

機関番号：12401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009 年度 ～ 2010 年度

課題番号：21850005

研究課題名（和文） 水の特異性を利用した効率的有機合成法の確立

研究課題名（英文） Development of Efficient Synthetic Reactions
Using Unique Properties of Water

研究代表者

木下 英典 (KINOSHITA HIDENORI)

埼玉大学・理工学研究科・助教

研究者番号：20550007

研究成果の概要（和文）：水は、有機溶媒にはない特異な性質を持つため、その有機合成への利用は、単に環境的な側面だけにとどまらず、効率的な合成反応の開発にも役立つと考えられる。そこで、白金の π -ルイス酸性性を利用した、触媒的水中環化反応の実現に向け研究を行った。反応系や添加剤など種々の検討を行ったが、目的の環化反応を実現することはできなかった。しかし、本反応の検討過程で、白金触媒によるアルキンの二量化と水和により、 α, β -不飽和ケトンが生成することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Water has unique properties which organic solvents do not have. The use of water for organic synthesis is not only environmentally friendly but also increases the efficiency of synthetic reactions. We therefore studied Pt(II)-catalyzed cyclization of alkynyl carbonyls in water. Particularly, our interest was focused on synthetic use of the π -Lewis acidity of Pt(II) catalysts in water. After exploring a wide range of conditions, we came to the realization that the desired cyclization did not proceed. However, during this study, we found that Pt(II)-catalyzed hydrative dimerization of alkynes to α, β -unsaturated ketones.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2009 年度 | 1,090,000 | 327,000 | 1,417,000 |
| 2010 年度 | 990,000 | 297,000 | 1,287,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,080,000 | 624,000 | 2,704,000 |

研究分野：理工「化学」

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機化学、合成化学、遷移金属化学、水

1. 研究開始当初の背景

水は安価、安全で環境に優しい反応媒体であり、水を有機溶媒の代わりにもちいた水中での有機合成反応が近年数多く報告されている。確かにグリーンケミストリーの観点か

ら水は魅力的な溶媒である。しかしながら、水を単なる有機溶媒の代替溶媒として使用するのではなく、水中だからこそ進行する反応の例は現在までにあまり報告されていない。これまでに研究代表者は、① 高い表面

張力やそれによって顕在化する疎水性分子内での疎水性相互作用 ② 疎水性基を有する分子が水と混ざりにくいという性質を利用した水-有機溶媒二相系を用いる中・大員環合成を報告している。例えば、図1に示すように水溶性ロジウム触媒によるアルキンの環化三量化によって5員環から11員環を高収率で得ることができた。これは、水中では有機分子のコンフォメーションが①で述べた疎水性相互作用により環化しやすいように変化するためだと考えられる。また水単一系では有機分子の凝集により多量化反応が起こるのみだが、水-Et₂O二相系を適用することにより、反応場である水相ではトリイン**1**の濃度が低く抑えられ、分子内環化反応が効率よく進行すると考えている。このように水-有機溶媒二相系を用いれば、多量の有機溶媒やslow addition法を用いることなく、反応場である水相においては基質の高希釈条件が達成できることが示唆される。また同様の概念を用いた水溶性π-アシルパラジウム中間体を経る中・大員環合成も報告している。つまり水-有機溶媒二相系反応場は環化反応にきわめて有効な合成ツールとなり得る。

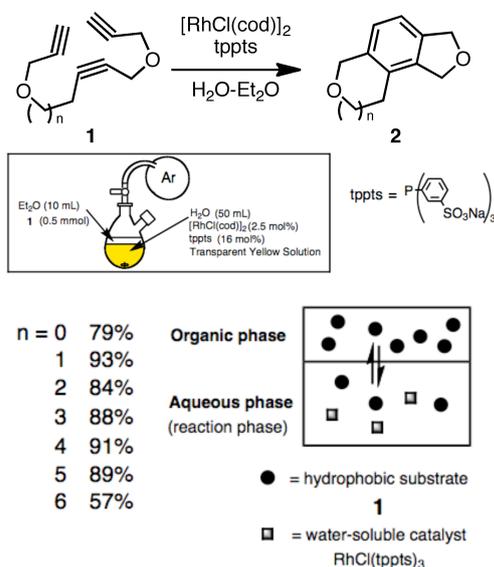


図1 水-Et₂O二相系での中・大員環合成

これらの結果は現象的には興味深い、合成反応としての有用性は十分に示されていない。また、水中での環化反応には他の報告例がなく、基質特異的な反応と捉えられているのが現状である。

2. 研究の目的

水には ① 高い表面張力やそれによって顕在化する疎水性分子内での疎水性相互作用 ② 疎水性分子に対する低い溶解性 ③ 高

い極性とそれによるイオン種の安定化といった有機溶媒にはない特有の性質を有している。これら水の特異的な性質を最大限に利用した一般性のある有機合成反応を確立することが本研究の目的である。具体的には、これまで、アルキンの[2+2+2]環化三量化を用いた環化反応(図1)、辻-Trost反応を用いた環化反応による中・大員環の効率的な合成を見いだしているが、新たなタイプの水中環化反応の例を増やし、水中での環化反応の一般化を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

アルキン類の水和反応を利用する水中での中・大員環合成

白金や金の塩には、π-ルイス酸性があり、それにより活性化されたアルキンに水が容易に付加し、エノールを経由してケトンを与えることが知られている(図2)。

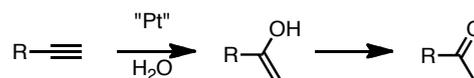


図2 白金触媒を用いるケトンの合成

この反応を水中で行えば、水の効果により基質分子のコンフォメーション変化が起きると考えられる。これにより、エノール部位に分子内の求電子部位が効率よく近づけば、ケト-エノール互変異性化よりも速く分子内環化が起きると期待できる(図3)。

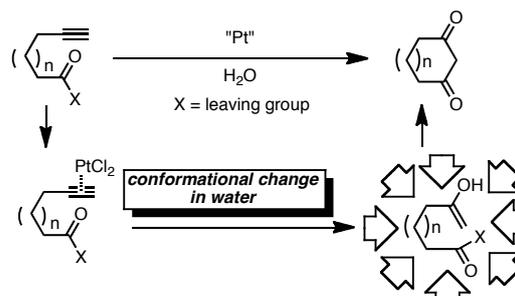


図3 コンフォメーション変化による環化

この考えに基づいて、まずプローブとなる基質を合成した後、条件の検討を行うこととした。

4. 研究成果

まず、研究の方法に示したように、白金触媒による水中でのアルキン部位への水の付加とそれに続く環化反応の検討のため、基質**3**を合成した。その合成方法を図4に示す。2-ブロモエタノールのTHPエーテル保護、Williamsonエーテル合成、脱保護、Jones酸化とそれに続くメチルエステル化により**3**を得た。

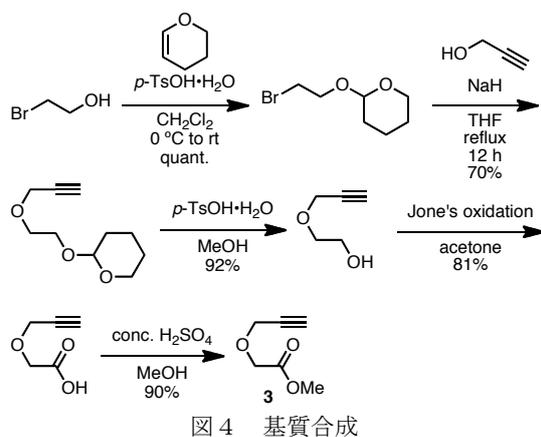
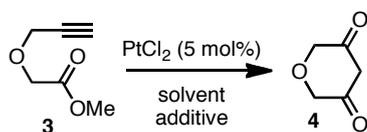


図4 基質合成

基質は、Thorpe-Ingold 効果により環化しやすいこと、極端に疎水性ではなく、また水に溶けすぎないことの2点を考慮しデザインした。

このメチルエステル **3** を基質とし、PtCl₂ を用いて水中環化反応の検討を行った (Table 1)。

Table 1. 水中環化反応の条件検討^a



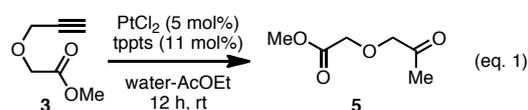
| entry | solvent(s) ^b | additive ^c | results ^d |
|-------|-------------------------|---|----------------------|
| 1 | water | — | SM.R. |
| 2 | water-AcOEt | — | SM.R. |
| 3 | water-THF | — | SM.R. |
| 4 | water-toluene | — | SM.R. |
| 5 | water-Et ₂ O | — | SM.R. |
| 6 | water-AcOEt | 12-crown-4 | SM.R. |
| 7 | water-AcOEt | 15-crown-5 | SM.R. |
| 8 | water-AcOEt | 18-crown-6 | SM.R. |
| 9 | water-AcOEt | β-cyclodextrin | SM.R. |
| 10 | water-AcOEt | SDS | SM.R. |
| 11 | water-AcOEt | K ₂ PtCl ₆ ^e | C.Mix. ^f |

a) Reaction conditions: PtCl₂ (5 mol%), **3** (0.5 mmol), 12 h, rt. b) Water (1 mL)- organic solvent (1 mL). c) Additive (20 mol%). d) SM.R.: The starting material **3** was remained and not recovered quantitatively. e) K₂PtCl₆ (5 mol%) was used instead of PtCl₂. f) C.Mix.: complex mixture.

entry 1 では、水だけを溶媒として反応させたが、環化体 **4** は得られず、原料もある程度回収された。このとき、反応系は、完全な不均一系であり、基質が水に浮いた状態であった。この状態で反応が進行すると、基質同士が反応しやすくなり、2分子間で反応したり多量化が起こったりする可能性が考えられる。そこで、反応場である水相で、基質の濃度を低く保つ目的で、酢酸エチル、THF、toluene、Et₂O を用いて水-有機溶媒二相系反応を行った。しかし原料は残ってくるものの、目的の

環化体 **4** は全く得られなかった (entries 2-5)。水一相系および水-有機溶媒二相系の両方において、全く **4** が得られず、原料もかなり回収されてきたのは、PtCl₂ が水にも有機溶媒にも溶けず不均一な系となっていたためだと考えられる。そこで、白金触媒が水相と親和性を持つようにするため種々の添加剤を加えた。まず、クラウンエーテル、β-シクロデキストリンをそれぞれ加えたが、反応は進行しなかった (entries 6-9)。次に、アニオン性界面活性剤である sodium dodecylsulfate (SDS) を添加した (entry 10)。しかし、反応は全く進行しなかった。PtCl₂ が、水や有機溶媒に対して溶けにくいことが、基質 **3** の回収の原因になっていると考え、水-酢酸エチル二相系で PtCl₂ の代わりに K₂PtCl₆ 5 mol% を用いて反応を行った (entry 11)。その結果、**3** は完全に消失したが、反応系が複雑となり、目的とする環化体 **4** は全く得られなかった。また、PtCl₂ の代わりに、AuCl₃ を用いたが **3** が回収されるのみであった。

そこで、PtCl₂ を水溶性にする目的で、水に溶ける配位子である sodium 3,3',3''-phosphinetriyltribenzenesulfonate (tppts) を白金に対して 2.2 当量用いて水溶性白金触媒を調製した。PtCl₂ は完全に溶解黄色透明の水溶液となった。ここに基質 **3** を溶解させた酢酸エチルを加え、水-有機溶媒二相系で反応を行った。その結果、目的とする環化体 **4** ではなく、水和反応が進行しただけのメチルケトン **5** が収率 22% で得られた (式 1)。このとき、原料である **3** や、環化体 **4** は全く確認できず、また物質収支も非常に悪いものとなった。用いる触媒の量を 10 mol% まで増やして反応を行ったが、結果に大きな改善は見られなかった。



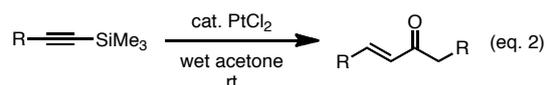
これらの結果は、①「本反応条件において PtCl₂ によりアルキン部位が活性化されにくく、アルキンに対する水和反応が効率的に進行しない」②「水中においても、ケト-エノールの互変異性が、目的とする環化反応よりも遥かに速く進行する」という二つのことを示している。つまり、水中において、反応中間体 (アルキン部位に水和反応が進行した後に生成するエノール) のコンフォメーション変化による分子内環化が、期待していたほど促進されなかったことを意味する。

また、白金触媒によるアルキンの水和とそれに続く互変異性が起こると、この系では、エノールの再生成が起こらないことも目的

の環化体が得られなかった原因の一つに挙げられる。そこで、メチルケトンからエノールの再生が何度も起これば、ケト-エノール互変異性の中に基質のコンフォメーション変化による環化が進行する機会も増えるものと考えられる。この作業仮説を確かめるため、反応系中に種々の酸を共存させ、エノールを再生させようと試みたが、目的とする環化反応は進行しなかった。

以上のように、現在のところ、当初の計画であった白金触媒を用いた水中での環化反応は、実現には至っていない。

さて、本反応の検討過程で、白金触媒存在下、系中に水が存在する条件で1-トリメチルシリル-1-アルキンから、 α,β -不飽和ケトンが生成することを見いだした(式2)。



本反応は、シリル基の脱離を伴うアルキンの二量化とそれに続く水和反応によって進行していると考えられる。遷移金属触媒を用いる末端アルキンの二量化による1,3-エンイン類の合成は盛んに研究されているが、一段階で二分子のアルキンから α,β -不飽和ケトンを合成する例はほとんどなく、本反応は、合成的価値が高いと言える。今後、白金触媒による α,β -不飽和ケトン合成の詳細な検討を行い、収率の向上と基質適用性の調査、および反応機構の詳細な検討を行う計画である。

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 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下英典 (KINOSHITA HIDENORI)
埼玉大学大学院理工学研究科・助教
研究者番号：20550007

(2) 研究分担者

該当なし