

論文審査の結果の要旨

氏名 齋藤 由樹

有機合成化学は長い間バッチ法を用いて行われてきているが、ごく最近になって、環境負荷・効率・安全面で優れたフロー法が注目されている。このような背景のもと、本論文は、不均一系触媒を用いる連続フロー法による炭素-炭素結合生成反応、水素化反応の開発と、それらを用いる多段階ファインケミカル合成について、5章に渡って述べたものである。

序論に続く第2章では、多段階連続フロー法に基づくニトロ基含有化合物の合成について述べている。ニトロ基を含む有機化合物は、ニトロ基を還元することによりアミノ基に変換できること、また、ニトロ基の α 位のプロトンの酸性が高いため脱プロトン化が容易に進行し、生じたカルバニオンと求核剤との反応で様々な化合物に誘導できることなど、有用性が高い。本論文では、シリカアミン・塩化カルシウムを触媒とし、アルデヒドとニトロメタンから様々なニトロアルケンが合成できることを明らかにしている。さらに、ここで得られたニトロアルケンを実験的に単離することなく、連続フロー法を用いて2段階目の反応を行い、様々なニトロ基含有化合物が合成できることを見出している。

第3章では、ポリシラン担持パラジウム触媒を用いるニトリルの水素化反応について述べている。ニトリルの水素化により第一級アミンを得る反応は、廃棄物が出ない最も効率のよい反応形式（付加反応）であるが、生成物の過剰反応による第二級アミン、第三級アミンの副生が問題になっている。本論文では、ポリシラン担持パラジウムを触媒として充填したカラムに、反応基質であるニトリルと、水素、塩酸を流通するだけで、目的とする第一級アミンの塩酸塩が高収率で得られることを明らかにしている。また、本フロー反応は、触媒の活性を保持したまま300時間以上の連続運転が可能であり、その時の触媒回転率は10,000を超えることも示している。

第4章では、強塩基性イオン交換樹脂を触媒として用いる連続フロー法によるアルドール型反応について述べている。不均一系触媒を用いるフロー反応の有効性はよく知られているが、現時点では適用できる触媒の数が未だ十分でないという問題がある。イオン交換樹脂は、これまで水のイオン交換などに広く用いられてきているが、本論文では、このイオン交換樹脂が有機合成反応の不

均一系触媒として活用できることを明らかにしている。すなわち、強塩基性イオン交換樹脂を充填したカラムに、ケトンとアルデヒドを流通すると、目的とするアルドール付加体が高収率で得られることを見出している。また、同様の条件下、エステルとアルデヒド、ニトリルとアルデヒドをそれぞれ流通すると、目的とする付加体が高収率で得られることも明らかにしている。

第5章では、第2章から第4章で開発した水素化反応、アルドール型反応を用いて、フロー反応を繋げた連結フロー反応による医薬品原体の合成を行なっている。強塩基性イオン交換樹脂とポリシラン担持パラジウム触媒を充填したカラムを連結して、そこに原料であるアルデヒドとケトンを流通し、さらに水素を流すことにより、アルツハイマー型認知症抑制剤である **Donepezil** の合成に成功している。本フロー合成によれば、原料を流通するだけで目的とする医薬品原体を直接得ることができる。合成中間での分離や生成は一切行わず、最終生成物を再結晶するだけで純粋な目的物が得られることを明らかにしている。また、同様に、強塩基性イオン交換樹脂とポリシラン担持パラジウム触媒を充填したカラムを連結して、そこに原料であるニトリルとアルデヒドを流通して、さらに水素を流すことで、抗うつ薬である **Venlafaxine** の合成中間体を得ている。本論文では、この合成中間体から2段階で **Venlafaxine** を直接合成することにも成功している。これらの結果は、これまでのバッチ法に代わり、フロー法を用いることにより実際の医薬品原体がより環境負荷を低減し、効率よく、安全に合成できることを示したものであり、その学術的意義、さらには、産業界に与えるインパクトも極めて大きいものと評価される。

以上のように、本論文は、不均一系触媒を用いる連続フロー反応の開発と、それらを用いる連結フロー法により医薬品原体の合成を実現したもので、最先端の有機合成化学の分野で極めて優れた結果を報告している。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。