

称号及び氏名	博士(理学) 栗原 崇
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 31 日
論 文 名	Studies on Atom-Economical Transformation Catalyzed by Transition Metal Hydride Complex (遷移金属ヒドリド錯体を触媒とした原子効率型分子変換反応に関する研究)
論文審査委員	主査 柳 日馨 副査 神川 憲 副査 豊田 真弘 副査 松坂 裕之 副査 福山 高英

遷移金属ヒドリド錯体を触媒とした
原子効率型分子変換反応に関する研究

**Studies on Atom-Economical Transformation Catalyzed by Transition Metal
Hydride Complex**

学位論文の要旨

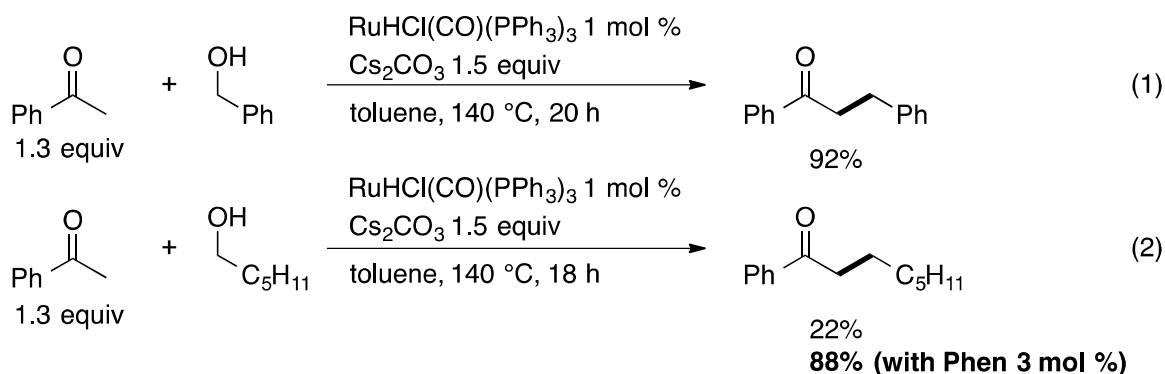
理学系研究科分子科学専攻
栗原 崇

有機合成化学において、ターゲット化合物の主骨格の形成あるいは側鎖の官能基変換をどのように効率的かつ収率良く行うかということは普遍的な課題である。その鍵を握るのは素反応のポテンシャルであり、合成化学者にとってそのような力量ある結合形成反応や官能基変換反応を開発することは重要な研究テーマの一つである。遷移金属ヒドリド錯体は、種々の化学量論反応や触媒反応に広く用いられることから重要な金属錯体の一つである。ルテニウムヒドリド錯体を用いる触媒反応は炭素-炭素二重結合の異性化反応、アルドール型カップリング反応、触媒的水素移動反応、C-H 活性化反応など有機合成において重要な官能基変換や炭素-炭素結合反応を行うことができる¹⁾。著者の所属する研究室では、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 錯体を用いた様々な触媒反応の開発に成功している。本研究では、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 錯体を用いた種々の反応システムを検討する中で、触媒的水素移動型反応を基軸としたアルコールを用いたケトンの α 位アルキル化反応が良好に進行することを見出した。さらにケトンのみならず、単純なアセトアミド類およびアセトニトリルへと本アルキル化手法を発展させることに成功した。また炭素-炭素二重結合の選択的な異性化反応を検討した結果、ホモアリルシリルエーテルおよびカーボネートに対応するアリル化合物へと選択的に変換できることを見出した。さらに、すでに報告しているエノンとアルデヒドとのクロスカップリング反応による 1,3-ジケトン合成について、反応機構に関する詳細な検討を行い、反応中間体と平衡状態にある化学種を同定し、反応機構に関する重要な知見を得た。

1. ルテニウムヒドリド触媒によるアルコールをアルキル化試薬としたケトンの α 位アルキル化反応

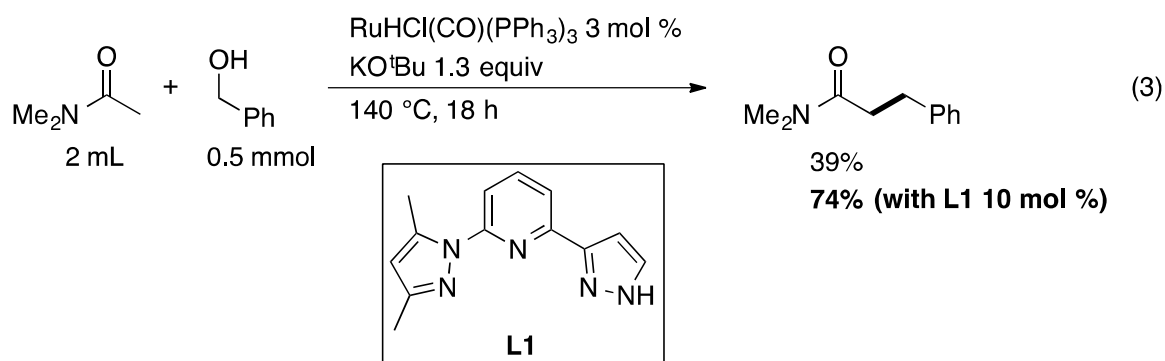
ケトンの α 位での炭素-炭素結合形成反応は、有機合成化学において有用な反応の 1 つである。エノラートやエナミンを経由する反応手法が一般的であるが、基質一般性や原子効率に課題があった。近年では従来法に変わる手法として、アルコールを水素源とした水素移動型反応を基軸とした結合形成反応が盛んに行われている²⁾。イリジウムやパラジウムなどの希少金属の使用、強塩基や水素受容体が必要な点など、いまだ改良の余地を残している分野である。著者の所属する研究室では、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒を用いた不飽和アルデヒドと第 1 級アルコールとのクロス付加反応による α -ヒドロキシメチルケトンの合成法を開発している³⁾。本反応ではアルコールの水素移動型反応が鍵過程として含まれている。著者はアルコールの水素移動型反応を鍵とするケトンの α -アルキル化反応においても $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒が

有効であるものと期待し $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒を用いたケトンの α -アルキル化を検討した。 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下、アセトフェノンとベンジルアルコールとの反応を塩基として炭酸セシウム用いて行ったところ、対応する α -アルキル化ケトンが高収率で得られた (式1)。一方、脂肪族アルコールである1-ヘキサノールを用いた場合、目的としたケトンの収率は低いものとなった。しかし、種々検討の結果、興味深いことに窒素系複素環である1,10-フェナントロリン(Phen)を触媒量添加するとケトンの収率が劇的に向上した (式2)。



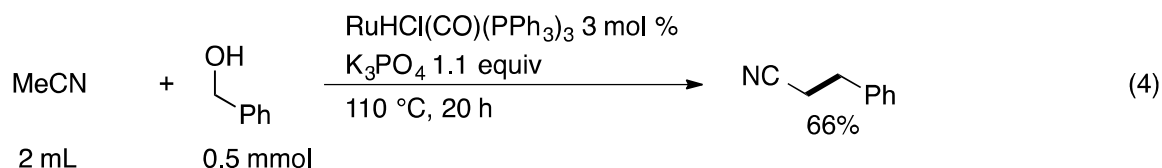
2. ルテニウムヒドリド触媒によるアルコールを用いた単純アセトアミド類の α 位アルキル化反応

アルコールを用いたケトンのアルキル化反応に比べ、アミド類のアルキル化は報告例が限られている。オキシインドール⁴⁾やバルビツール酸誘導体⁵⁾のような、酸性度の高いプロトンをもつ α 位でアルキル化が進行することが報告されているが、単純なアセトアミド類のアルキル化はイリジウム触媒を用いた反応例が1例報告されているのみである⁶⁾。そこでケトンのアルキル化に有用であった $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 錯体を用いて単純アセトアミド類の α 位アルキル化を検討した。 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を触媒とし、塩基としてカリウム *tert*-ブトキシドを用いたところ、低収率ながらアルキル化生成物を得ることができた。本反応においても窒素系添加剤の効果が顕著であり、3座の窒素系添加剤 **L1** を用いたところ収率が劇的に向上することを見出した (式3)。本反応はルテニウム触媒を用いた単純アセトアミド類の α 位アルキル化の初めての例である。



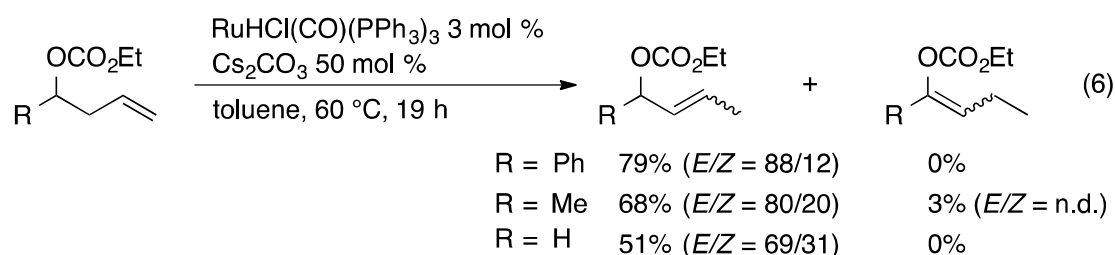
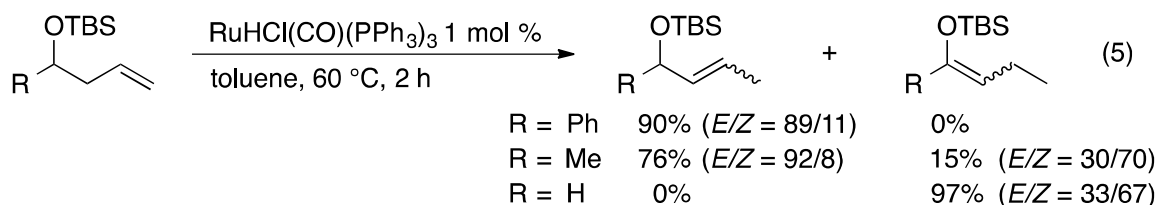
3. ルテニウムヒドリド触媒によるアルコールを用いたアセトニトリルの α 位アルキル化反応

ニトリル化合物の α -アルキル化は、アリールアセトニトリル、ケトニトリル、シアノアセテートなど活性メチレン化合物を用いた例は多く報告されているが⁷⁾、アセトニトリルのアルキル化はイリジウム触媒を用いた2例のみである⁸⁾。RuHCl(CO)(PPh₃)₃触媒を用いてアセトニトリルのアルコールによる α -アルキル化反応について検討した。塩基としてリン酸三カリウムを用い、ベンジルアルコールとアセトニトリルを作用させることで、対応するニトリル化合物を66%の収率で得られることを見出した(式4)。本手法はルテニウム触媒を用いたアセトニトリルの α 位アルキル化の初めての例である。



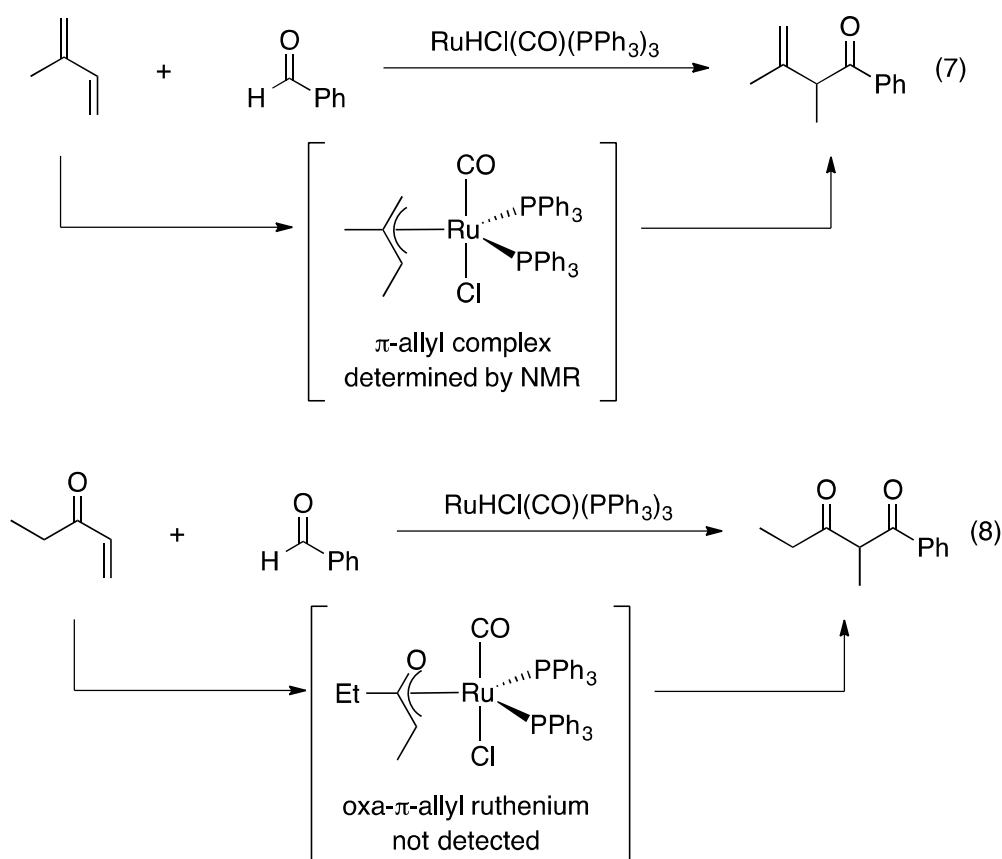
4. ルテニウムヒドリド触媒によるホモアリルシリルエーテルおよびカーボネートの選択的異性化反応

遷移金属触媒存在下における炭素-炭素二重結合の異性化反応は、盛んに研究が行われているが、如何にして二重結合の位置をコントロールするかが最大の課題である。森らはRuHCl(CO)(PPh₃)₃を用いたアルケニルシリルエーテルの異性化反応について報告しているが、第1級アルコール由来の基質でのみ検討がなされている⁹⁾。本研究では第2級アルコール由来のアルケニルシリルエーテルの異性化について検討した。フェニル基を有する第2級アルコール由来のホモアリルシリルエーテルをRuHCl(CO)(PPh₃)₃存在下反応させると、対応するアリルシリルエーテルが効率よく得られた(式5)。このときエノールシリルエーテルは生成しておらず、異性化により選択的にアリルシリルエーテルが得られた。本異性化反応は酸素原子の α 位にある置換基の大きさに依存する。フェニル基を有する基質ではアリルシリルエーテルが選択的に得られるが、メチル基、水素と置換基が小さくなるにつれて、エノールシリルエーテルの生成比が増大した(式5)。一方ホモアリルカーボネートの異性化においては、置換基の立体的かさ高さに依存することなく、対応するアリルカーボネートが選択的に得られることを見出した(式6)。

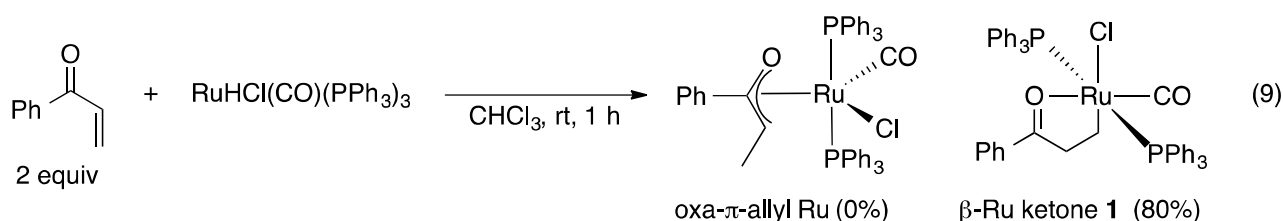


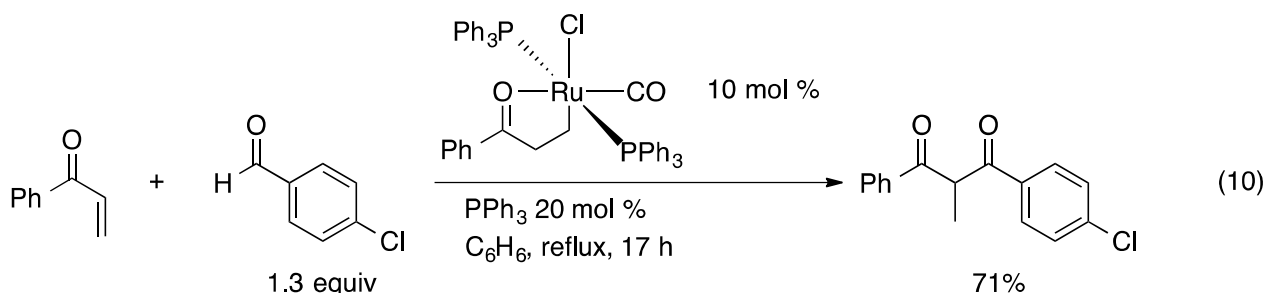
5. RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 触媒を用いたエノンとアルデヒドとのクロスカップリング反応における反応機構の解明

以前著者の所属する研究室では RuHCl(CO)(PPh₃)₃ を触媒としてジエンとアルデヒドとのカップリング反応が進行することを報告している¹⁰。この反応ではルテニウムヒドリド種のジエンへのヒドロメタル化により生成するπ-アリルルテニウム錯体が鍵中間体であること明らかとしている (式 7)。また、エノンとアルデヒドとのクロスカップリング反応による 1,3-ジケトン合成法についても報告しており (式 8)¹¹、本反応においてもエノンへのヒドロメタル化により生成するオキサ-π-アリルルテニウム錯体が鍵中間体であると想定されるが、実際に生成する中間体についての知見は得られていない。

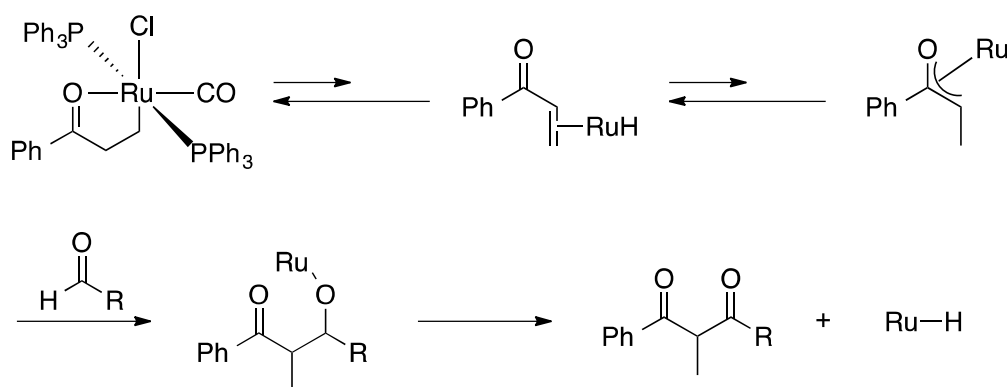


フェニルビニルケトンと化学量論量の RuHCl(CO)(PPh₃)₃ とを反応させたところ、期待したオキサ-π-アリルルテニウム錯体ではなく、β-ルテニウムケトン **1** の生成を NMR、および X 線構造解析により確認した (式 9)。また錯体 **1** とアルデヒドとを反応させると、1,3-ジケトンが生成することも NMR 実験により確認している。さらに単離した錯体 **1** を触媒量の PPh₃ とともに作用させることでクロスカップリング反応における触媒前駆体としてはたらくことを見出した (式 10)。





以上の結果から、本反応は以下のように進行していると考えた。エノンとルテニウムヒドリドとのヒドロメタル化により、 β -ルテニウムケトンが生成する。この β -ルテニウムケトンはオキサ- π -アリルルテニウムと平衡下に存在するが、その平衡は β -ルテニウムケトン側へ大きく偏っていると考えられる。オキサ- π -アリルルテニウムは速やかにアルデヒドへと付加し、続く β -水素脱離によって1,3-ジケトンが得られるものと考えている (Scheme 1)。



Scheme 1. Plausible Mechanism on $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ -Catalyzed Cross Coupling of Enones and Aldehydes

6. 結論

以上、本研究ではルテニウムヒドリド錯体を触媒とした効率的分子変換反応の開発を目的として検討を行った。その結果、触媒的水素化反応を基軸としたアルコールを用いたケトン類、アセトアミド類、およびアセトニトリルの α 位アルキル化反応が $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を触媒とし良好に進行することを見出した。単純アセトアミド類、アセトニトリルの α 位アルキル化がルテニウム触媒を用いて効率的に進行した初めての例である。また、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を触媒としホモアリルシリルエーテルおよびホモアリルカーボネート類のアリル化合物へ選択的異性化反応が良好に進行することを見出した。さらに、すでに報告しているエノンとアルデヒドとの1,3-ジケトン合成において、鍵中間体の1つと考えられるオキサ- π -アリルルテニウム錯体と反応系中で平衡状態にある化学種の β -ルテニウムケトン錯体を単離し、その詳細な構造について明らかにした。また β -ルテニウムケトン錯体が触媒前駆体として機能していることも見出した。それぞれの変換反応は反応試剤が効率よく生成物に組み込まれた原子効率型反応である。また、アルコールやオレフィン等合成化学に広く見られる官能基を有する基質を利用した簡便な変換反応であり、様々な有益な化合物の合成に有用であると考えられる。

引用文献

- (1) (a) Bruneau, C.; Dixneuf, H. P. Eds. *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2004**.
- (2) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555.
- (3) Denichoux, A.; Fukuyama, T.; Doi, T.; Horiguchi, J.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1.
- (4) (a) Jensen, T.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3990. (b) Grigg, R.; Whitney, S.; Sridharan, V.; Keep, A.; Derrick, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4375.
- (5) Löfberg, C.; Grigg, R.; Keep, A.; Derrick, A.; Sridharan, V.; Kilner, C. *Chem. Commun.* **2006**, 5000.
- (6) Guo, L.; Liu, Y.; Yao, W.; Leng, X.; Huang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1144.
- (7) (a) Grigg, R.; Löfberg, C.; Whitney, S.; Sridharan, V.; Keep, A.; Derrick, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 849. (b) Ledger, A. E. W.; Slatford, P. A.; Lowe, J. P.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 716. (c) Corma, A.; Ródenas, T.; Sabater, M. J. *J. Catal.* **2011**, *279*, 319.
- (8) (a) Anxionnat, B.; Pardo, D. G.; Ricci, G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4084. (b) Sawaguchi, T.; Obora, Y.; *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1055.
- (9) Wakamatsu, H.; Nishida, M.; Adachi, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3966.
- (10) Omura, S.; Fukuyama, T.; Horiguchi, J.; Murakami, Y.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14094.
- (11) Fukuyama, T.; Doi, T.; Minamino, S.; Omura, S.; Ryu, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5559.

論文リスト

1. RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed α -Alkylation of Ketones with Primary Alcohols
Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4703-4706.
2. Ruthenium hydride/nitrogen tridentate ligand-catalyzed α -alkylation of acetamides with primary alcohols
Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13702-13704.
3. Synthesis of Alkylated Nitriles by [RuHCl(CO)(PPh₃)₃]-catalyzed Alkylation of Acetonitrile Using Primary Alcohols
Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1163-1165.
4. RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed Selective Olefin Isomerization of Homoallyl Silyl Ethers
Kuwahara, T.; Yamamoto, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I. In preparation.
5. Selective Isomerization of Homoallyl Carbonates to Allyl Carbonates Catalyzed by RuHCl(CO)(PPh₃)₃
Kuwahara, T.; Yamamoto, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I. In preparation.
6. Mechanistic Study on RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed Cross Coupling of Enones and Aldehydes Leading to 2-Alkyl-1,3-Diketones
Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. In preparation.

参考論文リスト

1. Palladium-Catalyzed Carbonylative Couplings of Vinylogous Enolates: Application to Statin Structures
Makarov, I. S.; Kuwahara, T.; Jusseau, X.; Ryu, I.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14043-14046.

学位論文審査結果の要旨

本論文では $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 錯体を触媒とした原子効率型の反応システムについて検討している。その結果、以下に示す分子変換反応の開発を見出している。論文の主な内容は以下の通りである。

(1) アルコールを用いたケトン、単純アセトアミド類、およびアセトニトリルの α 位アルキル化反応を見出している。本反応では塩基によるアルドール縮合反応をルテニウムヒドリド触媒によるアルコールからの水素移動反応と組み合わせた反応であり、水のみが副生成物となる環境調和型の分子変換である。ケトンおよび単純アセトアミド類のアルキル化においては窒素系添加剤の添加により反応が劇的に加速されることを見出している。またアセトニトリルのアルキル化では、基質、触媒、塩基のみでアルキル化が進行する。ルテニウム触媒を用いた単純アセトアミド類、アセトニトリルのアルキル化は、本手法が初めての反応例である。

(2) ホモアリルシリルエーテルおよびホモアリルカーボネートの炭素-炭素二重結合の異性化により、対応するアリルシリルエーテルおよびアリルカーボネートが選択的に得られることを見出している。シリルエーテル類の異性化では酸素原子の α 位の置換基の大きさが選択性に大きく影響していることを見出している。例えばアリール基やヘキシル基などの嵩高い置換基ではアリルシリルエーテルが得られるが、置換基が水素の場合ではエノールシリルエーテルまで異性化が定量的に進行することを見出している。一方ホモアリルカーボネートの異性化では基質によらず、アリルカーボネートが完全な選択性で得られることを見出しており、本触媒のオレフィン異性化手法は相補的に用いることができる。

(3) すでに報告している $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 触媒によるエノンとアルデヒドとを用いた 1,3-ジケトン合成における反応機構の解明に着手した。その結果、鍵中間体の 1 つと考えられるオキサ- π -アリルルテニウム錯体と反応系中で平衡状態にある化学種の β -ルテニウムケトン錯体を単離し、X 線解析により構造の詳細を明らかにした。さらにこの β -ルテニウムケトン錯体が上記の反応の触媒前駆体として機能することも確認している。

以上のように本論文では、 $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 錯体を触媒とした高効率的な分子変換反応の開発に成功している。いずれの反応も合成化学的に有用であり、本委員会は本論文の審査、最終試験の結果に基づき、栗原崇氏に博士（理学）の学位を授与することを適当と認める。

学位論文審査委員会

主査	柳 日馨
副査	松坂 裕之
副査	豊田 真弘
副査	神川 憲
副査	福山 高英