent	Pd cat.	Temperature (°C)	Time	Yield of 5 (%) ^{b, c}
1	DMF	PdCl ₂ (MeCN) ₂	80	6 h	57
2	DME	Pd(OAc) ₂	80	3 days	26
3	DMSO	Pd(OAc) ₂	80	3 days	21
4	CH ₃ CN	Pd(OAc) ₂	80	24 h	29
5	CH ₂ Cl ₂	Pd(OAc) ₂	r.t.	2 days	—

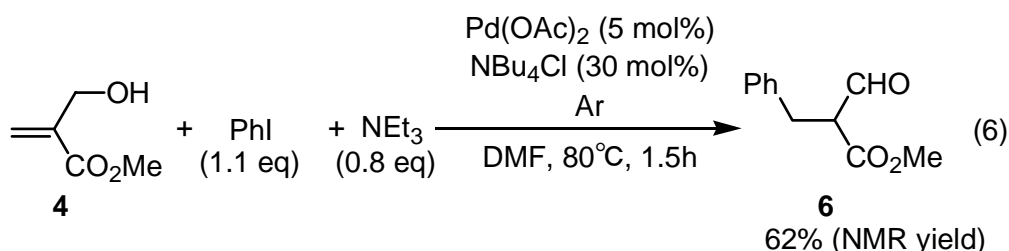
^a Reaction condition: **4** (2.0 mmol), PhI (2.2 mmol), NEt₃ (4.0 mmol) and Pd cat. (0.1 mmol) were used.

^b NMR yield. ^c Yield based on **4**.

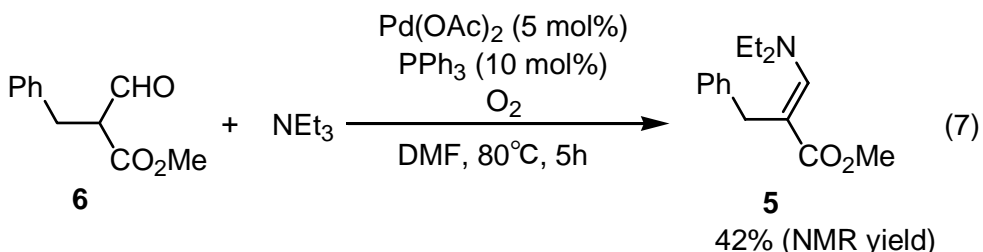
このエナミン体生成反応は, ヨードベンゼンと β -ヒドロキシメチルアクリル酸エステルとの反応から生じるアルデヒド体の生成を経由していると考えられる. そこで, 対応するアルデヒド体の合成を行い, そこで得られたアルデヒド体を, 分子状酸素存在下, パラジウム触媒を用いて第 3 級アミンと反応させ, 第 3 級アミンの脱アルキル化が起こり, エナミン体が生成するのかどうかを検討した.

アルデヒド体は式 6 に示す方法に従い合成した. ヨードベンゼン (1.1 当量) と β -ヒドロキシメチルアクリル酸エステル **4** (1 当量) にトリエチルアミン(0.8 当量)を共存させ, 酢酸パラジウムと塩化テトラブチルアンモニウムを用いて,

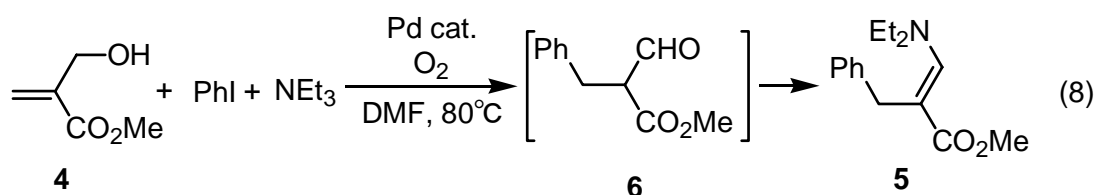
アルゴン雰囲気下で反応を行ったところ，アルデヒド体 **6** が 62%の収率で得られた．



合成したアルデヒド体とトリエチルアミンとの反応を，パラジウム触媒を用いて，分子状酸素存在下で，反応を行ったところ，エナミン体 **5** が生成した(式 7)．



この結果より，エナミン体の生成はアルデヒド体を経由して進行していることが明らかになった．すなわち式 8 に示すようにヨードベンゼンと α -ヒドロキシメチルアクリル酸エステルとの反応によってアルデヒド体が生成する．そして，第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化により生成した第 2 級アミンとアルデヒド体との縮合反応により，エナミン体が生成すると考えられる．



3 - 2 - 2 酸素吸収量の測定

分子状酸素の反応への関与をさらに明確にするため，ガスビュレットを用いて分子状酸素の吸収量の時間変化を観察した(図 1)．興味深いことに，本反応の酸素吸収量は， α -ヒドロキシメチルアクリル酸エステルの消費量よりもむ

しる，エナミン体 **6** の生成量の変化に対応していることがわかった．

反応開始から酸素は徐々に吸収されていき，3 時間後には酸素分子 0.83 mmol の消費に対しエナミン体 **6** は 0.78 mmol，6 時間後には酸素分子 1.28 mmol の消費に対しエナミン体 **6** は 1.15 mmol 生成する．2 章で述べたアクリル酸メチルの反応同様，エナミン体 **6** 1 mol の生成に対し，酸素分子がほぼ 1 mol 消費されたことがわかった．この結果からも，エナミン体 **6** の生成に，分子状酸素が関与していることが明らかである．

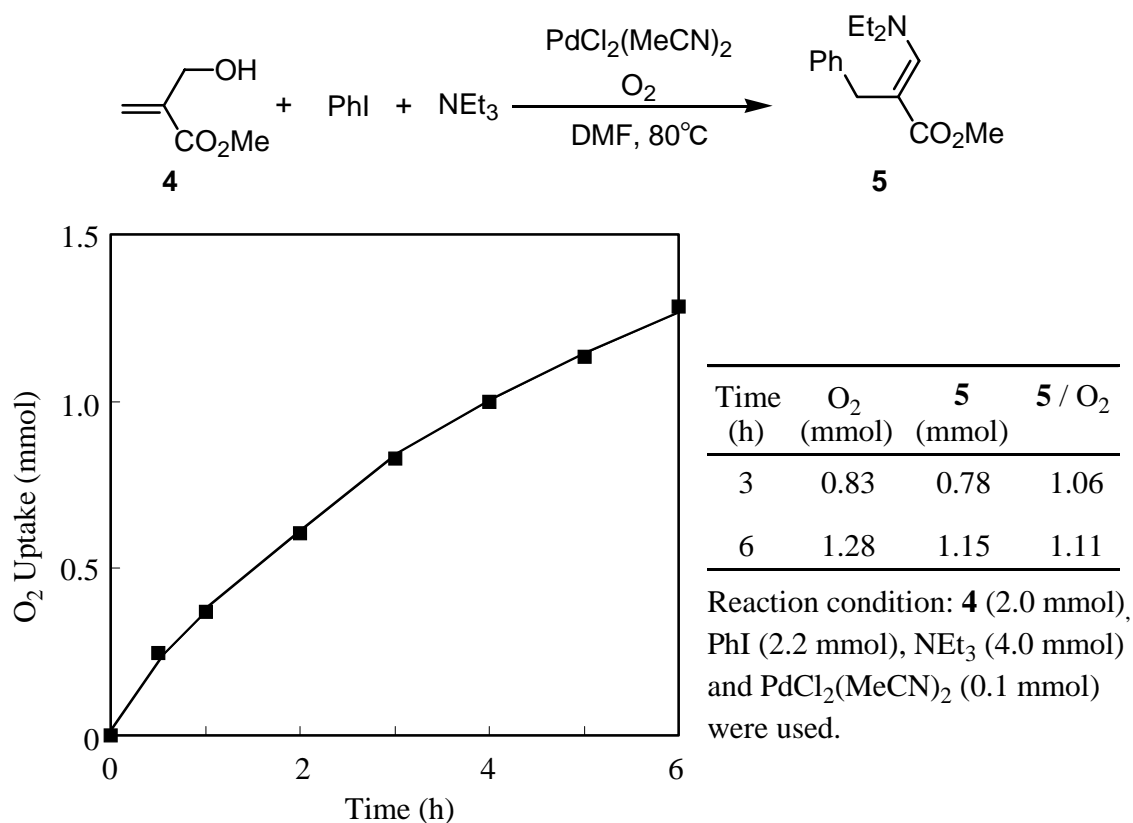


Figure 1. Measurement of O₂ Uptake in Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine

3 - 3 実験の部

General.

^1H and ^{13}C -NMR spectra were obtained on a JEOL JNM GSX-270(270 MHz for ^1H and 68 MHz for ^{13}C) spectrometer by use of CDCl_3 as solvent and tetramethylsilane(0.00) as an internal standard. Splitting patterns are designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. Infrared spectra were measured on a JASCO FTIR-610 spectrometer. GLC for analysis were carried out on a Shimadzu GC-8A flame ionization chromatography by using a 1 m x 4 mm analytical column packed with 10% silicone SE-30 on 60-80 mesh Uniport HP under the conditions of injection temperature (200), column temperature (60 -250), and nitrogen gas pressure (0.4 kg/ cm^2). GLC for analysis were carried out on a Shimadzu GC-17A by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm x 30 m) under the conditions of injection temperature (200), column temperature (60 -250), and nitrogen gas pressure (1.23 kg/ cm^2). Mass spectrum was obtained on a JEOL JMS-DX303 mass spectrometer at 80 eV, Shimadzu GCMS-QP5000 gas chromatograph-mass spectrometer at 70 eV by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm x 30 m) under the conditions of injection temperature (200), column temperature (60 -250), and helium gas pressure (0.5kg/ cm^2). Analytical and preparative thin-layer chromatography (TLC) were performed on Merck silica gel plates with F-254 indicator. PdCl_2 was obtained from Nakalai Tesque. $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ was prepared by using PdCl_2 in MeCN for several hours at reflux temperature and recrystallized from MeCN. Dimethylformamide(DMF) was distilled from benzophenone ketyl under argon atmosphere. Acetonitrile (MeCN), dimethoxyethene(DME), triethylamine were distilled over calcium hydride under argon atmosphere. Iodobenzene, were commercially available and distilled prior to use. Materials without noted were all commercially available and used without purification.

Preparation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propanoate.

In a 200 mL three-neck round-bottomed flask equipped with 50 mL dropping funnel and thermometer and a magnetic stirring bar, a mixture of methyl (dimethoxyphosphonyl)acetate (25.0 g, 137 mmol) and 30 % *aq.* formaldehyde (41.1 mL, 548 mmol) was stirred at room temperature for 15

minutes. *Sat.* K₂CO₃ in water (13.5 g, 98 mmol) was added dropwise over 1.5 hours. During the addition, the temperature reached 38 °C. The temperature was adjusted by water bath (<38 °C). After the addition, stirring was continued for 2 hours. A *sat.* NH₄Cl solution in water (60 ml) was added, and the mixture was extracted with Et₂O (150 mL × 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent gave crude products as oil. Distillation gave methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (11.1 g, 95.7 mmol, 70%); bp 80-83 °C (10 mmHg). Purification by column chromatography gave methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate. (SiO₂ 45 g, hexane : AcOEt = 7 : 3) (58 %yield): ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 6.26(dt, J = 1.0, 1.0 Hz, 1 H), 5.84(dt, J = 1.5, 1.2 Hz, 1 H), 4.33(s, 2 H), 3.79(s, 3 H), 2.42(br, 1 H,), ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) 166.8, 139.4, 125.8, 62.4, 51.9, IR (neat) 3885, 3840, 3620, 3520, 3465, 3430, 3405, 2955, 2365, 2340, 1725, 1715, 1635, 1335, 1310, 1275, 1200, 1160, 1055, 505 cm⁻¹, EI-MS m/e 115(M⁺-1), 99(M⁺-OH), 87,68, 55, 35.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine under Oxygen.

In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (232 mg, 2.0 mmol) was added to a mixture of Pd catalyst (0.1 mmol), PhI (0.25 mL, 2.2 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (10 mL), and the solution was stirred at 80 °C under oxygen atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 6-8 hours, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and washed with brine (3 × 60 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **5** as oil. It was purified by column chromatography (Al₂O₃ (neutral) (hexane : AcOEt = 9 : 1): ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 7.62(s, 1 H), 7.19(m, 5 H), 3.78(s, 2 H), 3.65(s, 3 H), 3.18(q, J = 7.2 Hz, 4 H), 1.12(t, J = 7.2 Hz, 6 H), ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) 171.6, 148.3, 142.6, 128.2, 127.5, 125.5, 93.0, 51.0, 47.0, 30.9, 14.8, IR (neat) 2975, 2945, 1680, 1615, 1495, 1430, 1380, 1360, 1345, 1315, 1260, 1135, 1085, 735, 700, 480 cm⁻¹, EI-MS m/e 247(M⁺), 232(M⁺-Me), 218(M⁺-Et), 186, 156(M⁺-PhCH₂), 131, 115, 121, 91. Chemical yields were illustrated in Table 1.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine under Argon.

In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (232 mg, 2.0 mmol) was added to a mixture of PdCl₂(MeCN)₂ (0.1 mmol), PhI (0.25 mL, 2.2 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (10 mL), and the solution was stirred at 80 °C under argon atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 6 hours, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and washed with brine (3 × 60 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **5** as oil. No enamin compound was obtained in this experiment.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine in Various Solvent under Oxygen (except DMF).

In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (232 mg, 2.0 mmol) was added to a mixture of Pd catalyst (0.1 mmol), PhI (0.25 mL, 2.2 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in solvent (10 mL), and the solution was stirred at 80 °C under oxygen atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 1-3 days, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and washed with brine (3 × 60 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **5** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 2.

Preparation of Methyl 3-Phenyl-2-formylpropenoate.

In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (696 mg, 6.0 mmol) was added to a mixture of Pd (OAc)₂ (67.3 mg, 0.3 mmol), Bu₄NCl (500 mg, 1.8 mmol), PhI (0.74 mL, 6.6 mmol), and NEt₃ (0.67 mL, 4.8 mmol) in DMF (30 mL), and the solution was stirred at 80 °C for 1.5 hours under argon atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After cooling, the mixture was diluted with Et₂O (300 mL) and washed with brine (3 × 180 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off.

Evaporation of the filtrate gave the crude product as oil (1316 mg, 62% NMR yield). It was purified by column chromatography (SiO₂ : 40 g, hexane : AcOEt = 9 :1) (462 mg, 40% yield).

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 9.74(d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.23(m, 5 H), 3.72(s, 3 H), 3.65(ddd, J = 7.8, 6.7, 1.9 Hz, 1 H), 3.22(d, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.20(d, J = 7.8 Hz, 1 H), ¹³C NMR (68 MHz, CDCl₃) 196.1, 172.5, 161.9, 140.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 126.9, 126.2, 104.4, 60.2, 52.4, 51.5, 33.1, 32.2.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl 3-Phenyl-2-formylpropenoate with Triethylamine under Oxygen.

In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 3-phenyl-2-formylpropenoate (1 eq.) was added to a mixture of PdCl₂ (0.05 eq.), PPh₃ (0.1 eq.), and NEt₃ (2.0 eq.) in MeCN, and the solution was stirred at 80 °C under oxygen atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 5 hours, the reaction was completed, and the resulting mixture was diluted with Et₂O and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **5** as oil (73% NMR yield).

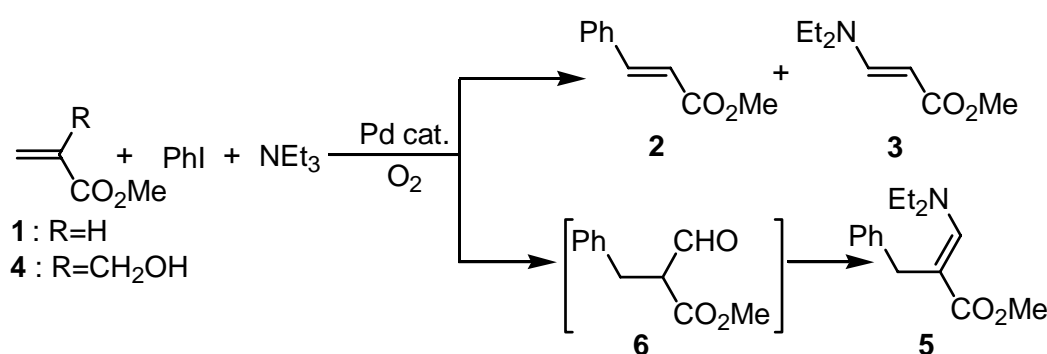
Measurement of O₂ Uptake in Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine.

In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (232 mg, 2.0 mmol) was added to a mixture of PdCl₂(MeCN)₂ (0.1 mmol), PhI (0.25 mL, 2.2 mmol), and NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (10 mL), and the solution was stirred at 80 °C under oxygen atmosphere. The uptake of oxygen was measured by gas buret. The result is given in Figure 1.

4章．分子状酸素と第3級アミンの反応

4 - 1 緒言

2章では、分子状酸素存在下におけるアクリル酸エステルのアリール化反応について、また、3章では分子状酸素存在下における β -ヒドロキシメチルアクリル酸エステルのアリール化反応について述べた（スキーム1）。



Scheme 1

分子状酸素存在下、アクリル酸メチル(1)のアリール化反応を行った結果、アルケンのアリール化生成物 2 と共に、アクリル酸メチルに第2級アミンが付加したアミン体 3 が得られた。 β 位にヒドロキシメチル基を持つアクリル酸メチル 4 を用い同様の反応を行った場合は、基質アルケンがアリール化された後、 β -ヒドريد脱離がヒドロキシル基側で起こり、生成したアリール化生成物 6 に第2級アミンが反応し、エナミン体 5 が得られた。

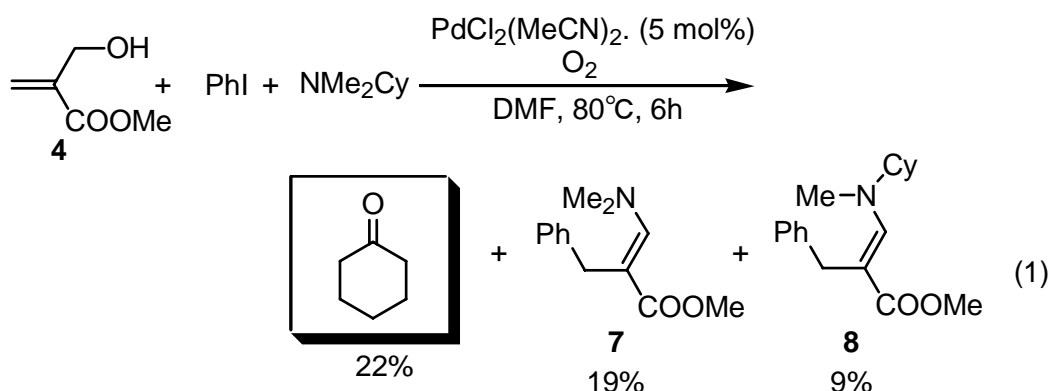
これらの反応において注目すべき点は、分子状酸素存在下においてのみ、第3級アミンの酸化的脱アルキル化が促進されることである。また、これらの反応で生成するアミン体とエナミン体 1 mol に対し、酸素分子がほぼ 1 mol 消費されることが挙げられる。この章では、これらの点について焦点を当て、本反応の反応機構について考察する。

4 - 2 結果と考察

4 - 2 - 1 第3級アミンの酸化的脱離アルキル化

ヨードベンゼンと β -ヒドロキシメチルアクリル酸エステル 4 とのアリール

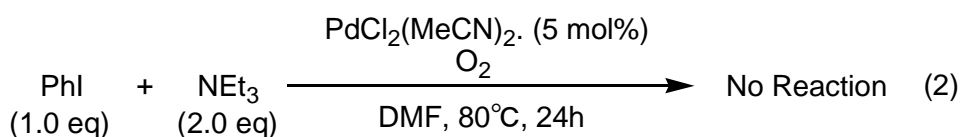
化反応に、シクロヘキシル基を有する第 3 級アミン（シクロヘキシルジメチルアミン）を用いた場合、脱離したシクロヘキシル基がシクロヘキサノンに転化していることがわかった（式 1）。この結果より、第 3 級アミンの脱アルキル化が酸化的に進行していることが示される。



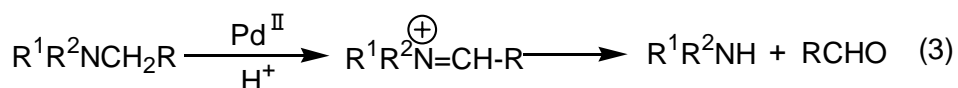
生成したシクロヘキサノンの定量は、内部基準に n - ウンデカンを用い、ガスクロマトグラフィーを用いて行った。また、エナミン体の定量は、内部基準に 1,1,2,2 - テトラクロロエタンを用い、¹H-NMR を用いて行った。その結果、生成したエナミン体 7 とシクロヘキサノンの収率はほぼ同じであることが明らかになった。この実験事実は、第 3 級アミンの脱アルキル化が酸化的に進行し、脱離したアルキル基は、アルデヒドもしくはケトンに転化していることがわかる。

4 - 2 - 2 イミニウムイオン中間体

パラジウム触媒を用いると、第 3 級アミンの脱アルキル化は酸と水の存在下、高温で進行することは明らかにされている¹¹⁾。ただし、これまで述べた反応が比較的穏和な条件（75 ~ 80）で進行するのに対し、第 3 級アミン単独の場合では 200 近い高温を用いなければ反応は進行しない。穏和な条件下で第 3 級アミンの脱アルキル化が進行しないことは、次の実験結果からも示される。DMF 溶媒中、ヨードベンゼンとトリエチルアミンをパラジウム触媒存在下、80 で攪拌させ、ガスクロマトグラフィーで反応追跡を行った（式 2）。しかし、第 2 級アミンおよび脱離したアルキル基の存在は確認できなかった。この事実は、基質アルケンを加えない条件では第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化が進行しないことを示している。



第 3 級アミンの脱アルキル化の反応機構としては，第 3 級アミンからパラジウム触媒によってイミニウムイオン中間体が生成し，このものから第 2 級アミンとカルボニル化合物が生成することが考えられる（式 3）．イミニウムイオン中間体の分解は，通常加水分解の形で進行する．そこで，分子状酸素が水の生成源になっている可能性を考え，系中に水を加えて，反応を行うことにより，反応が加速される可能性を考えた．



そこでまず，アクリル酸メチルのアリール化反応における，水の効果を検討した．その結果を表 1 に示す．

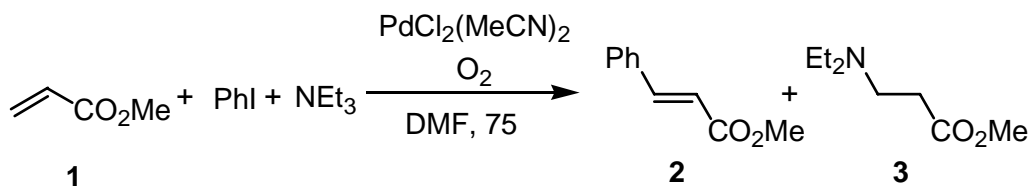


Table 1. The Effects of Water in Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine under Oxygen^a

Entry	adduct	Yield (%) ^b (based on Pd)	
		2	3
1	H ₂ O (1.0 mmol)	1960	2380
2	DMF - H ₂ O ^e	1800	196
3	MS4A	1600	940
4	none	1960 (96) ^c	2120 (26) ^d

^a Reaction condition: **1** (4 mmol), PhI (1 mmol), NEt₃ (4 mmol) and PdCl₂(MeCN)₂ (0.05 mmol) were used.

^b NMR yield. ^c Yield based on PhI. ^d Yield based on NEt₃.

^e 4 : 1 mixture of DMF - H₂O was used as the solvent.

水を 1 mmol 加えて反応を行った場合，アリール化生成物 **2**，アミン体 **3** の生

成は水を加えない場合とほぼ同様であった (Entry 1, 4). 水を DMF 溶媒に対し, 4 分の 1 当量加えた場合, アリール化生成物 **2** はほぼ同量生成したが, アミン体 **3** の生成は大きく低下した (Entry 2). そこで, 系中にモレキュラーシーブを加えて反応を行うことにより反応が抑制されるかどうか調べたところ, アミン体 **3** の生成は低下した (Entry 3). このことから, 第 3 級アミンの酸化的脱アルキル化に水が関与していることがわかる.

次に, α -ヒドロキシアクリル酸エステルのアリール化反応における水の効果を検討した. その結果を表 2 に示す.

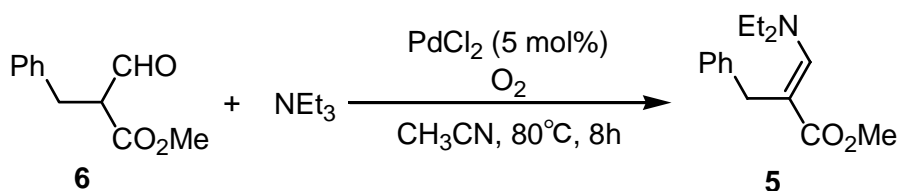


Table 2. The Effects of Water in Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine under Oxygen^a

Entry	adduct	Yield of 5 (%) ^{b, c}
1	MS4A	22
2	H ₂ O (2.0 mmol)	31
3	none	73

^a Reaction condition: **6** (2.0 mmol), NEt₃ (4.0 mmol) and Pd cat. (0.1 mmol) were used.

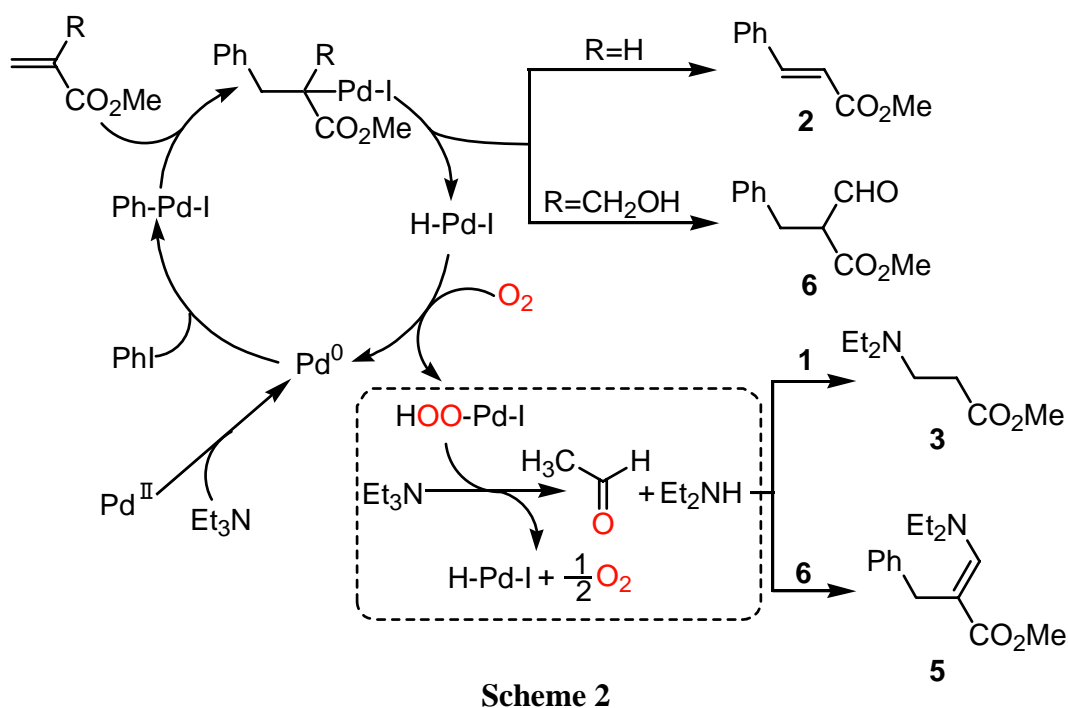
^b NMR yield. ^c Yield based on **6**.

水をアルデヒド **6** に対し 1 当量加えて反応を行った場合, 反応収率が低下した (Entry 1). モレキュラーシーブを加えて行った場合は, アクリル酸メチルを用いた反応同様, エナミン体の生成量は低下し (Entry 2), この反応でも水の関与を示している.

これらの結果から, 系中に少量存在する水が, 第 3 級アミンの脱アルキル化の開始剤になっていると考えられる. そして, 分子状酸素は, 第 3 級アミンからイミニウムイオン中間体が生成する際に, 酸化剤として作用していると考えられる.

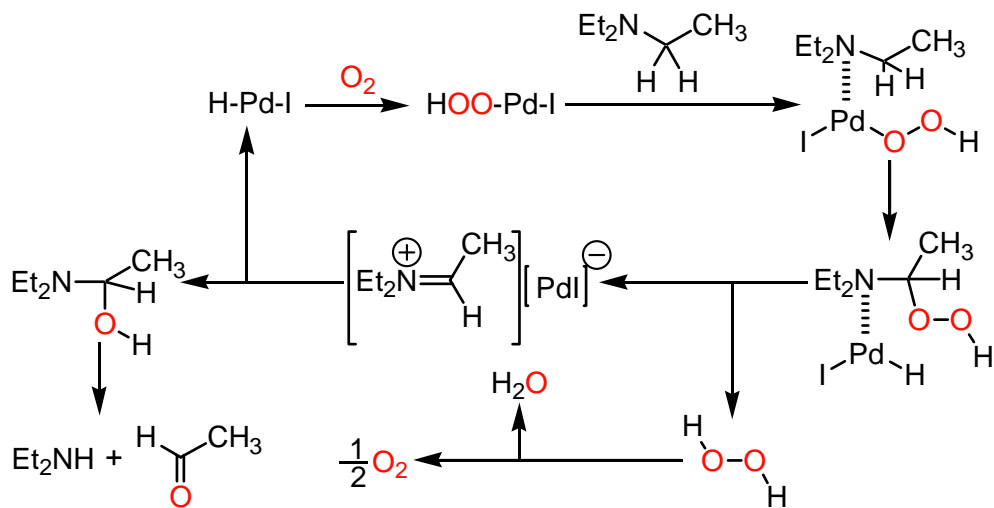
4 - 2 - 3 第3級アミンの酸化的脱アルキル化の機構

これまで述べた分子状酸素存在下におけるアリール化反応には不明な点が多くあるが、考えられる反応経路を下に示す(スキーム2)。第3級アミンと2価パラジウムを反応させると、パラジウムは0価に還元される²⁶⁾。生成した0価パラジウムの芳香族ハロゲン化物への酸化的付加、アリールパラジウム中間体へのアルケンの挿入の後、 β -ヒドリド脱離を経てアリール化されたアルケン2あるいはアリール化されたアルデヒド体3が生成する。この反応経路から生成するパラジウムヒドリドが酸素分子と反応し、パラジウムヒドロペルオキシドが生成し、第3級アミンと反応し、第2級アミンとアルデヒドが生成するものと思われる²⁷⁾。生成した第2級アミンがアクリル酸メチル(1)に付加すると、アミン体3が生成する。一方、アルデヒド体3と第2級アミンとの縮合反応により、エナミン体5が得られる。



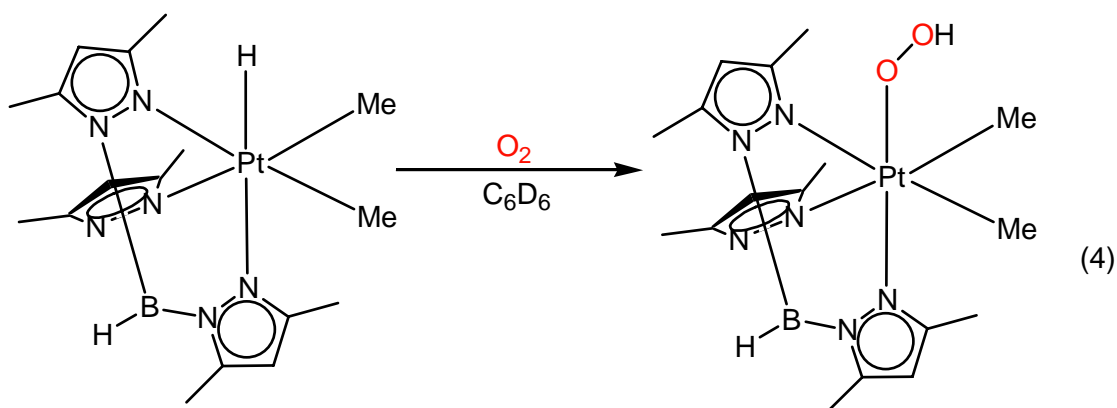
次に、第2級アミンが生成する酸化的脱アルキル化反応について、考えられる反応経路を下に示す(スキーム3)。アリール化反応過程において、生成するパラジウムヒドリドと酸素分子が反応し、パラジウムヒドロペルオキシドが形成される。このパラジウムヒドロペルオキシドがアミンに配位し、イミニウムイオンと過酸化水素が生成する。過酸化水素から生じた水がイミニウムイオンと反応し、第2級アミンとアセトアルデヒドが生成する。吸収された酸素分子1

mol のうち 1 個の酸素原子は脱アルキル化反応に使用される。もし、もう 1 個の酸素原子がアルデヒドの酸化に使われ、酢酸が生成すると考えるならば、第 2 級アミン 1 mol の生成に対し、1 mol の酸素分子が消費されるという実験結果を説明することができる。



Scheme 3

なお、最近 2 価パラジウム触媒を用いたアルコールの酸化反応において、パラジウムヒドロペルオキシドが反応に関与しているのではないかと論文も報告され²⁸⁾、パラジウムヒドロペルオキシドの生成は広く受け入れられてきている。さらに、式 4 に示すように白金ヒドリド錯体と分子状酸素との反応から、白金のヒドロペルオキシド錯体が単離されたという報告もあり²⁹⁾、パラジウムヒドロペルオキシドの生成を支持するものと思われる。



以上、これまで分子状酸素存在下における Heck 反応について述べた。Heck 反応において生成するパラジウムヒドリドは酸素分子と反応し、第 3 級アミン

の脱アルキル化に関与することがわかった。なお，第3級アミンの脱アルキル化には不明な点が多くあり，これらの詳細について解明することは今後の課題として残された。

4 - 3 実験の部

Pd-catalyzed Arylation of Methyl Acrylate with Iodobenzene and Triethylamine under various conditions.

(a) : In a 25 mL side-armed round-bottomed flask, methyl acrylate (0.38 mL, 4.0 mmol) was added to a mixture of $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.05 mmol), PhI (101 mg, 1.0 mmol), NEt_3 (0.56 mL, 4.0 mmol) and various amount of waer in DMF (4.3 mL), and the solution was stirred at 75 under various atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 24 hours, the reaction was completed and the resulting mixture was diluted with Et_2O (40 mL) and washed with brine (3×10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **2** and **3** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 1.

(b) : In a 25 mL side-armed round-bottomed flask, methyl acrylate (0.38 mL, 4.0 mmol) was added to a mixture of $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.05 mmol), PhI (101 mg, 1.0 mmol), NEt_3 (0.56 mL, 4.0 mmol) and MS4A in DMF (4.3 mL), and the solution was stirred at 75 under various atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 24 hours, the reaction was completed and the resulting mixture was diluted with Et_2O (40 mL) and washed with brine (3×10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **2** and **3** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 1.

Pd-catalyzed Arylation of Methyl 2-(Hydroxymethyl)propenoate with Iodobenzene and Triethylamine under various conditions.

(a) : In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (232 mg, 2.0 mmol) was added to a mixture of Pd catalyst (0.1 mmol), PhI (0.25 mL, 2.2 mmol), NEt_3 (0.56 mL, 4.0 mmol) and water (2.0 mmol) in DMF (10 mL), and the solution was stirred at 80 under oxygen atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 8 hours, the reaction was completed and the resulting mixture was diluted with Et_2O (100 mL) and washed with brine (3×60 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the insoluble

material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **5** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 2.

(b) : In a 50 mL side-armed round-bottomed flask, methyl 2-(hydroxymethyl)propenoate (232 mg, 2.0 mmol) was added to a mixture of Pd catalyst (0.1 mmol), PhI (0.25 mL, 2.2 mmol), NEt₃ (0.56 mL, 4.0 mmol) and MS4A in DMF (10 mL), and the solution was stirred at 80 °C under oxygen atmosphere. The progress of reaction was monitored by GLC analysis. After 8 hours, the reaction was completed and the resulting mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and washed with brine (3 × 60 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the insoluble material was filtered off. Evaporation of the filtrate gave the crude product **5** as oil. Chemical yields were illustrated in Table 2.

参考文献

- 1) a) J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts, Innovation in Organic Synthesis"; Jhon Wiley & Sons: New York, **1995**; pp 125-167.
b) R. F. Heck, "Palladium Reagents in Organic Synthesis"; Academic Press: New York, **1985**, pp 276-299.
c) B. M. Trost, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, **1982**, p. 799.
- 2) a) R. F. Heck in "Comprehensive Organic Synthesis", ed. By B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press: Oxford (1991) Vol. 4, p 833.
b) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 146.
c) L. E. Overman, *Pure and Appl. Chem.*, **1994**, 66, 1423.
d) R. F. Heck, *Adv. Catal.*, **1977**, 26, 323.
- 3) a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc, Jpn.*, **1971**, 44, 581.
b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc, Jpn.*, **1973**, 46, 1505.
- 4) a) R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.
b) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1133.
c) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1083.
d) B. A. Patel, C. H. Ziegler, N. A. Cortese, J. E. Plevyak, T. C. Zebovitz, M. Terpkko, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3903.
- 5) Recet Reviews:
a) R.C. Larock, *Pure. Appl. Chem.*, **1990**, 62, 653.
b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2379.
c) R. J. Grigg, *Heterocycl. Chem.*, **1994**, 31, 631.
d) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2.
e) T. Jeffery. in *Advanaces in Metal-Organic Chemistry*, L. S. Liebeskind. Ed. JAI Press: Greenwich CT, **1996**, vol 5, pp. 149-256.
- 6) a) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 16, 576.
b) O. Loiseluer, M. Hayashi, M. Keenan, N. Schmees, A. Pfaltz, *ibid.*, **1999**, 1, 576.
- 7) T. Hosokawa, S.-I. Murahashi, *Acc. Chem Res.*, **1990**, 23, 49.
- 8) S. Venkattrra, C-J, Li, *Org. Lett.*, 1999, 1, 1133.
- 9) See for Example: a) H.-U. Blaser, A. Spencer, *J. Organomet. Chem.*,

- 1982**, 233, 267
- b) L. S. Hegedus, M. A. McGuire, *Organometallics*, **1982**, 1, 1175.
- c) B. M. Trost, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2615.
- 10) See for Example: F. R. S. Clark, R. O. C. Norman, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1975**, 121.
- 11) S.-I. Murahashi, T. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101,7429.
- 12) a) J. Dehand, C. Muret, M. Pfeffer, *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 209, 255.
- b) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 231, C12.
- 13) Y.-Z. Huang, L. Q. Zhou, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3552.
- 14) N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaura, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 2124.
- 15) B. A. Patel, J. E. Dieckerson, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 5018.
- 16) T. Jeffery, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113.
- 17) a) J. B. Melpolder, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 265.
- b) S. A. Buntin, R. F. Heck, *Org. Synth.*, **1983**, 61, 82.
- 18) a) G. Stork, A. Brizzoolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207.
- b) W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 213.
- c) K. Taguchi, F. H. Westheimer, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1570.
- d) R. Comi, R. W. Franck, M. Reitano, S. M. Weinerb, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3107.
- e) H. Ahlbrecht, L. Liesching, *Synthesis*, **1976**, 746.
- f) R. Carlson, A. Stromqvist, *Acta. Chem. Scand.*, **1983**, B 37, 7.
- g) M. Fourtignon, B. de Jeso, J.-C. Pommier, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 289, 239.
- 19) a) S. F. Martin, R. Gompper, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2814.
- b) P. D. Seemth, H. Zimmer, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3063.
- c) N. L. J. M. Broekihof, F. L. Jonkers, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2621.
- 20) a) J.-L. Rippol, H. Lebrun, A. Thuillier, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2497.
- b) Y.-M. Malecot, J.-L. Rippol, A. Thuillier, *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 86.
- 21) K. Taki, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 1984**, 106, 5208.
- 22) S. H. Pine, R. J. Pettit, G. D. Geib, S. G. Cruz, C. H. Gallego, T. Tijerina, R. D. Pine, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1212.
- 23) K. Narasaka, T. Okauchi, K. Tanaka, M. Murakani, *Chem. Lett.*, **1992**, 2099.
- 24) S. Jiang, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1185.
- 25) a) J. Villieras, M. Rambaud, *Org. Synth.*, **1988**, 66, 220.
b) B. Giese, T. Linker, *Synthesis*, **1992**, 46.
- 26) R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 571.
- 27) T. Hosokawa, T. Nakahira, M. Takano, S.-I. Murahashi, *J. Mol. Cat.*, **1992**, 74, 489.
- 28) a) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6750. b) N. Kakiuchi, T. Nishimura, M. Inoue, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2001**, 74, 165. c) For palladium hydride complexes: see, V. V. Grushin, *Chem. Rev.*, **1996**, 62, 2011.
- 29) D. D. Wick, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11900.

謝辞

本研究を行うにあたって、研究活動をはじめ学生生活についていろいろな面で御指導、あるいは励ましのお言葉をいただきました細川隆弘教授に心より感謝いたします。また、大阪大学大学院基礎工学研究科の村橋俊一教授には、本研究の進行について御助言いただきました。深く感謝いたします。さらに、日ごろの実験活動においてたいへんお世話になりました同輩、後輩の方々に深く感謝いたします。

平成 14 年 3 月 20 日

上池 泰介