

称号及び氏名	博士(理学) 土井 貴史
学位授与の日付	平成18年3月31日
論文名	「Studies on the Development of New Coupling Reactions Catalyzed by Ruthenium Hydride Complexes (ルテニウムヒドリド錯体を触媒とする新規カップリング反応の開発)」
論文審査委員	主査 柳 日馨 副査 松坂 裕之 副査 豊田 真弘 副査 小川 昭弥

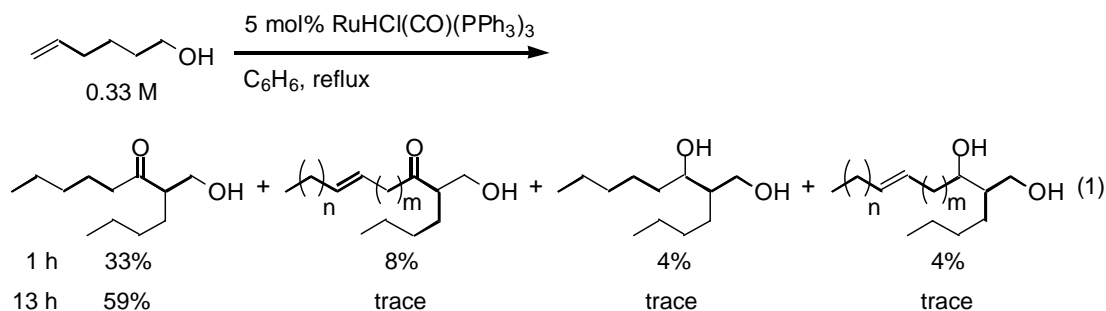
論文要旨

有機合成化学において、安価な原料から有用物質への変換を果たすことができる力量ある触媒反応の開発は重要な研究課題のひとつである。メタルヒドリド錯体を用いてのヒドロメタル化、続く β -水素脱離によるC=C結合の異性化反応は遷移金属化学の中でよく研究されている反応であり、一般に各種のルテニウムヒドリド錯体はC=C結合の異性化反応に有用な触媒として広く知られている。例えば、各種のルテニウムヒドリド錯体存在下で第2級の不飽和アルコールは効率良く異性化し対応する飽和ケトンが得られる。一方で、対応する第1級不飽和アルコールを用いた同様な異性化反応はほとんど報告されていない。本研究では、各種ルテニウムヒドリド錯体による第1級不飽和アルコールの触媒反応を詳細に検討した。その結果、RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体を用いた反応において新規な2量化反応が進行することを見い出した。またこの反応の周辺を探索することで、同ルテニウムヒドリド錯体が関与する興味ある各種の新規な触媒的カップリング反応を併せて見い出した。

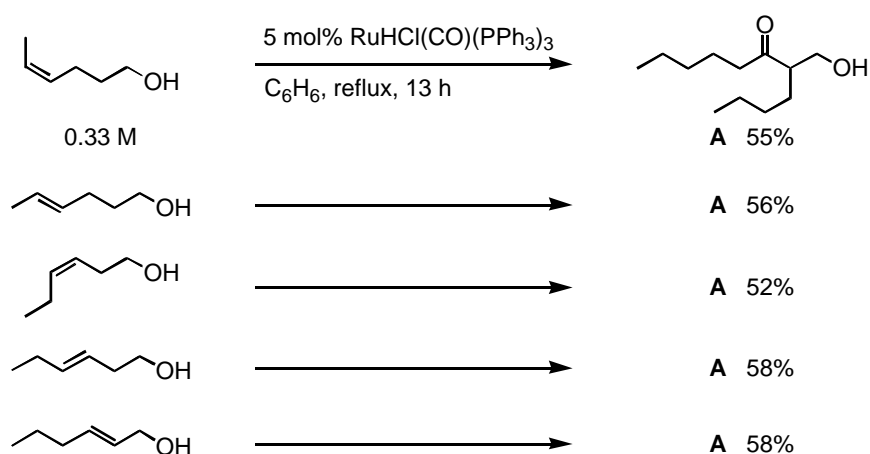
1. ルテニウムヒドリド錯体を触媒とする第1級不飽和アルコールの2量化反応

RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体存在下、ベンゼン還流下で5-ヘキセン-1-オールを反応させたところ各種の2量化反応生成物が混合物として得られることを見い出した(式1)。生成物を精査することにより、 α -(ヒドロキシメチル)ケトンが主生成物として得られた他、不飽和型 α -(ヒドロキシメチル)ケトンや関連する還元体であるジオール類も副生していることがわかった。一方、反応時間を13時間とすることで α -(ヒドロキシメチル)ケトンが中程度の収率で得られることがわかった。この反応では、ルテニウムエノラートが生成し、不飽和アルコールの異性化によって生成したアルデヒドへのアルドール型付加反応と続く生成物間の水素移動型還元反応による不均化反応を経

て α -(ヒドロキシメチル)ケトンが得られたものと考えている。また、本反応はオレフィンの位置や E, Z -異性体にかかわらず反応が進行した (Scheme 1)。

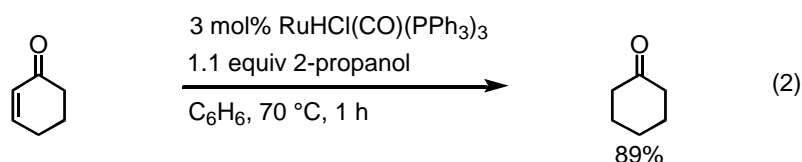


Scheme 1.

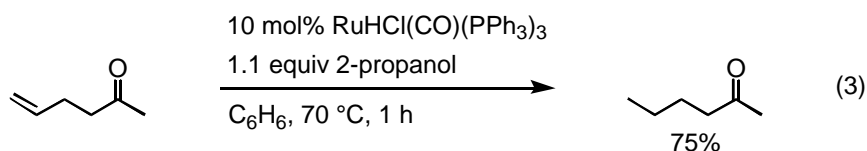


2. ルテニウムヒドリド錯体を触媒とする不飽和ケトンの飽和ケトンへの選択的水素移動型還元反応

これまで、ルテニウム錯体とアルコールによる水素移動型還元反応によって α, β -不飽和ケトンのC=C結合が選択的に還元された例はBlumらによる $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 錯体を触媒とするベンザルアセトンとベンザルアセトフェノンを還元した2例が知られているに過ぎず、一般性ある選択的還元反応は報告されていない。 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 錯体存在下、2-シクロヘキセン-1-オンと水素供与体として2-プロパノールを共存させ反応を行ったところ、 α, β -位のC=C結合が選択的に還元され対応する飽和ケトンが高収率で得られた (式 2)。本反応は一般性があり、広範囲の α, β -不飽和ケトンの選択的還元に応用できる。



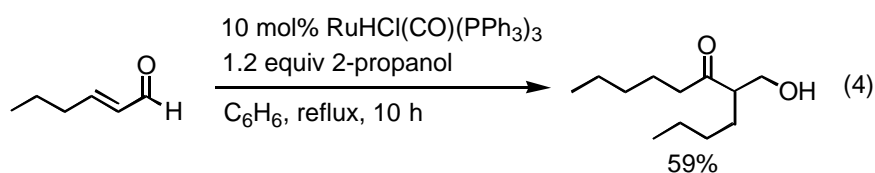
一方、RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体はC=C結合の異性化反応にも有用な触媒であることから、C=C結合がカルボニル基から離れた位置にある不飽和ケトンに対しても選択的にC=C結合が還元されることが期待された。実際、RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体存在下、 γ , δ -不飽和ケトンを用い検討を行ったところ、期待した飽和ケトンが得られた (式 3)。



この反応では、C=C 結合の異性化を経て α , β -不飽和ケトンが生成し、C=C 結合が選択的に還元されたとも考えられる。

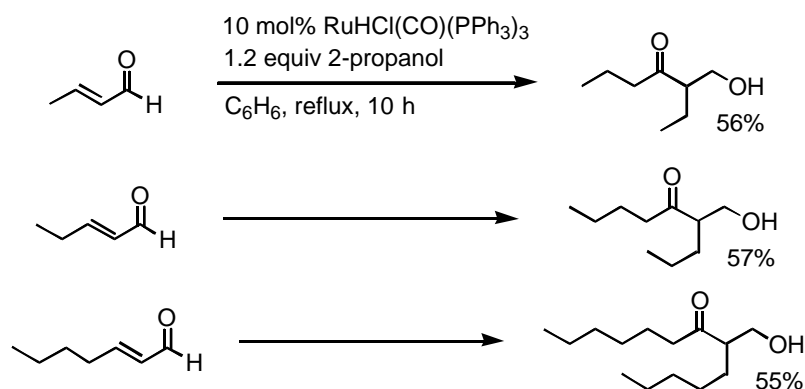
3. ルテニウムヒドリド錯体を触媒とする α , β -不飽和アルデヒドの還元的カップリング反応

第1章と第2章の知見をもとに、第1級の不飽和アルコールを基質として2量化反応が進行するのであれば、不飽和アルコールと同じ酸化状態となる不飽和アルデヒドと水素供与体の組み合わせでも同様な反応が進行するものと考えた。実際、RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体存在下、 α , β -不飽和アルデヒドを用い水素供与体として第2級アルコールを共存させたところ、不飽和アルデヒドの還元的2量化反応が進行し、期待された α -(ヒドロキシメチル)ケトンが得られた (式 4)。

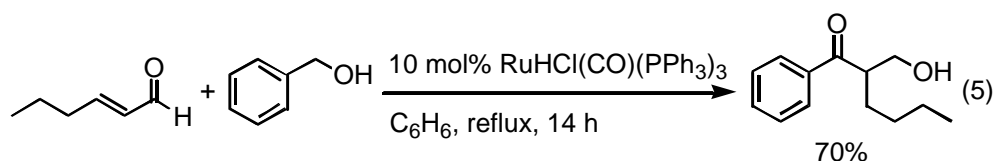


本反応は不飽和アルコールの2量化反応で確認された不飽和型 α -(ヒドロキシメチル)ケトンやこれらの関連する還元体であるジオールなどの副生成物の生成が抑制される点でより効率の良い反応系であり、 α -(ヒドロキシメチル)ケトン合成する有用な手法と考えられる。Scheme 2にはその他の反応例を示した。

Scheme 2.



次に α , β -不飽和アルデヒドの還元的2量化反応の知見をもとに、クロスカップリング反応への応用を試みた。式4で示した α , β -不飽和アルデヒドの還元的2量化反応において、水素供与体をベンジルアルコールにかえてRuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体存在下で検討を行った。

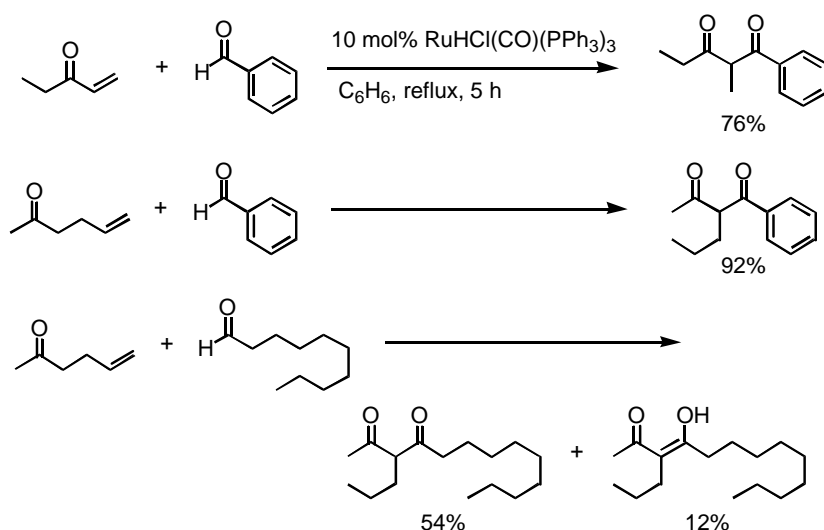


その結果、クロスアールドール反応が進行し1-位にフェニル基を有する α -(ヒドロキシメチル)ケトンが良好に生成することを見出した(式5)。

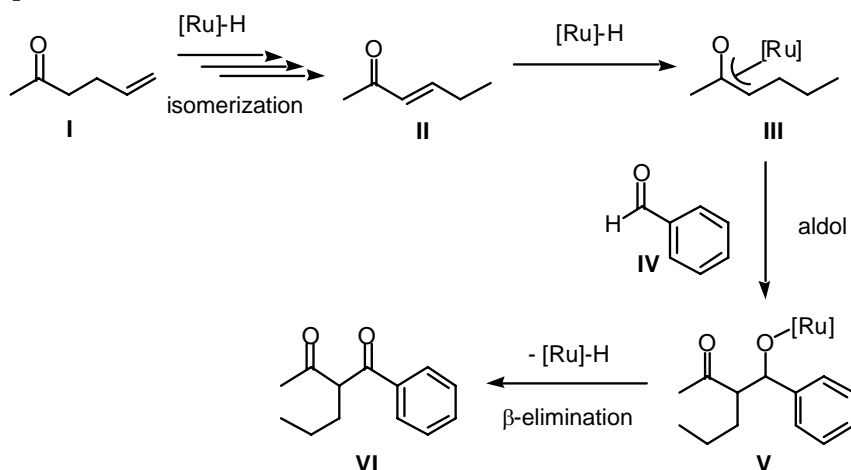
4. ルテニウムヒドリド錯体を触媒とする不飽和ケトンとアルデヒドのクロスカップリング反応：1,3-ジケトンの新規合成法

RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体存在下、不飽和ケトンと種々のアルデヒドを反応させたところ、クロスカップリング反応が進行し、1,3-ジケトンが得られることを見出した(Scheme 3)。考えられる反応機構をScheme 4に示した。ルテニウムヒドリド錯体によるC=C結合の異性化を経て α , β -不飽和ケトンIIが生成し、続くヒドロルテニウム化を経てルテニウムエノラートIIIが生成すると考えられる。そして、アルデヒドIVへのアールドール型付加反応、 β -水素脱離を経て1,3-ジケトンVIが得られたものと考えている。

Scheme 3



Scheme 4



4. 結論

以上、本研究ではルテニウムヒドリド錯体RuHCl(CO)(PPh₃)₃を触媒とし、新規なカップリング反応を複数見出した。第1章では、第1級不飽和アルコールの2量反応、第2章では不飽和ケトンにおけるC=C結合の選択的還元反応、第3章では α , β -不飽和アルデヒドの還元的2量反応、および α , β -不飽和アルデヒドとベンジルアルコールとのクロスアルドール反応、第4章では不飽和ケトンとアルデヒドとのクロスカップリング反応についてそれぞれ述べた。本触媒反応群はすべて容易に入手可能な化合物を原料としており、特に、 α , β -不飽和アルデヒドとベンジルアルコールとのクロスアルドール反応と不飽和ケトンとアルデヒドとのクロスカップリング反応は、高い原子効率(アトムエコノミー)を示す反応であり、触媒効率の向上と共に実用的な合成プロセスになることが期待される。

審査結果の要旨

有機合成化学において、安価な原料から有用物質への変換を果たすことができる力量ある遷移金属触媒反応の開発は重要な研究課題のひとつである。ルテニウムヒドリド錯体はこれまでC=C結合の異性化反応やアルドール型の結合生成、さらに水素移動型還元反応などに触媒として働くことが見出されてきたが、その潜在力に匹敵する十分な触媒反応開発がなされているとはいえない。本研究はRuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体による新規な触媒反応開発をめざしたものであるが、その内容は以下の通りである。

ルテニウムヒドリド錯体存在下で第2級の不飽和アルコールは効率良く異性化し対応する飽和ケトンが得られることは既知である。一方で、対応する第1級不飽和アルコールを用いた異性化反応はほとんど検討されていなかった。本研究では、各種ルテニウムヒドリド錯体による第1級不飽和アルコールの触媒反応の詳細な検討の結果、RuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体を用いた時に新規な2量化反応が進行し、 α -(ヒドロキシメチル)ケトンが得られることを新規に見出した。置換基の有無、二重結合の立体化学にかかわる反応性について詳細な検討を行い、本2量化反応が十分な一般性を有することを明らかにしている。

また本研究ではアルコールを水素源とする水素移動型還元反応についてもRuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体を用いた詳細な検討を行い、不飽和ケトンの炭素-炭素二重結合に対する選択的還元の有効であることを明らかにしている。さらに同Ru錯体を触媒とし、 α , β -不飽和アルデヒドを出発基質として用い水素供与体として第2級アルコールを共存させた反応を検討した結果、 α , β -不飽和アルデヒドの還元的2量化反応が進行し、 α -(ヒドロキシメチル)ケトンが得られることを見出している。この2量化反応において、水素供与体をベンジルアルコールにかえて行くと、クロスカップリング反応が進行することも明らかにした。また、同Ru錯体を触媒として用いることで不飽和ケトンとアルデヒドとのクロスカップリング反応が進行し、良好な収率で1, 3-ジケトンを与える新手法を開発した。

以上のように本論文においてはRuHCl(CO)(PPh₃)₃錯体は調達容易な不飽和アルコール、不飽和アルデヒド、不飽和ケトンなど基本的な有機化合物の合成化学的変換において極めて有用であることを示している。また開発した個々の反応においては同一反応系中で複数の変換反応を効率良く促進させるという点で同Ru錯体は触媒としての際だった特徴を持つ。なお、これらすべての反応においてルテニウムエノラート種の主要な関与が示唆されているが、本研究で得られた知見は遷移金属エノラートを活用する合成化学の進展に寄与するものとなろう。

本委員会は、本論文の審査、ならびに最終試験の結果に基づき、博士(理学)の学位を授与することを適当と認める。