

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公開特許公報** (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002 - 253972

(P 2 0 0 2 - 2 5 3 9 7 2 A)

(43)公開日 平成14年 9月10日 (2002.9.10)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
B01J 31/24		B01J 31/24	Z 4G069
33/00		33/00	C 4H006
C07C 1/32		C07C 1/32	4H039
15/14		15/14	
67/343		67/343	

審査請求 有 請求項の数 9 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 59742(P 2001 - 59742)

(22)出願日 平成13年 3月 5日(2001.3.5)

(71)出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

(72)発明者 小林 修

東京都千代田区猿樂町 1 - 6 - 6 - 702

(74)代理人 100093230

弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】マイクロカプセル化金属触媒

(57)【要約】

【課題】 空気中でも安定であり、回収が容易で再利用も可能な第VIII族金属触媒系を提供する。

【解決手段】 側鎖に芳香族置換基を有する高分子中に、第VIII族の金属を有する金属触媒が内包されているマイクロカプセル化金属触媒とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 側鎖に芳香族置換基を有する高分子中に、第VIII族の金属を有する金属触媒が内包されていることを特徴とするマイクロカプセル化金属触媒。

【請求項 2】 側鎖に芳香族置換基を有する高分子が、スチレン単位を有する高分子である請求項 1 のマイクロカプセル化金属触媒。

【請求項 3】 金属触媒が、次の一般式 (I)



(ただし、Mは第VIII族金属を示す)で表されるトリフェニルホスフィン金属触媒である請求項 1 または 2 のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒。

【請求項 4】 第VIII族金属がパラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムおよび白金のうちの少なくとも 1 種である請求項 1 ないし 3 のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒。

【請求項 5】 請求項 1 ないし 4 のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒の存在下で C - 求核剤とアリルカーボネートを反応することを特徴とするアリル化反応方法。

【請求項 6】 請求項 1 ないし 4 のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒の存在下で C - 求核剤とアリルアセテートを反応することを特徴とするアリル化反応方法。

【請求項 7】 請求項 1 ないし 4 のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒の存在下でホウ酸化合物とアリールプロミドを反応することを特徴とするカップリング反応方法。

【請求項 8】 反応は、マイクロカプセル化金属触媒と外部配位子の存在下で行われる請求項 5 ないし 7 の反応方法。

【請求項 9】 請求項 1 ないし 4 のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒とキラル配位子の存在下で C - 求核剤とアリルカーボネートを反応することを特徴とする不斉合成反応方法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】この出願の発明は、マイクロカプセル化金属触媒に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、様々な有機合成反応に用いられる触媒であって、空气中で安定で、再利用可能なマイクロカプセル化金属触媒に関するものである。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術とその課題】鉄 (Fe)、コバルト (Co)、ルテニウム (Ru)、ロジウム (Rh)、パラジウム (Pd)、白金 (Pt) 等の第VIII族金属を有する金属触媒は、有機合成において様々な変換反応を起こすことから、有用性の高い触媒系として知られている。しかし、これらの第VIII族金属触媒は、いずれも高価である上、空気との接触により劣化する、再生が不可能である等の様々な問題点を有するのが実情である。そこで、これら

の問題を解決するものとして、触媒を固定化することが検討され、様々な高分子固定化金属触媒に関して多くの報告がなされている。具体的には、アリル置換反応 (J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 7779; J. Org. Chem. 1983, 48, 4179他)、オリゴメリゼーション (J. Org. Chem. 1989, 54, 2726; J. Catal. 1976 44, 87; J. Organomet. Chem. 1978, 153, 85他)、脱カルボキシ化反応 (J. Mol. Catal. 1992, 74, 409)、水素化反応 (Inorg. Chem. 1973, 12, 1465他)、異性化反応 (J. Org. Chem. 1978, 43, 2958他)、テロメリゼーション (J. Org. Chem. 1981, 46, 2356)、および Mizoroki-Heck 反応 (Fundam. Res. Homogeneous Catal. 1973, 3, 671; J. Organomet. Chem. 1978, 162, 403他) 等に有効に作用する高分子固定化金属触媒が報告されている。

【 0 0 0 3 】しかし、これまでに知られている種々の触媒系では、高分子に固定化することにより、触媒の安定性は向上したものの、高分子固定化金属触媒の回収率および再利用性は十分とは言い難かったのが実情である。

【 0 0 0 4 】そこで、この出願の発明は、以上のとおり
20 の事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解消し、空气中でも安定であり、回収が容易で再利用も可能な、新しい第VIII族金属触媒系を提供することを課題としている。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、まず第 1 には、側鎖に芳香族置換基を有する高分子中に、第VIII族の金属を有する金属触媒が内包されていることを特徴とするマイクロカプセル化金属触媒を提供する。

【 0 0 0 6 】第 2 には、この出願の発明は、側鎖に芳香族置換基を有する高分子が、スチレン単位を有する高分子である請求項 1 のマイクロカプセル化金属触媒を、また、第 3 には、金属触媒が、次の一般式 (I)



(ただし、Mは第VIII族金属を示す)で表されるトリフェニルホスフィン金属触媒である前記のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒を提供する。

【 0 0 0 7 】さらに、第 4 には、この出願の発明は、第VIII族金属がパラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムおよび白金のうちの少なくとも 1 種である前記の
40 いずれかのマイクロカプセル化金属触媒を提供する。

【 0 0 0 8 】この出願の発明は、第 5 には、前記のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒の存在下で C - 求核剤とアリルカーボネートを反応するアリル化反応方法を、また、第 6 には、前記のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒の存在下で C - 求核剤とアリルアセテートを反応するアリル化反応方法を、第 7 には、前記のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒の存在下でホウ酸化合物とアリールプロミドを反応するカップリング反応方法を提供する。
50

【0009】さらに、この出願の発明は、第8には、反応が、マイクロカプセル化金属触媒と外部配位子の存在下で行われることを前記第5、第6および第7の発明の反応方法の態様として提供する。

【0010】そして、第9には、この出願の発明は、前記のいずれかのマイクロカプセル化金属触媒とキラル配位子の存在下でC-求核剤とアリルカーボネートを反応する不斉合成反応方法をも提供する。

【0011】

【発明の実施の形態】発明者らは、これまでに、従来報告されているものとは全く異なる高分子固定化金属触媒として、マイクロカプセル化スカンジウムメタンスルホン酸塩 (MC Sc(OTf)₃) (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2985) とマイクロカプセル化オスmiumテトラオキシド (MC OsO₄) (J. Org. Chem. 1998, 63, 6094; J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11229) を報告している。これらの触媒系は、高分子側鎖の芳香族置換基の電子と触媒の空の電子軌道が相互作用することにより、触媒を高分子に固定化するというものであった。発明者らは、これら ScやOsとは原子構造や酸化状態の全く異なる金属を有する触媒、とくに第VIII族金属触媒について、同様の機構で高分子に固定化させることを目標としてさらなる鋭意研究を進め、本願発明に至ったものである。

【0012】すなわち、この出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒では、第VIII族金属を有する金属触媒が、側鎖に芳香族置換基を有する高分子中に内包されており、空気や水分による触媒の劣化が起こり難く、回収や再利用が容易となる。

【0013】この出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒において、側鎖に芳香族置換基を有する高分子は、どのようなものであってもよく、その主鎖骨格、側鎖の構造、立体規則性や分子量等はとくに限定されない。一般に金属触媒の内包を阻害せず、マイクロカプセル構造を形成できるものであればよい。好ましくは、側鎖としてフェニル基を有する高分子、より好ましくは、ポリスチレン単位を有する高分子である。このような高分子は、ポリスチレンのホモポリマーであってもよいし、スチレン単位と1種以上の他のモノマー単位を有するコポリマーであってもよく、さらには、ポリスチレンと他のホモポリマーまたはコポリマーの混合ポリマーであってもよい。もちろん、前記のフェニル基は適宜な有機基を有するものであってもよい。

【0014】また、この出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒において、金属触媒は、第VIII族の金属、すなわち、鉄 (Fe)、ルテニウム (Ru)、オスmium (Os)、コバルト (Co)、ロジウム (Rh)、イリジウム (Ir)、ニッケル (Ni)、パラジウム (Pd) および白金 (Pt) のいずれかを有するものであればよく、とくに限定されない。これらの金属触媒は、金属の化合物として各種のものであってもよく、錯体化合物、有機金属化合物、

無機塩、あるいは有機塩等であってよい。錯体化合物としては、オレフィンやジオレフィン等と金属とのオレフィン系錯体、ホスフィンやジホスフィンノエタン等と金属とのホスフィン系錯体、アミンやジアミンあるいはペリジン等と金属のアミン系錯体等が考慮される。好ましくは、次の一般式 (I)



(ただし、Mは第VIII族金属を示す) で表されるトリフェニルホスフィン金属触媒とする。このとき、トリフェニルホスフィンを構成するフェニル基は、許容される各種の有機基を有していてもよい。このようなトリフェニルホスフィン金属触媒が様々な有機合成反応において有効に作用することについては、数多くの報告がなされている。

【0015】さらに、この出願のマイクロカプセル化金属触媒において、第VIII族金属は前記のいずれのものであってもよいが、とくにルテニウム (Ru)、パラジウム (Pd)、および白金 (Pt) が好ましい。

【0016】以上のとおりマイクロカプセル化金属触媒は、側鎖に芳香族置換基を有する高分子中に第VIII族金属が内包されていればよく、その製造方法はとくに限定されない。医薬品等の分野で研究、報告されている様々な手法を用いることができるが、具体的に、側鎖に芳香族置換基を有する高分子の溶液に金属触媒を溶解し、攪拌、冷却した後、金属触媒が分散導入された高分子の貧溶媒を添加し、膨潤した高分子を硬化してマイクロカプセルとする公知の方法 (Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy; CRC Press: Boca Raton, 1992) が適用されることは、発明者等によって既に報告されている (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2985)。

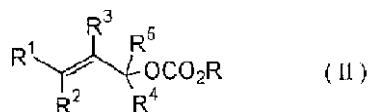
【0017】さらに、この出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒は、金属触媒が高分子中にどのような形態で内包されているものであってもよい。例えば、高分子からなるカプセル中に物理的に包埋されていても、高分子の主鎖や側鎖そのもの、あるいはその置換基と金属の電子的相互作用によって固定化されていてもよい。実際には、第VIII族金属触媒は、高分子により物理的に包埋されると同時に、高分子側鎖の芳香族置換基の電子と第VIII族金属触媒の空の電子軌道間の相互作用によって固定化されているものと推察される (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2985)。

【0018】さらに、この出願の発明は、以上のとおりマイクロカプセル化金属触媒を用いることを特徴とする種々の化学反応をも提供する。具体的には、C-求核剤とアリルカーボネートを反応するアリル化反応や不斉合成反応の方法、C-求核剤とアリルアセテートを反応するアリル化反応の方法、ホウ酸化合物とアリアルプロミドを反応するカップリング反応の方法が挙げられる。

【0019】アリル化反応では、例えば次の一般式 (I)

【 0020 】

【 化 1 】



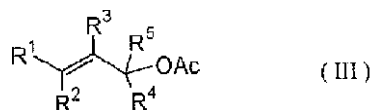
【 0021 】 (ただし、R はアルキル基であり、R¹ ~ R⁵ は水素原子または置換基を有してもよい炭化水素基である) で表されるアリルカーボネートと β -ケトエステルをこの出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒の存在下で反応することによりアリル化生成物が得られる。このとき、使用される溶媒の種類は限定されず、種々の有機溶媒から出発物質を溶解できるものが適宜選択できる。また、この反応において、マイクロカプセル化金属触媒の量は出発物質の量や濃度に応じて選択でき、とくに限定されない。好ましくは、マイクロカプセル化金属触媒の量を 0.01 ~ 0.5mmol とする。

【 0022 】このようなアリル化反応は、また、外部配位子の存在下で特に促進され、高収率で生成物を与えるものである。このとき、添加する外部配位子はどのようなものであってもよいが、好ましくは、高分子に内包されている第VIII族金属触媒の配位子と同一のものをを用いる。一方、外部配位子がキラルな配位子の場合には、アリルカーボネートと β -ケトエステルの反応により高いエナンチオマー選択性で不斉合成が進行する。これら、外部配位子の量はとくに限定されないが、マイクロカプセル化金属触媒の 1/2 ~ 2倍モル程度とすることにより、生成物の収率とマイクロカプセル化金属触媒の回収率が高くなり、好ましい。

【 0023 】一方、アリルアセテートのアリル化反応では、例えば次の一般式 (III)

【 0024 】

【 化 2 】



【 0025 】 (ただし、R¹ ~ R⁵ は水素原子または置換基を有してもよい炭化水素基である) で表されるアリルアセレートと β -ケトエステルをこの出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒の存在下で反応することによりアリル化が起こる。このとき、使用される溶媒の種類やマイクロカプセル化金属触媒の量は前記のとおりである。さらに、このようなアリル化反応では、アリル化反応と同様に、外部配位子が共存することにより、特に高い収率で生成物が得られる。このとき、添加する外部配位子はどのようなものであってもよいが、好ましくは高分子に内包されている第VIII族金属触媒の配位子と同一のものとする。また、外部配位子の量についても、前記のとおりとすることが好ましい。さらに、このような

アリル化反応では、反応をより促進させるために、反応液中に出発物質やマイクロカプセル化金属触媒以外の酸や塩基、あるいは有機塩等の物質を添加してもよい。

【 0026 】この出願の発明のマイクロカプセル化金属触媒は、また、カップリング反応を促進するものでもある。次の一般式 (IV)



(ただし、R' は置換基を有してもよい炭化水素基を示す) に示されるホウ酸化合物とアリールブロミドをこの出願のマイクロカプセル化金属触媒の存在下で反応することにより、カップリングが高い収率で起こる。このようなカップリング反応において、使用される溶媒の種類やマイクロカプセル化金属触媒の量は前記のとおりである。さらに、このようなカップリング反応では、前記のアリル化反応と同様に、外部配位子が共存することによりとくに高い収率で生成物が得られる。このとき、添加する外部配位子はどのようなものであってもよく、例えばトリ-*o*-トリルホスフィン等が例示される。このような外部配位子の量については、前記の各反応と同様に、とくに限定されないが、マイクロカプセル化金属触媒の 1/2 ~ 2倍モル程度とすることが好ましい。

【 0027 】以下、実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

【 0028 】

【実施例】 <実施例 1> マイクロカプセル化トリフェニルホスフィンパラジウム触媒 (MCPd(PPh₃)) の製造方法

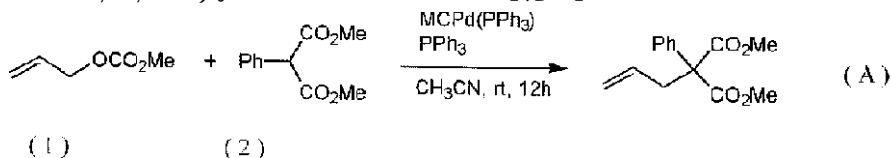
ポリスチレン (1.000g) を 40 mL のシクロヘキサン (20 mL) に溶解し、この溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (Pd(PPh₃)₄, 0.20g) をコアとして添加し、溶解した。この混合液を 1 時間同温度で溶液の色が褐色から黒色に変化するまで攪拌した。混合液を 0 °C までゆっくりと冷却したところ、高分子が分散されたコアを包埋し、相分離が生じることが確認された。

【 0029 】さらに、ヘキサン (30mL) を加え、カプセル壁を硬化させた。溶液を室温で 12 時間静置した後、カプセルをアセトニトリルで数回洗浄し、室温で 24 時間乾燥させた。洗浄によりトリフェニルホスフィン (PPh₃) 3 当量が回収され、1 当量分がマイクロカプセル中に留まった。

【 0030 】触媒含有マイクロカプセルの³¹P 膨潤樹脂マジックアングルスピ (SR-MAS) NMR よりパラジウムに配位した PPh₃ として、1 つのピークのみが確認された。したがって、触媒は、Pd(PPh₃) としてカプセルに取込まれたことが示唆された。

【 0031 】なお、高分子担体から金属を分離することなく直接樹脂の構造を解析できる SR-MAS NMR を用いた解

析方法の有効性は、これまでに発明者らによって開発された架橋ポリスチレン系樹脂を用いた各種の固相反応によって既に示されている (Mol. Online 1998, 2, 35; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7345; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9211; Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1341; J. Comb. Chem. 1999, 1, 371; Heterocycles 2000, 52, 1143; H. Comb. Chem. 2000, 2, 438)。



【0033】MC Pd(PPh₃)のみを20mol%添加したところ、反応は上手く進行しなかった。そこで、PPh₃を外部配位子として添加したところ、反応はスムーズに進行した。

【0034】同様の反応をPPh₃の添加量を変えて行い、触媒を再利用して繰り返した。結果を表1に示した。

【0035】

【表1】

MC Pd(PPh ₃) mol%	PPh ₃ mol%	収率(触媒回収率)%		
		1回目	2回目	3回目
20	0	0	-	-
20	10	94 (quant)	61 (99)	30 (99)
20	20	83 (quant)	90 (quant)	84 (quant) [*]
20	40	92 (quant)	81 (99)	77 (quant)

* 4回目: 94 (quant)、5回目: 83 (quant)

【0036】表より、外部配位子 (PPh₃) の量を20mol% 使用した際に、触媒の回収と再利用を5回繰り返した後も、初期と同等の高い収率で生成物が得られることが示された。

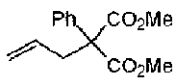
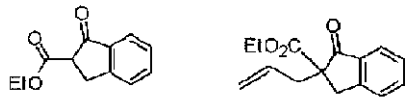
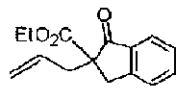
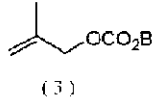
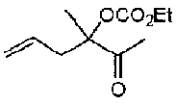
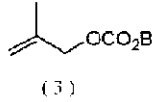
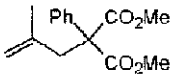
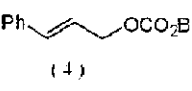
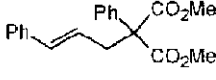
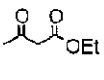
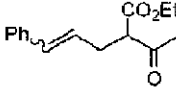
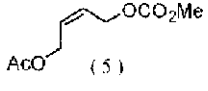
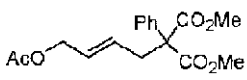
<実施例3> MC Pd(PPh₃)を用いたC-求核試薬とアリルカーボネートのアリル化反応
化合物1 (0.55mmol)、化合物 (0.5mmol)、PPh₃ (0.1mmol) およびMC Pd(PPh₃) (0.1mmol, 20mol%) をアセトニトリル (5mL) 中で混合し、室温にて12時間攪拌した。エタノールを加え、反応をクエンチした後、MC Pd

(PPh₃)を濾過し、エタノールとアセトニトリルで洗浄し、乾燥した。濾液を減圧下で除去し、粗生成物をTLCにて精製したところ、生成物を83%の収率で得た。また、回収されたMC Pd(PPh₃)は、活性が低下することなく繰り返し使用できた。(反応番号1)

30 表2に種々のC-求核試薬とアリルカーボネートの反応をまとめた。

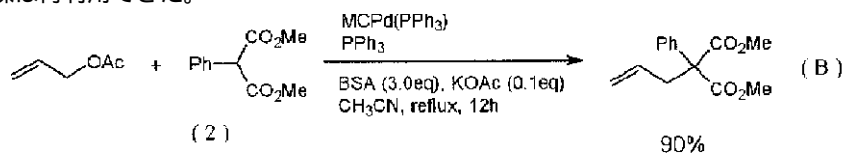
【0037】

【表2】

反応番号	アリルカーボネート	求核試薬	生成物	収率 (%)
1	1	2		83
2	1			86
3	1			60
4		2		69
5		2		92
6	4			79
7		2		64

【0038】各種マロン酸塩と α -ケトエステルはいずれも反応し、対応するアリル化合物を高収率で与えた。一方、エチルアセトアセートと (E)-シンナミルメチルカーボネート (化合物 4) の反応により、E/Z 立体異性体 (E/Z = 64/36) が得られた (反応番号 6) が、化合物 2 と化合物 4 の反応 (反応番号 5) および化合物 2 と (Z)-カーボネート (化合物 5) の反応 (反応番号 7) では E 異性体のみが得られた。

【0039】触媒の回収率は、いずれの場合にも定量的で、回収された触媒は再利用できた。



【0041】<実施例 5> MC Pd(PPh₃) を用いたカップリング反応
種々のホウ酸化合物とアリールブロミドを MC Pd(PPh₃) の存在下で反応したところ、化学式 (C) および (D)

30 <実施例 4> MC Pd(PPh₃) を用いたアリルアセートのアリル化反応
次の化学式 (B) に示されるとおり、実施例 2 で示した化合物 2 を MC Pd(PPh₃)、PPh₃、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、および触媒量の酢酸カリウムの存在下でアリルアセートと反応し、対応する生成物を 90% の収率で得た。

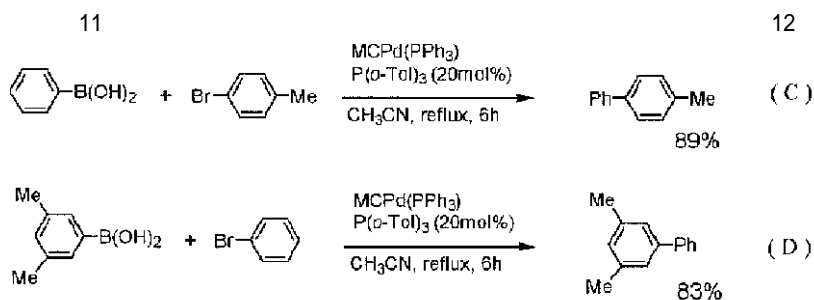
【0040】

【化 4】

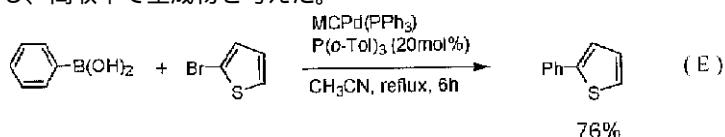
に示されるように、高収率で生成物が得られた。

【0042】

【化 5】



【0043】また、化学式(E)に示されるように、アリールプロミドの代わりに2-ブロモチオフェンを用いた場合にも、反応は進行し、高収率で生成物を与えた。

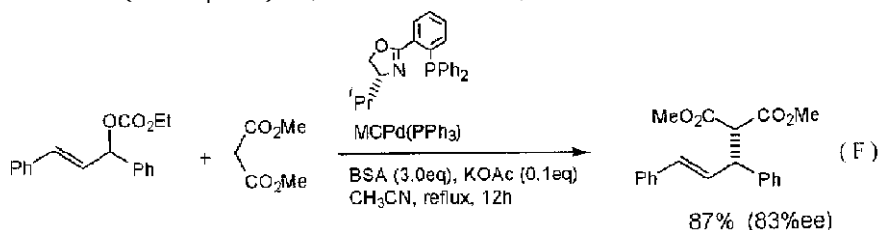


【0045】これらのカップリング反応では、トリ-*o*-トリルホスフィン(P(*o*-Tol)₃)を外部配位子として用いることにより、高い収率とMC Pd(PPh₃)の回収率が得られた。

<実施例6> MCPd(PPh₃)を用いた不斉合成反応次の化学式(F)に示したとおり、1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-イルエチルカーボネート(1.0 equiv)とジメチルマロネート(3.0 equiv.)を、アセト

ニトリル中MC Pd(PPh₃) (20mol%)、2-(*o*-ジフェニルホスフィノフェニル)-(4*R*)-イソプロピルオキサゾリン(20mol%)、BSA(3.0 equiv.)および酢酸カリウム(0.1 equiv.)存在下で還流し、反応させたところ、87%の収率と83%eeの光学純度で生成物が得られた。

【0046】
【化7】



【0047】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この発明によって、種々の有機反応を促進し、高い収率で生成物を

30 与える第VIII族金属触媒を固定化した、空気中での高い安定性と、反応後の回収性および再利用性を有するマイクロカプセル化金属触媒が提供される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト ⁷ (参考)
C 07 C 69/618		C 07 C 69/618	
69/738		69/738	Z
69/757		69/757	Z
319/20		319/20	
321/22		321/22	
C 07 D 333/08		C 07 D 333/08	
// C 07 B 61/00	3 0 0	C 07 B 61/00	3 0 0

F ターム(参考) 4G069 AA08 AA20 BA27A BA27B
BC65A BC69A BC70A BC71A
BC72A BC72B BC74A BC75A
BE26A BE26B BE37A BE37B
CB25 CB57 DA05 EE01
4H006 AA02 AB84 AC23 AC24 AC25
AC48 AC63 BA02 BA25 BA32
BA48 BA49 BA53 BA81 BJ50
4H039 CA19 CA20 CA41 CD10 CD20
CD40 CD90