

マテリアル先端リサーチインフラ利用報告書

ARIM User's Report

[Release : 2025.10.15] [Update : 2025.10.15]

課題データ / Project Data

課題番号 Project Issue Number	23CT0139
利用課題名 Title	アルキニルスズの活性化を駆動力とする新規アレリニデン錯体の発生と触媒反応への応用
利用した実施機関 Support Institute	公立千歳科学技術大学 / Chitose IST
機関外・機関内の利用 External or Internal Use	内部利用 (ARIM事業参画者) / Internal Use (by ARIM members)
ARIM半導体基盤PF 関連課題 Related to ARIM-SETI	指定なし / No Designation
横断技術領域 Cross-Technology Area	物質・材料合成プロセス/Molecule & Material Synthesis
重要技術領域 Important Technology Area	次世代バイオマテリアル/Next-generation biomaterials
キーワード Keywords	核磁気共鳴装置, 四重極質量分析, 赤外分光, 核磁気共鳴 / Nuclear magnetic resonance, 細胞・組織再生誘導材料 / Materials for inducing cell and tissue regeneration

利用者と利用形態 / User and Support Type

利用者名 (課題申請者) User Name (Project Applicant)	堀野 良和
所属名 Affiliation	公立千歳科学技術大学工学部応用化学生物学科
共同利用者氏名 Names of Collaborators Excluding Supporters in the Hub and Spoke Institutes	
ARIM実施機関支援担当者 Names of Supporters in the Hub and Spoke Institutes	
利用形態 Support Type	機器利用/Equipment Utilization

利用した主な設備 / Equipment Used in This Project

利用した主な設備 Equipment ID & Name	CT-005 : 核磁気共鳴装置 (NMR) CT-028 : 液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC/MS)
---------------------------------	---

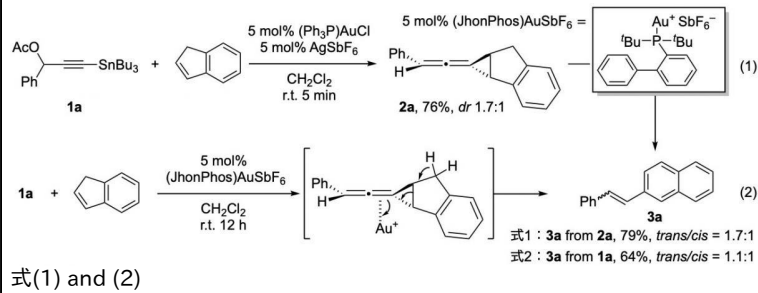
報告書データ / Report

概要 (目的・用途・実施内容) Abstract (Aim, Use Applications and Contents)	本研究では、アレニリデン金中間体の α 炭素ならびに γ 炭素上での炭素-炭素結合形成反応を経由するタンデム触媒反応の開発を行う。昨年度、研究代表者はアレニリデン金中間体の効率的な発生法を開発し、これを用いたスチレン誘導体のシクロプロパン化反応を見出してきた。ここで得られるビニリデンシクロプロパン誘導体は、反応性の高いアレン結合と環歪みを有するシクロプロパン環を併せ持つため多様な反応性を示す高反応性活性種として興味深い。本研究では、合成化学的に有用なビニリデンシクロプロパン誘導体を反応中間体と捉え、アレニリデン金中間体を経由するタンデム触媒反応を世界に先駆けて開発する。また、上述の反応はアレニリデン金中間体の α 位での反応開発であるが、 γ 位でのプロパルギル位置換反応も開発し、アレニリデン金中間体の新たな触媒機能の発現を明らかにすることを目的としている。
実験 Experimental	空気雰囲気下、様々な配位子を有する金クロリド錯体 (5 mol%)と銀塩(5 mol%)をバイアルに入れ塩化メチレンを加えた。室温で5分放置した後、カチオン性金錯体と沈殿物のハロゲン化銀をろ過し、カチオン性金錯体が含まれる母液に基質とアルケン (10当量)を加えた。反応終了をTLCで確認後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで単離精製した。得られた生成物を核磁気共鳴装置 (NMR) と液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC/MS) で構造決定した。

結果と考察
Results and Discussion

■ タンデム反応によるビニルナフタレン誘導体の合成基質1aとインデンとの反応で得られる生成物2aを原料に用いて、(JohnPhos)AuSbF₆触媒存在下で反応させたところ、環拡大反応が進行し、2-ビニルナフタレン誘導体3aが得られた(式1)。そこで、(JohnPhos)AuSbF₆触媒存在下で基質1aとインデンとのワンポット反応を検討したところ3aのみが得られた(式2)。次に、一価のカチオン性金触媒存在下、基質1aとインデンを用いてタンデム反応の条件検討を行った(Table 1)。配位子としてPh₃Pを用いると2aのみが得られたが(entry 1)、N-ヘテロ環状カルベンであるIPrを用いると、目的生成物3aが31%の単離収率で得られた(entry 2)。興味深いことに、立体的にかさ高く電子供与性が大きい配位を有する(CyJohnPhos)Au(MeCN)SbF₆を用いた場合には2aのみが得られたが(entry 3)、(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆を用いると首尾良く反応が進行し、3aのみが64%で得られた(entry 4)。JohnPhos配位子のピフェニル骨格に置換基を持つ、Me₄t-BuXPhos配位子やt-BuBrettPhos配位子を有する金錯体で検討したが、JohnPhos配位子が最も良い収率で3aを与えた(entries 4-6)。反応時間を延長しても3aのアルケンの異性化は確認されなかった(entry 7)。さらに、(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆の代わりに、(JohnPhos)AuClとAgSbF₆から調製した(JohnPhos)AuSbF₆触媒を用いると、2aと3aの混合物として得られた(entry 8)。次に、反応の一般性を検証する目的で、最適条件を用いて基質1の置換基Rについての検討を行った(Scheme 1)。本反応は酸素官能基に鋭敏で、3,5-ジメチルフェニル基が置換した基質では3bが27%で得られたのに対し、3,5-ジメトキシフェニル基が置換した基質では反応が進行せず、中間体であるビニリデンシクロプロパンも確認できなかった。一方、置換基であるベンゼン環上の4位または2位にプロモ基が置換した基質、2位にトリメチルシリル基(SiMe₃)が置換した基質、2位にトリイソプロシリル(TIPS)エチル基が置換した基質の場合には、中程度から良好な収率で3d-gをそれぞれ与えた。いずれの場合も、生成物はシス体とトランス体の混合物として得られた。さらに、インデン誘導体について検討した場合、3-メチル-1H-インデンを用いた場合、首尾良く反応が進行し、目的生成物3hを52%で与えた。一方、2-フェニルインデンでは生成物3iが得られなかった。インデンの芳香族環の検討を行ったところ、プロモ基が置換した基質ではビニルナフタレン誘導体3jと3kをそれぞれ57%の収率で与えたのに対し、メトキシ基が置換した場合には生成物が得られなかった。インデン誘導体の検討については現在も進行中であり、通常の方法では困難なビニルナフタレン誘導体の合成を本手法で実現させたい。以上、ビニリデンシクロプロパン誘導体を反応中間体と捉えたアレニリデン金中間体を経るタンデム触媒反応の端緒を開くことができた。■ アレニリデン金中間体を利用したプロパルギル位アリル化反応の開発既に報告されているアレニリデン銅やアレニリデンルテニウム中間体のように、アレニリデン金中間体もそのγ炭素上での炭素-炭素結合形成反応が可能と考えられる。しかしながら、アレニリデン金錯体を用いたγ炭素上での炭素-炭素結合形成反応は、化学量論反応として三例報告されているだけであり、触媒反応に至っては開発されていない。そこで、アレニリデン金中間体のγ炭素上で反応する求核剤の検討を行ったところ、β位に芳香族を有するアリルシラン4aを用いた場合にプロパルギル位アリル化反応が進行することを発見した。はじめて、基質1aと4aを用いて条件検討を行った。銀塩としては、AgSbF₆を用いると良く(entries 1-3)、配位子として(4-MeOC₆H₄)₃Pを用いた場合に1,5-エンイン化合物5aが87%の単離収率で得られた(entries 4 and 5)。次に、求核剤であるアリルシランのケイ素上の置換基効果について検討した(Scheme 3)。ここでは、最適条件である(4-MeOC₆H₄)₃PAuCl/AgSbF₆の触媒系を見出す前に実施したため、Ph₃PAuCl/AgSbF₆の触媒系の結果を示す。トリメチルシリル基(SiMe₃)が置換したアリルシラン2aとジメチルフェニル基が置換したアリルシラン2bを比較すると、2aを用いた場合に1,5-エンイン化合物5aの収率が高かった。また、ケイ素上に、4-メトキシフェニル基や4-トリフルオロメチルフェニル基が置換した場合にも収率が低下した。ケイ素上の置換基の立体効果と電子的効果の両方が反応性に影響を与えることが示唆された。さらに、求核剤であるアリルシランのβ炭素上の置換基効果について検討を行った(Scheme 4)。β炭素上に置換基がない場合やメチル基のようなアルキル基が置換した場合には反応が進行しなかった。一方、本反応はアリルシランのβ炭素上にアリール基が置換すると1,5-エンイン化合物5を与えたが、メトキシフェニル基の場合のみ反応が進行しなかった。反応機構に関する知見を得るために、基質1aのトリブチルスタニル基(SnBu₃)の代わりに、SiMe₃基や末端アルキンでそれぞれ検討を行った(式1および2)。興味深いことに、本反応は、トリブチルスタニル基(SnBu₃)以外の基質でも進行することがわかった。いずれの場合もアレニ化合物が副生成物として確認された。この結果は、本反応が当初予想していたアレニリデン金中間体を経由する反応ではないことを示している。これらの検討結果から、本反応の推定機構を以下に示す。一価の金触媒が基質を活性化することで生じるプロパルギル位カチオン中間体Bに対し、細見-櫻井タイプのアリル化反応が進行することでカルベニウム中間体Cを与える。さらに、反応系中に含まれる水がトリメチルシリル基(SiMe₃)とトリブチルスタニル基(SnBu₃)とそれぞれ反応することで、1,5-エンイン化合物5を与える。本反応はここで示したようなSN₁機構で進行しているのではなく、SN₂的な反応機構で進行していることも考えられるため、反応機構解明に向けたさらなる検討が必要である。アリルシランを用いるプロパルギル位アリル化反応は、三価の金触媒では報告例があるが一価のカチオン性金触媒では見出されていない。そのため、本研究はアレニリデン金中間体を経由する反応ではないが、一価のカチオン性金触媒を用いた1,5-エンイン化合物の合成手法としては初めての例となる。■ プロパルギル位アリル化反応と環化異性化反応のタンデム触媒反応の開発1,5-エンイン化合物は、一価のカチオン性金触媒存在下で環化異性化反応を起こすことが知られており、数多くの報告例が存在する。そこで、上記で開発したプロパルギル位アリル化反応と環化異性化反応を連続的に行うタンデム触媒反応の開発に取り組んだ。まず始めに、トリブチルスタニル基(SnBu₃)が置換した基質1aとアリルシラン2aを用いて触媒の検討を行った。金の配位子として、トリフェニルホスフィン(PPh₃)や(4-MeOC₆H₄)₃Pを用いると、1,5-エンイン化合物5aのみが得られた(entries 1 and 2)。一方、N-ヘテロ環状カルベンであるIPr配位子を用いると、環化異性化生成物5aが60%の収率で得られた(entry 3)。(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆を用いると収率が80%まで向上したが、反応温度を室温から50℃に上げると収率が低下した(entry 4)。興味深いことに、本タンデム反応は、末端アルキンの基質でも進行し、目的生成物5aが65%の収率で得られた(entry 4)。次に、末端アルキンの基質を用いて触媒検討を行ったところ、(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆が最も良いことがわかった(entries 6-8)。以上、本研究では、アレニリデン金中間体を経由するタンデム型の分子変換を世界に先駆けて開発することができた。一方で、当初予想していなかった、プロパルギル位アリル化反応と環化異性化反応のタンデム触媒反応の開発にも成功した。

図・表・数式 1
Figures, Tables and Equations
1



図・表・数式 2
Figures, Tables and Equations
2

Entry	Au	AgX	Time (h)	2a (%), dr	3a (%)	cis:trans
1	Ph ₃ PAuCl	AgSbF ₆	18	69, 1:1.6	0	
2	(tPr) ₃ PAuCl	AgSbF ₆	2	0	31	1:1.4
3	(CyJohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	-	72	56, 1:1.3	0	
4	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	-	1	0	64	1:1.1
5	(Me4tBuXPhos)Au(MeCN)SbF ₆	-	6	0	8	>10:1
6	(t-BuBrettPhos)Au(MeCN)SbF ₆	-	2	0	57	4.2:1
7	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	-	24	0	67	1:1.1
8	(JohnPhos)AuCl	AgSbF ₆	72	10, 1:1.8	24	1.:>20

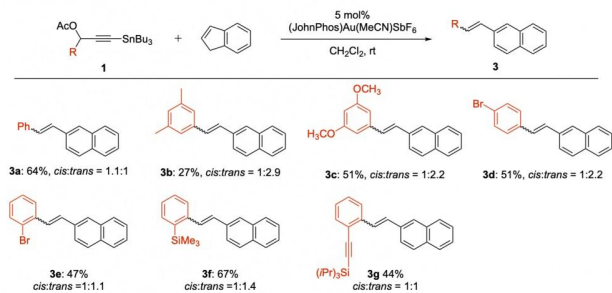
a) Reaction conditions: 1a (0.25 mmol), indene (2.5 mmol), Au (5 mol%), AgX (5 mol%), CH₂Cl₂ (1 mL), room temperature.

R = tBu: (JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆
R = Cy: (CyJohnPhos)Au(MeCN)SbF₆

(tPr)₃PAuCl, (Me₄tBuXPhos)Au(MeCN)SbF₆, (t-BuBrettPhos)Au(MeCN)SbF₆

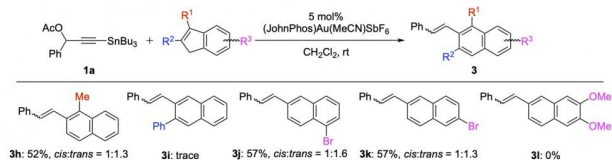
Table. 1 反応条件の検討

図・表・数式 3
Figures, Tables and Equations
3



Scheme 1. 基質1の検討結果

図・表・数式 4
Figures, Tables and Equations
4



Scheme 2. インデン誘導体の検討結果

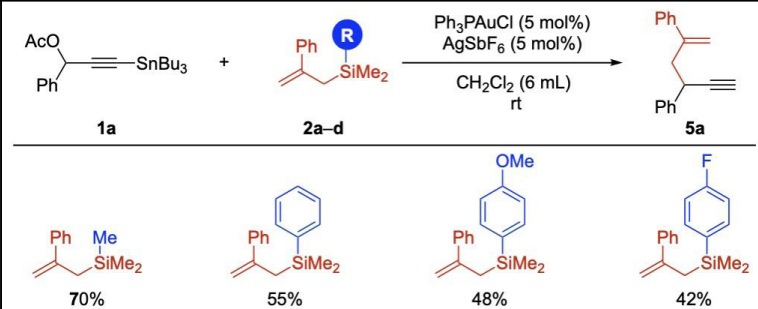
図・表・数式 5
Figures, Tables and Equations
5

Entry	AuCl(L)	AgX	4a (eq.)	time	5a (%)	6a (%)
1	Ph ₃ PAuCl	AgSbF ₆	10	5 min	70	8
2	Ph ₃ PAuCl	AgOTf	10	3 h	72	trace
3	Ph ₃ PAuCl	AgBF ₄	10	3 days	54	trace
4	(4-MeOC ₆ H ₄) ₃ PAuCl	AgSbF ₆	10	5 min	87	trace
5	(4-CF ₃ C ₆ H ₄) ₃ PAuCl	AgSbF ₆	10	3 h	77	3

a) Reaction conditions: 1a (0.25 mmol), 4a (1.25–2.5 mmol), (L)AuCl (0.0125 mmol), AgX (0.0125 mmol), CH₂Cl₂ (6 mL) at rt.

Table 2. プロパルギル位アリル化反応の条件検討

図・表・数式 6
Figures, Tables and Equations
6



Scheme 3. アリルシランのケイ素上の置換基効果

<p>図・表・数式 7 Figures, Tables and Equations 7</p>	<p>Scheme 4. アリルシランのβ炭素上の置換基効果</p>																																																	
<p>図・表・数式 8 Figures, Tables and Equations 8</p>	<p>式(3) and (4)</p>																																																	
<p>図・表・数式 9 Figures, Tables and Equations 9</p>	<p>Scheme 5. 推定反応機構</p>																																																	
<p>図・表・数式 10 Figures, Tables and Equations 10</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Entry</th> <th>X</th> <th>Catalyst</th> <th>Temp.</th> <th>Time</th> <th>5a (%)</th> <th>6a (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>SnBu₃ (1a)</td> <td>(Ph₃P)AuCl/AgSbF₆</td> <td>rt</td> <td>5 min</td> <td>70</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>SnBu₃ (1a)</td> <td>(4-MeOC₆H₄)₃PAuCl/AgSbF₆</td> <td>rt</td> <td>5 min</td> <td>87</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>SnBu₃ (1a)</td> <td>(IPr)AuCl/AgSbF₆</td> <td>rt</td> <td>17 h</td> <td>0</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>SnBu₃ (1a)</td> <td>(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆</td> <td>rt</td> <td>22 h</td> <td>0</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>SnBu₃ (1a)</td> <td>(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆</td> <td>50 °C</td> <td>19 h</td> <td>0</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>H</td> <td>(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆</td> <td>rt</td> <td>0.5 h</td> <td>0</td> <td>73</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Reaction conditions: substrate (0.25 mmol), allylsilane (2.5 mmol), catalyst (0.0125 mmol), DCM (6 mL).</p> <p>Table 3. プロパルギル位アリル化と環化異性化のタンデム反応における条件検討</p>	Entry	X	Catalyst	Temp.	Time	5a (%)	6a (%)	1	SnBu ₃ (1a)	(Ph ₃ P)AuCl/AgSbF ₆	rt	5 min	70	0	2	SnBu ₃ (1a)	(4-MeOC ₆ H ₄) ₃ PAuCl/AgSbF ₆	rt	5 min	87	0	3	SnBu ₃ (1a)	(IPr)AuCl/AgSbF ₆	rt	17 h	0	60	4	SnBu ₃ (1a)	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	rt	22 h	0	80	5	SnBu ₃ (1a)	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	50 °C	19 h	0	65	6	H	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	rt	0.5 h	0	73
Entry	X	Catalyst	Temp.	Time	5a (%)	6a (%)																																												
1	SnBu ₃ (1a)	(Ph ₃ P)AuCl/AgSbF ₆	rt	5 min	70	0																																												
2	SnBu ₃ (1a)	(4-MeOC ₆ H ₄) ₃ PAuCl/AgSbF ₆	rt	5 min	87	0																																												
3	SnBu ₃ (1a)	(IPr)AuCl/AgSbF ₆	rt	17 h	0	60																																												
4	SnBu ₃ (1a)	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	rt	22 h	0	80																																												
5	SnBu ₃ (1a)	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	50 °C	19 h	0	65																																												
6	H	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆	rt	0.5 h	0	73																																												
<p>図・表・数式 11 Figures, Tables and Equations 11</p>	<p>式(5) and (6)</p>																																																	
<p>その他・特記事項 (参考文献・謝辞等) Remarks(References and Acknowledgements)</p>	<p>堀野良和、中川翔太、村田寧々、秋間想太, "金触媒によるプロパルギル位アリル化と環化異性化のタンデム反応" 日本化学会 第104春季年会 (2024) (千葉), 令和6年3月19日 中川翔太、堀野良和, "金触媒によるインデンのシクロプロパン化反応を経る2-ビニル置換ナフタレン誘導体の合成" 日本化学会 第104春季年会 (2024) (千葉), 令和6年3月18日 中川翔太、堀野良和, "金触媒によるインデンのシクロプロパン化反応を経る2-ビニル置換ナフタレン誘導体の合成" 化学系学協会北海道支部2024年冬季研究発表会 (北海道), 令和6年1月23日</p>																																																	

成果発表・成果利用 / Publication and Patents

<p>DOI (論文・プロシーディング) [1] DOI (Publication and Proceedings)</p>	<p>Shota Nakagawa, Gold(i)-catalyzed cascade cyclopropanation and ring-expansion reaction of indenenes for the stereoselective synthesis of <i>cis</i>-2-vinyl naphthalenes, <i>Chemical Communications</i>, 61, 14406-14409(2025). DOI: https://doi.org/10.1039/d5cc03350k</p>
--	---

口頭発表、ポスター発表 および、その他の論文 Oral Presentations etc.	
特許出願件数 Number of Patent Applications	0件
特許登録件数 Number of Registered Patents	0件