

称号及び氏名 博士（工学） 山本 結生

学位授与の日付 2023年3月31日

論文名 「Studies on the Development of Green Reactions  
toward Sustainable Synthesis of Functional Molecules  
(機能性分子の持続的合成を目指した環境調和型反応の  
開発に関する研究)」

論文審査委員 主査 小川 昭弥  
副査 松本 章一  
副査 松岡 雅也

## 論文要旨

有機合成化学は物質を元素や分子レベルで精密に合成可能とする学問であり、新たな機能性や価値の開拓とともに医薬品や機能性材料の合成へと幅広く展開されてきた。一方で、合成段階で生じる廃棄物の処理や環境汚染・資源枯渇への懸念から、環境に調和したものづくりへの転換が強く望まれている。また、ファインケミカルの製造には目的物の25倍~100倍の廃棄物が副生しており、多段階での製造工程や煩雑な精製操作により、多くの資源が今もなお消費され続けているのが現状である。これを打開するには、「反応の触媒化」「希少資源の循環利用」「直接的分子変換」の3点を踏まえた環境にやさしい反応の開拓が急務である。これを実現するには、環境負荷の低減と持続可能なプロセスの達成を共に可能とする分子変換法であるグリーン反応の開発が必要不可欠であるが、いまだ未開拓である。加えて、従来の段階的な分子変換・精製に対して、一つの反応容器で多段階の反応を連続して実施し反応・精製段階での廃棄物を最小限に抑えるワンポット合成を達成することができれば、機能性分子の環境に調和した持続的合成をさらに促進できると考えられる。そこで本研究では、上記のアプローチに基づいた革新的分子変換を触媒反応やラジカル反応を軸に開発することで、機能性分子の持続可能な合成のための環境にやさしい反応の開発に挑んだ。

本論文は、機能性分子の環境に調和した反応開発を目指して、循環資源である酸素を酸化剤とした触媒的酸化による医薬品基盤分子の直接的/ワンポット合成、希少資源であるリン資源を有効活用した資源循環・直接的分子変換、および遷移金属触媒を用いた直接的官能基導入による機能性ヘテロ環構築法の開発に関する研究について述べたものであり、全5章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景、目的、および概要について述べた。

第2章では、循環資源である酸素を酸化剤とした触媒的グリーン酸化による医薬品基盤分子の直接的/ワンポット合成法の開発について述べた。

酸化反応は有機工業プロセスの約30%に関連する基盤反応であり、特にアルコールやアミンを酸化することで得られるカルボン酸やイミンは、機能性色素や材料・医薬品などの先端分子を合成する際の鍵中間体として産業的・学術的にも重要である。しかし、従来法の多くは爆発性の過酸化剤や有毒な重金属酸化剤を量論量またはそれ以上使用する環境負荷の大きなプロセスであり、より安全かつ環境にやさしい資源循環型プロセスとするために、空気中に無尽蔵に存在する循環資源である酸素を酸化剤とした触媒的酸化を鍵反応とする持続可能な反応開発が求められている。そこで本章では、不均一系触媒や有機触媒を用いた触媒的酸化系の構築による機能性分子創生を目指した。その結果、高い酸化電位を持つ「金」を鍵触媒とする金属複合触媒系を設計することで、穏和な条件下で金触媒の再利用を可能にするアルコールやアミンの環境調和型酸化法の開発に成功した。本触媒系は極めて優れた触媒回転数と触媒耐久性を有し、さらに本手法を応用することで、機能性モノマーとして生分解性プラスチックへの利用が期待されるフランジカルボン酸、および含窒素医薬基盤分子の高収率・高選択的合成に成功した。また、サリチル酸誘導体を有機触媒とするアミンのメタルフリー酸素酸化により系中で発生した不安定イミンを種々の反応剤と連続的に作用させることにより、従来法では合成が困難であった多彩な $\beta$ -ラクタム誘導体やキナゾリン誘導体などの医薬基盤分子のワンポット合成法を開発し、優れた環境調和性を実現した。

第3章では、希少資源であるリン資源を有効活用した資源循環・直接的分子変換法の開発について述べた。有機リン化合物は機能性配位子や難燃剤・農薬など幅広い用途がある一方で、従来、合成化学的利用の際にはリン由来の副生物の多くは再利用が困難な廃棄物として扱われてきた。また、リン官能基の基盤骨格への導入は廃棄物が等量副生する置換型反応により実施されてきた。このような背景、およびリン資源を産出する国が限定されることなどから、近年リン資源の枯渇が危惧されている。そこで本章では、有機リン化合物の特性に注目し、希少なリン資源の循環利用と廃棄物を出さないリン官能基の直接的・触媒的導入を目指して種々検討を行った。その結果、フルオラス基を導入したリン試薬の循環系を設計し Wittig 反応に利用することで、有機溶媒とフルオラス溶媒を用いた抽出操作および効率的なリン資源の再生によるリン資源循環型 Wittig 反応を新たに開発した。本反応ではフルオラス溶媒と有機溶媒の混合比率により抽出効率を高め、回収・再資源化の過程を最適化することで、優れたリン資源の回収と実用的なりサイクル利用に初めて成功した。一方、リン-リン単結合を有するジホスフィン類のラジカル付加反応に注目し、一連のジホスフィン類の光照射下におけるラジカル反応特性を解明することで、五価ジホスフィン ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{S})-\text{P}(\text{S})\text{Ph}_2$ ) とジカルコゲニド ( $(\text{ArE})_2$ ,  $\text{E} = \text{S}, \text{Se}$ ) から、ラジカル反応により、リン-カルコゲン結合 ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{S})-\text{EAr}$ ,  $\text{E} = \text{S}, \text{Se}$ ) を直接的に形成することに初めて成功し、さらに得られた新規化合物を反応剤とするヘテロ原子化合物の新規合成法を見出した。また、 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{S})-\text{PPh}_2$  の末端アルキンに対するリン官能基の位置および立体選択的導入にも成功するとともに、得られた付加生成物の炭素-炭素二重結合の異性化法を見出し、多様なリン配位子前駆体の高効率構築法を確立した。加えて、*o*-ジイソシアノアレーンとジホスフィンとのラジカル環化反応により、機能性配位子である 2,3-ビスホスフィノキノキサリン類の高原子効率的合成法を開発し、パラジウム錯体触媒の調製と X 線結晶構造解析を行った。さらに、触媒量の  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})-\text{PPh}_2$  を共存させると、Pd 触媒による  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  のアルキンへの触媒的付加反応が劇的に加速され、対応するアルケニルホスフィンオキシドを最大 99% の収率で得られることを明らかとした。

第4章では、遷移金属触媒を用いた直接的官能基導入による機能性ヘテロ環構築法の開発について述べた。医薬品や発光材料の基盤となる機能性ヘテロ環はその材料特性から大きな関心を集めているが、材料合成の基盤となりうる官能基をヘテロ環に自在かつ迅速に導入する手法はまだ

十分には確立されておらず、多段階での分子変換を必要としたり、その結果生じる大量の副生物・廃棄物の処理に課題を残している。そこで本章では、機能性分子合成に不可欠な官能基のヘテロ環への高効率・高選択的な触媒的導入を目指し、化学工業・医薬分野で重要な基礎反応の一つとして注目されている遷移金属触媒を用いたカルボニル化反応に焦点を当てた。従来法ではカルボニル源として CO や CO<sub>2</sub> を用いた手法が中心であるが、このような遷移金属触媒を用いたカルボニル化反応の多くは、ハロゲン基や配向基などであらかじめ修飾された基質を必要とするため、必ずしも直接的な合成手法となっていない場合が多く見受けられた。一方、C-H 結合の活性化による直接的なカルボニル化は、適用範囲を大幅に拡大できる新たな合成戦略といえる。しかし、芳香族化合物の直接/触媒的カルボニル化反応の開発は前例が少なく、C-H 結合の活性化を鍵とする芳香族類の直接的かつ実用的なカルボニル化反応の開発は有機合成化学における挑戦的な研究課題の一つとして残されていた。以上の背景から本研究では、機能性材料の基盤分子の一つとして近年大きな注目を集めているチオフェン類およびフラン類の直接的なカルボニル化触媒反応の開発を目指した。その結果、酢酸パラジウム触媒存在下、CO/CO<sub>2</sub> 混合系で *p*-ベンゾキノンを再酸化剤として用いて反応を実施することで、対応するカルボン酸を高収率・高選択的に得ることに成功した。さらに反応経路を詳細に解析する中で、系中で Pd(OAc)<sub>2</sub> から四核錯体 Pd<sub>4</sub>(CO)<sub>4</sub>(OAc)<sub>4</sub> が一旦形成し、さらなる加熱によって新たな Pd-カルボニル錯体へと変化していることが IR 測定により判明し、本錯体が触媒系の鍵活性種であることが示唆された。また、Pd-カルボニル錯体は CO<sub>2</sub> 共存下で高い触媒耐久性を示し、その結果、触媒量の Pd 触媒でも反応が円滑に進行していることが推定された。開発された直接的カルボニル化触媒反応は優れた環境調和性を有しており、今後、機能性分子や医薬品の合成に利用されるものと期待される。

第 5 章では、本論文の研究成果を総括した。

以上、本論文では、「反応の触媒化」「希少資源の循環利用」「直接的分子変換」の 3 点からアプローチすることで、循環資源である酸素を酸化剤とした触媒的グリーン酸化による医薬品基盤分子の直接的/ワンポット合成、希少資源であるリン資源を有効活用した資源循環・直接的分子変換、および遷移金属触媒を用いた直接的カルボニル化法の開発に成功した。特に、本研究で明らかとなった元素特性に注目した触媒反応やラジカル反応は機能性分子の持続可能な合成への展開が期待されるのみならず、次世代の有機合成化学を担う環境にやさしい革新的反応の開発を大きく切り拓くものである。

## 審査結果の要旨

本論文は、機能性分子の持続可能な合成を目指して、「反応の触媒化」、「希少資源の循環利用」、および「直接的分子変換」を達成可能な革新的環境調和型反応の開発に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 循環資源である酸素を酸化剤とし、不均一系触媒および有機触媒を用いたアルコールやアミンの高効率な酸化触媒反応を見出している。さらに本手法を機能性モノマーとして期待されるフランジカルボン酸や含窒素医薬基盤分子の高収率・高選択的合成へと展開し、反応のワンポット化の有効性と優れた環境調和性を明らかにしている。
- (2) 医農薬や難燃剤、合成試薬として有用である反面、希少性が問題となっているリン資源の循環利用や有効活用に取り組み、フルオラス基を導入したリン試薬の抽出操作によるリサイクル利用を確立し、リン資源循環型 Wittig 反応の開発に成功している。さらに、リン-リン単結合を有するジホスフィンの反応特性に注目したラジカル反応や触媒反応を多数開発し、廃棄物の大幅な抑制

を可能とする直接的かつ高選択的なリン官能基の複合導入を達成している。

- (3) 医薬品や発光材料の基盤ユニットであるチオフェンおよびフランの直接的官能基化に取り組み、対応するカルボン酸への高収率・高選択的カルボニル化触媒反応の開発に初めて成功している。反応経路に関する詳細な解明に基づき、CO/CO<sub>2</sub>混合系における触媒活性種の反応性と安定性を洞察し、本触媒系の合成化学的有用性を明らかにしている。

以上の諸成果は、機能性分子の持続可能な構築のための革新的合成手法を提供するものであり、さらに次世代の資源循環型ものづくりを担う環境にやさしい有機合成反応の開発を大きく切り拓くものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。