

様式 C-19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22750032

研究課題名(和文) 効率的ワンポット連続合成反応を指向した高分子固定化金属ナノクラスター触媒の開発

研究課題名(英文) Development of polymer immobilized metal nanocluster catalysts toward efficient one-pot tandem synthetic reactions

研究代表者

宮村 浩之 (Miyamura Hiroyuki)

東京大学・大学院理学系研究科・特任助教

研究者番号：00548943

研究成果の概要(和文)：

研究代表者らは既に、ポリスチレンを基盤とする高分子や高分子と活性炭の複合担体に固定化した金ナノクラスター触媒(PI-Au、PI-CB/Au)ならびに二元金属ナノクラスター触媒(PI-Au/M、PI/CB-Au/M)が、アルコールの酸素酸化反応を始め種々の酸化反応に有効に機能することを見いだしている。本研究において、これらの触媒を用いたアルコールからの酸化的ワンポットエステル合成反応、一級アルコールとアミンからの酸化的直接アミド合成反応、アリルアルコールと1,3-ジカルボニル化合物によるワンポット酸素酸化-Michael連続反応を開発した。

また、オルトアミノフェノールとアルデヒドからなるSchiff塩基を原料とし、白金ナノクラスター触媒による分子状酸素を酸化剤とする酸化的ベンゾオキサゾール合成法を開発した。N-アルキル置換オルトアミノフェノールを原料にすると、二段階の酸化反応と環化反応の合計3段階の反応がワンポットで進行し、ベンゾオキサゾールが直接得られることも見出した。

研究成果の概要(英文)：

We have already developed gold nanocluster and bimetallic cluster catalysts immobilized on polystyrene-based polymer (PI-Au, PI-Au/M) and on carbon black-stabilized polymer (PI/CB-Au, PI/CB-Au/M), and found that these catalysts mediated aerobic oxidation of alcohols and so on. In this research, we have newly developed direct oxidative ester formation reactions from alcohols and one-pot aerobic oxidation-Michael reaction between allylic alcohols and 1,3-dicarbonyl compounds. We have also realized aerobic oxidative amidation reaction from alcohols and amines using newly developed bimetallic catalysts of gold and iron-group metals (PI/CB-Au/Ni, -Au/Co, -Au/Fe). In addition, we have developed oxidative benzoxazole and benzothiazole synthesis from Schiff bases composed of *o*-aminophenols and aldehydes. These heterocycles could be obtained from *N*-alkyl-*o*-aminophenols through three step reactions including two aerobic oxidation steps in one-pot.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 2011年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：化学

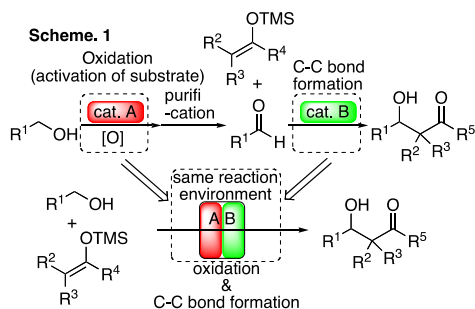
科研費の分科・細目：基礎化学、有機化学

キーワード：固相触媒、金、ワンポット反応、エステル、アミド、酸素酸化、ナノクラスター

1. 研究開始当初の背景

| (1) 環境問題、エネルギー問題が深刻となる

今日、無駄なエネルギーを消費せず、廃棄物が少なく環境にやさしい有機合成が求められている。有機合成の目的はより単純で分子量の小さな化合物から複雑で分子量の大きな化合物を創製することにあるが、一般的には、安定な基質を高エネルギーで反応性の高い化合物へ活性化する反応、続く炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応の両方が不可欠である。



(2) 安定で反応性の低いアルコールをアルデヒドへ酸化することで求電子性を高め、続いて求核付加反応を行うという反応様式は最も代表的な一例であり、このような反応経路は生合成でも頻繁に見られる。有機合成化学においては、通常、アルコールの酸化反応、得られたアルデヒドの精製、続くルイス酸、もしくは塩基触媒存在下における求核付加反応といったプロセスが一般的である (Scheme 1)。

(3) そのプロセスにおいては酸化剤、触媒の廃棄、酸化生成物 (この例ではアルデヒド) の安定性、精製におけるエネルギー、物質、時間のロスといった問題点が挙げられる。本課題はこの一例に留まらず、その改善は現在注目を集めているエネルギー問題や二酸化炭素の排出による地球温暖化問題の解決にもつながる。

(4) 現在、化学工業において酸化プロセスは非常に重要であると共に、そのエネルギー消費は化学工業における全エネルギー消費の三割以上を占めている。このような酸化プロセス、酸化反応において最も理想的と考えられるのが、外部からのエネルギー注入を最小限に抑えた穏和な条件下、大気に豊富に存在する分子状酸素を酸化剤として用いる反応系である。

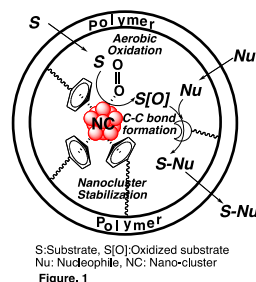
(5) 高分子固定化触媒は、回収、再使用が可能なることから廃棄物の低減下、資源の有効活用などの環境面のみならず、ライブラリーの構築を指向したコンビナトリアル合成や自動合成などの面でも注目を集めている。研究代表者はすでに、内部に架橋構造を有するポリスチレンを基盤とする高分子を用い、金をはじめとする金属ナノクラスターを固定化した高分子カルセランド型金属ナノ

クラスター触媒(PI/CB-Au)を開発し、本触媒がアルコールのアルデヒド、ケトンへの酸素酸化反応、ヒドロキノンのキノンへの酸素酸化反応に有効に機能することを見出している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8093; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1996; *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 271.)。

2. 研究の目的

(1) 研究代表者は、以上のような背景のもと、同一高分子内に、酸素酸化反応を触媒する金属ナノクラスターと、炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応に有効な、ルイス酸、ルイス塩基を同時に固定化した高分子固定化触媒を開発する。本触媒を用いて、酸素酸化反応、炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応の効率的なワンポット連続反応の開発を行う。これにより、ただ単純に二種類の触媒を一つの担体に固定化するだけでなく、同一反応場内で二つの触媒が機能することにより、より円滑な連続反応が期待できると共に、反応中間体が不安定である場合でも、収率、選択性よく、二つの反応を進行させることができると考えられる。

(2) 研究代表者の所属する研究室では既に高分子固定化ルイス酸触媒 (*Org. Lett.* **2003**, *5*, 101.) を、研究代表者らはポリスチレンを基盤とした高分子に固定化された金ナノクラスターに静電的相互作用で固定化したスカンジウム触媒を開発している。そこで研究代表者らはこれらの知見を生かし、酸素酸化反応に有効な金属ナノクラスター触媒とルイス酸、ルイス塩基、有機触媒等が同一反応場内に固定化できれば、酸素酸化、炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応の効率的連続反応に有効な触媒が構築できるのではないかと考えた (Figure 1)。さらに、中間体である酸化生成物が不安定である場合でも速やかに炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応が進行し、より効率的に目的物が得られるものと考えられる。



(3) アルデヒド、オルトキノ、 $\alpha\beta$ 不飽和カルボニル化合物はそれぞれ、自動酸化や過剰酸化、オリゴマー形成、ポリマー化といった副反応の問題を有しており、その精製や保存が難しい。一方、それらの二電子還元体は安定な化合物であるため、これらの安定な化合物を出発物質として、同一反応系中、さら

には同一反応場中で酸素酸化反応、求核剤による炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応が進行すれば、廃棄物の低減下や操作の簡便化のみならず、収率、化学選択性の向上も期待できる

(4) これまでに、二種類の炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応や異性化反応等をワンポットで行う触媒反応系は多数報告されているが、酸素酸化触媒、特にナノクラスター触媒と炭素—炭素、炭素—ヘテロ原子結合形成反応に有効な触媒を融合させた触媒の例はない。本触媒の開発が成功すれば、全く新しいタイプの協調作用を有する触媒が開発できるばかりか、近年注目を集めつつある金属ナノクラスター触媒の新たな可能性を拓くこととなり、学術的にも非常に興味深い。

3. 研究の方法

(1) 研究代表者らは PI-Au 触媒を用いるアルコールからの酸化的直接メチルエステル形成反応を見出した。そこで、本反応系をメチルエステル以外のエステル形成反応への適用、並びにアルコールとアミンからの酸化的アミド合成反応への応用を行うこととした。

(2) PI-Au 触媒のさまざまな有機合成反応への応用の過程において、触媒調製後、水での洗浄を省略した触媒を用いた際、Michael 反応が穏和な条件下円滑に進行することを発見した。詳細な分析の結果、本反応での真の活性種は、金属ナノクラスター触媒を調製する際に用いた水素化ホウ素ナトリウムが高分子のアルコール官能基と反応して担体中に固定された四配位性ホウ酸エステルであることがわかった。そこで、このホウ酸エステル触媒とアルコールの酸素酸化反応に有効な金属ナノクラスター触媒を同一高分子中に固定化することで、高分子内部でアリールアルコールの酸素酸化反応—Michael 反応の連続反応に有効な触媒の開発を行うこととした。

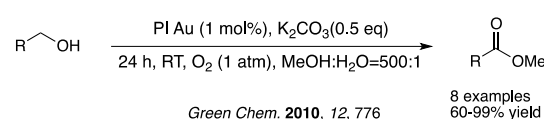
(3) 二つの異なる金属からなる二元金属ナノクラスター触媒において、隣接する二種類の金属が別々の基質を活性化、もしくは異なる種類の反応を触媒することで特異な反応性が発現することが知られている。このような効果は「アンサンブル効果」と呼ばれる。また、同一担体中に複数の金属触媒を固定化することで、それらの触媒の協調作用によってより効率的な反応が進行することが期待できる。そこで、本検討においては、このような協調作用が期待できる二元金属ナノクラスター触媒の探索を中心に行った。

4. 研究成果

(1) ワンポット酸化的エステル合成反応の開発 (発表論文①③⑤⑪参照)

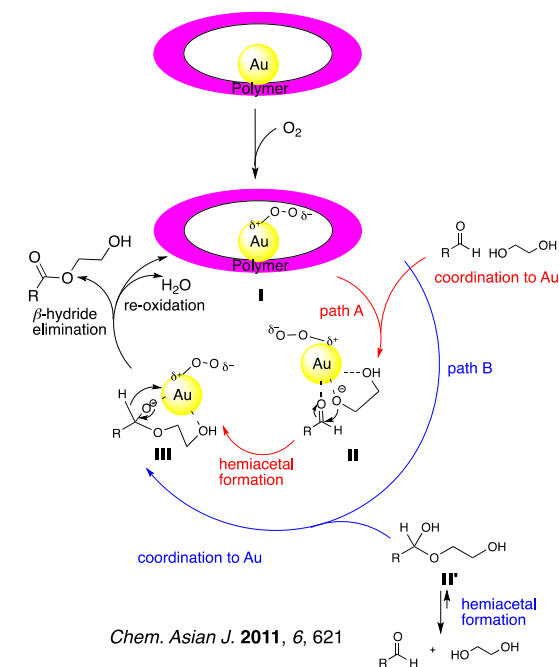
① PI-Au 触媒によるさらなる反応の探索を行った結果、一級アルコールよりメタノール溶媒中で分子状酸素を酸化剤として直接メチルエステルが合成されることが明らかとなった。本反応は、弱塩基、室温という穏和な条件下進行し、触媒の回収、再利用も可能であった。また、興味深いことに、ごく少量の水の添加により反応性、メチルエステルへの選択性が劇的に向上した(Scheme 1)。一方、種々の実験結果から本反応においては、アルコールのアルデヒドへの酸素酸化反応、引き続きヘミアセタール形成反応、二回目の酸化反応によってエステルが合成されると考えられている。特に、不安定なヘミアセタール形成が金ナノクラスター表面で進行していると考えられる。

Scheme 1



② さまざまなアルコール存在下における一級アルコールの直接エステル化反応の検討を行ったところ、エチレングリコールをはじめとする 1,2 および 1,3 ジオール誘導体とのエステル化反応が、メタノールやエタノールに比べ効率的に進行することが明らかとなった。

Scheme 2

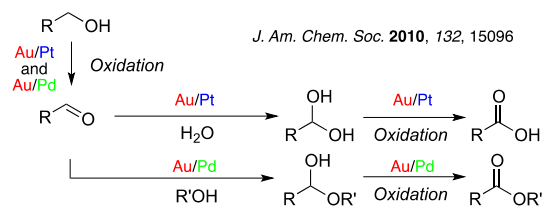


これは Scheme 2 に示すように、エチレングリコールまた、アルデヒドとエチレングリコールからなるヘミアセタールが金ナノクラスター表面上に複数の配位点で相互作用するため、反応の加速が起こったと考えられる。このように、金ナノクラスター触媒におい

て基質の隣接基関与が示唆された例は珍しく、学術的に非常に興味深い。

③ 酸化的直接エステル化反応により有効な触媒を探索すべく、二元金属ナノクラスター触媒の検討を行った。その結果、Au/Pd 二元金属ナノクラスター触媒を用いた場合、より高い選択性で対応するエステルが得られることがわかった。一方、Au/Pt 二元金属ナノクラスター触媒を用いると、中性条件下ではアルデヒドが、塩基性条件下ではカルボン酸がそれぞれ選択的に得られた。Scheme 3 に示すように、二元金属ナノクラスターの金属の組み合わせによって反応の経路が制御できることが明らかになった。

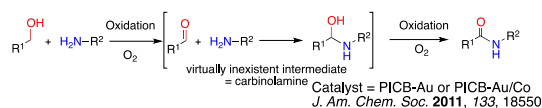
Scheme 3



(2) ワンポット酸化的アミド合成反応の開発 (発表論文⑧参照)

① 一級アルコールとアミンからの酸化的アミド合成反応の検討を行った。その結果、脂肪族アルコールを用いる場合は PI/CB-Au が、ベンジルアルコールを用いる場合は、新規に開発した二元金属触媒、PI/CB-Au/Co、-Au/Ni、-Au/Fe が高い選択性でそれぞれ目的のアミドを与えることがわかった。様々な対照実験から、本反応はアルコールのアルデヒドへの酸素酸化、引き続きアミナル形成、二回目の酸化という三段階の反応がワンポットで進行していることがわかった。触媒は簡便な作業のみで複数回の回収、再利用が可能であった。

Scheme 4

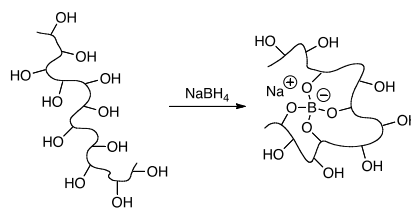


② また、金属ナノクラスター触媒において金と鉄、ニッケル、コバルトといった鉄族元素との組み合わせが優れた反応性、選択性を与える例は非常に珍しく、ここでの金の役割は酸素酸化反応の触媒、鉄族元素の役割は不安定中間体であるアミナルの形成促進、安定化であることが種々の実験結果から示唆された。また、走査透過型電子顕微鏡(STEM)による触媒の観察結果から、本触媒中では金と鉄族元素は合金クラスターを形成せず、それぞれの金属粒子が高分子担体中で近接した状態で固定化されていることが明らかとなった。

③ 次に基質一般性の検討を行ったところ、脂肪族、ベンジリック、アリリック、ヘテロ芳香環含有アルコール、一級、二級アミン、アニリン誘導体、アンモニア水、アミノ酸誘導体といった幅広い基質において、二つの触媒、反応条件を使い分けることでいずれも高い収率で目的のアミドが得られた。本反応は 25-40 °C、大気圧酸素もしくは空気という穏和な条件下有用な化合物であるアミドを高い収率、選択性で与える画期的な方法である。(3) ワンポット酸素酸化—Michael 付加連続反応の開発 (発表論文⑥参照)

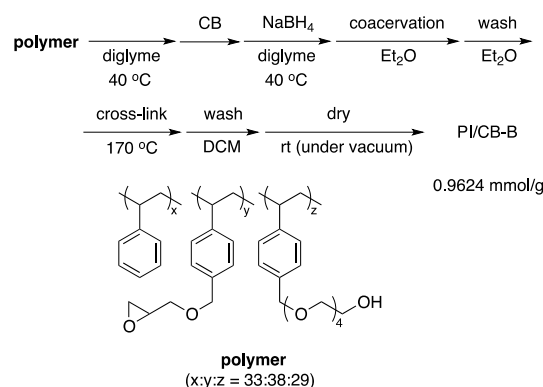
① PI-Au 触媒のさまざまな有機合成反応への応用の過程において、触媒調製後水での洗浄を省略した触媒を用いた際、Michael 反応が穏和な条件下円滑に進行することを発見した。詳細な分析の結果、本反応での真の活性種は、金属ナノクラスター触媒を調製する際に用いた水素化ホウ素ナトリウムが高分子のアルコール官能基と反応して担体中に固定された四配位性ホウ酸エステルであることがわかった(Scheme 5)。

Scheme 5



そこで、Scheme 6 の方法に従って、polymer と水素化ホウ素ナトリウムから固定化ホウ酸エステル触媒 PI/CB-B を調製した。本触媒は穏和な条件下 (室温、中性)、Michael 付加反応を有効に触媒した。

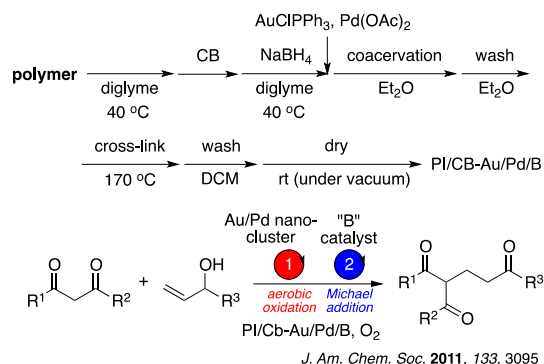
Scheme 6



② 次に、酸素酸化反応に有効な金属ナノクラスター触媒とホウ酸エステル触媒を同一高分子中に固定化することで、二段階の連続反応を可能にする多機能性触媒を調製すべく検討を行った。その結果 Au と Pd の合金ナノクラスターとホウ酸エステルを同一担体に固定化した触媒 PICB-Au/Pd/B が目的とする酸素酸化—Michael 付加連続反応に対し最

も高い活性を示した(Scheme 7)。本触媒は濾過のみで複数回の回収、再使用に対し活性の低下なく機能した。

Scheme 7



③ 本触媒における触媒担持のメカニズムを明らかにするために SEM による観測を行った(Figure 1)。その結果、CB がおよそ 45 nm の球状構造体であるのに対し(A)、ポリマーと CB の複合担体は 55 nm 程度の球状構造体(B)、PICB-Au/Pd/B は数百 nm 程度の構造体(C)であった。一方、水-THF の混合溶媒で洗浄しホウ酸エステルを洗い流した触媒 PICB-Au/Pd では 55 nm 程度の球状構造体に戻っていた(D)。

以上の結果から、PICB-Au/Pd/B 触媒においては CB-ポリマーの複合担体表面上の水酸基がホウ酸エステルによって連結してより大きな構造体を形成しているものと考えられる。そして、高分子中の Pd/Au ナノクラスターがアリルアルコールの酸素酸化反応を行い、近接するホウ酸エステルが続く Michael 付加反応を連続的に行うため、 α , β 不飽和ケトンの副反応を最大限抑制し、高い収率で Michael 付加体が得られたと考えられる。

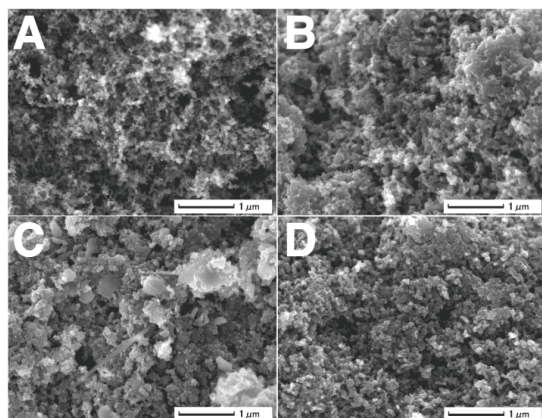


Figure 1. Typical SEM image of: (A) CB; (B) CB + polymer; (C) PI/CB-Au/Pd/B; (D) PI/CB-Au/Pd

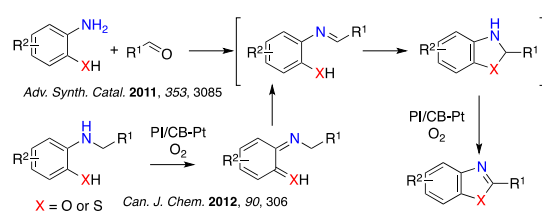
(4) 酸化的ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール合成 (発表論文⑩⑪参照)

① オルトアミノフェノール、オルトアミノチオールとアルデヒドからなる Schiff 塩基を

原料とし、白金ナノクラスター触媒(PI/CB-Pt)による分子状酸素を酸化剤とする酸化的ベンゾオキサゾール、ベンゾチオゾール合成法を開発した(Scheme 8)。本反応は室温、一気圧酸素という穏和な条件下進行し高い収率で目的物が得られた。触媒も簡便な操作のみで複数回の回収、再利用が可能であった。

② N-アルキル置換オルトアミノフェノールを原料にしても、同様の反応条件でベンゾオキサゾールが直接得られることも見出した(Scheme 8)。本反応は、アミノフェノールのキノイミンへの酸化反応、Schiff 塩基への異性化反応、へミアミナル形成反応、ベンゾオキサゾールへの酸素酸化反応の連続反応であり、多段階反応が一つの固定化触媒を用いてワンポットで進行している。

Scheme 8



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① “Oxidative transformation of N-substituted 2-aminophenols to 2-substituted benzoxazoles catalyzed by polymer-incarcerated, carbon-stabilized platinum nanoclusters” Yoo, Woo-Jin; Yuan, Hao; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shu, *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 306-313, 10.1139/v11-161, 査読有り.
- ② “Multiphase Flow Systems for Selective Aerobic Oxidation of Alcohols Catalyzed by Bimetallic Nanoclusters.” Kaizuka, Kosuke; Lee, Ka-Young; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 1-4, 10.1556/jfchem.2011.00014, 査読有り.
- ③ “Facile Preparation of 2-Substituted Benzoxazoles and Benzothiazoles via Aerobic Oxidation of Phenolic and Thiophenolic Imines Catalyzed by Polymer-Incarcerated Platinum Nanoclusters” Yoo, Woo-Jin; Yuan, Hao; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (17), 3085-3089, 10.1002/adsc.201100430, 査読有り.
- ④ “Copper-catalyzed, aerobic oxidative cross-coupling of alkynes with arylboronic acids: remarkable selectivity in 2,6-lutidine

- media” Yasukawa, Tomohiro; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (18), 6208-6210, 10.1039/c1ob05915g, 査読有り.
- ⑤ “Powerful Amide Synthesis from Alcohols and Amines under Aerobic Conditions Catalyzed by Gold or Gold/Iron, -Nickel or -Cobalt Nanoparticles” Soulé, Jean-François; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (46), 18550-18553, 10.1021/ja2080086, 査読有り.
- ⑥ “Aerobic Oxidation of Amines Catalyzed by Polymer-Incarcerated Au Nanoclusters: Effect of Cluster Size and Cooperative Functional Groups in the Polymer” Miyamura, Hiroyuki; Morita, Masataka; Inasaki, Takeshi; Kobayashi, Shū, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84* (6), 588-599, 10.1246/bcsj.20100300, 査読有り.
- ⑦ “Polymer-Incarcerated Gold-Palladium Nanoclusters with Boron on Carbon: A Mild and Efficient Catalyst for the Sequential Aerobic Oxidation-Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Allylic Alcohols” Yoo, Woo-Jin; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (9), 3095-3103, 10.1021/ja110142y, 査読有り.
- ⑧ “Rate-Acceleration in Gold-Nanocluster-Catalyzed Aerobic Oxidative Esterification Using 1,2-and 1,3-Diols and Their Derivatives” Yasukawa, Tomohiro; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *Chem. Asian J.* **2011**, *6* (2), 621-627, 10.1002/asia.201000624, 査読有り.
- ⑨ “In situ coupled oxidation cycle catalyzed by highly active and reusable Pt-catalysts: dehydrogenative oxidation reactions in the presence of a catalytic amount of o-chloranil using molecular oxygen as the terminal oxidant” Miyamura, Hiroyuki; Maehata, Kanako; Kobayashi, Shū, *Chem. Commun.* **2010**, *46* (42), 8052-8054, 10.1039/c0cc02865g, 査読有り.
- ⑩ “Remarkable Effect of Bimetallic Nanocluster Catalysts for Aerobic Oxidation of Alcohols: Combining Metals Changes the Activities and the Reaction Pathways to Aldehydes/Carboxylic Acids or Esters” Kaizuka, Kosuke; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (43), 15096-15098, 10.1021/ja108256h, 査読有り.
- ⑪ “Enhanced acyl radical formation in the Au nanoparticle-catalysed aldehyde oxidation” Conte, Marco; Miyamura, Hiroyuki; Kobayashi, Shū; Chechik, Victor, *Chem. Commun.* **2010**, *46* (1), 145-147, 10.1039/b918200d, 査読有り.
- ⑫ “Aerobic oxidative esterification of alcohols catalyzed by polymer-incarcerated gold nanoclusters under ambient conditions” Miyamura, Hiroyuki; Yasukawa, Tomohiro; Kobayashi, Shū, *Green Chem.* **2010**, *12* (5), 776-778, 10.1039/b926877d, 査読有り.
- [学会発表] (計 24 件)
- ① “Aerobic Oxidation of Amines Catalyzed by Polymer Incarcerated Gold Nanocluster: Effect of Cluster Size and Functionality in Polymer” Miyamura, Hiroyuki; Morita, Masataka.; Kobayashi, Shū, The 7th International Symposium on Intergrated Synthesis (ISIS-7), Maiko Villa Kobe, Kobe, Japan, 2011.10.9-10 (ポスター発表).
- ② “Environmentally Benign Oxidations Catalyzed by Polymer Incarcerated Metal Cluster Catalysts” Miyamura, Hiroyuki, The Reaxys® PhD Prize Symposium, 3rd EuCheMS Chemistry Congress Nürnberg 2011, Nürnberg, Germany, 2010.8.29-9.2 (受賞講演)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 5 件)
- 名称: アミド化合物の製造方法とその触媒
 発明者: 小林修、宮村浩之、Soulé, Jean-François
 権利者: 国立大学法人 東京大学、JX 日鉱日石エネルギー株式会社
 種類: 特願, 番号: 2011-206366, 出願年月日: 2011/9/21, 国内外の別: 国内
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 宮村 浩之 (Miyamura Hiroyuki)
 東京大学・大学院理学系研究科・特任助教
 研究者番号: 00548943