

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390004

研究課題名(和文) 化学選択性の精密制御を可能とする触媒開発と環境調和型合成プロセスへの応用

研究課題名(英文) Development of New Chemoselective Catalyst and its Application to Green Synthetic Process

研究代表者

大嶋 孝志 (Ohshima, Takashi)

九州大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10313123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：それぞれの官能基の活性化に適した金属を触媒に組み込むことで、官能基本来の反応性の差に由来する化学選択性を触媒的に制御(逆転)し、保護・脱保護のプロセスを経ない環境に優しい合成プロセスを開発することを目的として研究を行い、以下の研究成果を得た。

(1) アミノ基存在下で水酸基選択的なアシル化反応を触媒する亜鉛触媒、第2世代亜鉛触媒、コバルト触媒、新規二核鉄触媒の開発に成功した。(2) アミノ基存在下で水酸基選択的なMichael付加反応を触媒する同触媒の開発に成功した。(3) アルデヒド及びアルドイミン存在下でケチミン選択的な不斉アルキニル化を触媒するロジウム触媒の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：In order to realize protecting group-free environmentally friendly synthetic processes, we developed the following catalytic systems, which can reverse innate reactivity of functional groups in a catalytic manner.

(1) chemoselective acylation reactions of alcohol over amine catalyzed by zinc, cobalt, or iron catalyst, (2) chemoselective conjugate addition of alcohol over amine catalyzed by copper catalyst, and (3) chemoselective and enantioselective alkynylation of ketimine over aldehyde and aldimine.

研究分野：有機化学

キーワード：触媒 化学選択性 環境調和 有機合成

1. 研究開始当初の背景

20世紀後半に「触媒」化学は飛躍的に発展し、優れた触媒反応の開発と実用化への応用がなされてきた。しかしながら、環境に優しいプロセスへの変換が強く求められている現在、これまでの触媒反応を凌駕するような高活性かつ高選択的な次世代型触媒の開発が急務である。申請者は先に、これまで触媒としては利用されてこなかった多核金属クラスター錯体を触媒に用い、クラスター上の複数の金属による協奏機能を活用することで、これまでにない独自の触媒活性を見出せるのではないかと考え検討を行い、新規亜鉛四核クラスター触媒を開発することに成功した。この亜鉛四核クラスター錯体はエステル交換反応の極めて優れた触媒であり、非常に穏和な条件で基質を活性化できるだけでなく、極めて特異な化学選択性を有することを見出した。すなわち、アルコールとアミンが共存する場合、アミンの求核性が極めて高いため、大過剰に水やアルコールが存在したとしても、アミンが選択的にアシル化されるのに対し、亜鉛四核クラスター触媒反応を用いると、この化学選択性を触媒的に完全に逆転することが可能であり、理想的な直接変換反応が効率的に進行することを見出した。しかしながら、これまで官能基本来の反応性に依存していた化学選択性を、触媒的に制御(逆転)することは依然として極めて困難であり、ほぼ未開拓な研究分野であった。

2. 研究の目的

本申請課題では、それぞれの官能基の活性化に適した金属を触媒に組み込むことで、官能基本来の反応性の差に由来する化学選択性を触媒的に制御(逆転)し、保護・脱保護のプロセスを経ない環境に優しい合成プロセスを開発することを目的とする。

3. 研究の方法

多種多様な求電子剤と求核剤の組み合わせを検討し、また、その反応機構を徹底的に解明し、その化学選択性の根源に迫ることで、化学選択性を自在に精密制御する方法論を確立し、さらに機能性物質の環境調和型合成プロセス構築へと展開する。

4. 研究成果

本研究によって以下の成果を得た。

(1) アミノ基存在下で水酸基選択的なアシル化反応を触媒する亜鉛触媒、第2世代亜鉛触媒、コバルト触媒、新規二核鉄触媒の開発に成功した。

(2) アミノ基存在下で水酸基選択的なMichael付加反応を触媒する銅触媒の開発に成功した。

(3) アルデヒド及びアルドイミン存在下でケチミン選択的な不斉アルキニル化を触媒するロジウム触媒の開発に成功した。

以下、具体的に説明する。

(1-1) 安定かつ高活性な第二世代亜鉛触媒の開発

亜鉛クラスター触媒によるエステル交換反応は、一方で、立体的に嵩高い基質を用いた時に反応性が大幅に低下するという問題を抱えていた。先に我々は、アミノアルコールの水酸基選択的なアシル化反応の検討を行う過程で、アミンが存在するとアミンそのものはアシル化されず、アルコールのアシル化が大幅に加速化されることを見出した。そこで、アミンをアルコールのアシル化反応の添加剤として利用することができないかと考え検討を行った結果、立体的に嵩高くない一級および二級アルキルアミン(シクロヘキシルアミン等)が優れた添加剤であること、さらに、DMAPやNMIなどの含窒素複素芳香環化合物がアミンよりもさらに大きな添加効果を有していることを見出した。また、これらの添加剤の添加量は触媒量(20 mol%)で良く、反応の初期速度はそれぞれ約3倍、約15倍向上し、触媒の失活も遅くなることが分かった。添加剤存在下で反応を行うと、立体的に嵩高い基質や電子的に反応性が低かった基質を用いたエステル交換反応を行ったところ、いずれの場合も収率を大幅に向上することができた。さらに、多座配位子の検討を行う中で、高活性かつ回収・再利用可能な第二世代の多核亜鉛触媒の開発にも成功した。イミダゾールを二つ有する新規配位子とトリフルオロ酢酸亜鉛から調整した錯体は、無限鎖構造を有する安定な白色固体である一方で、反応系中では溶解しDMAP添加時よりもさらに高い触媒活性を示す。また、用いた亜鉛触媒は、反応終了後は再度白色固体として析出し、全く同じ構造の錯体として容易に回収可能であるため、繰り返し利用することが可能である。

(1-2) コバルトクラスター触媒を用いた反応機構解析

化学選択性に対する金属イオンの効果を調べるため、種々の第一周期遷移金属カルボキシレート塩を触媒としてアルコールとアミンの共存条件下におけるアシル化反応を検討した結果、7族以降の後周期遷移金属を用いた場合に酸素選択的に反応しエステルを主生成物として与え、さらに、触媒活性・水酸基選択性の両方において亜鉛の他にコバルトが優れた活性を示すことを見出した。そこで、亜鉛と同様な方法でコバルトクラスターの合成を検討したところ、亜鉛四核構造の二量体と考えられる種々のコバルト八核クラスターを合成することに成功し、亜鉛四核クラスターと同様な反応性及び化学選択性を有することを見出した。そこで、UV測定による構造情報が得られるコバルト錯体を用いて反応機構解析を行った。その結果、がん複素環添加剤は、錯体構造をtetrahedralからoctahedralにする効果を有すること、クラスター構造が有する中心酸素配位子の塩

基性によって、アルコールの脱プロトン化を促進し、真の活性種であるアルコキシ架橋二核錯体を生じることが分かった。また、速度論解析を行ったところ、反応速度はミカエリス・メンテン機構に従い、反応は触媒 アルコール エステルの三複合体を経由して進行することが見出された。さらに、化学選択性は、水酸基の選択的脱プロトン化によって発現することを見出し、化学選択性の制御法の一つの一般的な方法を提示することができた。

(2) 銅触媒による化学選択的な Michael 付加反応の開発

(1-2) の研究によって、化学選択性の発現の鍵がクラスター触媒による水酸基選択的な脱プロトン化であるという知見を基に、この化学選択性発現機構の一般性拡張のため、Michael 付加反応への適応を検討した。電子不足多重結合への求核剤の付加反応は、プロトン移動型の反応であるため、その原子効率率は理論上 100% であり、環境調和性に優れた反応となりうる。ソフトなルイス酸とハードなブレンステッド酸の組み合わせによって、ソフトな求電子剤とハードの求核剤の同時活性化を行い、さらに、水酸基選択的脱プロトン化と組み合わせる事で、効率的に化学選択的共役付加反応を促進させる事ができるのではないかと考え、アクリロニトリルをソフトな求核剤とし、アルコールとアミンの共存化、様々な反応条件の検討を行ったところ、触媒非存在化では、アミンが共役付加した化合物 (N 生成物) が低収率で得られるのみであった。ルイス酸の添加によって求電子剤の活性化は可能であったが、依然として N 生成物のみが得られるのみであった。より活性な金属アルコキシド種を生成するため、ハードな強塩基を触媒量用いたところ、アルコール付加物も得られるようになったものの、その選択性は低く、また収率も低いものであった。そこで、ソフトなルイス酸とハードな塩基の組み合わせを色々検討したところ、銅触媒と BuLi あるいは LiHMDS などを組み合わせたとき、反応は極めて高い 0 選択性で進行し (>20:1)、目的とするアルコール付加物を高収率で得る事が可能となった。本銅触媒反応は、求核剤に対して化学選択性を示すのみならず、求電子剤に対しても化学選択的に反応を進行させる事を見いだした。すなわち、アクリロニトリルに比べてよりハードな求電子剤であるアクリレートと共存させた条件で反応を行ったところ、触媒非存在化では、アクリロニトリルとアクリレート両方に対してアミンが共役付加した生成物の混合物が得られたのに対し、今回開発した銅触媒存在化で反応を行うと、アクリロニトリルにアルコールが共役付加した化合物のみが選択的に得られた。この事実は、本触媒系がソフトな求電子剤であるアクリロニ

リルとハードな求核剤である水酸基をそれぞれ選択的に活性化して反応を化学選択的に進行させていると理解できる。

(3) ロジウム触媒によるアルデヒド及びアルドイミン存在下でケトン及びケチミン選択的な不斉アルキニル化反応の開発

先に我々は、Rh-Phebox 触媒を用いることで、ケトンの触媒的不斉アルキニル化反応の開発に成功し、さらに、アルデヒド存在下、ケトンを選択的にアルキニル化することに成功していた。そこで、反応の一般性の拡張のため、ケチミンを基質に用いて検討を行ったが、ケトンで最適化下反応条件では十分な反応性及び選択性を得ることはできなかった。そこで、再度触媒および反応条件の最適化を行うことで、ケチミンの触媒的不斉アルキニル化反応の開発に成功した。しかしながら、これらの触媒反応は、いずれも CF₃ 基とエステル基の両方によって活性化された反応性の高い基質しか適応できないという問題があった。そこで、反応機構解析を徹底的に行い、真の活性種であるロジウムアルキニリド錯体を触媒として用いることで、触媒活性を大幅に向上させることに成功し、さらに、求電子剤の基質一般性を拡張することにも成功した。この触媒システムは、やはり得意な化学選択性を有しており、アルデヒドあるいはアルドイミンが存在しても、ケチミンが選択的に反応することを見出した。

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 13 件)

Platinum-Catalyzed Direct Amination of Allylic Alcohols with Aqueous Ammonia for Selective Synthesis of Primary Allylamines. K. Das, R. Shibuya, Y. Nakahara, N. Germain, T. Ohshima, K. Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 150–154 (2012).

DOI: 10.1002/anie.201106737

Sodium methoxide: a simple but highly efficient catalyst for the direct amidation of esters. T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama, K. Mashima, *Chem. Commun.*, 48, 5434–5436 (2012).

DOI: 10.1039/c2cc32153j

Microwave-Assisted Deacylation of Unactivated Amides to Amines Using Ammonium Salt-Accelerated Transamidation. Y. Shimizu, H. Morimoto, M. Zhang, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 8564–8567 (2012).

DOI: 10.1002/anie.201202354

Aluminum Triflate as a Powerful Catalyst for Direct Amination of Alcohols, Including Electron-Withdrawing Group-Substituted Benzhydrols. T. Ohshima, J. Ipposhi, Y. Nakahara, R. Shibuya, K. Mashima, *Adv. Synth. Catal.*, 354, 2447–2452 (2012).
DOI: 10.1002/adsc.201200536

Platinum-Catalyzed Direct Amination of Allylic Alcohols. T. Ohshima, K. Mashima, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 70, 1145–1156 (2012).

Enzyme-like Catalysis via Ternary-Complex Mechanism: Alkoxy-bridged Dinuclear Cobalt Complex Mediates Chemoselective O-Esterification over N-Amidation. Y. Hayashi, S. Santoro, Y. Azuma, F. Himoto, T. Ohshima, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 6192–6199 (2013).
DOI: 10.1021/ja400367h

Rh-Catalyzed Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketiminoesters. K. Morisaki, M. Sawa, J.-y. Nomaguchi, H. Morimoto, Y. Takeuchi, K. Mashima, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.*, 19, 8417–8420 (2013).
DOI: 10.1002/chem.201301237

Transition Metal Clusters As Catalysts for Chemoselective Transesterification of Alcohols in the Presence of Amines. K. Mashima, Y. Hayashi, K. Agura, T. Ohshima, *Pure Appl. Chem.*, 86, 335–343 (2014).
DOI: 10.1515/pac-2014-5036

Chemoselective Catalytic Conjugate Addition of Alcohols over Amines. S. Uesugi, Z. Li, R. Yazaki, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 1611–1615 (2014).
DOI: 10.1002/anie.201309755

Dual Platinum and Pyrrolidine Catalysis in the Direct Alkylation of Allylic Alcohols: Selective Synthesis of Monoallylation Products. R. Shibuya, L. Lin, Y. Nakahara, K. Mashima, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 4377–4381 (2014).
DOI: 10.1002/anie.201311200

Lanthanum(III) Triflate-Catalyzed Direct Amidation of Esters. H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.*, 16, 2018–2021 (2014).

DOI: 10.1021/ol500593v

Cleavage of unactivated amide bonds by ammonium salt-accelerated hydrazinolysis. Y. Shimizu, M. Noshita, Y. Mukai, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Commun.*, 50, 12623–12625 (2014).
DOI: 10.1039/c4cc02014f

A Short Scalable Route to (–)- α -Kainic Acid Using Pt-Catalyzed Direct Allylic Amination. M. Zhang, K. Watanabe, M. Tsukamoto, R. Shibuya, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.*, 21, 3937–3941 (2015).
DOI: 10.1002/chem.201406557

〔学会発表〕(計 127 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 3 件)

名称：アミノ基および/または水酸基を有する化合物の製造方法

発明者：大嶋孝志、森本浩之、清水悠平

権利者：大嶋孝志、森本浩之、清水悠平

種類：特願

番号：2012-264569

出願年月日：2012年12月3日

国内外の別：国内

種類：PCT

番号：PCT/JP2013/055845

出願年月日：2013年3月4日

国内外の別：国外

名称：亜鉛錯体

発明者：大嶋孝志、矢崎亮、横手友紀

権利者：大嶋孝志、矢崎亮、横手友紀

種類：特願

番号：2013-066741

出願年月日：2013年3月27日

国内外の別：国内

発明者：大嶋孝志、矢崎亮、横手友紀、松嶋義正

権利者：大嶋孝志、矢崎亮、横手友紀、松嶋義正

種類：PCT

番号：PCT/JP2014/58876

出願年月日：2014年3月27日

国内外の別：国外

名称：鉄触媒によるエステル交換反応

発明者：大嶋孝志、矢崎亮、藤本千佳、堀河力也

権利者：大嶋孝志、矢崎亮、藤本千佳、堀河力也

種類：特願

番号：2014-69713

出願年月日：2014年3月28日
国内外の別：国内
種類：PCT
番号：PCT/JP2015/053019
出願年月日：2015年2月3日
国内外の別：国外

取得状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等
<http://green.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
大嶋 孝志 (OHSIMA, Takashi)

研究者番号：10313123