

氏名	福田 直弘
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博甲第5234号
学位授与の日付	平成27年 9月30日
学位授与の要件	環境生命科学研究科 農生命科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	環境調和型酸化反応の開発と医薬品候補化合物のプロセス開発への適用
論文審査委員	准教授 泉 実 教授 清田 洋正 准教授 仁戸田 照彦

学位論文内容の要旨

① イミド触媒存在下にて NaOCl を用いたスルフィドのスルホンへの酸化反応の開発

スルホン基やスルホキシド基は多くの天然物、医薬品そして農薬類の中心骨格中に存在するため、スルフィドからそれらへの酸化反応は有機合成における最も重要な反応の一つであると言える。NCS (*N*-クロロコハク酸イミド)のような *N*-ハロイミドが含水溶媒中においてスルフィドを酸化することは報告されているが、等量以上のコハク酸が副生成物として得られるため余分な精製操作や目的物の純度が低くなる問題点が残されていた。そこで我々は触媒量のイミド化合物の存在下にて NaOCl とスルフィドを作用させることによって、高収率でスルホンが得られることを見出した。本反応は、イミド触媒と NaOCl により反応系中にて *N*-ハロイミドが生成し、スルフィドが酸化され再生したイミド触媒が水層へ移行するという触媒サイクルであると推測される。本触媒系では触媒量のコハク酸を添加するのみであり、環境負荷の小さな反応であり、多数のスルフィド化合物へ適用可能であることを確認した。

② 1,2-ジメトキシメタン中でのベンジルアルコールの NaOCl 酸化

NaOCl の低い反応性が酸化反応には問題であったが、1,2-ジメトキシメタン中では他の溶媒系と異なり NaOCl の酸化活性が向上し、ベンジルアルコールの酸化が高収率に進行することを見出した。重金属や複雑な添加物を用いる必要が無いため、環境負荷の極めて小さな酸化反応である。本反応の適用範囲等を広げるために詳細な条件検討を行い汎用性の高いベンジルアルコールの酸化反応であることを確認した。

③ イミド触媒存在下にて NaOCl を用いたアルコールのカルボニル化合物への TEMPO 酸化反応の開発

①の酸化反応に対して、系中で生成した *N*-ハロイミドを TEMPO 酸化の活性種の生成に利用したものである。TEMPO 酸化は通常は pH の調整や複数の添加物が必要であるが、本反応はイミド触媒を添加するのみで pH の調整を行なうことなく 1 級アルコールのアルデヒドへの酸化や 2 級アルコールのケトンへの酸化にも適用可能であった。

④ 医薬品候補化合物の大量合成可能な製造プロセスの研究

構造中にスルホンを有する医薬品は多数存在している。そこで、武田薬品における医薬品候補化合物に対して、①で見出されたスルフィドの酸化反応を適用し、プロセス研究を行い安全安価かつ廃棄物の少ない大量合成可能な製造法を構築した。さらに、ベンズアルデヒド類を合成中間体としている医薬品候補化合物に関して、ベンズアルコール類から②および③で見出した酸化反応を適用し、医薬品候補化合物の大量合成に適した合成ルートの開発を行った。

安価で大量入手可能な NaOCl を有機合成に利用する上で不利な点を、これまで報告されている方法とは異なる条件や添加物を加えることにより克服しようとするものである。特にイミド触媒を用いた酸化反応系においては、系中においてイミド触媒が相関移動触媒として作用して酸化反応を進行させる新規なメカニズムである。加えて、本反応の主な副生成物は水と NaCl のみであり、大量合成を指向した環境調和型酸化反応である。

論文審査結果の要旨

有機合成において、有機化合物の「酸化反応」は極めて重要な変換反応であるため、より安全かつ安価な酸化剤の開発を目的に現在も数多くの研究が行われている。例えば、スルフィドからスルホキシドやスルホンへの酸化反応では、酸化剤として重金属試薬を用いた反応や過酸化物を用いた反応が数多くすでに報告されているが、原料合成における大量合成や医薬品として上市する場合には、様々な問題を考慮する必要がある。何故なら、重金属は国際医薬品規制調和国際会議のガイドラインにおいて医薬品中への残留が極めて厳しく管理されている。また過酸化物や超原子価ヨウ素を酸化剤として大量に使用する場合には、その爆発危険性の懸念が生じる。以上のように、原薬合成における大量合成を含め、医薬品製造に適した安価、安全、および環境負荷の小さな酸化反応の開発に対する要求が未だに存在する。

そこで本論文では、大量合成に適用可能な酸化反応の開発を目的とし、その酸化剤として安価で大量入手が容易な次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) に着目した。NaOCl は古くからプールの殺菌剤や漂白剤として用いられている。単体では OCl⁻ イオンの有機溶媒への低い溶解性が原因で酸化反応に適用できる基質に限りがあった。そこで本論文では、NaOCl に適切な溶媒や触媒を添加することにより、スルフィドからスルホンへの酸化反応、一級および二級アルコールからカルボニル化合物への酸化反応、さらに医薬品候補化合物の合成、について種々検討を行った。その結果、NaOCl とイミド触媒、特に「シアヌル酸」を用いた酸化反応系が有用であることを見出した。この反応系は、系中においてイミド触媒が相関移動触媒として作用して酸化反応を進行させる新規なメカニズムであり、また本反応の主な副生成物は水と NaCl のみであり、大量合成を指向した環境調和型の酸化反応であると言える。

以上の事から、本論文はこれまでの酸化反応に対する新しい考えを示したものであり、この成果は博士(農学)の学位論文として十分価値あるものと認める。