

氏 名	高 橋 哲 雄
	たか はし てつ お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 68 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 44 年 1 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	ホフマン転位反応の速度論的解析と工業的連続反応装置の 開発研究

論文調査委員 (主 査) 教授 岡田寿太郎 教授 上尾庄次郎 教授 大崎健次

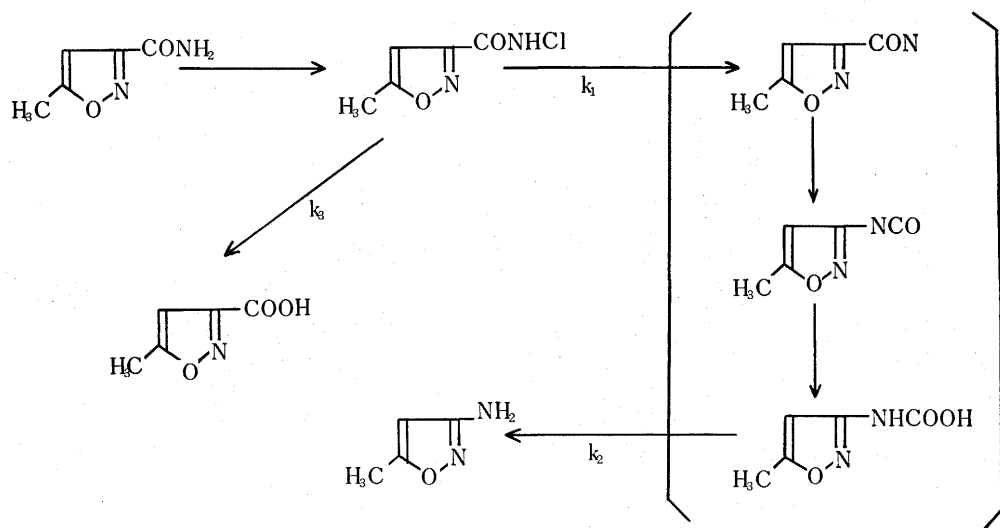
論 文 内 容 の 要 旨

著者は、長持続性サルファ剤である5-メチル-3-スルファニルアミド-イソオキサゾール製造の間物質5-メチル-3-アミノイソオキサゾールの工業的生産装置を、つぎの手順により開発した。

(1) 5-メチル-3-アミノイソオキサゾール合成法としては、原料入手および安全性の見地から、5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸アミドのホフマン転位反応を選んだ。

本反応は、酸アミドに次亜ハロゲン酸塩とアルカリとを作用させて、炭素数の一つ少ない第一級アミンを生成する反応である。この反応については古くから研究がなされている。しかし、その工業化を目的として、速度論的解析にもとづく合理的反応装置の選択と設計についての報告はこれまでにみあたらない。

(2) 本反応の一般的反応機構に基づく速度論的解析の結果は、複雑すぎて非実用的である。平衡近似と定常状態近似の二つの近似による理論的解析の結果、この反応の機構は



で表わせば充分であることを明らかにした。

(3) 反応速度式はすべて擬一次反応として表わされる。反応速度係数のうち、 k_1 と k_3 は速度論的解析解を用いて定め、 k_2 はこの反応をアナログ形電子計算機にシミュレートすることにより定めた。各速度係数ならびに温度による変化は次式で表わされる。

$$k_1 = 10^{18.1-7200/T} \text{ 1/min}$$

$$k_2 = 10^{17.6-7000/T} \text{ 1/min}$$

$$k_3 = 10^{12.1-5350/T} \text{ 1/min}$$

(4) 高温の方が k_1/k_3 の比が大で、目的物であるアミンの生成に有利であるから、連続型反応装置としては温度設定の行い易い攪拌槽型の直列式を用いた。

(5) 温度条件・槽数・滞留時間を種々変化させて収率を理論的に計算したところ、最適条件として、130℃、3槽、滞留時間5分、理論収率93%という結果を得た。

(6) 実際に装置を組み実験したところ、収率92.3%を得、生産に移行することができた。

以上の結果は、医薬品合成の分野において、その発展にいささかの貢献をなし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は、持続性サルファ剤5-メチル-3-スルファニルアミドイソオキサゾール製造に当たり、その中間物質である5-メチル-3-アミノイソオキサゾールを工業的規模で生産することに関連した研究である。

著者は、合成法として5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸のホフマン転位反応を選び、この反応を簡単なモデルで表現し、実験の結果からこのモデルが妥当であることとすべての段階が擬一次反応であることを確認し、同時に各段階ならびに副反応の速度係数を決定した。そして反応温度の速度係数に及ぼす影響を考察した結果、高温の方が目的物を有利に生成するという結論を得た。

つぎは工業的生産装置の開発であるが、上述の結論から、管型反応器よりは攪拌型反応器の直列式の方が適当であることを推論するとともに、これを実験により確認する一方、電子計算機を用いて種々の反応条件の下での収率を計算して、最適条件を決定した。そして実際に装置を組み、企図したとおりの成果を得た。

本研究は、医薬品として重要な位置を占める持続性サルファ剤について、得易い原料から製品に到る間の、各種の難点を克服して、見事に大量生産にこぎつけたものであって、医薬品合成工学の発展に寄与するところ大であり、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。