

# 審査の結果の要旨

氏名 西澤 健

有機合成化学は、医薬品や化成品等の供給を通じて人類の福祉に大きく貢献している科学であり、未来社会においても必須な分野の一つであるといえる。しかし近年、環境汚染やエネルギーの浪費が問題となっており、医薬品や化成品の生産におけるグリーンケミストリーの実現は有機合成化学者にとって重要な使命の一つである。特に新たな有機合成手法の開発においては、廃棄物を最小限に抑え、かつ省エネルギーを実現する反応手法を開発していく必要がある。このような中で、本論文では医薬品や化成品を連続的に合成・供給できる連続フロー合成に着目して研究を行っている。連続フロー合成は従来のバッチ合成と比較して、高安全性、高効率性、高生産性、迅速合成、中間体の管理不要、オンデマンド合成、スケールアップ合成、省スペース性などに優れており、特に不均一系触媒を用いた連続フロー合成は、触媒由来の廃棄物が生じないため、数種類の反応を複数のカラムを用いて連続的に行う連結型連続フロー合成に展開でき、有機化合物の高効率な合成法を提供することができる。このような背景のもと、本論文は医薬品等に多く含まれる炭素-窒素結合の生成反応を不均一系触媒を用いた連続フロー合成にて行う手法の開発、および開発した手法を用いる医薬品の連結型連続フロー合成について述べたものである。

序論である第1章に続く第2章では、水素ガスを用いたニトリルのアミンによる連続フロー還元的アミノ化反応の開発について述べている。窒素原子のアルキル化では、通常ハロゲン化アルキル等による置換反応が一般的に用いられる方法であるが、反応後に無機塩が廃棄物として生成するため効率的でなく、さらにその無機塩が反応流路を閉塞するためフロー反応には適さない。一方で、水素ガスを用いたカルボニル化合物のアミンによる還元的アミノ化反応は、生成する副生成物が水のみであることから原子効率が高く連続フロー反応に理想的であり、炭素-窒素結合生成において最も強力なツールの一つである。この中でも、カルボニル化合物類縁体としてニトリルを用いる反応は、アミンに直鎖型アルキル基を導入できることから有用である。この反応に関しては、これまで活性炭担持プラチナを用いた反応が報告されていたが、反応性が低い基質等への適用は困難な場合があった。本研究では、活性炭-リン酸カルシウム担持ジメチルポリシラン修飾パラジウム触媒が高い活性を示し、目的の反応が高い触媒回転率を持って進行することを明らかにしている。この高反応性はバッチ条件では発現せず、固体と液体および高压の気体が効率よく混合する連続フロー条件が最も効果的であることがわかった。さらに、開発した反応を尿路結石や前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬であるタムスロシンの連結型連続フロー全合成に適用している。ケトンの光学活性フェネチルアミンを用いる立体選択的還元的アミノ化反応に続く、シリカ担持フェニルメチルポリシラン修飾パラジウム触媒を用いるフェネチル基の除去、さらに脱保護後のアミノ基のニトリルによる還元的アミノ化を中間体の単離や溶媒交換をすることなく行い、タムスロシンの基本骨格全てを一気に構築することができている。さらに脱保護と再結晶を行うことにより、光学的に純粋なタムスロシンを得ることに成功している。また、このニトリルの連続フロー還元的アミノ化反応を、高血圧・狭心症・心不全治療薬であるカルベジロールや殺菌剤である臭化ドミフェンの連続フロー合成にも適用することに成功している。

第3章では、固体酸触媒によるエポキシドの連続フローアミン開環反応について述べている。 $\beta$ -ア

ミノアルコールは金属原子の配位子や医薬品の間mediateとしてよく用いられる分子であり、その効率的な合成法の開発が望まれている。エポキシドのアミンによる開環反応は、このようなβ-アミノアルコールを直接的に合成することのできる原子効率に優れた反応であり、不均一系触媒を用いる連続フロー反応の開発が望まれていた。これまでに高価な固定化スカンジウム触媒を用いる反応が報告されていたが、その活性は十分ではなく改善が望まれていた。本研究では、チタニア・ジルコニア担持酸化モリブデン触媒が最適な固体酸触媒であることを見出している。この固体酸触媒は高活性であり、その連続フロー反応の生産性は従来の手法の 80 倍に達している。さらに、この反応を用いた経口抗凝固薬であるリバロキサバンの連結型連続フロー合成を達成している。この合成では、芳香環上のニトロ基の還元と引き続く光学活性エポキシドのアミン開環反応によって、その基本骨格を連続フロー合成している。さらに 3 段階の反応を経て光学的に純粋なリバロキサバンを得ることに成功している。

第 4 章では、固体酸触媒によるアジリジンの連続フローアミン開環反応の開発について述べている。アジリジンのアミンによる開環反応は 1,2-ジアミン骨格を構築する反応であり、エポキシドの開環反応と同様に高原子効率的であるため、連結型連続フロー合成に適している。しかし、アジリジンはエポキシドに比べて求核剤に対する反応性が低いいため、これまでの報告では、アジリジンの窒素原子上にトシル基等の電子求引性基をもつ活性化されたアジリジンが用いられてきた。しかし、このような保護基の制約は反応の有用性の低下につながるだけでなく、脱保護も困難になる場合がある。本研究では、その窒素原子上にベンジル基を持つアジリジンの固体酸触媒によるアミン開環反応に着目した。ベンジル基保護のアジリジンは低活性であるが、生成物の水素添加反応による脱保護時にトルエンのみが生成するため、連続フロー合成に相応しい反応である。検討の結果、メソポーラスシリカ担持亜鉛触媒が高い活性を示すことを明らかにし、この反応では様々なアジリジンやアミンとの反応が連続フロー条件下高収率で進行することを見出している。

以上のように、本論文は炭素-窒素結合生成反応を不均一系触媒を用いた連続フロー合成にて行う手法の開発、およびそれらを用いる医薬品の連結型連続フロー合成について述べたものである。これらの手法は、医薬品や化成品等の生産を革新するものであり、連続フロー合成の高い力量を示していると言える。よって本論文は、博士（理学）の学位に十分値するものと判定された。