

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26820353

研究課題名(和文) 酸化物上での担持金属構造の精密制御と高度分子変換反応への適用

研究課題名(英文) Precise control of supported metal structure on metal oxide and their activity for organic transformations

研究代表者

三浦 大樹 (Miura, Hiroki)

首都大学東京・都市環境科学研究科・助教

研究者番号：20633267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：高性能触媒を用いた有用化成品や機能性材料の合成は我々の生活を根幹から支える基幹技術であり、それらのさらなる革新は今後も重要な課題である。本研究では酸化ジルコニウムあるいは酸化セリウムに担持したルテニウム触媒が、アルキンへの付加反応を経由する複素環化合物構築反応に有効であることを明らかにした。芳香族カルボン酸との付加環化反応によりフタリド誘導体が、アルデヒド、一酸化炭素との付加環化反応により  $\beta$ -ヒドロキシブテノリド誘導体がそれぞれ高収率で得られた。これらの担持触媒はいずれの反応後も容易に回収・再利用できこれらの触媒系が優れた環境調和性能を示すことも明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Syntheses of useful chemicals and functional materials by the use of highly active catalysts is fundamental technology, and their further invention are of great significance. In the present study, we found that zirconium oxide or cerium oxide supported ruthenium catalysts were remarkably effective for the construction of heterocyclic compounds via functionalization of alkynes. The cycloaddition of carboxylic acid with alkynes afforded phthalide derivatives, and carbonylative cycloaddition of aldehydes with alkynes gave  $\beta$ -hydroxybutenolides in high yields. The present supported catalysts could be easily recovered and reused after both reactions, which indicates that they showed high environmental compatibility.

研究分野：触媒化学

キーワード：担持金属触媒 ルテニウム 有機合成反応

## 1. 研究開始当初の背景

高性能触媒を用いた有機分子変換反応による有用化成品や機能性材料の合成は、我々の生活を根幹から支える基幹技術である。近年ではグリーンケミストリーの観点から「生成物からの分離が容易かつ再利用可能」などの要件を満たす低環境負荷型触媒プロセスの開発が大きく注目されている。中でも固体酸化物を基盤とする触媒は、安定性の低さ、再利用の難しさ、生成物への金属の混入など均一系触媒が本質的に有する問題点を一気に解決できる有用な手段と考えられるが、これら酸化物系固体触媒は一般に原子レベルでの活性点の精密制御が困難なため、精密炭素骨格構築法として不可欠な高選択的C-C結合生成反応に関しては、その発展が均一系触媒と比較して大きく遅れているのが現状であった。

## 2. 研究の目的

これらの背景のもと、ルテニウムが潜在的に有するC-C結合生成能に着目し、それらを活用した高環境調和型有機合成用触媒の設計・構築を行った。特にこれまで未開拓であった分子変換反応、特に生理・薬理活性を示す複素環化合物の新規な合成法の開発およびそれらに適用可能な担持金属触媒の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

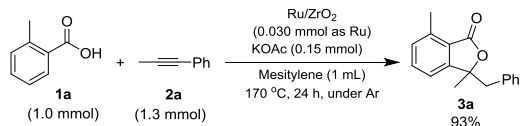
担持金属触媒を用いた複素環化合物の新規合成法の開発について検討を行った。種々の担持金属触媒の反応活性を検討し、最適な触媒および反応条件を精査した。得られた最適反応条件下で、種々の反応基質の適用範囲を調査した。

触媒反応はすべて Ar 雰囲気下で行った。反応後、シリカゲルクロマトグラフィーによって生成物を単離し、収率を算出した。生成物の定性は、<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR、質量分析によって行った。

## 4. 研究成果

(1) 芳香族カルボン酸の内部アルキンへの付加反応による選択的フタリド誘導體合成

担持 Ru 触媒を用いて、安息香酸誘導體(1a)の内部アルキン(2a)への付加反応を検討したところ、種々の生理活性物質に含まれる重要な炭素骨格であるフタリド誘導體(3a)が高収率かつ高選択的に得られることを見出した(Scheme 1)。Ru/CeO<sub>2</sub>、Ru/ZrO<sub>2</sub> および Ru/Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒を用いた場合に反応が効率的に進行し、なかでも Ru/ZrO<sub>2</sub> 触媒を用いた場合に生成物 3a が最も高い収率で得られた。



Scheme 1. Coupling of aromatic acid with alkyne by supported Ru catalysts

Ru/ZrO<sub>2</sub> 触媒を用いて Scheme 1 に示した条

件下において基質適用範囲を検討した(Table 1)。種々の芳香族カルボン酸を用いた場合にアルキンとの反応は良好に進行し、対応するフタリド誘導體がそれぞれ良好な収率で得られた。

上述のように Ru/CeO<sub>2</sub> あるいは Ru/ZrO<sub>2</sub> 触

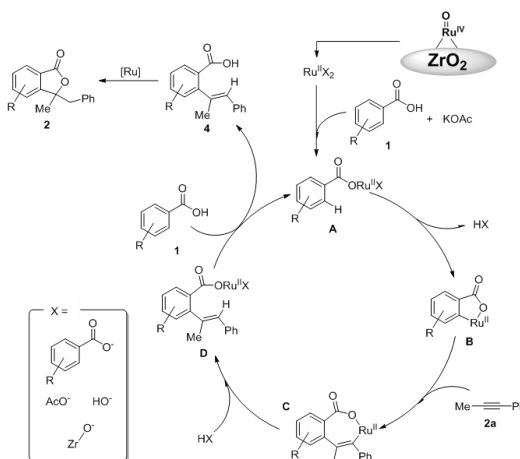
Table 1. Scope of substrates

3b 77%	3c 86%	3d 84%	3e 54%
3f 74%	3g 78%	3h 37% <sup>a</sup> (48%) <sup>b,d</sup>	3i 40%
3j 64% (3j : 3j' = 91 : 9) <sup>c</sup>		3k 72% <sup>a</sup>	3l 79% <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Reaction time 40 h. <sup>b</sup> Ru/CeO<sub>2</sub> and HCO<sub>2</sub>Na were used. <sup>c,d</sup> The ratio of the regioisomers was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>e</sup> Reaction time 72 h. <sup>f</sup> Yield was determined by GLC.

媒を用いた場合に反応が効率的に進行し、対応する生成物が高収率で得られるのに対し、SiO<sub>2</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、TiO<sub>2</sub>、MgO に担持した Ru 触媒は全く活性を示さなかった。このような顕著な担体効果が発現した原因を明らかにするため、種々の分光学的解析により各担体上の Ru 種の構造解析を行った。その結果、反応に不活性な触媒では Ru 種が反応前にルチル型 6 配位の RuO<sub>2</sub> として存在しているのに対し、活性を示した触媒上では高分散した Ru<sup>IV</sup>=O 種として存在している事を明らかにした。

Scheme 2 に本反応の可能な反応機構を示す。まず ZrO<sub>2</sub> 上に形成された Ru<sup>IV</sup>=O 種が反応系内で還元され 2 価 Ru 種が発生する。カルボン酸との配位子交換により中間体 A が生成し、続いて中間体 A において求電子的な芳香族 C-H 結合の活性化がおこりルテナサイクル中間体 B が生成すると考えられる。さらに Ru-C 結合へアルキンが挿入後、酸による Ru-C 結合および Ru-O 結合の連続的なプロトン化により触媒活性種 A が再生するとともに、カルボン酸のオルト位がアルケニル化された化合物 4 が生成する。最後に 4 の分子内環化が進行しフタリド誘導體 3 が得られた。

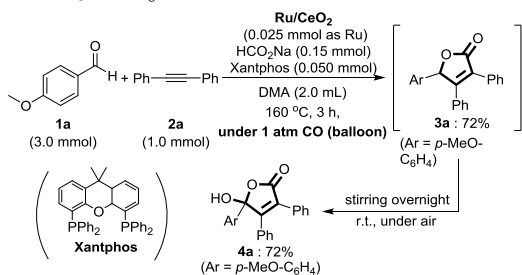


Scheme 2. Possible reaction mechanism

と考えられる。芳香族 C-H 結合の活性化過程、および酸によるプロトン化が触媒サイクル内に含まれていることは重水素化実験によって確認された。また Ru/ZrO<sub>2</sub> 触媒は収率の低下を伴うことなく 5 回の再利用が可能であった。

(2) アルデヒド、アルキン、CO の分子間 [2+2+1] 付加環化反応、酸化による  $\gamma$ -ヒドロキシブテノリド誘導体合成

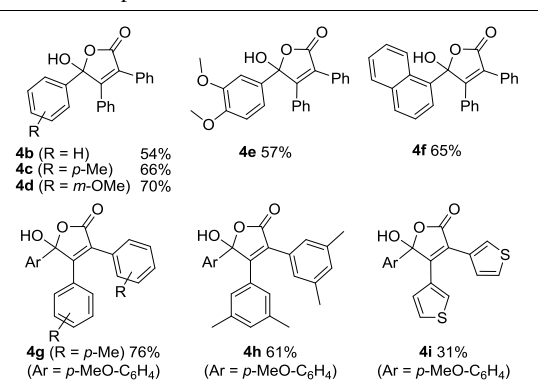
アルデヒド、アルキン、CO の [2+2+1] 付加環化反応はブテノリド骨格を原子効率 100% で構築可能な有用な方法である。Ru/CeO<sub>2</sub> 触媒を用いて Scheme 3 に示した条件下においてアルデヒド **1a**、アルキン **2a**、CO の分子間 [2+2+1] 付加環化反応を検討したところ、Xantphos を配位子として添加する事により反応が良好に進行し、対応するブテノリド誘導体 **3a** が良好な収率で得られた。さらに興味深い事に、反応系を大気に開放し、触媒等の分離操作を行わず空气中室温で終夜撹拌させたところ、**3a** の酸化反応が進行し、種々の天然物、薬理活性物質に見られる重要な化合物である  $\gamma$ -ヒドロキシブテノリド誘導体 **4a** が最終生成物として得られることが明らかとなった。



Scheme 3. [2+2+1] carbonylative cycloaddition of aldehyde with alkyne, followed by oxidation by Ru/CeO<sub>2</sub>.

種々のアルデヒド、アルキンを検討した結果を、Table 2 に示す。様々な芳香族アルデヒドを用いた場合に、対応する  $\gamma$ -ヒドロキシブテノリド誘導体 **4b–4i** が中程度から良好な収率で得られた。

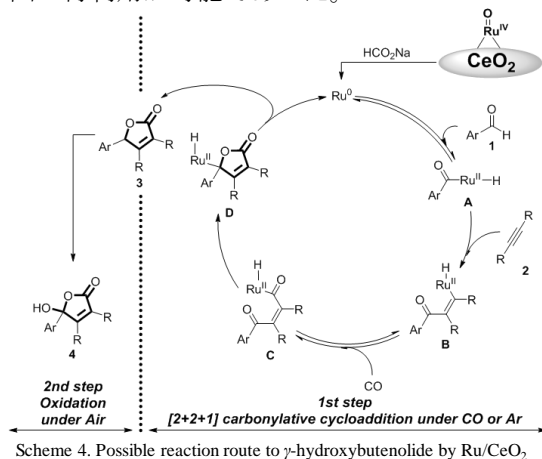
Table 2. Scope of substrates



[a] Reaction conditions: (1) **1** (3.0 mmol), **2** (1.0 mmol), Ru/CeO<sub>2</sub> (125 mg, 2.5 mol% as Ru), HCO<sub>2</sub>Na (0.15 mmol), Xantphos (0.10 mmol), DMA (2.0 mL), 160 °C, 3 h, CO (1 atm, balloon), (2) stirring overnight at rt under air.

Scheme 4 に本反応の可能な反応機構を示す。CeO<sub>2</sub> 上の Ru<sup>IV</sup>=O 種がギ酸ナトリウムの作用により反応系内で発生した 0 価 Ru 種に対してアルデヒドが酸化的付加する。生じた

中間体 A の Ru-C 結合にアルキン、CO が連続的に挿入した後、中間体 C での分子内環化、つづく還元的脱離によってブテノリド誘導体 **3** が生成すると考えられる。その後、空气中で **3** の酸化が進行し、 $\gamma$ -ヒドロキシブテノリド誘導体 **4** が得られたと考えられる。また Ru/CeO<sub>2</sub> 触媒は収率の低下を伴うことなく 3 回の再利用が可能であった。



Scheme 4. Possible reaction route to  $\gamma$ -hydroxybutenolide by Ru/CeO<sub>2</sub>

以上本研究では、Ru/CeO<sub>2</sub> あるいは Ru/ZrO<sub>2</sub> が複素環化合物の構築など新規な合成反応に有効な触媒系として適用可能である事を見出した。担持金属触媒を上述の C-C 結合生成反応に活用した例はこれまでになく、さらに分離回収・焼成といった単純な操作によって容易に再生利用可能であったことは、本触媒系が高い触媒機能と環境調和性能を併せ持つものであると考える。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① “Intermolecular [2+2+1] Carbonylative Cycloaddition of Aldehydes with Alkynes, and Subsequent Oxidation to Gamma-Hydroxybutenolides by a Supported Ruthenium Catalyst”  
Miura, H.; Takeuchi, K.; Shishido, T.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 278. 査読有
- ② “Dehydrogenative Synthesis of Benzimidazoles under Mild Conditions with Supported Iridium Catalysts”  
Tateyama, K.; Wada, K.; Miura, H.; Hosokawa, S.; Abe, R.; Inoue, M. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *6*, 1677-1684. 査読有
- ③ “Iridium-Catalyzed [2+2+2] cycloaddition of alpha, omega-Diynes with Cynamides”  
Hashimoto, T.; Ishii, S.; Yano, R.; Miura, H.; Takeuchi, R.  
*Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3901-3916. 査読有
- ④ “Phosphine-stabilized, oxide-supported rhodium catalysts for highly efficient silylative coupling reactions”  
Tsukada, S.; Wada, K.; Miura, H.; Hosokawa, S.; Abe, R.; Inoue, M.

*Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 9575-9586.  
査読有

- ⑤ “Coupling of carboxylic acids with internal alkynes by supported ruthenium catalysts: direct and selective syntheses of multi-substituted phthalide derivatives”  
Miura, H.; Tsutsui, K.; Wada, K.; Shishido, T.  
*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1654–1657. 査読有

[学会発表] (計7件)

- ① Development of supported ruthenium catalysts for greener organic transformations  
H. Miura, CU -TMU Joint Symposium for Materials Science and Catalysis 2016, January 28, 2016, Tokyo, Japan
- ② Coupling of Carboxylic Acid with Internal Alkynes by Supported Ruthenium Catalyst: Direct syntheses of multi-substituted phthalides  
H. Miura, K. Tsutsui, K. Wada, T. Shishido, The 15th Korea-Japan Symposium on Catalysis, May 26-28, 2015, Busan, Korea
- ③ Direct and selective syntheses of substituted phthalides via ruthenium-catalyzed coupling of carboxylic acid with internal alkynes  
H. Miura, K. Tsutsui, K. Wada, T. Shishido, 17th International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, July 12-15, 2015, Utrecht, The Netherlands
- ④ [2+2+1] cycloaddition of aldehydes, alkynes and CO by supported Ru catalysts  
H. Miura, K. Takeuchi, T. Shishido, PACIFICHEM 2015, December 15-20, 2015, Honolulu, Hawaii, USA
- ⑤ 担持 Ru 触媒によるアルデヒド、アルキン、CO の[2+2+1]付加環化反応  
竹内 一輝・三浦 大樹・宍戸 哲也  
第116回触媒討論会 2015年9月16日(水)~18日(金) 三重大学(三重県津市)
- ⑥ 担持 Ru 触媒によるアルデヒド、アルキン、CO の[2+2+1]付加環化反応  
竹内 一輝・三浦 大樹・宍戸 哲也  
第5回CSJ化学フェスタ2015 2015年10月13日(火)~15日(木) タワーホール船堀(東京都江戸川区)
- ⑦ ルテニウム触媒を用いるアルキン、アルデヒド、CO の[2+2+1]付加環化反応  
三浦 大樹・竹内 一輝・宍戸 哲也  
第108回有機合成シンポジウム5 2015年11月5日(木)~6日(金) 早稲田大学国際会議場(東京都新宿区)

[その他]

[受賞]

- ① 公益社団法人 日本化学会  
第95春季年会(2015) 優秀講演賞(学術)

(平成27年3月26日)

[ホームページ]

<http://www.comp.tmu.ac.jp/shishidolab/>

6.研究組織

(1)研究代表者

三浦 大樹 (MIURA HIROKI)

首都大学東京・都市環境科学研究科・助教

研究者番号: 20633267