

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750036

研究課題名(和文) 質量分析法を定量的に用いる有機合成反応の機構解明

研究課題名(英文) Mechanistic Studies of Synthetic Organic Reactions Using Quantitative Mass Spectrometry

研究代表者

山口 深雪 (Yamaguchi, Miyuki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：70548932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、質量分析法を活用して有機合成反応の機構解明を目的として、特にソフトなイオン化法を駆使して種々の反応の系中において極微量しか存在しない不安定な中間体や触媒種等の検出を試みた。同時に、オートサンプラーシステム等と組み合わせて反応の進行をモニタリングし、反応系中の化学種の存在量の経時変化を定量することで、反応速度や機構についての新たな知見が得られるかを実際にいくつかの反応について検討した。

研究成果の概要(英文)：In this study, mechanistic study using mass spectrometry was conducted by detecting trace amounts of unstable catalysts and reaction intermediates. Use of soft ionization method enabled detection of such species. In the same time, reaction monitoring by combining mass spectrometer and autosampler was tried to realize quantification of chemical species in the reaction.

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：有機合成化学 質量分析 反応機構 触媒 反応中間体

1. 研究開始当初の背景

有機化学において反応機構の解明を行うことは、反応の特性を知り、反応の適用範囲の拡大や、より効率的な反応設計を行うために非常に重要である。反応機構の解明は主として実験的手法および計算化学による手法により行われており、実験的には反応中間体や触媒の構造および反応速度についての知見を得ることによって可能となる。

これまでに、有機合成反応の機構解明を目的とする触媒種および反応中間体の構造決定や反応の進行のモニタリングは、核磁気共鳴法(NMR)、赤外吸収スペクトル法(IR)、および質量分析法などを用いて行われてきた。質量分析法は他の分析法と比較して微量の試料で分析可能であり、さらには各成分の質量が異なればそれぞれを容易に区別して検出できることから、特にエレクトロスプレーイオン化(ESI)法や大気圧化学イオン化(APCI)法などを用いて反応系中に存在する触媒種や反応中間体を検出した例がこれまでに数多く報告されている。しかしながら、検出に成功した触媒種や反応中間体は、溶液中あるいは大気中で比較的安定なものがほとんどであり、不安定な触媒種や反応中間体の検出は未だに容易ではない。また、ESI法やAPCI法では、反応溶液を液体クロマトグラフィー(LC)やシリンジポンプなどを用いて質量分析計に直接導入し分析可能であることから、これらのイオン化法を用いる質量分析計をフローシステムやマイクロリアクターなどと組み合わせて反応の進行をモニタリングした例が報告されている。しかしながらこれらのイオン化法では、溶媒としてアセトニトリルなどの極性溶媒を用いる必要があり、トルエンなどの非極性溶媒を用いる反応を直接モニタリングすることは困難である。

一方、ESI法やAPCI法と同様にソフトなイオン化法として知られているDirect Analysis in Time(DART)法は液体および固体の試料を前処理なしで直接分析可能であり、また一回の分析の所要時間も短いことから迅速な分析が実現できると期待される。さらにESI法やAPCI法と異なり、用いる溶媒に制約がないことから、非極性溶媒を用いる反応についても反応溶液を直接イオン化部に導入して試料をイオン化させ測定可能である。

そこでこれらのイオン化法を用いる質量分析を駆使し、NMR法、IR法などの他の分析法では検出困難であった極微量の不安定な触媒種や中間体を検出可能としさらにそれらの定量、経時変化の追跡が実現すれば反応機構解明がより容易になるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究においては、まず質量分析法を駆使して有機合成反応の中間体や触媒種、特に種々

の反応の系中において極微量しか存在しない不安定な中間体や触媒種等を検出可能とすることを目的とした。ソフトなイオン化法であるESI法や、反応溶液を直接分析可能なDirect Analysis in Real Time(DART)法を用いることにより、を目指した。これにより、有機合成反応の機構を解明することを目的とした。

同時に、迅速分析が可能であるという質量分析の利点を活かし、質量分析計をオートサンプラーシステム等と組み合わせて反応の進行をモニタリングし、触媒種や中間体のみならず原料や生成物などの存在量の経時変化を定量する検討することとした。このように質量分析法を定量的に用いることで、反応速度や機構についての新たな知見を得られるものと期待される。

3. 研究の方法

(1) 質量分析法により触媒的有機合成反応の触媒種および中間体等の検出を可能とするため、合成における反応条件および質量分析における測定条件の検討を行った。

まずモデル反応を決定するため、いくつかの候補となる反応について、反応条件および測定条件の検討を行った。種々の置換基を導入した基質や求核剤を合成し、それらを用いてより安定な反応中間体を調製し、Direct Analysis in Real Time(DART)法やエレクトロスプレーイオン化(ESI)法などを始めとするソフトなイオン化法を用いる質量分析による測定を行い、中間体の検出を試みた。

また同様に、種々の置換基を導入した配位子などを用いることでより安定な触媒種を調製し、それらを質量分析で測定して触媒種の検出を試みた。そして得られた結果を基に、今回の研究に適したモデル反応を決定し、同反応において中間体や触媒種の検出に最適なイオン化法を決定した。

(2) モデル反応において最適化した合成条件および質量分析の測定条件により、モデル反応の進行をモニタリングした。まず、実際の反応においてどのようなイオン種が質量分析において検出されるか、および定量性があるかについて検討を行い、モニタリングに最適な質量分析の測定条件を決定した。

続いて測定の再現性を向上させるため、連続自動測定システムをオートサンプラーと質量分析計を接続して構築した。そして、最適化した質量分析の測定条件を用いて反応の進行をモニタリングした。得られた測定結果から、原料や生成物の検量線を作成し、得られた検量線を用いて反応途中における原料や生成物の系中での存在量を定量し、反応速度の決定を試みた。同時に、反応中間体についても存在量の経時変化について調べた。

(3) 金属と配位子から成る触媒を用いる有機合成反応の機構解明のため、触媒種および反応中間体を質量分析により検出を試みた。それらの化学種を質量分析で検出可能とするため、試料調製条件や測定条件について種々検討を行った。

まず、パラジウムとヒドロキシ基含有ターフェニルホスフィン配位子 (DHTP、図1) から成る触媒を用いるジクロロフェノールあるいはジクロロインドール誘導体からのベンゾフランおよびインドールのワンポット合成 (図2) について、鍵となる位置選択的菌頭クロスカップリング反応における触媒種および反応中間体の検出を、ESI法を用いて試みた。

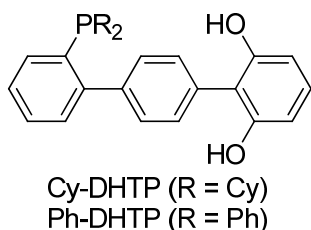


図1. ヒドロキシ基含有ターフェニルホスフィン配位子

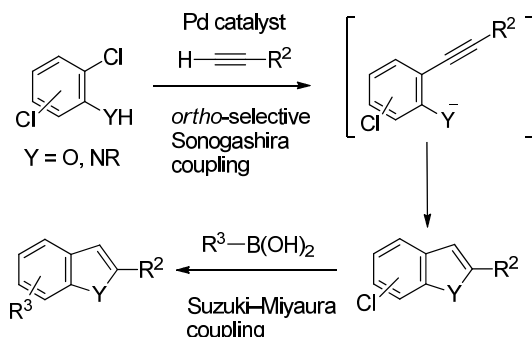


図2. パラジウム DHTP触媒を用いるベンゾフラン類およびインドール類のワンポット合成

続いて、ルテニウムドデカカルボニル Ru₃(CO)₁₂ とイミダゾール配位子から調製される触媒を用いるヒドロエステル化反応について、反応系中で生成する触媒種の検出を試みた。

4. 研究成果

(1) 質量分析法により触媒的有機合成反応の触媒種および中間体等を検出可能とするため、モデル反応における反応条件の検討および質量分析の分析条件の検討を行った。まずいくつかの触媒反応において、安定な中間体を Direct Analysis in Real Time (DART) イオン化法やエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法等の質量分析のソフトなイオン化法により検出できるかを検討した。さらに、それらの分析条件で検出するのに適した反応条件を探索した。その結果、モデル反応を決定

した。

(2) モデル反応の原料、生成物、そして中間体や触媒種の存在量の経時変化をモニタリングするための連続測定システムを、オートサンプラーと DART 質量分析計による検出を組み合わせて構築した。構築したシステムを用いて種々の測定条件を検討した。その結果、反応の進行に伴う生成物の増加、原料の減少、中間体や触媒種の生成を検出することに成功した。しかしながら、測定データの再現性を得ることは容易ではなく、再現性を向上させるため、今後より詳細な検討が必要であると考えている。

(3) パラジウムおよびヒドロキシ基含有ターフェニル型ホスフィン配位子 (DHTP) から成る触媒を用いるクロロフェノールと末端アルキンからの置換ベンゾフラン類の合成において、その反応機構を解明するため、反応中間体や触媒種について、ESI法をイオン化法として用いる質量分析で検出を試みた。まず、本合成の第一段階である菌頭カップリングにおける 2-クロロ基における高い反応性およびオルト位選択性発現の機構解明に取り組んだ。種々の条件検討の結果、トルエン中、塩基であるリチウム *t*-ブトキシド存在下、DHTP と基質である 2-クロロフェノールを混合するとそれらの複合体を検出することに成功した。また、ジクロロフェノールを基質として用い、同様の実験を行った場合も DHTP と基質の複合体形成を確認した。これは、菌頭カップリングにおいて、パラジウム DHTP 触媒が基質である 2-クロロフェノールを捕捉することにより高い反応性およびオルト位選択性を示すことの重要な証拠となるものである (図3)。

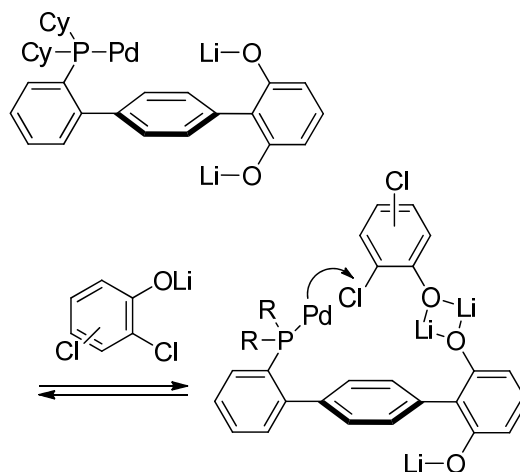


図3. DHTP と 2-クロロフェノールの複合体形成によるオルト位選択性の発現機構

さらに、パラジウム存在下で中間体の検出を試み、また経時変化についても検討したが、推定する中間体を検出することはできなかった。そのため、今後さらなる検討が必要であると考えている。

また、二種類の配位子、DHTPとXPhosを用いるジクロロフェノールと待ったアルキンからのワンポット二置換ベンゾフラン合成における、それぞれの配位子の役割の解明に取り組んだ。先の実験と同様に、トルエン中、塩基であるリチウム *t*-ブトキシド存在下、DHTPとXPhos、基質である2-クロロフェノールを混合すると、DHTPのみが特異的に基質と複合体を形成することを明らかとした。本実験結果および反応検討の結果より、本合成では、菌頭カップリング反応においてはパラジウム DHTP触媒が有効な触媒として機能し、続く鈴木宮浦カップリング反応ではパラジウム XPhos触媒が同反応を促進することを明らかとした(図4)。

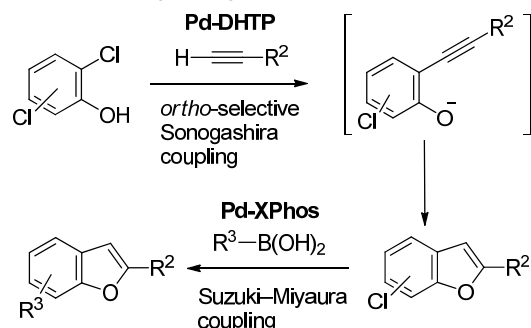


図4. 二置換ベンゾフラン類のワンポット合成の機構

同様に、同触媒を用いるクロロアニリン誘導体および末端アルキンからのインドール合成についても、中間体の検出を検討した。その結果、塩基存在下、DHTPと2-クロロアニリン誘導体の複合体を検出することに成功した。

また、ルテニウムドデカルボニル $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ およびイミダゾールから調製される触媒を用いるアルケンのヒドロエステル化反応についてその反応機構を解明するため、ESI法を用いて反応系中で生成する触媒種の検出を試みた。その結果、ルテニウムイミダゾール錯体を検出することに成功した。質量分析で得られた錯体の構造と、別途調製して得られた錯体のX線結晶構造解析を始めとするその他の実験結果と合わせて考察し、反応機構の解明につながった。

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3件)

1. Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe, "One-Pot Synthesis of 2,4-Disubstituted

Indoles from *N*-Tosyl-2,3-dichloroaniline Using

Palladium-Dihydroxyterphenylphosphine Catalyst" *Org. Lett.* **78**, 2386-2389 (2014) 査読有

2. Miyuki Yamaguchi, Takeshi Kimura, Naomi Shinohara, Kei Manabe, "Repetitive Two-Step Method for *o,o,p*- and *o,p*-Oligophenylene Synthesis through Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Hydroxyterphenylboronic Acid" *Molecules* **18**, 15207-15219 (2013) 査読有

3. Miyuki Yamaguchi, Haruka Katsumata, Kei Manabe, "One-Pot Synthesis of Substituted Benzo[b]furans from Mono- and Dichlorophenols Using Palladium Catalysts Bearing Dihydroxyterphenylphosphine" *J. Org. Chem.* **78**, 9270-9281 (2013) 査読有

[学会発表](計14件)

1. 鈴木 康平、山口 深雪、眞鍋 敬: 実用性を指向したDHTPの改良合成法の開発、日本薬学会第134年会(熊本) 2014年3月27~30日

2. 山田 弥生、武藤 崇、山口 深雪、小西 英之、眞鍋 敬: Ru触媒を用いるアルケンの位置選択的ヒドロエステル化反応の開発および反応機構の解明、日本薬学会第134年会(熊本) 2014年3月27~30日

3. 山口 深雪、勝又 はるか、鈴木 康平、秋山 知代、眞鍋 敬: パラジウム-DHTP触媒を用いる多置換ベンゾフラン類およびインドール類の効率的ワンポット合成、第39回反応と合成の進歩シンポジウム(福岡) 2013年11月5~6日

4. 田澤 佳苗、山口 深雪、眞鍋 敬: Pd触媒C-Hアリール化を活用するトリフェニレン類の新規合成法、第39回反応と合成の進歩シンポジウム(福岡) 2013年11月5~6日

5. 篠原 尚美、木村 武志、山口 深雪、眞鍋 敬: ヒドロキスターフェニルボロン酸を用いるオリゴフェニレン合成法の開発、第39回反応と合成の進歩シンポジウム(福岡) 2013年11月5~6日

6. 秋山 知代、勝又 はるか、山口 深雪、眞鍋 敬: パラジウム触媒を用いるワンポット多置換ベンゾフラン合成における第4級アンモニウム塩の効果、第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会(浜松) 2013年11月2~3日

7. 樋口 麻悠、山口 深雪、眞鍋 敬: C-Hアリール化を活用するフルオランテン類の合成法の開発、第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会(浜松) 2013年11月2~3日

8. 山口 深雪、勝又 はるか、鈴木 康平、眞鍋 敬: パラジウム DHTP触媒を用いる置換ベンゾフラン類の効率的ワンポット合成、日本プロセス化学会 2013 サマーシ

ンポジウム(つくば) 2013年7月18~19日

9. 田澤 佳苗、山口 深雪、眞鍋 敬: C
H アリール化を活用する多環芳香族炭化
水素類の位置選択的合成法、日本プロセス化
学会 2013 サマーシンポジウム(つくば) 2013
年7月18~19日

10. 田澤 佳苗、山口 深雪、眞鍋 敬:
Pd 触媒 C Hアリール化を活用する多環芳
香族炭化水素類の新規合成法、第 59 回日本
薬学会東海支部総会・大会(名古屋) 2013
年7月6日

11. 勝又はるか、山口 深雪、眞鍋 敬: 二
種類の配位子を用いるジクロロフェノール
類からの Pd 触媒ワンポットベンゾフラン
合成、日本薬学会第 133 年会(横浜) 2013
年3月27~30日

12. 鈴木 康平、山口 深雪、眞鍋 敬: 水
酸基含有ホスフィン D H T P の効率的合成
法、日本薬学会第 133 年会(横浜) 2013 年
3月27~30日

13. 増田光一郎、山口 深雪、小林 修:
質量分析を用いる触媒反応の迅速分析手法、
日本化学会第 9 3 春季年会(草津) 2013 年
03月22日~25日

14. 勝又はるか、山口 深雪、眞鍋 敬:
二種類の配位子の特性を活用するジクロロ
フェノールからのパラジウム触媒ワンポッ
トベンゾフラン合成、日本病院薬剤師会東海
ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会
2012(岐阜) 2012年11月18日

[その他]

ホームページ等

静岡県立大学薬学部医薬品化学分野

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 深雪 (Yamaguchi, Miyuki)

静岡県立大学薬学部・助教

研究者番号: 70548932