

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 25 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550122

研究課題名(和文) 遷移金属触媒による脂肪族アルコールへの直截的官能基導入法の開発

研究課題名(英文) Direct functionalization of aliphatic alcohols by transition metal catalysis

研究代表者

福山 高英 (Fukuyama, Takahide)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60332962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪族アルコールの直截的官能基化の検討を行った。RuHCl(CO)(PPh₃)₃触媒存在下、種々のカルボニル化合物とアルコールとの反応により α -位アルキル化が効率よく進行した。本反応は水素移動反応によるアルコールからアルデヒドの生成、アルドール縮合と続く水素移動反応により進行しているものと思われる。これらの反応においては窒素系配位子の添加が有効であった。また、RuHCl(CO)(PPh₃)₃は保護されたホモアリルアルコール類の選択的異性化反応にも有効であった。ホモアリルカーボネートとマロン酸エステルとの反応ではオレフィン異性化とアリル位アルキル化が連続的に進行した。

研究成果の概要(英文)：Direct functionalization of aliphatic alcohols was investigated. α -Alkylation of carbonyl compounds, such as ketones, amides, and acetonitrile, using primary aliphatic alcohols was effectively catalyzed by RuHCl(CO)(PPh₃)₃. The present reaction would proceed via RuH-catalyzed transfer dehydrogenation of alcohols to aldehydes, which then undergo base promoted aldol condensation with carbonyl compounds to give α,β -unsaturated compounds. Finally transfer hydrogenation of thus formed α,β -unsaturated compounds with alcohols would provide the α -alkylated products. RuHCl(CO)(PPh₃)₃ was also found to be effective for selective olefin isomerization of protected homoallyl alcohols. The reaction of homoallyl carbonate with malonic acid esters gave coupling product via sequential olefin isomerization and allylic alkylation reaction.

研究分野：化学

キーワード：アルコール 直接官能基化 ケトン アミド ニトリル ルテニウムヒドリド 水素移動反応 異性化

1. 研究開始当初の背景

現代の有機合成においては、グリーンケミストリーの観点から、いかに廃棄物を少なく有用化合物を合成するかが重要な課題となっている。アルコール類は入手容易な炭素原料であり、有機合成においてファインケミカルズ合成のための重要な出発基質である。しかしながら、脂肪族アルコールの炭素上に直接官能基を導入することは困難であるため、酸化反応やハロゲン化等により、より反応性の高い化合物に変換し間接的に官能基を導入する手法が一般的である。一方、アルコール炭素上を直接官能基化することができれば、省資源的ファインケミカルズ合成の観点から、社会に大きく貢献することができる。アルコール類の直接的かつ効率的な官能基化はラジカル種や遷移金属種を活用する手法が報告されているが、その有効的利用法は限られており更なる発展が期待される。

2. 研究の目的

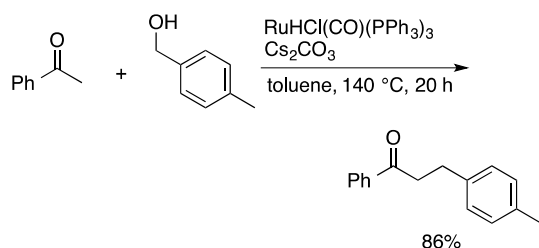
本研究では、遷移金属触媒によるアルコールの水素移動型反応を活用することで、アルコールの直截的な官能基化反応を開発することを目的とする。すなわち、遷移金属触媒によるアルコールの水素移動型反応で生成するアルデヒドのカルボニル炭素、 α -位、 β -位を反応点として活用した直接官能基化反応の開発を目的とした。

3. 研究の方法

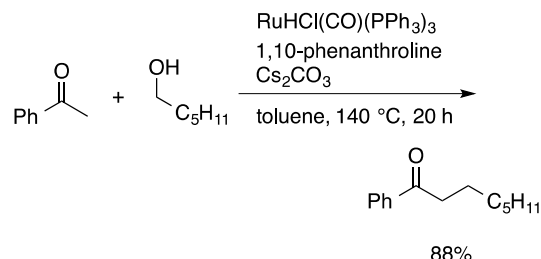
遷移金属触媒を用い、アルコールの水素移動型反応により生成するアルデヒドのカルボニル炭素、 α -位、 β -位の炭素-水素結合と種々の反応剤との反応を検討し、脂肪族アルコールの直截的な官能基化反応の実現を目指した。

4. 研究成果

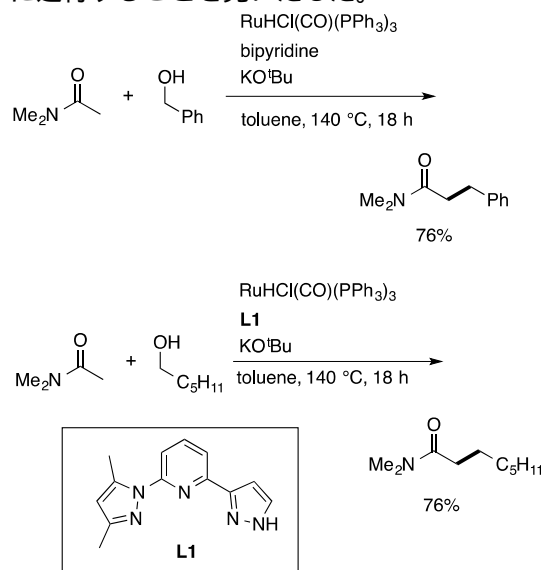
アルコール類は入手容易な炭素原料であり、有機合成において重要な出発基質である。本研究では、遷移金属触媒によるアルコールのアルデヒドへの水素移動型反応を活用した炭素-炭素結合形成反応の開発を行なった。ケトンとアルコール類との反応を検討したところ、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下、ケトンの α -位アルキル化が良好に進行することを明らかとした。本反応系ではベンジル型アルコールでは反応は良好に進行したものの、単純脂肪族アルコールでは反応が緩慢であった。



そこで基質一般性の拡張のため配位子の再検討を行なったところ、窒素系 2 座配位子である 1,10-フェナントロリンを添加することで単純アルコールでも反応が良好に進行した。本反応は、ルテニウム触媒による水素移動型反応により生成したアルデヒドとケトンとのアルドール縮合により α,β -不飽和ケトンが生成し、水素移動型反応により生成物が得られるものと考えている。

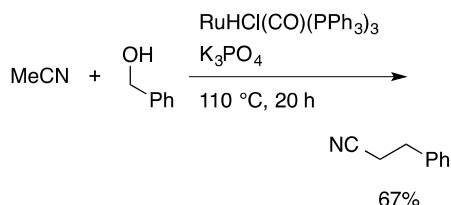


これまでに報告例が限定されている単純なアセトアミド類の α -位アルキル化について検討を行なった。 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下、塩基としてカリウム tert-ブトキシドを用いた場合にアセトアミド類の α -位アルキル化が良好に進行することを明らかとした。種々配位子の検討を行ったところ、本反応でも窒素系配位子が有効であることを見いだした。配位子としてピピリジンを用いるとベンジルアルコール類との反応が良好に進行した。一方、非ベンジル型のアルコールとの反応においては窒素系三座配位子であるピラゾリルピリジルピラゾールの添加が有効であり、ベンジルアルコール類のみならず非ベンジル型アルコールでも反応が良好に進行することを見いだした。

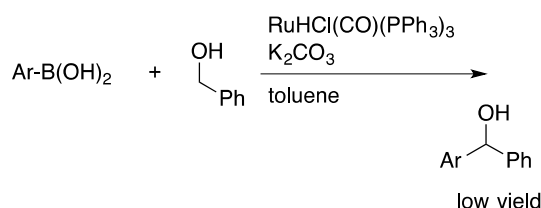


さらに、アルコールを用いた α -位アルキル化反応をアセトニトリルに適用したところ、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒を用いて良好に反応が進行することを見いだした。種々用いる塩基の検討を行なったところ、本反応では塩基としてリン酸カリウムの添加が有効であることが明らかとなった。一方、窒素系配位子の

添加効果はなく本反応においてはアセトニトリルが配位子として作用していることが示唆された。

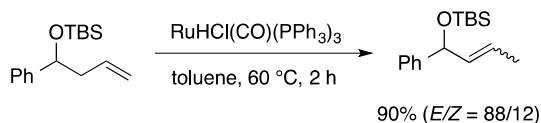


次にアルコールの 1 位への芳香族置換基導入法を検討した。RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 存在下、ベンジルアルコール類と芳香族ボロン酸との反応により、低収率ながらアルコールの 1 位に芳香族置換基が導入された生成物が得られることを見いだした。

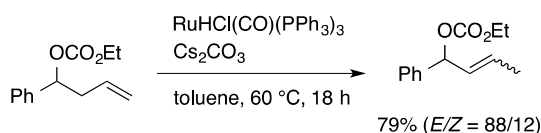
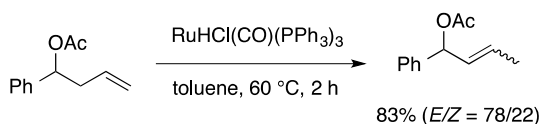


次に、アルコールの 1 位、2 位での官能基下について検討した。種々の遷移金属錯体を用い、ボロン酸、アルケン、アルキンなど様々な反応剤との反応を検討したが、期待した官能基化反応の進行を確認することはできなかった。

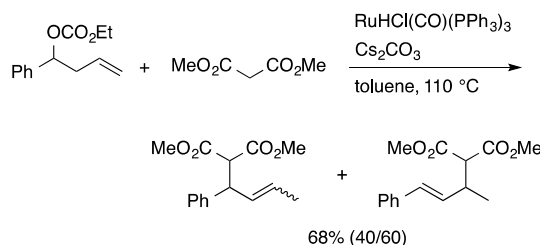
一方、本研究の過程で以下のことを見出すことができた。RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 存在下、1 位にフェニル基を有するホモアリルアルコールを反応させるとオレフィンが異性化し、p-チロフェノンが高い収率で得られた。一方、シロキシ基で保護したホモアリルアルコールを反応させると二重結合の異性化は 1 つだけ進行しアリルシリルエーテルが高収率、高選択的に得られた。



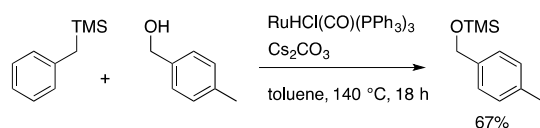
さらに 1 位にフェニル基を有するホモアリルアセテート、ホモアリルカーボネートを用いて同様の検討をしたところ、いずれも二重結合の異性化は 1 つだけ進行しアリルアセテート、アリルカーボネートが良好な収率で得られた。



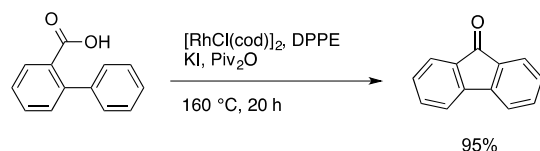
次に、ホモアリルカーボネートの反応をマロン酸エステル、塩基存在下に行なったところ、二重結合の異性化とアリル位アルキル化反応が連続的に生じ、置換アルケンが良好な収率で得られた。



ベンジルアルコールとベンジルトリメチルシランとの反応を RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 存在下に行なったところシリル基の酸素原子上への移動が生じ、ベンジルシリルエーテルが得られることを見出した。



また、2-フェニルベンジルアルコールを用いた反応検討において低収率ながらフルオレノン誘導体が得られた。詳細な検討の結果、ロジウム触媒存在下、2-フェニル安息香酸類を反応させると高収率でフルオレノン誘導体が得られることを見出した。



以上、本研究では触媒的水素移動反応を鍵としたアルコールの直截的官能基化について検討した。RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 触媒が種々のカルボニル化合物の 1 位アルキル化に有効な触媒であることを見出した。また、本触媒と窒素系配位子との組み合わせが有効であることを明らかとした。また、RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 触媒が保護されたホモアリルアルコールの選択的異性化反応に有効であることを見出した。ホモアリルカーボネートの異性化とアリル位アルキル化が本触媒を用いて良好に進行することを見出した。さらに、ロジウム触媒による効率的フルオレノン合成法の開発に繋がった。

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)

1. Fukuyama, T.; Maetani, S.; Miyagawa, K.; Ryu, I. Synthesis of Fluorenones through Rhodium-Catalyzed Intramolecular Acylation of Biarylcarboxylic Acids, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3216. 査読有
 2. Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Synthesis of Alkylated Nitriles by RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed Alkylation of Acetonitrile Using Primary Alcohols, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1163. 査読有
 3. Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Ruthenium Hydride/Nitrogen Tridentate Ligand-Catalyzed α -Alkylation of Acetamides with Primary Alcohols, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13702. 査読有
 4. Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Effective Alkylation of Ketones with Primary Alcohols Catalyzed by Ruthenium Hydride, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4703. 査読有
- [学会発表](計17件)
1. 桑原崇、山本悠輝、福山高英、柳日馨、ルテニウムヒドリド触媒を用いたホモアリルシリルエーテルの異性化反応、日本化学会第95春季年会、2015、3、26-29、日本大学
 2. 桑原崇、福山高英、柳日馨、遷移金属触媒によるアルケニルエステル類のオレフィン異性化反応、日本化学会第95春季年会、2015、3、26-29、日本大学
 3. Fukuyama, T.; Synthesis of Polycyclic Compounds through Rhodium-Catalyzed Cyclization of Aromatic Carboxylic Acids, 8th Syngapore International Chemistry Conference, 2014, 12, 14-17. Singapore, National University of Singapore
 4. Kuwahara, T.; Yamamoto, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Selective Olefin Isomerization of Homoallyl Silyl Ethers to Allyl Silyl Ethers Catalyzed by Ruthenium Hydride Complex, The 9th International Symposium on Integrated Synthesis, 2014, 11, 14-15, Awaji Umebutai International Conference Center, Hyogo.
 5. Fukuyama, T.; Maetani, S.; Miyagawa, K.; Ryu, I. Synthesis of Fluorenones through Rhodium-Catalyzed Intramolecular Acylation of Biarylcarboxylic Acid, XXIV International Conference on Organometallic Chemistry, 2014, 7, 13-18, Royton Sapporo, Sapporo.
 6. 桑原崇、福山高英、柳日馨、ルテニウムヒドリド触媒におけるオレフィン異性化とアリル位アルキル化による新規 C-C 結合形成反応、日本化学会第94春季年会、2014、3、27-30、名古屋大学
 7. Kuwahara T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Alkylation of Acetonitrile and Acetamides Using Primary Alcohols Catalyzed by Ruthenium Hydride/Tridentate Nitrogen Ligand System, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, 2013, 9, 23-26, Doshisha University.
 8. Kuwahara T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed α -Alkylation of Acetonitrile and Acetamides Using Primary Alcohols, 60th Symposium on Organometallic Chemistry, 2013.9.12-14, Gakushuin University.
 9. Kuwahara T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed Alkylation of Acetonitrile and Acetamides Using Primary Alcohols, International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, 2013.8.4-9, Hokkaido University
 10. 桑原崇、福山高英、柳日馨、ルテニウム触媒による第1級アルコールを用いたアセトアミド類のアルキル化反応、日本化学会第93春季年会、2013、3、22-25、立命館大学
 11. レオタルドベンジャミン、福山高英、セリアブランクール、岡本裕美、ルテニウム触媒による1,3-時ケトン類の末端アルケンへの位置選択的付加反応、日本化学会第93春季年会、2013、3、22-25、立命館大学
 12. 前谷臣治、福山高英、柳日馨、ロジウム触媒を用いる2-アリロキシ安息香酸の脱カルボニルの環化反応によるジベンゾラン類の合成、日本化学会第93春季年会、2013、3、22-25、立命館大学
 13. 前谷臣治、宮川和紗、福山高英、柳日馨、ロジウム触媒を用いるピアリアルカルボン酸の分子内アシル化によるフルオレノン類の合成、日本化学会第93春季年会、2013、3、22-25、立命館大学
 14. 福山高英、フローマイクロリアクターを用いた均一系触媒反応、フロー・マイクロ合成研究会 第57回研究会、2013.2.8、かんぼの宿 福井、福井。

15. Metani, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Rhodium-Catalyzed Decarbonylative Cyclization of 2-Aryloxybenzoic Acids Leading to Dibenzofurans、The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12)、2012.11.12-16, Rihga Royal Hotel in Kyoto, Kyoto.

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

16. Metani, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Dibenzofurans via Decarbonylative Cyclization of 2-Phenoxybenzoic Acids and their Esters, 59th Symposium on Organometallic Chemistry, 2012.9.13-15, Osaka University.

17. Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Effective Alkylation of Ketones with Primary Alcohols Catalyzed by Ruthenium Hydride, 59th Symposium on Organometallic Chemistry, 2012.9.13-15, Osaka University.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

福山 高英 (FUKUYAMA Takahide)
大阪府立大学・理学系研究科・准教授
研究者番号：60332962

(2)研究分担者

()