

氏名（本籍）	今西 崇宏（岐阜県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第159号
学位授与年月日	平成27年3月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	プラチナ炭素を触媒としたトリクロロメチル基からの選択的脱塩素化法
論文審査委員	主査 近藤 伸一 副査 宇野 文二 副査 永瀬 久光

論文内容の要旨

gem-ジクロロメチル基は医薬品や農薬の重要な部分構造である。また、アルデヒドへと容易に加水分解できるだけでなく、フッ化物イオンとの求核置換反応により、*gem*-ジフルオロメチル化合物に変換できるため、電子材料や医薬品の合成前駆体としても価値がある。更に、 α -ケト-*gem*-ジクロロメチル誘導体を原料として 1,4-ジケトンや α,β -不飽和カルボニル化合物、シクロプロパン誘導体、1,2,3-トリアゾール誘導体、クロロアジリジン誘導体などを形成できるため、有機合成化学上有用な化合物である。その合成法としてはトリクロロメチル化合物からの部分還元（モノ脱塩素化）反応が、直接的な手法として有用である。また、トリクロロメチル基はカルボン酸、そして *gem*-ジクロロメチル基はアルデヒドの等価体であることから、この還元反応は、有機合成化学的に利用価値のあるカルボン酸からアルデヒドへの部分還元に相当する重要な研究対象である。そのため多くの研究者により検討が重ねられてきたが、基質の構造に依存して反応性が異なるため、基質毎に詳細な反応条件の設定が必要であるなど、基質汎用性が低いことが問題であった。従って、基質適用性の高い効率的なモノ脱塩素化法の開発が切望されてきた。ところで不均一系触媒は、単純ろ過による回収・再利用が可能であり、生成物中への金属残留を容易に回避できることから、取り扱いやすくプロセス化学的にも重要である。著者が所属する研究室では、パラジウムカーボン触媒とした芳香族塩素化合物の効率良い接触脱塩素化法を開発している。かかる背景を鑑み、私は 10% プラチナカーボン(Pt/C)を触媒とした、トリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への、一般性あるモノ脱塩素化反応を詳細に検討し一般性ある方法論として確立した。以下、得られた知見を要約する。

1. α -ケトトリクロロメチル誘導体を、水素雰囲気下 *N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)中、10% Pt/C (1 mol%) を触媒として 25 °Cで攪拌したところ、効率良く *gem*-ジクロロメチル化合物を得ることができた。

2. α 位にカルボニル基を持たないトリクロロメチル誘導体を基質とした場合には、1.

の反応条件ではジクロロメチル基への変換はできなかった。しかし、Pt/C の使用量を 1 mol% から 10 mol% に増量する、あるいは、水素源として水素化トリブチルスズ(Bu_3SnH) を添加することで、反応性は大幅に改善され、適用性の高いモノ脱塩素化反応として確立することができた。

3. 10% Pt/C は不均一系触媒であるため反応系からの分離・回収が容易である。回収した触媒は、 Bu_3SnH の添加・未添加に関わらず、少なくとも 5 回まで触媒活性と選択性の低下なしに再使用することができた。

4. 本反応の基質となるトリクロロメチル誘導体の新たな合成法を確立した。オレフィンとポリハロアルカンとのカップリング反応が、1,2-ジメトキシエタン(DME)中酢酸ナトリウムを添加するのみで効率良く進行することを見出した。

合成した *gem*-ジクロロメチル化合物は医薬品や農薬の部分構造として有用であるだけでなく、アルデヒドや *gem*-ジフルオロメチル誘導体など様々な化合物の合成シントーンとして利用価値がある。また、不均一系触媒である Pt/C は回収・再利用が可能であり、有機スズ試薬の除去も容易であるため、本反応は操作性やコストパフォーマンスに優れた有用な官能基変換法である。

論文審査の結果の要旨

gem-ジクロロメチル基は、医薬品や農薬の重要な部分構造であり、フッ化物イオンとの求核置換反応による、ジフルオロメチル化合物合成の前駆体などとしても有用である。その合成法としては、トリクロロメチル化合物からのモノ脱塩素化反応が直接的で利用価値が高い。特に、トリクロロメチル基はカルボン酸、そして *gem*-ジクロロメチル基はアルデヒドの等価体であり、この反応はカルボン酸からアルデヒドへの部分還元法として重要である。今西氏は、10% プラチナカーボン(Pt/C)を触媒とした、トリクロロメチル基から *gem*-ジクロロメチル基への、室温で進行する一般性あるモノ脱塩素化反応を確立した。 α -ケトトリクロロメチル誘導体は、水素雰囲気下 1mol% の 10% Pt/C を触媒とする事で効率良く *gem*-ジクロロメチル化合物に変換することができる。また、 α 位にカルボニル基を持たない、活性が相対的に低いトリクロロメチル誘導体の場合には、Pt/C の増量と水素化トリブチルスズの添加により、反応性が改善される事を見だし、基質適用範囲の広い一般性ある方法論として確立した。これらの方法では Pt/C の回収・再利用も可能で、操作性やコストパフォーマンスに優れていることから、薬学や化学の各分野における、新たな官能基変換法としての実用的応用も期待される。よって、本研究は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。