環境調和型新規遷移金属錯体を用いる極性小分子の触媒的活性化

Catalytic Activation of Small Polar Molecules by Environmentally Benign Transition-Metal Complexes

（日本化学会推薦）

代表研究者　京都大学　近　藤　輝　幸　Kyoto University　Teruyuki KONDO
協同研究者　京都大学　光　藤　武　明　Kyoto University　Take-aki MITSUDO

The development of highly efficient methods for the selective formation of carbon-heteroatom bond catalyzed by transition-metal complexes is a central and challenging subject of modern organic synthesis. These new processes enable us to realize the lower energy and resources consumption. We have recently focused our attention on novel catalytic performance of ruthenium complexes, since ruthenium complexes often show interesting catalytic activity and product selectivity by controlling their electronic and steric conditions, which are quite different from those with other transition-metal complexes. The objective of this research is to develop and establish the methods for catalytic activation of small polar molecules such as alcohols, amines, and thiols by use of environmentally benign ruthenium complexes, leading to highly efficient and novel methods for catalytic heterofunctionalization of C-C unsaturated compounds without the formation of any byproducts. In view of the ecological catalysts, the following reactions were developed in this study. They involve (1) intramolecular oxidative amination of aminoalkenes, (2) *S*-propargylation of thiols by propargylic carbonates, (3) cross-bennzannulation of electron-defficient alkynes with allylic compounds, and (4) oxidative cyclization of 4-penten-1-ols, which are all characteristic of the ecological ruthenium catalyst.

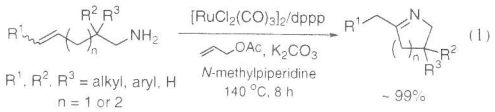
研究目的

省エネルギー、省資源を念頭においた環境調和型遷移金属錯体触媒を用いる高効率新合成反応の開発は、環境問題の解決につながる近年の有機合成化学および有機工業化学の重要な研究課題であり、社会的に強く要請されている。特異な高活性、高選択性を示す触媒設計において、遷移金属錯体触媒は重要な位置を占めており、適切な配位子、反応条件の選択により、劇的な反応性、触媒機能の発現、変化が期待される。我々は、従来から詳細な錯体化学的検討がなされてきた4配位のパラジウムあるいは白金錯体に比べ、2価では6配位をとるため、その配位子場、反応場の制御が困難であったルテニウム錯体について、先駆的に独自の方法で、アミン、アミド、ニトリル、一酸化炭素配位子をはじめとする種々の配位子を用いた緻密な反応場を設計し、数多くのルテニウム錯体触媒新反応を開発してきた。本研究では、ルテニウム錯体触媒が8－10族遷移金属錯体の中で特にd電子不足の前周期性を有し、酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子に高い親和性を示すことに注目し、ルテニウム錯体触媒を用いるアルコール、アミンおよびチオール類等、極性小分子の触媒的活性化を行うことを目的とする。特に、石油基幹原料として重要な不飽和炭化水素への高効率かつ高選択的官能基導入新反応（触媒的新規炭素—ヘテロ原子結合生成反応）を開発し、その過程において、近年の環境問題につながる副生成物を一切排出しない、高効率かつ高選択的な省エネルギー・省資源指向型の「環境にやさしい」新合成反応を創出する。

研究経過および考察

1. ルテニウム錯体触媒を用いるアミノアルケン類の分子内酸化的アミノ化反応

炭素－炭素不飽和結合へのアミン類のN-H結合の付加反応（ヒドロアミノ化反応）は高効率・高選択的な多置換アミン類の直接合成法として有機合成化学および有機工業化学の観点から極めて重要な素反応の一つである。従来は毒性が高く環境汚染にも繋がる量論量、あるいは触媒量の水銀、およびタリウム等が用いられてきたが、近年、遷移金属錯体触媒を用いるヒドロアミノ化反応について活発な研究が行われている。我々も既に、π-酸性配位子を有する0価ルテニウム錯体、$Ru_3(CO)_{12}$および$Ru(\eta^6\text{-cot})(dmfm)_2$[cot=1,3,5-cyclooctatriene, dmfm=dimethyl fumarate]錯体触媒を用いるアミノアルキン類の分子内ヒドロアミノ化反応を開発し報告している。本研究では、さらにアミノアルケン類の分子内ヒドロアミノ化反応を開発する過程において、炭酸カリウム、および酢酸アリル共存下、新規ルテニウム触媒系$[RuCl_2(CO)_3]_2$/dppp [dppp=1,3-bis(diphenylphosphino)propane]を用いることにより、通常の分子内ヒドロアミノ化反応ではなく、分子内酸化的アミノ化反応が良好に進行し、対応する環状イミン誘導体が高収率かつ高選択的に得られることを見出した（式1）。



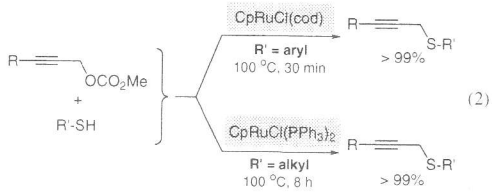
式1

本反応では、アミノ基の求核性を下げるためのトシル基の導入や、酸性条件下で反応を行うといった必要がないことから、本反応は、配位アルケンに対するアミノ基の分子内求核攻撃により進行するというよりはむしろ、アミノ基N-H結合の触媒的活性化、続くアルケン部位の分子内挿入、β-水素脱離反応により進行していると考えられる。本反応は高価なアミノアルキン類を用いることなく、安価なアミノアルケン類から環状イミン、およびインドール誘導体を直接合成する有用な新合成反応である。

2. ルテニウム錯体触媒存在下、炭酸プロパルギル類を用いるチオール類の*S*-プロパルギル化反応

硫黄に代表されるカルコゲン原子化合物は、有機合成化学および有機工業化学において重要な合成中間体であるが、通常は、遷移金属錯体の触媒毒として作用するため、遷移金属錯体触媒反応への利用は大きく遅れていた。一方、我々はルテニウム錯体の触媒化学について詳細な検討を行っており、ルテニウム錯体触媒を用いた場合には、触媒失活が起こることなく、ジスルフィド類のオレフィンへの付加反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出し報告している。さらに最近では、炭酸アリル類を用いるチオール類の触媒的*S*-アリル化反応の最初の例を見出し報告している。そこで本研究では、さらに炭酸プロパルギル類を用いるチオール類の触媒的*S*-プロパルギル化反応について詳細な検討を行った。

その結果、芳香族チオールの*S*-プロパルギル化反応においては、CpRuCl(cod)錯体[Cp=cyclopentadienyl, cod=1,5-cyclooctadiene]が、一方、脂肪族チオールの*S*-プロパルギル化反応においては、$CpRuCl(PPh_3)_2$錯体がそれぞれ高い触媒活性を示し、対応するアリールおよびアルキル プロパルギル スルフィド誘導体が定量的に得られることを見出した（式2）。

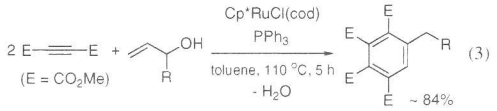


式2

本反応は、ルテニウム錯体触媒反応において、用いるルテニウム錯体触媒と基質、溶媒および配位子とのマッチングが極めて重要であることを示している。また、本反応は、パラジウム錯体触媒による炭酸プロパルギル類と炭素求核剤との反応の中間体と考えられるσ-アレニル中間体ではなく、σ-プロパルギルルテニウム中間体を経由して進行していると考えられる。

3. ルテニウム錯体触媒を用いるアリルアルコール類と電子求引性アセチレン類との新規[2+2+2]環化芳香族化反応

遷移金属錯体触媒を用いる環構築反応は古くから活発に研究が行われており、その代表的な例としては、アセチレンの三量化反応、アセチレンとオレフィンとの[2+2+2]および[2+2]付加環化反応、アセチレン、オレフィンおよび一酸化炭素の[2+2+1]共環化反応(Pauson-Khand 反応)等が挙げられる。新しい環構築反応を開発することは、天然物および機能性有機材料等に含まれる環状構造を直接的かつ簡便な手法で構築できる可能性を有しており、有機合成上極めて重要な検討課題である。我々はこれまでに反応性ルテナサイクル錯体を鍵中間体とする種々の新規環構築反応の開発に成功しており、本研究ではさらに、ルテニウム錯体触媒、特に$Cp^*RuCl(cod)/PPh_3$[Cp^*=pentamethylcyclopentadienyl]触媒系を用い、アリルアルコール類とアセチレンジカルボン酸ジメチルに代表される電子求引性アセチレン類との新規[2+2+2]環化芳香族化反応を開発した(式 3)。



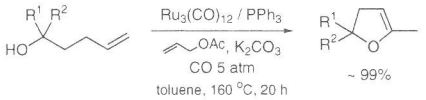
(3)

式 3

アルケンとアルキンとの[2+2+2]環化反応では、一般に 1,3-シクロヘキサジエン誘導体が得られるが、本反応ではアリルアルコールの水酸基が、ルテナシクロペンテン中間体生成のための重要な配向基として、かつ有効な脱離基として作用するため、容易に芳香族化反応が進行し、ベンゼンテトラカルボン酸誘導体が高収率で得られたと考えられる。

4. ルテニウム錯体触媒を用いる 4-ペンテン-1-オール類の酸化的環化反応

ルテニウム錯体触媒は、アルコールの酸化反応やアルコールを用いるアミンのN-アルキル化反応等、アルコール水酸基の活性化を経る水素移動反応に高い触媒活性を示すことが知られている。これらの反応は一般に、アルコール水酸基のルテニウム活性種への酸化的付加、続くβ-水素脱離反応により、ケトンあるいはアルデヒドが生成することにより進行しているが、我々はβ-水素脱離反応が進行しない 1,1-二置換不飽和アルコール類、例えば 1,1-二置換アリルアルコール類の酸化的環化カルボニル化反応、および 1,1-二置換ホモアリルアルコール類の触媒的炭素—炭素結合切断反応を開発し報告している。本研究では、さらに炭素鎖を延ばした 1,1-二置換 4-ペンテン-1-オール類を基質に選び、ルテニウム錯体触媒を用いる新規変換反応の開発を行った。その結果、炭酸カリウムおよび酢酸アリル共存下、一酸化炭素加圧下において、$Ru_3(CO)_{12}/PPh_3$触媒系を用いる 1,1-二置換 4-ペンテン-1-オール類の酸化的環化反応が進行し、対応する 2,3-ジヒドロフラン誘導体が高収率で得られた(式 4)。



(4)

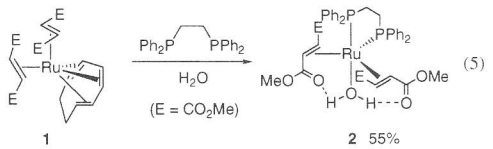
式 4

反応機構としては、まずルテニウム活性種への 1,1-二置換 4-ペンテン-1-オールの水酸基の酸化的付加反応が起こると考えられるが、β-水素原子が存在しないためβ-水素脱離反応が進行する代わりに、O-[Ru]結合への二重結合の分子内挿入が起こり、続くβ-水素脱離、異性化反応を経て、2, 3-ジヒドロフラン誘導体が得られると考えられる。本反応に不可欠な酢酸アリルは、2 価の[Ru](H_2)中間体から 0 価ルテニウム活性種を再生するための脱水素剤として作用しており、一方、炭酸カリウムは、その過程で副生する酢酸の除去、および一酸化炭素との組み合わせによるルテニウム触媒の還元過程にも作用していると考えられる。

5. 水分子の配位した新規 0 価ルテニウム錯体の合成

遷移金属錯体の中でもルテニウム錯体の化学は、他の遷移金属錯体の化学の発展には遅れたが、近年、その特異的な反応性が、触媒反応、量論反応の双方において注目されている。しかし、これまでに報告されているルテニウム錯体の反応は、ほとんどが 2 価あるいはそれ以上の価数を有する錯体に関するものであり、0 価ルテニウム錯体の研究例は数少ない。電子豊富な 0 価錯体にはこれまでに見られなかった反応性が期待されることから、

その詳細な検討が望まれる。最近、我々は、π-酸性配位子を有する新規 0 価ルテニウム錯体、Ru(η^6-cot)(dmfm)$_2$錯体(**1**)の合成に成功し、本錯体を出発原料として、種々の新規 0 価ルテニウム錯体の創製が可能であることを示した。そこで、本研究では錯体 **1** と過剰の水との反応を、dppe [dppe=1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]存在下で検討した結果、水が配位した新規0価ルテニウム錯体Ru(dmfm)$_2$(dppe)(H_2O)(**2**)が良好な収率で得られた(式 5)。



式 5

本錯体は、単離可能な水配位ルテニウム 0 価錯体の最初の例である。錯体 **2** の単結晶X線構造解析の結果により、配位した水は二分子のdmfm配位子のカルボニル酸素原子との間に水素結合を有し、安定化されているため、錯体 **2** が単離可能となったことが明らかとなった。

まとめ

環境調和型触媒の開発とは、触媒の機能をフルに活用、発展させて、「環境問題を根本的に解決する触媒を作る」という試みであり、次の 2 つの流れに大別できる。

(1) 大気や水質を保全するための触媒化学。例えば、大気中や排ガス中の窒素酸化物などの有害物質を、効率良く完全に分解除去できるような触媒の開発。

(2) 有害物質を使わず作らず、廃棄物を最小限に抑え、安全かつ経済的な合成プロセスを可能にする触媒の開発。

本研究では、後者の立場に立って、遷移金属錯体触媒、特にルテニウム錯体触媒の高効率・高選択的触媒機能を活かした副生成物を排出しない新規有機合成反応の開発に挑戦し、上記の成果を得た。今後の課題としては、均一系触媒反応全般に通じる問題として、触媒の分離、回収、リサイクル等の問題が残されており、それらを解決することにより可能となる少エネルギー消費プロセスを開発するための糸口を見出すことが重要である。

研究発表

口頭発表

1. 近藤輝幸、綱脇史亮、佐藤亮介、光藤武明：ルテニウム錯体触媒による 4-Penten-1-ol 類の酸化的環化反応；日本化学会第 81 春季年会、2002 年 3 月、東京
2. 近藤輝幸、岡田匠、光藤武明：ルテニウム錯体触媒を用いるオレフィンの分子間ヒドロアミノ化反応および酸化的アミノ化反応；日本化学会第 81 春季年会、2002 年 3 月、東京
3. 近藤輝幸、神田雄介、森崎泰弘、光藤武明：ルテニウム錯体触媒存在下、炭酸プロパルギル類を用いるチオール類のS-プロパルギル化反応；日本化学会第 81 春季年会、2002 年 3 月、東京
4. 近藤輝幸、馬場淳、光藤武明：金属ハロゲン化物を触媒に用いるスルフェンアミドのアセチレン類への付加反応；日本化学会第 81 春季年会、2002 年 3 月、東京
5. 塩月雅士、宮井寛司、浦康之、和田健司、近藤輝幸、光藤武明：水存在下における Ru(cot)(dimethyl fumarate)$_2$ とジホスフィンとの反応による新規 0 価ルテニウムアクア錯体の合成；日本化学会第 81 春季年会、2002 年 3 月、東京
6. 近藤輝幸、綱脇史亮、鈴木俊彰、与座健治、光藤武明：水分子の活性化による新規オキソ架橋ルテニウム 4 核錯体の合成・構造および反応性；日本化学会第 81 春季年会、2002 年 3 月、東京
7. 塩月雅士、宮井寛司、浦康之、近藤輝幸、光藤武明：水を配位子とする新規 0 価ルテニウム錯体の合成と構造、反応性；第 49 回有機金属化学討論会、2002 年 9 月、神戸

誌上発表

1. Teruyuki Kondo, Takumi Okada, and Take-aki Mitsudo: Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Amination of Aminoalkenes Enables Rapid Synthesis of Cyclic Imines; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 186-187.
2. Teruyuki Kondo, Yusuke Kanda, Atsushi Baba, Kenji Fukuda, Ayako Nakamura, Kenji Wada, Yasuhiro Morisaki, and Take-aki Mitsudo; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124,

12960-12961.

3. Teruyuki Kondo, Yushi Kaneko, Fumiaki Tsunawaki, Takumi Okada, Masashi Shiotsuki, Yasuhiro Morisaki, and Take-aki Mitsudo: Novel Synthesis of Benzenepolycarboxylates by Ruthenium-Catalyzed Cross-Benzannulation of Acetylenedicarboxylates with Allylic Compounds; *Organometallics* **2002**, 21, 4564-4567.
4. Masashi Shiotsuki. Hiroshi Miyai, Yasuyuki Ura, Toshiaki Suzuki, Teruyuki Kondo, and Take-aki Mitsudo: Synthesis, Structure, and Reactivity of a Stable Zerovalent Ruthenium Aqua Complex; *Organometallics* **2002**, 21, 4960-4964.
5. Teruyuki Kondo, Fumiaki Tsunawaki, Ryosuke Sato, Yasuyuki Ura, Kenji Wada, and Take-aki Mitsudo: Ruthenium Complex-Catalyzed Oxidative Cyclization of 4-Penten-1-ols; *Chem. Lett.* **2003**, 32, 24-25.