

論文の内容の要旨

論文題目 機能性ゼオライトを基盤とする高効率的な合成法の開発研究

氏名 岡地 隆弘

有機合成化学を研究する上で、“自然環境と共生したものづくり”を基本とする「グリーンケミストリー (Green Chemistry)」の理念が、近年ますます重要になっている。環境汚染を防止、減少させる化学品やプロセスを開発、製造するこのアプローチは有機合成化学、触媒化学、プロセス工学、環境工学を結びつけた新たな動きともいえる。これらの課題を解決するために、高効率で副生成物の少ない反応の重要性がますます高まり、高効率、高選択的手法の開発は有機合成化学の最重要課題の一つである。

本研究は、以下に示す 3 つの研究課題に対して機能性ゼオライトを活用し、カルボニル - エン反応やホモアリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応を研究対象にとりあげ、機能性ゼオライトが従来の均一系の反応や試薬では困難であった反応に有効に作用して、環境負荷の少ない高効率な合成法を開発できることを明らかにしたものである。

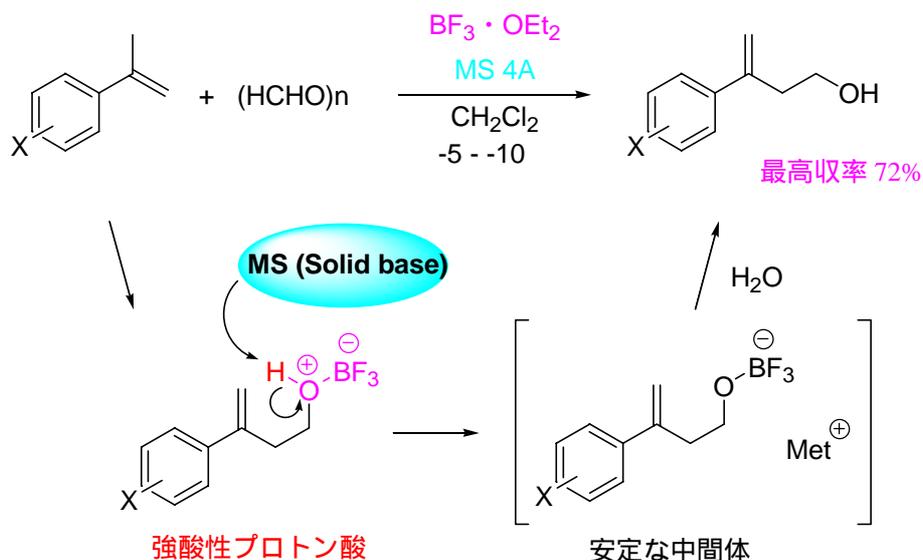
ゼオライトは、その一般組成が $M_nAl_nSi_{1-n}O_2$ (M が 1 価のカチオンの場合) となり、 SiO_4 四面体と AlO_4 四面体が互いに酸素原子を共有して三次元網目構造に結合し、均一な細孔を形成した結晶性アルミノケイ酸塩である。ゼオライトは酸・塩基性を有しており、結晶中の M^{n+} カチオンの種類や Si/Al 比によって、ゼオライトの酸・塩基特性は大きく変化する。また、均一な細孔構造に基づく形状選択性を示すなどの特徴を有する。

ルイス酸・ゼオライト共存型カルボニル - エン反応の開発

従来困難であった酸に不安定な α -メチルスチレン誘導体とパラホルムアルデヒドとのカルボニル - エン反応が、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ およびゼオライト(モレキュラ - シ - プス 4A)共存下円滑に進行し、対応するホモアリルアルコールを良好な収率で与えることを明らかにした。本反応ではゼオライトが必須であり、ゼオライトは固体塩基、すなわち反応系中で発生した、副反応を促進させる活性プロトンの捕捉剤として作用していると考えられる。

本反応のメカニズムを明らかにするために、塩基点量の異なるゼオライトをルイス酸で処理した後、粉末X線回折による分析を行って、酸塩基相互作用を間接的に評価したところ、ゼオライトが固体塩基として作用するという仮説を強く支持する結果を得た。なかでもモレキュラ - シ - プス 4Aはその細孔制御により(0.4 nm) 反応促進剤である BF_3 との相互作用はほとんど認められず、反応を複雑にする活性プロトンを選択的に捕捉できる固体塩基として有効に機能することを明らかにした。

ルイス酸を反応促進剤として用いるカルボニル - エン反応では、一般的な有機塩基、無機塩基を共存させると、ルイス酸が失活して反応は進行しない。筆者はゼオライトの特異な機能を活用してこの問題を解決し、ルイス酸 - ゼオライト(固体塩基)混合反応系を用いて、酸に不安定な α -メチルスチレン誘導体のカルボニル - エン反応に成功した。



ホルムアルデヒド担持ゼオライト反応剤の開発

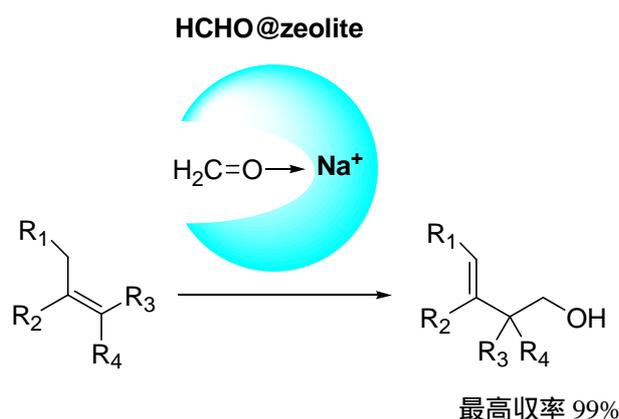
ホルムアルデヒドは活性が高く容易に分解または自己重合するため、単量体としては短寿命であり、合成化学的に利用するのは困難である。ホルムアルデヒド単量体としては唯一ホルムアルデヒドの水和物 $[\text{H}_2\text{C}(\text{OH})_2]$ として水溶液で入手可能であるが、水に不安定な反応試薬による反応系への適用は困難である。したがって、一般にはホルムアルデヒド等価体として重合体であるパラホルムアルデヒドや3量体のトリオキサンなどを、ルイス酸等により反応系中で分解するか、加熱分解によりホルムアルデヒド単量体(気体)を発生させて用いなければならない。筆者は、

このように不安定なホルムアルデヒドを、ゼオライト (Na Y、Na X) に温和な条件下吸着し、安定に担持できることを明らかにした。さらに、マジック角回転法を利用した固体高分解能 ^{13}C 核磁気共鳴法 (^{13}C MAS NMR) により、ゼオライト中のホルムアルデヒドを解析した結果、単量体として長期間安定に担持できることを明らかにした。

以上のように調製したホルムアルデヒド担持ゼオライト試剤を、各種オレフィンとのカルボニル - エン反応に用いたところ、非常に高い反応性を示し、対応するホモアリルアルコールを高収率で与え、また従来のルイス酸で触媒される反応とは異なる選択性を示すことも明らかにした。

本試剤はカルボニル - エン反応だけではなく、活性な C_1 -求電子剤として、他の求核剤との反応に応用可能であり、従来困難であったピロールの直接的モノヒドロキシメチル化や、シリルエノラートとの向山アルドール反応に適用し良好な収率で反応が進行することを明らかにした。特に、ピロールの直接的モノヒドロキシメチル化は過去に報告例はなく、本手法が最初の例である。

以上のように、筆者はホルムアルデヒドを活性化し、各種求核剤との高い反応性を誘起するとともに、長期間安定にホルムアルデヒド単量体として保持できるホルムアルデヒド担持ゼオライト試剤を創製することに成功した。



ホモアリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応：新規光学活性ジルコニウム錯体の開発

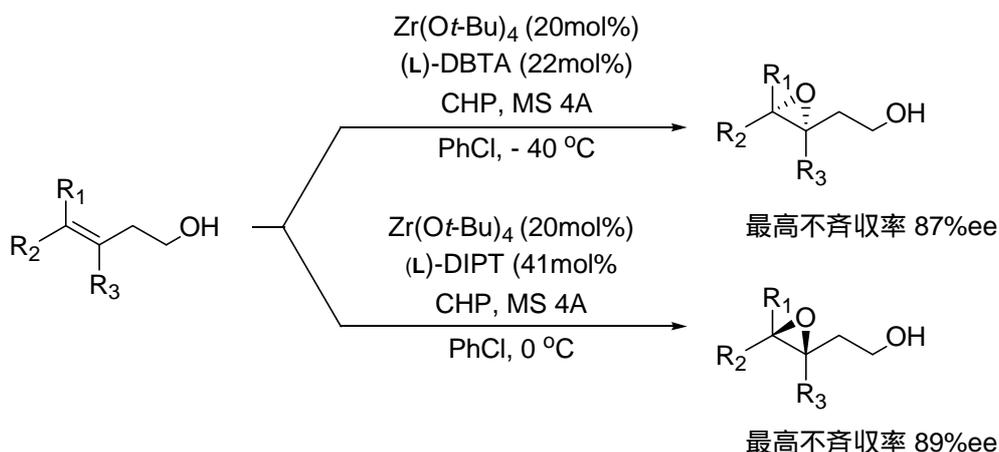
先に述べたように、筆者が開発した効率的なカルボニル - エン反応は、ホモアリルアルコールを高収率で与える。このホモアリルアルコールの光学活性エポキシ体は、天然物や生理活性物質の有用な合成中間体となる。しかしながら、現在まで、ホモアリルアルコールの実用的な触媒的不斉エポキシ化反応は開発されていない。そこで、筆者は触媒的不斉エポキシ化反応を検討し、ジルコニウム - 酒石酸エステルまたはアミド錯体を組み合わせて、新規光学活性ジルコニウム錯体を調製し、ホモアリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応に初めて成功した。興味深いことに、同じ絶対配置を有する酒石酸エステル配位子を用いた場合でも、ジルコニウム / 配位子の比が 1/1 と 1/2 ではそのエナンチオ選択性が逆転し、それぞれの反応条件において高収率、高エナンチオ選択的に対応する光学活性エポキシドを与えることを見出した。

本反応はホモアリルアルコール基質に幅広く適用可能であり、次世代の抗気道収縮性疾患治療薬として期待されているタキキニン拮抗薬の鍵中間体の合成へ適用し、本手法の有効性を確認し

た。さらに、従来困難であった第 1 級ホモアリルアルコールの速度論的光学分割に本手法を適用し、高収率・高選択的に対応する光学活性ホモアリルアルコールを与えることを明らかにした。

また、本反応ではモレキュラーシーブスが反応速度、エナンチオ選択性に大きな影響を与え、モレキュラーシーブスが活性触媒種の形成時に作用していることを明らかにした。光学活性ジルコニウム錯体を用いた不斉エポキシ化反応の機構を明らかにするために、マトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析装置 (MALDI TOF MASS) により触媒活性種の分子量を測定した結果、ジルコニウム / (L)-酒石酸ジイソプロピル比が 1 / 1 の反応条件で得られる金属錯体は 3 核錯体であり、1 / 2 の金属錯体は単核錯体であることを明らかにした。また、光学活性ジルコニウム錯体のエポキシ化反応性、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性を考慮して、本反応系の遷移状態モデルを提案した。

本手法は一般性も高く、簡便で、用いる不斉配位子も天然物由来の酒石酸誘導体であることから、実用性の優れた手法であるといえる。



以上のように、「機能性ゼオライトを基盤とする高効率的な合成法の開発研究」と題する本研究は、カルボニル - エン反応やホモアリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応を研究対象にとりあげ、機能性ゼオライトが従来の均一系の反応や試薬では困難であった反応に有効に機能して、環境調和型の高効率な合成法を開発できることを明らかにしたものである。環境問題をはじめとして、工業化に耐えうる効率的な合成プロセスの開発には、ゼオライト類のもつ“制御可能な多様性”が大きな力を発揮するものと考えられ、今後より一層の発展が期待される。