

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：若手研究 B
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790015
 研究課題名（和文） 複合金属触媒によるプロパルギルアルコールの高速転位反応の開発と合成化学的応用
 研究課題名（英文） Development of Combo Metal Catalysis for Rapid 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols and Its Application to Efficient Transformations
 研究代表者
 江木 正浩 (EGI MASAHIRO)
 静岡県立大学・薬学部・講師
 研究者番号：80363901

研究成果の概要（和文）：MoO₂(acac)₂, (Ph₃P)AuCl, AgOTf からなる複合触媒はプロパルギルアルコールの水酸基転位反応を劇的に加速することを見出した。この反応は、室温でほとんどの場合 1 時間以内に進行し、幅広い α,β-不飽和カルボニル化合物が収率良く得られた。また、この転位反応の基質汎用性を検討する中で、金と銀化合物が触媒する分子内閉環反応を見出し、フラン、フラン及びピロールの効率的合成法となった。さらに、固定化カチオン性金触媒の合成にも成功し、高い反応性を示した。これはろ過操作により容易かつ定量的に回収でき、4 回まで使用できた。

研究成果の概要（英文）： I have disclosed that the combination of MoO₂(acac)₂, (Ph₃P)AuCl, and AgOTf provides a powerful catalytic system for the rapid 1,3-rearrangement of propargyl alcohols. The reactions proceed at room temperature within 1 h in most cases to afford a variety of α,β-unsaturated carbonyl compounds in excellent yields. During the further study on its application to various substrates, it was found that the cationic gold-catalyzed intramolecular cyclizations of the propargyl alcohols having carbonyl, hydroxyl, or amino groups gave the heterocyclic compounds, such as 3(2*H*)-furanones, furanes, and pyrroles. A polymer-supported cationic gold compound was also synthesized and showed high reactivity. It was recovered quantitatively from the reaction mixture by simple filtration and reused for four runs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

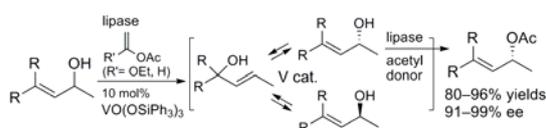
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：複合触媒、転位反応、連続反応、固定化触媒、環境調和

1. 研究開始当初の背景

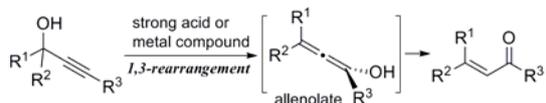
酵素と金属触媒の組み合わせによるアリルアルコール類の動的光学分割について研究を行っている。本反応は酵素による光学分割と同時に、残る光学活性アリルアルコールをバナジウムオキソ化合物によりラセミ化することで、目的のアシル体を定量的に得るというものである。この研究において、ラセミ化は水酸基の1,3-転位により進行し、この転位能が成功の重要な鍵であった。高活性型転位触媒の開発を通して様々な知見を得、これら成果を背景に本申請研究へと展開した。



2. 研究の目的

(1) Mo-Au-Ag 複合触媒によるプロパルギルアルコールの転位反応

α,β -不飽和カルボニル化合物は、生物活性天然物、医薬品及び農薬などの重要な合成中間体として幅広く活用されている。これまで数多くの合成法が報告されているが、アトムエコノミーの観点から、近年、プロパルギルアルコールの水酸基1,3-転位反応が注目を集めている。



しかし、硫酸を初めとする強酸やバナジウム、レニウム及びチタンなどの金属触媒を用いる従来法では、低収率、高温条件、基質汎用性などに問題を抱えていた。そこで、本転位反応を効率良く進行する触媒の開発を行った。

(2) 多置換型複素環化合物の合成

プロパルギルアルコールの1,3-転位反応で生じるアレノレート中間体はアレンとエノール構造を併せ持つため、非常に反応活性である。この転位中間体に連続して反応が起これば、複雑な構造が一挙に構築可能となる。そこで、分子内に求核性官能基を有するプロパルギルアルコールに対して転位反応、続く環化反応を行い、置換基の位置を制御した多置換型複素環化合物の効率的合成法を開発した。

(3) カチオン性金触媒の担体への固定化

プロセス化学への応用を考慮した場合、遷移金属の使用量とその価格は非常に大きなウェートを占める。特に、金化合物は希少かつ高価であるため、固定化によって再利用出来れば、経済及び環境的により効果的な方法となりうる。これまで開発された固定化金触媒は、金ナノクラスターを酸化金属に分散・固定したものが主であり、その用途はアルコールや一酸化炭素の酸化反応であった。そこで、反応活性なカチオン性金化合物の固定化を行い、結合形成反応への利用を行い、回収・再利用に関しても検討した。

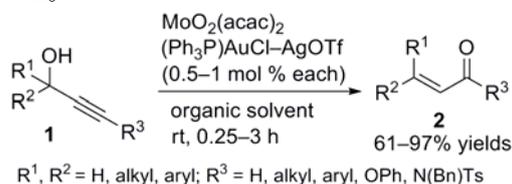
3. 研究の方法及び成果

(1) Mo-Au-Ag 複合触媒によるプロパルギルアルコールの転位反応

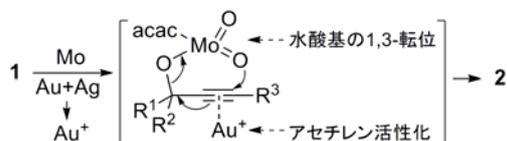
(*Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867. に論文発表)

各種モリブデン、金、並びに銀化合物を触媒量用いて、室温でプロパルギルアルコール **1** から α,β -不飽和カルボニル化合物 **2** への変換反応を検討した。各触媒を単独あるいは二種類組み合わせた場合、反応は殆ど進行しな

かった。しかし、 $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$, AgOTf (各々 0.5–1 mol %) を同時に用いると水酸基の 1,3-転位反応が劇的に加速され、15 分から 3 時間で原料は消失し、 α,β -不飽和カルボニル化合物を高収率で与えることを見出した。

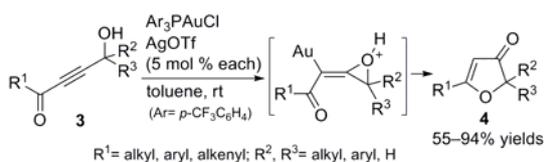


本法は、従来法では反応が殆ど進行しなかった第一級プロパルギルアルコール **1** ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$) にも有効で、広範囲の不飽和ケトン類が合成可能となった。さらに、不飽和アルデヒド **2** ($\text{R}^3=\text{H}$) 及びエステル類 **2** ($\text{R}^3=\text{OPh}$) 合成への応用や、これまで前例のない不飽和アミド化合物 **2** ($\text{R}^3=\text{N(Bn)Ts}$) の合成にも成功した。本反応は、金と銀から生じるカチオン性金触媒 (Au^+) がアセチレン部を活性化すると同時に、モリブデンがプロパルギルアルコールの水酸基を 1,3-転位する協同作業によって反応が劇的に加速されたと考えている。



(2) 多置換型複素環化合物の合成

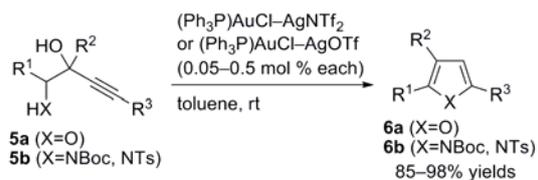
1. カルボニル基を有するプロパルギルアルコール **3** と $(p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl-AgOTf}$ 組み合わせ触媒を反応させると、多置換型 3(2H)-フラン **4** が得られることを見出した。本法は幅広い基質に適用でき、緩和な条件下、良好な収率で **4** を与えた。特に、従来法では低収率であった 5-アルケニル体 ($\text{R}^1 = \text{PhCH}=\text{CH}$) 及びスピロ化合物 ($\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-$) の合成に効果的であった。



幾つかの実験結果に基づき、本反応はカチオン性金触媒により活性化されたアセチレン部へ分子内の水酸基が Michael 付加を起こし、さらに分子内環化が進行すると考えている。また、**3** を構成する全ての原子が利用されアトムエコノミーに優れた変換法である。さらに、アセチレンと水酸基の間にメチレン基を含む基質から、六員環化合物が合成できることが分かった。

(*J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2123. に論文発表)

2. 複合触媒による転位反応を検討する中で、アセチレンを有するジオール **5a** 及びアミノアルコール **5b** に対して $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と AgNTf_2 もしくは AgOTf から生じるカチオン性金触媒を反応させると、分子内環化と脱水反応が一挙に進行し、高収率でフラン **6a** 及びピロール **6b** が得られることを見出した。

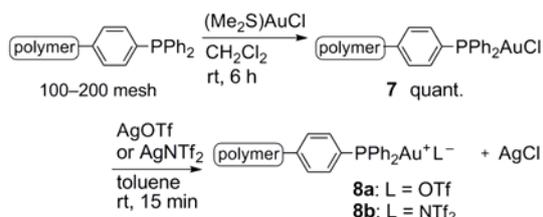


触媒量を 0.05 mol % まで低減でき、通常 1–10 時間で反応は進行した。また本法は、反応スケールが数十 g の場合でも適用可能であるため、極めて有用性の高い方法である。

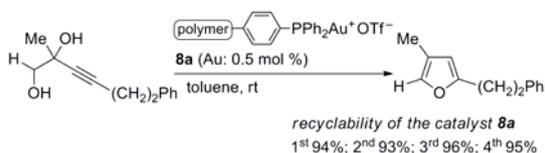
(*Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002. に論文発表)

(3) カチオン性金触媒の担体への固定化

(1) 及び (2) の結果より、トリフェニルホスフィンを持つ担体に金を固定化した触媒の開発を行った。ホスフィン配位子含有のスチレン型ポリマーと $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ を CH_2Cl_2 中、室温で 6 時間攪拌すると、金化合物はホスフィンに完全に固定化され、定量的に **7** が得られることが分かった。また、金成分の配位効率及び試薬としての操作性を高めるためにポリマーの粒子径を検討した結果、100–200 mesh ポリマー (Novabiochem 社製) が最適であった。次に、**7** をトルエン中 AgOTf または AgNTf_2 と 15 分間攪拌することによって、固定化カチオン性金触媒 **8a,b** を発生させた。



フラン及びピロール合成法(上記 3-(2)-2 参照)を用いて **8a,b** の反応活性を調べたところ、**5a,b** の分子内環化反応に十分な活性を示し、上記均一系と比べて反応時間は若干長くなるが、同程度の収率で環化体 **6a,b** を与えた。また、反応に使用した触媒はろ過操作で容易かつ定量的に回収可能で、活性を損なうことなく 4 回まで使用できることが分かった。



4. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

(1) 江木正浩、山口淑子、藤原 登、赤井周司
Mo-Au Combo Catalysis for Rapid 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols into α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds

Organic Letters **2008**, *10*, 1867–1870. (査読有)

(2) 江木正浩、畦地健司、赤井周司

Cationic Gold(I)-Mediated Intramolecular Cyclization of 3-Alkyne-1,2-diols and 1-Amino-3-alkyn-2-ols: A Practical Route to Furans and Pyrroles

Organic Letters **2009**, *11*, 5002–5005. (査読有)

(3) 江木正浩、畦地健司、實藤盛朗、清水 薫、赤井周司

Cationic Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization of γ -Hydroxyalkynes into 3(2H)-Furanones

The Journal of Organic Chemistry **2010**, *75*, 2123–2126. (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

(1) 江木正浩、畦地健司、赤井周司

カチオン性金触媒によるホモプロパルギルアルコール及びアミン化合物の分子内閉環反応；フラン及びピロール類の効率的合成
第 54 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋)、2008 年 7 月 5 日

(2) 江木正浩、藤原 登、山口淑子、赤井周司

Mo-Au Combo Catalysis for Rapid 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols into α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds
The First International Symposium on Process Chemistry (京都)、2008 年 7 月 29 日

(3) 江木正浩、畦地健司、赤井周司

リサイクル型カチオン性金触媒による複素環化合物の効率的かつ環境低負荷型合成
平成 20 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、2008 年 12 月 6 日

(4) 江木正浩、實藤盛朗、赤井周司

カチオン性金触媒を用いるプロパルギルケトン化合物の分子内環化反応：フラノン類の効率的合成
平成 20 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、2008 年 12 月 6 日

(5) 江木正浩、西村友香、畦地健司、赤井周司

カチオン性金触媒による ω -ヒドロキシアルキニルエーテルの分子内閉環反応：不飽和ラクトン類の効率的合成
日本薬学会第 129 年会 (京都)、2009 年 3 月 28 日

(6) 江木正浩、畦地健司、赤井周司

カチオン性金触媒による複素環化合物の効率的かつ環境低負荷型合成
日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム (東京)、2009 年 7 月 16 日

(7) 江木正浩、畦地健司、赤井周司

カチオン性金触媒によるホモプロパルギル

アルコール及びアミン化合物の分子内閉環
反応：フラン及びピロール類の簡便で効率的
な合成

第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム（金
沢）、2009 年 11 月 17 日

(8) 江木正浩、清水 薫、畦地健司、赤井周司
カチオン性金触媒を用いる γ -ヒドロキシア
ルキノン類の分子内環化反応

日本薬学会第 130 年会（岡山）、2010 年 3 月
28 日

5. 研究組織

(1) 研究代表者

江木正浩 (EGI MASAHIRO)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：80363901

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし