

審査の結果の要旨

氏名 西尾 亮

有機合成化学において、不均一系の金属固定化触媒を用いる反応は、反応終了後に触媒と生成物との分離が容易であること、触媒の回収および再使用が可能であるため経済性の観点から有用性が高いことなどから注目を集めてきたが、近年これに加えて、廃棄物を削減しいわゆる環境にやさしい化学を実現するためのグリーンケミストリーの柱として、特に注目をされている。一方、医薬品合成の分野では、金属触媒が多用されているが、金属の医薬品およびその合成中間体への混入がしばしば問題になり、生成物を合成するより、合成品に含まれるごくわずかな金属残留物を除去することの方に、より一層手間がかかる場合も見受けられる。

これらの問題は、金属固定化触媒を用いることにより解決可能であると考えられるが、固定化触媒は立体障害などにより、原料や生成物の拡散速度や反応速度の低下がしばしば見られ、その低活性が大きな問題となっている。また、金属の固定が不十分な場合も多く、反応途中や反応後の処理段階において固定化された金属が溶媒中に溶出する問題がしばしば起こる。したがって、これらの欠点を克服し、かつ様々な触媒反応において有効に機能する金属固定化触媒を開発することが、医薬品や農薬、有用化成品などを簡便かつ高効率に合成する上で急務になっている。本論文はこのような点を鑑み、高活性かつ金属溶出抑制効果の高い固定化触媒の開発を目指して、新規高分子固定化触媒に関する研究を行った結果について述べたものである。

まず第一章では、高分子カルセランド型パラジウム触媒を用いる効率的反応の開発について述べている。高分子によるマイクロカプセル化技術、およびマイクロカプセル化法と高分子の加熱架橋反応の両方を組み合わせることにより、微小な金属クラスターを高分子上に固定化した高分子カルセランド型触媒 (Polymer Incarcerated Catalyst: PI 触媒)がすでに当研究室で開発されている。ここでは、外部添加ホスフィンを選択することにより、様々な触媒反応において均一系触媒と同様の非常に高い触媒活性が発現することが示されている。

さて、アリアルハライドのアミノ化反応は医薬品合成における重要な反応の一つであるが、これまで固定化触媒を用いた成功例はほとんどない。これは、アミンにより金属触媒が被毒すること、および高極性溶媒を用いる反応条件下で金属種の担体からの溶出がしばしば起こるためである。そこで本論文はこれらの問題を解決すべく、PI Pd 触媒を用いるアミノ化反応を検討している。

すなわち、PI Pd および外部添加したホスフィン配位子の存在下、アリアルハライドにアニリンを作用させると、パラジウムの担体からの溶出を伴うことなく、目的とするアミノ化体が高い収率で得られることを明らかにしている。さらにこの反応をコンビナトリアル・ケミストリーの手法を用いたライブラリー合成に適用し、

アクリドン誘導体のスモールライブラリー構築に成功している。すなわち、PI Pd 触媒、Amberlite、および樹脂担持型スカンジウム触媒を用いることにより、非常に簡便な実験操作で、目的とするアクリドン誘導体を良好な収率で得ることができる。この結果は、高分子カルセランド型パラジウム触媒を用いた実用的な合成方法として、注目に値する。

続いて第二章では、新規ホスフィン導入高分子カルセランド型パラジウム触媒の設計および合成、さらにはそれを用いた炭素-窒素結合生成反応について述べている。PI Pd 触媒は、カルセランド型高分子担体内部での立体的な囲い込み、および主にポリスチレンのベンゼン環を活用した電子的な多点相互作用によりパラジウムクラスターを安定に担持させ、その高分子担体における内部空間を「反応場」として活用することを想定している。したがってPI Pd 触媒は、一般的な樹脂表面にホスフィンを導入した固定化触媒とはコンセプトが異なるものである。このような点を踏まえ、本論文では、高活性かつ金属の溶出抑制効果の高い固定化パラジウム触媒の開発を目指し、ホスフィンとパラジウムの両方を高分子担体上に担持させた、新規ホスフィン導入高分子カルセランド型触媒の検討を行っている。すなわち、外部ホスフィン配位子の非存在下、ホスフィン導入PI Pd を用いてアミノ化反応を行うと、パラジウムの溶出を伴うことなく、均一系触媒とほぼ同等の収率で目的とするカップリング体が得られることを明らかにしている。この結果は、非ホスフィン導入PI Pd を用いた場合、外部ホスフィン配位子を添加しても低い触媒活性しか示さず、また反応後、パラジウムの溶出が観測された結果と比較して、ホスフィン部位がパラジウムクラスターに対して効率的に配位することにより、高分子担体の内部に高活性な「反応場」が形成され、非常に高い触媒活性およびパラジウムの溶出抑制効果を実現されたものと評価される。

さらに本論文では、本ホスフィン導入PI Pd 触媒の回収、再使用を試みている。触媒中のホスフィン部位の酸化を抑制するため、触媒の回収時に HSiCl_3 によるホスフィンオキシドの還元処理を行った後に、再使用を試みた結果、若干の触媒活性の低下はみられたものの、触媒の再使用が可能であることを示している。さらに、高温かつ高極性溶媒を用いた条件下にも関わらず、回収後におけるパラジウムクラスターの凝集が抑制されていることも明らかにしている。また、本反応では、アミンの添加量の違いによる反応プロファイルを観察することにより、ホスフィン導入PI Pd の存在下では均一系触媒の場合とは異なり、反応速度がアミンの添加量に依存しないことを明らかにしている。これは、ホスフィン導入PI Pd 触媒の場合では、高分子担体内部と溶媒間における分配率の違いから、触媒担体内のアミンの濃度が低く保たれているため、均一系触媒と比較してアミンの被毒を抑制しているものと考えられている。

第三章では、新規ホスフィン導入高分子カルセランド型パラジウム触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応の開発を行った結果について述べている。すなわち、医薬品合成において有用な鈴木-宮浦カップリングおよび菌頭カップリングを検討し、

ホスフィン導入 PI Pd は、非ホスフィン導入 PI Pd よりも高い活性で目的とするカップリング生成物が得られることを明らかにしている。さらに、鈴木-宮浦カップリングにおけるホスフィン導入 PI Pd の回収、再使用を試み、空気中での濾過操作により触媒を回収し、その触媒を HSiCl_3 にて再還元処理をすることなくそのまま再使用し、5回目までの再使用においてパラジウムの溶出を伴うことなく、高い触媒活性を維持していることが明らかにしている。

最後に第四章では、新規ホスフィン導入高分子カルセランド型パラジウム触媒を用いる化学選択的反応の開発について述べている。前章まででは、触媒中のホスフィン部位を反応の加速を目的とした配位子として用いてきたが、本章では反応の抑制因子としての活用の可能性に着目している。すなわち、カルセランド型高分子担体の反応場を活用して、ホスフィンの配位によるパラジウム触媒の被毒を適度に調整すれば、基質の種類により反応性に差異が生じるため、化学選択的な部分水素還元反応が可能になるものと考察している。この考察に基づいて実際、ホスフィン導入 PI Pd 存在下、水素ガス消費量を制御すること無くアルキンの還元反応を行うと、比較的良好な選択性で部分還元体得られることが明らかにしている。また、ホスフィン導入 PI Pd および比較として市販の Lindlar 触媒を用いた場合の各成分の経時変化を比較すると、前者の場合、水素消費量を制御していない条件下にも関わらず、アルケンからアルカンへの過剰還元が抑制されることを見出している。一方、比較として用いた Lindlar 触媒では、一時的には高い選択性で部分還元体を与えたものの、同様の反応条件では、アルカンへの過剰還元を抑制できなかった。したがって、本ホスフィン導入 PI Pd 触媒を用いた場合、化学選択性に関しては Lindlar 触媒と比較して低い値ではあるが、過剰還元が抑制されるため水素消費量を制御する必要がない点、および触媒毒などの添加剤を加える必要がないため触媒系がシンプルである点、において有用であることを示している。

以上、本論文は、高分子担体の内部空間に微小な金属クラスターを安定に担持させた、ホスフィン導入カルセランド型高分子担体を新たに開発したものである。本触媒は、担体内部の反応場を活用することで、各種カップリング反応および部分水素還元反応に有効に機能することを明らかにしている。また、本触媒の設計コンセプトは、医薬品や農薬、有用化成品などの合成に関して、簡便、低コスト、低環境負荷の方法論を提供するものと期待される。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。