

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790023

研究課題名(和文)有機分子触媒による気体分子の直接的活性化と触媒反応

研究課題名(英文)Development and Application of Organocatalyst for Activation of Gas Molecule

研究代表者

山本 大介(YAMAMOTO, DAISUKE)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：10509970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：工業的に極めて重要なプロセスである水素化反応には遷移金属触媒が用いられているが、残渣の混入や廃棄物処理など解決すべき問題点が多く挙げられる。有機ホウ素化合物によって水素分子が不均一に開裂されることが報告されて以降、工業的利用を指向した有機ホウ素化合物による水素化反応の開発が行われ始めている。このような背景のもと、筆者は、新規有機ホウ素化合物の合成法を確立し、分子構造に組み込んだ置換基効果による反応性、並びに安定性を精査し、新たな可能性を切り拓くことができた。

研究成果の概要(英文)：Even though the use of homogeneous transition metal catalytic hydrogenation is one of the key technologies, transition metal complexes are expensive, and the removal of metal impurities from the reaction product is generally required. Recently, metal-free hydrogenation has been accomplished using tris(perfluorophenyl)borane. In order to develop the reaction system, we synthesized new class of triaryl boranes. As the result, it has been found that triaryl boranes are stabilized by neighboring group participation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

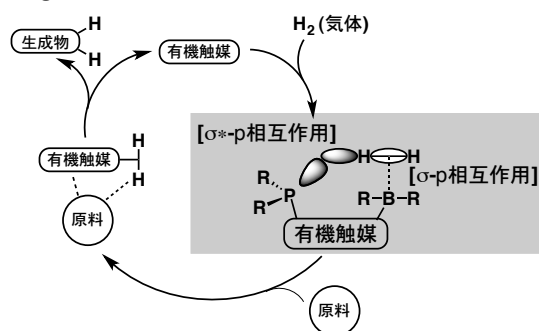
キーワード：有機分子触媒 有機ホウ素化合物 気体分子 水素化反応

1. 研究開始当初の背景

ウィルキンソン触媒が報告されて以降、多方面で水素分子を反応剤として用いた水素化反応の研究が行われている。とりわけ野依らの Ru-BINAP 錯体による触媒的不斉水素化反応は、学問的のみならず、工業的にも極めて重要なプロセスへと発展した。しかしながら、水素化反応に用いられる触媒の多くは遷移金属触媒であり、世界規模でのレアメタル競争を考慮すると、遷移金属触媒の代替材料を戦略的に開発していく必要がある。

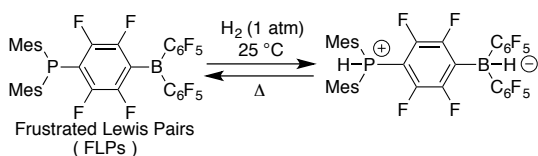
申請者が考える理想的な還元反応とは Fig. 1 に示すように、有機分子が水素ガスを直接活性化し、他の分子への水素添加（還元）、さらに自身の再生ができるような触媒サイクルである。

Fig. 1



このような概念が実現可能となりうる基礎的発見が 2006 年 Stephan らにより行われた (*Science*, 2006, 314, 1124-1126)。すなわち、ルイス酸として機能するホウ素原子とルイス塩基であるリン原子がイオンペアをつくることなく独立して存在する有機分子 (Frustrated Lewis pairs (FLPs)) において、水素分子が不均一に開裂されることが報告された (Fig. 2)。これは有機低分子が気体である水素分子を直接補足できることを示した例であり、有機分子による触媒的不斉水素化反応への展開の可能性を示すものである。

Fig. 2



2. 研究の目的

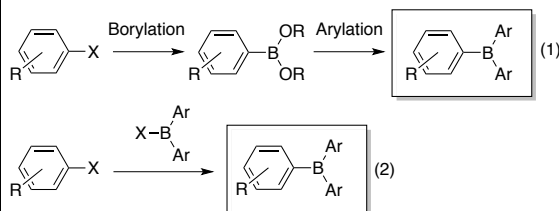
Stephan らによって提案された FLPs という概念に基づいて合成された有機分子は適切な位置にルイス酸とルイス塩基部位をもたなくてはならない。すなわち、これらが協奏的に働くことにより、より高い効率で水素分子をはじめとした気体分子を活性化できるのではないかと考えた。本有機分子の最大の特徴であるトリアリールホウ素部分にはビス (ペンタフルオロフェニル) ホウ素を適用し、ルイス塩基部分には比較的導入しやすい窒素原子を適用し、両者が協奏的に気体分子

を活性化できるような位置に配置した分子を合成し、水素の活性化を検討することとした。

3. 研究の方法

トリアリールホウ素の合成についての報告例は限られており、その一般的な合成法は確立されていない。従って、まずは一般性の高いトリアリールホウ素合成法の開発を達成することが検討すべき最初の課題となる。そこで、①宮浦らによって報告されたアリールハライドへのホウ素化反応を適用し、アリールボレートを経由したトリアリールホウ素合成法を確立する (式 1)。②適切な金属アリール種を用いた求核置換反応によって、トリアリールホウ素を簡便に合成できるビスアリールホウ素化剤を調製し、合成法を確立する (式 2)。以上 2 点を達成することによって、触媒構造に必須であるトリアリールホウ素の構築法が確立でき、新規有機ホウ素化合物から得られた化学的情報を触媒の分子設計へとつなげ、最終的には、これまで困難であった有機分子での触媒の水素化反応の開発を目指す。

Scheme 1



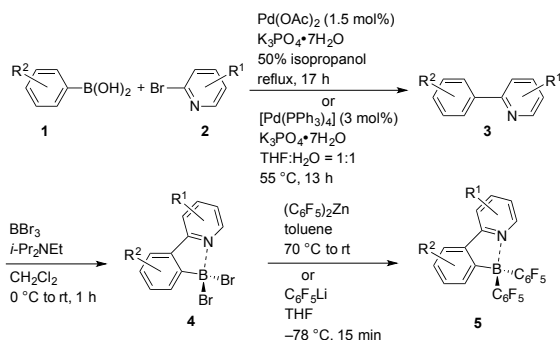
4. 研究成果

研究方法①に従い、工程数を多く必要としない比較的簡便に合成可能と考えられるトリアリールホウ素の合成を試みた。しかしながら合成されたトリアリールホウ素は、いずれもその有機ホウ素部分が空気や水に不安定であり、容易にホウ素-炭素結合が開裂する傾向をもつことが明らかとなった。したがって触媒合成のための反応条件や後処理、精製法に関する実験操作が極めて困難であることがわかった。すなわち、より複雑な構造をもつ有機ホウ素化合物を合成する上でも、触媒の適度な化学的安定性や取扱いの容易さは必須であり、トリアリールホウ素を安定化させる要因を触媒構造に取り込む必要があると考えた。文献上の調査や当研究室における知見から、トリアリールホウ素周辺に sp² 性の非共有電子対を有する窒素原子または酸素原子を存在させると、有機ホウ素化合物の安定性が著しく向上することが強く示唆された。そこで化学的に安定な FLPs の開発を指向し、分子内にピリジン環を有する有機ホウ素化合物の合成を計画した。

窒素原子とホウ素原子の空間的な位置関係については様々なものが考えられるが、研究の端緒として一部文献記載の化合物も知

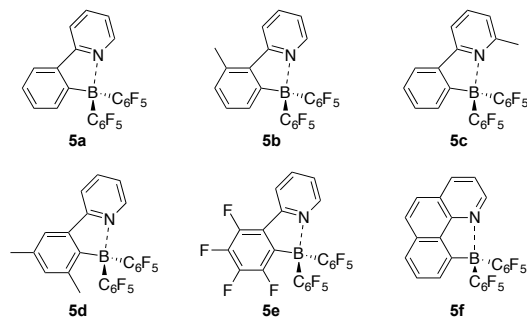
られているアリールピリジンの基本骨格として、ホウ素原子の導入を検討するとともに、その化合物の安定性について検討した (Scheme 2)。

Scheme 2



アリールピリジン **3** の合成に関しては、アリールホウ素化合物 **1** とブロモピリジン **2** の鈴木-宮浦クロスカップリング反応による方法に基づくこととした。当初は **3** より調製できるボレートを用い **5** の合成を試みていたが、*i*-Pr₂NEt 存在下、BBr₃ を作用させるフリーデルクラフツ型の反応により、**3** へのホウ素原子の導入が位置選択的に進行し、良好な収率でジブromoアリールホウ素化合物 **4** を得ることができた。興味深いことに、生成物は水や空気に対して極めて安定であり、粗生成物をヘキサソで洗浄するのみで、高純度で **4** が得られることを確認できた。続けて、**4** に (C₆F₅)₂Zn または C₆F₅Li を作用させることによって、そのホウ素上の置換基をペンタフルオロフェニル基へと変換できることを見出した。**5** は **4** と同様、水や空気に対して安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製可能なトリアリールホウ素化合物を合成することができた。方法①に従い確立した合成経路は、様々なアリールピリジン型トリアリールホウ素化合物に適用可能であった。合成した一部の化合物を示す (Fig. 3)。**5a-f** はその置換基効果によって分子内のねじれが生じ、ピリジン環窒素上の非共有電子対からホウ素原子上への静電的相互作用に差異が生じることが確認できた。

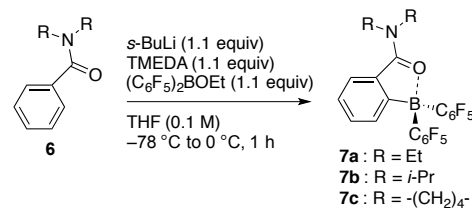
Fig. 3



続けて、アリールピリジン型に比べ、より柔軟性の高い触媒構造をもつ有機ホウ素化合物の合成を指向し、sp²性の非共有電子対を有する酸素原子を安定化基として取り入れ

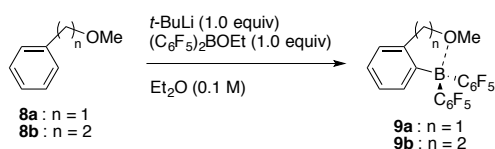
たベンズアミド型のトリアリールホウ素化合物の合成を行うこととした。ジエチルベンズアミドと適切なリチウム試薬より形成されるリチオ化体は、その置換基効果によって、反応系中で比較的安定に存在することが報告されている。すなわち、ベンズアミドを分子内に含むトリアリールホウ素もその安定性が期待され、取り扱い容易な触媒候補化合物が合成できると予測した。方法②で提案したビスアリールホウ素化試薬を調製することが可能であれば、トリアリールホウ素化合物の合成に、方法①で挙げたジブromoアリールホウ素化合物やアリールボレートを経由する必要はなく、合成の最終段階でビスアリールホウ素部分を導入することができ、より複雑な分子設計が行えると考えた。当初、ビスアリールホウ素化試薬として、高いルイス酸であるクロロジアリールホウ素を適用していたが、取り扱いが困難であり、合成素子であるビス (ペンタフルオロフェニル) ホウ素部分の導入には不向きであった。そこで、ビス (ペンタフルオロフェニル) ホウ素化試薬の高い電子求引性を調整するため、アルコキシを脱離基としたエトキシビス (ペンタフルオロフェニル) ホウ素を適用したところ、穏和な条件でトリアリールホウ素化合物の合成を達成することができた。その結果をもとに、一連の有機ホウ素化合物の合成を行い窒素上の置換基効果を検討したところ、アリールピリジン型とは異なり、アミド窒素上置換基の構造が分子の安定性に深く影響を与えていることを確認することができた。すなわち、アミド窒素上の電子密度の制御によってホウ素原子特有のルイス酸性を調整することが明らかとなった (Fig. 4)。

Fig. 4



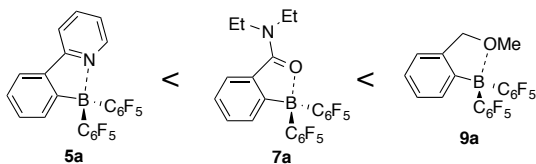
さらに、ホウ素原子上の空軌道に起因するトリアリールホウ素化合物の水素分子活性化能と有機ホウ素化合物の化学的安定性の相関を明確化する目的で研究を進めることとした。そこで、sp³性の非共有電子対を有するエーテル性の酸素原子をホウ素の近傍に位置させた、より柔軟な構造となるうるトリアリールホウ素化合物を合成することとした。我々が見出した鍵段階となるホウ素原子の導入ステップは、一般性が高く、広範囲で候補化合物にビス (ペンタフルオロフェニル) ホウ素部分を構築することができ、これまで合成困難と考えられていたエーテル型トリアリールホウ素化合物 **9a, b** の合成を達成することができた (Fig. 5)。

Fig. 5



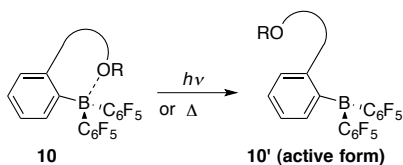
さらに並行して、ホウ素原子上の電子密度の制御による水素分子活性化能を測定し、本触媒機能を展開することを試みた。水素圧、温度、溶媒など、様々な因子を調整し水素化反応を検討したところ、 sp^2 性の非共有電子対を有する窒素原子、酸素原子を安定化基として用いた分子では、ヘテロ原子による静電的なホウ素原子との相互作用が強固であり、十分な水素分子活性化能を示すことは困難であった。一方、メチレン鎖の長さによってその空間的な配置を調整できるエーテル型トリアリールホウ素化合物 **9a, b** は、その sp^3 性の非共有電子対を有する酸素原子により、適度なルイス酸性を示すことが確認できた(Fig. 6)。

Fig. 6



ホウ素原子を活性中心とした触媒反応は、不斉反応を始め高いレベルでの反応制御が可能な反応系が多く報告されているが、その基本骨格は限定的である。本研究を通じて合成した有機ホウ素化合物は化学的安定性とルイス酸性を兼ね備えたユニークな分子構造であることから、新たな触媒反応系への展開も期待できる。今後の課題としては、トリアリールホウ素を中心骨格とする気体分子をより効率的に活性化できる一般性の高い分子を設計することが挙げられる。現在、触媒構造に熱や光など反応系外から与えられる外的要因による触媒分子自体の構造変化に伴って、ホウ素原上の空軌道が活性化される触媒構造を設計し、その合成を行っている(Fig. 7)。

Fig. 7



このような概念でホウ素原子上の空軌道の活性化を行うことにより、水素分子の効率的活性化、並びに触媒反応系の提案を行っていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Kaji, E.; Yamamoto, D.; Shirai, Y.; Ishige, K.; Arai, Y.; Shirahata, T.; Makino, K.; Nishino, T. "Thermodynamically Controlled Regioselective Glycosylation of Fully Unprotected Sugars through Bis(boronate) Intermediates." *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *17*, 3536-3539. DOI: 10.1002/ejoc.201402255 (査読有)
- ② Nishino, T.; Ohya, Y.; Murai, R.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Makino, K.; Kaji, E. Regioselective glycosylation of unprotected methyl hexopyranoside by transient masking with arylboronic acid, *Heterocycles*, **2012**, *84*, 1123-1140. DOI 10.3987/COM-11-S(P)94 (査読有)

[学会発表] (計 15 件)

- ① 宮下 和仁、山本 大介、牧野 一石、マンガン錯体を用いた酸化的ラジカル環化反応の開発、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日 (熊本)
- ② 法村 勇佑、山本 大介、牧野 一石 シアル酸及びその誘導体の包括的合成法の開発、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日 (熊本)
- ③ 法村 勇佑、山本 大介、牧野 一石 シアル酸及びその誘導体の包括的合成法の開発、第 8 回北里化学シンポジウム、2013 年 12 月 14 日 (神奈川)
- ④ 田代 裕樹、山本 大介、牧野 一石 アルドース還元酵素阻害剤 Paconihyblidine の合成研究、第 8 回北里化学シンポジウム、2013 年 12 月 14 日 (神奈川)
- ⑤ 千葉 祐毅、山本 大介、牧野 一石 キラル有機硫黄化合物の合成と応用、第 8 回北里化学シンポジウム、2013 年 12 月 14 日 (神奈川)
- ⑥ 小黒 卓人、山本 大介、松沢 英世、石川 春樹、牧野 一石、新規キラルラジカル化合物の合成と応用、第 8 回北里化学シンポジウム、2013 年 12 月 14 日 (神奈川)
- ⑦ 紅林 大介、大谷 将矢、山本 大介、牧野 一石、非金属系分子を用いた水素化触媒の開発、第 8 回北里化学シンポジウム、2013 年 12 月 14 日 (神奈川)
- ⑧ 宮下 和仁、山本 大介、牧野 一石、マンガンを用いたラジカル環化反応の開発、第 8 回北里化学シンポジウム、2013 年 12 月 14 日 (神奈川)
- ⑨ 山本 大介、西野 貴司、梶 英輔、牧野 一石、Glycosylation of Free Sugars

be Means of Masking through Bisboronate Intermediates、第 13 回国際抗生物質関連化学会議、2013 年 9 月 24 日(山梨)

- ⑩ 法村 勇佑、山本 大介、牧野 一石、Synthetic Studies on Sialic Acid and Analogues Based on an Aldol Strategy、第 13 回国際抗生物質関連化学会議、2013 年 9 月 24 日(山梨)
- ⑪ 法村 勇佑、山本 大介、牧野 一石 シアル酸及びその誘導体の包括的合成法の開発、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日(神奈川)
- ⑫ 八木 隆宏、山本 大介、有藤 悠大、牧野 一石、コンホメーション制御に基づく Paeonihybridin の合成研究 1、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 30 日(神奈川)
- ⑬ 浅川 俊也、山本 大介、西野 貴司、牧野 一石、コンホメーション制御に基づく Paeonihybridin の合成研究 2、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 30 日(神奈川)
- ⑭ 麻生 芳明、山本 大介、牧野 一石、新規キラルラジカル化合物の合成と応用、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 30 日(神奈川)
- ⑮ 山本 大介、西野 貴司、梶 英輔、牧野 一石、Synthetic Studies on (-)-Paeonihybridin, a Monoterpene Glycosides, The 12th International KYOTO conference on New Aspects of Organic Chemistry、2012 年 9 月 14 日(京都)

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/medicinal/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 大介 (DAISUKE YAMAMOTO)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：10509970

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし