

# 博士論文要旨

## 活性炭担持型不均一系触媒による芳香族化合物合成反応の開発

安川 直樹

化学物質による人体や生態系への影響を考慮した有機合成が注目されており、アトムエコノミー・ステップエコノミーに優れた触媒的方法は、化学廃棄物の削減が期待されるため有用である。また、不均一系金属触媒はろ過するだけで回収でき、生成物中への金属残留回避も可能となる。そのため、環境負荷とコストパフォーマンス双方に優れた反応開発の強力なツールとなる。また、芳香環は多くの医薬品や機能性材料の基本骨格であり、官能基選択性に優れた芳香族化合物の化学修飾法や系統的で簡便な骨格構築法は利用価値が高い。これらの背景から、著者は不均一系触媒が潜在的に保有する新しい触媒活性の開拓研究に取り組み、以下2種類の方法論を確立した。

### 1. 不均一系触媒的ベンジル位C-H官能基化法の開発

保護基は標的分子を効率良く合成するために利用されるが、保護・脱保護工程の増加やそれに伴う試薬や溶媒に由来する廃棄物が問題である。従って保護化合物の直接的官能基変換法は、脱保護工程の省略を含むステップエコノミーに優れた方法論である。アセタールとケタールはそれぞれアルデヒドとケトンの保護基であり、化学修飾には酸性条件下、オキソニウムイオン中間体を經由する必要がある。しかし、オキソニウムイオン中間体の安定性に基づき、ケタールの変換が優先するため、ケタールを保持したままアセタールを選択的に化学修飾（脱保護）することは困難である。また分子状酸素（ $O_2$ ）による酸化反応は、副生物が水のみであるため環境に優しい。著者は、不均一系パラジウム炭素（Pd/C）と $O_2$ を組み合わせることで、芳香族アセタールのベンジル位炭素-水素（C-H）結合が活性化されることを見出し、共存する脂肪族アセタールやケタールを保持したまま進行する、ヒドロキシエステル体やオルトエス

テルへの変換法を開発した。

## 2. [4+2]環化付加に連続する不均一系触媒的one-pot骨格変換法の開発

同じ反応容器内で複数の反応を一挙に進行させるタンデム型 (one-pot) 反応は、合成ルートの効率化や後処理の単純化を可能とするステップエコノミーに優れた方法論であり、環境調和型化学プロセス開発における重要なコンセプトである。著者は、アトムエコノミーに優れた[4+2]環化付加(Diels-Alder)反応で容易に合成される、環状化合物を基質とした2種類の不均一系触媒的芳香環構築法を開発した。また、Diels-Alder反応を組み合わせ、芳香族化合物のone-pot合成へと応用した。

### 2-1. Pd/C触媒的脱水素型ベンゼン環構築法の開発

遷移金属が触媒する脱水素反応は、水素 ( $H_2$ ) のみが副生するアトムエコノミーに優れた酸化法である。著者は、共役ジエンとアルキンのDiels-Alder反応で合成した不飽和脂環式化合物 (1,4-シクロヘキサジエン類) を基質として、Pd/C存在下水中で加熱したところ、脱水素反応が進行しベンゼン環が形成されることを見出した。しかし副生 $H_2$ による基質オレフィン部の水素化も併発し、シクロヘキサン誘導体が副生物として得られた。著者は、アクリル酸類が水素アクセプターとして機能することを見出し、効率的なアレーン類の合成法として確立することができた。この反応をDiels-Alder反応と連続させることで、不飽和脂環式化合物を単離精製することなく、共役ジエンとアルキンから芳香族化合物をone-potで合成する方法論も開発した。また、共役ジエンとアルケンから調製されるシクロヘキセン類にも適用され、二段階の脱水素反応を経由するベンゼン環の構築法の開発にも成功した。

### 2-2. Cu/C触媒的ピロール合成法の開発

3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジン誘導体は、共役ジエンとニトロソ化合物のヘテロDiels-Alder (HDA) 反応で合成される。しかし、基本的には化学量論量以上の還元剤を用いて3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジン類の窒素-酸素 ( $N-O$ ) 結合を開裂させた後、酸化工程を含む分子内環化反応により、段階的にピロール骨格が構築されている。著者は、3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジン誘導体を無溶媒条件下、不均一系銅炭素(Cu/C)と加熱攪拌することで、 $N-O$ 結合の活性化に基づく開裂反応が進行し一挙にピロール誘導体へと変換されることを見出した。また、共役ジエンとニトロソ化合物を基質としたHDA反応と組み合わせることで、ピロール誘導体のone-pot合成法も確立した。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	安川 直樹 ( 奈良県 )
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 23 号
学位授与年月日	令和2年3月10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	活性炭担持型不均一系触媒による芳香族化合物合成反応の開発
論文審査委員	(主査) 宇野 文二
	(副査) 近藤 伸一
	(副査) 大山 雅義

本研究は、環境負荷とコストパフォーマンスに優れた不均一系金属触媒を駆使して、ベンジル位の C-H 官能基化と [4+2] 環化付加を基盤とした多段階ワンポット骨格変換の方法論を確立したものである。すなわち、パラジウム炭素触媒と酸素を組み合わせた芳香族アセタールに選択的なベンジル位 C-H 結合の活性化によって、(1) エチレングリコール中で芳香族環状アセタールをヒドロキシアルキルエステル体に効率良く変換する方法、(2) メタノール中、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン存在下、芳香族アセタールをオルトエステル、またはベンジルエーテル類を混合アセタールに変換する方法を開発した。さらに、(3) 共役ジエンとアルキンまたはアルケンとの Diels-Alder 反応で調製した不飽和脂環式化合物を基質として、パラジウム炭素存在下で芳香環が生成するアレーンの合成法を確立し、両者を組み合わせたワンポットアレーン合成法に展開した。(4) 共役ジエンとニトロソ化合物のヘテロ Diels-Alder 反応から生成した基質を銅炭素触媒存在下で N-O 結合活性化による環開裂反応を進行させるワンポットのピロール誘導体合成法を確立した。

以上、本研究の成果は、環境負荷低減の合成化学上重要な方法論を提供したものであり、博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。