

論文審査の結果の要旨

氏名 金井 敏

バッチ法を基本に展開されてきた有機合成化学の分野では、安全性や生産性、省廃棄物といった利点から複雑な構造を持つ有機分子の合成にフロー法を用いることが注目され始めている。特に不均一系触媒をカラムに充填して用いるフロー反応は、温和な条件での化学変換を可能とし、溶液への触媒の混入も防ぐことができるため複数のカラムリアクターを連結した多段階連結型連続フロー合成への応用が期待できる。このような背景のもと、本論文は、メソポーラスシリカ担体上に固定化したキラルなニッケル触媒活性種を用いる不斉 1,4-付加反応を検討した結果について、3章に渡って述べたものである。

第1章では、有機合成のための連続フロー合成・反応について述べている。

続く第2章では、ニッケルキラルジアミンのメソポーラスシリカへの固定化を検討し、ヨウ化ニッケルとキラルジアミンから調製されたニッケル錯体がメソポーラスシリカである MCM-41 と混合することで固定化されることを見出している。神経障害性疼痛やてんかん、不安障害など様々な病気の治療薬として広く使用されているプレガバリンのラセミフロー合成が当研究室ですでに達成されているが、実際に薬理活性を有するのは S 体であり、不均一系キラル触媒を用いた不斉フロー合成の開発が求められる。本論は上記ニッケル触媒が目的の不斉 1,4-付加反応に対して固体触媒として機能することを明らかにしている。得られた触媒に関して種々の測定を行っており、窒素吸脱着実験では、ニッケルの担持量の増加に伴い BET 比表面積及び細孔容積が減少しているのに対して、T-plot 法により算出された外比表面積は一定であり、キラルニッケル種が MCM-41 の細孔内に固定化されていることが強く示唆されている。固体触媒上に担持されたニッケルとヨウ素を定量し、リガンドを触媒調製時に回収されたリガンドの量からそれぞれ見積もると、メソポーラスシリカ上でニッケル：ヨウ素：リガンドが 1 : 1 : 1 で存在していることが明らかとなった。これは Ni の EXAFS 測定の結果とも合致しており、均一系では不安定であることが知られるニッケルキラルジアミンの 1 : 1 錯体がニッケルシリケート結合の形成により固定化されていることが強く示唆されている。また調製した不均一系触媒はマロン酸ジメチルの不斉 1,4-付加反応において、均一系ニッケルキラル錯体より

も優れた触媒活性を示すことも明らかにしている。一方で分子サイズの大きいマロン酸ジベンジルを求核剤として用いた場合は反応速度の逆転が見られ、これらの結果は触媒活性種が担体の細孔内にあることを支持している。さらに、この触媒は触媒量のモルホリンを使用することで、これまでに均一系触媒を含めても例のないアルキリデンマロネートへのニトロメタンの不斉 1,4-付加反応に対しても有効であることを見出している。この不均一系キラル触媒の不斉フロー反応への利用についても検討し、本触媒をカラムリアクターに充填して不斉 1,4-付加反応を行なうと、良好な収率及びエナンチオ選択性で目的化合物が得られることを明らかにしている。実際、基質溶液と共に 0.2 mol% のキラルリガンドを送液することで活性が 25 時間程度維持され、また、この不斉フロー反応と不均一系 Pd 触媒を使用した水素化フロー反応を連結することでプレガバリン前駆体である γ -ラクタムを 89% 収率、87% ee で得られ、2 段階連結連続フロー合成を実現している。

第 3 章では、新たなキラルニッケル触媒の開発について述べている。第 2 章では、ニッケルキラル錯体とメソポーラスシリカの表面反応により新規触媒活性種が形成されることを見出したが、この I-Ni-O-Si 結合により固定化されたニッケル種は乏しい触媒寿命を示し、フロー反応の長時間運転に使用することが困難であった。そこで、高温での焼成による強固なニッケル種の創出を試み、アキラルなニッケルジアミン錯体を用いて MCM-41 の固体表面を修飾し、得られた複合体を 450°C で焼成し、目的のニッケルシリケート結合の形成とアキラルなリガンドの除去を行なう手法を開発している。触媒の評価にはニトロアルケンへのマロン酸ジメチルの不斉 1,4-付加反応を用い、キラルジアミンリガンドを外部添加して反応を行なっている。本触媒をカラムリアクターに充填し、基質溶液と共に 1 mol% のキラルリガンドを送液した連続フロー反応では、目的生成物を 86% 収率、87% ee で得られ、90 時間の連続運転が可能であることを明らかにしている。典型的な金属固定化法である含浸法やテンプレートイオン交換法により調製されたニッケル固定化触媒と比較して、本手法により調製された触媒は優れた活性及び耐久性を示している。

以上のように、本論文は、メソポーラスシリカ担体上に固定化したキラルなニッケル触媒活性種を用いる不斉 1,4-付加反応を開発、連続フロー反応にも展開し、最先端の有機合成化学の分野で極めて優れた結果を報告している。よって本論文は、博士（理学）の学位に十分値するものと判定された。