

機関番号：14301  
 研究種目：基盤研究(B)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20350048  
 研究課題名(和文) 反応性メタラサイクルを鍵中間体とする環境調和型革新的環状化合物構築反応の開発  
 研究課題名(英文) Creation of Innovative and Environmentally Benign Methods for Catalytic Construction of Ring Compounds via Reactive Metallacyclic Intermediates  
 研究代表者  
 近藤 輝幸 (KONDO TERUYUKI)  
 京都大学・学際融合教育研究推進センター先端医工学研究ユニット・教授  
 研究者番号：20211914

研究成果の概要(和文)：「副生成物を排出せず、“欲しいもの”だけを高い原子効率で選択的に合成する」ことは、環境・資源問題に直面した21世紀の社会の持続的発展のために必要不可欠である。本基盤研究(B)では、ロジウム錯体の高度触媒機能を利用した「メタラサイクル」中間体を經由するシクロプロパン、2-ピリドン、ピリミジン-2,4-ジオン、フラン等の革新的構築手法の開発に成功した。また、0価ルテニウム錯体触媒がエチレンの選択的三量化反応によるイソヘキセン合成に高い触媒活性を示すことを見出した。本反応も、「ルテナシクロペンタン」を鍵中間体として進行している。

研究成果の概要(英文)：For the continuing prosperity of human society in the 21st century, it is essential to construct environmentally benign catalytic processes without byproducts and waste, directed toward organic synthesis. In the Scientific Research B, novel rhodium-catalyzed cross-coupling and cycloaddition reactions of ketenes with alkenes or alkynes have been developed, leading to efficient methods for construction of cyclopropanes, 2-pyridones, pyrimidine-2,4-diones, and furans, which constitute new and functional monomers and materials. On the other hand, we have made an important contribution to ruthenium chemistry by developing a lot of novel ruthenium-catalyzed reactions as well as creation of novel Ru(0) and Ru(II) monomers and clusters. Recently, we have succeeded in development of codimerization and cotrimerization reactions of *different alkenes*, and in the Scientific Research B, we found that our original ruthenium(0) complex,  $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  [cot = 1,3,5-cyclooctatriene, dmfm = dimethyl fumarate], showed high catalytic activity for selective trimerization of ethylene to isohexenes. It seems that the reaction proceeds via normal and successive insertion of ethylene into an alkyl-ruthenium bond. However, the present reaction proceeded via ruthenacyclopentanes as a key intermediate, which was confirmed by the formation of unusual isohexenes (a branched cotrimer) in place of normal 1-hexene (a linear cotrimer) as well as deuterium-labeled experiments. Accordingly, the reactions developed in this Scientific Research B are all atom-economical and environmentally benign processes, which offer innovative methods for construction of ring compounds via an efficient formation of metallacyclic intermediates. As a result, this research contributes significantly to green sustainable chemistry (GSC) for organic synthesis in the 21st century.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究代表者の専門分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学（4702）

キーワード：触媒、ルテニウム、ロジウム、メタラサイクル、複素環化合物

## 1. 研究開始当初の背景

近年の有機合成化学、有機工業化学の著しい進歩は、非天然の有機化合物の安価で大量な供給を可能とし、人類の生活を便利で快適なものに変えてきた。しかし、資源、および環境問題の深刻化に伴い、グリーン・サステイナブル・ケミストリー（GSC）の理念に基づいた「有機合成化学」への新しいアプローチが急務である。すなわち、「真に豊かな生活環境を実現する“環境にやさしい”新物質・新材料を、循環再利用可能な原料から経済的に合成する」、および「副生成物を一切排出せず、“欲しいもの”だけを原子効率100%で高選択的に合成する」ことが、21世紀の人類社会の持続的発展のための最重要研究課題であり、高度触媒機能を有する新規遷移金属錯体の創製が不可欠である。

研究代表者はその最も有力な手段として「ルテニウム錯体の触媒化学」に注目した。ルテニウム錯体の触媒化学の発展は、同じ第二遷移系列のロジウム、パラジウム錯体の触媒化学に比較して大きく立ち遅れたが、2001年ノーベル化学賞を受賞した野依良治教授らによる不斉水素化触媒の開発や2005年ノーベル化学賞を受賞した Robert H. Grubbs 教授らによるメタセシス触媒の開発等、近年、目覚ましい発展期を迎えている。

研究代表者は、「ルテニウム錯体の触媒化学」に逸早く注目し、先駆的に独自の方法により、金属周りの精密な反応場の設計・構築を行い、ルテニウム錯体に特徴的な数多くの触媒的新合成反応の開発に成功した。これらの触媒反応に関する独創的な研究は、ルテニウム錯体触媒を用いる有機合成化学分野の重い扉を開き、ルテニウム錯体触媒化学の発展の基礎を築いた。

研究代表者の主な研究成果は、(1) 新しい炭素—炭素結合生成反応の開発、(2) 炭素—炭素結合の触媒的切断／炭素骨格再配列による新規炭素骨格構築反応の開発、(3) 不飽和炭化水素への高位置および立体選択的ヘテロ原子官能基導入反応に大別でき、それぞれの反応に有効な新規ルテニウム錯体触媒系の開発に成功している。また、その過程で得られた知見を基に、最近ではロジウム錯体触媒新反応の開発にも成功している。以上の背景の下、本研究では、それらの研究で得られた知見を最大限に利用し、「反応性メタラサイクルを鍵中間体とする環境調和型革新的環状化合物構築反応の開発」を行った。

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者のこれまでの研究過程において得られた知見を基に、ルテニウムあるいはロジウムを含む「メタラサイクル錯体」の反応性に注目した。「メタラサイクル錯体」は、環状化合物の金属への直接酸化的付加、低原子価遷移金属上での不飽和化合物の酸化的環化、メタセシス、シクロメタリ化反応等、種々の方法で発生可能であり、その反応性は極めて興味深い。従来、有機金属化学分野において錯体レベルでの化学量論反応に関する研究が主であった。本研究では、高度触媒機能を有するルテニウム、あるいはロジウム錯体を用いることにより、触媒サイクルの中で、反応性に富む「メタラサイクル錯体」を鍵中間体として発生させ、機能性有機材料モノマーや生体機能分子の重要な構成要素である環状化合物、特にヘテロ環状化合物の革新的かつ直接的な構築手法を開発する。本研究の成否の鍵は、「反応性メタラサイクル」錯体の発生法の確立とその反応性の制御について創意工夫を行うことにあり、原子効率の高い省エネルギー環境調和型新合成プロセスを開発し、従来の古典的な有機合成手法では不可能な触媒の新規機能性有機分子の合成を行うことを目的として研究を進めた。

## 3. 研究の方法

(1) ロジウム錯体触媒存在下、ケテンとアルケンまたはアルキンとの交差カップリング反応

2.0–5.0 mol%のロジウム錯体触媒を、2 Lの風船と磁気回転子を装着した 20 mL Pyrex 製二口ガラス反応容器に入れ、アルゴン置換した後、アルゴン気流下で溶媒、アルケンまたはアルキンを加えた。その後、アルミブロック製の加熱炉にガラス容器を装着し、所定の温度で所定の時間、加熱・攪拌した。生成物は、Kugelrohr 蒸留、カラムクロマトグラフィ（球状 SiO<sub>2</sub>、展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）、リサイクル分取 HPLC（展開溶媒：クロロホルムまたは THF）により単離し、NMR、GC-MS、IR、元素分析により構造を決定した。尚、ケテンは文献記載の方法により合成した。

(2) ルテニウム錯体触媒を用いるエチレンの選択的三量化反応：イソヘキセンの合成

ルテニウム錯体触媒をガラスライナーおよび磁気回転子を装着した 50 mL ステンレス製オートクレーブに入れ、アルゴン置換した。アルゴン気流下で溶媒と 1-オクタノールを加えた後、エチレンを 40 atm まで加圧し、マントルヒーターを用いて所定の温度で所定の

時間、加熱・攪拌した。反応終了後、オートクレーブを室温まで冷却後、ドラフト内でガスを排気し、反応溶液を GC-MS で分析した。触媒回転数は、GLC 内部標準法により決定した。

#### 4. 研究成果

2008 年度は、まず、ロジウム錯体触媒存在下、ケテンとアルケンとの交差カップリング反応について詳細な検討を行った。その結果、アルケンとして 2-ノルボルネンを用いた場合には、ロジウム活性上でのケテンと 2-ノルボルネンとの酸化的環化反応が進行し、ロダシクロペンタノン中間体が生成し、ここからの脱カルボニル化反応、および還元的脱離反応により、シクロプロパン化生成物が高収率かつ高選択的に得られることを見出した。

一方、アルケンとして金属への配位力の高い電子不足アルケン、例えば、アクリル酸メチルを用いた場合には、同様にロジウム活性上でのケテンとアクリル酸メチルとの酸化的環化反応が進行し、ロダシクロペンタノン中間体が生成、続く脱カルボニル化反応によりロダシクロブタン中間体が生成すると考えられるが、この中間体からの還元的脱離反応よりも、ロジウムとシス位にある  $\beta$ -水素が脱離する反応 ( $\beta$ -水素脱離反応) が速く、直鎖の脱カルボニル化カップリング生成物が高収率かつ高選択的に得られることを明らかにした。

また、研究代表者はこれまでに、ルテニウム、あるいはロジウム錯体触媒存在下、適度な歪みを有する環状化合物であるシクロプロペノン、あるいはシクロブテノン環の炭素-炭素結合切断反応において、ビスケテン中間体、およびビニルケテン中間体が生成し、これらのケテン中間体とアルキンあるいはアルケンとの交差カップリング反応による新規触媒の炭素骨格構築反応の開発に成功している。

そこで 2009 年度は、反応性に富む重要な有機合成中間体であるケテン自体を基質に選び、ロジウム錯体触媒を用いるアルキンとの新規交差カップリング反応の開発を行った。

その結果、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  触媒を用いた場合、エチルフェニルケテンと 3-ヘキシンとの新規鎖状交差カップリング反応が進行し、ジエノン誘導体が立体選択的に収率 92% で得られることを見出した。一方、ジフェニルケテンを用いた場合には、同じ  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  触媒反応条件下、3-ヘキシンとの共付加環化反応が進行し、フラン誘導体が収率 74% で得られることを見出した。

以上の結果は、ケテンの反応性の違いにより、アルキンとの反応で生成するロダサイクル中間体の構造が異なることを示している。

すなわち、エチルフェニルケテンを用いた

場合には、ケテンの  $\text{C}=\text{C}$  結合とアルキンとのロジウム活性種上での酸化的環化反応により、ロダシクロペンタノン中間体が生成し、続く  $\beta$ -水素脱離反応、および還元的脱離反応により、対応するジエノン誘導体が得られる。一方、ジフェニルケテンを用いた場合には、ケテンの  $\text{C}=\text{O}$  結合とアルキンとのロジウム活性種上での酸化的環化反応により、2-オキソロダシクロペンタノン中間体が生成し、対応するフラン誘導体が得られると考えられる。なお、フランの構造は Inadequate NMR 法により決定した。

さらに、研究代表者は、1999 年にルテニウム錯体触媒反応を開発する上で望まれていた 0 価の  $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  [cot = 1,3,5-cyclooctatriene, dmfm = dimethyl fumarate] 錯体の合成、および単結晶 X 線構造解析に成功した。さらに、本錯体から高度触媒機能が期待される数多くの新規低原子価ルテニウム単核および多核錯体が合成可能であることを報告している。さらに、研究代表者は、本錯体を触媒として用いた場合、電子状態の少しずつ異なる 3 種のアルケンの識別が可能であり、高選択的かつ高効率で対応する共三量体が得られることを見出し、本反応を利用した新規エナミド誘導体合成法を開発し報告している。そこで 2010 年度は、 $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  錯体触媒を用い、第一級アルコール共存下、エチレン単独のオリゴメレーションについて検討した結果、高選択的に三量化反応が進行し、直鎖ではなく、分岐のイソヘキセンが最高触媒回転数 (TON) 189 で得られることを見出した。

この結果は、南アフリカの Sasol 社が報告しているクロム錯体触媒を用いた反応や真島 (阪大基礎工) らが報告しているタンタル触媒を用いた反応と異なり、本反応が 7 員環のルテナシクロペンタノン中間体を經由することなく、5 員環のルテナシクロペンタノン中間体のみを經由して進行していることを示している。

さらに重水素ラベルしたエチレン- $d_4$  を用い、1-ブテンとの反応を検討した結果、イソヘキセン- $d_{12}$  はほとんど生成せず、イソヘキセン- $d_4$  が選択的に得られた。

以上の結果から、本反応では、エチレン 2 分子がルテニウム活性種上で酸化的環化し、ルテナシクロペンタノン中間体が生成、ここからの  $\beta$ -水素脱離反応により、まず二量体であるブテンが生成すると考えられる。さらに生成したブテンとエチレンとの酸化的環化反応により置換ルテナシクロペンタノン中間体が生成し、 $\beta$ -水素脱離反応により、イソヘキセンが選択的に得られたと考えられる。

以上、要約すると本研究で開発に成功した反応性メタラサイクルを鍵中間体とする環状化合物構築手法を創製研究は、米国環境省

の Anastas らが提唱する 21 世紀の有機合成化学における 12 ヶ条の提案の内、① 量論反応から触媒反応へ、② 多段階プロセスから少数段階プロセスへ、③ 省資源・省エネルギー、④ 原子効率の高い反応ルート、⑤ 廃棄物・副生成物を排出しない、⑥ より安全なプロセスへ、等の項目をクリアしている。

すなわち、研究代表者が開発した独創的新触媒反応は、副生成物や廃棄物をゼロにし、省資源・省エネルギーを可能とした 21 世紀の有機合成化学が目指す GSC に大きく貢献する極めて重要な研究成果である

#### 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 1 1 件)

- ① Teruyuki Kondo, Keisuke Yamamoto, Daisuke Takagi, Lingfeng Shen, Yuki Yoshida, Yu Kimura, Akio Toshimitsu, Masahiko Kuramoto, Yasushi Shiraki Selective Trimerization of Ethylene to Isohexenes Catalyzed by Ruthenium(0) Complex *ChemCatChem*, 査読有, Vol. 2, No. 12, 2010, pp. 1565-1568.
- ② Teruyuki Kondo, Masatsugu Niimi, Yuki Yoshida, Kenji Wada, Take-aki Mitsudo, Yu Kimura and Akio Toshimitsu Rhodium-catalyzed Linear Codimerization and Cycloaddition of Ketenes with Alkynes, *Molecules*, 査読有, Vol. 15, No. 6, 2010, pp. 4189-4200.
- ③ Teruyuki Kondo, Yukiko Tokoro, Yasuyuki Ura, Kenji Wada, Take-aki Mitsudo Rhodium-catalyzed Decarbonylative Coupling Reactions of Diphenylketene with Alkenes, *ChemCatChem*, 査読有, Vol. 1, No. 2009, pp. 82-84.
- ④ Hiroki Miura, Kenji Wada, Saburo Hosokawa, Masahiro Sai, Teruyuki Kondo, Masashi Inoue A Heterogeneous Ru/CeO<sub>2</sub> Catalyst Effective for Transfer-allylation from Homoallyl Alcohols to Aldehydes *Chem. Commun.*, 査読有, No. 27, 2009, pp. 4112-4114.
- ⑤ Kenji Wada, Ryuta Tomoyose, Teruyuki Kondo, Take-aki Mitsudo Preparation of Porous Ruthenium Catalysts Utilizing a Silsesquioxane Ligand; Catalytic Activity towards Hydroformylation of 1-Octene *Appl. Cat. A: General*, 査読有, Vol. 356, No. 1, 2009, pp. 72-79.

- ⑥ Kenji Wada, Kazuhiko Hirabayashi, Naoki Watanabe, Shingo Yamamoto, Teruyuki Kondo, Take-aki Mitsudo, Masashi Inoue Ti-Containing Silsesquioxane Gels with Tunable Porosity: Preparation and Catalytic Activity for the Epoxidation of Cyclooctene by Aqueous Hydrogen Peroxide *Topics in Catalysis*, 査読有, Vol. 52, No. 6-7, 2009, pp. 693-698.
- ⑦ 近藤輝幸, 浦康之, 和田健司 新規ルテニウム錯体の創製と環境調和型有機合成反応用触媒への応用 *化学工業*, 査読無, 60 巻 X 号, 2009, pp. 489-497.
- ⑧ Teruyuki Kondo On Inventing Catalytic Reactions via Ruthena- or Rhodacyclic Intermediates for Atom Economy *Synlett*. 査読有, No. 5, 2008, pp. 629-644.
- ⑨ 近藤輝幸 ルテナサイクルおよびロダサイクル中間体の発生を鍵とする触媒的新合成反応 *有機合成化学協会誌*, 査読有, 66 巻, 8 号, 2008, pp. 785-794.
- ⑩ 近藤輝幸 環境調和型ルテニウム錯体触媒に特徴的なアルケンの高選択的オリゴメリゼーションの開発, *ファインケミカル*, 査読無, 37 巻, 11 号, 2008, pp. 29-38.
- ⑪ Kenji Wada, Naoki Watanabe, Teruyuki Kondo, Take-aki Mitsudo Preparation of Silica-immobilized Titanium-containing Silsesquioxane Catalysts and Activity for the Epoxidation of Alkenes *Chem. Eng. Sci.*, 査読有, Vol. 63, No. 20, 2008, pp. 4917-4923.

[学会発表] (計 1 4 件) 抜粋

- ① Teruyuki Kondo, *et al.* Catalytic activity of a novel ( $\mu$ -oxo)tetraruthenium cluster towards selective oxidation of alcohols and dehydrogenative cyclization of 2-aminophenethyl alcohols The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010) Honolulu, U.S.A., 2010.12.19.
- ② 近藤輝幸他 ロジウム触媒を用いたケテン・イソチオシアナートによるロダニン誘導體合成反応 第 40 回複素環化学討論会, 仙台, 2010.10.16.
- ③ 近藤輝幸 高感度 MRI 造影剤としてのキラルデン

- ドリマーアミン配位 Gd 錯体の合成と機能評価  
第 60 回錯体化学討論会, 大阪, 2010.9.27  
(招待講演)
- ④ Teruyuki Kondo, et al.  
Rhodium-catalyzed Synthesis of Rhodanines from Ketenes and Isothiocyanates  
24th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2010)  
Taipei, Taiwan, 2010.7.19.
- ⑤ Teruyuki Kondo  
Ruthenium-catalyzed Selective Co-oligomerization of Different Alkenes with High Atom-Efficiency  
BIT's 1st Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis 2010, Beijing, China, 2010.5.21 (招待講演).
- ⑥ 近藤輝幸  
遷移金属錯体触媒反応を基盤とした新規高感度 Gd-MRI 造影剤の開発  
第 105 回光ナノサイエンス特別講演会, 奈良, 2010.1.20 (招待講演).
- ⑦ Teruyuki Kondo, et al.  
Ruthenium-catalyzed Selective Codimerization of Different Alkenes with High Atom-Efficiency, The 10th Youngnam-Kinki Joint Symposium on Organometallic Chemistry  
Daegu, Korea, 2009.11.26 (招待講演)
- ⑧ Teruyuki Kondo, Keisuke Yamamoto, Daisuke Takagi, Shingo Matsuki, Kenji Wada, Akio Toshimitsu,  
Selective Trimerization of Ethylene Catalyzed by a Ruthenium(0) Complex  
The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), Kyoto, 2009.11.11.
- ⑨ 近藤輝幸  
遷移金属錯体の環境調和型有機合成用触媒としての利用と分子プローブへの応用  
(社) 近畿化学協会「鹿児島大学地区講演会 & 地場産業見学会」, 鹿児島, 2009.5.24 (招待講演)
- ⑩ 近藤輝幸  
遷移金属錯体の環境調和型有機合成用触媒としての利用と分子プローブへの応用  
日本化学会第 89 春季年会, 千葉, 2009.3.28 (受賞講演).
- ⑪ 近藤輝幸  
遷移金属錯体の環境調和型有機合成用触媒としての利用と分子プローブへの応用  
(財) 第 23 回有機合成化学研究所講演会, 京都, 2008.11.20 (招待講演).
- ⑫ 近藤輝幸

高感度 MRI 造影剤としてのキラルデン  
ドリマーアミン配位 Gd 錯体の合成と機能評価  
第 57 回高分子討論会, 大阪, 2008.9.25  
(依頼講演).

- ⑬ Teruyuki Kondo, et al.  
Ruthenium-catalyzed Selective Codimerization of Alkenes with High Atom-Efficiency  
Third International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 滋賀, 2008.5.27.
- ⑭ Teruyuki Kondo  
Ruthenium-catalyzed Selective Codimerization of Different Alkenes with High Atom Efficiency  
10th International Symposium on Biotechnology, Metal Complexes, and Catalysis (BMC-X), Zhengzhou, China, 2008.5.14 (招待講演).

[図書] (計 2 件)

- ① 近藤輝幸 (分担執筆), シーエムシー出版  
日本発ブロックバスターを目指して—  
創薬研究の最前線—  
2010, pp. 303-316
- ② 近藤輝幸 (分担執筆), 化学同人  
使える! 有機合成反応 241 実践ガイド  
2010, pp. 88-89, and pp. 428-429.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 1 件)  
(1) 名称: オレフィンオリゴマーの製造方法  
発明者: 近藤輝幸, 山本啓介, 年光昭夫  
権利者: 出光興産株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2008-281286  
出願年月日: 2008.10.31  
国内外の別: 国内

○取得状況  
なし

[その他]

ホームページ等  
<http://www.probe.abe.kyoto-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
近藤 輝幸 (KONDO TERUYUKI)  
京都大学・学際融合教育研究推進センター  
先端医工学研究ユニット・教授

研究者番号：20211914

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
和田 健司 (WADA KENJI)  
京都大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号：10243049