

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19559002
 研究課題名（和文） キレート形成を利用した不活性飽和炭素 - ヘテロ原子結合の触媒的官能基化
 研究課題名（英文） Catalytic Functionalization of Saturated Carbons via Chelation-Assisted Cleavage of Unreactive Carbon-Oxygen Bonds
 研究代表者
 河内 卓彌 (KOCHI TAKUYA)
 慶應義塾大学・理工学部・助教
 研究者番号：70396779

研究成果の概要：

遷移金属触媒への配位可能なピリジル基を有するエーテル類の飽和炭素 - 酸素結合の触媒的切断、およびアリール化反応を目指して検討した。用いる触媒、アリール化試薬、反応条件を種々検討することにより、ルテニウム触媒系において目的の反応を進行させることに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

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：ルテニウム触媒、炭素 - 酸素結合切断、炭素 - 炭素結合形成、エーテル、ピリジン誘導体、キレート形成、アリールホウ素化合物、反応機構

1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒による不活性結合の選択的切断、およびそれに続く官能基化反応は、多段階有機合成において非常に強力な合成手法を提供できる可能性がある。なぜなら、反応活性な結合の導入という反応段階を省き、高効率な有機合成が行えるからである。また、特定の遷移金属触媒によってのみ活性化される結合は、その他の反応段階では反応不活性であるため、これらの反応段階で利用可能な反応も広範になりうるからである。

過去 10 年以上にわたり、不飽和炭素と水素の結合に関してはその選択的な触媒的活性化法、および官能基化法の開発が盛んになされてきた。とりわけ、キレート形成を利用した不飽和炭素 - 水素結合の官能基化は、その高い位置選択性や広い反応の適用範囲から多段階有機合成においても利用されるに至っている。また、近年ではこのキレート形成の利用により、不飽和炭素 - 酸素、または窒素結合の触媒的官能基化も可能であることが示されている。申請者も、ルテニウム触

媒による配位可能なカルボニル基を有するアルケニルエステル類の炭素 - 酸素結合切断を経ると考えられるカップリング反応の開発を行っていた。一方、飽和炭素(sp^3 炭素)との結合に関してはその報告例は比較的限られており、多くの場合、厳しい反応条件を必要とし基質の骨格が限定されるなど合成化学的価値に乏しいものが多い。

これに対し、酸素、窒素などのヘテロ原子と sp^3 炭素の結合は比較的反応活性であるが、強い電子求引性基がヘテロ原子上に存在する場合を除き、求核置換反応などの活性は低く通常の反応条件では安定である。そこで、これらの結合をキレート形成の利用により効率的に切断し官能基化できれば、合成化学上有用な反応となりうると考えた。なぜなら、本反応における基質である 2-アルコキシエチル基をもつ化合物は、ピコリン、メチルケトンイミン、カルボニル化合物誘導体あるいは類似の化合物のアルドール型反応により広範な置換基を用いて簡便に合成できると考えられるからである。

また、 sp^3 炭素上でのクロスカップリング反応は、反応中間体であるアルキル金属種からの水素脱離が進行しやすいために、通常困難であると考えられてきた。とりわけ、より官能基許容性が高いと考えられる第二、第三周期遷移金属を用いた系は非常に限定的であった。一方、本反応においては、反応中間体としてアルキル金属種の生成が起こるものの、配位可能部位の配位による五員環キレート形成により水素脱離が極めて遅くなっていると考えられる。これは、同様の五員環キレートを有するアルキル金属種が、Pd など頻繁にクロスカップリング反応に用いられる遷移金属に関して観測や単離が可能であることからわかる。

2. 研究の目的

本研究は、遷移金属触媒によるキレート形成を利用した不活性飽和炭素 - ヘテロ原子結合の触媒的官能基化を目的とした。具体的には、遷移金属への配位可能な配向基をもつエーテル類の炭素 - 酸素結合を遷移金属触媒を用いて切断し、近年その有用性から広く利用されている有機ホウ素化合物とのカップリング反応を可能とする新たな炭素 - 炭素結合生成反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

まず、キレート形成を利用したアルキルエーテル類の触媒的切断、アリール化について検討を行うために、遷移金属への配位力の強いピリジル基をもつエーテルを必要に応じて合成する。得られた基質を用いてカップリング反応に用いる各種アリール化剤、触媒、塩基等の添加物の効果、また、温度、時間溶媒などの反応条件を検討する。また各種スペクトル測定により、反応機構についても考察する。

4. 研究成果

まず、配位可能な官能基としてピリジン環を有する 2-(2-メトキシエチル)ピリジンを経験として用い、遷移金属触媒存在下でフェニルボロン酸との反応を試みた。不活性結合の切断、および官能基化に対する触媒活性が知られている $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ を用いて反応を行ったところ、わずかに反応が進行したことが確認された。そこで同様に不活性結合に対する触媒活性が知られている $Ru(0)$ 価錯体、2価錯体と検討を行ったところ、 $[RuCl_2(p-cymene)]_2$ とトリフェニルホスフィンを組み合わせた系でフェニル化が進行することを見出した。一方、Rh や Ni の触媒系ではほとんど反応は進行しなかった。

そこで $[RuCl_2(p-cymene)]_2$ を用いて、種々のリン配位子を用いて反応を行った。よりかさ高い配位子を用いると収率は低下した。また、電子供与能の異なる様々なアリール基、アルキル基をもつホスフィンを用いた検討では、いずれも低収率でしか生成物は得られなかった。トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイトも同様の結果であったが、トリフェニルホスファイトを用いたときには収率の向上がみられた。さらに、錯体に対するホスファイトの当量について検討したところ、ルテニウムあたり 1 当量が最適であることが分かった。

続いて、有機ホウ素化合物についても検討を行った。トリフルオロボラート塩やボロン酸エステルを用いた反応では、目的物は得られなかった。一方、ボロン酸の脱水三量化に

よって生成するボロキシンをを用いた場合に、収率は47%に向上した。

そこでこれまでの最適化の結果で得られた条件で、パラシメン錯体と類似のアレーン錯体を用いて反応を行ったところ、トルエン錯体は同様の反応性を示したが、ベンゼン錯体では若干収率が低下した。

さらに、反応時間についても検討した。反応を5時間でとめた場合、収率は12%であった。24時間では収率は47%となったが、1週間反応させてもGC収率は56%までしか上昇せず、このとき生成物を48%の収率で単離した。一方、本反応における原料の転化率は一週間で100%であったにも関わらず、収率は50%程度であったため、原料が何に変化したのか調べる為にNMR tube中での反応により追跡を行った。

重トルエン中での反応をプロトンNMRを用いて調べたところ、反応中にビニルピリジンの生成が確認された。ビニルピリジンの生成には2つの経路が考えられる。一つは基質の炭素-酸素結合切断後のヒドリド脱離によるもの、もう一つは金属および塩基の作用によるE2脱離による機構である。

ビニルピリジンが反応中間体であるのかを調べるために、ビニルピリジンを基質として反応を行った。メタノールを添加しなかったときフェニル化生成物がほとんど得られなかったのに対し、等量のメタノールを加えるとフェニル化生成物がGC収率37%で生成した。また、少量のメトキシエチルピリジンを添加して反応を行っても、同様の結果が得られた。

一方、ビニルピリジンの生成が起らない2-(1,1-ジメチル-2-メトキシエチル)ピリジンを基質として用いると、キシレン中150度48時間の条件では、少量ながら目的のフェニル化体の生成が観測された。これはビニルピリジンの生成が必須ではないことを示唆するものである。

以上の結果より、本反応の反応機構は三種類考えられる。まず、炭素酸素結合の酸化的付加が進行後、トランスメタル化、還元的脱離が進行し生成物を与えるものがある。二つ目は、酸化的付加後に、ヒドリド脱離によってビニルピリジンが生成し、つづくアリール基の付加によって目的物が生成するという

ものである。三つ目は、メタノールのE2脱離後にアリール基の付加が起こるという機構である。以上の3つの機構のうちのどれか、もしくは複数を經由して反応が進行していると考えられる。

以上、ピリジル基をもつアルキルエーテルの一級炭素-酸素結合切断を経るアリール化反応を見出した。また、反応機構に関する考察も行った。

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)

Tetsuro Koreeda, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi

“Cleavage of C–N Bonds in Aniline Derivatives on a Ruthenium Center and Its Relevance to Catalytic C–C Bond Formation”

Journal of the American Chemical Society

査読有、131 巻、2009 年、7238-7239

Kentaroh Kitazawa, Takuya Kochi, Mitsuo Sato, and Fumitoshi Kakiuchi

“Convenient Synthesis of Tetra- and Hexaarylanthracenes by Means of RuH₂(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed C–H Arylation of Anthraquinone with Arylboronates”

Organic Letters

査読有、11 巻、2009 年、1951-1954

Takuya Kochi, Seiya Urano, Hajime Seki, Eiichiro Mizushima, Mitsuo Sato, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-Catalyzed Amino- and Alkoxy-carbonylations with Carbamoyl Chlorides and Alkyl Chloroformates via

Aromatic C-H Bond Cleavage”

Journal of the American Chemical Society

査読有、131 巻、2009 年、2792-2793

Satoshi Ueno, Takuya Kochi, Naoto Chatani, Fumitoshi Kakiuchi

“Unique Effect of Coordination of an Alkene moiety in Products on Ruthenium-Catalyzed Chemoselective C-H Alkenylation”

Organic Letters

査読有、11 巻、2009 年、855-858

〔学会発表〕(計 15 件)

河内卓彌、浦野誠也、関一、佐藤光央、垣内史敏

「ルテニウム触媒による芳香族炭素 - 水素結合切断を経るアミド基およびエステル基の位置選択的導入法の開発」

第94回有機合成シンポジウム

2008年11月7日、早稲田大学国際会議場、東京都新宿区

T. Kochi, S. Urano, H. Seki, E. Mizushima, M. Sato, F. Kakiuchi

“Direct Introduction of Ester and Amide Functionalities *via* Ruthenium-Catalyzed C-H Bond Cleavage”

The 23rd International Conference on Organometallic Chemistry

2008年7月17日、レンヌ大学、レンヌ、フランス

6 . 研究組織

(1)研究代表者

河内 卓彌 (KOCHI TAKUYA)
慶應義塾大学・理工学部・助教
研究者番号 : 70396779

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし