

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 人間・環境学 )	氏名	朱 明文
論文題目	遷移金属触媒を用いる環境調和性に優れた高原子効率的炭素-窒素および炭素-炭素結合形成反応の開発		
(論文内容の要旨)			
<p>炭素-窒素結合ならびに炭素-炭素結合は、さまざまな有機化合物を構成する結合として極めて重要であり、その形成方法の開発に関する研究は古くから活発に行われている。近年においては、遷移金属錯体触媒を活用するカップリング反応によって炭素-窒素結合や炭素-炭素結合形成を行う手法が数多く開発され、有機合成法として重要な位置を占めるに至っている。しかしながら、そのようなカップリング反応はほとんどの場合、ハロゲン化合物を原料に用いて行われるため、目的生成物と等量の含ハロゲン廃棄物が生じることになり、環境調和性と原子効率の観点からみると望ましいとはいえない。本学位申請論文において申請者は、環境調和性に優れ、原子効率の高い炭素-窒素および炭素-炭素結合形成反応を開発することを目的とし、i) イリジウム触媒を用いたスルホンアミドとアルコールの反応による炭素-窒素結合形成、ii) 銅触媒を用いたアルデヒドとアミンの反応による炭素-窒素結合形成、iii) 銅触媒を用いたアゾールのホモカップリング反応による炭素-炭素結合形成、について検討した。</p> <p>第一章は序論であり、炭素-窒素ならびに炭素-炭素結合の一般的な形成法について概説し、それぞれの問題点や解決すべき課題について説明している。また、近年開発されてきた触媒的なカップリング反応を取りあげてその特徴を説明するとともに、最近の国内外の研究状況を概説している。</p> <p>第二章においては、イリジウム錯体触媒を用いたスルホンアミドとアルコールとのN-アルキル化による炭素-窒素結合形成反応の開発に取り組んだ。スルホンアミド類は生理活性物質や医薬品の重要な基本骨格のひとつである。触媒量の[Cp*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Cp* : ペンタメチルシクロペンタジエニル) と強塩基 (カリウム<i>t</i>-ブトキシド) の存在下、<i>p</i>-トルエンスルホンアミドをはじめとする第一級スルホンアミドと各種第一級および第二級アルコールとの反応は良好に進行し、対応する第二級スルホンアミドが高収率で得られた。本反応は、目的生成物以外に副生するのは無害の水のみであり、原子効率が非常に高い。また、極めて少ない触媒量 (~0.05 mol%) で効率的に反応が進行するものであり、従来知られていた関連するN-アルキル化触媒系に比べて格段の触媒量低減が実現された。続いて、触媒活性種として重要なスルホニルイミド架橋二核イリジウム錯体の単離に成功し、この活性種の水素移動機能を基軸とする触媒反応機構を提案している。さらに、触媒反応の経過をNMR分析によって追跡するなど、提案した触媒反応機構を裏付ける実験的事実を述べている。また、本触媒系がスルホンアミドだけでなく、カルボン酸アミドを基質とする炭素-窒素結合形成にも利用できることを明らかにした。</p> <p>第三章においては、第二章で使用したイリジウム触媒よりも格段に安価な銅触媒を活用し、アルデヒドとアミンの酸化的カップリングによる炭素-窒素結合形成反応の開発に取り組んだ。生成するカルボン酸アミド類は種々の医薬品や農薬等の化成品合成のための基本化合物として重要である。触媒量のヨウ化銅 (2.0 mol%) と2-ピリドンート系配位子 (4.0 mol%) の存在下、ベンズアルデヒド類と第二級アミンとの反応を空气中、トルエン還流条件下で行うと、炭素-窒素結合形成反応が進行し、カルボン酸アミドが良好な収率で得られた。本反応では、さまざまな官能基を有する芳香族アルデヒドや、環式および非環式の第二級アミンを原料に用いることができる。また、触媒を増量する</p>			

必要があるものの、シナナムアルデヒドと第二級アミンとの反応も進行し、合成化学的に有用なシナナムアミド誘導体を得ることができた。本反応は、空気中の酸素が酸化剤となって進行し、目的生成物以外に副生するのは水のみで、原子効率が高い。反応機構に関する情報を得るために、ヨウ化銅と第二級アミン（ピペリジン）との反応によって生成する四核銅錯体を単離してその構造を明らかにするとともに、その触媒活性を調査した。これらの実験事実をもとに、銅(I)種の酸素による酸化と、2-ピリドナート配位子が関わる水素移動を鍵過程とする反応機構を提案している。

第四章においては、第三章で開発した銅(I)/2-ピリドナート触媒系を応用し、アゾール類のホモカップリング反応による炭素-炭素結合の形成に取り組んだ。生成するビアゾール類は医薬品合成や材料化学分野における基本化合物として重要である。触媒量の塩化銅（1.0 mol%）と2-ピリドナート系配位子（2.0 mol%）の存在下、イミダゾール類を空气中、*p*-キシレン還流条件下で反応させると、炭素-炭素結合形成反応が進行し、ビイミダゾール誘導体を得られた。本反応は、イミダゾール類だけでなく、ベンズイミダゾール類、オキサゾール類、チアゾール類を用いた場合にも良好に進行した。本反応もまた、第三章で開発した銅触媒反応と同様、空気中の酸素を酸化剤として進行し、目的生成物以外には水しか副生しない。反応機構の調査のため、塩化銅と2-ピリドナート配位子との量論反応で生じた銅塩を単離してその組成を明らかにするとともに、触媒活性を調査した。さらに、銅(I)中心と2-ピリドナート配位子の協働的作用によるアゾールの炭素-水素結合活性化と、銅(I)種の酸素による酸化を鍵過程とする反応機構を提案している。

第五章は本研究の結論であり、第二、第三、第四章でそれぞれ明らかにした炭素-窒素結合ならびに炭素-炭素結合形成反応の特徴を述べるとともに、本研究全体を総括している。

(論文審査の結果の要旨)

現代の有機合成化学において、触媒を活用した新しい分子変換反応を開発することは、環境負荷の低減や経済性ならびに持続可能性の観点から、最も重要視されている課題のひとつである。特に、広範な有機化合物を構成する基本的な結合である、炭素-窒素結合や炭素-炭素結合を形成するための環境調和性に優れた手法を開拓することには、極めて大きな意義がある。遷移金属錯体触媒の化学が近年大きく発展したことにともない、さまざまな炭素-窒素結合ならびに炭素-炭素結合形成反応が開発されたが、これらの多くは原料として含ハロゲン化合物を用いて行われている。そのような反応では、目的生成物と共にハロゲン化水素をはじめとする含ハロゲン廃棄物の副生が避けられず、環境負荷が大きいことに加えて原子効率が低いという改善すべき問題を抱えている。

本学位申請論文において申請者は、環境調和性に優れ、しかも高い原子効率をそなえた炭素-窒素および炭素-炭素結合形成の新しい触媒反応系を開発することに成功した。その成果は以下のとおりまとめられる。

1) 山口・藤田らにより、イリジウム錯体の高い水素移動触媒機能を活用した、アルコールとアミンあるいはカルボン酸アミドとの反応による炭素-窒素結合形成反応が過去に見出されていた。申請者はこれに注目し、生理・薬理活性化合物として重要なものが数多く知られているスルホンアミドを基質とする炭素-窒素結合形成反応の開発に取り組んだ。その結果、容易に入手できる[Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Cp\*: ペンタメチルシクロペンタジエニル) を強塩基 (カリウム*t*-ブトキシド) と組み合わせた触媒を用いることにより、各種スルホンアミドと第一級ならびに第二級アルコールとの反応による炭素-窒素結合形成反応が、極めて少ない触媒量 (~0.05 mol%) で進行することを見出した。これは、従来の触媒系に比べて約50分の1の触媒量で済むものであり、高価なイリジウム触媒の使用量を大きく削減することに成功している。本成果は、合成化学的に重要なスルホンアミド誘導体を原子効率高く、しかも副生するものは無害の水のみという環境調和性に優れた手法で合成できる新しい手法を提供するとともに、近年注目度が増しているイリジウム錯体の触媒化学のさらなる発展に大きく寄与するものである。

2) イリジウム錯体触媒を用いたスルホンアミドを基質とする炭素-窒素結合形成反応について、重要な触媒活性種の単離に成功し、2つのイミド架橋を有する二核イリジウム錯体であることを明らかにした。さらに、本錯体の触媒性能を調査するとともに、検証実験により裏付けされた触媒反応機構を提案している。触媒サイクルは、アニオン性の二核イリジウム種を基軸として形成されており、このことが従来の触媒系に比べて格段の触媒量低減が実現された大きな要因であるといえる。本成果は、Cp\*イリジウム錯体触媒を用いる水素移動反応の機構解明に貢献するものであり、高く評価できる。

3) 次に、イリジウムよりも安価な銅を触媒に用いる炭素-窒素結合形成反応の開発に取り組んだ。このとき、遷移金属中心との協働作用によってプロトンの授受過程を促進するため、機能性配位子として2-ピリドナート系配位子を活用した。ヨウ化銅/2-ピリドナート系配位子から成る触媒を用いることにより、アルデヒドと第二級アミンとの間で炭素-窒素結合形成反応が良好に進行してカルボン酸アミドが得られた。本反応は空気中の酸素を酸化剤として進行し、目的生成物に加えて副生するのは水のみである。従来知られていた類似の反応では、高価な貴金属触媒を用いたり、一方の原料を過剰に用いたりする必要があったが、本触媒系は安価な銅触媒を用い、原

子効率高く、安全で実施が容易な反応条件下で効率的に炭素－窒素結合形成を達成していることが特徴である。カルボン酸アミド類は、農薬や医薬品として利用されているものも多く、これを効率的に合成するための環境調和性に優れた手法を開発したことの意義は大きい。

4) 銅塩/2-ピリドナート触媒系を発展させ、炭素－炭素結合形成反応の開発へと研究を展開した。塩化銅/2-ピリドナート系配位子から成る触媒を用いることにより、アゾール類のホモカップリング反応が良好に進行し、ビアゾールを得ることができた。本触媒系も、空気を酸化剤として用いるため、反応を安全に行うことができ、目的のビアゾール生成物以外に副生するのは水のみである。過去に銅触媒を用いるアゾール類のホモカップリング反応が報告されているが、それらは酸素雰囲気下で実施する必要がある、また比較的多くの触媒量を必要とするものであった。本研究で開発した触媒系では、銅塩と機能性の2-ピリドナート系配位子を組み合わせて用いることにより、高活性化が実現されていることは興味深い。また、有機金属化学における配位子として、さらに材料化学の分野でも重要なビアゾール類を簡便に合成する有用な触媒系として高く評価できる。

5) 銅塩/2-ピリドナート触媒系（カルボン酸アミド合成ならびにビアゾール合成）について、反応機構の詳細は未だ解明されていないが、銅と機能性配位子の協働作用を鍵として進行していると考えられる。これは、最近注目されている遷移金属中心と配位子の協働に基づく錯体触媒設計の観点からみて興味深い成果であり、今後の発展が期待される。

以上のように本研究は、遷移金属触媒を活用することによって炭素－窒素および炭素－炭素結合形成反応の開発に成功しており、現代の有機合成化学の分野において望まれている環境調和性と原子効率に優れた新しい分子変換法を提供するものである。したがって本学位申請論文は、資源の持続的有効利用と有用な物質に変換する低環境負荷技術の開発を目指して、有機分子の構造や機能および金属との相互作用を研究する人間・環境学研究科環境学専攻分子・生命環境論講座の趣旨にふさわしい内容であるといえる。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成25年1月9日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：           年       月       日以降