

Copper-Catalyzed Addition Reaction of Carbon Nucleophiles to Olefins

Kei NIIGAWA, Noriko OHNISHI, Takashi MIYAMOTO, Tetsuo OHTA,* and Yoshihiko ITO**

(Received October 1, 2007)

Addition reaction of carbon nucleophiles to olefins was studied using copper as a catalyst. For example, reaction of dibenzoylmethane (**2a**) with styrene (**1a**) in the presence of Cu(OTf)₂ catalyst at 70 °C for 24 h in benzene gave 1,3-diphenyl-2-(1-phenylethyl)propane-1,3-dione (**3aa**) in 95% yield. This reaction was able to be applied for various β-dicarbonyl compounds and olefins including diene. Furthermore, reaction mechanism was proposed.

Key words : carbon nucleophile, olefin, copper, keto-enol tautomerism

キーワード : 炭素求核剤, オレフィン, 銅, ケト-エノール互変異性

銅触媒を用いた炭素求核剤のオレフィンへの付加反応

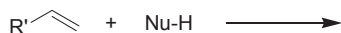
新川 慶・大西 紀子・宮本 崇史・太田 哲男・伊藤 嘉彦

1. はじめに

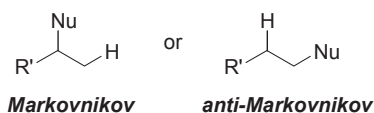
オレフィン類の官能基化の手法の一つに遷移金属触媒を用いた求核剤の触媒的付加反応がある¹⁾。オレフィン類と求核剤という比較的安価で入手容易な出発原料の組み合わせから、付加価値の高いアルコールやアミン、エステルなどの誘導体が得られるために、非常に有用な反応であるといえる。また、付加という反応形式からロスのないアトムエコノミーな反応の実現が期待できるため近年大変注目

を浴び、活発に研究が行われている。しかし、これまでの研究例は、窒素や酸素などのヘテロ原子を有する求核剤を用いた触媒的付加反応がほとんどであった (Scheme 1)。

一方、β-ジケトン類やマロン酸誘導体に代表される活性メチレン化合物は炭素求核剤として機能し得るにもかかわらず、オレフィン類への触媒的付加反応の試みはごく最近まで行われていなかった。従来の 1,3-ジカルボニル化合物のアルキル化反応では原料基質に対して当量以上の塩基試薬とハロアルカンを必要とするが、オレフィンへの付加反応が進行すれば、はるかに無駄のない合成反応が達成できる。また、塩基を必要としないという温和な条件で反応が進行すれば、塩基に不安定な官能基をもつ化合物の合成も達成できるという利点もある (Scheme 2)。



Nu = OH, OR, COOR, NR₂, etc.

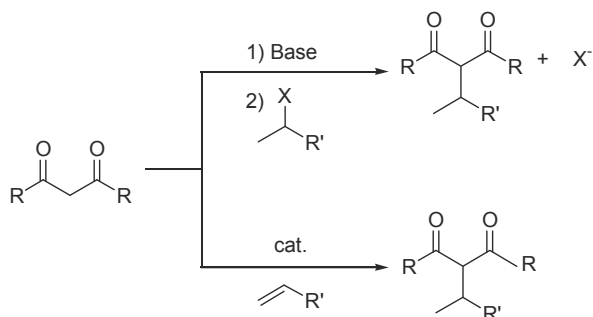


Scheme 1

* Department of Molecular Science and Technology, Doshisha University, Kyotanabe, Kyoto 610-0321
Telephone: +81-774-65-6548, Fax: +81-774-65-6789, E-mail: tota@mail.doshisha.ac.jp

** 元同志社大学客員教授 2006年12月23日逝去

ごく最近 1,3-ジケトン類を炭素求核剤とするオレフィン類への触媒的付加反応が報告されたが、それらの報告例では高価な AuCl_3 や、湿気に敏感で取り扱いにくい AgOTf を必要とし、実用性にかけるものであった²⁾。



Scheme 2

そこで本研究では、より実用的な反応プロセスの開発を目指し、安価でかつ取り扱いが容易な Cu 触媒に着目した。マイケル付加反応をはじめ、種々の反応において、ルイス酸触媒として銅塩は広く用いられており、炭素求核剤のオレフィン類への触媒的付加反応に適用できるか検討を行った。

2. 実験方法

2.1 分析機器

フーリエ変換核磁気共鳴装置：(FT-NMR) Varian 製 Mercury plus 300-4N. ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS)：島津製作所製 GC17A/QP-5000 system. 質量分析(FAB-MS)：日本電子製 JMS-700. 薄層クロマトグラフィー用シリカゲルプレート (TLC)：Merck 社製 シリカゲル 60 プレート F₂₅₄.

2.2 反応試剤の調製

溶媒は市販品を常法³⁾により脱水後蒸留し、蒸留後アルゴンガスを 10 分間バブルさせる方法で脱気を行い、アルゴン雰囲気下で保存したものをを用いた。市販の試薬はそのまま精製することなく使用した。

2.3 銅触媒を用いた炭素求核剤とオレフィンとの付加反応

80 mL シュレンク管をフレイムドライ、アルゴン

置換した後、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.0181 g, 0.05 mmol), 炭素求核剤 (1 mmol) を加え、溶媒 2 mL およびオレフィン (2 mmol) を加えて、70 °C で 24 時間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで希釈し、蒸留水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥させた。濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで単離精製した。生成物は ¹H-NMR, 及び GC-MS, FAB-MS により同定を行った。

2.4 1,3-Diphenyl-2-(1-phenylethyl)propane-1,3-dione (3aa)

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.58-7.04 (11H, m), 5.59 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.07 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.9$ Hz). FAB-MS (m/z) 328.

2.5 2-(1-Phenylethyl)-1,3-phenylbutane-1,3-dione (3ab)

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.62-7.03 (7H, m), 4.86 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.90-3.82 (1H, m), 1.90 (3H, s, $J = 6.9$ Hz), 1.30 (3H, d, $J = 6.6$ Hz). GC-MS (m/z) 266.

2.6 3-(1-Phenylethyl)pentane-2,4-dione (3ac)

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.15 (5H, m), 4.05 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.60 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.83 (3H, s), 1.21 (3H, d, $J = 7.2$ Hz). GC-MS (m/z) 204.

2.7 3-(1-Phenylethyl)heptane-3,5-dione (3ad)

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.14 (5H, m), 4.03 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.68-3.58 (1H, m), 2.66-2.50 (2H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 2.09-1.95 (1H, m), 1.20-1.18 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.09-1.04 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.72-0.67 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). GC-MS (m/z) 232.

2.8 2-Acetyl-2-(1-phenylethyl)cyclopentanone (3ae)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.26 (5H, m), 3.79 (1H, m), 2.77-2.67 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.20-2.01 (1H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.08-1.70 (5H, m), 1.19 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

GC-MS (m/z) 230.

2.9 α -Acetyl- β -methyl methyl benzenepropanoate (3af)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.16 (5H, m), 3.82-3.74 (1H, m), 3.57-3.51 (1H, m), 3.42, 3.75 (3H, s), 2.29, 1.91 (3H, s), 1.29, 1.24 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

GC-MS (m/z) 220.

2.10 2-(1-(4-Chlorophenyl)ethyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (3ba)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58-7.12 (10H, m), 5.57 (1H, d, $J = 10.2$), 4.07 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

FAB-MS (m/z) 363.

2.11 2-(1-(4-Methylphenyl)ethyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (3ca)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58-7.12 (10H, m), 5.57 (1H, d, $J = 10.2$), 4.07 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.32 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

FAB-MS (m/z) 342.

2.12 2-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (3ea)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.57-7.37 (6H, m), 5.03 (1H, d, $J = 10.8$), 2.74 (1H, m), 2.24 (1H, m), 1.96 (1H, s), 1.62 (1H, m), 1.51-1.48 (3H, m), 1.30 (1H, m), 1.22-1.19 (2H, m), 1.13-1.10 (1H, m).

FAB-MS (m/z) 318.

2.13 2-(Cyclohex-2-enyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (3fa)

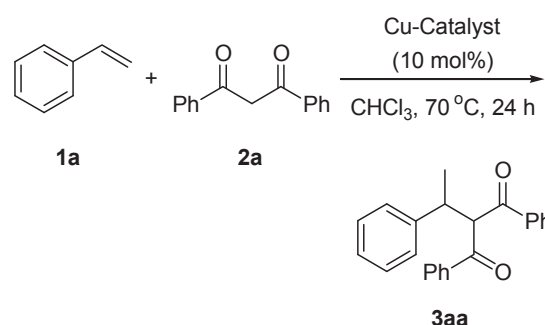
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.97 (4H, m),

7.55-7.50 (2H, m), 7.43-7.34 (4H, m), 5.75-5.68 (1H, m), 5.52-5.48 (1H, m), 5.30 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.52-3.44 (1H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.81-1.66 (2H, m), 1.63-1.25 (2H, m).

GC-MS (m/z) 304.

3. 結果と考察

3.1 ジベンゾイルメタンのスチレンへの付加反応における銅塩の触媒作用



Scheme 3

まず、スチレン (**1a**) とジベンゾイルメタン (**2a**) との反応をモデル反応とし、銅塩の触媒作用の検討を行った (Scheme 3). その結果を Table 1 に示した.

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を触媒としたとき、86%収率で目的とする付加体 **3aa** を得たが、副生成物としてスチレンの二量体が単離された (Entry 1). $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ を触媒として用いたところ、目的物はほとんど得られなかった (Entries 2 and 3). また $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ と同様に強酸の共役塩基をアニオンとする銅塩であり、2-アリルフェノールの分子内環化反応⁴⁾において反応

Table 1. Effect of copper-catalyst^{a)}

Entry	Cu catalyst	Yield (%) ^{b)}
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	86
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Trace
3	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	Trace
4	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	72
5	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	N.r.
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	N.r.

^{a)} Styrene (2.0 mmol), Dibenzoylmethane (1.0 mmol), Cu-catalyst (0.10 mmol), CHCl_3 (2 mL), at 70 °C, for 24 h, under Ar.

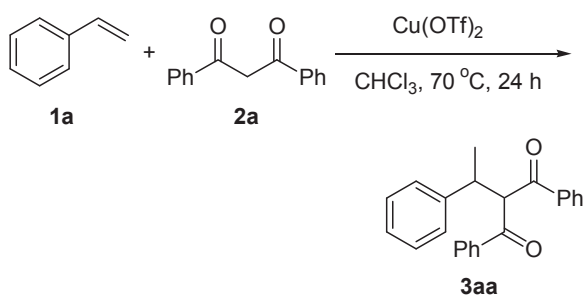
^{b)} Isolated yield.

活性を示した $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を触媒として用いた場合も高収率で **3aa** を得た (Entry 4). しかし、強酸の共役塩基をアニオンにもつが分子内環化反応に活性を示さなかった $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を触媒として用いた場合、反応は全く進行せず、スチレンの二量化も起こらなかった (Entry 5). $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ でも反応は進行しなかった (Entry 6).

3.2 銅塩の触媒量の検討

最も活性の高い $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いて触媒量の検討を行った (Scheme 4). その結果を Table 2 に示した.

触媒量としては、炭素求核剤に対して 5.0 mol% および 2.5 mol% に減らした条件でも、十分に触媒活性を示すことが分かった (Entries 2 and 3).



Scheme 4

Table 2. Effect of amount of catalyst^{a)}

Entry	Amount of catalyst (mol%)	Yield (%) ^{b)}
1	2.5	87
2	5.0	90
3	10	86

^{a)} Styrene (2.0 mmol), Dibenzoylmethane (1.0 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CHCl_3 (2 mL), at 70 °C, for 24 h, under Ar. ^{b)} Isolated yield.

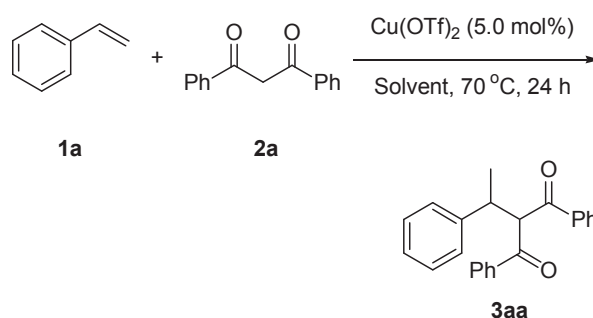
3.3 溶媒効果

先ほどの検討において最も良い収率を与えた条件、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 5.0 mol% で溶媒効果の検討を行った (Scheme 5). その結果を Table 3 に示した.

ベンゼン、トルエンなどの無極性溶媒でもクロロホルム溶媒中と同等の収率で目的とする付加体 **3aa** を得た (Entry 1 vs. 3). 配位性溶媒であるテトラヒドロフラン、アセトニトリルを溶媒とした場合、

収率は低くなった (Entries 4 and 5). これは、これらの溶媒が銅に配位して配位錯体となり、安定化され触媒活性が低下するからであると考えられる. エタノールを用いた場合、反応は全く進行しなかった (Entry 6). エタノールとジベンゾイルメタンとの水素結合形成により **2a** のケト体が安定化されるため、反応が進行しなかったと考えられる.

以上のことから、非プロトン性で、銅に対して配位力の弱い溶媒を用いることで、反応は効率よく進行すると考えられる.



Scheme 5

Table 3. Solvent effect^{a)}

Entry	Solvent	Yield (%) ^{b)}
1	CHCl_3	90
2	Benzene	95
3	Toluene	90
4	THF	12
5	CH_3CN	16
6	EtOH	N.r.

^{a)} Styrene (2.0 mmol), Dibenzoylmethane (1.0 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.05 mmol), Solvent (2 mL), at 70 °C, for 24 h, under Ar. ^{b)} Isolated yield.

3.4 酸の効果

ごく最近、トリフルオロメタンスルホン酸がヒドロアミノ化反応およびヒドロアルコキシ化反応の触媒として作用することが報告された⁵⁾. 同時にこれまでに報告された金属トリフラートを触媒とする反応においても真の触媒種は従来考えられてきた金属錯体ではなく、系中で発生しうる TfOH ではないかという指摘がなされていた.

そこで、触媒量の TfOH を用いて反応を行った (Table 4). その結果、目的物の収率は低いものであった. これは TfOH によりスチレンの二量化が進行し、収率の低下につながったものと考えられる.

Table 4 Effect of acid^{a)}

Entry	Acid (mol%)	Yield (%) ^{b)}
1	TfOH (5)	23
2	TfOH (10)	14

^{a)} Styrene (2.0 mmol), Dibenzoylmethane (1.0 mmol), TfOH, Benzene (2 mL), at 70 °C, for 24 h, under Ar. ^{b)} Isolated yield.

3.5 炭素求核剤の検討

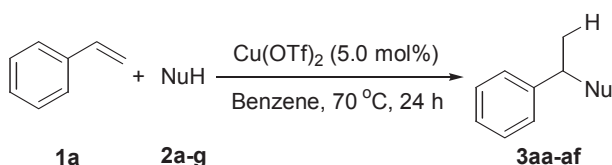


Table 5. Investigation of various Carbon Nucleophiles^{a)}

Entry	NuH	Yield (%) ^{b)}
1		95
2		97
3 ^{c)}		78
4 ^{c)}		52
5 ^{c)}		57
6 ^{d)}		23

^{a)} Styrene (1.0 mmol), Nucleophile (2.0 mmol), Cu (OTf)₂ (0.05 mmol), Benzene (2 mL), at 70 °C, for 24 h, under Ar. ^{b)} Isolated yield

^{c)} Nitromethane was used instead of benzene. ^{d)} Toluene was used instead of benzene at 90 °C

炭素求核剤の検討として、ジベンゾイルメタン以外の求核剤を用いて反応を試みた (Scheme 6). その結果を Table 5 に示した.

ベンゾイルアセトン (2b) では収率 97% で目的物を得ることができた (Entry 2). 2,4-ペンタンジオン (2c), 3,5-ヘプタンジオン (2d), 2-アセチルシクロペンタノン (2e) を用いたところ、ベンゼン溶媒では収率は低かったが、ニトロメタンを用いることで収率の向上が見られた (Entries 3, 4 and 5). 基質 2d は 2c と比べて立体障害が大きいいため、収率が低下したと考えられる. ジケトン類と比べて酸性度の小さいアセト酢酸メチル (2f) を用いたところ、23% と収率の低下が見られた (Entry 6).

3.6 オレフィン基質の検討

続いてオレフィン基質の検討を行った (Scheme 7). その結果を Table 6 に示した.

4-クロロスチレン (1b), 4-メチルスチレン (1c) ではそれぞれ収率 90%, 84% で目的の付加生成物が得られた (Entries 2 and 3). 4-メトキシスチレン (1d) では目的物はほとんど得られなかった (Entry 4). 基質 1d は他のスチレン誘導体と比較して二量化の進行速度が速いため、炭素求核剤の付加反応が抑制されたのではないかと考えられる. 立体的な歪みを持つため活性の高い 2-ノルボルネン (1e) を用いたところ収率 90% と高収率で目的物が得られた (Entry 5). 1,3-シクロヘキサジエン (1f) では 36% の収率で目的物が得られた (Entry 6).

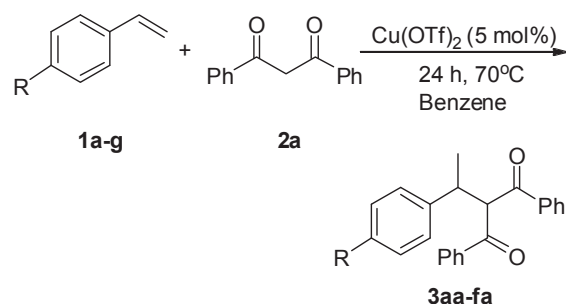
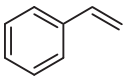
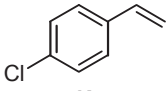
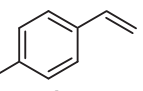
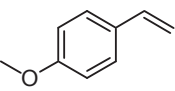




Table 6. Investigation of various Olefins^{a)}

Entry	Olefin	Yield (%) ^{b)}
1		95
2		90
3		84
4		Trace
5		90
6 ^{c)}		36

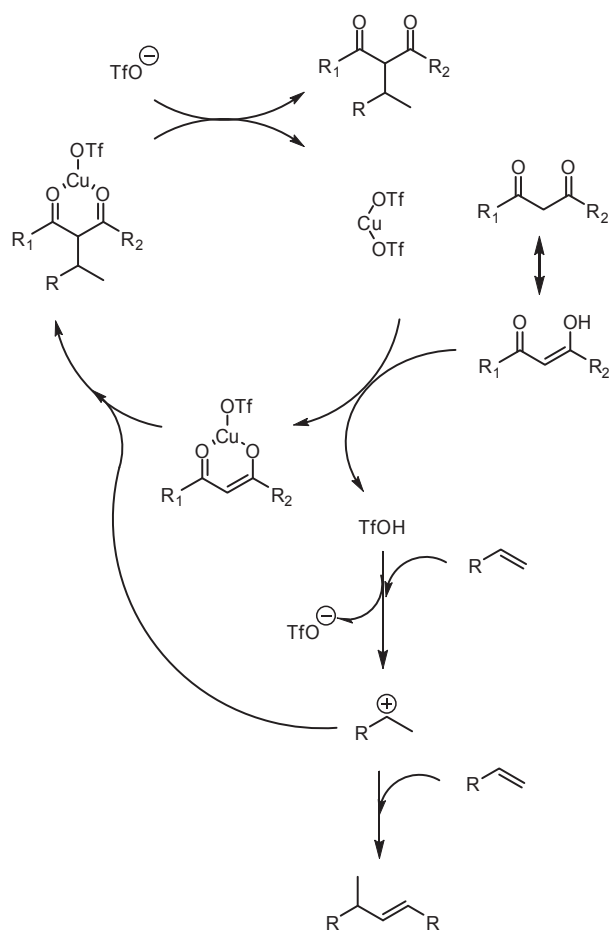
^{a)} Olefin (1.0 mmol), Nucleophile (2.0 mmol), Cu (OTf)₂ (0.05 mmol), Benzene (2 mL), at 70 °C, for 24 h, under Ar.. ^{b)} Isolated yield ^{c)} Reaction run at 50 °C

3.7 銅触媒を用いた炭素求核剤のオレフィンへの付加反応の反応機構

類似の反応では、オレフィン類が金属によって活性化されて炭素求核剤との反応が進行する場合と、金属が炭素求核剤を活性化することでオレフィン類との反応が進行する場合とが報告されている²⁾。しかし本反応において我々は、TfOHのようなブレンステッド酸のみでも反応が低収率ながら進行するというような、従来の反応機構では説明できない結果を得たことから、本反応では銅と酸の両方が触媒として働いていると考えた (Scheme 8)。

まず、ケト-エノール互変異性によりエノール化した炭素求核剤に銅が配位し、炭素求核剤を活性化する。この時に TfOH が発生する。これがオレフィンと反応してカチオン中間体を生成し、銅により活性化された炭素求核剤と反応することで目的の付加反応が進行し、銅が再生されると考えられる。TfOH を触媒に用いた時でも、カチオン中間体とエノールとが反応することで目的物が生成するが、カチオン中間体がスチレンと反応することでスチレ

ンの二量化が進行する。おそらく、銅-エノラート中間体とスチレンとエノールの反応性の違いにより反応の選択性が左右されるのであろう。

**Scheme 8**

4. 結言

遷移金属触媒を用いたオレフィン類と求核剤の触媒的付加反応は、比較的安価で入手容易な出発原料の組み合わせから付加価値の高い誘導体が得られるため、非常に有用な反応であるといえる⁶⁾。その様な反応のひとつとして、ごく最近報告された1,3-ジケトン類を炭素求核剤とするオレフィン類への触媒的付加反応では触媒として高価な AuCl₃ や取り扱いにくい AgOTf を用いるなど実用性にかけてのものであった。

本研究では安価で取り扱いやすい銅触媒を用いてより実用的な反応プロセスの開発を目指し、β-ジケトン類などの炭素求核剤のオレフィン類への

付加反応の検討を行った。

オレフィン類としてスチレン、炭素求核剤としてジベンゾイルメタンを用いて、各種反応条件を検討したところ、銅触媒としてCu(OTf)₂、触媒量5 mol%、ベンゼン溶媒中で非常に高い触媒活性を示すことがわかった。以上の結果を踏まえて、炭素求核剤にベンゾイルアセトン、2,4-ペンタンジオン、3,5-ヘプタンジオン、2-アセチルシクロペンタノンと、オレフィンとしてスチレンとの反応を行った結果、高収率で目的の付加体が得られた。アセト酢酸メチルを用いた場合でも収率23%で付加体が得られた。また、スチレン類以外にも2-ノルボルネンや1,3-シクロヘキサジエンなどもオレフィン基質として活性を示すことがわかった。

以上述べたように、銅触媒を用いることによって炭素求核剤のオレフィン類への付加反応において、これまで報告されていた基質に加え、さらに共役ジエン類、ケトエステル類など、基質適用範囲の拡大を達成し、炭素-炭素結合形成反応がより一般的に進行することを明らかにした。

最後に、共同研究者の伊藤嘉彦客員教授が昨年12月23日に心不全で逝去された。先生のご冥福を祈ります。

参考文献

- 1) M. Meller, J. Seayad, A. Tillack and H. Jiao, "Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov functionalization of alkenes and alkynes. Recent developments and trends," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3368–3398 (2004).
- 2) (a) X. Q. Yao and C.-J. Li, "Highly Efficient Addition of Activated Methylene Compounds to Alkenes Catalyzed by Gold and Silver," *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6884–6885 (2004).
(b) X. Q. Yao and C.-J. Li, "Highly Efficient, Reversible Addition of Activated Methylene Compounds to Styrene Derivatives Catalyzed by Silver Catalysts," *J. Org. Chem.*, **70**, 5752–5755 (2005).
- 3) 池上 四郎, 実験のための溶媒ハンドブック, 丸善 (1990).
- 4) Y. Ito, R. Kato, K. Hamashima, Y. Kataoka, Y. Oe, T. Ohta and I. Furukawa, "Intramolecular Cyclization of Phenol Derivatives with C=C Double Bond in a Side Chain," *J. Organomet. Chem.*, **692**, 691–697 (2007).
- 5) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya and J. F. Hartwig, "Hydroamination and Hydroalkoxylation Catalyzed by Triflic Acid. Parallels to Reactions Initiated with Metal Triflates," *Org. Lett.*, **8**, 4179–4182 (2006).
- 6) (a) Y. Oe, T. Ohta and Y. Ito, "Ruthenium catalyzed addition reaction of carboxylic acid across olefins," *Chem. Commun.*, 1620–1621 (2004). (b) Y. Oe, T. Ohta and Y. Ito, "Ruthenium-Catalyzed Addition Reaction of Alcohols across Olefins," *Synlett*, 179–181 (2005). (c) T. Ohta, Y. Kataoka, A. Miyoshi, Y. Oe, I. Furukawa and Y. Ito, "Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Hetero-functionalized Allylbenzenes," *J Organomet. Chem.*, **692**, 671–677 (2007).