

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：36102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790034

研究課題名(和文) 新規な機能性発現とリサイクルを指向したカルボラン架橋型重金属触媒の創製

研究課題名(英文) Design of solid supported carbaborane catalyst with the aim of developing latent reactivity and reuse methods

研究代表者

山本 博文 (Yamamoto, Hirofumi)

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：70461366

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：触媒の再利用を指向して、報告者らは不均一系触媒の固相担持性カルボラン水銀トリフレートを手新たに調製した。この触媒は、アリールアリルアルコール環化反応をはじめ、N-トシルアニリノアルコール環化反応、1,3-ジエンを基質とした炭素-炭素および炭素-窒素結合形成型の位置選択的環化反応、多重環化反応等に対して高い反応性を示し、目的の化合物を効率的に合成できた。さらに、反応後の処理も容易で、ろ過して触媒を回収するだけで済む。回収した触媒は、再度、反応に利用可能で、少なくとも20回は再利用できた。再利用を繰り返すことで触媒活性が低下した場合には、塩酸と銀トリフレートを用いて再活性化できることも分かった。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel heterogeneous catalyst, solid supported carbaboranylmercuric triflate, with the aim of reutilizing it. This solid supported catalyst showed the remarkable reactivities for aryl allyl alcohol cyclization, cyclization of N-tosylanilinoallylic alcohols, regioselective cycloisomerization of aryl- and hetero-substituted 1,3-dienes, tandem carbocyclization, and etc. The workup of these reactions was very simple, as the catalyst was recovered by filtration of the reaction mixture through ordinary filter paper. Moreover, the recovered catalyst was reused without significant loss of activity at least 20 times. In the case of decreasing the activity of the recovered catalyst through the process of reuse, it could be reactivated via the reaction with 2N hydrochloric acid and then silver triflate.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：カルボラン 不均一系触媒 1,3-ジエン環化反応 リサイクル 再利用 水銀トリフレート

1. 研究開始当初の背景

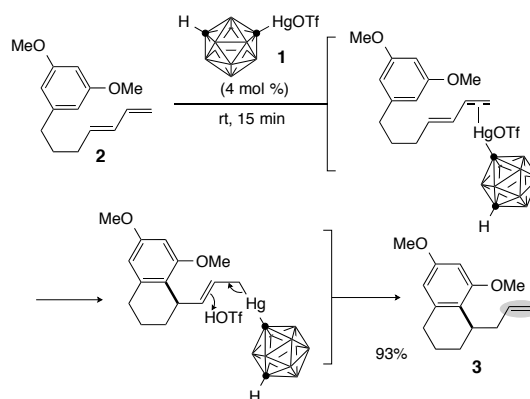
近年、世界規模での人口増加や、中国、インドなどの急激な経済発展に伴い、近代科学の根幹ともいえる元素資源の需要は加速度的に増加し、供給限界と環境負荷の両面から、元素に応じたリサイクル技術や代替法の開発が切望されている。特に、潜在的な毒性を兼ね備えた重金属の環境負荷に関わる問題は深刻で、水銀反応剤による水俣の歴史を例にみても、時に公害等の甚大な被害へ発展するケースも少なくない。従って、今後このような問題を引き起こさないためにも、それらの重金属反応剤を回収する技術や、使用量を最小限に抑えるための再利用法の確立が重要になる。このような背景のもと、今回、申請者の立案する「カルボラン架橋型重金属触媒の創製」では、安定な中性ホウ素クラスターであるカルボランに着目し、これを水銀反応剤と固相担体(溶媒不溶性ポリマー)との架橋分子として用いることで、再利用可能な不均一系水銀触媒(環境調和型触媒)の創製を試みる。

2. 研究の目的

ソフトなルイス酸として機能する二価の水銀反応剤は、炭素-炭素多重結合に対して高い親和性を示し、 $\sigma(p \leftarrow \pi)$ 型錯体を反応活性種とすることで、水銀塩特有のユニークな分子変換法の開発が期待できる。しかし、「水銀試薬は危険で使いたくない」と考える有機化学者は少なくない。これは我が国で起きた水俣病の悲劇に端を発する。水銀は炭素と安定な共有結合性の高い σ 結合を形成し、低分子のメチル水銀に至っては、血液脳関門を通過して脳や神経に蓄積する。ただし、この大きな「欠点」とも考えられる水銀の性質も、リサイクルを指向した不均一系試薬の創製には、極めて強力な「利点」となる。つまり、水銀試薬を固相担体に対して、強固な $\sigma_{\text{Hg-C}}$ 結合で担持すれば、安定に回収して、再利用可能な不均一系水銀試薬の創製が期待できる。近年、申請者らは独自に調製したフェニル水銀トリフラートが、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ [水銀反応剤]同様に、アルキンの環化反応を強力に触媒することを見出し、これをシリカゲルに担持した。本触媒は、 $\sigma_{\text{Hg-C}}$ 結合の安定性を反映して、回収と再利用に伴う水銀漏出は殆どなく、フロー系反応にも応用できる。一方、申請者らは水銀塩試薬を、実用性の高い化学反応剤として活用するため、その他の金属試薬では成し得ない水銀試薬特有の反応開発にも取り組んできた。その一環として、最近、申請者らはカルボランが示す分子特性に着眼することで、全く新しい水銀触媒;カルボラン水銀トリフラート**1**を設計した。カルボランは、電子欠損性の三中心二電子結合を含む安定な中性ホウ素クラスターで、電子吸引性が極めて高い。そのため、水銀試薬に直接導入してもルイス酸性(触媒活性)に影響の少ない置換基として機能する。さらに、カル

ボランが三次元的に嵩高い置換基として振る舞うことで、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ をはじめとする水銀塩試薬とは異なった反応性を示す。具体的には、アリール1,3-ジエン**2**に触媒量の**1**を作用させると、速度論的に有利なエキソ二重結合を選択的に活性化して、新規な環化形式となるアリル型環化体**3**を高収率に与える[以下、速度論的1,3-ジエン環化反応と称す]。電子豊富な内部二重結合を活性化し、*trans*配置のアルケン環化体が生成する $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ やフェニル水銀トリフラートとは異色の触媒活性である。そこで今回は、全く新しい反応性を示すカルボラン水銀トリフラートをより実用的な反応触媒として活用するため、その不均一系触媒の開発を目指した。

スキーム1 共役 1,3-ジエン環化反応



3. 研究の方法

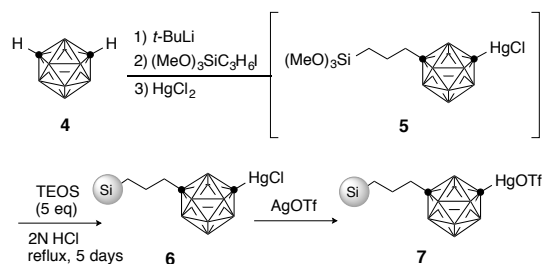
不均一系触媒の調製では、カルボラン炭素上の水素が塩基によって容易に引き抜ける性質を足がかりとして、トリメトキシシリル基と水銀塩を導入したモノマーを合成し、それを重合して不均一化する手法を検討した。調製した触媒の反応性については、上述した速度論的1,3-ジエン環化反応や既知のアリールアルコール型環化反応に用いて、触媒回収率や再利用効率等を含めて、確認した。最終的には、現在バイオ燃料産生藻類や絶滅危惧緑藻類の人工培養に応用が期待されている藻類成長促進因子サルーンシンの骨格合成への応用を念頭に、生合成類似機構による多重環化反応に用いた。

4. 研究成果

一般的に入手の容易な *m*-カルボラン(4)を *tert*-ブチルリチウムでジアニオン化し、トリメトキシシリル基と水銀塩を順次加えてモノマー**5**とした。本化合物は酸に対して極めて不安定で、中性シリカゲルでの精製においても重合が進行することから、そのまま一挙にポリマー化を試みた。最適な条件設定には困難を伴ったが、最終的には、5当量のテトラエトキシシリル(TEOS)を加えて、2N塩酸中、5日間加熱還流する条件で、満足のいくサイズ(触媒径)と強度を維持した不均一系ポリマーが調製できることが分かった。次いで、銀トリフルオロメタンスルホン酸を用いて、

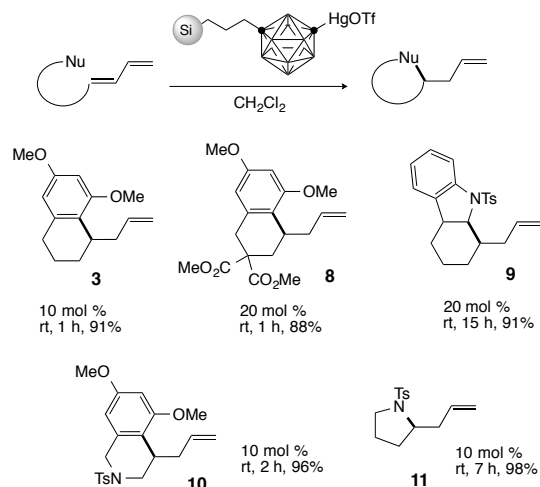
ソルトメタセシス反応を行うことで、ポリマー上のカウンターアニオンを交換し、トリフラート基を導入して目的とした不均一系触媒 **7** とした。本手法は、カルボランのジアニオン化からポリマー化までワンポット合成できることが大きな魅力である。また、水銀の担持率は未反応の塩化水銀量を還元気化原子吸光高度法にて測定し、0.31 mmol/g と算出した。

スキーム2 不均一系カルボラン水銀触媒のワンポット合成



調製した不均一系触媒の汎用性を確認するため、種々の 1,3-ジエンと反応を行った。全体的に、均一系触媒と比較すると反応時間の延長は認められるものの、良好な収率で目的とする環化体を得ることができた。活性アリールとの反応では、10 mol % の触媒存在下、室温 1 時間で、**3** が収率 91% で生成した。また、エステルやスルホンアミド等の極性官能基が反応に影響を与えることはなく、良好な収率で対応する環化体 **8**, **9**, **10** が得られた。炭素-窒素結合形成反応についても確認を行ったが、ほぼ定量的に、環化体 **11** が生成することも分かった。これらの反応に関しては、すべての反応液に含まれる水銀含量を測定し、正確に触媒の回収率を算出した。どの反応においても、99.997% 以上の触媒を回収できたと考えている。

スキーム3 共役 1,3-ジエン環化反応

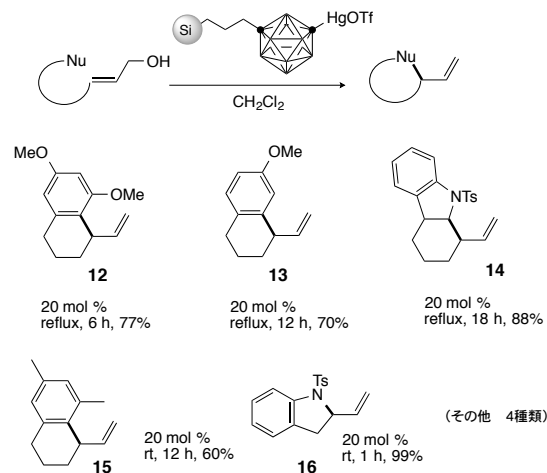


また一方で、既知のアリルアルコール環化反応にも、本触媒を応用した。**3** のジエン部分をアリルアルコールとした **12** の環化反応では、反応性が低下し、加熱還流と 6 時間の反

応を必要としたが、目的としたビニル型環化体が収率 77% で生成した。

本反応の極めて興味深い知見は、反応性が低下する一方で、触媒の回収率は増加し、99.999% 以上に上ることである。反応後の溶液中に含まれる水銀残留量も 0.7ppb 以下であると考えられる。つまり、測定限界に近い値まで触媒を回収できる。反応基質と水銀回収率との関連性については、今後の課題となるが、回収して再利用するために不均一系触媒の開発を試みた申請者にとっては、極めて満足いく結果であった。また、**13** や **14**, **15** に関わる炭素-炭素結合形成型の環化反応についても、同様の傾向があった。つまり、どの環化反応からも 99.998% 以上の非常に高い収率で、触媒を回収できた。**16** などの基質を用いた炭素-窒素結合形成型環化反応やサルーン誘導体合成を見据えた基質からのタンデム環化反応では、若干の回収率低下が観察されたものの、反応収率を含め、満足いく結果を得ることができた。

スキーム4 アリルアルコール環化反応



回収した触媒の再利用効率についても検討を行った。下表は一度 **16** の環化反応に用いた触媒を回収して、再度、**16** の反応に再利用した回数を示している（つまり、1st の表記は、再利用としては 1 回目だが、実質 2 回目の反応となる）。

Run	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th
Yield	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%
Recover	99.998	99.999	>99.999	>99.999	>99.999	>99.999
Time	2.5 h	2.5 h	2.5 h	2.5 h	4 h	5 h

7 th	8 th	9 th	10 th	11 th	20 th
>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%
>99.999	>99.999	>99.999	>99.999	>99.999 >99.999
6 h	6.5 h	7 h	7 h	8 h	48 h

反応の完結には徐々に時間の延長が観察されるものの、20 回程度の再利用ができた。本触媒の優れた点は、20 回再利用して活性が低下したものを 2N 塩酸で洗浄し、銀トリフルオロメタンスルホン酸で処理すれば、再度、

触媒を活性化できることである。完全に反応性をもとの状態に戻すことは出来なかったが、最活性化した触媒を用いて 16 の環化反応を行うと、4 時間以内に反応を完結できた。この反応においても、深刻な水銀漏出は観察されることはなく、99.999%以上で触媒を回収できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- 1) Yellow Pigments, Fomitellanols A and B, and Dimeric Sesquiterpenoids Cryptoporin Acids P and Q from *Fomitella fraxinea* and Their Inhibitory Activity against COX and 5-LO. K. Yoshikawa, K. Kouso, M. Shimomura, M. Tanaka, H. Yamamoto, H. Imagawa, S. Arihara, T. Hashimoto. *Molecules*, **2013**, *18*, 4181–4191.
- 2) Novel inhibitor of bacterial sphingomyelinase, SMY-540, developed based on three-dimensional structure analysis. M. Oda, H. Imagawa, R. Kato, K. Yabiku, T. Yoshikawa, T. Takemoto, H. Takahashi, H. Yamamoto, M. Nishizawa, J. Sakurai, M. Nagahama. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **2013**, Ahead of Print 1-8.
- 3) Concise Synthesis of a Probe Molecule Enabling Analysis and Imaging of Vizantin. H. Yamamoto, M. Oda, M. Nakano, K. Yabiku, M. Shibutani, T. Nakanishi, M. Suenaga, M. Inoue, H. Imagawa, M. Nagahama, Y. Matsunaga, S. Himeno, K. Setsu, J. Sakurai, M. Nishizawa. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 452-459.
- 4) Development of Vizantin, a Safe Immunostimulant, based on the Structure-Activity Relationship of Trehalose-6,6'-Dicorynomycolate. Yamamoto, H.; Oda, M.; Nakano, M.; Watanabe, N.; Yabiku, K.; Shibutani, M.; Inoue, M.; Imagawa, H.; Nagahama, M.; Himeno, S.; Setsu, K.; Sakurai, J.; Nishizawa, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 381–385.
- 5) A Carbaboranylmercuric Salt-Catalyzed Reaction; Highly Regioselective Cycloisomerization of 1,3-Dienes. Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Shiomi, S.; Yamasaki, N.; Imagawa, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2266-2269.
- 6) Carbon-Nitrogen Bond Forming Reaction between Allyl Silyl Ether and Hydrazide Promoted by Mercuric Triflate Catalyst. H. Yamamoto, N. Yamasaki, S. Yoshidome, I. Sasaki, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Synlett*, **2012**, 1069-1073.
- 7) Syntheses of Structurally-simplified and Fluorescently-labeled Neovibsanin Derivatives and Analysis of their Neurite Outgrowth Activity in PC12 cells. H. Imagawa, H. Saijo, H. Yamaguchi, K. Maekawa, T. Kurisaki, H. Yamamoto, M. Nishizawa, M. Oda, M. Kabura, M. Nagahama, J. Sakurai, M. Kubo, M. Nakai, K. Makino, M. Ogata, H. Takahashi, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2089-2093.
- 8) An Efficient Pyrrole Synthesis via Silaphenylmercuric Triflate-Catalyzed Cyclization of Homopropargyl Azides. H. Yamamoto, I. Sasaki, M. Mitsutake, A. Karasudani, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Synlett*, **2011**, 2815-2818.

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) 日本薬学会第 134 年会 (熊本)「水銀トリフラート触媒炭素-窒素結合形成反応の開発: N-アシル N'-トシルヒドラジドの活用」
- 2) 日本薬学会第 133 年会 (横浜)「不均一系カルボラン水銀トリフラートをを用いた 1,3-ジエン環化反応」
- 3) 文部省戦略的研究基盤形成支援事業 第 9 回研究報告会「カルボラン架橋型不均一系触媒を用いた 1,3-ジエン環化反応の開発」
- 4) 日本薬学会第 132 年会 (札幌)「ホウ素クラスターを架橋分子とした新規固相水銀触媒の開発」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔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 (准教授)
研究者番号: 研究者番号: 70461366