

## 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5月18日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390003

研究課題名（和文） 多核金属クラスター触媒を基盤とする化学選択性の新規制御法の開発

研究課題名（英文） Development of New Catalytic Control Methods of Chemoselectivity Using Multinuclear Metal Clusters

## 研究代表者

大嶋 孝志 (OHSHIMA TAKASHI)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：10313123

研究成果の概要（和文）：本研究課題の推進により、亜鉛四核クラスター触媒の大量合成法の開発、亜鉛触媒反応の基質一般性の拡張と添加剤による大幅な反応性の向上、白金触媒によるアリルアルコールの直接アミノ化反応の開発、金触媒による電子不足求核剤の直接アミノ化反応の開発、Rh 触媒によるケトンの触媒的不斉アルキニル化反応の開発などの研究成果をあげる事ができた。これらの触媒はこれまで報告されていない特異な化学選択性を示す事が分かり、保護・脱保護や、基質の活性化等の無駄な工程をなくした環境調和型の合成プロセスを開発する事にも成功した。

研究成果の概要（英文）：We succeeded in the development of (1) practical synthetic method of Trifluoroacetic Acid Adduct of Trifluoroacetate-Bridged Tetranuclear Zinc Cluster, (2) the Zn cluster-catalyzed acetylation and deacetylation reactions, (3) acceleration of the Zn cluster-catalyzed transesterification by the addition of alkylamines or N-heterocyclic compounds, (4) Pt-catalyzed direct amination of allylic alcohols under mild conditions, (5) Au-catalyzed direct substitution of the hydroxy group with highly functionalized nitrogen nucleophiles, (6)  $C_1$ -Symmetric Rh-Phebox-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of  $\alpha$ -Keto Ester, and so on.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2011年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

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：金属クラスター、触媒、環境調和、化学選択性

## 1. 研究開始当初の背景

資源の枯渇化、地球環境の破壊などが深刻な問題となっている現代社会において、社会

生活の維持に欠かせない機能性材料、医薬、農薬などの有用な機能性分子を、大量にしかも地球環境に負荷をかけることなく実用的

に供給する方法の開発は、現在の有機化学において最も重要な研究課題の一つである。

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、上述のように環境調和型の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。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、『多核金属クラスター触媒を基盤とする化学選択性の新規制御法の開発』を行うことで、アトムエコノミー（原子効率）およびステップエコノミー（工程の効率）に優れた新規合成プロセスを構築することを目的とする。

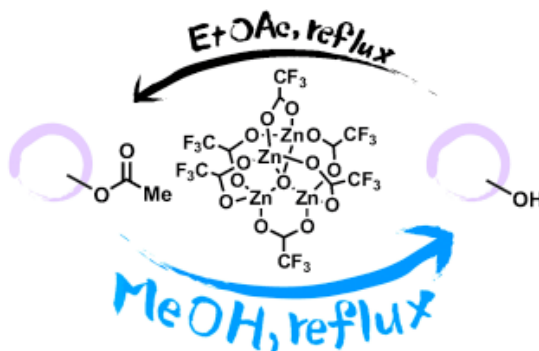
## 3. 研究の方法

我々はこれまで、触媒前駆体である金属種と配位子を系中で混ぜ合わせることで多点認識による協奏機能を有する均一系触媒を開発してきたが、触媒構造が動的に変化するため、安定した反応場を構築することが困難であった。そこで、安定した反応場を構築し、より系統的かつ論理的に触媒設計を行うために、複数の金属からなる安定な多核金属クラスターを触媒前駆体に用いることを着想し、多核金属クラスター錯体の基本骨格を維持しながら配位不飽和な不安定（高活性）な状態を作り出すことができれば、これまでにない触媒活性を発現できると考え検討を行った。

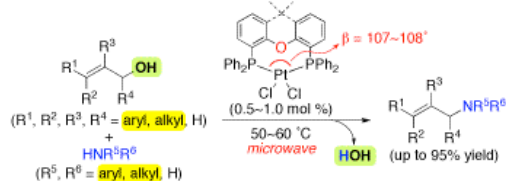
本研究課題では、様々な官能基の化学選択性の触媒制御を目的としているため、それぞれの反応に適した金属クラスター触媒を創製することが肝要である。そこでまず、様々な金属と配位子とからなる多核金属クラスター触媒のライブラリー構築と適切な触媒の初期スクリーニングを行い、その結果をもとに計算化学の手法も適宜利用しながら触媒の最適化を行っていく。新規多核金属クラスター触媒の開発コンセプトは多点認識による協奏機能であり、それを実現するためには「金属間距離」「金属の軌道の方向」「配位不飽和場の確保」が重要であると考えている。

## 4. 研究成果

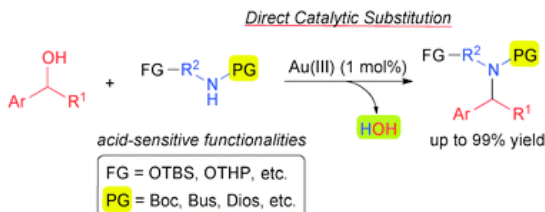
(1) 亜鉛クラスター触媒によるエステル基の選択的活性化を鍵とする、触媒的アセチル化反応及びその逆反応である脱アセチル化反応の開発に成功した。



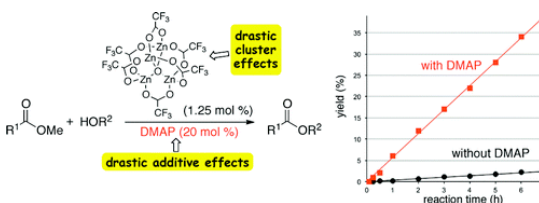
(2) 白金触媒による水酸基の選択的活性化を鍵とする、アリルアルコールの直接アミノ化反応の開発に成功した。特に、反応条件の最適化とマイクロ波照射を用いることで、温和な条件で反応を進行させることに成功し、基質一般性を大幅に拡張することができた。



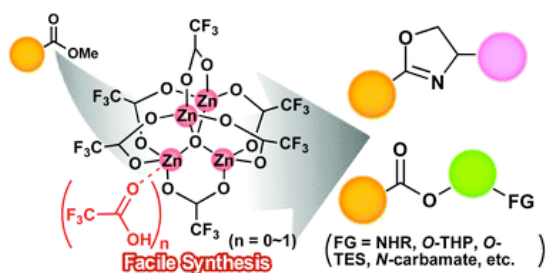
(3)  $\pi$ -アリル中間体を経由するこの白金触媒反応は、求核性の高い窒素求核剤に対しては極めて有効であるが、カーバメートなどの求核性の低い窒素求核剤に対しては有効でないことが分かった。そこで、触媒系の再検討を行ったところ、金触媒が求核性の低い窒素求核剤に対して優れた触媒活性を示すことを見出した。



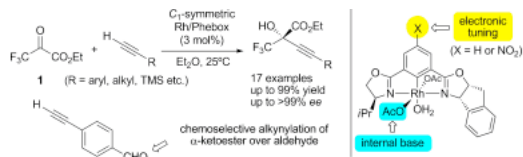
(4) 亜鉛クラスター触媒によるエステル交換反応におけるアミンおよび含窒素複素環の顕著な添加効果を見出し、反応性の低い基質を用いた場合にも高収率で目的物を得ることが可能となった。



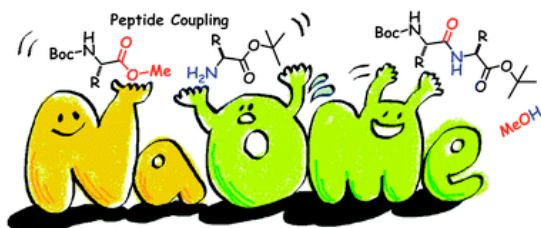
(5) 亜鉛四核クラスター触媒の昇華を用いない大量合成法の開発に成功し、本触媒の市販化が可能となった（商品名：ZnTAC24TM）。



(6) これまで等モル量以上の金属試薬を必要としていたケトンのアルキニル化反応を、触媒量のキラルロジウム触媒によって促進することに成功し、高収率かつ高エナンチオ選択性で目的とする光学活性プロパルギルアルコールを得ることに成功した。本触媒反応は、アセテート配位子が分子内塩基として働くことで、非常に温和な条件化用意に脱プロトン化が進行することが分かり、また、キラル配位子を電子的にチューニングすることで、反応性の低かったアルキル置換アルキンを基質に用いた付加反応の触媒活性およびエナンチオ選択性を大幅に向上させることに成功した。また、アルデヒドに存在下ケトンが優先して反応するという特異な化学選択性を見出すことができた。



(7) NaOMe 触媒がエステル-アミド化反応の優れた触媒である事を見だし、フェノール誘導体の添加によって酸性度を調節する事で、エピメリ化を起こす事なく、光学活性アミノ酸誘導体同士のカップリング反応も触媒する事が可能となった。



(8) 先に開発していたロジウム Phebox 錯体によるケトンの触媒的不斉アルキニル化反応を、これまで報告例のないケトイミンの反応に応用し、イミンの保護基および配位子の最適化を行うことで反応性およびエナンチオ選択性を大幅に向上させることに成功した。この場合にも、一般的に反応性の高いアルデヒドの存在下でケトイミンのみが選択的に反応するという特異な化学選択性が示された。

(9) 先に開発した亜鉛四核クラスター触媒は1級アミンや複素環化合物などの添加によってより反応性の高い亜鉛二核種が生成し

ていることが分かった。そこで、真の活性種として想定された亜鉛二核種をより効率的に発生させる配位子のデザインと錯体合成を行い、キラルユニットを有するカルボキシレート型二座配位子と二つの亜鉛からなるキラル亜鉛二核錯体の合成に成功し、また、二つの複素環ユニットからなる二座配位子と亜鉛を反応させることで金属-有機構造体状の亜鉛錯体を得ることに成功した。前者の錯体に関しては不斉反応への応用を、後者に関しては回収・再利用可能な触媒への応用を検討している。

以上の新規に開発した錯体および触媒反応は、金属クラスター内の複数の金属あるいは金属と他の官能基が協奏的に機能する事によって優れた触媒活性および化学選択性を示すものである。これまで全く報告のない化学選択性の触媒制御にも成功しており、今後引き続き本研究を推進していく事で、さらなる環境調和型の合成プロセスを開発できるものと考えている。

## 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 20 件)

① T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, K. Mashima, A Simple, General, and Highly Chemoselective Acetylation of Alcohols Using Ethyl Acetate as the Acetyl Donor Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster, *Synlett*, 1659-1663 (2009) (査読有).

DOI: 10.1055/s-0029-1217335

② T. Ohshima, T. Iwasaki, K. Mashima, Development of Environmentally Benign Catalytic Reactions Using Tetranuclear Zinc Clusters, *J. Synth. Org. Chem., Japan*, 67, 491-506 (2009) (査読有).

③ T. Ohshima, Y. Yamamoto, U. Takaki, Y. Inoue, T. Saeki, K. Itou, Y. Maegawa, T. Iwasaki, K. Mashima, Theoretical Study of Al(III)-Catalyzed Conversion of Glyoxal to Glycolic Acid: Dual Activated 1,2-Hydride Shift Mechanism by Protonated Al(OH)<sub>3</sub> Species, *Chem. Commun.*, 2688-2690 (2009) (査読有).

DOI: 10.1039/b902729g

④ T. Ohshima, Y. Miyamoto, J. Ipposhi, Y. Nakahara, M. Utsunomiya, K. Mashima, Platinum-Catalyzed Direct Amination of

Allylic Alcohols under Mild Conditions: Ligand and Microwave Effects, Substrate Scope, and Mechanistic Study, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 14317-14328 (2009) (査読有).

DOI: 10.1021/ja9046075

⑤ T. Iwasaki, K. Agura, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, K. Mashima, A Tetranuclear Zinc Cluster-Catalyzed Practical and Versatile Deprotection of Acetates and Benzoates, *Chem. Eur. J.*, 16, 11567-11571 (2010) (査読有).

DOI: 10.1002/chem.201000960

⑥ Y. Hayashi, T. Ohshima, Y. Fujii, Y. Matsushima, K. Mashima, Trifluoroacetic Acid Adduct of Trifluoroacetate-Bridged  $\mu_4$ -Oxo-Tetranuclear Zinc Cluster,  $Zn_4(OCOCF_3)_6O \cdot CF_3CO_2H$ : Synthesis under Mild Conditions and Catalytic Transesterification and Oxazoline Formation, *Catal. Sci. Tech.*, 1, 230-233 (2011) (査読有).

DOI: 10.1039/c0cy00048e

⑦ T. Ohshima, T. Kawabata, Y. Takeuchi, T. Kakinuma, T. Iwasaki, T. Yonezawa, H. Murakami, H. Nishiyama, K. Mashima,  $C_1$ -Symmetric Rh-Phebox-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of  $\alpha$ -Keto Ester, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 6296-6300 (2011) (査読有).

DOI: 10.1002/anie.201100252

⑧ T. Ohshima, Y. Nakahara, J. Ipposhi, Y. Miyamoto, K. Mashim, Direct substitution of the hydroxy group with highly functionalized nitrogen nucleophiles catalyzed by Au(III), *Chem. Commun.*, 47, 8322-8324 (2011) (査読有).

DOI: 10.1039/c1cc12760h

⑨ Y. Maegawa, T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, T. Iwasaki, K. Mashima, Additive Effect of N-Heteroaromatics on Transesterification Catalyzed by Tetranuclear Zinc Cluster, *ACS Catal.*, 1, 1178-1182 (2011) (査読有).

DOI: /10.1021/cs200224b

⑩ Y. Maegawa, K. Agura, Y. Hayashi, T. Ohshima, K. Mashima, Transesterification of  $\alpha$ -Amino Esters Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Custer,  $Zn_4(OCOCF_3)_6O$ , *Synlett*, 23, 137-141 (2012) (査読有).

DOI: 10.1055/s-0031-1290096

⑪ K. Das, R. Shibuya, Y. Nakahara, N. Germain, T. Ohshima, K. Mashima, Platinum-Catalyzed Direct Amination of Allylic Alcohols with Aqueous Ammonia for Selective Synthesis of Primary Allylamines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 150-154 (2012) (査読有).

DOI: 10.1002/anie.201106737

⑫ Y. Yang, Y. Hayashi, Y. Fujii, T. Nagano, Y. Kita, T. Ohshima, J. Okuda, K. Mashima, Efficient cyclic carbonate synthesis catalyzed by zinc cluster systems under mild conditions, *Catal. Sci. Tech.*, 2, 509-513 (2012) (査読有).

DOI: 10.1039/C1CY00404B

⑬ T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama, K. Mashima, Sodium methoxide: a simple but highly efficient catalyst for the direct amidation of esters, *Chem. Commun.*, 48, 5434-5436 (2012) (査読有).

DOI: 10.1039/c2cc32153j

[学会発表] (計 107件)

① 大嶋孝志 (招待講演) 「多核金属クラスターを用いた酵素への挑戦」、「化学千一夜」あすの化学への夢を語ろう、大津、2009年6月12日

② 大嶋孝志 (招待講演) 「金属クラスターを活用する低分子人工酵素の開発研究」第28回財団法人窪庵社研究助成発表会、大阪、2009年7月1日

③ 大嶋孝志 (招待講演) 「Development of New Direct Catalytic Reactions Using Tetranuclear Zinc Clusters」、文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「均一・不均一系触媒化学の概念融合による協奏機能触媒の創成」第4回国際シンポジウム、札幌、2009年8月28日

④ 大嶋孝志、岩崎孝紀、前川雄亮、林結希子、真島和志 (招待講演) 「亜鉛四核クラスター錯体による環境調和型触媒反応の開発」、第59回錯体化学討論会 金属クラスターの反応化学の新展開、長崎、2009年9月25日

⑤ 大嶋孝志 (招待講演) 「有機化学者の計算化学への取り組み」、Gaussian09 セミナー、大阪、2009年10月21日

⑥ 大嶋孝志 (招待講演) 「環境調和型触媒反応開発への取り組み」、第14回スクリプス・

バイオメディカルフォーラム、大阪、2009年12月5日

⑦大嶋孝志 (招待講演) 「協奏機能型触媒を活用した新規環境調和型触媒反応の開発」、理研シンポジウム 第5回有機合成化学のフロンティア、埼玉、2010年7月9日

⑧大嶋孝志 (招待講演) 「触媒制御による不活性官能基の選択的活性化～環境調和型触媒反応の開発を目指して～」、平成22年度後期(秋季)有機合成講習会、東京、2010年11月17日

⑨T. Ohshima (招待講演) 「Development of New Direct Catalytic Reactions Using Tetranuclear Zinc Clusters」、TAKASAGO SYMPOSIUM 2010 “New Paradigm Led by Catalysts”、東京、2010年12月3日

⑩T. Ohshima (招待講演) 「Development of New Direct Catalytic Reactions Using Tetranuclear Zinc Clusters」、The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、Honolulu、2010年12月18日

⑪大嶋孝志 (招待講演) 「環境に優しい化学の開発に向けて～金属クラスター触媒で酵素に挑む～」、文部科学省科学研究費 特定領域研究「協奏機能触媒」講演会「私たちに役立つ触媒って何?」、東京、2011年1月11日

⑫大嶋孝志 (招待講演) 「触媒制御による不活性官能基の選択的活性化～環境調和型触媒反応の開発を目指して～」、名古屋大学総合講演会、名古屋、2011年1月13日

⑬大嶋孝志 (招待講演) 「触媒制御による不活性官能基の選択的活性化～水酸基の直接活性化を中心に～」、山口大学常盤台コロキウム、山口、2011年1月21日

⑭T. Ohshima (招待講演) 「Development of New Direct Catalytic Reactions Using Tetranuclear Zinc Clusters」、14th Asian Chemical Congress、Bangkok、2011年9月7日

⑮T. Ohshima (招待講演) 「 $C_1$ -Symmetric Rh-Phebox-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of  $\alpha$ -Keto Ester」、The 1st Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia、Xiamen、2011年12月10日

[図書] (計10件)

①今田泰嗣、大嶋孝志、廣瀬敬治、化学同人、化学を学ぶ学生のためのレポート&論文マスターガイド、2010年1月

②M. Shibasaki, T. Ohshima, W. Itano, Thieme, “Mizoroki-Heck Reaction” in Stereoselective Synthesis 3: Stereoselective Pericyclic Reactions, Cross Coupling, and C—H and C—X Activation, 2011, Chapter 3.12, pp. 483-512.

③T. Ohshima, Elsevier, “Catalytic Asymmetric 1,2-Alkynylation in Comprehensive Chirality, 2011, Chapter 4.18.

④大嶋孝志、”触媒学会多核金属錯体を用いた環境調和型触媒研究の動向”触媒年鑑：触媒技術の動向と展望 2011、2011年、第1編4章4節、pp. 30-39

⑤T. Iwasaki, Y. Maegawa, T. Ohshima, K. Mashima, John Wiley & Sons, “Esterification” in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2012.

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

名称：脱CO方法

発明者：大嶋孝志、森本浩之、清水悠平

権利者：同上

種類：特願

番号：2012-046588

出願年月日：2012年3月2日

国内外の別：国内

○取得状況 (計1件)

名称：金属触媒による縮合反応

発明者：真島和志、大嶋孝志、岩崎孝紀、石

田賢哉、前田裕徳

権利者：同上

種類：特許

番号：第4317261号

取得年月日：平成21年5月29日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://green.phar.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大嶋 孝志 (OHSIMA TAKASHI)  
九州大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号：10313123

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：