

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 Wang Lyu-Ming

論 文 題 目 N-Alkylation of Amines over Heterogeneous Photocatalysts  
for Pharmaceutical Synthesis

(不均一系光触媒を用いる N-アルキル化反応に基づく  
医薬品合成法の開発)

### 論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士 (工学) 斎藤 進

委 員 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

教授 博士 (工学) 山口 茂弘

委 員 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

教授 博士 (工学) 伊丹 健一郎

## 論文審査の結果の要旨

## 別紙 1-2

窒素原子を含む有機化合物、とりわけ *N*-アルキルアミンは、天然有機化合物や医薬品に広く見られる学術的にも産業的にも重要な分子群である。これまで多くの *N*-アルキルアミン合成法が開発されてきたが、いずれも複雑な炭素骨格をもつ *N*-アルキルアミンの選択的合成における実用性に乏しい。例えばアルコールをアルキル化剤に用いる場合、100 °C 以上の高温条件を要する。より活性なアルキルハライドやアルデヒドを用いる方法では、化学量論量以上の塩廃棄物の排出を伴う。熱エネルギーを投入しない温和な条件下、入手容易なアルコール資源を用いた *N*-アルキルアミン合成法の確立は、合成化学における根源的な課題であった。本申請者は、医薬物質に多くみられる *N*-アルキルアミンを標的として、上記要請を満たす合成的方法論の開拓に取り組んだ。その結果、不均一系の半導体光触媒を用いる新反応系を導入することで、室温付近の温和な条件下、アルコールとアミンのみを原料に用いて多様な *N*-アルキルアミンの合成法の開発に成功した。

まず本申請者は、メタノール ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) を用いる光触媒的 *N*-メチル化反応に取り組み、*N*-メチルアミンの理想的な合成法を証明した。パラジウムを助触媒として担持した二酸化チタン ( $\text{Pd}/\text{TiO}_2$ ) を光触媒として用いれば、近紫外光照射下、一級アミンの *N,N*-ジメチル化が温和な条件下で進行し、対応する三級アミンを効率よく合成できることを明らかにした。共生成物として水 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) しか副生しない。医薬分子によくみられるヘテロ芳香環骨格などを保持したまま *N*-メチル化できる。また  $\text{Pd}/\text{TiO}_2$  のみで、保護基の除去とそれに続く  $\text{CH}_3\text{OH}$  やエタノールによる *N*-アルキル化をワンポットで達成した。多段階合成の最終過程に *N*-メチル化を導入し医薬合成も達成した。本光触媒系は、伝統的な *N*-アルキル化の課題であった塩廃棄物排出と高温条件を共に必要としないことを証明した。

続いて本申請者は、アルコール非存在下および波長 365 nm の単色光照射下で  $\text{Pd}/\text{TiO}_2$  光触媒を用いれば、一級アミンの自己縮合反応が室温で進行し、対称な二級アミンが高選択的に得られることを見出した。過剰アルキル化による三級アミンの副生は起こらず、共生成物もアンモニア ( $\text{NH}_3$ ) のみであるため原子効率が高い。一級アミンの自己縮合に続くエタノールによる *N*-エチル化という連続反応も本光触媒系によって可能となり、医薬物質アルペリンを入手容易で安価な一級アミンからワンポットで一挙合成できることを実証した。

最後に申請者は、銅と金を助触媒とする二つの酸化チタン ( $\text{Cu}/\text{TiO}_2$  および  $\text{Au}/\text{TiO}_2$ ) 光触媒を混ぜる混合光触媒系を提案した。この新規な触媒系によって、陽電子放射型断層撮影法 (PET) に応用可能な高速メチル化のみならず、複雑な骨格を有する非対称三級アミンを室温付近の条件下で効率的に合成する方法を実現した。この混合光触媒系を用いれば、アルツハイマー型認知症治療薬のリバスタグミンをはじめとする医薬関連物質とその重水素化体を、光と (重水素化) アルコールを利用して合成できる。またアルコールの種類と反応溶媒を調節すれば、一級アミンから二級アミンへのモノアルキル化と、二種類のアルコールを用いた一級アミンの連続的ヘテロジアルキル化が選択的に進行する。 $\text{Au}/\text{TiO}_2$  と  $\text{Cu}/\text{TiO}_2$  は本多段階反応で役割分担し、アルコールの脱水素化と反応中間体であるイミンの水素化にそれぞれ高い活性を示すことで、相乗的に全体の反応を加速することも判明した。不均一系光触媒システムを用いた精密有機合成化学という新分野を大きく拓き、今後幅広く応用展開していく上で極めて重要な発見と知見である。

以上の研究成果は、医薬品に多在する様々な高級アミンの新合成法を提供しただけではなく、不均一系光触媒反応の設計を基軸として極性有機化合物の省エネルギー型化学変換法を開拓するための新指針を示し、実用的な医薬合成プロセスの革新に寄与するものとして高く評価できる。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。