

## 1. 研究の目的

本研究では、化学工業において最も重要な炭素資源の一つであるアルケンおよびジエンからの高付加価値化合物の触媒的合成法の開発に取り組み、「新物質」および「新材料」創製のための極めて有効な手段となる少エネルギー消費型の新規有機合成反応の開拓を目的として研究を行った。

1999年に申請者は、独自の方法により、新規0価ルテニウム錯体  $Ru(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  [cot = 1,3,5-cyclooctatriene、dmfm = dimethyl fumarate] の合成および単結晶X線構造解析に成功した。その後、本錯体の反応性を明らかにする過程において、高度触媒機能が期待される数多くの新規0価および2価ルテニウム単核および多核錯体群の創製に成功している。最近では、本錯体が、電子状態の少しずつ異なる2種類および3種類のアルケンを識別し、異種アルケンの革新的な高効率・高選択的共二量化反応、および共三量化反応を達成するための極めて有効な触媒として作用することを明らかにし報告している。

本研究では、 $Ru(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  錯体のさらなる高度触媒機能を明らかにすることを目的として、まず、本ルテニウム錯体触媒を用いるエチレンの高選択的三量化反応の開発、およびアルケンとジエンとの鎖状共二量化反応の開発を行った。エチレンの三量化により得られる  $C_6$  アルケン、低密度ポリエチレン合成の際のコモノマー等として極めて有用な化合物である。

さらに、 $Ru(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  錯体と水との化学量論反応により、高収率かつ高選択的に得られるオキソ架橋ルテニウム4核クラスターの触媒機能を明らかにする過程において、アルコールのアルデヒドおよびケトンへの空気酸化反応、および 2-(2-アミノアリアル)エチルアルコール類の脱水素  $N$ -複素環化反応によるインドール誘導体のワンポットでの高速合成法の開発に成功した。

いずれの反応もルテニウム錯体触媒に特徴的であり、かつ原子効率にも優れた反応であることから、21世紀の環境問題に調和した新規触媒的有機合成反応である。

## 2. 研究の内容(手法、経過、評価など。)

「副生成物を排出せず、“欲しいもの”だけを高い原子効率で選択的に合成する」、また「有機資源の高度分子変換により、新物質・新材料を創製する」ことは、環境・資源エネルギー問題に直面した21世紀の社会の持続的発展のために必要不可欠であり、環境に負荷を与えることなく、少エネルギー消費で「新物質」、「新材料」を生産できる次世代環境調和型有機合成反応の創出が社会的に強く要請されている。中でも、化学工業の基幹原料であり、重要な炭素資源であるアルケンの共オリゴメリゼーションは、クロスカップリング反応等で問題となる無機塩等の廃棄物を一切副生せず、中性条件下、原子効率 100% で進行する「環境にやさしい」理想的な炭素骨格構築法である。また、異種アルケンの共オリゴメリゼーションは、紙に書いてみると非常に単純で基本的な反応であるにも拘らず、世界中の多くの著名な化学者がこのテーマに取り組んでいる様に、依然として極めて高難度の研究課題である。

我々は、この困難な研究課題に挑戦し、高度触媒機能を有するルテニウム錯体群の創製に成功し、これらの新規錯体を環境調和型触媒に位置づけた。具体的には、異なる2種類および3種類のアルケンの共二量化および共三量化反応の開発に世界で初めて成功した。これら一連の新反応は、米国環境省の Anastas らが提唱している21世紀の有機合成化学に要求される ① 量論反応から触媒反応へ、② 多段プロセスから少数段プロセスへ、③ 省資源・省エネルギー、④ 原子効率の高い反応ルート、⑤ 廃棄物・副生成物を排出しない、等の項目を全てクリアしている。

本研究では、我々がこれまで先駆的に独自の方法でルテニウム錯体の触媒化学について行ってきた研究成果を基に、まず、メチルアルミノキサン(MAO)等の助触媒を必要とせず、生成物分布が統計的な Schulz-Flory および Poisson 分布に従わない“エチレンの高選択的三量化反応”の開発を行い、炭素数6のアルケンの高選択的合成法を確立した。次に、“エチレンとジエンとの新規鎖状共二量化反応”による革新的炭素骨格構築法の開発に

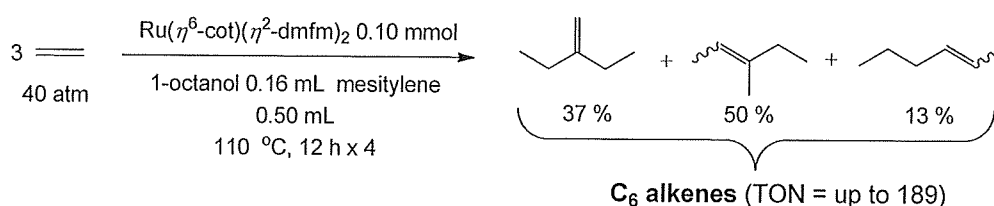
## 2. 研究の内容(続き)

成功した。一方、 $Ru(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  錯体と“水”との化学量論反応により、高収率かつ高選択的に合成可能な新規オキソ架橋ルテニウム4核錯体を触媒として用いる“アルコールの空気酸化反応”、および“2-(2-アミノアリール)エチルアルコール類の脱水素 *N*-複素環化反応によるインドール誘導体の高速合成法”の開発に成功した。これらの反応の副生成物は、“水”もしくは再利用可能なエネルギー源である“水素”であり、環境に調和した新規官能基変換反応、および複素環化合物のワンポット合成反応である。

### 2-1. ルテニウム錯体触媒を用いるエチレンの高選択的三量化反応

$Ru(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  錯体と 1-オクタノールを組み合わせた触媒系により、少量のブテン類( $C_4$  アルケン)の生成を伴い、 $C_6$  アルケンが主生成物として得られた(スキーム1)。

Scheme 1



本触媒系を用いた場合の生成物分布は、従来の遷移金属触媒を用いるエチレンのオリゴメリゼーションとは異なり、統計的な Schulz-Flory 分布に従わず、 $C_6$  以上のアルケンは全く得られなかった。エチレンの三量化反応による  $C_6$  アルケンの選択的合成用触媒としては、既に、南アフリカの SASOL 社により、クロム錯体触媒が開発されているが、助触媒としてメチルアルミノキサン(MAO)に代表されるアルミニウム化合物の添加が不可欠であった。一方、本ルテニウム錯体触媒では、MAO 等の助触媒の添加は不要であった。

本反応は、反応開始後 24 時間でほぼ終了したが、 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 、12 時間の反応後に、オートクレーブを室温まで冷却し、消費されたエチレンを補充(40 atm まで再加圧)し、再度  $110\text{ }^\circ\text{C}$  で 12 時間反応させる操作を4回繰り返すことにより(12 時間  $\times$  4)、TON は 189 に達した。

さらに、クロム錯体/MAO 触媒系を用いた場合には、直鎖の 1-ヘキセンが得られるのに対し、本反応で得られた  $C_6$  アルケンの主成分は、分岐の 2-エチル-1-ブテンおよび (*E*)-3-メチル-2-ペンテンであり、直鎖のヘキセン類の生成は完全に抑制された(図1)。

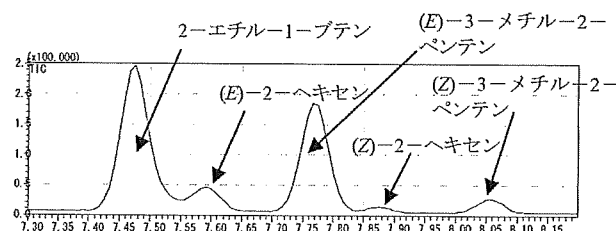


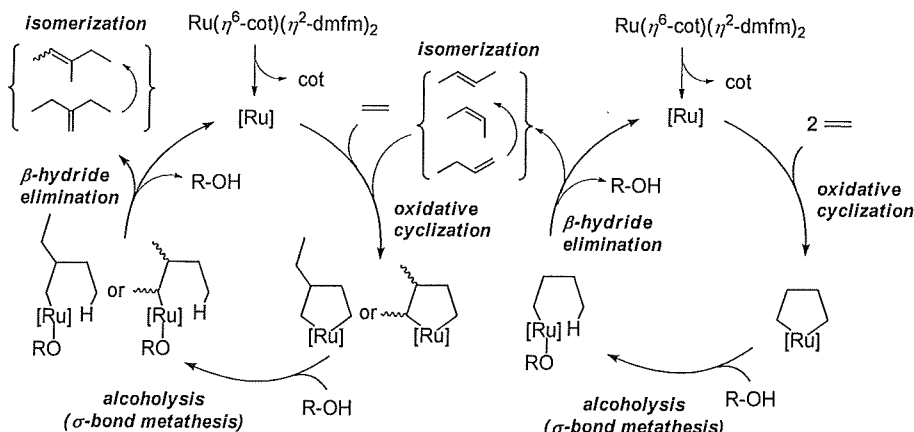
Figure 1. Composition of  $C_6$  alkenes.

従って、反応機構としては、クロム錯体/MAO 触媒

系において提唱されている7員環メタラサイクルからの  $\beta$ -水素脱離反応を経る機構ではなく、5員環メタラサイクルを経由する機構が考えられる

(スキーム2)。実際、 $CD_2=CD_2$  (10 atm)と1-ブテン(2.0 mL at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ )との共二量化反応を、ルテニウム触媒反応条件下で行った結果、TON は低下するものの、 $C_6H_8D_4$  ( $M^+$  (EI) = 88)が得られた。この結果は、本反応がスキーム2の反応機構により進行していることを支持している。

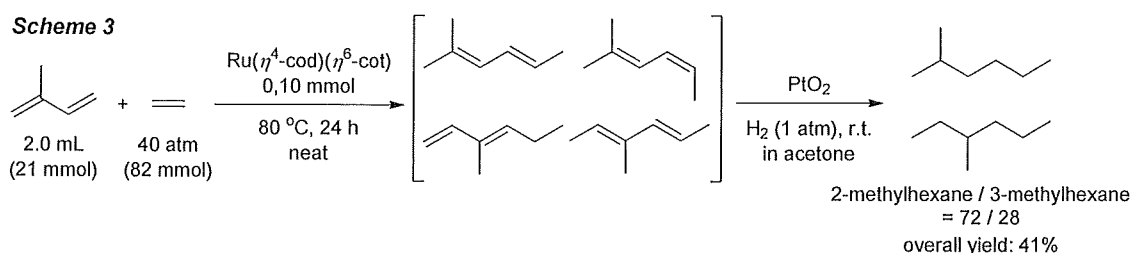
Scheme 2



## 2. 研究の内容(続き)

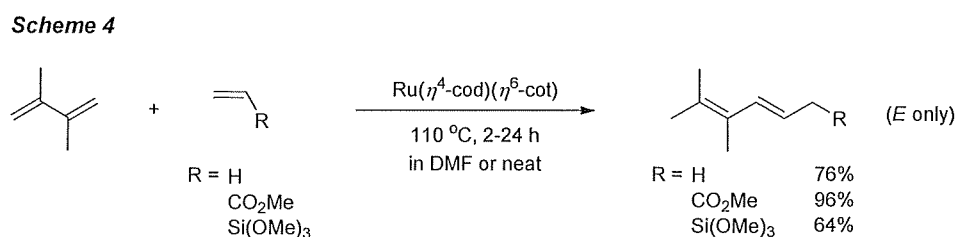
### 2-2. ルテニウム錯体触媒を用いるアルケンとジエンとの新規鎖状共二量化反応

低原子価ルテニウム錯体触媒として、0価の  $\text{Ru}(\eta^4\text{-cod})(\eta^6\text{-cot})$  [ $\text{cod} = 1,5\text{-シクロオクタジエン}$ 、 $\text{cot} = 1,3,5\text{-シクロオクタトリエン}$ ] (0.10 mmol) 存在下、イソプレン (2.0 mL) とエチレン (初圧 40 気圧) との反応を 80 °C で 24 時間行った。その結果、共二量化反応が進行したと考えられる  $M^* = 96$  の分子量を持つ4種類のジエンの異性体が得られた。本生成物を Kugelrohr 蒸留により単離し、アセトン中、 $\text{PtO}_2$  触媒を用いて水素化 ( $\text{H}_2$ , 1 気圧) した結果、2-メチルヘキサノールと 3-メチルヘキサノールの混合物が 72 / 28 の生成比で、overall 収率 41% で得られた(スキーム3)。



この結果は、本反応において、イソプレンとエチレンとの“鎖状”共二量化反応が選択的に進行していることを示している。一方、本触媒反応条件下では、イソプレンとエチレンの Diels-Alder 反応(熱的な [4 + 2] 共付加環化反応)による 1,2-ジメチルシクロヘキセンや、先述したエチレンの三量化によるイソヘキセンは殆ど得られなかった。

次に、ジエンとして対称の 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを用い、エチレンとの反応を行った結果、鎖状共二量化生成物である (E)-2,3-ジメチル-2,4-ヘキサジエンがほぼ単一の生成物として収率 76% で得られた(スキーム4)。エチレン以外のアルケンとしては、現在のところ、アクリル酸メチル、およびトリメトキシビニルシランが適用可能であり、最適反応条件下、それぞれ対応する E 体の鎖状共二量体が、収率 96%、および 64% で得られた。また、いずれの反応においても助触媒として MAO 等のアルミニウム化合物を添加する必要はなかった。



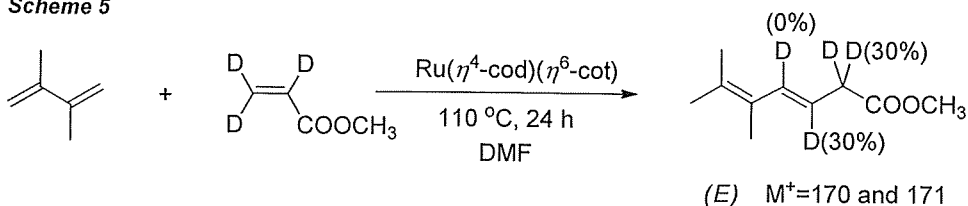
一方、アルケンとして配位力の強いアクリロニトリルを用いた場合には、触媒が失活し、触媒が関与しない熱による Diels-Alder 反応が進行したのみであり、目的とする鎖状共二量化生成物は全く得られなかった。

本反応の反応機構としては、0価ルテニウム活性種上でのジエンとアルケンとの酸化的環化反応により生成するルテナシクロペンタン中間体を経由する機構と、cod 配位子の  $\text{sp}^2$  炭素-水素結合活性化により生成する(ヒドリド)ルテニウム中間体を経由する機構が考えられる。

そこで、重水素化したアクリル酸メチル(2,2,3- $\text{D}_3$ -アクリル酸メチル)を用い、本触媒反応条件下、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとの反応を検討した結果、生成物中への重水素の導入率は低く、反応中に(ヒドリド)ルテニウム種が生成し、H-D 交換反応が起こっていることが示唆された(スキーム5)。

## 2. 研究の内容(続き)

Scheme 5

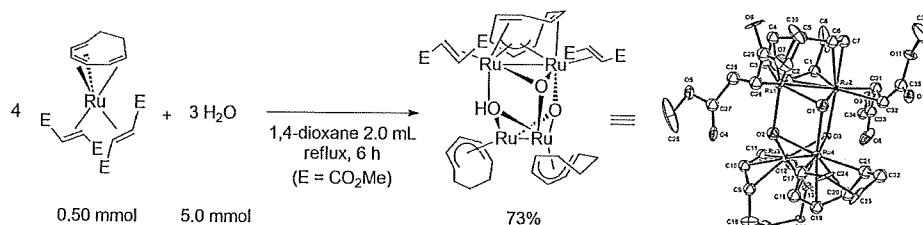


以上の結果から、本反応は、ルテナシクロペンタン中間体ではなく、(ヒドリド)ルテニウム中間体の H-Ru 結合へのジエンおよびアルケンの逐次挿入、 $\beta$ -水素脱離/異性化反応により進行していると考えられる。

### 2-3. オキソ架橋ルテニウム4核クラスター( $(\mu\text{-oxo})\text{Ru}_4$ )に特徴的な環境調和型有機合成反応の創出

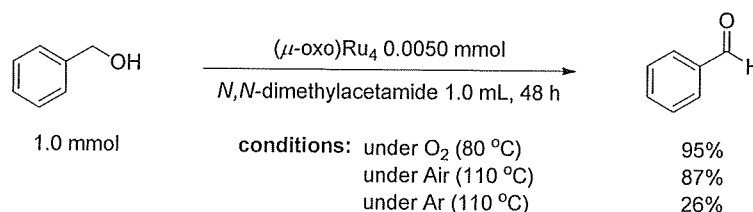
我々は既に、従来の有機金属化学において“禁”とされていた“水”と、我々が独自に開発した0価ルテニウム錯体  $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  との化学量論反応により、“新規オキソ架橋ルテニウム4核クラスター( $(\mu\text{-oxo})\text{Ru}_4$ )”が生成することを見出し報告している(スキーム6)。

Scheme 6



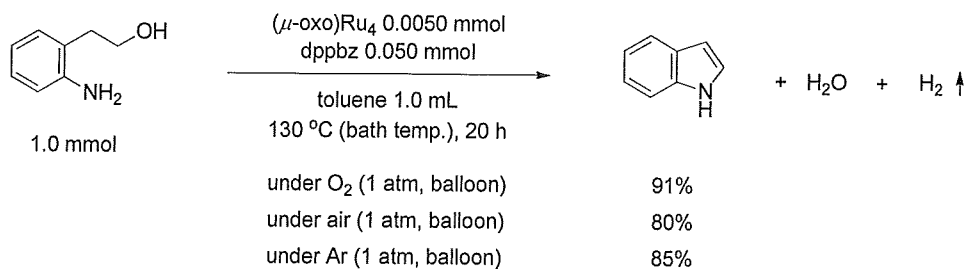
そこで本研究では、新規クラスターが創る反応場と金属相乗効果による高度触媒機能の発現を目的とし、まず、アルコールのアルデヒドおよびケトンへの“酸素”、さらには“空気”酸化反応を開発した(スキーム7)。

Scheme 7



さらに、2-(2-アミノフェニル)エチルアルコール類の分子内脱水素 *N*-複素環化反応によるインドール誘導体のワンポットでの高速合成法を開発した。本反応には酸素、あるいは空気存在も不要であり、アルゴン雰囲気下で自発的に基質と等量の水素を発生して進行する(スキーム8、dppbz = 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene)。

Scheme 8



これらの反応における副生成物は“水”、もしくはエネルギー源として再利用可能な“水素”であり、従来の環境に負荷を与える重金属酸化物や過酸化物といった酸化剤を全く必要としない21世紀の有機合成化学に求められる環境に調和した新規触媒的有機合成反応である。

### 3. 研究の結論、今後の課題

本研究では、0価ルテニウム錯体、 $\text{Ru}(\eta^6\text{-cot})(\eta^2\text{-dmfm})_2$  および  $\text{Ru}(\eta^4\text{-cod})(\eta^6\text{-cot})$  を用いるエチレンの高選択的三量化反応、およびアルケンとジエンとの鎖状共二量化反応の開発に成功した。これらの反応は、副生成物を一切排出しない原子効率的に優れた新規炭素骨格構築法である。今後は、さらにアルケン、アルキンあるいはアレン、および一酸化炭素との [2 + 2 + 1] 共付加環化反応の開発を行い、プロスタグランジン等、種々の生理活性物質の基本骨格として重要なシクロペンテン骨格の高効率構築法を開発する。

一方、オキソ架橋ルテニウム4核クラスターについては、その高い酸化能と脱水素能を明らかにした。今後は、脱水素型の複素環構築反応について、窒素以外にも酸素や硫黄などを構成元素とするヘテロ芳香族化合物の新合成法へと展開可能である。例えば、アミノ基をヒドロキシル基に替えた 2-(2-ヒドロキシアリール)エチルアルコール類の脱水素環化反応では、生成物として 2-クマロン誘導体と 2,3-ベンゾフラン誘導体が得られる可能性が考えられる。2-クマロン合成については、現状では、カチオン交換樹脂を用いる水中での (2-ヒドロキシアリール)アセトニトリルの Pinner 型環化反応、およびベンゾシクロブタノンの Baeyer-Villiger 酸化反応を用いる合成法のみが有効であることから、2-クマロン誘導体の新しい高効率かつ高選択的合成法の開発は重要である。本クラスター触媒系の配位子等の緻密なチューニングを行うことにより、これらの生成物の選択性を完全に制御できる可能性があり、2-クマロン誘導体および 2,3-ベンゾフラン誘導体、それぞれの高選択的合成法の開発を目指す。さらに一連の触媒反応において、ルテニウムは単核ではなくクラスターとして作用している可能性があり、今後、基礎研究の立場から錯体レベルでの詳細な検討を行い、触媒活性種を明らかにする。

以上の様に、本研究で明らかにしたルテニウム錯体の高度触媒機能は、21世紀に求められる環境調和型有機合成分野の“グリーン・イノベーション”の実現に寄与すると考える。

#### 4. 成果の価値(とくに判りやすく書いてください。)

##### 1. 社会的価値

ルテニウム錯体触媒存在下、官能基を有する3種類のアルケンあるいはジエン(A、B、C)の高選択的共三量化反応を行うことにより、これまでにない構造の極性モノマーを“一段で”合成可能であり、このモノマーをさらに重合させれば、「……A-B-C-A-B-C……」型の新規3元交互共重合体の合成が可能となる。すなわち本研究により、これまでにない屈折率や誘電率を示す新規ポリマーや、両親媒性ポリマーといった「新先端材料」の創製とその高度利用が期待される。さらに、重金属酸化物や過酸化物を一切必要としないアルコールの空気酸化反応や脱水素型の複素環構築反応は、水あるいは水素のみを副生成する21世紀の有機合成化学が目指す理想的な反応であり、一連の研究の社会に対する波及効果は極めて大きいと考えられる。

##### 2. 学術的価値

近年の「環境に配慮した」高効率・高選択的有機合成化学において、有機金属錯体触媒は重要な位置を占めており、用いる錯体触媒と基質、配位子とのマッチング、および溶媒、反応温度、触媒濃度等の反応条件を適切に選択することにより、劇的な触媒機能の発現が期待できる。

本研究では、従来から詳細な検討が行われてきた同じ第二遷移系列のパラジウムあるいはロジウム錯体の触媒化学に比較し、2価では6配位をとるため、その反応場の制御が困難であったために大きく立ち遅れた“ルテニウム錯体の触媒化学”について、先駆的および独自の手法でルテニウム中心の電子密度と立体環境の精密な制御に成功し、その基礎を築いた。

一連の研究を通して得られた知見を基に、さらに低原子価ルテニウム錯体触媒に特徴的な21世紀の環境問題に調和した新規触媒的有機合成反応の開発を行うところに、本研究の新規性および独創性があり、高い学術的意義と波及効果をもたらす研究と考えられる。

##### 3. 成果論文(本研究で得られた論文等を年代順に書いてください。未発表のものは公表予定を書いてください。)

1. Kondo, T. "Ruthenium-based Catalysts" in *Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation*, Chapter 3, RSC Publishing, Cambridge, UK (2014) *in press*.
2. Kondo, T.; Shen, L.; Yamamoto, K.; Kimura, Y.; Toshimitsu, A. "Ruthenium-catalyzed Linear Codimerization of Alkenes with Dienes", *Organometallics* **2013**, *submitted for publication*.
3. Kondo, T.; Kanda, T.; Takagi, D.; Wada, K.; Kimura, Y.; Toshimitsu, A. "Dehydrogenative *N*-Heterocyclization of 2-(2-Aminoaryl)ethyl Alcohols to Indole Derivatives Catalyzed by ( $\mu$ -Oxo)tetraruthenium Cluster/1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene", *Heterocycles* **2012**, *86*(2), 1015- 1022.
4. Kondo, T.; Kimura, Y.; Kanda, T.; Takagi, D.; Wada, K.; Toshimitsu, A. "Simple and Practical Aerobic Oxidation of Alcohols Catalyzed by a ( $\mu$ -Oxo)tetraruthenium Cluster", *Green and Sustainable Chemistry* **2011**, *1*(4), 149-154.
5. Kondo, T. "New Catalytic Performances of Ruthenium and Rhodium Complexes Directed toward Organic Synthesis with High Atom Efficiency", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*(5), 441-458 (*Award Accounts*).
6. Kondo, T.; Yamamoto, K.; Takagi, D.; Shen, L.; Yoshida, Y.; Kimura, Y.; Toshimitsu, A.; Kuramoto, M.; Shiraki, Y. "Selective Trimerization of Ethylene to Isohexenes Catalyzed by a Ruthenium(0) Complex", *ChemCatChem* **2010**, *2*(12), 1565-1568.
7. Kondo, T.; Niimi, M.; Yoshida, Y.; Wada, K.; Mitsudo, T.; Kimura, Y.; Toshimitsu, A. "Rhodium-Catalyzed Linear Codimerization and Cycloaddition of Ketenes with Alkynes", *Molecules* **2010**, *15*(6), 4189-4200.