

機関番号：36102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：平成 20～22 年

課題番号：20790025

研究課題名（和文）安定な固相担持性金属触媒の開発とタルーシン誘導体合成への応用

研究課題名（英文）Design of Solid Supported Metal Catalyst and The Application to Synthesis of Thallusin Analogues

研究代表者

山本博文 (Hirofumi Yamamoto)

徳島文理大学 薬学部 助教

研究者番号：70461366

研究成果の概要（和文）：報告書らはシラボンドフェニル[®]（表面上の水酸基がフェニル基に置換されたシリカゲル）に 140 度のマイクロウェーブ照射下、水銀アセテートを作用させると、フェニル水銀アセテートとしてシリカゲル表面上に水銀塩が担持できることを見出し、世界に先駆けて、再利用可能な固相担持性水銀反応剤：シラフェニル水銀トリフラートの調製に成功した。この固相水銀試薬は、アルキニルアミンからのインドール合成や、フラノイン環化反応、アリールイン環化反応、タンデム型多重環化反応、アリルアミノ化反応に対して高い触媒活性を示し、種々の多置換多環性化合物をフロー反応で合成することができた。また、タンデム環化反応によって調製した二、三環性ラク톤を藻類葉状体形成促進因子タルーシンの合成研究に活用することで、計 10 種の類縁体合成を達成した。また、マキヒトエ（緑藻類の一種）を用いた活性評価を行うことで、活性発現に不可欠な構造単位の特異性や活性発現メカニズムの解明に迫る重要な知見を得ることに成功した。

研究成果の概要（英文）：We developed a procedure to generate the first solid supported mercuric salt, silaphenylmercuric triflate, by heating SiliaBond[®] Phenyl (silica gel with phenyl group on its surface) with Hg(OAc)₂ in AcOH to 140 °C using microwave radiation following treatment with TfOH. This solid supported mercuric triflate showed remarkable catalytic activity for a indole synthesis, furanoyne cyclization, arylyne cyclization, tandem carbocyclization, and allylic amination. Because the SiliaBond[®] Phenyl is a silica gel used for column chromatography, we established a highly efficient flow-reaction system useful for indole synthesis and arylyne cyclization by simply charging the immobilized catalyst in a small glass tube. Moreover, catalytic tandem carbocyclization of homofarnesic acid using the solid catalyst was utilized for the total synthesis of (±)-thallusin and analogues were undertaken to allow a detailed examination of thallusin's foliaceous morphology-inducing activity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
平成 21 年度	700,000	210,000	910,000
平成 22 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：合成化学

1. 研究開始当初の背景

ソフトなルイス酸として機能する二価の水銀反応剤:水銀トリフラート[以下, $\text{Hg}(\text{OTf})_2$]は, 炭素-炭素多重結合に対して高い親和性を示し, 形成される $\sigma(\text{p} \leftarrow \pi)$ 型錯体を反応活性種とすることで, これまでに水銀特有のユニークな分子変換法や, 塩化金や塩化白金に代表される貴金属触媒反応の代替法が開発されてきた. 中でも, 天然物や医薬品合成への応用が期待されるインドール, フラン, ピロールなどのヘテロ環合成や, ポリエン誘導体からの生合成類似型多重環化反応は, 極少量の $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ のみを用いた本格的な触媒反応であり, その他の金属試薬では成しがたい特有の反応性と高い触媒活性を示す.

2. 研究の目的

しかしながら, 一般的に水銀といえば水俣病が連想されるように, これまで一部の低分子アルキル水銀化合物(メチル水銀)によって引き起こされた健康被害や環境負荷への懸念が, 水銀反応剤そのものの優れた化学特性の活用にバイアスをかけてきたことは否めない. このような背景のもと, 今回報告者は水銀が炭素と共有結合性の高い安定な σ 結合を形成する性質に着目し, 固体ポリマーに $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を直接固定化することで, 反応後に回収して再利用可能な固相担持性水銀触媒(不均一系水銀触媒)の開発を目指した.

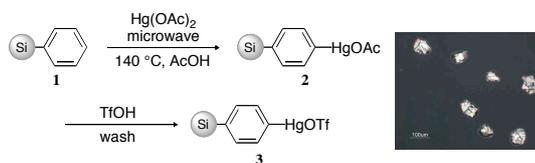
3. 研究の方法

まず, 固相触媒の基盤となる最適なポリマー担体の探索として, ポリスチレンや dendritic 型の有機性担体をはじめ, シリカゲルなどの無機性担体を用いて, 性質の異なる固相水銀触媒を調製した. そして, 触媒の安定性と反応性を総括的に評価し, 最適なポリマー担体を選定した. 次いで, これまでに報告されてきた $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒反応系を用いて, 固相触媒の汎用性を調査した. 最終的には, 藻類の葉状体形成促進因子タルーシンの誘導体合成に応用することで, 大量スケールでの実用性について検証をおこなった.

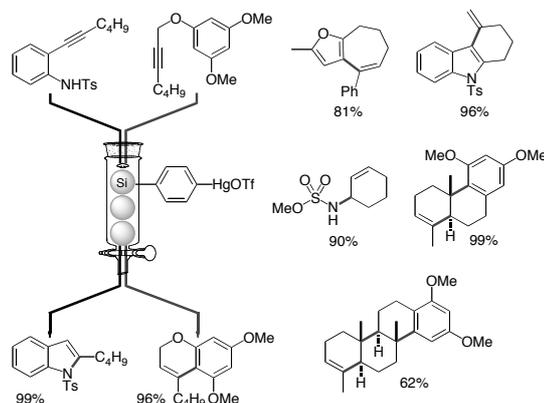
4. 研究成果

最適な固相担体の探索にあたり, 計 10 種の基盤の異なるポリマーから不均一系触媒を調製した. そして, アルキルアミンからのインドール合成反応を評価系としてスクリーニングを行い, シラサイクル社製のシラボンドフェニル[®](**1**)から調製したシラフェニル水銀トリフラート(**3**)に, 安定した反応性と高い触媒活性を見出した. **3** は 140 度のマイクロウェーブ照射下, **1** に水銀アセートを添加した後, TFOH を用いたカウンターアニオン

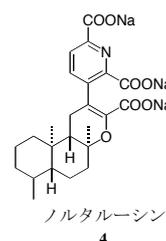
交換反応によって容易に調製できる.



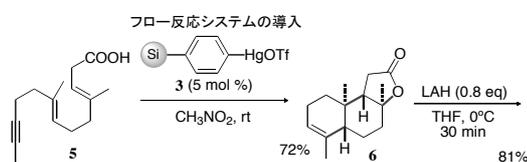
本触媒を用いた反応は, アリール炭素-水銀 σ 結合の安定性を反映して, 反応後の回収と再利用に伴う水銀漏出は殆どなく, アルキルアミンからのインドール合成やフランイン環化反応, アリールイン環化反応, タンデム型多重環化反応, アリルアミノ化反応など, 確認した全ての反応系において, 反応溶媒中への水銀量出を 0.4 ppm 以下(反応溶媒中の水銀残存量を測定)に抑えることができた. また **3** をカラム充填したフロー系反応では 20 回を上回る再利用効率も確認できた.

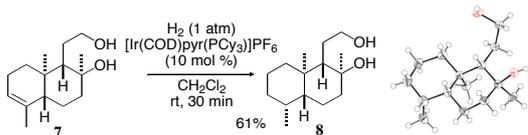


一方で, 固相触媒 **3** を藻類の葉状体形成促進因子タルーシンの類縁体合成に応用した. 具体的にはノルタルーシン **4** の合成中間体となる **6** の調製に, **3** を活用したタンデム環化反応を用いた. 上述したフロー反応系を活用することで, ホモファルネシル酸 **5** から 20 グラムを上回る **3** を容易に調製することができた. 次いで, LiAlH_4 還元によりジオール体 **7** へと誘導し, Crabtree 触媒を用いてジアステレオ選択的に二重結合を還元した. この時, 得られた **8** の相対立体配置は X 線構造解析を行うことで確認した.

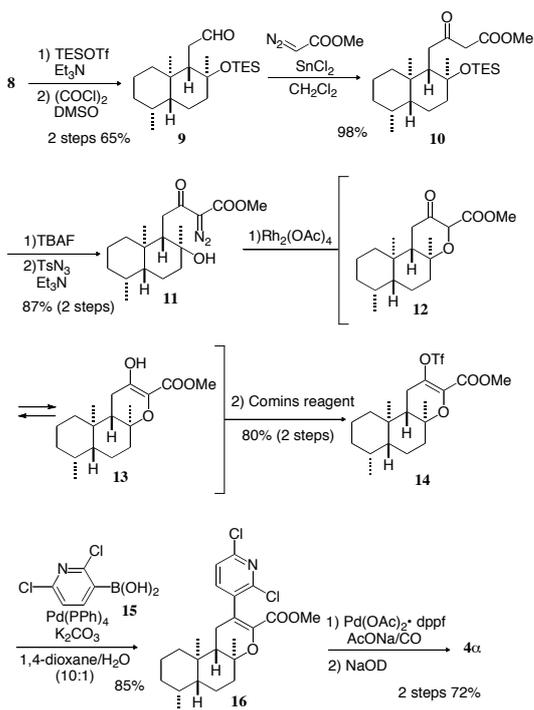


上述したフロー反応系を活用することで, ホモファルネシル酸 **5** から 20 グラムを上回る **3** を容易に調製することができた. 次いで, LiAlH_4 還元によりジオール体 **7** へと誘導し, Crabtree 触媒を用いてジアステレオ選択的に二重結合を還元した. この時, 得られた **8** の相対立体配置は X 線構造解析を行うことで確認した.





次いで、両アルコールを TES エーテルとし、直接 Swern 酸化に付すことでアルデヒド **9** へと一挙に変換した。続いてエチルジアゾアセテートと触媒量の SnCl₂ を用いた Roskamp 反応によって β-ケトエステル **10** を構築し、TES 基の脱保護とジアゾ化を順次行い **11** とした。続く Rh₂(OAc)₄ を用いたエーテル環化反応では高い反応性と触媒活性を示し、僅か 5 分の反応時間で定量的に生成物が得られた。しかしながら、形成される C 環部のケトエノール平衡混合物となるため、精製することなく Comin's 試薬を作用させて、単一のトリフラート体 **14** とした。ピリジン部の導入はピリジルホウ素酸 **15** との鈴木カップリング反応で高収率に **16** を得ることができた。そして最終段階として、パラジウムを用いた CO 挿入反応によりトリエステル体へと誘導し、アルカリ加水分解することで、α-ノルタルーシン **4α** の全合成を達成した。



さらに、本合成ルートを基盤とすることで、テルペン骨格に着目した **4β**, **17-20** を含む計 10 種類の類縁体を合成した。そして、マキヒトエ(緑藻類)を用いたアッセイ試験を行うことで、サルーシン A 環部のアキシャルメチル基が、葉状体形成誘導活性の発現に極めて重要な置換基であることや、類縁体 **17** がタ

ルーシンとは逆の活性となる藻類生長抑制作用を示すことを見出した(図-1)。現在、**17** は赤潮や緑潮(グリーンタイド)の新たな発生防止剤として応用が強く期待されている。

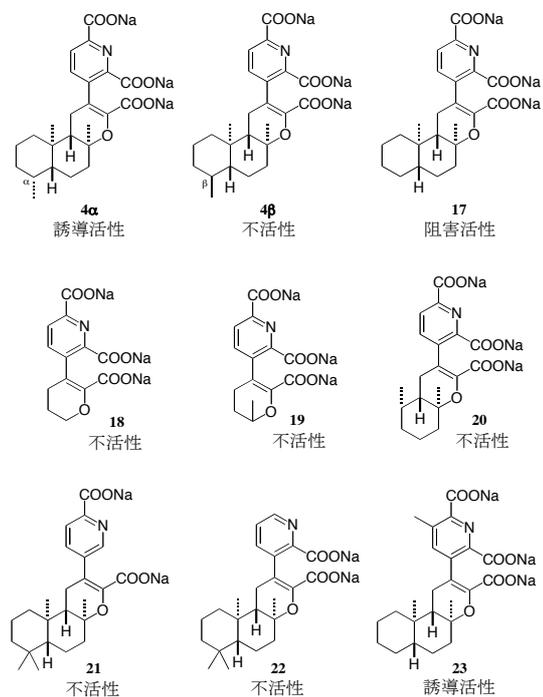
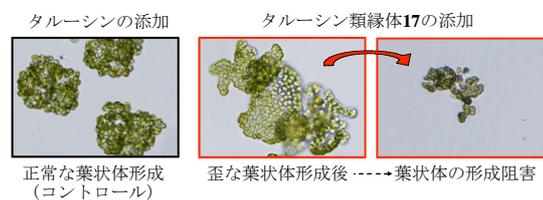


図-1 タルーシン類縁体**17**による生長阻害活性



5. 主な発表論文等

1) Direct Allylic Amination of Allyl Alcohols with Sulfamates: Effective Utilization of Mercuric Catalyst. H. Yamamoto, E. Ho, I. Sasaki, M. Mitsutake, Y. Takagi, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2417-2420.

2) Hg(OTf)₂-BINAPHANE-Catalyzed Enantioselective Anilino Sulfonamide Allyl Alcohol Cyclization. H. Yamamoto, E. Ho, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11271-11274.

3) Hg(OTf)₂-catalyzed Cycloisomerization of Aryl- and Hetero-substituted 1,3-Dienes. H. Yamamoto, S. Shiomi, D. Odate, I. Sasaki, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 830-831. (Editor's Choice)

4) Synthesis and evaluation of novel phosphate ester analogs as neutral sphingomyelinase inhibitors. H. Imagawa, M. Oda, T. Takemoto, R. Yamauchi, T. Yoshikawa, H. Yamamoto, M. Nishizawa, H. Takahashi, M. Hashimoto, K. Yabiku, M. Nagahama, J. Sakurai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3868-3871.

5) A New Catalyst for Organic Synthesis: Mercuric Triflate. M. Nishizawa, H. Imagawa, H. Yamamoto, *Org. Micol.*

Chem. **2010**, 8, 511-521.

6) Toward Palau'amine: Hg(OTf)₂-Catalyzed Allyl Alcohol Cyclization of Acylhydrazide to Construct the Cyclopentane Core. Namba, K.; Kaihara, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Tanino, K.; Williams, R. M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6560-6563.

7) Hg(OTf)₂-Catalyzed Instantaneous Hydration of β- and δ-Hydroxy Internal Alkynes with Complete Regioselectivity. Nishizawa, M.; Takemoto, T.; Sasaki, I.; Nakano, M.; Ho, E.; Namba, K.; Yamamoto, H.; Imagawa, H. *Synlett* **2009**, 1175-1179.

8) Total Synthesis of (±)-Neovibsanin B. Imagawa, H.; Saijo, H.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Kubo, M.; Fukuyama, Y.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1253-1255. *Synfacts* **2009** (5) 576.

9) Silaphenylmercuric Triflate-Catalyzed Reactions: Synthesis of a Solid Supported Mercuric Salt Catalyst. Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Hirai, Y.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1244-1247. *Synfacts* **2009** (8) 821.

10) Efficient Glycosylation Using ODS Adsorption Method Based on the Affinity of Long Alkoxybenzyl Glycoside. Imagawa, H.; Kinoshita, A.; Yamamoto, H.; Namba, K.; Nishizawa, H. *Synlett* **2008**, 1981-1984.

11) Hg(OTf)₂-Catalyzed Cyclization of *N*-Tosylanilinoallylic Alcohols leading to 2-Vinylindolines. Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2008**, 1719-1723.

12) Hg(OTf)₂-Catalyzed Arylene Cyclization. Namba, K.; Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1767-1770.

〔雑誌論文〕 (計 12 件)

〔学会発表〕 (計 5 件)

第 24 回有機合成化学協会中四国支部 若手化学者のための化学道場「新規水銀触媒の開発と固相担持性触媒への応用」(徳島)

日本薬学会第 130 春期年会「サルーシンの効率的合成法の開発および類縁体合成への展開」(岡山)

第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム「サルーシン及び類縁体の合成」(石川)

第 52 回天然有機化合物討論会「サルーシン及びその類縁体の効率的合成」(静岡)

第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム「水銀トリフレート触媒アリルアミド化反応の開発と不斉反応への応用」(愛知)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

名称: 固相化触媒

発明者: 山本博文, 西沢麦夫, 今川 洋,

朝井洋明

権利者: 山本博文, 西沢麦夫, 今川 洋,
朝井洋明

種類: 物質特許

番号: 2009-148720

取得年月日: 平成 21 年 7 月 9 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

徳島文理大学薬学部薬品製造学教室

ホームページ: <http://p.bunri-u.ac.jp/lab04/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者 山本博文 (助教)

研究者番号: 70461366