

創薬を指向した環境調和型有機金属触媒の開発とその応用

有澤光弘

Development of Environmentally Friendly Organometallic Catalysis for Drug Discovery and Its Application to Heterocyclic Chemistry

Mitsuhiro ARISAWA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,
Kita-12, Nishi-6, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan

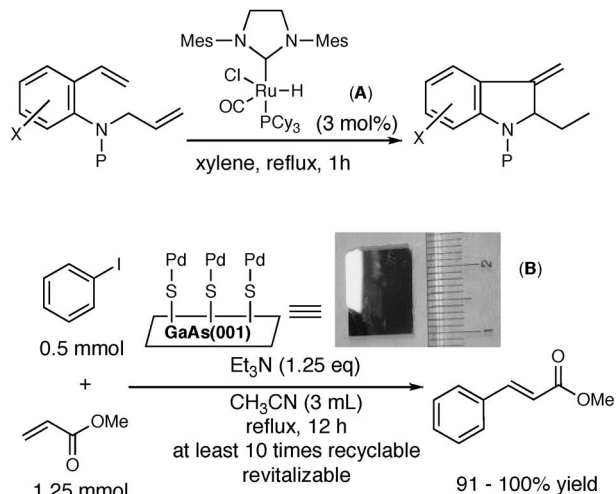
(Received April 26, 2007)

Two new catalysts, ruthenium hydride with a nitrogen-containing heterocyclic carbene (**A**) and an organopalladium catalyst supported on a sulfur-terminated semi-conductor, gallium arsenide (001) (**B**) were discovered. Both catalysts are environmentally benign, because **A** can yield indole derivatives with good atom economy, and **B** can catalyze the Mizoroki-Heck reaction more than 10 times with only trace amounts of leached palladium (ppb level). Substituted 1,2-dihydroquinoline, indole and 3-methylene-2,3-dihydroindole were also prepared selectively from the common starting material, *N*-allyl-*o*-vinylaniline, and catalyst by slight modification of the reaction conditions. These procedures address an important issue in diversity-oriented synthesis. These methods utility were demonstrated by application to biologically active natural products synthesis.

Key words—green chemistry; heterocycles; organometallic catalysis; Mizoroki-Heck reaction; ruthenium; palladium

1. はじめに

有機金属触媒を用いる炭素-炭素結合形成反応は現在の有機合成化学に不可欠であり、基礎研究に留まらず、創薬を始めとする応用研究、さらに工業的にも広く用いられている。筆者らは創薬化学上有用な新しい有機金属触媒や新しい反応の開発を目指した研究を展開し、2つの新しい触媒の開発に成功した (Scheme 1)。含窒素複素環リガンドを有するルテニウムヒドライド (触媒 **A**) は「良好なアトムエコノミーでインドール誘導体を合成できる」点、半導体担持型有機パラジウム触媒 (触媒 **B**) は溝路木-Heck 反応において「数十回利用が可能であり、かつ反応溶液中への金属種漏えい量がわずかである」点でいずれも環境調和型触媒となる。本総説では、これら新触媒開発の経緯と生物活性天然物合成への応用について述べる。



Scheme 1. Our New Environmentally Benign Catalysts

2. ルテニウム触媒 (ルテニウムカルベン錯体及びルテニウムヒドライド **A**) を用いた含窒素複素環合成法の開発

2-1. ルテニウムカルベン錯体 遷移金属触媒を用いるメタセシスは現在化学の注目すべき話題¹⁻⁴⁾である。中でもここ 10 数年の間に開発された第 1 世代 Grubbs 触媒 (**D**^{5,6)}, Fig. 1), 含窒素複素環カルベンリガンド (NHC) を有する第 2 世代

北海道大学大学院薬学研究院 (〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目)

e-mail: arisawa@pharm.hokudai.ac.jp

本総説は、平成 19 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

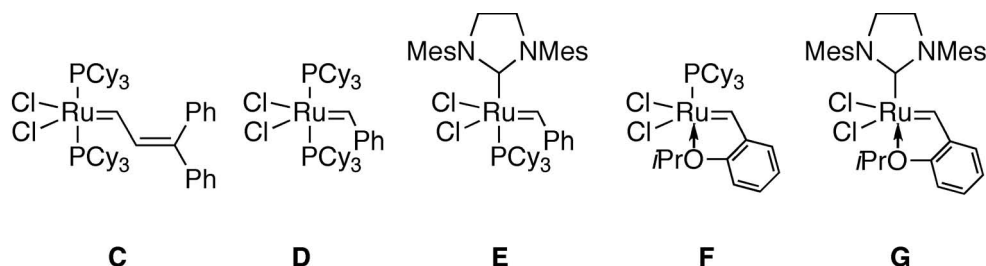


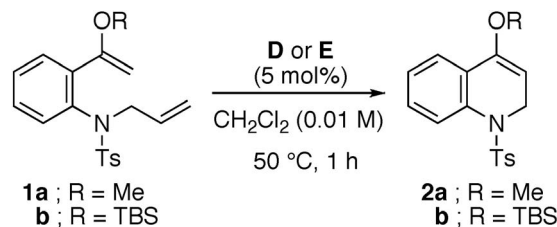
Fig. 1. Ruthenium Catalysts

Grubbs 触媒 (**E**⁷⁻⁹) や第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (**G**¹⁰) は高い官能基許容性、取扱容易性を持ち市販もされていることから生物活性化合物の合成を始めとする様々な分野で汎用されている。

筆者らはこれらの試薬が市販される前から、閉環メタセシス (ring-closing metathesis: RCM) を用いる含窒素複素環 (二環性ラクタム, アザシクロウンデセン, 軸不斉マクロラクタム, 1,2-ジヒドロキノリン, 2-キノリノン等) 新規合成法の開発と種々の生物活性天然物 ((-)-coniceine, (*S*)-pyrrolam **A**, angustureine) の合成への適応について報告してきた.¹¹⁻³⁰ 紙面の都合上, これらの詳細については, 参考文献の提示に留めたい。

2-1-1. シリルエノールエーテルメタセシス^{16,21} キニーネやクロロキンに代表される顕著な生物活性を有するキノリンアルカロイドの多くはキノリン環の 4 位に置換基を有する。既に筆者らは閉環メタセシスを用いる 1,2-ジヒドロキノリン合成法を開発していたが, 環構築後のキノリン環 4 位への置換基導入が困難であることを鑑み, 4 位に酸素官能基を有する 1,2-ジヒドロキノリンを一挙に構築できるシリルエノールエーテルメタセシス, アルキルエノールエーテルメタセシスについて検討し, シリルエノールエーテルメタセシスの開発に世界で初めて成功した。

すなわち, 市販の *o*-アミノアセトフェノンからアルキルエノール体 (**1a**) 及びシリルエノール体 (**1b**) を合成し, 触媒 **D** や **E** と反応させた (Table 1)。**1a** あるいは **1b** を触媒 **D** で処理したところ, 目的の環化体は全く得られず, いずれも定量的に原料を回収した。しかし, 触媒 **E** に替えて検討したところ, 対応する環化体 (**2a**, **2b**) がそれぞれ 95% の収率で得られた。本法は数十グラムスケールでも問題なく進行する。本法を応用し, クロロキン,

Table 1. Effect of Ru-catalyst on the Ene-enol Metathesis of **1a** and **1b**

Entry	Substrate	Ru-catalyst	Conc. (M)	Product (%)
1	1a	B	0.01 ^a	2a (0)
2	a	C	0.01 ^a	a (95)
3	b	B	0.01 ^a	b (0)
4	b	C	0.01 ^a	b (95)
5	b	C	0.01 ^b	b (99)
6	b	C	0.1 ^a	b (96)
7	b	C	0.1 ^b	b (97)

a) Degassed conditions. b) Without degassing.

PPMP-キニーネハイブリッドの合成鍵中間体を合成した。

2-2. ルテニウムヒドリド **A**

2-2-1. 末端オレフィンの選択的異性化と置換インドール新規合成法の開発¹² 次に分子内シリルエノールエーテルメタセシスの分子間反応への応用について検討した。5 mol% の触媒 **E** と 10 当量のビニルオキシトリメチルシラン (**4a**) を用いて末端オレフィン (**3**) との反応を種々検討した結果, 期



有澤光弘

北海道大学大学院薬学研究院准教授。千葉大学薬学部卒業。同大学院博士前期課程修了。大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。千葉大学薬学部助手。ハーバード大学化学科文部科学省在外研究員 (併任)。北海道大学大学院薬学研究科助教授。2005 年より現職。専門: 創薬化学・有機合成化学・有機金属化学

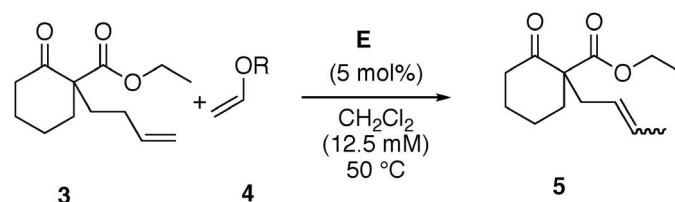
待したシリルエノールエーテルのクロスメタセシスには成功しなかったものの、末端オレフィンが1つだけ内部に異性化することを見出した (Table 2). 本異性化反応は末端一置換オレフィンにのみ有効である (Table 3).

既にメタセシスが進行し難い基質に対するルテニウムカルベン錯体による末端オレフィンの異性化が報告されている³⁰⁾が、私達の反応条件はメタセシスが進行しやすい基質を用いた場合でも、優先的に末端オレフィンの異性化が進行する点で特長がある。例えば、本条件を *N*-アリル-*o*-ビニルアニリン (**8a**) に適応すると、RCM 体は全く得られず、末端オレフィンの選択的異性化が選択的に進行し、**9a** が定量的に得られた。なお、本基質の対応する芳香族エ

ナミドへの変換は1当量の **4a** を用いれば十分に進行することが分かった (Table 4). 得られた **9a** と 5 mol% の **E** をベンゼン中1時間加熱還流すると、インドールが定量的に得られる。これは、芳香族エナミドメタセシス及び RCM を利用したインドール合成の最初の例である。インドール合成法の開発は、天然物アルカロイド合成や医薬化学の分野における重要な課題の1つである。³¹⁾ そこで、芳香族アミノ基上の保護基について検討したところ、芳香族アミンの保護基はスルホンアミドに限定されず、アシル体やカルバミン酸エステル体でも芳香族エナミドを経て対応するインドールを収率よく与えることが分かった (Table 5).

さらに、新しいインドール合成法の一般性と反応

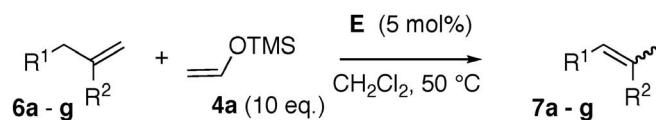
Table 2. Reaction of **3** with Various Silyl Enol Ethers and Vinyl Ethers in the Presence of Ruthenium Carbene Catalyst (**E**)



Entry	Enol ethers		Time (h)	5 (%)	<i>E/Z</i> ratio of 5 ^{a)}	
	R	eq.				
1	4a	TMS	2	20	60	2.6/1
2	4a	TMS	10	3	Quant	3.5/1
3	4b	Ac	10	23	NR	—
4	4c	Et	10	3	12	— ^{b)}
5	4c	Et	10	24	Quant	3.2/1

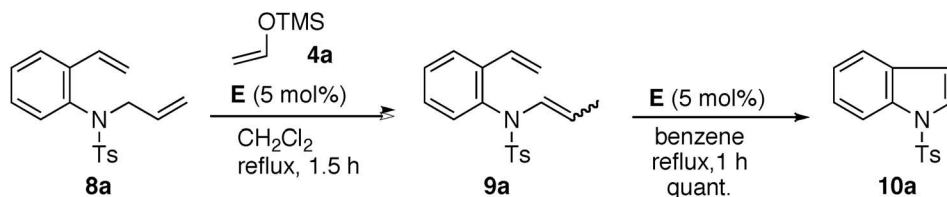
^{a)} The ratio were determined by ¹H-NMR. ^{b)} Not determined.

Table 3. Novel Isomerization of Various Terminal Olefins



Entry	Substrate	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%) ^{a)}	<i>E/Z</i> ^{b)}
1	6a	Ph	H	1.5	quant (34)	12.8/1
2	6b	PhCH ₂	H	3.0	58	2.8/1
3	6c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	H	3.0	78	8.5/1
4	6d	HO(CH ₂) ₃	H	3.0	quant (34)	6.1/1
5	6e	BnO(CH ₂) ₃	H	3.0	quant (96)	8.2/1
6	6f	BnO	H	3.0	73	1/1.25
7	6g	BnOCH ₂	CH ₃	3.0	NR	—

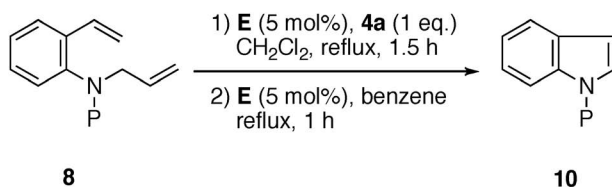
^{a)} Yields in parenthesis indicate the isolated yields. ^{b)} Determined by ¹H-NMR.

Table 4. Optimization of the Amount of **4a** for **8a**

Entry	4a (eq)	Yield of 10a (%)
1	10	Quant
2	5	90
3	2	96
4	1	94
5	0.1	nd ^{a)}

^{a)} Mixture of enamide, 1,2-dihydroquinoline and indole (0.41/0.17/1).

Table 5. Indole Synthesis: Substituent Effect on Nitrogen



Entry	Substrate		Yield (%)
	8	P	10
1	8a	Ts	94
2	8m	Ac	82
3	8n	Bz	86
4	8o	Boc	80
5	8p	Cbz	86 ^{a)}
6	8q	Ms	75

^{a)} Reaction time of RCM was 16 h.

性を明らかにするため、ベンゼン環上の置換基の影響について検討した (Table 6). 3位が置換した化合物 (**8e**, **8j**, **8k**) の場合は立体的あるいは電子的な要因によりインドール体の収率は中程度に留まったが、他の基質では収率よく対応するインドール体 (**10**) が得られることが分かった. 現在、本インドール合成法を用いた医薬化学上、重要な分子の創製研究を展開中である.

2-2-2. 環化異性化反応を用いるインドリン新規合成法の開発 上述した末端オレフィンの異性化のメカニズムの考察から、さらに高温条件下で本反応を行えば、環化異性化体を得られるのではないかと考えた (Table 7). **8a** を塩化メチレン中、加熱還

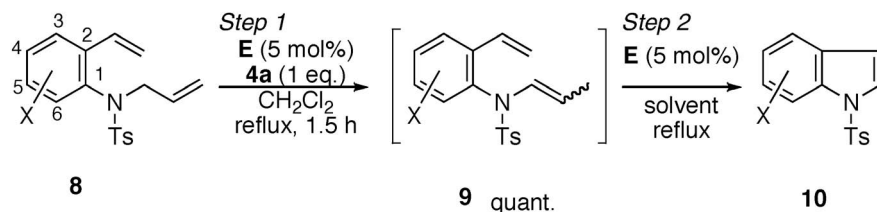
流すると、**9a** が優先的に生成する (entry 1). 一方、キシレン中、加熱すると、予想していた通り、環化異性化反応が進行し、**11a** が主生成物として得られた (entry 4). なお、本反応を 10 mol% の触媒 **E** 共存下で行うと、**11a** の収率は 81% に向上した (entry 5).

次に、芳香族アミンの保護基について検討したところスルホンアミド体、アシル体、カルバミン酸エステル体いずれの場合も、環化異性化反応が進行することが分かった (Table 8). 非共有電子対の補足能力が低いアシル体やカルバメート体を用いた場合は、環化異性化反応生成物 **11** とともに芳香環化した **12** も得られる.

本反応の一般性と反応性に関するさらなる情報を得るために、芳香環上の置換基について検討したところ、**8b**, **8f**, **8g** を除くすべての基質が対応する環化異性化体を与えることが分かった (Table 9). さらに、本手法を 3-メチレン-2,3-ジヒドロベンゾフラン (**14**) の合成に応用すると、**13d** を除きすべての基質が対応する環化異性化体を与えることが分かった (Table 10). なお、スチレンの 3 位に置換基を有する基質 (**8b**, **8f**, **8g**, **13d**) では、エナミド (あるいはビニルエーテル) とスチレンが立体的に反発し、環化異性化体を得られなかったものと推定している.

次に、様々な官能基を持つ *N*-アルケニル-*o*-ビニルアニリンに対する環化異性化反応を試みた (Table 11). 例えば、**8r**, **4a** (1 当量) と **E** をキシレン中 2 時間加熱還流すると、環化異性体である

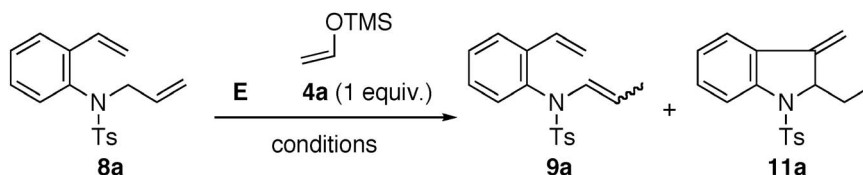
Table 6. Synthesis of Indole (10) from 8



Entry	Substrate		Reaction conditions of Step 2		Product (%)	
		X	Solvent	Reaction time	10	9
1	8a	H	Benzene	1	94	—
2	8b	6-OMe	Benzene	1	83	—
3	8c	5-OMe	Toluene ^{b,c)}	16	96	—
4	8d	4-OMe	Benzene	3	100	—
5	8e	3-OMe	Toluene ^{b,d)}	32	54	46
6	8f	4,5,6-triOMe	Toluene ^{b)}	17	83	—
7	8g	6-Cl	Toluene ^{b)}	4.5	85	—
8	8h	5-Cl	Toluene ^{b)}	13	79	—
9	8i	4-Cl	Toluene ^{b)}	2	86	—
10	8j ^{a)}	3-Cl ^{a)}	Toluene ^{b)}	24	33	67
11	8k	3-Me	Toluene ^{b)}	24	20	80
12	8l	6-Me	Benzene	1	77	—

a) The Reaction time of Step 1 was 4 h. b) Degassed. c) 10 mol% of E was employed. d) 20 mol% of E was employed.

Table 7. Isomerization and Cycloisomerization of Diene 8a



Entry	E [mol%]	Conditions	Yield [%] ^{a)}	
			9a	11a
1	5	CH ₂ Cl ₂ reflux, 1.5 h	Quant	0
2	5	Toluene, 40°C, 2 h	97	3
3	5	Toluene, reflux, 2 h	65	35
4	5	Xylene, reflux, 2 h	30	68
5	10	Xylene, reflux, 2 h	12	81

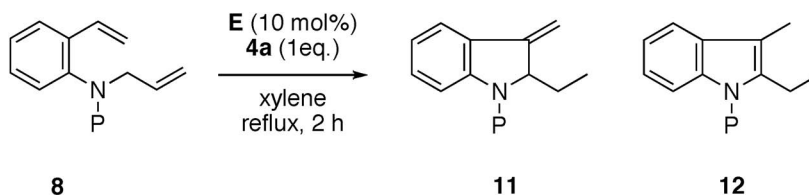
a) Yields were estimated by ¹H-NMR spectroscopy.

11r (58%) がエナミド 9r (26%) を伴って得られた (entry 1). あとの変換の手掛かりとなる官能基としてエステルを持つ 8s や 8t の環化異性化反応は不成功であったが、この場合にもエナミド (9s, 9t) がそれぞれ 32%, 34% の収率で得られた (entries 2, 4).

ここで、エナミドが得られるものの、環化異性化

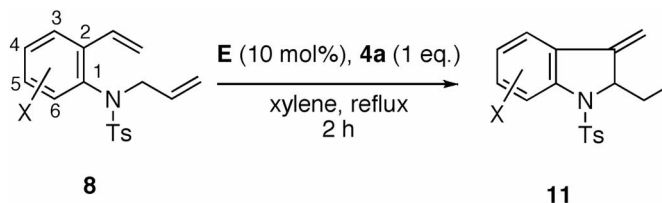
体が得られない理由について考えてみた。触媒がエナミド生成の段階で失活する可能性を想定し、既存のルテニウムヒドリドを用いてエナミド (9s, 9t) を合成し、9s, 9t を環化異性化反応に付した結果、環化異性化体 (11s, 11t) がそれぞれ 66%, 80% の収率で得られたことから、エナミドが環化異性化反応の中間体であることを実験的に証明した。

Table 8. Cycloisomerization: Substituent Effect on Nitrogen



Entry	Substrate		Yield (%) 11 and 12 (ratio of 11/12)
		P	
1	8a	Ts	81 (100/0)
2	8m	Ac	69 (57/43)
3	8n	Bz	86 (86/14)
4	8o	Boc	92 (84/16)
5	8p	Cbz	99 (79/21)
6	8q	Ms	86 ^{a)} (100/0)

a) 3 eq. of **4a** was used.

Table 9. Synthesis of Indoline from **8**

Entry	Substrate		Yield (%) 11
		X	
1	8a	H	81
2	8b	6-OMe	0 ^{a)}
3	8c	5-OMe	52
4	8d	4-OMe	24
5	8e	3-OMe	63
6	8f	4,5,6-triOMe	0 ^{a)}
7	8g	6-Cl	0 ^{a)}
8	8h	5-Cl	78
9	8i	4-Cl	84
10	8j	3-Cl	78
11	8k	3-Me	95
12	8l	6-Me	0 ^{a)}

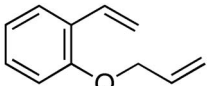
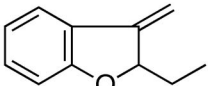
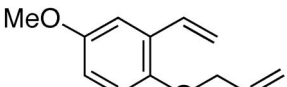
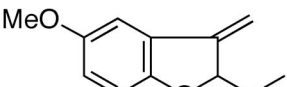
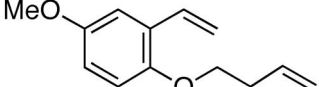
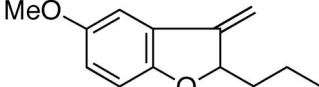
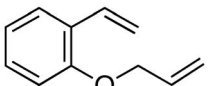
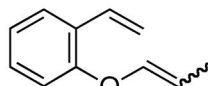
a) Enamide was obtained quantitatively.

3-メチレン-2,3-ジヒドロインドール (**11**) のエキシメチレンは合成上有用な官能基と考えられる。実際、Boger ら³²⁾や坂本ら³³⁾はヒドロホウ素化に続く酸化を経たヒドロキシメチル基への変換、中川ら³⁴⁾や Lectka ら³⁵⁾はイミノ-エン反応を経たトリプトファンやトリプタミン誘導体への変換を報告している。われわれは新たに **11** のオゾン酸化を経る

カルボニル基への変換や、RCM を経るカルバゾール誘導体への変換を見出した (Scheme 2)。したがって、*N*-アリル-*o*-ビニルアニリンの環化異性化反応は 2,3-二置換インドールの新しい合成法となることが明らかになった。

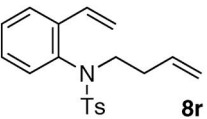
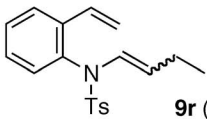
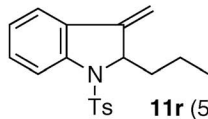
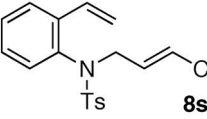
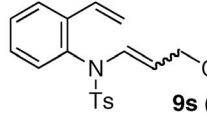
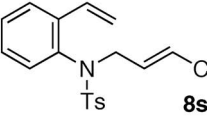
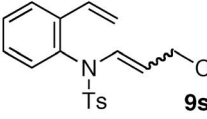
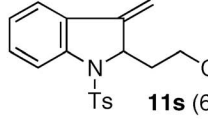
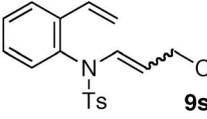
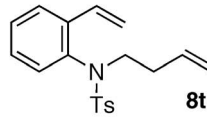
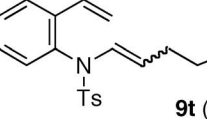

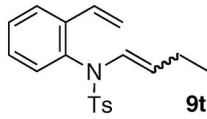
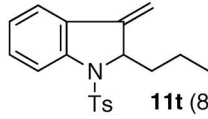
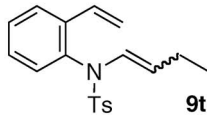
われわれが開発した合成法は *N*-アリル-*o*-ビニルアニリン (**8**) と触媒 **E** を用い、若干の反応条件

Table 10. Cycloisomerization to Benzofuran Derivatives

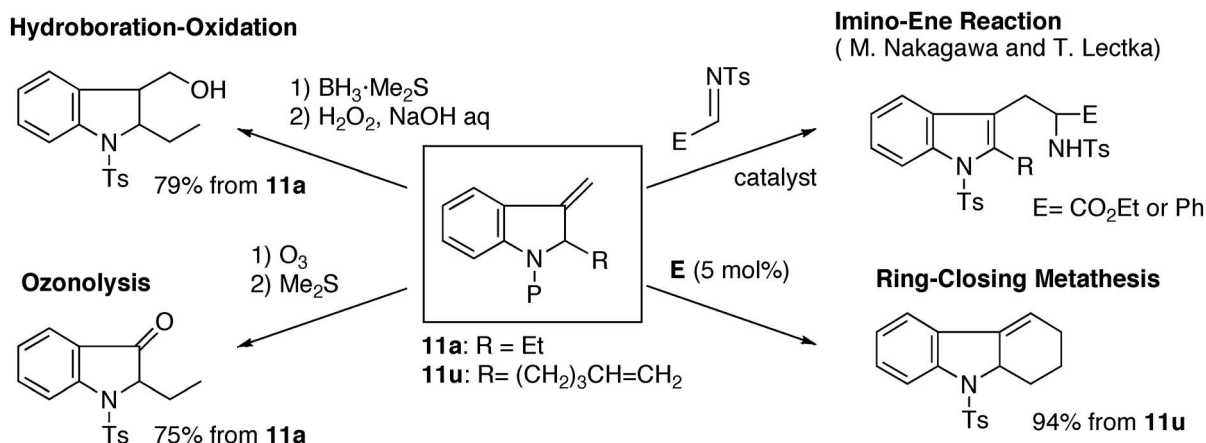
Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1	 13a	 14a	78
2	 13b	 14b	76
3	 13c	 14c	73
4	 13d	 14d	27 ^a

Conditions: **E** (10 mol%), **4a** (1 eq.), toluene, 2 h, reflux. ^a 62% of **13d** was recovered.

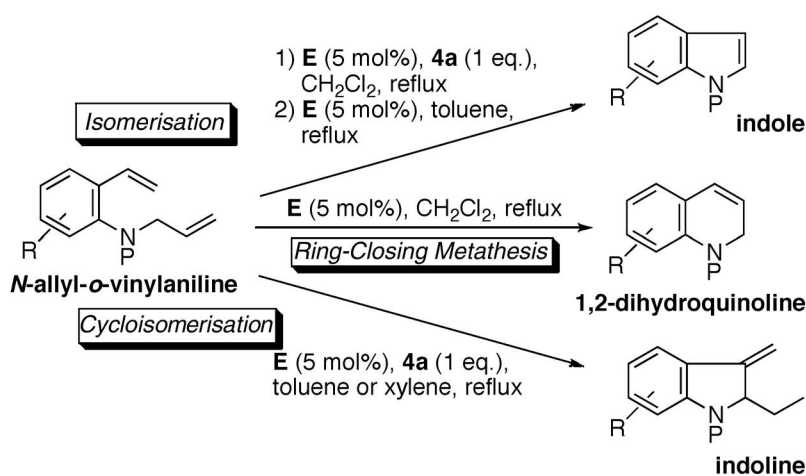
Table 11. Cycloisomerization of Dienes

Entry	Substrate	Product (yield, %)	Recovery (%)
1	 8r	 9r (26)	 11r (58)
2	 8s	 9s (32)	 8s (57)
3	 9s	 11s (66)	 9s (21)
4	 8t	 9t (34)	 11t (52)
5	 9t	 11t (80)	 9t (20)

Conditions: **E** (10 mol%), **4a** (1 equiv.), xylene, reflux, 2 h.



Scheme 2. Reactions of 3-Methylene Group



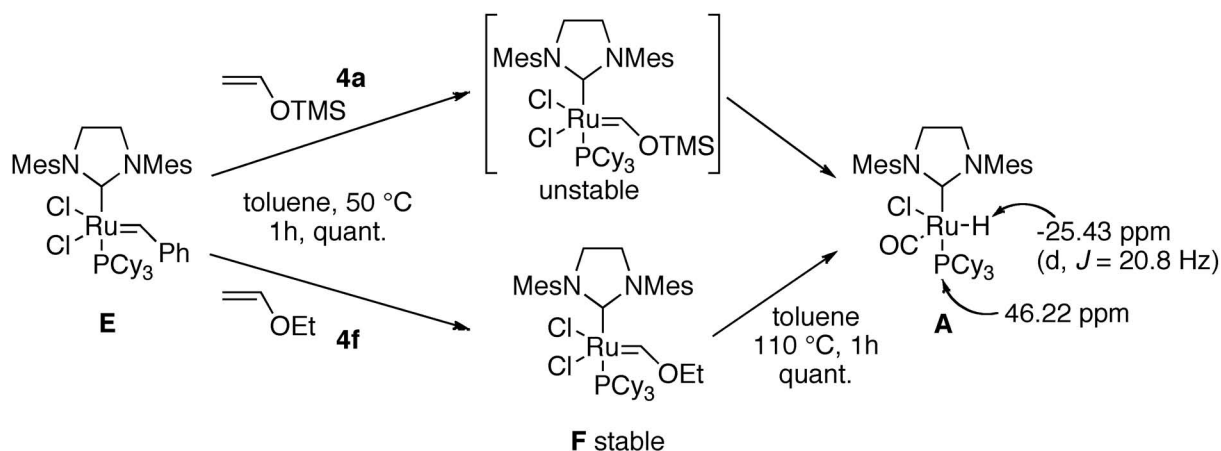
Scheme 3. Diversity-oriented Synthesis of Heterocycles

を変えるだけで、創薬化学上重要な 1,2-ジヒドロキノリン、インドール、インドリンを作り分けることができる点で優れたものである (Scheme 3).³⁶⁾

2-2-3. オレフィン異性化と環化異性化反応の活性種 上記のルテニウム触媒を用いる方法、すなわち RCM、オレフィン異性化、環化異性化反応はすべてアルゴン風船程度の雰囲気で行う。そこで、まず、シュレンクを用いて、オレフィン異性化と環化異性化反応の活性種解明を種々試みたが、成功しなかった。一方、酸素濃度及び水分濃度が 1 ppm 以下のグローブボックス内で反応を検討した結果、**E** と **4a** が反応し定量的に **A** を与えることを見出した (Scheme 4)。触媒 **A** は通常の雰囲気では容易に分解するが、グローブボックス内では分解せず、保存することも可能である。Mol らは $\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2$ のリガンド交換による **A** の合

成を報告している。³⁷⁾ また、Grubbs らは **E** がメタノール中で一部分解し **A** が生成することを報告している。³⁸⁾ しかし、いずれの方法も、**A** を高純度で得ることができず、触媒能に関する報告はわれわれが知る限り皆無であった。しかし、われわれの方法は高純度の **A** を温和な条件下簡便に得ることができるので、**A** が末端オレフィン異性化や環化異性化反応を触媒することを世界で初めて見出すことができたと考えている。

E と **4a** をトルエン中 (0.01M) 50°C で 1 時間攪拌すると Grubbs ら³⁸⁾ が報告しているように、フィッシャーカルベン錯体 **F** が定量的に得られる。さらに **F** をトルエン中加熱還流すると **A** が定量的に得られる。過剰量の **4a** は **F** から **A** への変換に影響しない。また、**F** は RCM の触媒となるが、末端オレフィンの異性化や環化異性化の触媒とはならな

Scheme 4. Quantitative Conversion of **E** to **A**

い。これらのことを総合的に考察すると、われわれの反応系では、**4a** と **E** が選択的に反応し、**F** を経て **A** が生成したものと考えられる。

2-2-4. 環化異性化反応を鍵反応とするフィスツロシンとして提唱された構造を持つ化合物の合成
ジエンの環化異性化反応はアトムエコノミーよく新しい環を形成できる有用な反応であるが、従来の環化異性化反応では基質が限定されたり、官能基許容性が低いなどの問題があり、本反応を生物活性天然物の合成に応用した例はなかった。そこで、われわれは抗菌活性インドールアルカロイドであるフィスツロシンを環化異性化反応のターゲットとして選び、その合成に初めて成功した (Fig. 2)。驚いたことに合成品の各種スペクトルデータは天然物のそれと一致せず、結果として天然のフィスツロシンが提唱構造以外の化合物であることを明らかにすることになった。

3. 半導体担持型有機パラジウム触媒 (触媒 **B**) の開発

医・農薬などのファインケミカルやその他の化学工業分野における有機合成では、均一系有機金属触媒が広く使用されている。このプロセスは反応効率がよく有用な手法であるものの、反応後に触媒金属と合成原料・生成物との分離が困難であるため、使用済み触媒の再利用ができず、大量の廃棄物が生じることが問題となっている。また、近年は中国・インドを始めとする新興諸国の急速な経済発展により、資源争奪の様相が生じ始めており、高活性触媒としての応用が期待される白金族金属 (Pt, Pd, Ir, Ru など) の価格が高騰していることから、触媒の

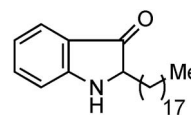


Fig. 2. Putative Structure of Fistulosin

リサイクルが年を追う毎に、重要課題になっている。

一方、分離が容易で再利用が可能な不均一系の固相担持型触媒が種々報告されているが、均一系触媒とこれら不均一型触媒を比較すると、有機合成化学上重要な炭素-炭素結合形成反応では、一般的に活性が低く、現状でも、不均一触媒の触媒活性向上のために様々な検討が行われている。³⁹⁻⁴³⁾ 上記の状況下、環境負荷の低減、資源の有効利用という観点からも高活性な新規固相担持型触媒の開発はもはや社会的要請となっている。

筆者らは均一系触媒・不均一系触媒のそれぞれが抱える問題を解決することを目的とし、取り扱いが容易でリサイクルが可能、かつ炭素-炭素結合形成反応において従来の触媒を凌駕する特性を示し、環境的・経済的負荷の少ない新しいコンセプトに基づいた触媒の開発を目指し、「ナノテクノロジーを用いた半導体担持型有機金属触媒」の開発を推進している (Fig. 3)。筆者らの開発コンセプトの詳細は、以下の3点である。

- 1) 既存の均一系有機金属錯体触媒、不均一系固相担持型触媒よりも高活性な触媒の開発。
- 2) 医・農薬、電子材料などの広範囲な化学工業分野で使用できる汎用性の高い触媒の開発。
- 3) 従来の固体担持触媒では不可能であった光学活性触媒等、高度機能化触媒の開発。

これらの目的を達成するため、筆者らは触媒担持固体として半導体に着目した。すなわち、半導体と触媒金属とを結合子を介して結合すれば、今まで報告例のない、全く新しい触媒を開発できるのではないかと考えた。本稿では、本研究におけるわれわれの研究経過について紹介する。

3-1. 硫黄終端半導体担持型パラジウム触媒の作製と溝呂木—Heck 反応における触媒活性 筆者らは半導体としてガリウムヒ素基板：GaAs (001)、結合子として硫黄：S、触媒金属としてパラジウム：Pd を選択し、本研究に着手した。硫黄原子の結合状態の違いによる触媒活性の変化を検討するため、2通りの硫黄吸着法で触媒を調整した。GaAs (001) 基板への硫黄終端操作に分子線エピタキシ装置 (MBE：Molecular Beam Epitaxy) を用いたものを第1世代触媒、多硫化アンモニウム ((NH₄)₂

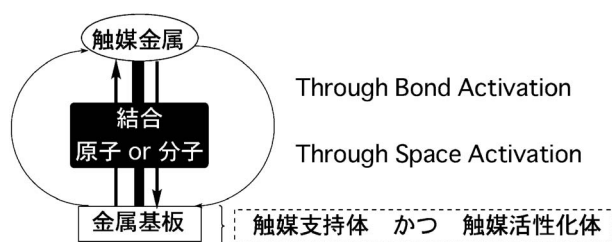
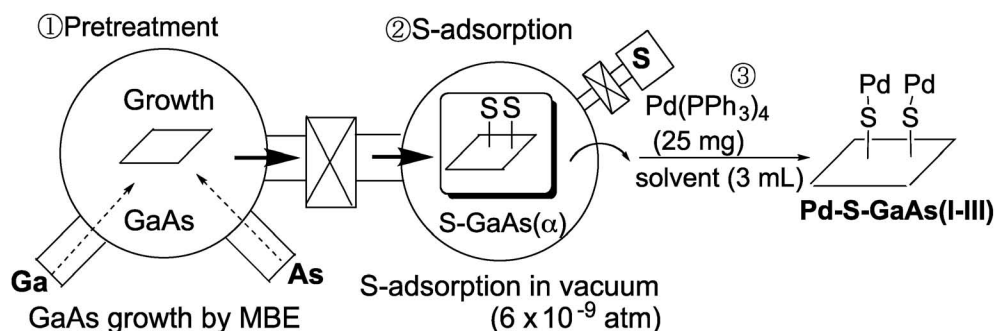


Fig. 3. Concept of Catalyst B

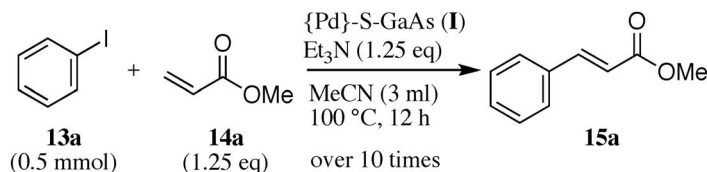
S_x) を用いたものを第2世代触媒として以下に紹介する。

3-1-1. 第1世代触媒 (MBE 法) 塚本の開発した硫黄終端 GaAs (001) 基板にパラジウムを定着する方法.⁴⁴⁻⁴⁷⁾ まず、MBE を用いて、13×11 mm² の GaAs (001) を成長させたのち、極高真空下 GaAs (001) に (2×6) 構造を有する硫黄単原子層を形成し、S-GaAs (α) を調製した (Scheme 5：操作①②)。続いて、S-GaAs (α) を Pd(PPh₃)₄ のベンゼン溶液中、室温で3分間浸し、Pd-S-GaAs (触媒 I) を製造した (操作③)。触媒 I の溝呂木—Heck 反応 (Scheme 6) における触媒活性を測定したところ、1回目から3回目までの収率がそれぞれ 35%、13%、9%と複数回利用できることが分かった (Table 12).⁴⁸⁾

この萌芽的結果を受け、触媒の調整についてさらに検討した。先と同様に作製した S-GaAs (α) を Pd(PPh₃)₄ のアセトニトリル溶液中、12時間加熱還流を行い Pd-S-GaAs (触媒 II) を製造した (操作③)。半導体上の硫黄と結合せず、単に表面に付着している過剰のパラジウムは化学反応中の会合により硫黄と結合したパラジウムを不活性化することが考えられるが、これら過剰パラジウムは加熱洗浄により除去できると考え、⁴⁹⁻⁵¹⁾ 別途、触媒 II に加熱洗浄 (アセトニトリル溶液中 12時間加熱還流) 処



Scheme 5. Preparation of Catalyst B: MBE Method



Scheme 6. Mizoroki-Heck Reaction

Table 12. Chemical Yield of 1st-generation Catalysts in Repeated Use

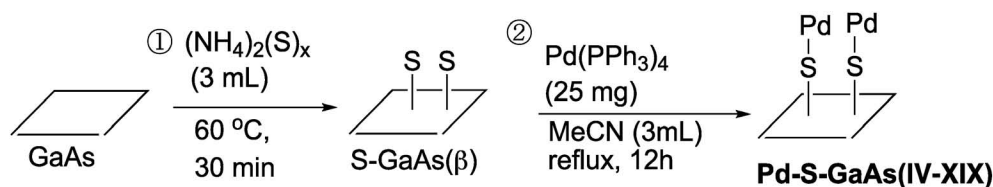
Entry	Cat.	Heated-washing	Yield of 15a [%] ^{a)}										
			1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.
1	I	No	35	13	9	—	—	—	—	—	—	—	—
2	II	No	81	60	41	36	32	13	12	1	1	0	28
3	III	Yes	99	88	95	92	87	86	67	60	62	73	81

a) Isolated yields.

Table 13. Effect of Pd Sources in 2nd-generation Catalysts

Entry	Cat.	Pd source	Yield of 15a [%] ^{a)}										
			1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.
1	IV	Pd(PPh ₃) ₄	93	87	71	72	57	54	35	37	25	24	56
2	V	PdCl ₂	1	1	0	—	—	—	—	—	—	—	—
3	VI	Pd(acac) ₂	51	31	14	15	10	12	1	—	—	—	—
4	VII	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	43	8	1	0	1	—	—	—	—	—	—
5	VIII	Pd(dba) ₂	74	66	31	46	12	9	5	1	1	4	25
6	IX	Pd(OAc) ₂	100	99	91	98	97	88	81	72	71	79	88

a) Isolated yields.

Scheme 7. Preparation of Catalyst **B**: Chemical Method

理を施した触媒 **III** を調整した。得られた各々を溝呂木-Heck 反応に用いた結果、触媒 **II** が触媒 **I** よりも高い活性を有していること、また、触媒 **III** が触媒 **II** よりも高い活性を有していることが明らか (Table 12) になり、パラジウム定着を高温条件で行うことと、パラジウム定着後に加熱洗浄処理を施すことが高い活性を有する触媒を製作する上で重要であることが明らかとなった。⁵²⁾

3-1-2. 第2世代触媒 ((NH₄)₂S_x 法) MBE は高価な機器であるので、どこでも簡便に触媒製造ができる化学的手法を開発するべく、(NH₄)₂S_x⁴⁸⁾ を用いて硫黄終端操作を行った。すなわち、13×11 mm² の GaAs (001) を多硫化アンモニウム水溶液 3 ml 中、60°C で 30 分加熱し、S-GaAs (β) を調製した (Scheme 7: 操作①)。続いて、S-GaAs (β) を有機パラジウム触媒のアセトニトリル溶液中、12 時間加熱還流し、Pd-S-GaAs (触媒 **IV-IX**) を製造し、(操作②) 各々溝呂木-Heck 反応に付した

(Table 13)。その結果、硫黄終端操作に多硫化アンモニウムを用いても、パラジウム源として塩化パラジウムを用いると、溝呂木-Heck 反応において、10 回目の収率が 79%、平均収率 (1 回目から 10 回目) 88% の触媒活性を有する新しいパラジウム触媒が得られることが分かった (触媒 **IX**)。

続いて、多硫化アンモニウムを用いてパラジウム触媒を作製した場合の加熱洗浄効果について検討した。酢酸パラジウムをパラジウム源とした場合は、第2世代触媒においても加熱洗浄効果のあることが確かめられ⁵³⁾ (Table 14)、この方法で作製した触媒 **XII** がここまでの研究で最も高い触媒活性を示した。

そこで、加熱洗浄条件、特に溶媒と温度について詳細に検討したところ、アセトニトリル中 100°C、あるいはキシレン中 135°C で洗浄した触媒 **XII** 及び触媒 **XVIII** が最もよい触媒活性を示した (Table 15)。⁵⁴⁾

Table 14. Effect of Heated Washing 1

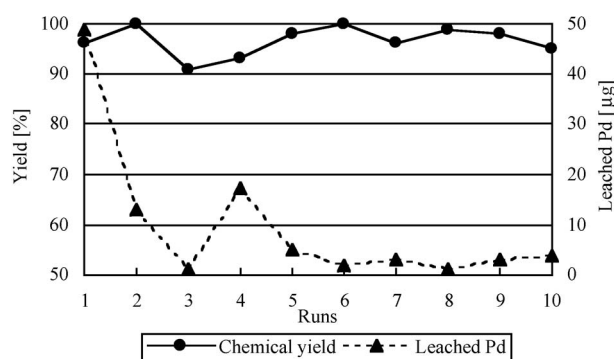
Entry	Cat.	Pd source	Heated washing	Yield of 15a [%] ^{a)}										
				1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.
1	IV	Pd(PPh ₃) ₄	No	93	87	71	72	57	54	35	37	25	24	56
2	X	Pd(PPh ₃) ₄	Yes	90	55	67	66	57	54	46	43	43	39	56
3	XI	Pd(OAc) ₂	No	100	99	91	98	97	88	81	72	71	79	88
4	XII	Pd(OAc) ₂	Yes	96	100	91	93	98	100	96	99	98	95	97

a) The yields were determined by NMR analysis.

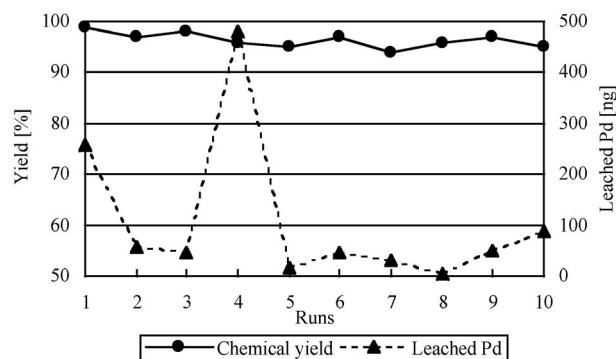
Table 15. Effect of Heated Washing 2

Entry	Cat.	Heated washing		Yield of 15a [%] ^{a)}										
		Solvent	T [°C] ^{b)}	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.
1	XII	MeCN	100	96	100	91	93	98	100	96	99	98	95	97
2	XIII	Toluene	100	98	96	92	82	82	63	55	48	62	63	74
3	XIV	DMF	100	98	86	95	89	80	84	75	77	69	70	82
4	XV	DMSO	100	88	78	64	38	21	17	16	12	13	14	36
5	XVI	DMF	135	70	80	78	58	52	49	43	32	31	31	52
6	XVII	Toluene	135	95	93	93	97	94	91	91	90	90	85	92
7	XVIII	Xylene	135	96	100	99	98	100	91	96	97	92	91	96
8	XIX	Xylene	150	99	99	100	97	99	91	97	94	92	86	95

a) The yields in entry 1 were determined by NMR analysis. The yields in entries 2 to 8 were determined by HPLC analysis. b) Bath temperature.



Scheme 8. Chemical Yield and Leached Pd on Each Mizoroki-Heck Reaction Using Catalyst **XII**



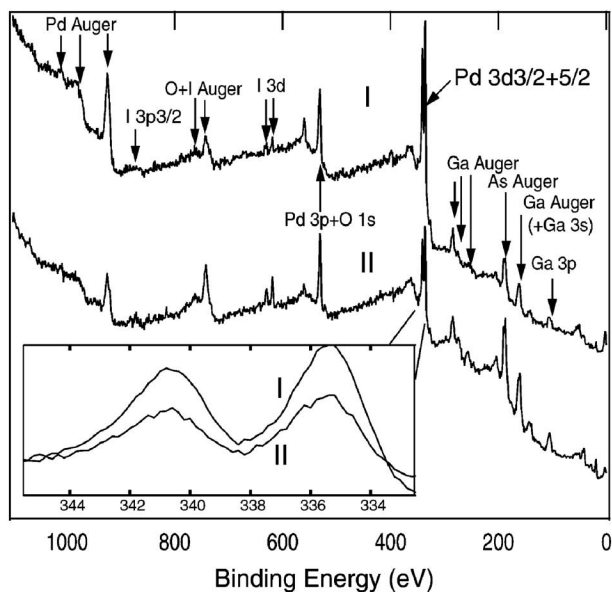
Scheme 9. Chemical Yield and Leached Pd on Each Mizoroki-Heck Reaction Using Catalyst **XVIII**

3-2. 特徴 触媒 **XII** あるいは触媒 **XVIII** の機能について調査した。すなわち、反応液中へのパラジウム漏えい量、定着されているパラジウムの価数、触媒表面状態を知る目的で、実験を行った。

3-2-1. 反応液中へのパラジウム漏えい量 触媒 **XII** 及び触媒 **XVIII** を繰り返し溝呂木-Heck 反応に付したときの、各反応溶液中のパラジウム量を誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-Mass) を用いて測定した (Schemes, 8, 9)。両触媒とも、担持され

たパラジウム量は 100–300 µg であり、ほとんど変わらなかったが、アセトニトリル中 100°C で加熱洗浄した触媒 **XII** の 5 回目以降のパラジウム漏えい量が数 µg であったのに対し、キシレン中 135°C で加熱洗浄した触媒 **XVIII** のそれは数十 ng と 2 桁レベルの違いがあった。原因解明には、さらなる実験が必要と考える。

3-2-2. 担持されたパラジウムの価数 触媒 **XII** の X 線光電子分光法 (XPS) 実験を行った。



I: before Heck reaction
II: after Heck reaction (10 times)

Scheme 10. XPS Result of Catalyst **XII**

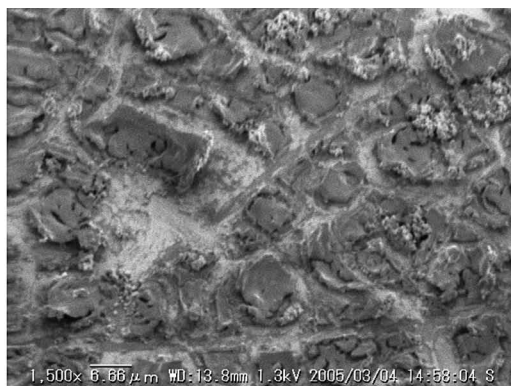
Pd 3d_{5/2} のピークは 335.9 eV であり、金属パラジウムの値 (335.0 eV) に近かった (Scheme 10)。これらのことから、パラジウム源が 2 価 (酢酸パラジウム) であるにも係わらず、担持されているパラジウムの価数は溝呂木-Heck 反応の前後ともに 0 価であることが分かった。なお、0 価パラジウムは一般的に不安定とされている。

3-2-3. 触媒表面の顕微鏡観測 触媒 **XII** の表面を走査電子顕微鏡 (SEM) を用いて観察した。繰り返し反応の前後で、触媒能に変化がないことは記述の通りであるが、SEM 画像では繰り返し反応の前後で表面の状態が変化している (Scheme 11)。

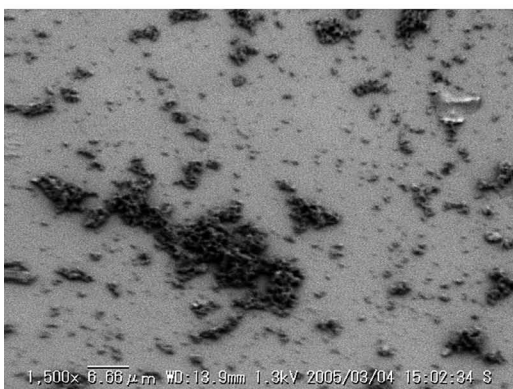
3-3. 本触媒の汎用性 反応液中へのパラジウム漏えい量が少ない触媒 **XVIII** の汎用性について検討した。その結果、本触媒はヨウ化ベンゼンとは反応するが、臭化ベンゼンやトリフルオロフェノールとは反応しないこと、ベンゼン環上の置換基が反



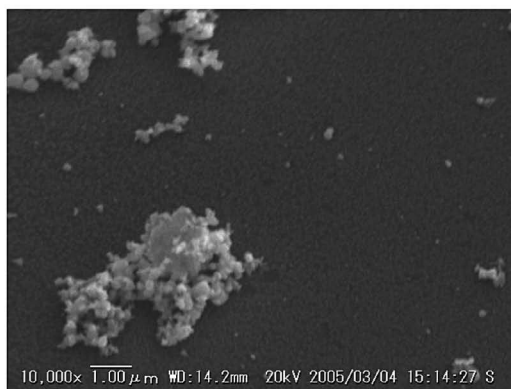
a. GaAs(001)
(x 1,500)



b. catalyst **XII** before the Heck reaction
(x 1,500)



c. catalyst **XII** after the Heck reaction
(x 1,500)



d. catalyst **XII** after the Heck reaction
(x 10,000)

Scheme 11. SEM Result of Catalyst **XII**

応性に影響することが分かった (Table 16). また、活性化されているヨードベンゼンよりも不活性化されているヨードベンゼンの方が反応性が高かった (entries 3-6 と 8-9 を比較) 原因を考察すると、半導体が反応メカニズムに係わっている可能性がある。この点についても今後の実験結果が待たれるところである。さらに、アクリル酸メチルの代わりにメチルビニルケトンを用いて本触媒の一般性を検討した (Table 17)。1 回目の化学収率は 76% であったが、この収率が 10 回目まで維持された。

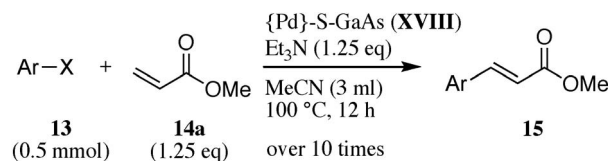
筆者らは本触媒の反応機構解明を目指した実験も

行っている。⁵⁴⁾

まとめ

筆者らはルテニウムカルベン錯体を用いた含窒素複素環新規合成法開発と種々の生物活性化合物合成を遂行した。さらに、第 2 世代 Grubbs 触媒と電子供与性オレフィン (ビニルオキシトリメチルシラン) が、含窒素複素環リガンドを有するルテニウムヒドリド (触媒 **A**) を与えることを見出し、本触媒を用いた新反応 (末端オレフィンの選択的異性化、環化異性化反応) 開発、含窒素複素環新規合成法開発と生物活性化合物合成を達成した。

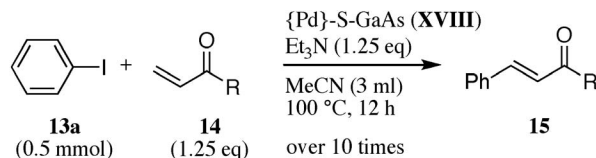
Table 16. Reaction of Catalyst **XVIII** with Various Aromatic Halides



Entry	Substrate [Ar-X]		Yield [%] ^{a)}											
	Ar	X	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.	
1	13b	C ₆ H ₅	Br	15a ^{b)}	0	0	0 ^{c)}	0 ^{d)}	0 ^{e)}	—	—	—	—	0 ^{f)}
2	13c	C ₆ H ₅	OTf	15a ^{b)}	0	0	0 ^{c)}	0 ^{d)}	0 ^{e)}	—	—	—	—	0 ^{f)}
3	13d	2-MeC ₆ H ₄	I	15b	98	90	94	81	72	63	52	49	43	68
4	13e	3-MeC ₆ H ₄	I	15c	100	100	100	72	62	56	59	47	46	68
5	13f	4-MeC ₆ H ₄	I	15d	100	100	100	100	100	100	100	100	98	99
6	13g	4-MeOC ₆ H ₄	I	15e	100	92	100	87	75	89	68	48	50	76
7	13h	2-BrC ₆ H ₄	I	15f	92	71	80	57	65	58	36	28	28	54
8	13i	3-BrC ₆ H ₄	I	15g	100	100	81	57	47	39	40	38	25	56
9	13j	4-BrC ₆ H ₄	I	15h	98	81	67	56	65	49	42	41	38	58
10	13k	4-NO ₂ C ₆ H ₄	I	15i	82	34	10	4	0	—	—	—	—	26 ^{f)}
11	13l	4-MeC(O)C ₆ H ₄	I	15j ^{g)}	91	59	51	44	38	—	—	—	—	57 ^{f)}
12	16	Xylene	I	17	99	100	100	99	94	100	83	92	91	94

a) Yields were determined by ¹H NMR spectra (PhNO₂ (0.25 mmol) was employed as an internal standard.). b) Yields were determined by HPLC analysis. c) Reaction time was 24 h. d) Reaction was carried out in toluene at 135°C (bath temperature) for 12 h. e) Reaction was carried out in toluene at 135°C (bath temperature) for 24 h. f) Average yield through 1 to 5 runs. g) 0.50 mmol of acetophenone was used as an internal standard.

Table 17. Reaction of Catalyst **XVIII** with Various Methyl Vinyl Ketones



Entry	Substrate [14]		Yield of 15 [%] ^{a)}											
	R		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	ave.	
1	14a	OMe	15a	96	100	99	98	100	91	96	97	92	91	96
2	14b	Me	15k	76	80	79	78	77	76	72	75	74	71	76

a) Yields were determined by ¹H NMR spectra (PhNO₂ (0.25 mmol) was employed as an internal standard.).

また、筆者らは硫黄終端半導体 (GaAs(001)) が有機金属触媒の固体担体となることを見出した。本研究で得られた半導体担持型パラジウム触媒 (触媒 **B**) はヨードベンゼンの溝路木-ヘック反応において数十回の複数回利用が可能であり、反応溶液中へのパラジウム種漏えいもごくわずかであることが明らかになった。現在、本触媒の構造解明やさらに実用的な触媒の開発に取り組んでいる。

触媒 **A** は「良好なアトムエコノミーでインドール誘導体を合成できる」点、触媒 **B** は溝路木-Heck 反応において「数十回利用が可能であり、かつ反応溶液中への金属種漏えい量がわずかである」点でいずれも環境調和型触媒となる。

謝辞 本研究の多くは千葉大学大学院薬学研究院で行ったものであり、終始ご指導頂いた中川昌子先生、西田篤司先生、絶えず温かく見守り励まして下さった大阪大学大学院薬学研究科 北 泰行先生、ルテニウムカルベン錯体 (**C**) の合成法・使用法を教授頂いた北海道大学大学院薬学研究科 森 美和子先生、さらに北海道大学異動後も本プロジェクトにご理解頂いた北海道大学大学院薬学研究院 周東 智先生に感謝する。また、阿南工業高等専門学校 塚本史郎先生、物質・材料機構 下田正彦先生を始めとする共同研究者の皆様、Theeraladanon Chumpol 博士、寺田幸芳博士、濱田昌弘博士、Mohammad Gulam Rabbani 博士、金子浩章修士、長岐大修士、高橋和之修士、帯津紀子修士、高宮郁子修士、宮下直樹修士、渡邊崇之修士、高橋真紀修士を始めとする大学院生・学生諸氏の努力に感謝する。ICP-Mass は千葉大学大学院薬学研究院 鈴木和夫先生、小椋康光先生にご指導・御討論頂いたこと、SEM はキーエンス(株)に測定頂いたこと、御礼申し上げます。最後に本プロジェクト遂行に当たり、経済的支援を賜った以下の財団等に深謝する。科学研究費補助金 (若手研究 **A**, 萌芽研究, IT プログラム), 財池谷科学技術振興財団, 財矢崎科学技術振興記念財団, 財医薬資源研究振興会, 財薬学研究奨励財団, 財井上科学振興財団, 三菱化学研究奨励基金, 武田薬品工業(株), 三井化学(株)。

REFERENCES

- 1) Connon S. J., Blechert S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 1900–1923 (2003).
- 2) Deiters A., Martin S. F., *Chem. Rev.*, **104**, 2199–2238 (2004).
- 3) Grubbs R. H., *Tetrahedron*, **60**, 7117–7140 (2004).
- 4) Armstrong S. K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 371–388 (1998).
- 5) Schwab P., Grubbs R. H., Ziller J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 100–110 (1996).
- 6) Schwab P., France M. B., Ziller J. W., Grubbs R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 2039–2041 (1995).
- 7) Scholl M., Trnka T. M., Morgan J. P., Grubbs R. H., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2247–2250 (1999).
- 8) Scholl M., Ding S., Lee C. W., Grubbs R. H., *Org. Lett.*, **1**, 953–956 (1999).
- 9) Chatterjee A. K., Grubbs R. H., *Org. Lett.*, **1**, 1751–1753 (1999).
- 10) Kingsbury J. S., Harrity J. P. A., Bonitatebus Jr. P. J., Hoveyda A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 791–799 (1999).
- 11) Arisawa M., Takezawa E., Nishida A., Mori M., Nakagawa M., *Synlett*, 1179–1180 (1997).
- 12) Nakagawa M., Uchida H., Torisawa Y., Nishida A., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **57**, 1004–1005 (1999).
- 13) Arisawa M., Kato C., Kaneko H., Nishida A., Nakagawa M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1873–1876 (2000).
- 14) Arisawa M., Kaneko H., Nishida A., Yamaguchi K., Nakagawa M., *Synlett*, 841–843 (2000).
- 15) Arisawa M., Takahashi M., Takezawa E., Yamaguchi T., Torisawa Y., Nishida A., Nakagawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1593–1596 (2000).
- 16) Arisawa M., Theeraladanon C., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8029–8033 (2001).
- 17) Arisawa M., Kaneko H., Nishida A., Nakagawa M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 959–964 (2002).
- 18) Arisawa M., Terada Y., Nakagawa M., Nishi-

- da A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4732–4734 (2002).
- 19) Nagata T., Nakagawa M., Nishida A., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 7484–7485 (2003).
- 20) Ono K., Nakagawa M., Nishida A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 2020–2023 (2004).
- 21) Theeraladanon C., Arisawa M., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron*, **60**, 3017–3035 (2004).
- 22) Terada Y., Arisawa M., Nakagawa M., Nishida A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4063–4067 (2004).
- 23) Terada Y., Arisawa M., Nishida A., *Chem. Times*, **194**, 2–10 (2004).
- 24) Theeraladanon C., Arisawa M., Nakagawa M., Nishida A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 827–831 (2005).
- 25) Arisawa M., Terada Y., Theeraladanon C., Takahashi K., Nakagawa M., Nishida A., *J. Organomet. Chem.*, **690**, 5398–5406 (2005).
- 26) Arisawa M., Theeraladanon C., Nishida A., *Heterocycles*, **66**, 683–688 (2005).
- 27) Terada Y., Arisawa M., Nishida A., *J. Org. Chem.*, **71**, 1269–1272 (2006).
- 28) Arisawa M., Terada Y., Takahashi K., Nakagawa M., Nishida A., *J. Org. Chem.*, **71**, 4255–4261 (2006).
- 29) Arisawa M., Nishida A., Nakagawa M., *J. Organomet. Chem.*, **691**, 5109–5121 (2006).
- 30) Arisawa M., Terada Y., Takahashi K., Nakagawa M., Nishida A., *Chem. Record*, **7** (2007) (in press).
- 31) Nakamura I., Yamamoto Y., *Chem. Rev.*, **104**, 2127–2198 (2004).
- 32) Boger D. L., Ishizaki T., Wysocki Jr. R. J., Munk S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6461–6463 (1989).
- 33) Sakamoto T., Kondo Y., Uchiyama M., Yamanaka H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1941–1942 (1993).
- 34) Yamanaka M., Nishida A., Nakagawa M., *J. Org. Chem.*, **68**, 3112–3120 (2003).
- 35) Ferraris D., Young B., Cox C., Dudding T., Drury III W. J., Ryzhkov L., Taggi A. E., Lectka T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 67–77 (2002).
- 36) Burke M. D., Schreiber S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 46–58 (2004).
- 37) Dinger M. B., Mol, J. C., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2827–2833 (2003).
- 38) Louie J., Grubbs R. H., *Organometallics*, **21**, 2153–2164 (2002).
- 39) Fan Q. -H., Li Y. -M., Chan A. S. C., *Chem. Rev.*, **102**, 3385–3466 (2002).
- 40) Leadbeater N. E., Marco M., *Chem. Rev.*, **102**, 3217–3274 (2002).
- 41) Song C. E., Lee S. -G., *Chem. Rev.*, **102**, 3495–3524 (2002).
- 42) Dupont J., de Souza R. F., Auarez P. A. Z., *Chem. Rev.*, **102**, 3667–3692 (2002).
- 43) Kobayashi J., Mori Y., Okamoto K., Akiyama R., Ueno M., Kitamori T., Kobayashi S., *Science*, **304**, 1305–1308 (2005).
- 44) Tsukamoto S., Koguchi N., *Appl. Phys. Lett.*, **65**, 2199–2201 (1994).
- 45) Tsukamoto S., Koguchi N., *Jpn. J. Appl. Phys.*, **33**, L1185–L1188 (1994).
- 46) Tsukamoto S., Koguchi N., *J. Cryst. Growth*, **150**, 33–37 (1995).
- 47) Tsukamoto S., Ohno T., Koguchi N., *J. Cryst. Growth*, **175/176**, 1303–1308 (1997).
- 48) Arisawa M., Tsukamoto S., Shimoda M., Pristovsek M., Nishida A., *Jpn. J. Appl. Phys.*, **41**, L1197–L1199 (2002).
- 49) Herrmann W. A., Brossmer C., Öfele K., Beller M., Fisher H., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **103**, 133–146 (1995).
- 50) Beller M., Fisher H., Kühlein K., Reisinger C. P., Herrmann W. A., *J. Organomet. Chem.*, **520**, 257–259 (1996).
- 51) Djakovitch L., Koehler K., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5990–5999 (2001).
- 52) Takamiya I., Tsukamoto S., Shimoda M., Arisawa M., Nishida A., Arakawa, Y. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **45**, L475–477 (2006).
- 53) Takamiya I., Tsukamoto S., Shimoda M., Miyashita N., Arisawa M., Arakawa Y., Nishida A., *Chem. Lett.*, **33**, 1208–1209 (2004).
- 54) Arisawa M., Hamada M., Takamiya I., Shimoda M., Tsukamoto S., Arakawa Y., Nishida A., *Adv. Synth. Cat.*, **348**, 1063–1070 (2006).