

論文の内容の要旨

論文題目 化合物ライブラリー構築のための新しい方法論の開発

氏名 秋山 良

有機合成においては、高い化学収率や広い基質一般性を有する反応が優れた反応とされ、特に近年はこれらの要素に加え、高い選択収率を達成することが反応の効率化につながると考えられ、反応開発における目標とされてきた。これらの要件を兼ね備えた優れた反応を駆使する有機合成では、これまで合成目標となる化合物は一つあるいはせいぜい数個であったのに対し、ごく最近になって、多数の化合物群（ライブラリー）を標的とし、それらをいかに効率良く合成するかという新たな命題が設定されてきた。多種類の化合物は、これまでに開発されてきた高収率、高選択的反応を用い、人と時間をかければ合成することは可能であるが、これでは真に効率的な方法とはいえない。ここでは、多数の化合物群の合成、すなわち「ライブラリー構築」のための新しい方法論の開発が必要になってくる。そこで筆者は、化合物ライブラリー構築のための新しい方法論の開発を目指し、研究に着手した。

1. 新規高分子固定化反応剤の開発

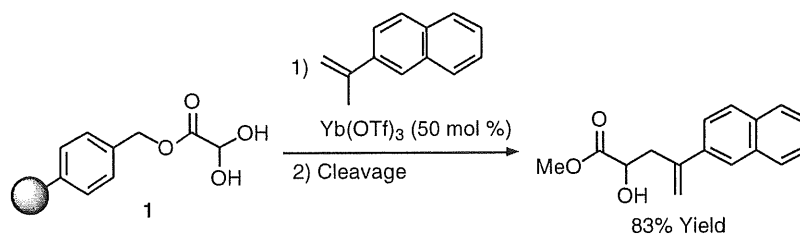
固相法は、ろ過という簡便な操作のみで生成物を分離することができ、また過剰に用いた試薬もろ過によって容易に除けるなどの利点を有することから、実用的なライブラリー構築において非常に有用である。実際すでにペプチドや核酸などの生体高分子の合成においては、固相法による自動合成が汎用されている。しかしながら、低分子化合物の合成を目的とした一般の有機合成反応はいまだ未開拓な分野であった。

そこで筆者は、有機合成反応の中で最も重要な位置を占める炭素-炭素結合生成反応を固相上で行うことを考え、新しい高分子固定化反応剤の開発に着手した。

グリオキシル酸エステルや α -イミノ酢酸エステルは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの生理活性化合物の合成前駆体として有用な化合物である。しかしながら、これらの化合物は室温では非常に不安定であり、容易に分解、重合などを起こすことが知られている。そのため、ほとんどの場合使用直前に調製してそのまま反応に用いる必要がある。これらの化合物を高分子上へ固定化すれば、ヒドロキシ酢酸誘導体やアミノ酸誘導体のライブラリー構築に有効な手段を提供できるものと期待される一方、これらの neat や溶液状態ですら不安定な化合物を高分子上に固定化することにより化合物自体を安定化し、取り扱いが容易で保存も可能なライブラリー合成用の試薬が開発できるものと考えた。

種々検討した結果、酒石酸樹脂より誘導されるグリ

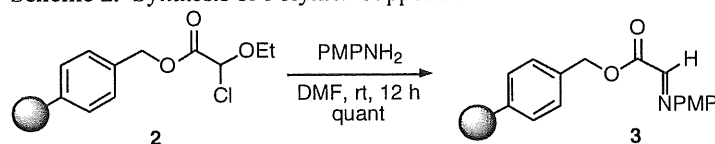
Scheme 1. Ene Reaction Using Polymer-Supported Glyoxylate 1



オキシレート樹脂 (1) が一水和物であるものの、室温下、安定に取り扱うことができることを明らかとした。また触媒量のランタノイドトリフラート存在下、固相上でエン反応が円滑に進行し、対応する α -ヒドロキシ酢酸誘導体が良好な収率で得られることも見出した (Scheme 1)。本合成ルートは市販の Merrifield 樹脂より簡便かつ迅速に目的とするグリオキシル酸樹脂を合成がすることができる。

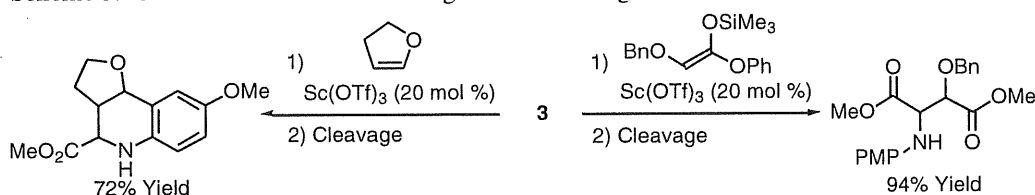
さらに、活性中間体 2-クロロ-2-エトキシ酢酸樹脂 (2) より調製した α -イミノエステル樹脂 (3) は、

Scheme 2. Synthesis of Polymer-Supported α -Imino Ester 3



固体 NMR (Swollen Resin Magic Angle Spinning [SR-MAS] NMR) によって単一化合物であることが確認され、固相上で副反応を伴うことなく合成できることを明らかとした (Scheme 2)。また、 α -イミノエステル樹脂を用いる Mannich 型反応およびアザ Diels—Alder 反応が触媒量のランタノイドトリフラート存在下、固相上で円滑に進行することも示した (Scheme 3)。

Scheme 3. Carbon—Carbon Bond-Forming Reactions Using 3



2. 新規高分子固定化触媒の開発

以上述べてきたように、高分子固定化反応剤を用いる固相上での有機合成は、化合物ライブラリー構築において極めて有用である。しかしながら、この方法には既に序論でも述べたように、いくつかの問題点がある。すなわち、反応性の低さ、高分子固定化試薬の基質導入率の低さ、さらには、大量合成が実質的に不可能である点である。

一方、化合物ライブラリー構築のための方法論という観点から考えると、高分子固定化反応剤を用いる方法の他にもライブラリーを合成するための様々な方法が想定できる。その一つとして筆者は、高分子固定化触媒と多成分縮合反応を組合わせたライブラリー構築法が有望であると考えた。しかしながらこれまでの高分子固定化触媒は、しばしば高分子触媒の調製が煩雑であったり、高分子担体の嵩高さによる触媒活性の低下が問題となる場合が多い。当研究室ではこれらの問題を解決するために、新たな高分子固定化触媒の開発が必要であると考えた。

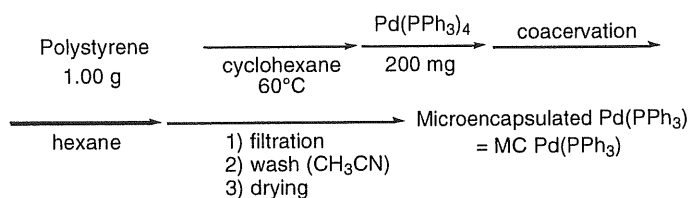
そこで注目したのが「マイクロカプセル化」という手法である。「マイクロカプセル化」は、もともと医薬品や農薬などを必要になるまで外部環境から保護し、必要となればカプセルを壊して外に出すという目的で用いられていたが、この手法を触媒の高分子上への固定化に応用することを考えた (マイクロカプセル化法)。

筆者はまずポリスチレンを高分子担体として用い、テトラキス (トリフェニルホスフィン)パラジウム [Pd(PPh₃)₄] のマイクロカプセル化を行った。実験操作としては、ま

ず、ポリスチレンをシクロヘキサンに加熱溶解させ、生じた高分子溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を加え、さらに加熱条件下 1 時間攪拌を行った。すると、黄緑色の高分子溶液中にトリフェニルホスフィン (PPh_3) と思われる固体が析出し、溶液の色も褐色に変化してきた。その後反応系が完全に黒色になったところで反応混合物を氷冷し、高分子を固化させ、生じた固体をろ取、洗浄を行ったところ、ろ液から PPh_3 が 3 当量回収された (Scheme 4)。

合成したマイクロカプセル化パラジウムトリフェニルホスフィンは、アリル位置換反応や鈴木-宮浦カップリングの触媒として有効に機能し、触媒の回収、再使用も可能であることが明らかとなった (Schemes 5, 6)。

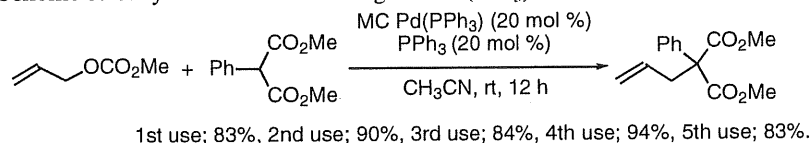
Scheme 4. Preparation of Microencapsulated Palladium Triphenylphosphine



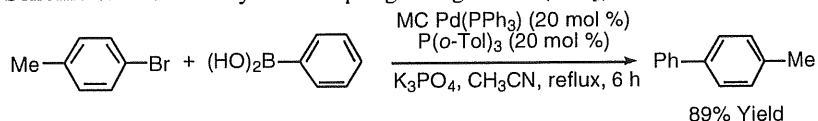
ここで、高分子上のベンゼン環が配位子として働く可能性が示唆され、次に、様々な有機合成反応の有用な触媒前駆体であるアレンルテニウム錯体の高分子上への

固定化を行った。まずポリスチレンを高分子担体として使い、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Et})(\text{PPh}_3)]$ をマイクロカプセル化したところ、配位子交換が起こり、アレンルテニウム錯体が高分子上に固定化された。

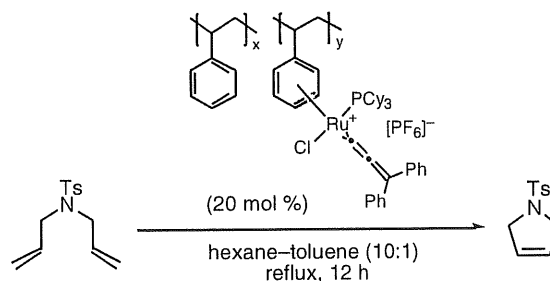
Scheme 5. Allylic Substitution Using MC Pd(PPh₃)



Scheme 6. Suzuki-Miyaura Coupling Using MC Pd(PPh₃)



Scheme 7. Ring-Closing Metathesis of Olefin



1st use; 75%, 2nd use; 81%, 3rd use; 98%, 4th use; 83%, 5th use; 82%.

さらに、本錯体より調製されるカルベン錯体が、オレフィンの閉環メタセシスにおいて有効に機能することを見出した。本触媒は反応終了後定量的に回収でき、回収した触媒を再度活性化することにより、再使用が可能であることも明らかにした (Scheme 7)。

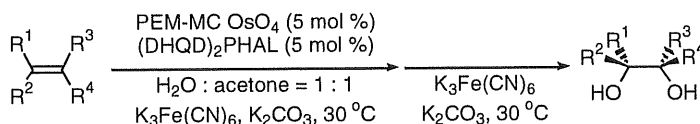
一方、四酸化オスミウム (OsO_4) を用いるジヒドロキシル化反応は、オレフィンから 1 行程で連続する 2 つの不斉炭素を有するジオールを合成できることから、有機化学上有用な手法の一つであるが、 OsO_4 は昇華性で毒性を有していることが問題となっていた。

この問題を解決すべく、当研究室ではマイクロカプセル化四酸化オスミウムの開発を行い、さらに高分子担体としてアクリロニトリル-ブタジエンスチレン共重合体 (ABS) 樹脂を用いたマイクロカプセル化四酸化オスミウム触媒 (ABS-MC OsO₄) が、均一系における不斉ジヒドロキシル化反応において有効に機能し、また回収、再使用が可能であることを見出している。しかしながら本手法は基質の slow addition を必要とするため、操作に簡便性を欠くこと、また溶媒に溶けにくい基質には適用が困難であることといった問題点を有していた。

そこで筆者はこれらの問題点を解決するため、新たな高分子担体の設計を行い、新規マイクロカプセル化四酸化オスミウム (PEM-MC OsO₄) を開発した。本触媒を用いることにより slow addition 法を必要としない 2 相系での不斉ジヒドロキシル化反応を実現した (Scheme 8)。

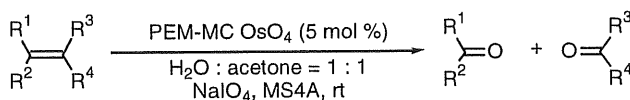
Scheme 8. Asymmetric Dihydroxylation of Olefins Using PEM-MC OsO₄

さらに合成した PEM-MC OsO₄ はオレフィンの酸化的開裂反応にも適用可能であることも明らかにした (Scheme 9)。



Scheme 9. Oxidative Cleavage of Olefins Using PEM-MC OsO₄

このようにマイクロ

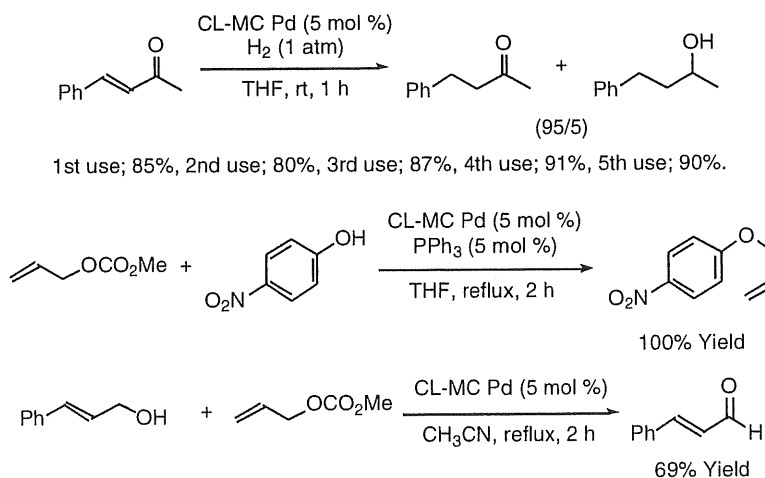


カプセル化法が金属触媒の高分子上への固定化法として非常に有効であることが示された一方で、本手法がポリスチレンを高分子担体として用いているために、ポリスチレンを溶解する有機溶媒を反応に用いることができないという問題点を残していた。

筆者はこれらの問題を解決するために高分子担体として架橋型ポリスチレンに着目し、マイクロカプセル化を行った後に得られたマイクロカプセル化触媒を加熱架橋させることにより、有機溶媒に対して不溶でより汎用性の高い新規架橋型マイクロカプセル化触媒を開発した。

本触媒はオレフィンの水素化反応やアリル位置置換反応、さらにはアリルアルコールの

Scheme 10. Several Reactions Using Cross-Linked Microencapsulated Palladium Catalyst



酸化反応において有効に機能し、何れも高収率をもって対応する生成物を与えることが明らかとなった。さらに何れの場合もパラジウムの流出は起きず、触媒の回収、再使用が可能であることも明らかとなった（**Scheme 10**）。

以上のように、化合物ライブラリー構築のための新しい方法論として、新規高分子固定化反応剤を用いる固相上での炭素-炭素結合形成反応の開発、ならびにマイクロカプセル化法を用いる新規高分子固定化触媒の開発を行った。

これらの手法を用いれば、多数の化合物群をそれぞれ単品として純粋かつ大量に合成することが可能である。このようなライブラリーを効率的に構築する手法の開発は、単に医薬品分野に限らず、触媒や香料、金属錯体のリガンドのデザインなど幅広い分野での応用の可能性があり、今後の発展が期待される。