

亜鉛四核クラスターを用いた触媒反応開発及び配位子効果研究と新規不斉亜鉛二核触媒の開発

安倉, 和志

<https://doi.org/10.15017/1441179>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏名	安倉 和志
論文名	亜鉛四核クラスターを用いた触媒反応開発及び配位子効果研究と新規不斉亜鉛二核触媒の開発

論文審査結果の要旨

生体内には複数の亜鉛イオンを有する複核亜鉛酵素が多数存在している。複核亜鉛酵素はその複核構造を利用することにより単核の亜鉛酵素には行うことのできない反応を行っている。博士論文の第一章では、これら多核金属酵素および人工の多核亜鉛触媒などの特徴と反応機構に関してまとめている。申請者は、このような複核酵素の反応性を利用した多核金属触媒を開発すべく検討を行い、(1)分子内に四つの亜鉛イオンを有する亜鉛四核クラスター触媒を利用した脱アシル化反応の開発、(2)亜鉛四核クラスター触媒の配位子効果の検討と、 β -ケトエステルのエステル交換反応への適用、そして(3)新規不斉亜鉛二核触媒の開発の検討を行った。

(1) 亜鉛四核クラスター触媒を用いた脱アシル化反応 (第二章)

申請者が所属する当研究グループで開発された亜鉛四核クラスターは、エステル交換反応などの反応に対し優れた触媒活性を発現する。また、通常のリイスさんとは異なり、配位性の高い溶媒中でも分解や失活することなく、リイス酸活性を維持できることが分かっている。そこで申請者は、亜鉛四核クラスター錯体のこれらの特徴を最大限に活用し、メタノールを求核剤および溶媒として用いることで、アセチル基やベンゾイル基のようなアシル型の保護基を穏和な条件で脱保護できるのではないかと考え検討を行った。その結果、期待した通り亜鉛四核クラスターはメタノール溶媒中でも高い触媒活性を発現し、酸あるいは塩基性条件に不安定な種々の官能基を損なうことなく、水酸基のアシル保護基を脱保護することが可能となった。また本触媒系は、従来報告された触媒系と異なり、立体の高さから反応性の乏しい三級アルコールのアセチル化体や、異性化や転移反応が容易に進行する基質を用いた場合にも、高収率で脱アセチル化することができることを見出した。

(2) 亜鉛四核クラスターの配位子効果と β -ケトエステルのエステル交換反応 (第三章)

亜鉛四核クラスター触媒の活性向上と反応機構解析を目的とし、亜鉛四核クラスター錯体上のカルボキシレート配位子の効果の検討を行った。電子吸引性の異なる種々のカルボキシレート配位子を有する亜鉛四核クラスターの合成を行い、亜鉛イオンのリイス酸性の変化と触媒活性との相関についての研究を行った結果、エステル交換反応において、 CF_3CO_2 配位子に比べてよりリイス酸性の高い $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CO}_2$ 配位子からなる亜鉛四核クラスター触媒の方が高活性を発現することを見出し、より効果的な触媒の開発に成功した。また、単にリイス酸性が高いほど触媒活性が高いわけではなく、リイス酸性を高くしすぎても触媒活性が低下することを見出した。これは、本触媒によるエステル交換反応が、従来から想定していた機構の通り、求電子剤であるエステルと求核剤であるアルコキシドを同時に活性化している協奏的な機構であることを支持するものであり、求電子剤であるエステルを活性化するリイス酸機能と、求核剤である水酸基を活性化するブレンステッド塩基機能

のバランスが、触媒活性には重要であることが判明した。

このようにして開発した、より高活性な触媒は、 β -ケトエステルを基質に用いるエステル交換反応によって、その有用性が示された。 β -ケトエステルは、活性メチレン部位のプロトンの酸性度が高いため、塩基性の強い触媒系でのエステル交換反応が不可能な基質である。しかし亜鉛四核クラスター触媒系は比較的中性な反応条件で反応が進行するため、 β -ケトエステルを基質とした場合においてもエノール化などに伴う副反応などを引き起こすことなくエステル交換反応を進行させることに成功している。これにより、医薬品などの合成中間体として頻繁に用いられる β -ケトエステルを、エステル交換反応によって誘導することが可能となった。しかしながら、立体的に嵩高いいくつかの基質においては、先に開発した亜鉛四核クラスターでは、その触媒活性が不十分であった。これに対し、DMAPなどの配位性含窒素芳香族化合物を添加すると、触媒活性が大幅に向上できることも、研究グループにおいて見出されていたが、 β -ケトエステルを基質に用いた場合には、それらの添加剤によってエノール化が進行してしまうため、触媒活性を向上させることはできなかった。それに対し、よりルイス酸性の高い新規亜鉛四核クラスター触媒を用いると、顕著に触媒活性が向上し、目的物を高収率で得ることが可能となった。

(3) 新規不斉亜鉛二核触媒の開発 (第四章)

亜鉛四核クラスター触媒のさらなる有用性の向上を目的とし、不斉触媒かの検討を行った。しかしながら、亜鉛四核クラスターは溶液中で様々な核数の錯体を生じること、また、キラルカルボキシレート配位子を用いても不斉環境が金属周辺から離れていることなどの問題点があり、実際に、キラルカルボン酸から誘導した亜鉛四核クラスター錯体を触媒に用いても、不斉誘導は困難であった。一方、上記の研究を行う中で、酸素架橋の亜鉛二核種が心の触媒活性種であることが示唆されたことから、想定された反応機構を基に、新規不斉亜鉛二核触媒の開発検討を行った。その新たな触媒は、亜鉛四核クラスター触媒の活性中心である亜鉛二核構造を予め土台とし、支持配位子に不斉部位を導入することによって反応中心の立体を制御するデザインとして設計した。この新配位子は、中央のジアミンユニットと両側のピナフチルユニットの二つのユニットをカップリングすることによって合成できるデザインとなっており、その設計に則り二つのユニットの合成及びカップリングを行うことによって目的の新規不斉支持配位子の合成を行った。さらに合成を行った配位子を用い亜鉛との錯形成を行うことによって、新規不斉亜鉛二核錯体の合成に成功し、そのベースとなった亜鉛四核クラスターとは異なる触媒活性を発現することを見出した。

以上、申請者が行った研究の成果は、水酸基のアシル化および脱アシル化の実用的な方法として有用であり、多核金属錯体の今後の研究に有用な知見を与えるものである。このことから、申請者は博士(薬学)の学位に値すると認める。