

機関番号：24403

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009-2010

課題番号：21750106

研究課題名 (和文) 遷移金属ヒドリド触媒を用いた新規連続結合形成反応の開発

研究課題名 (英文) Development of New Cascade Type Reactions Catalyzed by Metal Hydrides

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

研究成果の概要 (和文)：

本研究は、遷移金属ヒドリド種を活用した新規多段階結合形成反応を開発することを目的としている。ルテニウムヒドリド触媒存在下、第一級ベンジル型アルコールと $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとの反応を検討したところ、期待通り交差型カップリング反応が進行し $\alpha$ -ヒドロキシメチルケトンが良好な収率で得られることを見いだした。 $\alpha$ -ヒドロキシメチルケトンは高沸点有機-フルオラス両親媒性反応メディアである F-626 中でのレトロアルドール反応により非対称ケトンを与える。ルテニウムヒドリドによるカップリング反応、F-626 中でレトロアルドール反応をワンポットで行なうケトン合成法を開発した。また、RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 錯体が分子内 Tishchenko 反応に対して優れた触媒であることを見いだした。さらに、エノンとジアルデヒドとの反応を検討したところ、炭素-炭素、炭素-酸素結合連続的に形成したケトラクトンが効率的に得られることを見いだした。ボロン酸とアルデヒドとの反応によりケトンが得られることを見いだした。イリジウム触媒を用いた直鎖カルボン酸の脱カルボニル化反応を検討したところ、良好に反応が進行し内部オレフィンが得られることを見いだした。本反応においては KI の添加が効率的である。系中で生成したイリジウムヒドリド種がオレフィンの異性化触媒として機能しているものと考えている。

研究成果の概要 (英文)：

This research aimed at development of new catalytic reactions in which metal hydride species play a key role. The reaction of benzylic alcohols with  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in the presence of ruthenium-hydride gave  $\alpha$ -hydroxymethyl ketones.  $\alpha$ -Hydroxymethyl ketones underwent retro-aldol reaction in fluororous-organic hybrid solvent, F-626. One-pot procedure for the synthesis of ketones has also been achieved by the consecutive ruthenium hydride-catalyzed reaction and the thermal retro-aldol reaction. RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> effectively catalyzed intramolecular Tishchenko reaction. The reaction of enones with dialdehydes gave keto lactons in good yields via sequential C-C and CO bond formation. Boronic acids react with aldehydes in the presence of RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> to give ketones. Ir catalyzed decarbonylation took place to give internal olefins, where addition of KI dramatically accelerated the decarbonylation reactions. Ir-H species formed in situ catalyzed isomerization of olefins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：遷移金属ヒドリド、連続結合形成、触媒反応、ヒドロメタル化、

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体を用いた触媒的分子変換反応の開発は有機合成の分野において重要な研究課題の一つである。水素化反応、ヒドロホルミル化反応をはじめ、多くの触媒反応において、遷移金属ヒドリド種が鍵中間体として関与している。遷移金属ヒドリド種は容易に炭素-炭素不飽和結合に付加し、金属-炭素結合を有する中間体を与える。これらの中間体をさらなる共有結合形成反応へと活用することで新たな触媒反応の開発が可能となる。本研究者はルテニウムヒドリド種を用いた複数の新規触媒反応の開発を行ってきた。

カスケード反応は複雑な骨格を有する化合物を合成する有用な方法であるが、一般に分子内に適当な反応性官能基をあらかじめ配置することによって達成される例が多く、反応基質そのものの合成に多くの労力を必要とするという問題点を抱えている。一方、単純な化合物から分子間で連続的に反応を進行させ、複雑な骨格を一挙に構築することができれば、有機合成における有用性はさらに高い。

この様な背景のもと遷移金属ヒドリド触媒を用いた新規連続結合形成反応の開発に着手した。

## 2. 研究の目的

単純な化合物から複雑な骨格を有する化合物を構築する新反応の開発は、合成化学的に重要な研究課題の一つである。その中でも遷移金属触媒を利用した合成反応は、反応の多様性から特に重要な位置を占めているといえる。複数の結合を一挙に形成させる連続多段階反応（カスケード反応）は複雑な骨格を有する化合物を合成する有用な方法であるが、一般に分子内に適当な反応性官能基をあらかじめ配置することによって達成される例が多く、反応基質そのものの合成に多くの労力を必要とする。それに対し、単純な化合物から分子間で連続的に反応を進行させ、複雑な骨格を一挙に構築することができれば、有機合成における有用性はさらに高い。本研究では、遷移金属ヒドリド種が容易に炭素-炭素不飽和結合に付加し炭素-金属結合を形成することに着目し、ヒドロメタル化を第一段階とする新規連続多段階反応を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

以下の三種の反応開発に主な焦点を当てた。

### (1) 遷移金属ヒドリド種を用いた連続的結合形成反応の開発

ルテニウムヒドリド錯体がエノンやジエンに付加して生成するルテニウムエノラートや $\pi$ -アリルルテニウムがアルデヒドに付加することを既に明らかとしているが、系中で生成するアルコキシルルテニウム種とアルデヒドとを連続的に反応にさせる、炭素-炭素、炭素-酸素結合の連続形成反応を検討した。

### (2) 水素移動反応を伴った炭素-炭素結合形成反応の開発

遷移金属錯体は水素移動反応の触媒となることが知られている。遷移金属ヒドリド触媒を用い、アルコールを原料とした炭素-炭素結合形成反応の開発に取り組んだ。

### (3) 分子間三成分カップリング反応の開発

エノンおよびジエンとアルデヒドとの反応では1,3-ジケトン、 $\beta,\gamma$ -不飽和アルデヒドが得られることを明らかとしているが、これらの反応にアセチレン、有機金属試薬、一酸化炭素などの第3炭素成分を組み込んだ多成分連結反応の開発を試みた。

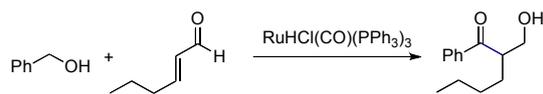
## 4. 研究成果

本研究は、遷移金属ヒドリド種が容易に炭素-炭素不飽和結合に付加し炭素-金属結合形成することに着目し、ヒドロメタル化を第一段階とする新規多段階結合形成反応を開発することを目的とした。RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 錯体触媒存在下、フタルアルデヒドを反応させると、分子内Tishchenko反応が効率良く進行し、ラクトンが高収率で得られることを見だし、ルテニウムヒドリド触媒が炭素-酸素結合形成にも有効な触媒であることを明らかとした。さらに、ルテニウムヒドリド錯体と $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとの反応により生成するルテニウムエノラートとアルデヒドとのアルドール型反応ではアルコキシルルテニウム種が生成するが、このアルコキシルルテニウム種をアルデヒドで捕捉することで連続結

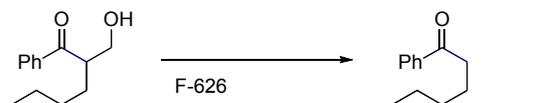
合結合形成反応の開発が可能になるものと考えた。エノンとジアルデヒドとの反応を検討したところ、炭素-炭素、炭素-酸素結合連続的に形成したケトラクトンが効率的に得られることを見いだした。本反応は種々の $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン、ジアルデヒドに適用可能であり、種々のケトラクトンを合成することが可能である。



一方、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  触媒を用い、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを第2級アルコール存在下反応させると、還元的二量化反応が進行し、 $\alpha$ -ヒドロキシメチルケトンが得られることを既に見いだしている。この反応では第2級アルコールは水素移動型還元の水素供与体として機能している。第一級アルコールを水素供与体かつアルデヒド前駆体として用いることで新しい交差型カップリング反応が可能となるものと考え検討を行った。その結果、ルテニウムヒドリド触媒存在下、第一級ベンジル型アルコールと $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとの交差型カップリング反応が進行し $\alpha$ -ヒドロキシメチルケトンが良好な収率で得られることを見いだした。本反応では、ルテニウムヒドリドが $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへ付加して生成するルテニウムエノラートがアルデヒドに付加し、アルコキシルテニウムを与え、続く $\beta$ -水素脱離によって生成したケトアルデヒドとベンジルアルコールとの水素移動反応により $\alpha$ -ヒドロキシメチルケトンが得られるものと考えている。

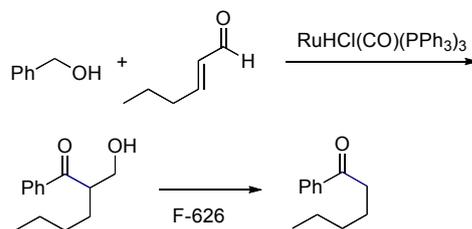


また、ルテニウムヒドリド触媒存在下、第一級ベンジル型アルコールと $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとの交差型カップリング反応により得られる $\alpha$ -ヒドロキシメチルケトンを、高沸点有機-フルオラス両親油性溶媒であるF-626中で加熱するとレトロアルドール反応が進行し、非対称ケトンが良好に得られることを見いだした。反応終了後、有機/フルオラス2相系処理により、生成物とF-626は簡便に分離することが可能であり、回収したF-626は再利用が可能である。

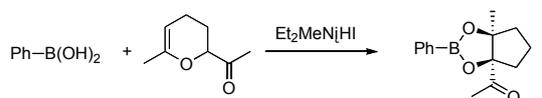
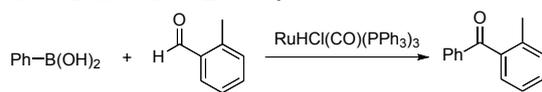


さらに、ルテニウムヒドリド触媒による第

一級ベンジル型アルコールと $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとの交差型カップリング反応とF-626中でのレトロアルドール反応のワンポット反応によるケトン合成を検討したところ良好に反応が進行しケトンが効率良く得られることを見いだした。

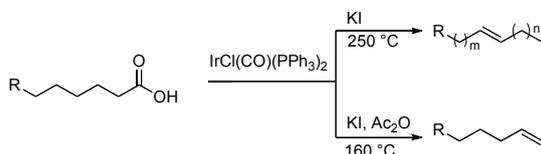


遷移金属ヒドリド種を用いた三成分カップリングを開発すべくエノンおよびジエンとアルデヒドとの反応にアセチレン、有機金属試薬、一酸化炭素などの第3炭素成分を組み込んだ多成分連結反応の開発を試みた。ルテニウムヒドリド触媒存在下、芳香族ボロン酸と $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン、アルデヒドとの三成分型反応を検討した。期待した三成分型生成物は得られなかったが、芳香族ボロン酸とアルデヒドとの反応により、非対称ジアリールケトンが得られることを見いだした。ルテニウムヒドリドがアルデヒドに付加して生成するアルコキシルテニウムとボロン酸とのトランスメタル化を鍵とするものと考えている。また、これらの反応の検討の際、 $\text{Et}_2\text{MeN} \cdot \text{HI}$  触媒による $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの二量体である2-アシル-2,3-ジヒドロピラン類の環縮小反応が芳香族ボロン酸共存下に進行し、双環性のボロン酸エステルが得られることを明らかとした。



長鎖カルボン酸は植物性および動物性油に豊富に含まれる炭素源である。非石油系原料を活用し、有用化合物を合成することができれば、環境調和型物質生産の手法として有用である。内部オレフィンの混合物は潤滑剤や界面活性剤の原料として有用である。イリジウム触媒を用いて長鎖脂肪酸の脱カルボニル化反応による内部オレフィンの合成を検討したところ、 $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  触媒存在下、添加剤としてKIを用いて $250^\circ\text{C}$ で反応を行なったところ効率良く脱カルボニル化反応が進行し、内部オレフィンの混合物が高収率で得られることを見いだした。本反応では系中で生成

するイリジウムヒドリド種がオレフィン異性化の触媒として機能しているものと考えている。また、無水酢酸を添加し160°Cで反応を行なうと、脱カルボニル化反応のみが進行し、末端オレフィンが高収率、高選択的に得られることを見いだした。これらの反応では、反応条件により、内部オレフィン、末端オレフィンを作り分けることができ、合成上有用なものと思われる。



以上種々の遷移金属ヒドリド錯体を用いて新規反応の開発の検討を行った。RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>触媒を用いた場合に、系中で生成するアルコキシルテニウム種からのβ-水素脱離が円滑に進行するためと考えられる。アルコキシメタルからのβ-水素脱離によるケトン合成が可能となり、今後の触媒反応設計の指針を得ることができた。

#### 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7件)

福山高英、大村倉平、柳 日馨、マルチタスク触媒：ルテニウムヒドリドによる原子効率型結合形成反応，有機合成化学協会誌，査読有、2010年，68巻，649-658頁

S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, Hydrogenation Triggered Catalytic Conversion of Dialdehydes and Keto Aldehydes to Lactones, *Chem. Commun.*, 査読有, 2009年, 6741-6743頁

A. Denichoux, T. Fukuyama, T. Doi, J. Horiguchi, I. Ryu, Synthesis of 2-Hydroxymethyl Ketones by Ruthenium Hydride-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of α,β-Unsaturated Aldehydes with Primary Alcohols, *Org. Lett.*, 査読有, 12巻, 2010年, 1-3頁

T. Fukuyama, T. Kawamoto, T. Okamura, A. Denichoux, I. Ryu, Thermal Retro-Aldol Reaction Using a Fluorous Ether F-626 as a Reaction Medium, *Synlett*, 査読有, 2010年, 2193-2196頁

C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Ohta, I. Ryu, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, Synthesis of Functionalized Resorcinols by Rhodium-Catalyzed [5+1] Cycloaddition Reaction of 3-Acyloxy-1,4-Enynes with CO, *Chem. Commun.*, 査読有, 46巻, 2010年, 5470-5472頁

T. Fukuyama, T. Okamura, I. Ryu, Et<sub>2</sub>MeN·HI-Catalyzed Reaction of Arylboronic Acids with 2-Acyl-2,3-dihydro-4H-pyrans Leading to 2-Aryl-Tetrahydro-cyclopenta [1,3,2]dioxaboroles, *Synthesis*, 査読有, 2011年, 1537-1540頁

S. Maetani, T. Fukuyama, N. Suzuki, D. Ishihara, I. Ryu, Efficient Iridium-Catalyzed Decarbonylation Reaction of Aliphatic Carboxylic Acids Leading to Internal or Terminal Alkenes, *Organometallics*, 査読有, 30巻, 2011年, 1389-1394頁

[学会発表] (計5件)

福山 高英，ルテニウム触媒を用いた新合成反応の開発，第36回有機反応懇談会，2009年，8月3日，関西学院大学

T. Fukuyama, S. Omura, H. Okamoto, Y. Murakami, I. Ryu, Ruthenium Hydride-Catalyzed Lactonization of Dialdehydes and Keto Aldehydes, OMCOS 15, 2009年, 7月29日, グラスゴー, 英国

C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Ota, I. Ryu, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, New Strategy Towards the Synthesis of Resorcinol Derivatives by Rhodium-Catalyzed Carbonylation of 1,4-Enynes, OMCOS 15, 2009年, 7月29日, グラスゴー, 英国

S. Maetani, T. Fukuyama, I. Ryu, H. Tahara, N. Suzuki, D. Ishihara, D. Iron-Catalyzed Decarbonylation Reaction of Aliphatic Carboxylic Acids Leading to Olefins, 第57回有機金属化学討論会, 2010年, 9月16日, 中央大学

T. Fukuyama, Y. Ohta, I. Ryu, Rhodium-Catalyzed [4+1] Type Carbonylative Cycloaddition of 1,4-Enyne Esters Involving 1,3-Acyloxy Migration, 第57回有機金属化学討論会, 2010年, 9月16日, 中央大学

#### 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