

博士論文要旨

不均一系触媒を用いた C-C 結合及び C-D 結合形成反応の開発

朴 貴煥

有機化合物の任意の結合を認識して新たな結合に置き換える結合形成反応は、有機合成化学的に必要不可欠な方法論であり効率的な環境調和型反応の開発が望まれている。また、反応液に溶解することなく機能する不均一系触媒は、反応後の単純な濾過で容易に回収できるため、医薬品や機能性材料の開発で問題となる生成物中の残留金属を大幅に低減できる。著者は不均一系触媒を利用してプロセス化学的に有用な新規反応や実用的な方法論の開発に取り組んだ。以下、知見を要約する。

1. 不均一系触媒的重水素標識反応の開発: 1-1. 「アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識反応」: Pt/Cを触媒としてアクリル酸やメタクリル酸類を2-PrOHとD₂Oの混合溶媒中で加熱攪拌すると、分子内のアルケンとアルケンに直接結合したメチル基が選択的に重水素標識されることを見出した。水素源となる2-PrOHの使用量をコントロールしてアルケンの接触水素化を抑制し、効率良く触媒を活性化している点を特長とする、初めてのメタクリル酸類の直接重水素標識法である。

1-2. 「芳香族化合物の連続フロー式重水素標識反応」: 2-PrOH/D₂O混合溶媒に溶解した基質を、5% Pt/CBを充填した触媒カートリッジに送液し、触媒層を通過するわずか60秒程度で効率良く多重H-D交換反応が進行する連続フロー式重水素標識法を確立した。本フロー式重水素標識反応は、広範な基質に適用できるだ

けでなく、触媒カートリッジも少なくとも**24時間**は劣化・失活しない。

1-3. 「連続フロー式重水素標識β-ニトロアルコール合成」：ポリスチレンジビニルベンゼン系ポリマーの芳香環に第三級アミンを導入したキレート樹脂、**WA30**触媒的に進行する、位置選択的重水素標識を伴う連続フロー式ニトロアルドール反応を開発した。**D₂O/THF**混合溶媒に溶解した基質とニトロメタンを**WA30**を充填した触媒カートリッジに送液するだけで、ニトロメタンの重水素標識とニトロアルドール反応が連続的に進行して対応する重水素標識アルドールが、少なくとも**72時間**連続で合成できる。

2. 不均一系触媒的鈴木-宮浦反応の開発: 2-1. 「Pd/TiO₂触媒の開発と芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応」：安価で入手容易なTiO₂を担体としたPd/TiO₂触媒を新たに調製し、芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応の触媒として確立した。TiO₂の結晶構造に由来して異なる触媒活性が発現し、アナターゼ型TiO₂を担体としたPd/TiO₂の触媒活性が最も高いことが明らかになった。また、Pd/TiO₂は0価と2価のPdで構成されており、**1-2 nm**の小粒径Pdパーティクルを形成してTiO₂上に高分散していることが**TEM**と**XPS**解析で確認された。

2-2. 「陰イオン交換樹脂 WA30 を担体とした連続フロー式鈴木-宮浦反応」：(複素)芳香族ヨウ素、臭素、塩素化合物と(複素)芳香族ボロン酸との連続フロー式鈴木-宮浦反応を開発した。全ての反応試薬を溶解した混合液を、**7% Pd/WA30**を充填した触媒カートリッジに送液するだけでカップリング反応が進行する、シンプルで実用性の高い方法である。反応性が低い芳香族塩素化合物の場合には、**TBAF**を塩基とすることで効率良く進行することが明らかになった。芳香族ヨウ素化合物の連続フロー反応では、少なくとも**13時間**は触媒の劣化もなく**Pd**種も溶出しない。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	朴 貴煥 (大韓民国)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 9 0 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 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	不均一系触媒を用いた C-C 結合及び C-D 結合形成反応の開発
論文審査委員	(主査) 大山 雅義
	(副査) 山口 英士
	(副査) 松丸 大輔

重水素標識化合物やビアリアル化合物は、医薬品や有機 EL の開発に必要な化学原料である。本論文は、それらの合成の鍵となる効率的な C-D 結合及び C-C 結合形成反応の確立と、プロセス化への応用について検討したものである。Pt/C 存在下、2-PrOH/D₂O 混合溶媒を用いることで、アクリル酸及びメタクリル酸類がカルボニル基及びアルケン基を保持したまま重水素化されることを見出した。また、この共溶媒にフェノール類を溶解して Pt/CB 充填カートリッジに送液する連続フロー式重水素標識化法を考案した。更に D₂O/THF に溶解したカルボニル化合物とニトロメタンを弱塩基性陰イオン交換樹脂 WA30 に送液する簡便な位置選択的重水素化を伴うニトロアルドール反応を達成した。一方、芳香族ハロゲン化物と芳香族ボロン酸との C-C 結合形成には、Pd/WA30 充填カートリッジを使用して、連続フロー鈴木-宮浦反応を可能にした。また、TiO₂ の結晶構造に着目し、アナターゼ型の TiO₂ に Pd を担持させた触媒がリガンドフリー鈴木-宮浦反応の効率的な触媒となることも明らかにした。

以上、本研究は、不均一系触媒担持型カートリッジを用いた汎用性ある連続フロー反応を開発し、薬学を始め広い科学領域での実用化に向けて有益な知見を与えており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。