

審査の結果の要旨

氏名 飯村 真也

近年、有機反応でしばしば用いられる有機溶媒に替わる環境に優しい反応溶媒（媒体）の探索が活発に行われている。本論文は、その中で水に注目し、水を反応溶媒として用いる触媒的有機合成反応に関する研究を行った結果について述べたものである。水は、通常の有機溶媒に比べて安価で毒性もなく、引火などの心配もない。また、水は有機溶媒と異なる性質を有することから、従来、有機溶媒中では実現できなかった新たな反応性や反応選択性を具現できる可能性がある。さらに、水は生体内で酵素が働く媒体でもあるため、水中での有機反応の研究は生命有機化学の観点からも意義深いものと言える。

まず第一章では、界面活性剤型 Brønsted 酸であるドデシルベンゼンスルホン酸 (DBSA) を用いる水中での脱水反応について述べている。DBSA と反応基質が水中で形成する内部に疎水場を持つエマルション液滴を活用することで、従来困難であると考えられていた、エーテル化、チオエーテル化、ジチオアセタール化反応などの脱水プロセスが、水中で円滑に進行することを明らかにしている。また、基質であるアルコールの脂溶性の違いを利用した選択的エーテル化反応や、生成物が結晶である場合には反応後処理においても有機溶媒を全く用いない、クリーンで簡便なプロセスが実現できることも示している。さらに、本触媒系を用いる脱水的エーテル化反応に関して速度論的研究を行い興味深い知見を得ており、その知見に基づき、水中での官能基特異的多成分脱水縮合反応も達成している。

続いて第二章では、カルボン酸とチオールからの直接的なチオエステル化反応について検討し、非常に強い Brønsted 酸であるトリフルオロメタンスルホン酸が有効な触媒として働くことを明らかにしている。エステルの生成とは異なり、チオエステルの生成は熱力学的に圧倒的に不利であるため、これまではカルボン酸とチオールからチオエステルを直接合成することは不可能であると考えられていた。本研究では、詳細な反応解析を行うことで上記の問題を解決し、化学的手法による初めての分子間の直接的チオエステル化反応を達成している。本反応は多くの反応基質に適用可能であり、合成的にも十分価値のある反応である。

本論文は、界面活性剤型触媒を用いることで水中での新たな触媒的脱水反応を達成したが、一方、界面活性剤型触媒は反応後処理や触媒の回収・再使用が困難であるなど、いくつかの改善すべき問題が残されていた。そこで次に第三章では、これ

らの問題を解決すべく、疎水性高分子触媒を用いる水中での有機合成反応の開発を行っている。まず、架橋ポリスチレンより容易に調製可能な疎水性高分子固定化スルホン酸 (PS-SO₃H) を触媒として用いると、dodecyl thiolaurate の加水分解反応が円滑に進行することを見出している (第二節)。この触媒反応は合成的にも有用であり、一般に塩基性条件下での加水分解ではラセミ化が問題となる基質にも適用可能であること、ベンジルアルコール誘導体の存在下でチオエステルの加水分解を行うと、チオエステルからチオエーテルへとワンポット保護基交換反応が高収率で進行することも見出している。さらに、一般に不快な臭いを有するジチオール代わりに、ほぼ無臭でかつ酸化される心配のないジチオエステルを、ジチオアセタール化剤として直接用いることが可能であることも明らかにしている。

さらに第三節では、触媒中のスルホン酸の含有量および触媒構造に関する詳細な検討を行い、水中では両親媒性触媒を用いるという従来の概念とは異なり、反応の進行のためには触媒の疎水性が重要であることを明らかにしている。また、これらの検討から得られた知見を基に、スルホン酸の含有量が低くかつ長鎖のアルキル基を有する疎水性高分子固定化スルホン酸 (LL-ALPS-SO₃H) を創製している。本触媒は、チオエステルの加水分解ばかりでなく、アセタールやアセトニドの脱保護、トランスチオアセタール化反応、エポキシドやアルキンの水和反応にも有効であることを明らかにしている。さらに、これまで困難とされてきた、金属触媒を用いずに触媒量の Brønsted 酸を用いる水中でのアルキンの付加も、高収率で進行することを示している。これらの反応のほとんどが、僅か 1 mol% の LL-ALPS-SO₃H を用いるだけで、水中で円滑に進行する。さらに、疎水性高分子固定化スルホン酸が、水中での保護されたアルコール類の脱保護 (第四節) や Mannich 型反応 (第五節) にも有効に機能することを明らかにしている。

最後に第四章では、疎水性高分子固定化触媒の水中での触媒的有機合成反応の有用性を拡張すべく、疎水性高分子固定化 Lewis 酸触媒の開発に着手し、疎水性高分子固定化スカンジウム触媒 (PS-Sc) が、水中での向山アルドール反応などの炭素-炭素結合形成反応に有効であることを見出している。

以上、本論文は、水中での触媒的有機合成反応の研究を行い、新たな知見に基づき新規の触媒を創製するとともに、有機溶媒中では得られない個々の反応の反応性、選択性を、水を溶媒として用いることにより実現している。したがって本論文は、有機合成化学、医薬品化学の分野に貢献するところ大であり、よって博士 (薬学) の学位に値するものと判定した。