

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究 B

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22790015

研究課題名（和文） 固定化金触媒の創製と複素環化合物の効率的ドミノ型合成への応用

研究課題名（英文） Development of immobilized cationic gold catalyst and its application to efficient domino synthesis of heterocyclic compounds

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）：ポリスチレン担体にカチオン性金化合物を固定化することに初めて成功し、複素環形成反応において高い触媒活性を示した。本触媒は定量的に回収可能であり、活性を損なうことなく 7 回再利用できた。また、本触媒を充填したフローリアクターを開発し、その有効性をフラン環形成反応で実証した。一方、固定化触媒の応用研究の途中、金または銀触媒存在下、官能基化されたアセチレンへのプロパルギルアルコールの付加/[3,3]-シグマトロピー転位が連続進行するドミノ型反応を見出し、一挙にアレンを与える方法を開発した。続く白金触媒を用いる環化反応により高収率で多置換ラクトンを得た。

研究成果の概要（英文）：A polystyrene-immobilized cationic gold compound was synthesized for the first time and showed high catalytic activities for the bond forming reactions. It was quantitatively recovered from the reaction mixture and reused for another seven runs without significant loss of its activity. Moreover, a flow reactor loaded with the immobilized cationic gold compound was developed. On the other hand, during our preliminary research on its application, a domino synthesis of allene was developed that includes the gold or silver compound-catalyzed addition of propargyl alcohols to functionalized acetylenes and the subsequent [3,3]-sigmatropic reaction. The platinum-catalyzed intramolecular cyclization of the formed allenes provided the polysubstituted lactone derivatives in high yields.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

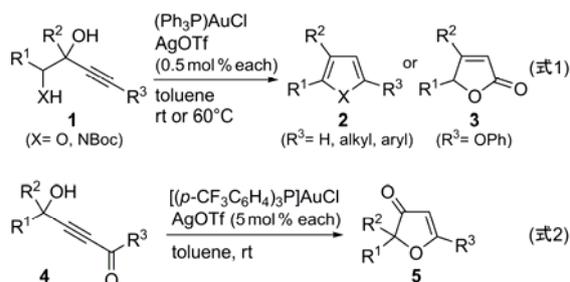
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、環境調和、遷移金属触媒、複素環化合物、連続反応

1. 研究開始当初の背景

球温暖化や公害などの環境汚染が昨今の社会的関心事であることと相まって、有機合成においても原子の有効活用や環境低負荷型合成法の開発に注目が集まっている。その一例として、遷移金属触媒の固定化は触媒回収が可能となり、触媒の繰り返し使用、化合物の分離の容易さ、さらには触媒自体の操作性の向上など利点が多い。これまでに、パラジウムや銅、銀、水銀をポリマーに固定化した触媒の開発研究が多数報告されている。しかしながら、金に関しては、ナノクラスターをポリマー中に封入した触媒や担体表面に塗した触媒のみである。また、それらを用いる反応は、アルコールの酸化反応に限られていた。均一系のカチオン性金触媒は多種多様な結合形成反応を促進するが、匹敵する反応性を持ち、かつリサイクル可能な固定化金触媒の例が無かった。

一方、フラン、ピロール及びチオフェンを始めとする様々な複素環化合物は、医薬品、生物活性物質や香料などの合成中間体として重要である。これまで数多くの合成例が報告されており、近年ではさらに、アトムエコノミーに優れた、多重結合を利用した遷移金属による分子内環化反応が精力的に開発されている。しかし、これらの従来法は基質一般性、使用する金属量、反応温度や時間、収率などの問題を抱えており、実用性が非常に乏しいものであった。この中で、最近申請者は、カチオン性金触媒を利用し、緩和な条件下の分子内閉環反応を開発し、高収率で様々な複素環化合物 (**2**, **3**, **5**) を合成することに成功した (式 1, 2)。



しかし未だに、多置換型の複素環化合物の

合成において、従来法のほとんどが多段階を必要とし、置換基の多様性、導入位置の制御及び収率などの点に問題があった。

2. 研究の目的

本研究では原子の有効活用及び環境低負荷を目指し、「固定化金触媒の創製」並びに「複素環化合物の効率的ドミノ型合成」について研究を行う。

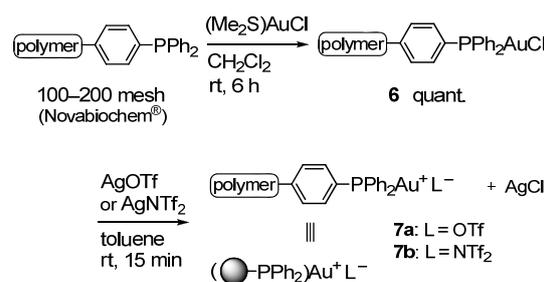
「固定化金触媒の創製」では、均一系カチオン性金触媒と同等の高い反応性を有し、回収容易かつ長寿命な触媒の開発を行う。また、式 1 に示したフラン合成を基に、環境低負荷なフローリアクターへと展開する。

一方、「複素環化合物の効率的ドミノ型合成」では、ドミノ反応を鍵とする多置換複素環化合物の合成法を開発する。特に、置換基の高い位置制御、並びに環境低負荷が実現できる手法を確立する。

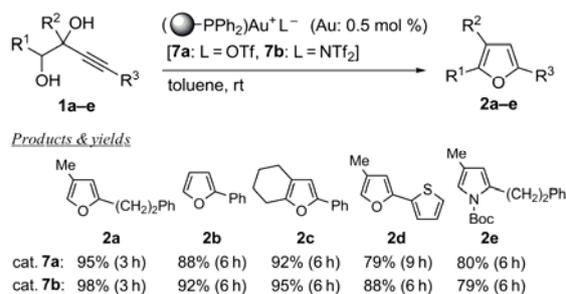
3. 4. 研究の方法及び研究成果

(1) 高活性固定化金触媒の創製

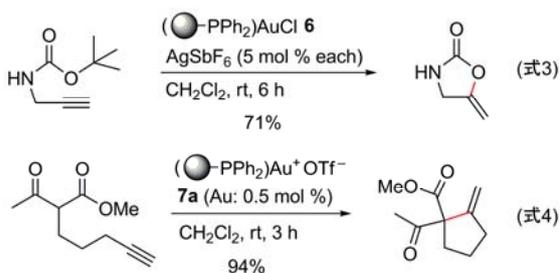
金化合物の固定化効率を評価するため、室温で CH_2Cl_2 中、金前駆体 $(Me_2S)AuCl$ と様々なリガンドを持つポリマーの反応を行った。その結果、トリフェニルホスフィンを有するスチレン系ポリマーでは金成分が定量的に固定化され、固定化金触媒 **6** が得られることが分かった。またポリマーの粒子径は、金化合物とホスフィンの反応性及び固定化触媒としての取り扱い易さを考慮し、100–200 mesh (Novabiochem®) とした。続いて、得られた **6** をトルエン中、 $AgOTf$ または $AgNTf_2$ と 15 分間攪拌することにより、系中で固定化カチオン性金触媒 **7a, b** を発生させた。



次に、申請者が開発したフラン及びピロール合成法 (式 1 参照)を用いて、**7a,b** の反応活性を調べた。基質 **1a-e** を金成分 0.5 mol % 相当の **7a,b** とそれぞれ反応させたところ、均一系触媒と比べ反応時間は若干長くなるが分子内環化反応に十分な活性を示し、同程度の収率で環化体 **2a-e** を与えた。また、固定化金触媒のカウンターアニオン (L = OTf, NTf₂) による反応性の違いは見られず、どちらを用いても反応は良好に進行した。さらに、固定化金触媒 **6** は、長期保存が可能であることも分かった。すなわち、合成から約 1 年経過した **6** と AgNTf₂ の組み合わせを用いた **1a** の反応は、調製直後の **6** を使用した反応とほぼ同じ結果を与えた。

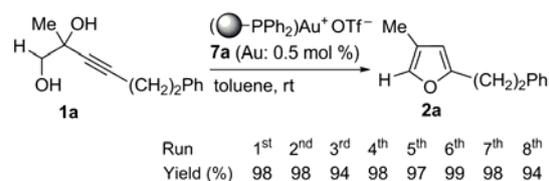


固定化金触媒 **6, 7** は他の環化反応にも利用可能であった。例えば、Carretero らの報告したオキサゾリジン形成反応 [JOC **2006**]では (Ph₃P)AuCl の代わりに **6** を用いても反応は良好に進行し (式 3)、Toste らの炭素-炭素結合形成反応 [JACS **2004**]では触媒として **7a** が効果的に作用することが分かった (式 4)。この様に **6, 7** は、均一系触媒を用いて開発された様々な反応に幅広く利用できる可能性を示した。

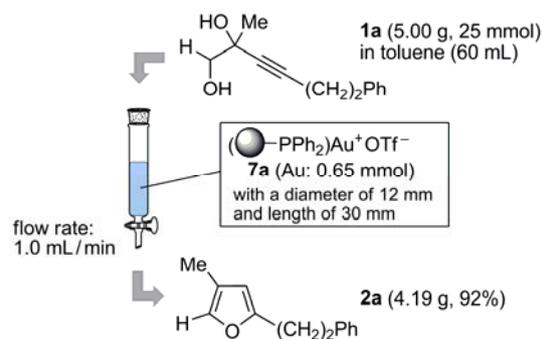


(2) 環境低負荷合成法としての活用

固定化金触媒 **7a** の回収・再利用について、**1a** の分子内環化反応を用いて検討を行った。系中で **7a** を発生させ、続いて基質 **1a** を加え 1 回目の反応を行った。原料の消失を TLC で確認した後、デカンテーションにより反応液と触媒に分離した。反応液を濃縮するだけで高純度の **2a** が収率 98% で得られた。一方、回収した **7a** は 15 分間の減圧乾燥を経て、次の反応に使用した。再利用を検討した結果、5 回目以降では反応時間は徐々に延長するが、7 回の再利用までフランを高収率で合成することができた。また、ICP 装置を用いて、反応毎の金成分の漏出量を測定した。1 回目の反応では使用した金成分の 0.47% が流出したが、2 回目以降は 0.21% 以下であった。これら結果より、固定化金触媒 **7a** の高い反応性と安定性が明らかとなった。

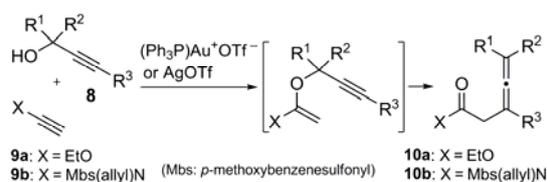


次に、固定化金触媒は粒子径が大きく、取り扱い易い特性を生かし、フロー合成へ応用した。初めに、トルエン中で発生させたカチオン性金触媒 **7a** (0.65 mmol) を内径 12 mm のガラスカラムに充填し、高さ 30 mm の触媒層を形成した。ここに **1a** (5.00 g) の 0.4 M トルエン溶液 60 mL を流速 1.0 mL/min で通過させた。流出液を濃縮するだけで **2a** が収率 92% で得られた。本法は生成物の分離精製操作を必要とせず、複素環化合物を連続的に簡便に合成できる環境低負荷型の方法となった。

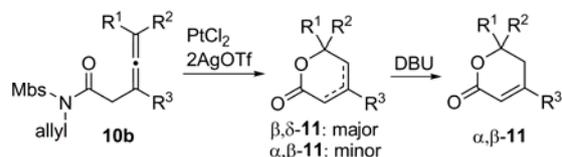


(3) 多置換複素環化合物のドミノ合成

ドミノ反応は一挙に複数の結合形成かつ原子効率も高いため、環境に対して低負荷で大量合成容易な実用的合成法である。著者は合成容易なプロパルギルアルコール **8** を原料に用いるドミノ反応の検討を行い、カチオン性金触媒存在下、エトキシアセチレン **9a** と室温で反応させると、付加反応及び[3,3]-シグマトロピー転位が連続して進行し、多置換アレン **10a** を与えることを見出した。さらに収率の向上を目指し反応条件を精査した結果、触媒として AgOTf、**9a** の代わりにイナミド **9b** を使用した場合でも、本連続反応は良好に進行し、3 時間以内に多置換アレン **10b** が 54–77% で得られた。また、使用したプロパルギルアルコールの点不斉 ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = i\text{Pr}$, $R^3 = \text{Ph}$; 86% ee) が、得られるアレンの軸不斉に完全に転写 (86% ee) されるという興味深い結果も見出した。



続いて、四置換アレン **10b** の分子内環化反応を検討した結果、白金触媒と銀触媒の組み合わせを用いると多置換型の β,δ -及び α,β -不飽和- δ -ラクトン類 **11** が収率良く得られることが分かった。また、 β,δ -**11** は DBU 処理により二重結合の異性化が進行し、 α,β -**11** へ定量的に変換できた。



今後は、付加/転位反応及び分子内環化の 3 つの反応が one-pot で連続進行するドミノ反応を目指す。また、本ドミノ反応に固定化金触媒を適用し、環境低負荷型合成法を実現する。

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 1 件)

- 1) Egi, Masahiro; Azechi, Kenji; Akai, Shuji
Reusable and Durable Immobilized-Cationic Gold(I) Catalysts for Environmentally Benign Bond-Forming Reactions
Advanced Synthesis & Catalysis **2011**, 353, 287–290. (査読有)

DOI: 10.1002/adsc.201000753

[学会発表] (計 6 件)

- 1) 江木正浩、清水 薫、赤井周司
「白金触媒を用いる多置換アレンの化学選択的分子内環化反応の開発」
日本薬学会 第 132 年会
2012 年 3 月 31 日 (札幌)
- 2) 江木正浩、清水 薫、赤井周司
「Saucy–Marbet 転位を利用する多置換インデンの新規合成法の開発」
第 37 回 反応と合成の進歩シンポジウム
2011 年 11 月 7 日 (徳島)
- 3) 江木正浩、畦地健司、赤井周司
「Environmentally Benign Synthesis of Furans and Pyrroles Using Cationic Gold(I) Catalysts」
Pacifichem 2010
2010 年 12 月 18 日 (米国ハワイ)
- 4) 江木正浩、畦地健司、赤井周司
「カチオン性金触媒を用いる多置換フラン及びピロール類の環境低負荷型合成」
第 40 回複素環化学討論会
2010 年 10 月 15 日 (仙台)
- 5) 江木正浩
「医農薬のプロセス合成を指向した遷移金属触媒による環境低負荷型合成法の開発」
第 56 回日本薬学会東海支部総会・大会
2010 年 7 月 3 日 (岐阜) (受賞講演)

6) 江木正浩

「組み合わせ触媒による効率的な物質変換」

CPhI Japan 2010 プロセス化学セミナー

2010年4月21日（東京）（招待講演）

6. 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