

(論文内容の要旨)

本論文は、光学活性なジアミン類およびアミノアルコール類の新規合成法と抗感染症薬の実用的な製造法の開発について述べており、序章と2章の本章からなっている。まず序章で本論文の背景および成果の要旨について述べた後に、本章にて実際の検討結果を論じている。

第1章では、 C_2 -対称性隣接ジアミン類と β -アミノアルコール類の高収率で高立体選択的な合成について述べられている。光学活性な隣接ジアミン類や β -アミノアルコール類は多くの生理活性化合物の骨格に含まれるだけでなく、不斉配位子や不斉補助基として不斉合成に応用されるなど、有機化学の分野で重要な化合物群となっている。それらの合成法はこれまで種々開発されてきたが、多くの場合収率や立体選択性などの点で問題が残っていた。したがって、光学活性な隣接ジアミン類や β -アミノアルコール類を効率よく不斉合成する新しい反応の開発は重要な研究課題である。

第1-1章では、*N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類のホモカップリング反応について論じている。ヘキサメチルホスフォルアミドの存在下で芳香族アルデヒド由来の*N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類にヨウ化サマリウムを作用させると、ホモカップリング反応が進行し C_2 -対称性隣接ジアミン類が立体選択的に得られる。本反応は、ヨウ化サマリウムによる1電子還元によって生じた*N-tert*-ブタンスルフィニルアミンラジカルが立体効果によってトランス型となり、さらに嵩高い*tert*-ブタンスルフィニル基間に生じる立体反発のために、互いに*Re*-面から接近してホモカップリングすることにより進行すると考えられる。

第1-2章では、*N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類と脂肪族アルデヒド類とのクロスカップリング反応について論じている。*tert*-ブチルアルコールの存在下で芳香族アルデヒド由来の*N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類と脂肪族アルデヒド類にヨウ化サマリウムを作用させると、クロスカップリング反応が進行し対応する β -アミノアルコール類が立体選択的に得られる。また、脂肪族アルデヒド由来の*N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類でも同様に反応が進行することを明らかにしている。さらに、実際に本反応を応用して骨格内に β -アミノアルコール構造を有する生理活性化合物を立体選択的に合成している。

第2章では、新規抗感染症薬であるカルバペネム系抗生物質ドリペネムおよびHIVインテグラーゼ阻害剤S-1360の鍵中間体の実用的な製造法の開発について述べられている。ベンチスケールよりも大きなパイロットスケールや商業スケールで合成反応を行う場合、反応剤や溶媒の使用量、および加熱や冷却で使用するエネルギー量が増加し、そのために環境負荷量も増加する。さらに、抽出、濃縮、および分離などの各操作の作業時間も長くなる。このため、ベンチスケールからスケールを上げる際には、製造コストや安全、環境に十分配慮し、かつ高品質を維持した製造法を開発することが求められる。カルバペネム系抗生物質ドリペネムとその側鎖であるピロリジン誘導体、およびHIVインテグラーゼ阻害剤S-1360の鍵中間体である*p*-フルオロベンジルフラン誘導体

の従来法による合成では、クロマトグラフィーによる精製で大量の溶媒を使用する点、超低温での反応が含まれるため多くのエネルギーや特殊設備を要する点、さらに毒性や環境負荷が大きくかつ高価な反応剤や溶媒を使用する点が問題であった。上記化合物を工業的に大量生産する上で、これらの諸問題を解決して低コストで安全や環境にも配慮した新しい合成法を開発することは極めて重要であり、またプロセス化学としても興味深い研究課題である。

第2-1章では、ドリペネムの塩溶効果と不純物の塩析効果を利用した新規抽出法の開発について論じており、これによりクロマトグラフィーによる精製を回避した実用的な製造法が確立されている。テトラヒドロフラン/水混合溶媒の反応液に塩化マグネシウムを添加すると、塩化マグネシウムが水のみに溶解する結果、テトラヒドロフラン層と水層が分離する。テトラヒドロフラン層には、通常の有機溶媒では完全に抽出することができない水溶性不純物が塩析効果により抽出される。一方、水層には塩溶効果によりドリペネムが抽出されて高純度のドリペネムの水溶液を与える。この抽出法により、これまで収率の低下、高コスト化、環境負荷の増大などの諸問題の原因であったクロマトグラフィーによる精製を行うことなく、ドリペネムを高品質かつ高収率で合成することができる。

第2-2章では、ドリペネムの側鎖であるピロリジン誘導体を、不安定な中間体である混合酸無水物に代えてより安定なメチルエステル体を経由して合成する方法の開発について論じている。従来法では $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ であった反応温度を、この方法では $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温に上げることによって製造設備的な制約を大きく軽減した。また反応溶媒をジクロロメタンからより環境負荷の小さいトルエンに代えることにも成功している。さらに、複数の中間体を経る連続的な反応も行えるようになり生産性が大きく向上している。これにより、経済的および環境的な点での改良にとどまらず、製造場所に関する柔軟性にも優れたピロリジン誘導体側鎖の実用的な製造法が確立されている。

第2-3章では、HIV インテグラーゼ阻害剤 S-1360 の鍵中間体である *p*-フルオロベンジルフラン誘導体の1段階製造法について論じている。塩化亜鉛の存在下で塩化 *p*-フルオロベンジルとフラン誘導体のフリーデル・クラフツ反応を行うことにより1段階で *p*-フルオロベンジルフラン誘導体を得られる。従来法の問題点であった高価で毒性が高く、しかも環境負荷の大きい反応剤の使用を回避するとともに、反応溶媒に水を使用することで安全性も確保した実用的な製造法の開発に成功している。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、光学活性なジアミン類およびアミノアルコール類の新規合成法と抗感染症薬の実用的な製造法の開発について述べたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

第1-1章 ヨウ化サマリウムを用いる芳香族アルデヒド由来の *N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類の還元的ホモカップリング反応について述べている。この反応では、 C_2 -対称性隣接ジアミン類が立体選択的に得られる。

第1-2章 ヨウ化サマリウムを用いる *N-tert*-ブタンスルフィニルイミン類と脂肪族アルデヒド類との還元的クロスカップリング反応について述べている。この手法により β -アミノアルコール類を簡便で高収率かつ高立体選択的に合成することができる。

第2-1章 カルバペネム系抗生物質ドリペネムの製造における塩析効果ならびに塩溶効果を利用する新たな抽出法について述べている。この抽出法の適用により、従来法で必須とされていたクロマトグラフィーによる精製を行うことなく、ドリペネムを高品質かつ高収率で合成することができる。

第2-2章 カルバペネム系抗生物質ドリペネムの側鎖であるピロリジン誘導体の製造に関して、不安定な混合酸無水物に代えてより安定なメチルエステル体を経由する合成法を開発したことについて述べている。これにより、従来法で必要とされていた超低温での反応やジクロロメタンの使用を回避することができ、ピロリジン誘導体側鎖が高純度かつ高収率で得られる。

第2-3章 新規 HIV インテグレース阻害剤の鍵中間体である *p*-フルオロベンジルフラン誘導体の製造に関して、フリーデル・クラフツ反応を取り入れた新しい1段階製造法を開発している。省工程化および使用する反応剤の低毒性化、低価格化を実現するとともに、反応溶媒として水を使用することで安全性も確保した工業的製造法の開発に成功している。

以上本論文は、光学活性なジアミン類およびアミノアルコール類の新規合成法と抗感染症薬の実用的な製造法の開発について述べたものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成21年1月28日論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。