

## 論文の内容の要旨

論文題目 ゼオライトナノ細孔による不安定分子の生成、  
安定貯蔵、および有機合成反応への適用

Formation and Preservation of Labile Molecules in Zeolite  
Nanocages, and Its Application to Organic Synthesis

氏名 小林 慶二郎

ゼオライトという物質名は、1756年に発見された天然鉱物に始まり、以来、近年まで結晶性の多孔質アルミノケイ酸塩の総称として用いられてきた。ゼオライトは洗剤、脱臭剤、抗菌グッズ等、我々の身近な場所で利用されている人体に無害な無機物質であり、0.3~1.3ナノメートルの規則性細孔を有し、分子レベルでのふるいわけが行える材料である。最も基本的なゼオライトの構成単位は四面体構造の $[\text{SiO}_4]^{4-}$ および $[\text{AlO}_4]^{5-}$ であり、頂点酸素の共有により互いに連結することでゼオライト骨格を形成する。このとき、電気的中性を維持するために、それぞれの四面体 $[\text{AlO}_4]$ に対してそれに見合うだけの正電荷が必要となる。これはゼオライト中に静電的に取り込まれた交換性陽イオンにより補われる。ゼオライト科学の進歩により、骨格構造を形成するT(Si, Al)原子の位置がB, Fe, Ga, Ge, Pなどの元素で一部あるいは全部置換された、いわゆる骨格置換ゼオライトが合成されるようになった。このような経緯から、現在、天然型ゼオライトは40種類、人工的な合成ゼオライトは150種類ほどあり、およそ200種類のゼオライトが存在している。本研究は工業的に大量合成が可能であり、人体に無害な天然型のゼオライトを主に使い、そのナノ細孔内に通常の方法では取り扱いが困難な不安定分子を発生・保存し、有機合成反応にまで発展させることを目的に行った。

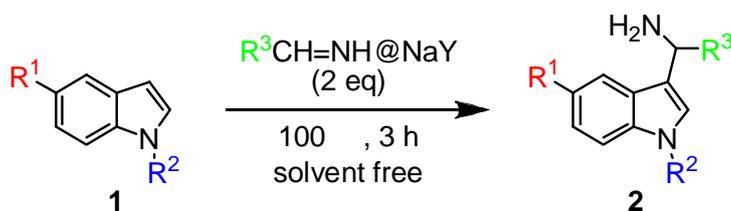
不安定な化学種は反応性に富むため興味深い化学的特性を持つ。しかし、不安定な化学種は、分解や重合が起こらない極低温下、マトリックス分子中などの制限された条件で取り扱う必要があり、反応試薬として簡便に用いることは困難である。近年、このような不安定な分子を安定に取り扱うための方法として、共有結合や遷移金属錯体で作られたカプセル状分子のナノ空間をホストとし、ゲスト分子である不安定化学種を閉じ込め安定化する方法が開発されてきた。しかし、共有結合ホスト分子は多段階の合成が必要であり容易に入手できるものではない。カプセル状遷移金属錯体は、自己集合を利用するため容易に調製することができるが、有機溶剤中ではその構造を維持することができず、安定性に問題がある。また、これらの手法は不安定分子を閉じ込めて観測するには有効な手段であるが、ゲスト分子はホスト分子系を壊さない限り取り出すことができず、せっかく作り出した不安定分子を利用することができない。

一方、ゼオライトは工業的に合成されているため入手が容易であり、有機溶剤でも水溶液でも安定な強固な骨格を有する。また、その強い吸着力でさまざまな低分子を吸着し、閉じ込めることができる。閉じ込められた分子は隔離されたカチオンサイトの近傍に存在するため、不安定な分子を吸着させると自己反応が抑制され安定化されることになる。また、細孔表面にはアニオン性酸素格子と対カチオンの間に生じる強い静電場があり、その作用で吸着分子は強く分極されるため活性化されることになる。したがって、ゼオライトの持つサブナノメートルの細孔は吸着された不安定分子を安定化し、かつ、活性な状態に保つ「容器」として考えることができる。さらに、ゼオライトの細孔構造は開放系であるため、外部から他の分子を送り込むことができる。このため、細孔内に閉じ込めた不安定分子を観測することのみならず、反応試剤として活用することも可能である。ゼオライトの持つこれらの優れた特徴を利用することで、*N*-無置換アルジミンやジアゾ酢酸エチルのような不安定分子を安定貯蔵し、有機合成反応へ応用した結果について以下にその概要を述べる。

アルジミンは、還元的アミノ化反応、求核付加反応(アルキル化およびシアノ化反応)、Mannich 反応、芳香族への求電子置換反応(Friedel-Crafts 反応)、1,3-ジエンとの Diels-Alder 反応、オレフィンとのイミノ-エン反応等、さまざまな反応に用いられ窒素化合物に変換される。このため、有機合成化学において極めて重要な前駆体である。通常、これらの反応に使用されるアルジミンは、窒素上をさまざまな置換基で保護した形で用いられており、この保護基は最終的に除去しなければならない。高い原子効率を達成するためには窒素上を保護しない、*N*-無置換アルジミンを用いた合成法の開発が必要である。しかし、*N*-無置換アルジミンは、非常に不安定な分子であるため、常温・常圧では重合等の自己反応により単量体として存在しないことが知られている。前述したゼオライトの持つ優れた特徴を利用すれば、不安定で容易に取り扱うことができなかつた *N*-無置換アルジミンをゼオライト細孔内で観測することのみならず、求電子反応剤として用いることも可能と考えた。ナトリウム型フォージャサイトゼオライトである NaX や NaY に安定な前駆体アルデヒドを吸着しアンモニアを作用させた結果、予想通り常温・常圧では単離できなかつた *t*-BuCH=NH、

4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=NH、および PhCH=NH のような *N*-無置換アルジミンが直接的に作り出せることが明らかとなった。しかも、驚くべきことに、ゼオライト細孔内のこれら *N*-無置換アルジミンは 100 °C のような高温でも安定であり、室温においては少なくとも 3 ヶ月間単量体で存在することを固体 <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N-NMR 法で確認することができた。特に、*t*-BuCH=NH は低温下、高真空条件でも単離された報告例はなく、NaX および NaY 細孔内で高純度な状態で保存できることを初めて明らかにした。次に、NaY 中で発生させた *N*-無置換アルジミンを無溶媒条件下、電子豊富なインドール誘導体と反応させた結果、Friedel-Crafts 付加体が高収率で得られることを見出した。本反応は、アルジミン窒素上に保護基を必要としないため高い原子効率を達成でき、遷移金属塩触媒や有機溶剤を必要としないため環境負荷の少ない優れた反応である。単離不可能であった *N*-無置換アルジミンをゼオライト細孔内で生成・捕捉し、しかも長期間安定に貯蔵できることを明らかにし、さらに、有機合成反応に利用した例は初めてである。

Table 1. *N*-無置換アルジミンのインドール類への Friedel-Crafts 反応<sup>a)</sup>



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
1	H	Me	Ph	66 (54) <sup>b)</sup>
2	H	H	Ph	98 (81) <sup>b)</sup>
3	Me	H	Ph	95
4	OMe	H	Ph	70
5	Cl	H	Ph	97 (75) <sup>b)</sup>
6	CN	H	Ph	63
7	NO <sub>2</sub>	H	Ph	65
8	H	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
9	H	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
10	H	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98
11	H	H	<i>t</i> -Bu	55 <sup>c)</sup>
12	Cl	H	<i>t</i> -Bu	60 <sup>c)</sup>

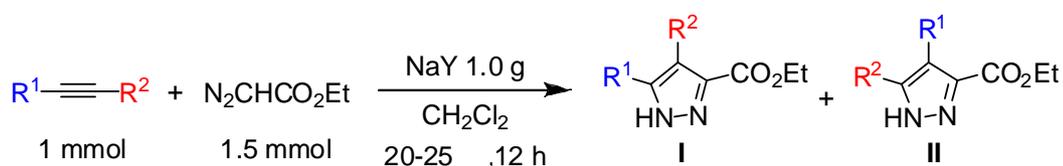
<sup>a)</sup> NaY : 1 g, PhCH=NH : 1 mmol, **1** : 0.5 mmol.

<sup>b)</sup> NaY : 0.5 g, PhCH=NH : 0.5 mmol, **1** : 0.55 mmol.

<sup>c)</sup> 100 °C, 12 h.

ジアゾ酢酸エチルはジアゾ化合物の中では比較的安定な化合物であるが、爆発性であり、酸や光により分解するため使用直前に調製しなければならない試薬として知られている。このようなジアゾ酢酸エチルをゼオライト細孔内に安定に貯蔵することができれば、より簡便に取り扱え、有機合成反応に利用できるものと考えた。ゼオライト細孔を有機反応の場として用いるため、入手が容易なゼオライトとして最も細孔径の大きな NaY ゼオライトに着目した。しかし、NaY ゼオライトは弱い酸性をもつため、そのナノ細孔中で脱窒素を伴う分解を受けずに安定に存在できるかが問題であった。そこでまず、NaY 中でジアゾ酢酸エチルが分解せずに存在できるかどうかを固体 NMR で確認することにした。その結果、ジアゾ酢酸エチルは NaY ゼオライトの細孔内で、少なくとも室温 3 ヶ月間は安定に存在することが明らかとなった。このため、NaY のナノ細孔を反応場としたジアゾ酢酸エチルの有機合成反応への利用を考えた。一般に、ジアゾ化合物の炭素 - 炭素三重結合への 1,3-双極子付加反応は、優れたピラゾール複素環化合物を合成する方法として知られており、数多くの生理活性物質がこの方法で合成されている。しかし、ジアゾカルボニル化合物のアルキンへの 1,3-双極子付加反応は、電子豊富なジアゾ化合物に比べて反応性が低下するため、分子間で 1,3-双極子付加反応を高収率で進行させることは意外にも困難であり、塩化インジウムを Lewis 酸触媒とした水溶媒中での反応例のみが報告されていた。NaY ゼオライトの細孔空間は高い親水性と強い静電場もつため、遷移金属塩触媒を使用することなく水中で促進されるこのタイプの反応が効率的に進行し、ピラゾール誘導体が得られるのではないかと考えた。検討の結果、塩化メチレン溶媒中に懸濁させた NaY ゼオライトに電子求引基

Table 2. 1,3-双極子付加反応における基質一般性



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	
			I	II
1	CO <sub>2</sub> Et	H	97	-
2	CO <sub>2</sub> Me	H	95	-
3	COMe	H	92	-
4	CHO	H	82	-
5 <sup>a)</sup>	CO <sub>2</sub> Et	Me	74	-
6 <sup>b)</sup>	CH <sub>2</sub> OH	H	65	8

<sup>a)</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> reflux, 24 h. <sup>b)</sup> toluene reflux, 12 h.

を有する各種アルキンとジアゾ酢酸エチルを順次加えるという簡便な操作で、穏和な条件下、高収率でピラゾール誘導体が得られることを見出した。本反応は、人体に無害なゼオライトで反応が進行するため遷移金属塩などの活性化剤を必要としないこと、ゼオライトはろ過によって簡単に生成物と分離できることなどの特徴を持ち、有用なピラゾール誘導体の合成法となりうる。

以上のように、本研究は、ゼオライトの持つ吸着分子の隔離による安定化能と、細孔内の強い静電場による活性化能という相反する特性を利用し、使用直前に調製して利用しなければならなかった不安定分子のみならず、常温・常圧では存在できなかった不安定分子がゼオライト細孔内で安定に保存でき、かつ、従来では困難であった有機合成反応に応用できることを明らかにしたものである。最適な反応場を提供するゼオライトは、自然界に豊富にあるナトリウムを金属対カチオンとして持つ NaY ゼオライトで良く、遷移金属塩等の Lewis 酸を必要としないことが特徴である。さらに、NaY ゼオライトは人体に無害な無機シリケート物質であり、ろ過によって簡単に生成物から分離することができる。このため、遷移金属塩触媒を反応に用いた場合にしばしば発生する生成物からの遷移金属成分の除去や残留の問題を回避することが可能である。以上のような特徴から、本研究において開発された NaY ゼオライトを用いる反応は、不安定な分子を簡便に取り扱う手法を提供することのみならず、環境負荷の少ないプロセスへの応用を可能にするものであり、今後のゼオライトを用いた持続可能なプロセスへの展開が期待される。