

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：63903

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24850019

研究課題名(和文)金ナノクラスターの反応性を活かした環境調和型炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文)Gold nanocluster-catalyzed environmentally benign bond formation

研究代表者

杉石 露佳 (SUGIISHI, Tsuyuka)

分子科学研究所・協奏分子システム研究センター・IMSフェロー

研究者番号：30636220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成プロセスの開発において、廃棄のない手法は環境保護の観点から重要である。当該研究では、「金ナノクラスターAu:PVP存在下にて、酸素ガスを酸化剤とした酸化反応が進行すること」を利用し、原子効率の高い炭素-炭素結合形成反応の開発を行うことに成功した。アルデヒドとアミノアルコールから簡便に合成することができる2-(メチレンアミノ)エタノール誘導体を、Au:PVP存在下にて、酸素雰囲気下で炭酸ナトリウムと共に加熱還流すると、2-オキサゾリンが得られた。今後、本合成法が、生物活性化合物のフラグメントの合成や、有機合成化学において広く用いられる不斉配位子の合成に、応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：From environmental point of view, waste-less methodologies are important through processes in organic synthesis. The character of gold nanocluster which can make the oxidations proceed with molecular oxygen was utilized, and the atom-economic C-C bond formation was accomplished in this study. In the presence of gold nanocluster Au:PVP and sodium carbonate under oxygen, reflux of the starting materials, or 2-(methyleamino)ethanol derivatives afforded 2-oxazoline derivatives. The methodology might be applied to synthesis of bioactive compounds' fragments and synthesis of chiral ligands.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学、有機化学

キーワード：金ナノクラスター 分子酸素 2-オキサゾリン アミノアルコール

1. 研究開始当初の背景

現代、環境汚染や資源枯渇などの問題解決が求められている。このような環境保護の観点から、有機合成プロセスにおいて廃棄のない手法を開発することが必要である。

(1) 一方で、2 - オキサゾリンは、有機金属に対する配位子や生物活性化合物の骨格として多く用いられている。したがって、廃棄の少ない2 - オキサゾリンの合成法を見出すことは、有意義である。また、金ナノクラスター-Au:PVP は、酸素ガスを酸化剤とし、アルコールやアミンを酸化するクリーンな触媒として注目されている。

(2) 一方で、ニコチン酸エステルは、様々な医療薬に利用される骨格である。以前に窒素架橋1, 5 - エンインを出発物質とし、これに対し0.4当量の1価の臭化銅を用いたニコチン酸エステルの合成が報告されている。しかし、本環化付加反応を、化学両論量の銅試薬を用いることなく進行させることができる。そのためには、化学両論量の銅試薬に代わる、ニコチン酸エステル合成のための、より効果的なルイス酸を探さなくてはならない。金ナノクラスター-Au:PVP は、空気中における酸化反応にて触媒活性があるのみならず、ルイス酸触媒としても働く。実際に、4 - ペンテン - 1 - オール誘導体を Au:PVP 存在下にて加熱すると、そのアルケン部位にて Au:PVP のルイス酸性が作用したと考えられる環化反応が進行し、対応するピロリジン誘導体が生成することが報告されている。

2. 研究の目的

(1) 「金ナノクラスター-Au:PVP が、酸素ガスを酸化剤とした酸化反応を進行させること」を利用し、原子効率の高い2 - オキサゾリン骨格の形成を行うことを目的とした。

(2) 「金ナノクラスター-Au:PVP は、空気中にてルイス酸性を帯びていること」を利用し、原子効率の高い炭素 - 炭素結合形成反応を介したニコチン酸エステルの合成を目的とした。

3. 研究の方法

(1) アルデヒドとアミノアルコールから原料である2 - (メチレンアミノ)エタノール誘導体を合成した。単離生成したこの原料を、Au:PVP 存在下にて、酸素雰囲気下で炭酸ナトリウムと共に加熱還流した。

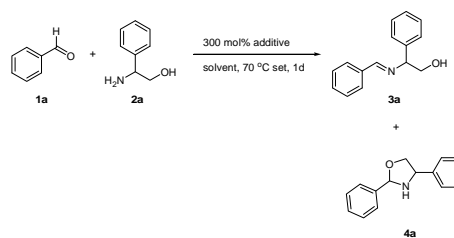
(2) プロピオン酸エステル誘導体とプロパルギルアミンをエタノール中で加熱し、原料である窒素架橋1, 5 - エンインを合成した。単離精製したこの原料を用いて、Au:PVP 存在下におけるニコチン酸エステルの合成について、条件検討を行った。

また、原料合成についての条件検討の結果とニコチン酸エステルの合成についての条件検討の結果を基にして、プロピオン酸エステル誘導体とプロパルギルアミンからの1, 5 - エンイン中間体を経由したニコチン酸エステルの一挙合成を行った。

4. 研究成果

(1) アルデヒド **1a** とアミノアルコール **2a** から、2 - オキサゾリン **5a** の合成において出発物質となる2 - (メチレンアミノ)エタノール誘導体 (**3a** と **4a**) を合成するための条件検討を行った。(表1)

表1 2 - (メチレンアミノ)エタノール誘導体 **3a** と **4a** の合成



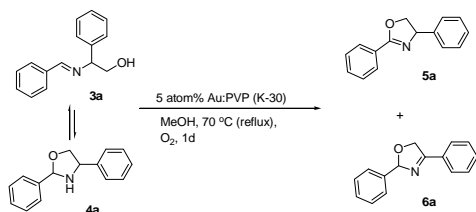
e n t r y	溶媒	添加剤	混合物 (3a と 4a) の収率(%)
1	EtOH	MgSO ₄	89
2	EtOH	MS4A	>99
3	EtOH	Na ₂ SO ₄	>99
4	MeOH	MgSO ₄	93
5	MeOH	K ₂ CO ₃	91

本原料合成は脱水反応であることを考慮し、添加剤には脱水作用のある硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブズ、硫酸ナトリウムなどを用いて検討を行った。また、アルコール系の溶媒中で収率よく反応が進行することがわかった。

次に、合成された2 - (メチレンアミノ)エタノール誘導体 (**3a** と **4a** の混合物) を用い、様々な添加剤存在下でのオキサゾリン誘導体 (**5a** と **6a**) の収率を調べた。(表2) Au:PVP 存在下にて、酸素雰囲気下メタノール中で加熱還流した。酸化反応が位置選択的に進行し、中程度から良好な収率で2 - オキサゾリン **5a** が得られた。炭酸ナトリウムや炭酸カリウムを添加した際に目的化合物であるオキサゾリン誘導体 (**5a** と **6a**) の収率は向上した。(entry 5 と 10) これまでにも、塩基性条件下において Au:PVP の酸化反応における活性が高い傾向があることは報告されているが、今回のオキサゾリン合成においても塩基の効

果が観察された。

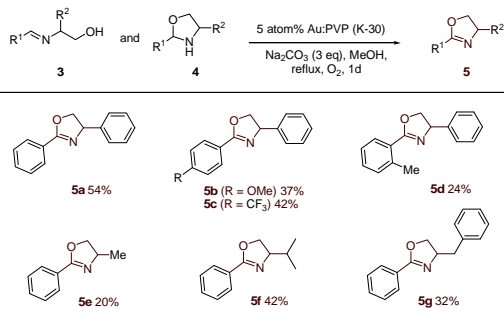
表 2 2 - オキサゾリン **5a** 合成における添加剤



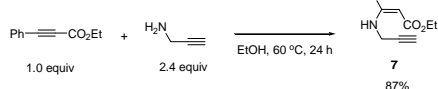
entry	添加剤	5a の 収率(%) ^a	6a の 収率(%) ^a
1	なし	19	0
2	MgSO ₄	28	0
3	Na ₂ SO ₄	19	0
4	MS3A	28	0
5	K ₂ CO ₃	54	6
6	Cs ₂ CO ₃	39	4
7	NaOH	48	5
8	DBU	反応なし	
9	NaH ₂ PO ₄	27	0
10	Na ₂ CO ₃	54	7
11	NaHCO ₃	39	6

表 2 において検討された最適条件において、基質の検討を行い、2 - オキサゾリン **5a-5g** を合成した。(表 3)

表 3 2 - オキサゾリン **5** 合成における基質の検討

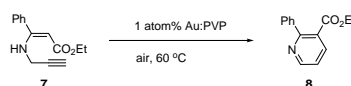


(2) プロピオン酸エステル誘導体に対し、過剰量のプロパルギルアミンを加え、エタノール中 60 °C にて 1 日加熱し、原料である窒素架橋 **1**, **5** - エンイン **7** を高収率で合成した。



合成された窒素架橋 **1**, **5** - エンイン **7** を 1 atom% の Au:PVP 存在下それぞれの溶媒中で 60 °C にて空气中で撹拌した。(表 4) エタノール中にて環化反応が効率よく進行し、反応時間が 18.5 時間である場合には最高収率 (70%) で目的化合物であるニコチン酸エステル **8** が得られた。(entry 4)

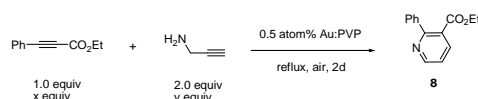
表 4 **1**, **5** - エンイン **7** からのニコチン酸エステル **8** 合成



entry	溶媒	反応時間 (h)	8 の収率 (%)
1	DMSO	24	39
2	H ₂ O	24	45
3	EtOH	24	60
4	EtOH	18.5	70
5	EtOH	1.5	47

プロピオン酸エステル誘導体とプロパルギルアミンを Au:PVP 存在下にて加熱し、ニコチン酸エステル **8** の一挙合成を試みた。(表 5) 0.5 atom% の Au:PVP 存在下、プロピオン酸エステル誘導体とプロパルギルアミンの比率 1.0 : 2.0 の混合物をエタノール中で加熱還流したとき、中間体である **1**, **5** - エンイン **7** が 19% 残留していたものの、ニコチン酸エステル **8** が収率 65% で得られた。(entry 3)

表 5 ニコチン酸エステル **8** の一挙合成



entry	溶媒	反応温度 (°C)	8 の収率 (%)	7 の収率 (%)
1 ^a	EtOH	60	31	12
2 ^a	EtOH	還流	48	11
3	EtOH	還流	65	19
4	H ₂ O	還流	23	0
5 ^b	EtOH	還流	57	trace

^aAu:PVP 1.0 atom%, ^bx : y = 1.0 : 1.1

5 . 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 0 件)

[学会発表](計 2 件)

Tsuyuka Sugiishi, Paweena Pongpipatt,
Warinthon Chavasiri, and Hidehiro
Sakurai

Synthesis of Oxazolines through
Oxidation with Au Nanoclusters

Taiwan-Japan Joint Symposium on Metal
Catalysts for the Synthesis of Carbon
Material, 2014年2月22日, National
Cheng-Kung University(台南)

Tsuyuka Sugiishi and Hidehiro Sakurai
Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC)
with Au Nanoclusters

AMS-IMS symposium, 2013年1月22-24,
POHANG UNIVERSITY OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY(韓国)

Warinthon Chavasiri
Mahidol 大学・教授

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉石 露佳 (SUGIISHI, Tsuyuka)

分子科学研究所・協奏分子システム研究セ
ンター・IMS フェロー

研究者番号: 30636220

(2) 研究協力者

櫻井 英博 (SAKURAI, Hidehiro)

分子科学研究所・協奏分子システム研究セ
ンター・准教授

研究者番号: 00262147

(3) 研究協力者

Paweena Pongpipatt

Mahidol 大学・学生