

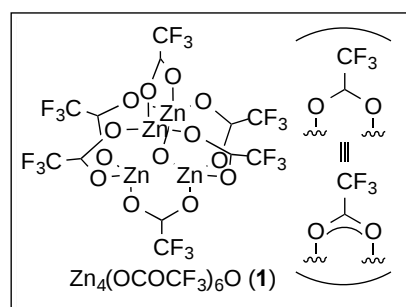
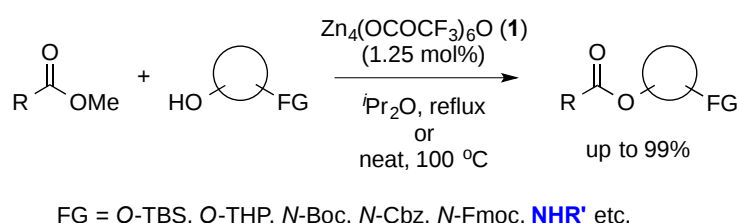
多核金属錯体の示す特異な触媒機能

大阪大学基礎工学研究科 真島 和志

1. はじめに

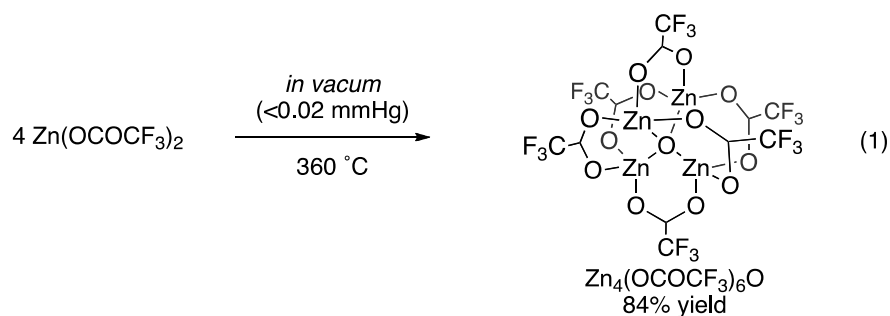
エステルおよびアミドは、医薬品や機能性材料などに多く見られる重要な官能基である。これらは、酸ハロゲン化物あるいは酸無水物を用いたアルコールまたはアミンのアシル化反応により合成されるが、化学量論量以上の塩が廃棄物として副生する。また、カルボン酸とアルコールまたはアミンの縮合反応では化学量論量の縮合剤が必要であり、縮合剤由来の廃棄物が生成する。そのため、有機スズなどを触媒とすることによりエステルのカルボニル基を活性化することで、エステルとアルコールのエステル交換反応が研究されてきた。われわれは、トリフルオロアセート架橋亜鉛四核クラスター錯体 **1** を触媒として用いることによりメチルエステルのエステル交換反応が温和な触媒反応条件で進行するだけでなく、アミノ基の共存条件において、求核性に劣る水酸基を選択的にアシル化することに成功していた（スキーム 1）。このような特異な選択性が、亜鉛以外の金属カルボキシラートによっても進行することを見いだした。本講演ではコバルトカルボキシラート錯体に焦点をあて、2核コバルト触媒種による触媒-基質三複合体を経由したミカエリスメンテン機構反応機構について詳細を紹介する。

Scheme 1



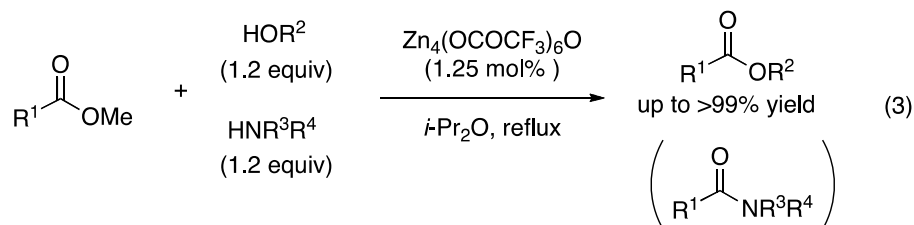
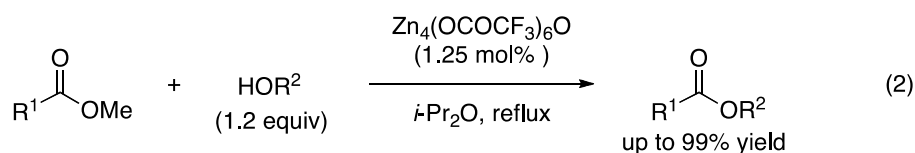
2. 亜鉛四核クラスター錯体 **1** の合成

亜鉛四核クラスター錯体 **1** は、式 1 に示す反応により単核錯体を昇華条件下、360 度で加熱することにより合成した（式 1）。この合成は実験室スケールでは簡便で優れた合成法であるが、大スケールの合成には不適當である。より温和かつ大量合成に適用できる合成法として、トルエン還流条件という温和な条件かつろ過による単離によりクラスター触媒 **1** とそのトリフルオロ酢酸付加体の混合物を得た (**1**: 付加体=41:59)。本混合物はエステル交換反応、アセチル化・脱アセチル化反応、オキサゾリン形成反応において、純粋なクラスター触媒 **1** と変わらない触媒活性、官能基耐性を示した。さらに **1** と比較して吸湿性が低いため取り扱いが容易という利点がある。

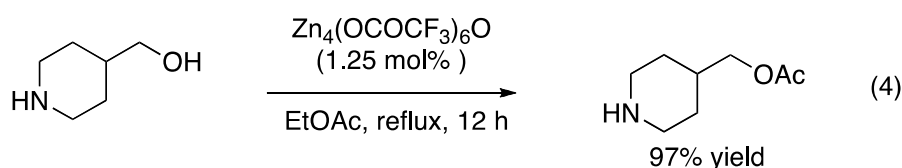


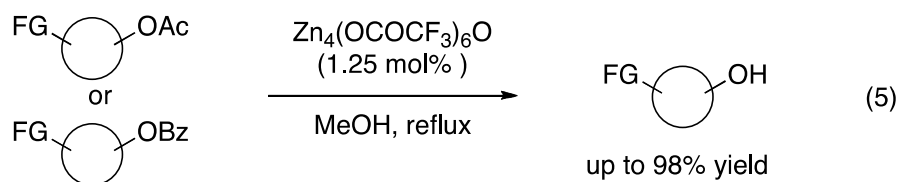
3. 亜鉛四核クラスター錯体 **1** のよる触媒的エステル交換反応

亜鉛四核クラスター錯体 **1** 存在下ジイソプロピルエーテル加熱還流条件において種々のメチルエステルとアルコールとのエステル交換反応が効率的に進行することを明らかにした (式2)。本反応条件は、中性かつ温和であることから種々の官能基を損なうことなく対応するエステルが得られた。さらに、無溶媒条件下 1 mol スケールにおいてもエステル交換反応は円滑に進行した。さらに、求核性に優るアミン存在下においても水酸基が選択的にアシル化されることを見いだした (式3)。

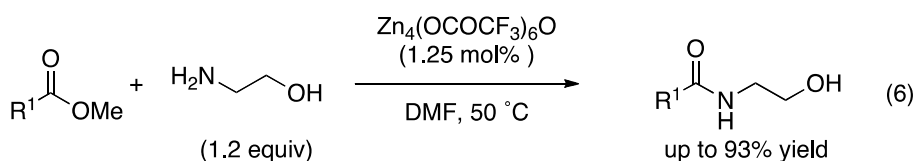


触媒 **1** 存在下、種々のアルコールを酢酸エチル中で加熱還流するのみで反応は円滑に進行し、高い官能基共存性を有してアセチル化反応が進行することを見いだした。酢酸エチルとの反応の特徴として、1) 脂肪族水酸基とフェノール性水酸基の両方を有する基質に適用したところ脂肪族水酸基のアセチル化が選択的に進行することや2) 過剰量の酢酸エチル存在下でもアミノアルコールの水酸基を選択的にアシル化することを見いだした (式4)。逆に、触媒 **1** 存在下、メタノール中で加熱還流することでエステル結合の開裂が中性条件で進行し、*O*-アセチル基や *O*-ベンゾイル基の脱保護が進行した (式5)。



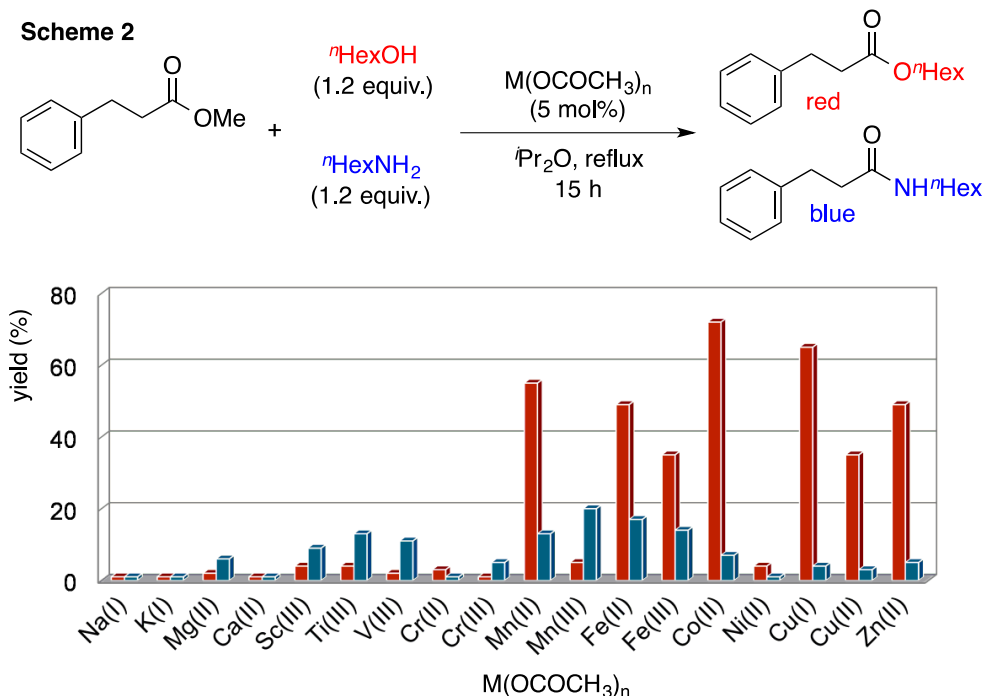


β -アミノエステルは、分子内に求核性の高いアミノ基を有することから容易に分子内アシル転移が進行し、 β -ヒドロキシアミドとなる。このことを利用しエステルと β -アミノアルコールの触媒的エステル交換反応を行うことで続く分子内アシル転移によりアミド結合が形成されることを見いだした（式6）。



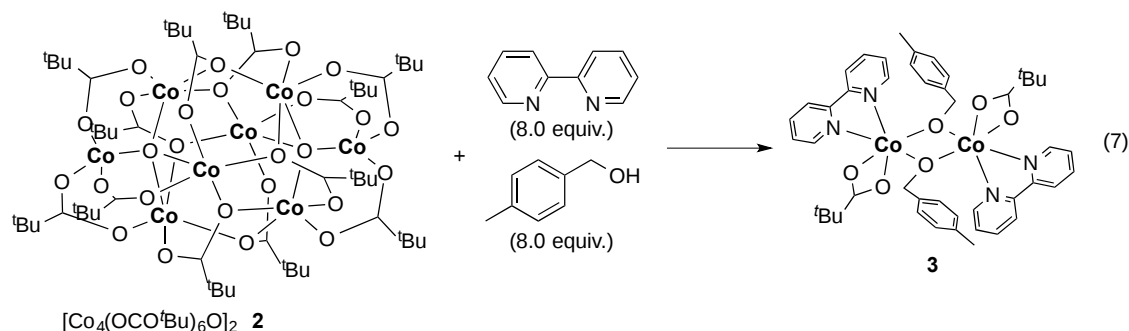
4 . コバルト 8 核クラスター錯体 **2** による触媒的エステル交換反応

様々な第一周期遷移金属のカルボキシレート化合物を触媒とし、水酸基とアミノ基の共存系におけるアシル化反応の化学選択性を調べたところ、亜鉛だけでなく後周期遷移金属塩を用いたときに水酸基選択性が発現することが明らかとなった（スキーム 2）。



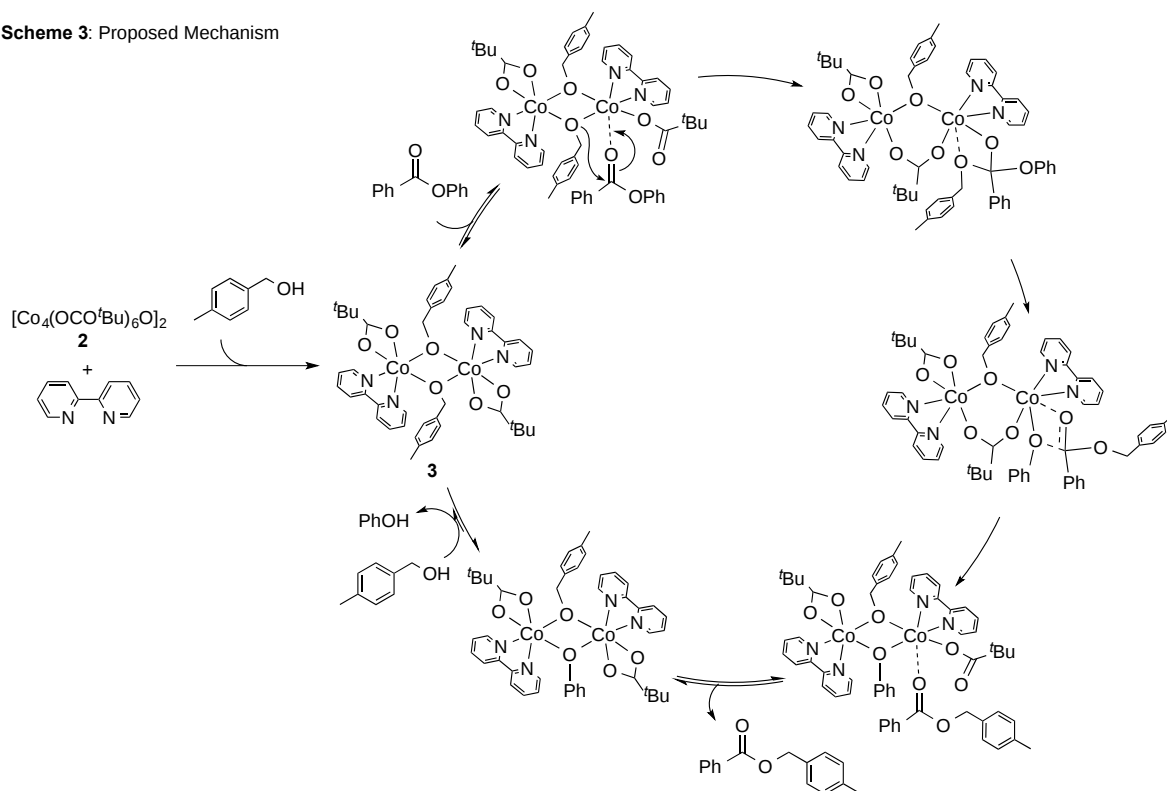
最も優れた触媒活性および水酸基選択性を示したコバルト 8 核クラスター錯体 **2** に対して、2,2'-ビピリジンおよび基質であるアルコールを添加したところ、アルコキシド架橋コバルト二核錯体 **3** を鍵中間体として単離することに成功した（式7）。8 核クラスター錯体

2 の架橋酸素配位子がアルコールの水素を引き抜き、触媒活性なアルコキシド錯体 **3** が生じたと考えられる。



速度論解析により錯体 **3** は触媒-基質三複合体を経由したミカエリスメンテン機構でエステル交換反応を触媒しており、アミノペプチダーゼやホスファターゼなどの金属酵素と極めて似通った基質活性化機能を有することが判明した（スキーム 3）。

Scheme 3: Proposed Mechanism



5. まとめ

亜鉛クラスター錯体 **1** の高い触媒活性とユニークな化学選択性を見いだすとともに、**1** の構造類縁体であるピバレート架橋コバルト 8 核クラスター錯体 **2** を用いて水酸基選択的アシル化反応の反応機構を解明することができた。その結果、金属酵素によく見られる 2 核構造が鍵中間体であり、基質の活性化において触媒-基質三複合体を経由したミカエリス

メンテン機構を経て反応が進行していることを明らかとした。

6 . 謝辞

本研究は、大嶋孝志教授（九州大学大学院薬学研究院）が中心となり、岩崎孝紀博士（現大阪大学大学院工学研究科）、前川雄亮博士（現塩野義製薬）、林結希子博士（現ノリタケカンパニー）および安倉和志博士（現塩野義製薬）が中心となって得た成果であります。文献記載の共同研究者を含め、記して深謝します。

<参考文献>

1. K. Mashima, Y. Hayashi, K. Agura, and T. Ohshima, *Pure and Appl. Chem.*, in press (2014).
2. Y. Hayashi, S. Santoro, Y. Azuma, F. Himo, T. Ohshima, and K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 6192-6199 (2013).
3. T. Iwasaki, Y. Maegawa, T. Ohshima, and K. Mashima, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley, in press (2012).
4. Y. Maegawa, K. Agura, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *Synlett*, 137-141 (2012).
5. Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Iwasaki, T. Ohshima, and K. Mashima, *ACS Catalysis*, 1, 1178-1182 (2011).
6. Y. Hayashi, T. Ohshima, Y. Fujii, Y. Matsushima, and K. Mashima, *Catal. Sci. Technol.*, 1, 230-233 (2011).
7. T. Iwasaki, K. Agura, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *Chem. Eur. J.*, 16(38), 11567-11571 (2010).
8. T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *SynLett*, 1659-1663 (2009).
9. T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, and K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 2944-2945 (2008); Highlighted in *Nature*, 452, 415-416 (2008); *Science*, 319, 1163 (2008).
10. T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, and K. Mashima, *J. Org. Chem.*, 73, 5147-5150 (2008).
11. A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, A. Marcinek, S. Szafert, T. Lis, K. R. Brzezinska, T. Iwasaki, T. Ohshima, K. Mashima, and R. Dembinski, *J. Org. Chem.*, 73, 5881-5889 (2008).
12. T. Ohshima, T. Iwasaki, and K. Mashima, *Chem. Commun.*, 2711-2713 (2006).