

—総説—

メソポーラスシリカを活用する 有機合成反応の開発に関する研究

児玉朋寛*, 伊藤彰近, 正木幸雄

要約: 代表的なメソポーラスシリカとして知られる Ti-HMS, MCM-41 そして FSM-16 を有機合成反応における反応促進剤として活用することを試みた。ルイス酸サイトを有する Ti-HMS が接触還元条件下、選択的に水酸基の脱ベンジル化反応を加速することを見出した。MCM-41 が水酸基の保護基として知られる *t*-butyldimethylsilyl (TBS) 基存在下、triethylsilyl (TES) 基を選択的に脱保護できることを見出した。FSM-16 が α -ヒドロキシカルボン酸の酸化的光脱炭酸反応やアリアルメチルハライドやアリアルメチルアルコールの光酸化反応、スチレン類の酸化開裂反応等幾つかの光反応を促進することを見出した。

索引用語: メソポーラスシリカ、Ti-HMS、MCM-41、FSM-16、脱保護、加速効果、酸化的光脱炭酸反応、光酸化反応、酸化開裂反応

Synthetic Organic Chemistry with Mesoporous Silica

Tomohiro KODAMA*, Akichika ITOH, Yukio MASAKI

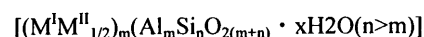
Abstract: Ti-HMS, MCM-41 and FSM-16 which are typical hexagonal mesoporous silica, were investigated for use as a promoter for organic synthesis. Ti-HMS, which possesses Lewis acid sites, was found to accelerate deprotection of the benzyl group, which is a typical protecting group of the hydroxyl group, selectively under hydrogenolytic conditions. MCM-41 proved to deprotect the triethylsilyl (TES) group, which is a typical protecting group of hydroxyl group, selectively and easily in the presence of *t*-butyldimethylsilyl (TBS) group. FSM-16 was found to accelerate several photo-reactions such as oxidative photodecarboxylation of α -hydroxy carboxylic acid, oxidation of arylmethylhalides and arylmethylalcohols, and oxidative cleavage of styrenes.

Keyphrases: mesoporous silica, HMS, Ti-HMS, MCM-41, FSM-16, deprotection, acceleratory effect, photodecarboxylation, photooxidation, oxidative cleavage

1. 緒言

有機合成化学の分野においてグリーンケミストリーという言葉が一般に定着したといっても過言ではない。我々、有機合成化学者は環境への負荷を低減するような反応系の構築が必須になってきている。このような背景の中で、固体高分子は安全性、再利用を目的とした分離の容易さ、固体高分子特有の骨格構造に起因する形状選択性など実用的かつ化学的にも非常に興味深いものであるといえる。

ゼオライトはそのような固体高分子の中で、多孔質結晶と呼ばれる一群の物質の 1 つであり、下式で示されるアルミノケイ酸塩である。



ゼオライトはその組成に応じて、化学的にはシラノールとルイス酸金属を含んでいる。また、構造的には規則性を持った細孔を有しており、無定形であるシリカゲルやアルミナとは異なり、細孔の構造、化学組成、化学的性質が均

一であることが特徴である。ゼオライトに関する研究は古くから行われており、実際に石油化学工業における炭化水素のクラッキング触媒に使われるなど広く利用されてきた。特に 1990 年頃までは、その細孔径が 2nm 以下 (マイクロポア) のいわゆるゼオライトの骨格内にルイス酸金属を導入することにより化学的性質、特に固体酸性質を改善する研究が主として行われていた²⁾。ところが、1992 年にモービル社の研究グループが MCM-41 (Mobile Catalyst Molecularsieves)³⁾を、1993 年には稲垣らが FSM-16 (Folded Sheets Mesoporous material)⁴⁾を、さらに 1994 年には Pinnavaia らが HMS, Ti-HMS (Hexagonal Mesoporous Silica)⁵⁾ という、メソポーラスシリカと呼ばれる化合物群を相次いで開発した。これを契機に研究の焦点は細孔径の拡大へと向けられるようになり、メソポーラス物質の開発が爆発的に行われるようになった。メソポーラスシリカとは構成元素としてアルミニウムを含有せず、その細孔径の大きさがゼオライト等のミクロ多孔体や、多孔質結晶ガラス等のマクロ多孔体との中間に位置する 2-50nm の細孔径を有するシリカの総称である⁶⁾。シリカゲルのようにメソ孔を有する無定形物質はこれまでも存在したが、メソポーラスシリカはそれらとは異なり均一な大きさのメソ細孔を持ち、細孔径の分布が非常に狭いのが特徴である。一方、近年の有機合成化学においては超分子や酵素など我々の取り扱う分子は急速に巨大化しつつある。この事実はマイクロポアを有するゼオライトでは適用できない分子が増加することを意味しており、より大きな細孔径を有する固体触媒、固体試薬の開発の必要性が示唆されている。実際、主として数 nm の大きさの分子を取り扱う有機反応にお

いて、マイクロ孔ではそれらの有機分子が細孔内に進入できず、触媒作用を受けることができないということが多く見られている。ところが、メソ孔の大きさはこれら大半の有機分子を細孔内に取り込み、反応に付することを可能にした。

このような背景から、我々は合成が容易なメソポーラスシリカを用い、その有機合成反応への応用について検討を行っている。そして種々のメソポーラスシリカが 1) 固体酸、2) 光触媒として興味ある挙動を示すことを見出した。それらの知見について紹介する。

2. 各種メソポーラスシリカの合成

今回、我々が研究に用いたメソポーラスシリカは MCM-41³⁾, FSM-16⁴⁾, HMS⁵⁾, Ti-HMS⁵⁾ の 4 種類である。これらの合成にはいずれも長鎖状アミンあるいは四級アンモニウム塩が形成するシリンダー状のミセルを細孔のテンプレートとして用いる。実際の合成では、MCM-41 についてはセチルトリメチルアンモニウムブロマイドを、HMS, Ti-HMS についてはドデシルアミンを用いた。またケイ素源としては、テトラエチルオルトシリケートあるいはケイ酸ナトリウムを用いた。さらに Ti-HMS のチタン源にはチタニウムテトライソプロポキシドを用いた。

用いたメソポーラスシリカの細孔の構造は特徴的な六方 (ヘキサゴナル) 構造をしており、全体として蜂の巣 (ハニカム) 構造であることが確認されている。その六方構造の細孔が形成される過程として、Fig.1 (Route 1) に示

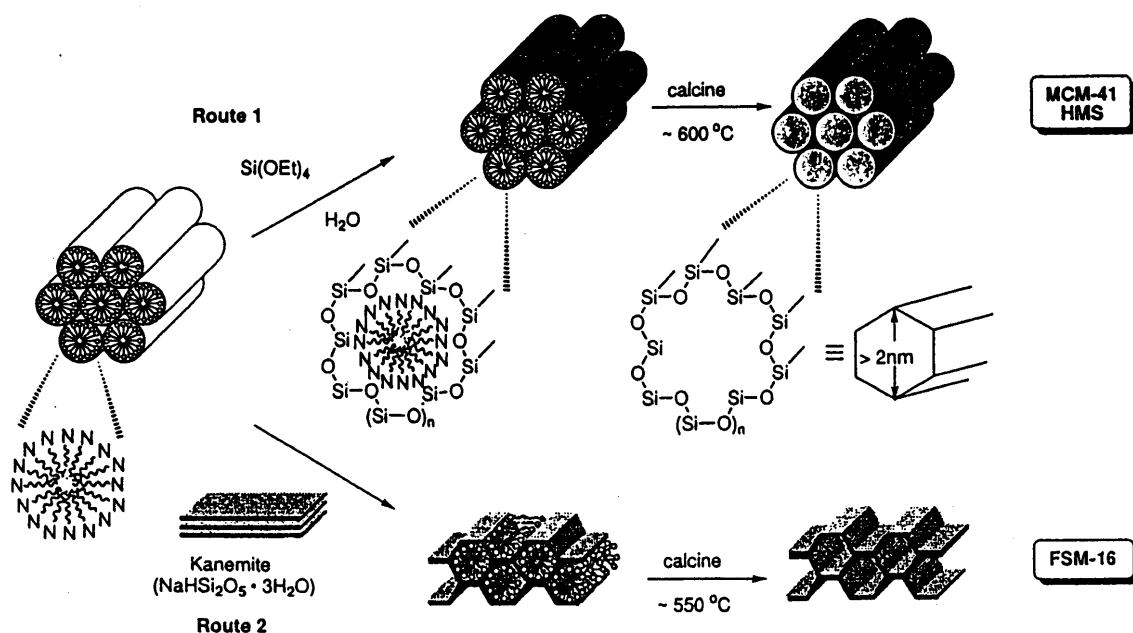


Fig. 1 Liquid crystal templating and folded sheets mechanism.

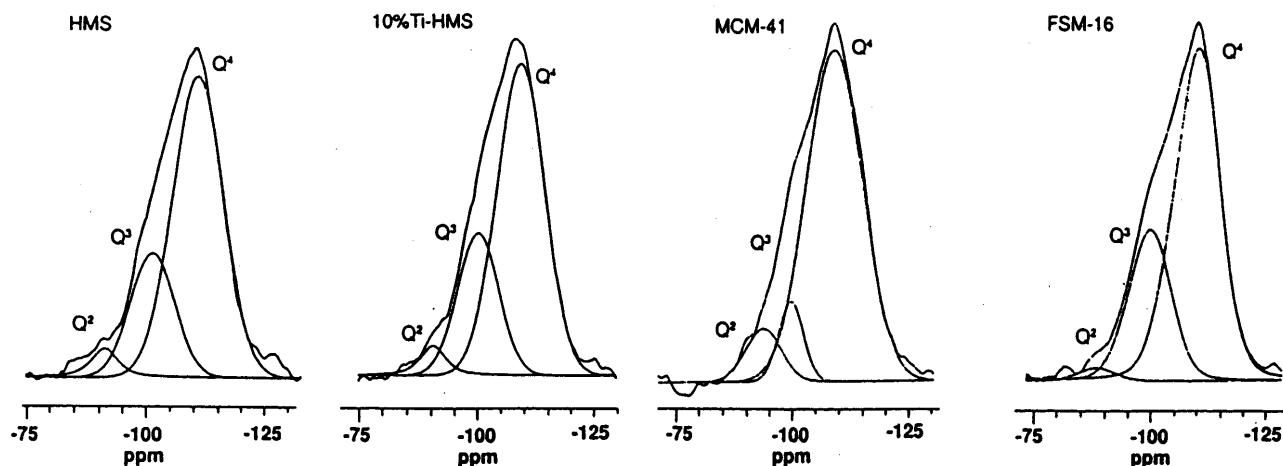


Fig. 2 ²⁹Si MAS NMR of HMS, 10%Ti-HMS, MCM-41 and FSM-16.

したような Liquid-Crystal Templating メカニズムが提唱されている³⁾。その内容はアンモニウム塩が水中で極性基を外側に向けたシリンダー状ミセルを形成し、ミセルの周りをシリケートが包み込む。その後、高温で焼成することによりテンプレートを除去するとシリケート部分が残る、もともとテンプレートが存在していた部分が細孔となり、ハニカム構造を有するメソポーラスシリカが合成されるというものである。一方、FSM-16の合成法はMCM-41やHMSなどとは異なり、シリカ源として四面体の単一シート構造の層状ケイ酸塩であるカネマイトを用い、高いpH条件(pH 11-12)で行うことが特徴である。その生成機構はMCM-41のそれとは異なり、Fig.1 (Route 2) に示すような Folded Sheets Mechanism が提唱されている。

HMS, 10%Ti-HMS, MCM-41, FSM-16 に関しては ²⁹Si-MAS NMR 並びに窒素吸着法による細孔径の測定を行った。Fig.2 に示すように、ケイ素の縮重度の違いによる3つの構成成分(Q², Q³, Q⁴)が各々-91ppm, -100ppm, -109ppm 付近に観察された。Table 1 に各々の比率と細孔径の測定結果を示す。これらの値は文献値と若干異なっているものもあるが、我々が複数回合成し、ランダムに抽出したサンプルの比率には再現性があるため、これらのシリカを用いて以下検討を行った。

Table 1 The ratio of the framework and the pore size of the silicas

silica	Q ²	Q ³	Q ⁴	pore size (nm)
HMS	4	27	69	2.4
10%Ti-HMS	4	25	71	2.5
MCM-41	8	9	83	2.9
FSM-16	2	28	70	2.8

3. 固体酸としての応用

一般にその構成元素としてアルミニウムを含まないシリカは、アルミニウムを含むゼオライト類縁体と比較して固体酸性質が弱いと考えられている。この弱酸性の特徴を上手く利用することにより、その細孔内を種々の官能基に対する選択的な固体酸反応場として作用させることが可能と考えられる。また、他の金属イオンを導入することにより、オリジナルシリカとは異なった固体酸性質並びにそれに基づく新しい反応性も期待できる。そこで、各種メソポーラスシリカの固体酸としての応用を検討したところ、Ti-HMSならびにMCM-41について以下のような知見を得た。

3.1 接触還元条件下 Ti-HMS による脱ベンジル化反応の選択的加速効果

ベンジル基は水酸基の代表的な保護基であり、最も汎用されているものの1つである。その理由として、脱保護の操作が接触還元で行うことができるという容易さが挙げられる。ところが、その脱保護の再現性は用いるパラジウムカーボンに代表される触媒の保存状態などにより左右されることが少なくない。従って、触媒の活性に影響されることなくスムーズにベンジル基の脱保護を行うことができるような反応場の構築が望まれる。我々はメソポーラスシリカの弱酸性の応用を検討する過程において、Ti-HMS がドデシルベンジルエーテル (1) のベンジル基の脱保護に大きな加速効果を有することを見出した (Table 2)。

Table 2 Acceleration of debenzylation

n-C ₁₂ H ₂₅ OBn		5% Pd-C (wet type, 20 mg) H ₂ (1 atm), Silica		n-C ₁₂ H ₂₅ OH	
1 (100 mg)		MeOH, r.t., 6 h		2	
Entry	Silica	Amount (mg)	Recovery of 1 (%)	Yield of 2 (%)	
1	-	-	49	49	
2	HMS	100	43	47	
3	10%Ti-HMS	100	0	94	

この加速効果はTi-HMSの細孔内にあるルイス酸点あるいはブレンステッド酸点の関与によるものと考えられ、分子内に酸に不安定な官能基が存在する場合、この活性酸点によりそれらの官能基が何らかの影響を受ける可能性がある。そこでTi-HMSの応用範囲を広げる目的で、分子内に酸に敏感な官能基を有するベンジルエーテルを基質として用い、接触還元条件下脱ベンジル化反応の選択的加速効果について検討を行った。酸に敏感な官能基として *tert*-ブチルジメチルシリルエーテルを分子内に有する基質 **3** を用い、触媒として5%パラジウムカーボン、水素雰囲気下メタノール中室温で反応を行った (Table 3)。

何ら添加剤を加えないで20時間反応させてもベンジルエーテルが完全には脱保護されず、逆にベンジル基とシリル基の両保護基が脱保護されたジオール体 **6** が副生してきた (Entry 1, 2, 5, 6, 16, 17)。これに対して10%Ti-HMSを加えた場合、4時間後にはベンジルエーテルが完全に脱保護され、一方シリルエーテルに対する影響はほとんど観察されなかった (Entry 4, 8, 19)。Ti-HMSのオリジナルタイプ(チタンを含有しないもの)であるHMSならびにシリカゲルについては、その加速効果はほとんど観察されなかつ

た (Entry 9, 10)。プロトン酸であるパラトルエンスルホン酸、汎用されているイオン交換樹脂の中でも強酸性のAmberlite IR-120B, Dowex-50WX8, Amberlyst 15に関しては、4時間でいずれもジオール体 **6** のみを与えた (Entry 11-14)。一方、弱酸性のAmberlite IRC-50を用いた場合は原料である **3** が多く回収された (Entry 15)。また、5%パラジウムカーボンの代わりに水酸化パラジウムを触媒として用いた場合は2時間という反応時間でもジオール体 **6** のみが副生してきた (Entry 3, 7, 18)。これらの結果より、10%Ti-HMSは *tert*-ブチルジメチルシリルエーテルが分子内に存在する系において、接触還元条件下脱ベンジル化反応を他の固体酸より効率的かつ選択的に加速していることが分かった。また、分子内に酸に敏感な官能基であるテトラヒドロピランエーテル (THP) やジメチルアセタールが存在する基質を用いても同様の結果を与えることが分かった。

3.2. MCM-41によるTBS基存在下TES基の選択的脱保護

次に水酸基の保護基として先のベンジルエーテルと並んで汎用される2,3の代表的なシリル保護基の間での選択的な脱保護ができないかと考え調査を行った。選択的な脱シリル化反応は過去にも各種プロトン酸やルイス酸を用いて行われているが、特に大量スケールの後処理における酸の除去が面倒である。これに対し我々のメソポーラスシリカを用いる方法ならば、不均一系反応であるため生成物との分離を含む後処理が簡便である。

Table 3 Acceleration of debenzylation in the presence of *t*-butyldimethylsilyl ether group

BnO-(CH ₂) _n -O-Si(CH ₃) ₂ -R		5% Pd-C (wet, 20 mg) H ₂ (1 atm) Additive		HO-(CH ₂) _n -O-Si(CH ₃) ₂ -R + BnO-(CH ₂) _n -OH + HO-(CH ₂) _n -OH						
3 (100 mg)		MeOH, r.t.		4						
Entry	n	Substrates	Additives	(mg)	Time (h)	Recovery of 3 (%)	Products (Yield %)			
							3a	4a	5a	6a
1	2	3a	-		4	84	14	0	0	
2	2	3a	-		20	35	51	0	0	
3	2	3a	- ^a		2	0	0	0	82	
4	2	3a	10%Ti-HMS	(100)	4	0	71	0	0	
<th>3b</th> <th>4b</th> <th>5b</th> <th>6b</th>							3b	4b	5b	6b
5	3	3b	-		4	77	17	4	0	
6	3	3b	-		20	17	64	6	9	
7	3	3b	- ^a		2	0	0	0	quant.	
8	3	3b	10%Ti-HMS	(100)	4	0	80	0	7	
9	3	3b	HMS	(100)	4	59	13	5	0	
10	3	3b	SiO ₂ ^b	(100)	4	81	8	3	1	
11	3	3b	<i>p</i> -TsOH	(0.1eq.)	4	0	0	0	70	
12	3	3b	Amberlite IR-120B	(100)	4	0	0	0	90	
13	3	3b	Dowex 50W x 8	(100)	4	0	0	0	91	
14	3	3b	Amberlyst 15	(100)	4	0	0	0	97	
15	3	3b	Amberlite IRC-50	(100)	4	40	38	6	0	
<th>3c</th> <th>4c</th> <th>5c</th> <th>6c</th>							3c	4c	5c	6c
16	4	3c	-		3	71	18	3	0	
17	4	3c	-		20	0	69	0	29	
18	4	3c	- ^a		2	0	0	0	quant.	
19	4	3c	10%Ti-HMS	(100)	3	0	83	0	13	

^a Pd(OH)₂ was used as a catalyst instead of 5% Pd-C. ^b Merck Silica gel 60, 230-400 mesh.

Table 4 に示したように基質として1-ドデカノール (2) の各種シリルエーテル 7 を用い、メソポーラスシリカとして MCM-41 を作用させたところ、トリエチルシリル (TES)基と *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 基との間で、その反応性に大きな差異が認められた (Entry 2,3)。MCM-41 を用いることにより、TBS 基存在下で選択的に TES 基の脱保護が行えるのではないかと考えさらに検討を行った。

Table 4 Deprotection of silyl ethers of 1-dodecanol with MCM-41 in MeOH

n-C ₁₂ H ₂₅ O-SiR ₃		MCM-41 (300 mg)		n-C ₁₂ H ₂₅ OH	
7 (100 mg)		MeOH (5 ml), r.t., 2 h		2	
Entry	Substrate SiR ₃	Recovery of 7 (%)	Yield of 2 (%)		
1	7a : TMS	0	100		
2	7b : TES	0	99		
3	7c : TBS	99	0		
4	7d : TIPS	100	0		

基質として 1,4-ブタンジオール (10a) の両水酸基を各々 TES, TBS 基で保護したジシリルエーテル体 8a を用い、各種溶媒中で 4 時間反応させ条件の最適化を行った。その結果 Table 5 に示すように、溶媒については我々が調査した中ではメタノールが最も良い結果を与えた (Entry 1-6)。また HMS, Na⁺を除くために希塩酸で前処理したシリカゲルやイオン交換樹脂である Amberlite、さらには代表的なゼオライトである H-ZSM-5, H-Y, Na-Y などとの比較検討を行ったが、いずれも MCM-41 程の結果は得られなかった (Entry 7-13)。

Table 5 Deprotection of TES & TBDMS ethers of 1,4-butanediol with MCM-41

TESO(CH ₂) ₂ OTBS		Additive (300 mg)		HO(CH ₂) ₂ OTBS+HO(CH ₂) ₂ OH	
8a (100 mg)		Solvent (5 ml), r.t., 4h		9a 10a	
Entry	Additives	Solvent	Recovery of 8a (%)	Yields (%) 9a 10a	
1	MCM-41	THF	96	0	0
2	MCM-41	MeCN	43	46	2
3	MCM-41	Acetone	85	12	0
4	MCM-41	H ₂ O	76	8	7
5	MCM-41	EtOH	54	40	<1
6	MCM-41	MeOH	0	83	3
7	HMS	MeOH	35	54	<1
8	SiO ₂ ^a	MeOH	43	54	<1
9	H-ZSM-5 ^b	MeOH	0	68	21
10	H-Y ^c	MeOH	0	0	92
11	Na-Y ^c	MeOH	92	5	0
12	Amberlite IR-120B	MeOH	0	0	90
13	Amberlite IRC-50	MeOH	57	37	0

^a The silica gel (Merck Silica gel 60, 230-400 mesh) was pretreated with HCl aq. ^b H-ZSM-5 (Si/Al=150) was provided by N. E. Chemcat Co. ^c H-Y and Na-Y zeolite were purchased from Tosoh Co.

次に様々なジオールの TES, TBS ジシリルエーテル (8,

11, 14, 17) を基質に用いて検討を行った。Table 6 に示したように反応性に若干の差が見られたが、いずれも目的のモノアルコール体 (9, 12, 15, 18) を高収率で得ることができた。

このような様々なタイプの基質に対して MCM-41 は TBS 存在下、選択的に TES 基を脱保護できることが分かった。

Table 6 Selective deprotection of TES group in the presence of TBDMS group with MCM-41 in MeOH

Substrate (100mg)		MCM-41 (300 mg)		Products	
		MeOH (5 ml), r. t.			
Entry	Substrate	Time (h)	Products / Yields (%)		
1	8b	4	9b	: 80	10b : 0
2	8c	4	9c	: 91	10c : 3
3	8a	4	9a	: 83	10a : 3
4	8d	4	9d	: 90	10d : 2
5	11	4	12	: 85	13 : 6
6	14	8	15	: 90	16 : 3
7	17	8	18	: 97	19 : <1

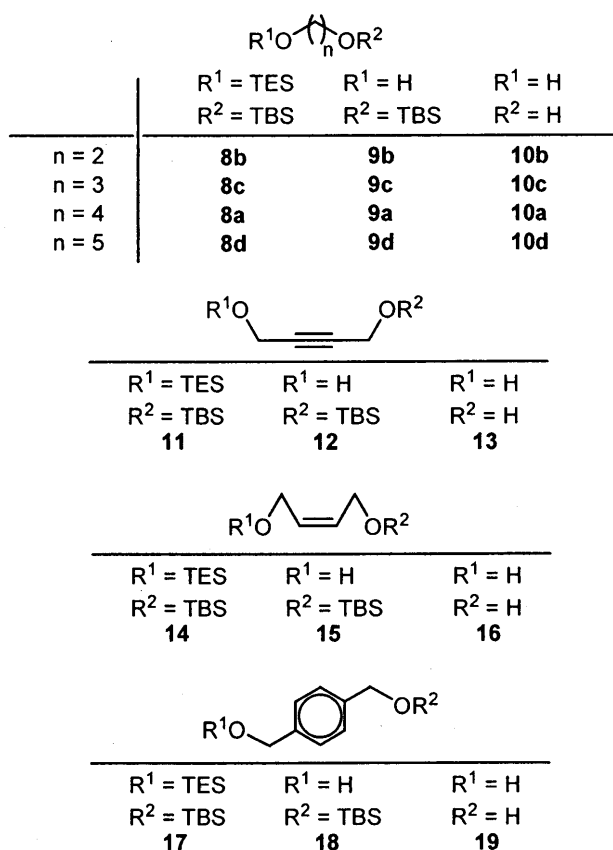


Fig. 3

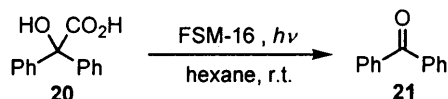
4. 光反応促進剤としての応用

光反応は環境負荷低減型プロセスを達成する手段として注目を集めており、最近では特に光触媒に関する研究が盛んに行われている。このような背景にあって、遷移金属

を導入した各種シリカの光触媒能を検討した報告は数多くあるが、シリカそのものの活性についての報告はほとんどない。特にメソポーラスシリカ自身の光触媒能を有機合成反応に利用した報告は皆無である。そこで、メソポーラスシリカの光触媒能の検討並びにその有機合成反応への応用について検討を行った。

4.1. α -ヒドロキシカルボン酸、フェニル酢酸誘導体、*N*-保護- α -アミノ酸における酸化的光脱炭酸反応

我々はメソポーラスシリカの気体吸着能と紫外線照射によってシリカ内に発生すると考えられているラジカル活性種を効率良く適用できる反応として、ラジカルが特に安定化されるベンジル位での酸化反応について検討を行った。その過程においてメソポーラスシリカの1つであるFSM-16がUV照射下、ベンジル酸(20)に対して酸化的脱炭酸反応を進行させベンゾフェノン(21)を与えることを見出した(Scheme 1)。



このような酸化的脱炭酸反応は光並びに熱を利用するものも含めて、これまでに幾つかの報告があるが、試薬として重金属を用いなければならない、あるいは反応後の廃棄物が大量に発生するといった問題を含んでいる。これに対し Scheme 1 に示した反応は重金属を全く使用しておらず、また FSM-16 と溶媒以外の試薬を使用していないため、FSM-16 が再利用可能であれば生成してくるものは理論的には目的物質のみである。そこで本反応についての一般化を検討した。

まず、反応条件として検討した結果を Table 7 に示す。基質として 20 を用い、各種溶媒中、高圧水銀ランプで外部照射を行った。その結果、我々が調査した中では、溶媒としてヘキサン、シリカとして FSM-16 を用い、400W 高圧水銀ランプ照射下、反応時間 5 時間という条件が最も良い結果を与えた(Entry 7)。

続いて Table 8 に種々の基質について検討した結果を示す。基質としてアトロラクチン酸(22)を用いた場合にはアセトフェノン(23)が単一生成物として 78%の収率で得られた(Entry 2)。4-メトキシマンデル酸(24)や2-ヒドロキシパルミチン酸(27)を用いた場合には、対応するアルデヒド体 25, 28 とカルボン酸体 26, 29 が混合物として得られた(Entry 3, 4)。さらに α 位に水酸基を有していない2-フェニルプロピオン酸(30)や4-メトキシフェニル酢酸(31)を基質に用いた場合も本反応は進行し、

対応する酸化体(23, 25, 26)を得ることができた(Entry 5, 6)。一方、脂肪族カルボン酸(32)であるパルミチン酸に関しては、反応が全く進行せず、48時間反応を行っても完全な原料回収に終わった(Entry 7)。

Table 7 Study of reaction condition for oxidative photodecarboxylation reaction with FSM-16

Entry	Solvent	Additive	Time (h)	Recovery Yield of 20 (%)	21 (%)
1	-	FSM-16	5	47	34
2	Acetone	FSM-16	5	35	49
3	MeCN	FSM-16	5	32	50
4	MeOH	FSM-16	5	18	36 ^a
5	H ₂ O	FSM-16	5	56	12 ^b
6	Toluene	FSM-16	5	21	65
7	Hexane	FSM-16	5	<1	88
8	Hexane	FSM-16	5	18	75 ^a
9	Hexane	FSM-16	5	10	79 ^b
10	Hexane	FSM-16	5	73	<1 ^c
11	Hexane	-	24	78	9
12	Hexane	MCM-41	5	25	55
13	Hexane	HMS	5	44	35
14	Hexane	H-ZSM-5	5	30	66

^a 50 mg of FSM-16 was used. ^b 100W high-pressure mercury lamp was used. ^c The reaction was carried out in the dark.

Table 8 Oxidative photodecarboxylation of several substrates with FSM-16

Entry	Substrate (50 mg)	Time (h)	Products (Yield %)
1		5	(88)
2		12	(78)
3		12	(63) (20)
4		15	(37) (30)
5		60	(47)
6		36	(30) (44)
7		48	no reaction

また本反応は *N*-保護- α -アミノ酸に対しても適用できることが分かった。Table 9 に種々の α -アミノ酸誘導体 33 について検討した結果を示すが、我々が調査した基質

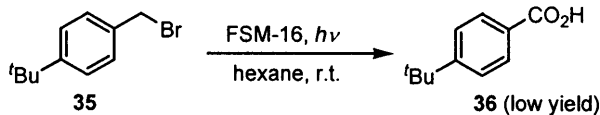
の中では *N*-ベンゾイルフェニルグリシン (**33d**) を用いた場合に、最も良い収率で目的物を与えた (Entry 4)。

Table 9 Oxidative photodecarboxylation of *N*-protected several amino acids with FSM-16

Entry	R ¹	R ²	Substrate	Time (h)	Yield of 34 (%)
1	Ph	Me	33a	36	70
2	Ph	H	33b	60	45
3	Ph	<i>i</i> -Bu	33c	48	54
4	Ph	Ph	33d	36	74
5	BnO	Me	33e	36	51
6	BnO	H	33f	60	66
7	Bn	H	33g	60	55
8	<i>t</i> -BuO	Me	33h	36	45

4.2. アリールメチルハライド類の光酸化反応

我々は FSM-16 による酸化的光脱炭酸反応の基質を精査する研究過程において、カルボキシル基を有しない 4-*tert*-ブチルベンジルブロマイド (**35**) を同反応条件に付したところ、低収率ながら同じ酸化反応が進行した 4-*tert*-ブチル安息香酸 (**36**) を与えることを見出した (Scheme 2)。



Scheme 2

アリールメチルハライド類の対応する安息香酸類への酸化反応は研究例が少なく、またそれらの報告も重金属を化学量論以上必要、あるいは高温が必要とされるなどドラスティックな条件下での反応が一般的である。そこで本反応を FSM-16 を利用する光酸化反応で代用することができないかと考え、その一般化を検討した。

まず、反応条件について種々検討した結果を Table 10 に示す。溶媒としてはアセトン、シリカとして FSM-16 を用いた場合、最も良い結果を与えることが分かった。そこで本条件を基に種々の基質について検討を行った。一般にクロライド体 (**37**) や電子求引基を芳香環に有する基質 (**40, 43**) は反応性に低下が見られた (Entry 2, 4, 5)。二級のプロマイド体である **45** からは対応するケトン体 **24** が、またアリルプロマイドとしてシンナミルプロマイド (**46**) を用いた場合は、二重結合部分の開裂が起こり安息香酸 (**39**) が 50%の収率で得られた (Entry 6, 7)。一方、脂肪族プロマイドは本反応には不活性であり、ヘキサデシルプロマイド (**47**) を用いて反応を行ったが原料回収に終わった (Entry 8)。

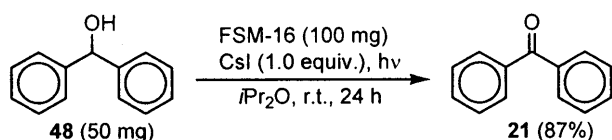
Table 10 Photooxidation of arylmethyl halides with FSM-16

Entry	Halomethylarenes	Products (Yield %)
1		86
2		17
3		82
4		56 11 R = H R = OH
5		58
6		73
7		50
8		- ^a

^a A total of 91% of starting material (**47**) was recovered.

4.3. ベンジルならびにアリルアルコール類の光酸化反応

前項のアリールメチルプロマイド類の酸化反応を検討する過程において、本反応の活性を上げるためヨウ化ナトリウムを添加したところ、基質 **35** を用いた場合、芳香族カルボン酸体は全く得られず、4-*tert*-ブチルベンジルアルコールが 94%の収率で得られた。この反応において溶媒などを精査したところ、アセトン以外の溶媒では少量ではあるが対応するアルデヒドを与えることが分かった。これはアリールメチルプロマイドより生じたアリールメチルアルコールがさらに光酸化を受け、アルデヒドまで酸化された可能性を示唆している。そこで本反応をアリールメチルアルコール類の対応するアルデヒド類への選択的酸化反応として適用できないかと考え精査した。まず、ベンズアルコール (**48**) を基質に用い、反応条件の最適化を行ったところ、アルカリヨウダイトとしてセシウムヨウダイト、溶媒としてジイソプロピルエーテル、シリカとして FSM-16 を用いた場合、目的の **21** を最も良い収率で与えることが分かった (Scheme 3)。



さらに、種々の基質について検討した結果を Table 11 に示す。ベンジルアルコール類 (48, 49) ならびにアリルアルコール類 (51, 53, 55) に対して高・中程度の収率で目的物 (21, 50, 52, 54, 56) を与えることが分かった (Entry 1-5)。一方、脂肪族アルコール (57) に関しては全く酸化反応が進行しないことから、本反応はベンジルアルコール類ならびにアリルアルコール類に選択的な酸化反応であることが分かった (Entry 6)。

Table 11 Transformation of arylmethyl alcohols to aldehydes with FSM-16/CsI/hv

Entry	Substrate (50 mg)	Time (h)	Product (Yield %)
1		24	(87)
2		12	(55)
3		24	(81)
4		24	(41)
5		12	(61)
6		48	- ^a

^a 86% of starting material (57) was recovered.

4.4. スチレン類の光酸化開裂反応

4.2 で述べたように、我々はアリールメチルプロマイドの光酸化反応の一般化を検討する過程において、46 を基質として用いると二重結合が酸化的に開裂した 39 が生成してくることを見出している。そこで、基質に 4-tert-ブチルスチレン (58) を用い、FSM-16 存在下系中でのハロゲンの二重結合への付加によるアリールメチルハライドの形成および酸化的開裂反応を予想し反応条件の検討を行った。その結果、我々が調査した中ではハロゲンとしてヨウ素 (0.3 equiv.)、溶媒としてジイソプロピルエーテル、

メソポーラスシリカとして FSM-16 を用いた場合に、最も良い収率で目的の 36 を与えることが分かった (Scheme 4)。

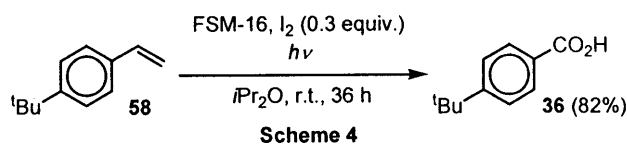


Table 12 に種々の基質について検討した結果を示す。芳香環に電子供与基を有する基質 (58, 59, 61) を用いた場合には反応性の向上が、逆に電子求引基を有するもの (64) は反応性の低下が観察された (Entry 1-5)。一般に二置換の二重結合を有する基質 (68, 69, 70) に関しては、目的物を低収率でしか得ることができなかった (Entry 7-9)。

Table 12 Oxidative cleavage of double bonds with FSM-16

Entry	Substrate (50 mg)	Time (h)	Product (Yield %)
1		48	(87)
2		48	(81)
3		48	(71)
4		48	(68)
5		48	(46)
6		48	(69)
7		48	(24)
8		48	(33)
9		48	(12) ^a
10		48	no reaction ^b

^a 70 was recovered in 64% yield. ^b 71 was recovered in 57% yield.

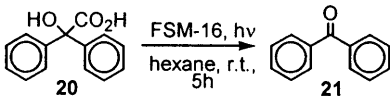
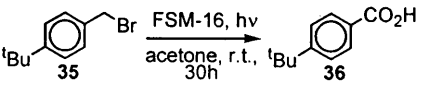
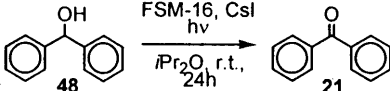
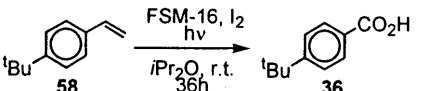
このように反応点付近の立体障害が大きくなるに従って反応性が急激に低下することが分かった。さらに脂肪族アルケン 71 を基質に用いた場合は全く反応が進行せず

原料回収に終わった (Entry 10)。このことより本酸化的開裂反応は芳香環と共役した二重結合に選択的な反応といえることができる。

4.5. FSM-16 の再利用

上記光反応に用いた FSM-16 は反応終了後、反応混合物をガラスフィルターで濾過することにより、容易に FSM-16 を分離することができる。この FSM-16 を室温あるいは電気炉にて乾燥後、再び反応に付した結果を Table 13 に示す。いずれの反応においても、3 回繰り返した後も活性の低下は観察されず、FSM-16 は回収、再利用が可能であることが分かった。

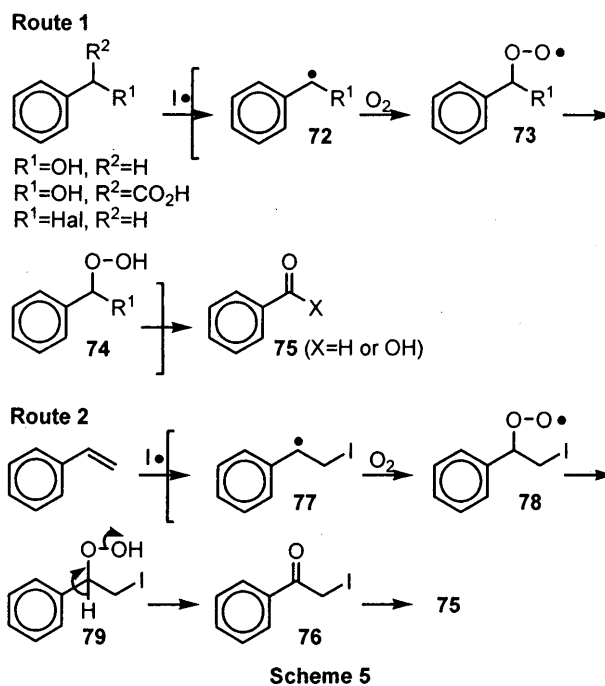
Table 13 Recycle of FSM-16

Reaction	Product (Yield %)		
	1st	2nd	3rd
	87	91	86
	86	86	89
	86	86	83
	80	84	81

4.6. 反応機構

ここで紹介した光反応の詳細なメカニズムについてはいまだ明らかではないが、いずれの反応もアルゴン気流下ではほとんど反応が進行しないことから、実際の酸化剤として働いているのは空気中の酸素分子と考えられる。Scheme 5 に我々が推定している反応機構を示した。α-ヒドロキシカルボン酸、フェニル酢酸誘導体、アリールメチルハライド類、ベンジルアルコール類に関しては Route 1 に示したように、FSM-16 あるいは系内で発生したヨウ素ラジカルがベンジル位の水素を引き抜き、ベンジルラジカル種 (72) を形成する。その後、酸素分子と反応してパーオキシラジカル種 (73) を形成し、ヒドロパーオキシド種 (74) を経由して最終生成物 (75) に至ると推定している。またスチレン類については反応途中でフェナシルヨード種 (76) が検出されていることから、Route 2 に示したように系内で発生したヨウ素ラジカルが、二重結合部分に付加することによりベンジルラジカル種 (77) が形成され、パーオキシラジカル種 (78)、ヒド

ロパーオキシド種 (79)、フェナシルヨード種 (76) を経てカルボン酸体 (75) に至るものと推測している。



5. 結論

メソポーラスシリカを含め、メソ多孔体の開発研究は 10 年前に始まり、そのわずかな期間に膨大な研究がなされた。これはこの物質が非常に広範囲の分野において魅力のある材料であることを示唆している。これからも新しいタイプの多孔体が開発されることは間違いなく、このことは有機合成化学の分野においても応用可能な新規材料の出現の可能性を意味している。

今回、我々はメソポーラスシリカの有機合成反応への応用について検討を行い、固体酸ならびに光触媒として合成的に応用可能な幾つかの知見を得ることができた。いまだ各々の反応機構においてメソポーラスシリカがどのステップを促進しているのか、また FSM-16 の壁表面に発生した活性点がすべての反応機構に共通するであろうベンジルラジカル種発生にどのように関与しているのかなどの詳細な解明には至っていないが、今後さらに新しい反応活性のスクリーニングなどを行うことにより詳細が明らかになることに期待したい。

6. 謝辞

本研究を行うにあたり、FSM-16 のご供与ならびにその合成法のご助言をいただいた豊田中央研究所 稲垣伸二博士、各種メソポーラスシリカの ²⁹Si MAS NMR を測定し

ていただいた福井大学工学部 前田史郎博士にも併せて
深謝する。

7. 参考文献

- 1) "Atlas of Zeolite Structure Types" 4th Edn., ed. By W. M. Meier, D.H.Olson, Ch.Baerlocher, Elsevier, 1996
- 2) a) S. A. Tabek, F. J. Krambeck, *Hydrocarbon Process., Int. Ed.*, **64**, 72 (1985); (b) K. W. Smith, W. C. Starr, N. Y. Chen, *Oil Gas J.*, **78**, 75, 83 (1980); (c) N. Y. Chen, R. L. Gorrington, H. R. Ireland, T. R. Stein, *ibid.*, **75**, 165 (1977)
- 3) (a) C. T. Kresge, M. E. Lenowich, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature*, **359**, 710 (1992); (b) J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Lenowich, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T.-W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgis, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10834 (1992)
- 4) (a) S. Inagaki, A. Koiwai, N. Suzuki, Y. Fukushima, K. Kuroda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1449 (1996); (b) S. Inagaki, Y. Fukushima, K. Kuroda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 680
- 5) (a) W. Zhang, M. Froba, J. Wang, P. T. Tanev, T. J. Pinnavaia, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9164 (1996); (b) P. T. Tanev, M. Chibwe, T. J. Pinnavaia, *Nature*, **368**, 321 (1994)
- 6) IUPAC Manual of Symbols and Terminology, Appendix 2, Part 1, Colloid and Surface Chemistry., D. H. Everett, *Pure Appl. Chem.*, **31**, 578 (1972)
- 7) (a) S. O'Brien, R. J. Francis, A. Fogg, D. O'Hare, N. Okazaki, K. Kuroda, *Chem. Mater.*, **11**, 1822 (1999); (b) A. Firouzi, D. Kumar, L. M. Bull, T. Besier, P. Sieger, Q. Huo, S. A. Walker, J. A. Zasadzinski, C. Glinka, J. Nicol, D. Margolese, G. D. Stucky, B. F. Chmelka, *Science*, **267**, 1138 (1995); (c) Q. Huo, D. I. Margolese, U. Ciesla, D. G. Demuth, P. Feng, T. E. Gier, P. Sieger, A. Firouzi, B. F. Chmelka, F. Schuth, G. D. Stucky, *Chem. Mater.*, **6**, 1176 (1994)
- 8) Y. Sakamoto, S. Inagaki, T. Ohsuna, N. Ohnishi, Y. Fukushima, Y. Nozue, O. Terasaki, *Microporous Mesoporous Mater.*, **21**, 689 (1998)
- 9) テトラエチルオルトシリケートに対して 10mol%のチタニウムテトライソプロポキシサイドを原料として合成したものを便宜上 10%Ti-HMS と記した。
- 10) (a) J. M. Thomas, J. Klinowski, *Advances in Catalysis*, **33**, 197 (1985); (b) I. L. Mudrakovskii, U. M. Mastikhin, V. P. Schmachkova, N. S. Kotsarenko, *Chem. Phys. Lett.*, **120**, 424 (1985); (c) J. Klinowski, J. M. Thomas, C. A. Fyfe, G. C. Gobbi, J. S. Hartman, *Inorg. Chem.*, **22**, 63 (1983)
- 11) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edn., Wiley, N.Y., 1991, pp47
- 12) A. Itoh, T. Kodama, S. Maeda, Y. Masaki, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9461 (1998)
- 13) (a) K. Toshima, K. Yanagawa, S. Mukaiyama, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6697 (1990); (b) V. S. Rao, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **83**, 175 (1980); (c) S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.*, **53**, 2975 (1975); (d) G. H. Dodd, B. T. Golding, P. V. Ionno, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 249; (e) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972)
- 14) (a) K. Toshima, S. Mukaiyama, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6413 (1989); (b) D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishiyani, S. Masamune, *ibid.*, **26**, 5239 (1985); (c) E. W. Collington, H. Finch, I. J. Smith, *ibid.*, **26**, 681 (1985); (d) T. W. Hart, D. A. Metcalfe, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc.*, **1979**, 156
- 15) A. Itoh, T. Kodama, Y. Masaki, *Synlett*, **1999**, 357
- 16) (a) H. Yoshida, T. Tanaka, S. Matsuo, T. Funabiki, S. Yoshida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 761; (b) A. Ogata, A. Kazusaka, M. Enyo, *J. Phys. Chem.*, **90**, 5201 (1986); (c) M. Anpo, C. Yun, Y. Kubokawa, *J. Catal.*, **61**, 267 (1980); (d) A. Morikawa, M. Hattori, K. Yagi, K. Otsuka, *Z. Phys. Chem., N. F.* **104** 309 (1977)
- 17) H. Yoshida, K. Kimura, Y. Inaki, T. Hattori, *Chem. Commun.*, **1997**, 129.
- 18) A. Itoh, T. Kodama, S. Inagaki, Y. Masaki, *Org. Lett.*, **2**, 331 (2000)
- 19) (a) M. H. Habibi, S. Farhadi, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2821 (1999); (b) Y. Maki, M. Sako, I. Oyabu, T. Murase, Y. Kitade, K. Hirota, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1780
- 20) (a) Y. I. Kim, Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 639 (1998); (b) K. Mohri, J. Mamiya, K. Kasahara, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 2218 (1996); (c) M. Komuro, Y. Nagatsu, T. Higuchi, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4949 (1992); (d) A. Banerjee, B. Hazra, A. Bhattacharya, S. Banerjee, G. C. Banerjee, S. Sengupta, *Synthesis*, **1989**, 765; (e) W. E. Fristad, J. A. Klang, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2219 (1983); (f) C. Giordano, A. Belli, A. Citterio, F. Minisci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1574; (g) E. Santaniello, F. Ponti, A. Manzocchi, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2655 (1980); (h) R. M. Dessau, E. I. Heiba, *J. Org. Chem.*, **25**, 3647 (1975)
- 21) A. Itoh, T. Kodama, S. Inagaki, Y. Masaki, *Chem. Lett.*, **2000**, 542
- 22) *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*; R. C. Larock, ed.; Wiley-VCH:New York, 1999
- 23) A. Itoh, T. Kodama, S. Inagaki, Y. Masaki, *Org. Lett.*, **2**, 2455 (2001)
- 24) A. Itoh, T. Kodama, S. Inagaki, Y. Masaki, *Org. Lett.*, **3**, 2653 (2001)
- 25) A. Itoh, T. Kodama, Y. Masaki, *Chem. Lett.*, **2001**, 686
- 26) A. Itoh, T. Kodama, Y. Masaki, S. Inagaki, *Synlett*, **2002**, 522
- 27) (a) M. Baltes, K. Cassiers, P. V. D. Voort, B. M. Weckhuysen, R. A. Schoonheydt, E. F. Vansant, *J. Catal.*, **197**, 160 (2001); (b) S. Ozturk, I. Onal, S. Senkan, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **39**, 250 (2000); (c) M. V. Landau, S. P. Varkey, M. Herskowitz, O. Regev, S. Pevzner, T. Sen, Z. Luz, *Microporous Mesoporous Mater.*, **33**, 149 (1999); (d) A. S. D'Souza, C. G. Pantano, *J. Am. Ceram. Soc.*, **82**, 1289 (1999); (e) A. Grabbie, T. A. Michalske, W. L. Smith, *J. Phys. Chem.*, **99**, 4648 (1995)

* 本総説は岐阜薬科大学博士論文(甲第 81 号)の内容を中心にまとめたものである。