



| | |
|------------------|---|
| Title | 水やアミンを反応剤に用いる位置および立体選択的反応 |
| Author(s) | 徳永, 信 |
| Citation | 有機合成化学協会誌, 63(1), 18-25 |
| Issue Date | 2005-01 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/14880 |
| Rights | ©有機合成化学協会 |
| Rights(URL) | https://www.ssocj.jp/ |
| Type | article (author version) |
| File Information | yuuki63-1.pdf |



[Instructions for use](#)

総合論文

水やアミンを反応剤に用いる位置および立体選択的反応

徳永 信*

2003年度有機合成化学奨励賞受賞

*北海道大学触媒化学研究センター（001-0021 札幌市北区北 21 条西 10 丁目）、科学技術振興機構継続研究課題

*Catalysis Research Center, Hokkaido University
(Kita-ku, Sapporo 001-0021, Japan), SORST, JST
(Japan Science and Technology Corporation)

はじめに

水和反応および加水分解反応は、有機化合物に水を付加させるという最もシンプルな反応であり、実験室的にも工業的にも重要な物質変換法である。その歴史は 19 世紀にまでさかのぼり、酸塩基触媒、金属触媒、生体触媒などを用いた手法が、様々な角度から研究されてきた。従って一見、研究されつくされているようにも思える反

応であるが、実はまだ多くの課題と発展の可能性が残されている。しかも「水」という安価で安全な物質を反応剤として用いるので、その課題が解決されたときには、環境調和性や実用性の面で優れた反応が実現できることになる。

本論文では、筆者が最近数年間で行った水和反応や加水分解反応、また関連反応として取り組んだヒドロアミノ化反応について紹介する¹。なお、内容については以前本誌に掲載された論文^{1a,b)}と重複が少ない様にした。

1. 末端エポキシドの不斉加水分解反応

筆者が反応剤として「水」を用いる研究をすることになったのは、実験中の偶然の発見を契機としている。博士研究員をしていたHarvard大学Jacobsen研究室では当時、不斉エポキシ開環反応の研究を精力的に行っており、筆者らはカルボン酸による開環反応を担当していた。二置換のメソ体エポキシドの不斉開環反応に続き²⁾、末端エポキシドの開環による速度論的光学分割を行っていた

際、未反応原料から計算する k_{fast}/k_{slow} 値（基質鏡像体間の反応速度比）とカルボン酸で開環した生成物から計算する k_{fast}/k_{slow} 値に、なぜかいつも開きがあるという結果がでてしまっていた。Kaganの式³⁾を用いた k_{fast}/k_{slow} 値の計算⁴⁾ではときどき起こることであるが、学生時代に動的速度論分割の定量計算法の開発⁵⁾をやったこともあり、計算が合わない原因を色々探っていた。主な原因としては、(1) 変換率の測定に誤差がある場合⁶⁾、(2) 異なる選択性で進行する副反応が含まれている場合、(3) 反応次数が1次でない場合⁷⁾、などが考えられた。結局、答えは(2)であり、少量混入していた水による副反応が原因と判明した。ここで、水による副反応が $k_{fast}/k_{slow} > 100$ という高い選択性で進行していたのは幸運である。これが、カルボン酸による開環反応 ($k_{fast}/k_{slow} \doteq 6$) と平均され、未反応原料の数字 ($k_{fast}/k_{slow} \doteq 14$) とし て現れていたわけである。加水分解生成物であるジオールは目的生成物ではなかったので最初は見落としていたのだが、カラム操作後の片付けをサボっていたら勝手に結晶化してきてみつけることができた。図らずもセレン

ディピティを体験してしまったことになる。

さて、このようにして見つかった反応を不斉加水分解として最適化すると極めて高い選択性と基質一般性を示した（**スキーム 1**）^{10a)}。無溶媒条件でも反応が行えるのと、触媒の再使用が可能な点が特徴で、実験室的合成でよく用いられるだけでなく工業化^{10b)}にも発展している。Jacobsenらによって応用研究^{10c,d)}や反応機構研究^{10e)}が進められているので、詳細は彼らの論文を参照して頂きたい。

2. 末端アルキンの反 Markovnikov 水和反応

研究の場を理化学研究所若槻研究室に移し、今度はアルキンの水和反応に取り組むことにした。アルキンの水和では水銀触媒が古くから用いられており工業化の例もあったが、公害問題などから水銀に代わる金属触媒の開発が進められてきた。しかしいずれの金属を用いた場合でも、位置選択性は Markovnikov 則に従い、末端アルキンの水和ではメチルケトンのみが生成するとされてきた

(スキーム 2)。アルキンからアルデヒドへの変換は水和では不可能であり、量論反応のヒドロホウ素化－酸化法を用いる必要があるとされてきた。

ところでルテニウムなどの金属上で末端アルキンが異性化して生じるビニリデン錯体は Fischer 型カルベン錯体の一種と考えられ、1 位 (金属と直接結合している炭素) が各種の求核剤の攻撃を受ける^{11a)}。このとき水が求核剤となれば、アルデヒドが生成する触媒サイクルが成立しそうであり、実際に色々試されていたが、アルデヒドが生成した例はなかった。Ru^{II}-ビニリデン錯体に対して水を付加させた場合、確かに 1 位に水の付加が起きて Ru^{II}-アシル錯体が生成するのだが、ここから脱カルボニル化が起こり、アルデヒドは生成しない (スキーム 3)¹¹⁾。また、アルキンと水を用いた触媒反応の条件でも、脱カルボニル化を経た生成物が得られた例しかなかった¹²⁾。

ところが手始めに、ごく一般的な錯体である [RuCpCl(PPh₃)₂] を用いて 1-オクチンの水和を行ってみたところ収率 12% でアルデヒドが生成した。低収率ながらアルデヒド/ケトン比は 10:1 とアルデヒドの方が多

かった。そこで各種のルテニウム前駆体とホスフィンの組み合わせを試し収率の向上を図った結果、前駆体としては $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)\text{PR}_3]$ 、ホスフィンとしては電子吸引性の置換基をもつ $\text{PPh}_2(\text{C}_6\text{F}_5)$ を用いると 60–75% の収率でアルデヒドが得られることが分かった。アルデヒド/ケトン比は 1-ヘキシンのとき 24:1 であった。まずはこの結果を初めての反 Markovnikov 水和反応として発表した¹³⁾、触媒回転数が 10 回に達しておらず、また収率、選択性もそれほど高くはなかった (**スキーム 4**)。触媒回転数が低い原因は、やはり脱カルボニル化であり、これを経由したと思われる副生成物が得られていた。脱カルボニル化を防ぐのに各種の添加剤を検討したところ、水素やエチレンガスなど配位性の小分子が効果があることがわかったが^{1a)}、これも十分とは言えなかった。そこでルテニウム触媒の配位子の再検討を行ったところ、均一系触媒反応としては比較的優秀な性能を示す触媒系を見つけたことができた。元々、脱カルボニル化は起きやすかったが、比較的高い選択性を与えていた $[\text{RuCpCl}(\text{PPh}_3)_2]$ のホスフィン配位子を変えてみた

ころ、 PPh_3 より塩基性の高いホスフィンやキレート性のホスフィンを用いることで選択性、収率、触媒回転数ともに大幅に向上できることがわかった¹⁴⁾。特に dppm を用いた場合が最も良好な結果を与え、例えば 1-ヘキシンの水和では定量的収率でアルデヒドを与えた (**スキーム 5**)。選択性はほぼ完璧でガスクロマトグラフ分析ではケトン検出されない。触媒回転数も 100 回に達した。またこの触媒系を用いた場合、基質一般性も向上し最初の触媒系では難しかったフェニルアセチレンや *t*-ブチルアセチレンもアルデヒドへと水和された (**表 1**)。

さらにこの触媒系をプロパルギルアルコール類へ適用すると、 α, β -不飽和アルデヒドが生成することがわかった (**スキーム 6**)¹⁵⁾。この変換では水は必須であり H_2^{18}O を用いると ^{18}O はアルデヒドの酸素原子として入る。

3. ルテニウム触媒による水和反応の反応機構

二価のルテニウム錯体に末端アルキンを作用させると二価のルテニウムビニリデン錯体を得られる。熱力学的

に安定で単離可能な錯体であり、これに対する量論反応としての水和が過去試みられてきたがうまくいかなかったのは前述のとおりである。筆者らの触媒系でもこれを試みたが、アルデヒドは得られなかった。

[RuCpCl(PPh₃)₂]では文献通り脱カルボニル化が起こり、[RuCpCl(dppm)]では原料回収に終わった(スキーム 7)。

このことから二価のビニリデン錯体はアルデヒドを与える中間体ではないと考えられる。さらに重水素標識実験も二価のビニリデン錯体を經由する機構を否定する結果を与えた^{1a,16)}。通常、ルテニウム二価のビニリデン錯体が生成するときにはアルキンの末端水素の移動を伴うが、この水和反応ではアルキンの末端水素がアルデヒドの末端水素として残ることが分かったのである(スキーム 8)。この結果を説明するのに、ルテニウム四価のヒドリドビニリデン錯体を經由する機構を提唱した。水が付加して生成するアシル錯体は四価であり、またヒドリドが待ち構えているため還元的脱離でアルデヒドが生成するステップが脱カルボニル化より速くなったものと考えている。以前本誌に掲載された論文^{1a)}では、四価のヒド

リドビニリデン錯体生成の機構をアルキンの酸化的付加によるアセチリド錯体経路としていたが、DFT計算による検討ではアセチリド生成は二価のビニリデン錯体生成の経路より不利であることが示唆された¹⁶⁾。そこで代わりに、まずプロトン化が起こり後からOH⁻が付加する機構を検討した(図1)。四価のヒドリド錯体が生成する過程で、元々アルキンの末端水素だった原子がヒドリドとして移動する。二価のビニリデン錯体生成のときには、プロトンとして移動するのと対照的である。アルデヒドが生成するか、ケトンが生成するかの位置選択性発現のメカニズムをこの反応機構で考えると、最初にプロトン化が起きて生成する錯体の立体的混み具合で説明できることになる。ケトンを与える中間体は、よりルテニウム周辺が混んだ形になる。実際、スキーム4の触媒系では、ホスフィンの当量が少ないとケトンの生成量が増えることが確認されている(同条件でホスフィン1当量するとき、アルデヒド18%、ケトン22%)。

4. ルテニウム触媒水和反応の展開—末端アルキンのヒ

ドロアミノ化反応の開発

筆者らは、ルテニウム触媒による水和反応の展開として、末端アルキンのヒドロアミノ化反応に取り組んでみた。水の代わりにアミンを付加させるヒドロアミノ化反応は、高原子効率の理想的反応とされている一方、比較的触媒化が難しい反応とされてきた。オレフィンに対する水和反応、ヒドロアミノ化反応のエネルギー収支を計算した結果はともに発熱反応となっているが¹⁷⁾、ヒドロアミノ化の場合活性化エネルギーの山が高く、酸触媒によるアミノアルキンの分子内環化を行うのに 150–210 °Cが必要になる¹⁸⁾。水銀やタリウムの他にランタニド触媒が開発されてきたが、毒性、安定性、酸素性官能基を含む基質の制限などの問題があり、これらを解決できる後周期遷移金属触媒の開発が待たれていた。特に分子間反応としてのヒドロアミノ化は困難とされていたが、ここ数年精力的に研究され、パラジウム、ルテニウム、金などで優れた触媒系が開発されている¹⁹⁾。

ルテニウム触媒系による最初の分子間ヒドロアミノ化

は近藤、渡部らによって報告されている。 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ と PCy_3 の組み合わせでカルボン酸アミドのNHの末端アルキンへの付加が達成され²⁰⁾、また $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ は *N*-メチルアニリンの末端アルキンへの付加でも有効であることが示されている²¹⁾。筆者らは、これらの知見に基づき、分子間ヒドロアミノ化の検討を行った結果、アニリン類の末端アルキンへの付加において、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ に微量の強酸を添加した系が極めて効果的であることを見出した (**スキーム 9**)²²⁾。前報^{1a)}と重複するため詳細は省くが、アミン側はアニリンで基質一般性があり、アルキン側は末端アルキンで一般性がある。また触媒が市販されており、大スケールでの反応も容易である。一般的にイミンはカルボニル化合物とアミンからの脱水法で合成されるが、アルデヒドに比べケトンでは反応が遅く、また副反応を併発しやすいため脱水法ではケチミンの合成が困難な場合がある。実際、脱水法で合成できなかった物質が本法により達成できた例もある²³⁾。またヒドロアミノ化を鍵段階とした複素環合成反応でも、本法が最も反応性が高い触媒系として利用されている²⁴⁾。

続いて筆者らは本法を利用した複素環化合物の合成に取り組んだ。分子内環化反応のヒドロアミノ化は複素環合成によく用いられるので、本法が分子間反応として進行する特徴を生かせる反応を考えた。o-アシルアニリンとケトンからキノリン環を合成する手法はFriedländer法として知られるが、アセトフェノンの変わりにフェニルアセチレンを用い本触媒系を適用すると30-40%ほど高い収率でキノリンが得られた^{1a,22)}。これはアミノ化によるケチミンの生成が、脱水法によるケチミン生成より速やかできれいに進行することに起因する。

さらにインドール合成も試みた²⁵⁾。インドール合成法は19世紀後半にFischer法が開発されて以来、実に様々な手法が開発されている。しかし、原子効率が高く分子間反応に近い形で行えるFischer法が、依然、実用法として優位を保っている。後発のほとんどの方法が分子内環化に基づいているため、例えばアニリンを基本骨格として利用する場合、オルト位になんらかの置換基を導入しておく必要がある。さらに多くの場合導入した置換基の一部はインドール骨格に残らず、副生成物として捨てら

れるので原子効率の観点からは理想的ではない。分子間反応として行える方法は辻、渡部らによるジオールとの酸化的縮合などに限られている²⁶⁾。

筆者らはプロパルギルアルコールをアルキン基質として用いた場合、アミノ化に続いて異性化が起こり脱水的にインドール環が生成することを見出した (**スキーム 10**)。アニリンに置換基を導入しておく必要がなく、また入手容易なプロパルギルアルコールを用いることができる点、さらに副生成物が水 1 当量である点など、優れた合成法であると考えている。実は中間体として同じアミノケトンを経由する反応として **Bischler** 法が知られている。**Fischer** 法とほとんど同時期に開発された反応であるが、原料のハロケトン合成の際に位置選択性の制御が難しいなどの問題があるためか、利用例は少ない。

プロパルギルアルコールとして 3-ブチン-2-オールを用いた場合、2,3-ジメチルインドール類が生成する (**表 2**)。添加剤として加えている NH_4PF_6 あるいはアニリン塩酸塩は、アミノ化反応を加速する効果と、**Friedel-Crafts** 的に閉環する反応の触媒という二つの役

割を担っている。アミノ化触媒の加速効果は NH_4PF_6 の方が大きい。インドールに位置異性体が生じる場合（表 3）、対応するアニリン塩酸塩を使った方が位置選択性が高かった。Bischler法では2位にアリール基が存在するインドール以外は位置選択的合成が難しいとされていたが、今回の反応ではまずまずの選択性で2位アルキル置換3-メチルインドールが得られた。3位にメチル基がくるのは一見奇異であるが、これはアミノ化で生じたアミノケトンにアニリンが付加して二重結合が異性化することによる（スキーム 11）。律速段階はインドールへと閉環する段階と考えられており、ここで位置選択性も決定するが、例えばどのようにしてメチル基とエチル基が区別され2-エチル-3-メチルインドールが選択的に得られているのかは不明である。今回の我々の研究では、閉環段階用の触媒の検討を詳しく行わなかったが、ルイス酸触媒なども含めさらに色々検討すれば、もっと温和な条件による反応や選択性の向上などが狙えるかもしれない。内部アルキンとでも反応するヒドロアミノ化触媒の開発とともに課題として残されている。

5. アルケニルエステルおよびエーテル類の加水分解反応

酵素や微生物など生体触媒を用いる不斉反応は、工業的実用性では均一系不斉触媒反応より優位に立っている。既に100以上の工業プロセスが稼動しているようであるが、加水分解とエステル化は特に重要でその半数以上を占める²⁷。しかし、生体触媒にも問題が色々あり、潜在の実用性は均一系触媒の方が勝るというプロセス化学者の意見がある²⁸。希薄な水溶液の中から生成物を単離する必要が生じるため、コストの面だけでなく、環境への負荷という点でも錯体触媒より不利とされている²⁸。先に紹介したコバルト触媒によるエポキシドの加水分解反応は、基質濃度が非常に高く、また緩衝液の添加も必要ないので、製造法を微生物法から変更した企業もある。

一方、カルボン酸エステルの不斉加水分解が人工触媒で達成された例は実質的にない。生物有機化学的観点から、生体と類似の希薄条件で基質の取り込みや加速効果

を調べた研究は多い²⁹が、有機合成の見地から行われた研究はほとんどない。そこで筆者らは、この種の研究でよく使われる緩衝液とニトロフェニルエステルを用いない触媒反応の開発に着手した。メチルエステルやエチルエステルが錯体触媒で加水分解できれば理想的であるが、感觸としてはやはり難易度が高い。その一方で、ビニルエステルやビニルエーテルなどのアルケンルエーテル類やエステル類ならば、各種の金属錯体で速やかに加水分解できることを見出した（スキーム 12）³⁰。ビニルエステルやエーテル類の加水分解は、酸触媒や、水銀、タリウム触媒による反応が知られている他、Wacker酸化の条件（20 mol% Pd^{II}-Cu^I/O₂）で加水分解できるという文献もある³¹。今回、各種の金属錯体の活性を系統的に調べてみた結果、試した範囲内でも Pd^{II}, Pt^{II}, Hg^{II}, Cu^{II}, Ru^{II}, Co^{III}, Sc^{III}など様々な金属で加水分解が行えることが分かった（表 4）。特に Pd^{II}錯体はその活性が高く、安息香酸ビニルの加水分解を基質濃度 50%、基質触媒比 5000 の条件下、定量的収率で行うことができる。Pd^{II}錯体で基質一般性を調べてみるとエノールエステルやエノール

エーテル類などに対しても活性がある（スキーム 13）。
Pd^{II}錯体による安息香酸ビニルの加水分解を¹⁸Oラベルした水を用いて行くと、アセトアルデヒドの方に選択的に¹⁸Oが入る。この結果、この反応では水の付加は主にビニル基の α 位の炭素上に起こることが示唆された。

次にこの反応の不斉反応化に着手した。活性のあった金属と不斉配位子と基質の組み合わせは数多く存在するが、現在のところCo^{III}サレン系の触媒で、中程度の選択性($k_{fast}/k_{slow} = 10$)が出せる組み合わせが見つまっている（スキーム 14）³⁰。触媒活性、選択性、基質一般性ともに、まだまだ改良の余地が残されているが、エポキシド以外の基質での初めての不斉加水分解の達成例と言える。ここで不斉合成できたアルコールは香料になるが、既存の合成法³²はキラルカルボン酸とのエステル化とシリカゲルカラムでの分離操作を必要とするものである。

おわりに

以上、筆者らが行った水和反応、ヒドロアミノ化反応、

加水分解反応の概要を述べた。末端アルキンでは水和反応における位置選択性の制御が可能になったが、温度条件や触媒回転数の改良、触媒の再利用など次の課題もある。さらに、ジエンや末端アルケンの水和など、より重要で難易度の高い課題も待ち受けている。錯体化学的な研究としてアルキン水和の位置選択性に関するもの³³や、水の活性化に関するもの³⁴が進められており、これらの課題解決の糸口になることが期待される。一方、不斉加水分解は、まだ小さな一歩を踏み出したにすぎない領域である。逆反応のエステル化のほうが進んだ状況にあるが、酵素に勝てる触媒系の開発は不可能ではないと思う。また、バルクケミカル生産プロセスで使用されている酸触媒によるエステル加水分解にも平衡反応であることに起因する問題があり、錯体触媒による非可逆型反応の開発が期待される。

最後に、Harvard 大学 Jacobsen 教授および垣内史敏博士（現大阪大学助教授）、理化学研究所若槻康雄主任研究員（現日大文理学部教授）、鈴木俊彰研究員、北海道大学触媒化学研究センター辻康之教授、大洞康嗣助手、青

山洋史博士を始めとする共同研究者の方々に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

また、現在筆者は、辻教授、大洞助手らと共に、ここで紹介した研究の他にも、従来より大きいサイズの配位子を用いた均一系触媒反応の研究を進めており³⁵、今回紹介した反応や関連反応への応用も試みている。

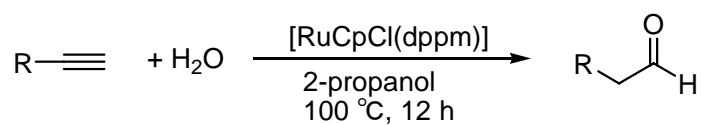
文献

- 1) (a) 徳永 信、若槻康雄、*有合化*, **58**, 587 (2000); (b) 徳永 信、*有合化*, **59**, 486 (2001); (c) M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, M. Eckert, M. Ota, M. Haga, T. Honda, Y. Wakatsuki, *RIKEN Review*, **42**, 53 (2001); (d) Y. Wakatsuki, Z. Hou, M. Tokunaga, *The Chemical Record*, **3**, 144 (2003)
- 2) E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 773 (1997)
- 3) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988)
- 4) 式(1): $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} = \ln(1 - \text{convn})(1 - ee_S)/\ln(1 - \text{convn})(1 + ee_S)$, 式(2): $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} = \ln[1 - \text{convn}(1 + ee_P)]/\ln[1 - \text{convn}(1 - ee_P)]$
- 5) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 144 (1993); M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron*, **49**, 1853 (1993); R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 36 (1995)
- 6) 生成物から計算する式 (2) は、反応の変換率の測定に少々誤差があっても大した影響を受けないが、未反応原料から計算する式(1) の場合、かなりの精度(例えば±1%程度)で変換率を測定しないと誤差が大きくなることに起因する。
- 7) Kaganの式の導出には、反応進行に伴う基質濃度の減少が1次であるという仮定が含まれている⁹⁾。反応次数が1次でない場合、反応の進行とともにKaganの式で計算した $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$ 値が変化する現象が観られる⁸⁾。
- 8) J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7359 (1993)
- 9) 反応進行に伴う基質濃度の減少が1次であるというのは、例えば変換率50%で系中の基質の量が半分になったときに反応速度が反応初期の半分になるという意味である。初期濃度を

変えたときの次数は1次である必要はない。一方、 $A+B \rightarrow C$ というタイプの2次反応でも、速度論分割を受ける基質Aに関する次数が1次ならばKaganの式を適用できる。

- 10) (a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science*, **277**, 936 (1997); (b) 古川喜朗、有合化, **59**, 508 (2001); (c) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen *Adv. Synth. Catal.* **343**, 5 (2001); (d) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1307 (2002); (e) L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1360 (2004)
- 11) (a) M. I. Bruce, A. G. Swincer, *Aust. J. Chem.* **33**, 1471 (1980); (b) M. I. Bruce, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 553. (c) W. Knaup,; H. Werner *J. Organomet. Chem.* **411**, 471 (1991); (d) C. Bianchini, J. A. Casares, M. Peruzzini, A. Romerosa, F. Zanobini, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 4585 (1996)
- 12) B. P. Sullivan, R. S. Smythe, E. M. Kober, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 4701 (1982)
- 13) M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2867 (1998)
- 14) T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Org. Lett.*, **3**, 735 (2000)
- 15) T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7531 (2002)
- 16) M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11917 (2001)
- 17) H. F. Koch, L. A. Girard, D. M. Roundhill, *Polyhedron*, **18**, 2275 (1999)
- 18) J. Cossy, D. Belotti, V. Bellosta, C. Boggio, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2677 (1997)
- 19) Kondo, T.; Okada, T.; Suzuki, T.; Mitsudo, T.-a. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 622, 149; J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 795 (2002); A. Tillack, H. Jiao, I. G. Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **10**, 2409 (2002); M. Utsunomiya, R. Kuwano, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5608 (2003); E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **5**, 3349 (2003)
- 20) T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 413
- 21) Y. Uchamaru, *Chem. Commun.*, **1999**, 1133
- 22) M. Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3222 (1999)
- 23) F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Chem. Eur. J.*, **6**, 983 (2000)
- 24) T. Shimada and Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 6646 (2003)
- 25) M. Tokunaga, M. Ota, M. Haga, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3865 (2001)
- 26) Y. Tsuji, K.-T. Huh, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **52**, 1673 (1987)
- 27) A. J. J. Straathof, S. Panke, A. Schmid, *Curr. Opin. Biotech.*, **13**, 548 (2002)
- 28) H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293.
- 29) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **98**, 997 (1998)

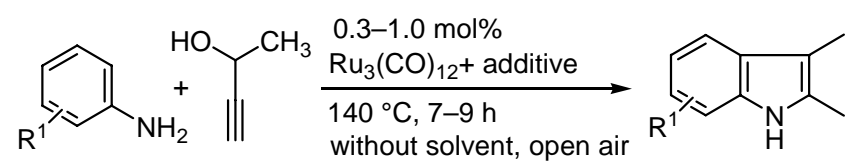
- 30) H. Aoyama, M. Tokunaga, S. Hiraiwa, Y. Shirogane, Y. Obora, Y. Tusji, *Y. Org. Lett.*, **6**, 6, 509 (2004)
- 31) A. Kresge, *J. Acc. Chem. Res.*, **20**, 364 (1987); E. K. Euranto, *Pure Appl. Chem.*, **49**, 1009. (1977); R. Gigg,; C. D. Warren, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1903.; H. B. Mereyala,; S. R. Lingannagaru, *Tetrahedron*, **53**, 17501 (1997)
- 32) 小刀慎二、大野 哲、特開 2002-309286、特開 2003-55312.
- 33) Y. Arikawa, Y. Nishimura, K. Ikeda, M. Onishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3706 (2004)
- 34) 光藤武明、北海道大学触媒化学研究センター新棟移転記念シンポジウム要旨集、p 9 (2004)
- 35) 辻 康之、徳永 信、大洞康嗣, *有合化*, **60**, 942 (2002); O. Niyomura, M. Tokunaga, Y. Obora, T. Iwasawa, Y. Tusji, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 1287 (2003); T. Iwasawa, M. Tokunaga, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6554 (2004)

Table 1 *anti*-Markovnikov Hydration of various 1-alkynes.

| entry | substrate | cat, mol% | product | yield, % ^a |
|-------|---|-----------|--|-----------------------|
| 1 | $n\text{-C}_6\text{H}_{13}-\text{C}\equiv\text{C}$ | 2 | $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$ | 93 (>99) |
| 2 | $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}-\text{C}\equiv\text{C}$ | 3 | $n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}\text{CHO}$ | 94 (98) |
| 3 | $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{C}\equiv\text{C}$ | 10 | $\text{OHC}(\text{CH}_2)_8\text{CHO}$ | 89 (>99) |
| 4 | $t\text{-C}_4\text{H}_9-\text{C}\equiv\text{C}$ | 10 | $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}_2\text{CHO}$ | (81) ^c |
| 5 | $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}$ | 5 | PhCH_2CHO | 90 (>99) |
| 6 | $\text{PhCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ | 3 | $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ | 93 (>99) |
| 7 | $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}$ | 3 | $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$ | 94 (>99) |
| 8 | $\text{PhCO}_2(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}$ | 8 | $\text{PhCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$ | 85 (94) |
| 9 | $\text{NC}(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{C}$ | 10 | $\text{NC}(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$ | 88 (95) ^d |

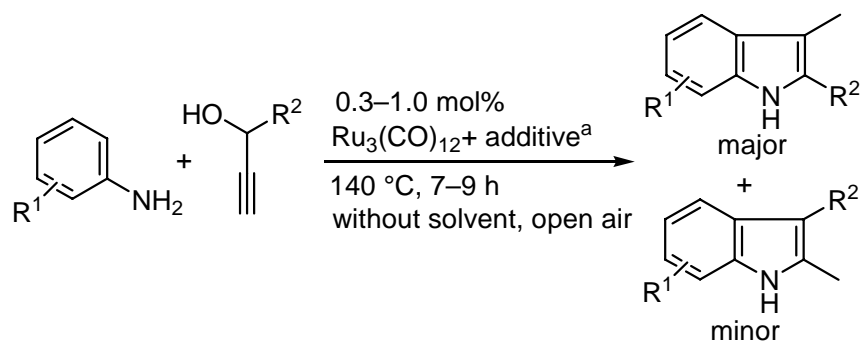
a) Isolated yield. GC yield in parentheses. b) 24 h. c) At 130 °C in 2-methoxyethanol

Table 2 Synthesis of indoles via hydroamination.



| aniline | propargyl alcohol | product | yield, % |
|---------|-------------------|---------|---------------------|
| | | | 90 ^a |
| | | | 91 ^{b,c,d} |
| | | | 82 ^{b,c,e} |
| | | | 90 ^a |
| | | | 80 ^{b,c} |
| | | | 5 ^{b,f} |

a) HCl salt of corresponding aniline was used as additive where yield was calculated based on total amount of aniline. b) additive: NH_4PF_6 . c) Ethylene glycol was used as solvent. d) 17 h. e) 20 h. f) 23 h.

Table 3 Synthesis of indoles via hydroamination

| aniline | propargyl alcohol | major product | yield, % (major:minor) |
|---------|-------------------|---------------|---------------------------|
| | | | 95 (9.3:1) |
| | | | 75 (11:1) |
| | | | 72 (16:1) |
| | | | 97 (8.4:1) |

a) HCl salt of corresponding aniline was used as additive where yield was calculated based on total amount of aniline.

Table 4 Hydrolysis of vinyl benzoate and benzyl vinyl ether catalyzed by various metal complexes.

| entry | catalyst | vinyl benzoate ^a | | | benzyl vinyl ether ^b | | |
|-------|---|-----------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------|------|-----------------------|
| | | cat, mol% | t, h | yield, % ^c | cat, mol% | t, h | yield, % ^d |
| 1 | none | | 1 | 0 | | 1 | 0 |
| 2 | HCl | 2 | 24 | 0 | 0.2 | 1 | 90 |
| 3 | CH ₃ COOH | | | | 100 | 48 | trace |
| 4 | PdCl ₂ (MeCN) ₂ | 1 | 1 | >99 | 1 | 1 | >99 |
| 5 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | 1 | 72 | trace | 1 | 24 | 98 |
| 6 | Pd(OAc) ₂ | 1 | 2 | 27 | 1 | 23 | 89 |
| 7 | Pd(PPh ₃) ₄ | 1 | 24 | 0 | 1 | 24 | 0 |
| 8 | PtCl ₂ (MeCN) ₂ | 1 | 40 | >99 | 1 | 6 | 85 |
| 9 | HgSO ₄ | 1 | 1 | >99 | 1 | 1 | 90 |
| 10 | Hg(OCOCF ₃) ₂ | 5 | 19 | >99 | 1 | 1 | 94 |
| 11 | Hg(OAc) ₂ | 5 | 18 | trace | 1 | 120 | 92 |
| 12 | Co(salen) | 1 | 24 | 0 | 1 | 41 | 73 |
| 13 | Co(OAc)(salen) | 1 | 24 ^e | 0 | 1 | 16 | 79 |
| 14 | CuCl ₂ | 5 | 16 | >99 | 1 | 2 | 93 |
| 15 | Cu(OTf) ₂ | 5 | 24 | 0 | 1 | 18 | 87 |
| 16 | [RuCl ₂ (C ₆ H ₆)] ₂ | 2.5 | 24 | >99 | 0.5 | 120 | 84 |
| 17 | Sc(OTf) ₃ | 5 | 24 | trace | 1 | 2 | 87 |

a) The reaction was carried out at 40 °C with vinyl benzoate (1 mmol), 1.5 equiv of H₂O, and catalyst in 2-PrOH (1 mL) under atmospheric air. b) At 40 °C with benzyl vinyl ether (1 mmol), 5 equiv of H₂O in acetonitrile (1 mL) under atmospheric air. c) Yield of benzoic acid was determined by ¹H NMR where mesitylene was used as internal standard. d) GC yield of benzyl alcohol. e) At 80 °C.

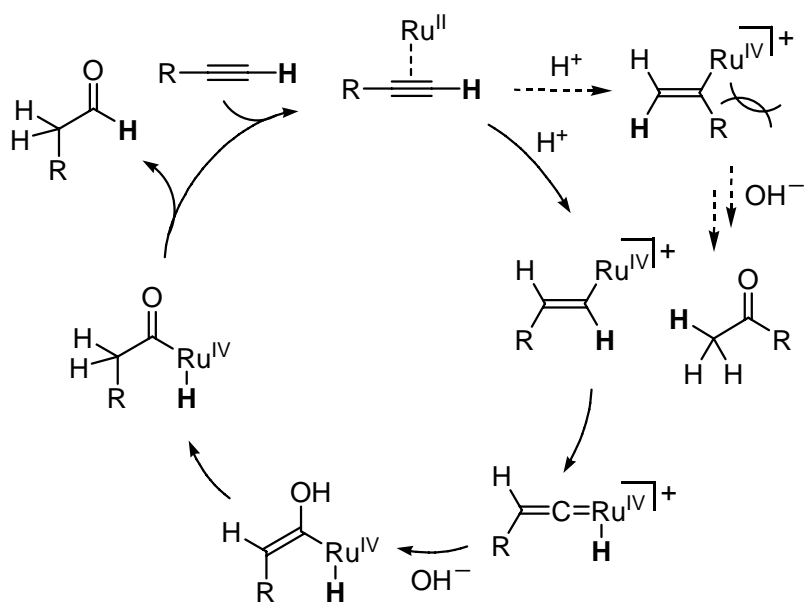
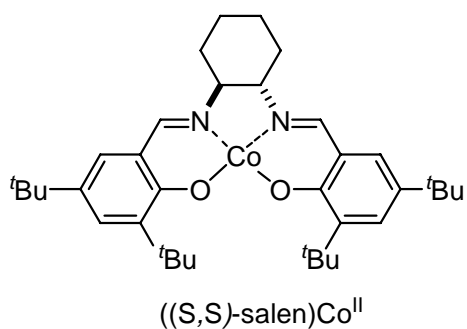
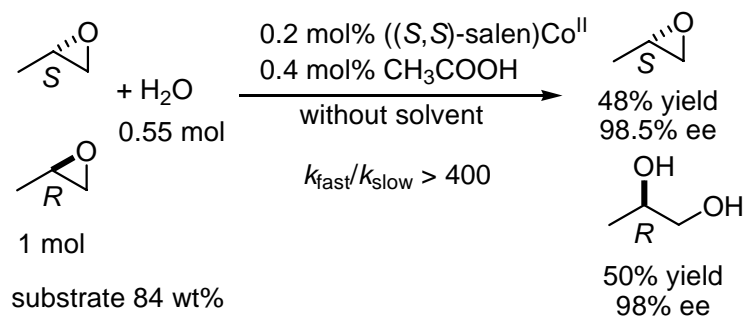
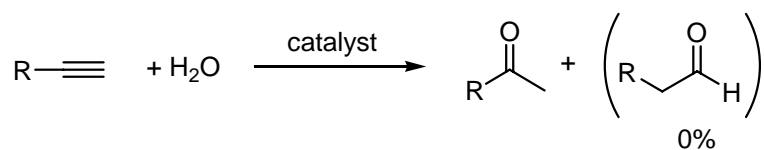


Fig. 1 Possible mechanism of Ru-catalyzed hydration of 1-alkynes.

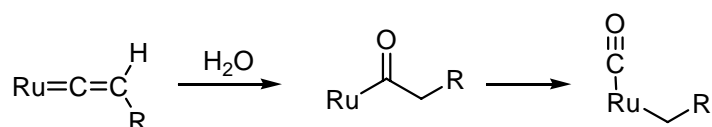


Scheme 1 Hydrolytic kinetic resolution of terminal epoxides.

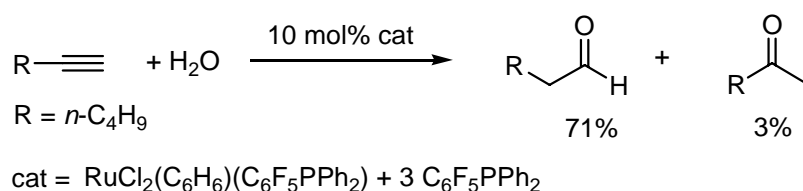


catalyst; Hg, Au, Pt, Rh, Ru, etc.

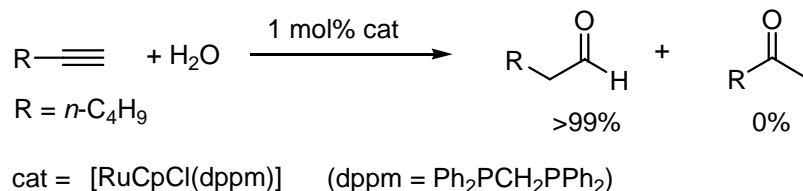
Scheme 2 Hydration of terminal alkynes with conventional catalysts.



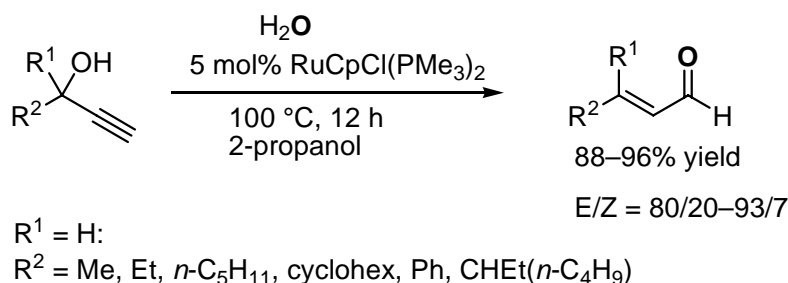
Scheme 3 Stoichiometric reaction of water to Ru-vinylidene complexes.



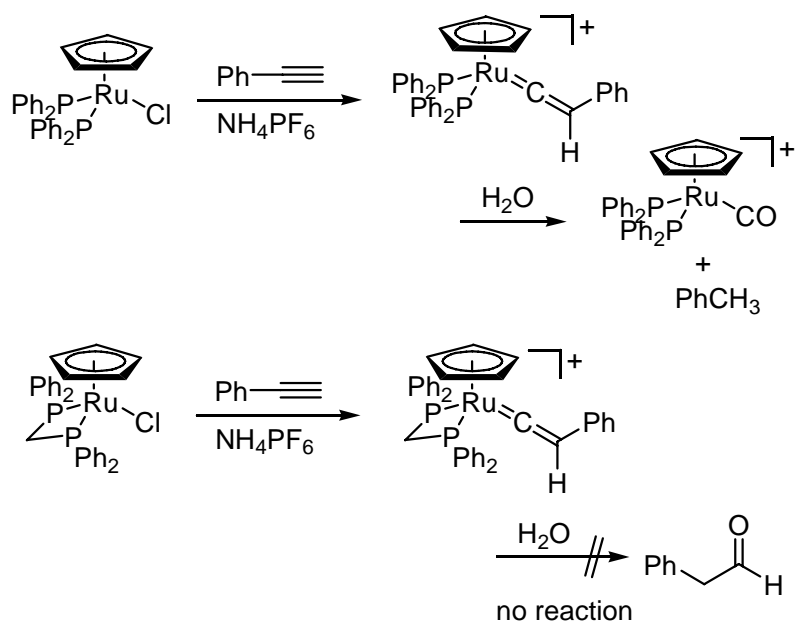
Scheme 4 *anti*-Markovnikov Hydration of 1-hexyne with Ru complexes.



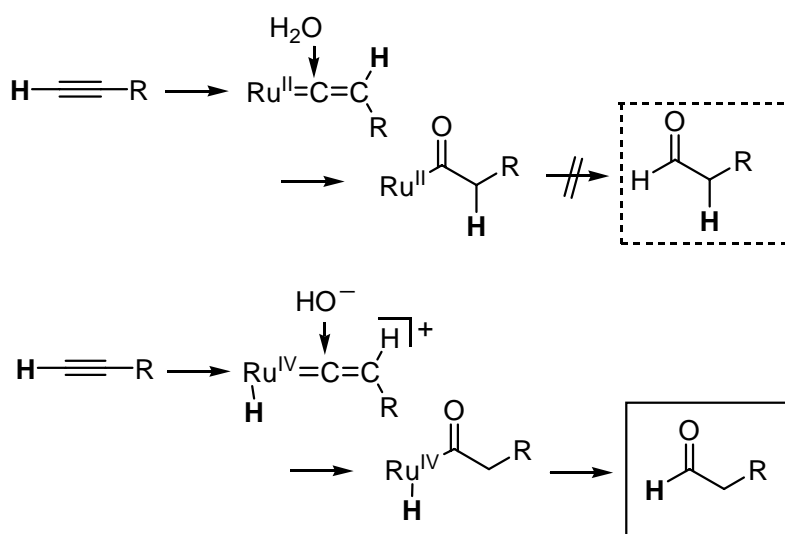
Scheme 5 *anti*-Markovnikov Hydration of 1-hexyne with Ru complexes.



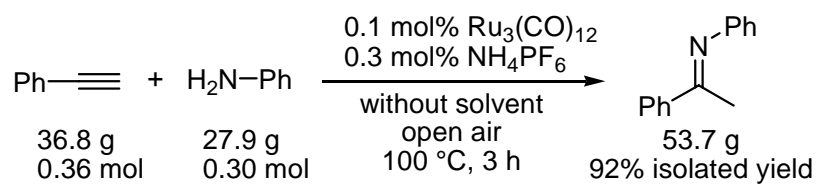
Scheme 6 Isomerization of propargylalcohol to α,β -unsaturated aldehydes via Ru-catalyzed hydration.



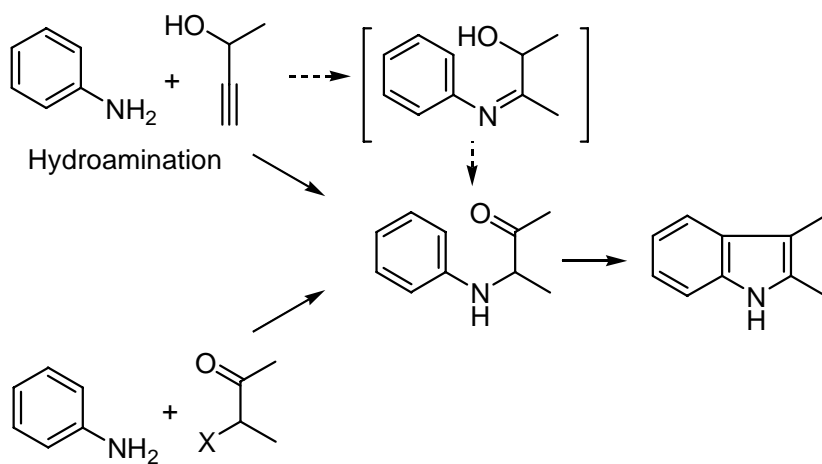
Scheme 7 Stoichiometric reaction of water with Ru(II)-vinylidene complexes.



Scheme 8 Labeling experiment and a possible route to aldehyde formation.

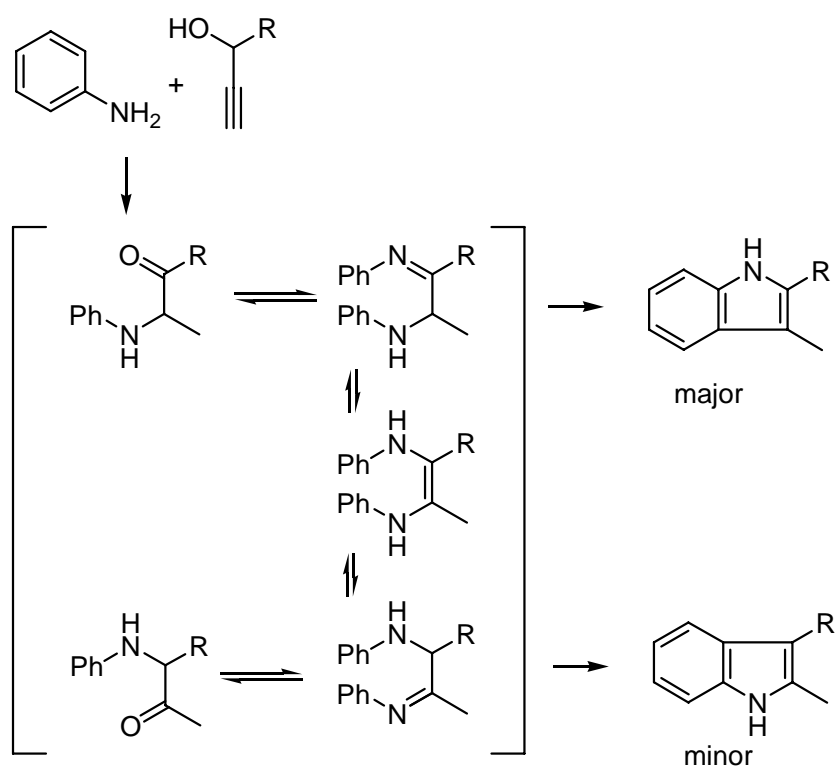


Scheme 9 Intermolecular hydroamination of 1-alkynes with anilines.

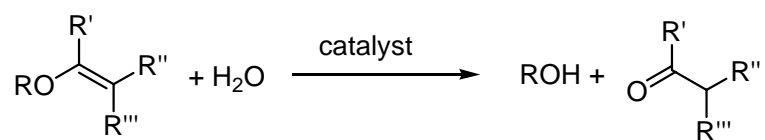


Bischler Method

Scheme 10 Indole synthesis via hydroamination and Bischler method.



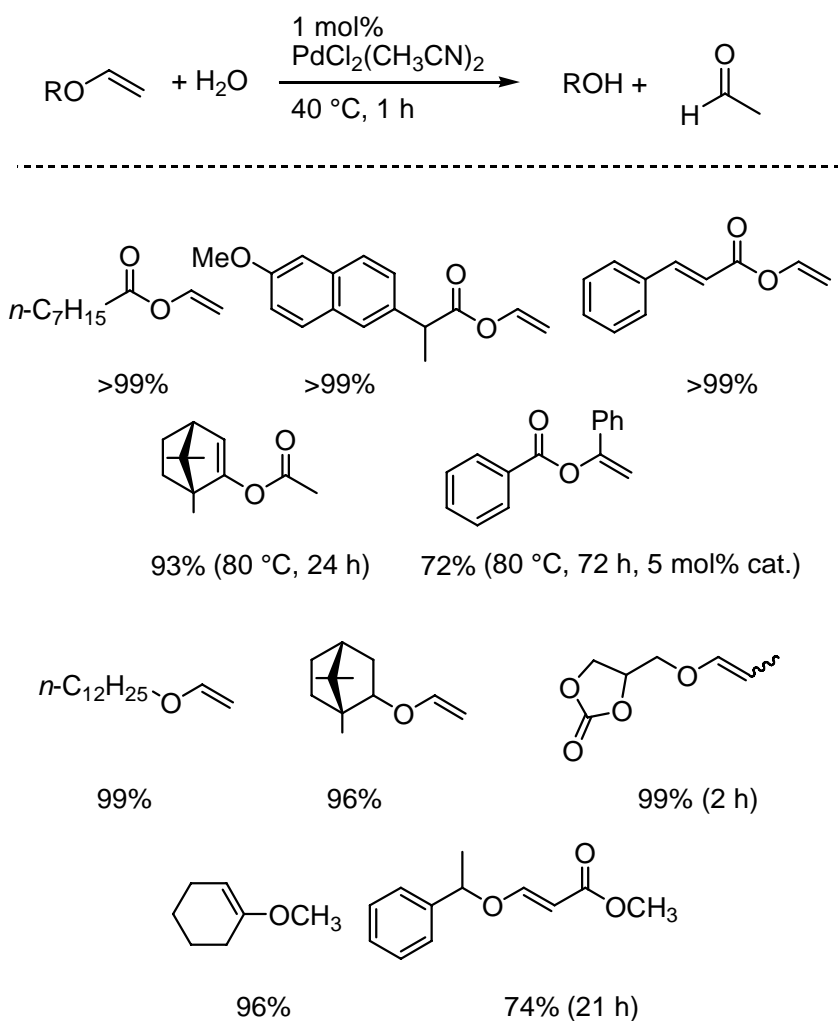
Scheme 11 Mechanism of Indole formation.



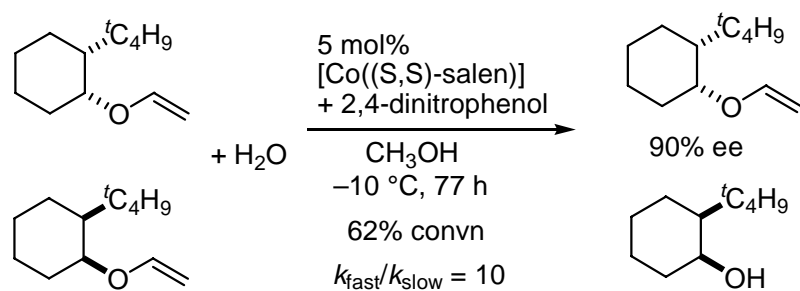
R = acyl, alkyl

catalyst: Pd^{II}, Pt^{II}, Hg^{II}, Cu^{II}, Ru^{II}, Co^{III}, Sc^{III}...

Scheme 12 Hydrolysis of alkenyl esters and ethers with metal complexes.



Scheme 13 Hydrolysis of various alkenyl esters and ethers with Pd catalyst.



Scheme 14 Hydrolytic kinetic resolution of vinyl ethers with Co complexes.