

博士論文要旨

不均一系触媒的「炭素—水素」および 「炭素—炭素結合」形成・開裂反応の開発と効率化

服部 倫弘

医薬品をはじめとする機能性物質の化学構造が多様化したことで、新たな有機合成方法論の開発に対する関心は一段と向上している。任意の化合物の炭素—水素結合および炭素—炭素結合の活性化により、標的化合物の分子設計や合成戦略の幅が拡大する。著者は、安定な共有結合を活性化できる遷移金属触媒、特に回収・再利用が容易なグリーンな反応試薬である不均一系遷移金属触媒にこだわり、フロー反応を利用して炭素—水素結合と炭素—炭素結合形成反応の効率化を達成するとともに、新しい炭素—炭素結合の開裂反応とその反応機構解明に向けた詳細な検討を遂行した。以下に得られた知見を要約する。

1. 10% Pd/C と 10% Pd/HP20 を触媒とする効率的なフロー式接触水素化反応を確立した。ほとんど全ての還元性官能基を、基質溶液が触媒カートリッジを通過する約 20 秒で水素化することができる。
2. 0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN を触媒とした反応では、バッチ式接触水素化反応と比較してフロー式反応の還元効率が向上し、芳香族ニトロ化合物の還元が進行するなど、バッチ式反応とは異なる新たな官能基選択性を確立できた。
3. 10% Rh/C と 10% Ru/C は、フロー式芳香核還元反応において強い触媒活性を示し、バッチ式反応で数時間から半日を要していた反応が、わずか 20 秒足らずで完結した。また、カートリッジを通過した反応液を濃縮するだけでほぼ純粋な脂環式生成物を得ることができる。
4. フロー式鈴木—宮浦反応は基質溶液が触媒カートリッジを一回通過する間

に完結し、対応するビアリアル誘導体を連続的に合成することができる。

5. フロー式接触還元反応、核還元反応及び鈴木-宮浦クロスカップリング反応は、いずれも連続して反応することでスケールアップが可能である。また反応溶液への金属の漏洩がないため、触媒カートリッジは繰り返し使用できる。
6. 酸素雰囲気下イソプロパノール中で進行する、ケイ皮アルデヒド誘導体の 10% Pd/C 触媒的炭素-炭素結合開裂反応を開発した。添加剤の種類に依存して開裂位置を選択的に変化させることができる。炭酸ナトリウムを添加するとスチレン誘導体が、また塩化銅(I)とモルホリンの添加によりベンズアルデヒド誘導体が、それぞれ高選択的かつ高収率で生成する。
7. ガスクロマトグラフィーとガス検知管による分析から、ケイ皮アルデヒド類からスチレン誘導体が生成する反応では、一酸化炭素が遊離していることを明らかにした。
8. ケイ皮アルデヒド類からベンズアルデヒド誘導体が生成する反応では、過酸化水素を添加すると 10% Pd/C 無しでも進行した。したがって、Pd はイソプロパノールからの脱水素酸化反応とともに、系内で生成した水素と酸素が化合して過酸化水素に変換される反応を触媒していることが示唆された。

以上著者は、不均一系遷移金属触媒を用いた、炭素-水素結合および炭素-炭素結合の形成反応とともに、炭素-炭素結合開裂反応に関する効率的な方法論を確立した。これらの反応は一般性が高く安全に実施できるため、工業化を目的としたプロセス化学的適用が期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	服部 倫弘 (長野県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第168号
学位授与年月日	平成29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	不均一系触媒的「炭素－水素」および「炭素－炭素結合」形成・開裂反応の開発と効率化
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 永瀬 久光
	(副査) 田中 稔幸

本研究では、安定な共有結合を活性化できる遷移金属触媒、特に回収・再利用が容易なグリーンな反応試薬である不均一系遷移金属触媒にこだわり、フロー反応を利用して炭素－水素結合と炭素－炭素結合形成反応の効率化を達成するとともに、新しい炭素－炭素結合の開裂反応とその反応機構解明に向けた詳細な検討を行った。その結果、基質溶媒が触媒カートリッジを通過する約20秒間で水素化が可能な効率的なフロー式接触水素化反応を確立するとともに、バッチ式接触水素化反応と比較してフロー式反応の還元効率が向上することを見出し、バッチ式とは異なる新たな官能基選択性を確立した。また、10%Pd/Cを触媒とする2種類の位置選択的炭素－炭素結合開裂反応を確立した。すなわち、Na₂CO₃の添加によりケイ皮アルデヒドのカルボニル炭素と α 位炭素の間の結合が、またCuClとモルホリンを加えることで二重結合部位が官能基選択的に開裂し、対応するスチレン誘導体とベンズアルデヒド誘導体を高収率で生成することを明らかにした。

以上の知見より、不均一系金属触媒を用いた、炭素－水素結合および炭素－炭素結合の形成反応とともに、炭素－炭素結合開裂反応に関する効率的な方法論を確立しており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。