

称号及び氏名	博士（工学） 圓井 邦昌
学位授与の日付	2016 年 3 月 31 日
論文名	「アルコール類およびアミン類の触媒的グリーン酸化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 松岡 雅也 副査 久本 秀明

論文要旨

有機合成化学において酸化反応は、最も重要かつ基本的な化学反応の一つである。特に、工業プロセスにおいてはプロセス全体の約 30%が酸化反応を伴うとされている。しかしながら、従来の酸化プロセスでは、酸化クロムや過マンガン酸カリウムなどの重金属試薬や、有機過酸化物試薬、硝酸などの酸化剤が化学量論量以上に用いられており、使用する試薬および副生成物の毒性や爆発性、多量の廃棄物の副生など、危険性や環境への負荷が大きいことが問題となっている。現在、環境および生体への影響を考慮して、より環境への負荷が小さいグリーン酸化反応の開発が強く望まれている。グリーンケミストリーの観点から、環境低負荷型の酸化反応を開発するためには、以下の点が重要であると考えられる。(1) 持続的社会に適応可能な反応系を構築するために安価で豊富な遷移金属を触媒に用いる。(2) 酸化剤として、分子状酸素や過酸化水素など、酸化反応後に水のみが副生するものを用いる。さらに、常圧の大気条件下で進行する反応が最も望ましい。(3) 溶媒として、環境調和型溶媒として知られる、水、イオン液体およびベンゾトリフルオリド (BTF) などを用いる。中でも、水は天然中で豊富に存在し、安価で無毒かつ不燃性であり、溶媒として優れている。また、有機溶媒の代わりに水を用いることができれば、低炭素型社会に大きく貢献することが可能である。

以上の点に加え、反応に要するエネルギー源として、光を用いる反応系が注目されている。可視光、特に太陽光をエネルギー源とすることが可能となれば、環境低負荷型酸化反応の発展に大きく貢献することが可能となる。

これまでも、環境負荷の小さいグリーン酸化反応の開発に関する研究は、その重要性から種々の報告がなされている。しかしながら、水のみを溶媒とし、常圧酸素や過酸化水素を酸化剤

とする酸化反応の報告例は限られている。これらの反応条件を用いるためには、多くの場合、金やパラジウムなど貴金属の使用、酸素あるいは空気の加圧、などの条件を伴うことが多く、より穏やかで環境負荷の小さい反応条件下での酸化反応の開発が強く望まれている。

本論文は、環境にやさしいグリーン酸化反応の開発を目指し、種々の遷移金属を触媒に用いた酸化反応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、バナジウム-ビピリジル錯体触媒を用いた、水溶媒中、大気圧の空気雰囲気下でのベンジルアルコール誘導体のグラムスケールでの酸化反応系の開発について述べた。

アルコール類の酸化により得られるアルデヒドやケトン、は、化成品原料など多くの化学物質の合成において重要な中間体となり得るため、これらの変換反応は有機合成化学的および工業化学的に非常に重要である。従来、これらの変換反応としては、クロム酸酸化などの重金属を酸化剤とする反応や硝酸酸化法など、一般的に環境負荷が大きいといわれるプロセスが用いられてきた。以上の理由から環境負荷の小さいアルコール類の酸化プロセスの開発が強く望まれている。

本章では、安全・安価で豊富に存在する水を溶媒に用いて、大気圧の空気雰囲気下においてアルコール類の酸化反応をグラムスケールで行うことのできるグリーン酸化反応の構築を目的として種々検討した。触媒の中心金属としてはバナジウムに着目した。バナジウムは、パラジウムやルテニウムなどの貴金属と比較して地殻存在量が多いこと、+5 価種は酸化活性を有することが知られている。ここでは、酸化硫酸バナジウム(IV) に配位子として 4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジルを組み合わせることで、および添加剤を加えることで、ベンジルアルコール類の酸化反応が良好に進行することを明らかにした。本反応系は、大気圧の空気雰囲気下で反応が進行し、バナジウム錯体を系中で発生させることが可能であるため、触媒を事前に調製する必要が無い。従って、反応容器に基質、触媒、配位子、添加剤、溶媒を加え、加熱・攪拌するだけで目的の反応が進行するという非常に簡便かつ安全な酸化触媒系の開発に成功した。

第3章では、硫酸銅(II) 触媒による、過酸化水素を酸化剤に用いた室温、水中でのアミン誘導体のイミン化合物への酸化触媒系の開発について述べた。

イミン化合物は医薬品など、生理活性物質の合成において非常に重要な中間体である。イミン化合物の一般的な合成方法としては、アルデヒドとアミンの縮合反応が挙げられるが、酸化反応を経由する合成プロセスも知られている。酸化反応を経由する合成プロセスを大別すると、(1) アミン存在下で一級アルコールの酸化反応を行い、反応系中で発生させたアルデヒドとアミンを縮合させる方法、(2) 二級アミンの脱水素反応により直接イミンを得る方法、(3) 一級アミンを酸化し、*N*-無置換イミンを発生させ、アミノ基変換反応を行うことで *N*-置換イミンを得る方法、の3つの方法が挙げられる。(3) の手法を用いた場合には、目的のイミン化合物だけでなく、過剰酸化によりニトリル化合物などの副生成物が得られ、選択性が低くなるといった問題点がある。

本章では、穏やかな反応条件でアミン類からイミン化合物を得ることを目的に、アミン類の酸化反応を詳細に検討した。初めに、バナジウム触媒を用いて、水溶媒中、過酸化水素を酸化剤とするベンジルアミンの酸化反応を行ったが、十分な反応の進行は確認されなかった。そこで、いくつかの遷移金属を触媒に用いて反応を行ったところ、銅を用いることで反応が良好に進行することを明らかにした。その中でも、硫酸銅(II) が最も高い活性を有することを明らかにした。本反応系の利点として、(1) 触媒量が 0.2–1.0 mol% であり、比較的少量の金属試薬を用いるだけで反応が進行すること、(2) 室温で反応が進行すること、(3) 1.5 時間という比較的短時間で反応が完結すること、(4) 環境負荷の小さい水を溶媒に用いること、(5) 副生成物が水のみである過酸化水素を酸化剤とすること、などが挙げられる。また、一般的に反応の進行が困難であるとされる脂肪族アミン類の酸化にも適用可能であり、対応するイミン化合物が得られることも明らかに

した。

第4章では、フッ素化されたクロリン骨格を有する亜鉛錯体を触媒として用いた、可視光照射によるアミン誘導体のイミン化合物への酸化反応の開発について述べた。

イミン化合物は第3章で述べたように、非常に重要な合成中間体であり、その合成法が数多く報告されている。一方で、酸化反応を伴うイミン化合物の合成反応例の多くは、反応を進行させるために加熱によってエネルギーを加える必要がある。従って、エネルギー源を熱から光へと変換し、かつ無尽蔵に存在する太陽光をエネルギー源として用いることができれば、グリーン酸化反応系の構築が可能である。

本章では、可視光をエネルギー源とするアミン類のイミン化合物への酸化反応系の開発を目的に詳細に検討した。ここでは、配位子としてクロリンに着目した。これまでの研究成果から、高い触媒活性を得るためには、中心金属周りを嵩高い配位子で保護することにより、金属同士の凝集を防ぐことが重要であると示唆されている。また、ビピリジル配位子のような含窒素系の配位子が、ベンジルアルコール類の穏やかな酸化反応に有効であることが明らかとなっているため、4つのピロール環を有するポルフィリン誘導体に着目した。まず、ポルフィリン誘導体として生分解性を有するクロリン骨格に着目し、中心金属としてバナジウムを有する錯体を触媒に用いて光照射による酸化反応を行った。酸素雰囲気下、ベンゾトリフルオリド溶媒中、キセノンランプによる光照射によりベンジルの酸化反応を行ったところ、反応は中程度進行した。一方で、中心金属に亜鉛を有するクロリン錯体を用いて反応を行ったところ、目的のイミン化合物が良好な収率で得られることが明らかとなった。本反応系では、エタノールやトルエンなど、種々の溶媒で効率的に進行することを明らかにした。その中でも、ベンゾトリフルオリドは適度な極性を持ち、また毒性が低いことから環境負荷の小さい溶媒として知られているため、本反応系における最適溶媒として用いた。亜鉛-クロリン錯体を触媒に用いることで、一級ベンジルアミン誘導体の光照射による酸化反応が良好に進行し、対応するイミン化合物が良好な収率で得られることを明らかとした。本反応系では、400 nm以上の可視光領域の光を照射しても、同様に反応が進行し、高収率で目的生成物が得られることが確認された。また、本反応系では二級アミン誘導体であるジベンジルアミンの脱水素反応も良好に進行し、対応するイミン化合物が高収率で得られた。モレキュラーシーブスにより系中の水分を除去する必要があったが、一般に困難とされる脂肪族アミン類の光照射による酸化反応も良好に進行した。さらに、本反応系では大気圧の空気雰囲気下でも良好に反応が進行し、基質、触媒、溶媒を加えたガラス容器に光を照射し攪拌するだけで反応が進行することを見出した。

第5章では、これまでの章で得られた結果を総括した。

以上、本論文では、種々の遷移金属を触媒に用いる酸化反応系について検討し、ベンジルアルコール誘導体およびアミン誘導体のグリーンかつ高効率な酸化手法を確立した。本手法は、持続可能な社会を構築するために必要な、環境に調和した酸化反応系の開発に大きく貢献することが可能と考えられる。

審査結果の要旨

本論文は、環境にやさしいグリーン酸化反応の構築を目指して、種々の遷移金属と配位子の組み合わせによる酸化触媒の開発、およびそれを用いる環境調和型酸化反応系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) バナジウムとピピリジル配位子を組み合わせた錯体触媒を用いることで、ベンジルアルコール類の酸化反応が水溶媒中、常圧大気条件下、グラムスケールで進行することを明らかにしている。
- (2) 硫酸銅(II)を触媒に用いることで、水溶媒中、過酸化水素を酸化剤とするアミンのイミンへの酸化反応が良好に進行することを明らかにしている。さらに、本反応は、一般に酸化が進行しにくいとされる脂肪族アミンにも適応することが可能であることを見出している。
- (3) エネルギー源として無尽蔵な太陽光を利用する環境調和型酸化反応の開発を目的に、葉緑素の中心骨格であるクロリン環を持つ亜鉛錯体を設計・合成し、触媒に用いることで、アミンのイミンへの酸化反応が、常圧酸素条件下、可視光照射により進行することを明らかにしている。本反応は常圧大気条件下でも進行し、さらに、脂肪族アミンの酸化反応にも有効であることを見出している。

以上の諸成果は、適切な触媒を設計・合成することで水溶媒中、常圧酸素または大気下でのアルコールやアミンの酸化反応の開発に成功しており、有機合成化学、触媒化学、および有機工業化学の分野の発展に大きく貢献するものである。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。