

## 論文内容の要旨

博士論文題目: **Studies on process intensification for process chemistry by the use of continuous flow technology**  
(プロセスケミストリーを指向した連続フロー技術によるプロセス強化研究)

氏名: 大内 卓

【背景】「ある一定量の製造を達成するための化学プラントのサイズを劇的に削減するための戦術」と定義される **process intensification** は、これまで大量製造に焦点が置かれてきた。しかし、医薬品産業における迅速なプロセス開発において重要となる、研究段階で容易かつ安全に **mg** スケールから **kg** スケールまでスケールアップする事を可能としうるこのアプローチは、医薬品研究の現場ではこれまであまり注目されてこなかった。特に、有機合成において最も使われる反応の一つである不均一系水素化反応においては、研究室で安全かつ効率的に数百 **g** から **kg** スケールの反応を達成する手法の確立は非常に意義のあることである。

【目的】医薬品研究におけるプロセス化学の観点から連続フロー技術を用いた **laboratory process intensification** の達成と **process analytical technology (PAT)** を活用した迅速な反応条件最適化検討手法の開発を目的として研究を行った。特に不均一系水素化反応にフォーカスした。

【結果】(1) 触媒、反応装置技術、反応条件に関して検討を行い、**ethyl nicotinate** を基質とした 2 種の選択的水素化反応において、1~2 **kg/day** の **throughput** をベンチフードに収まる小型の装置で達成する手法を確立した。(2) **Ethyl nicotinate** の核還元反応および **allyl phenyl ether** からの 2 段階の反応による 2 種の化合物の選択的合成において、無溶媒条件で連続フロー技術を用いることによって、後処理が全く必要ない **end-to-end** のプロセスを確立し、かつ高い **throughput** を達成した。(3) **Ethyl nicotinate** を基質とした 2 種の選択的水素化反応において、フロー反応の迅速な反応条件最適化を可能とする、**FT-IR** を **PAT** ツールとして活用した反応条件最適化検討手法を確立した。

これらの確立された手法は、プロセス化学の観点から安全性および効率性において非常に有益であり、連続フロー技術を用いた **laboratory process intensification** 研究の更なる発展のひとつの指標となりうると思われる。

氏名	大内 卓
----	------

(論文審査結果の要旨)

Process intensification は、「ある一定量の製造を達成するための化学プラントのサイズを劇的に削減するための戦術」と定義され、これまで大量製造に焦点が置かれてきた。このアプローチは、研究段階で容易かつ安全に mg スケールから kg スケールまでスケールアップすることを可能とし、医薬品産業における迅速なプロセス開発において重要となるものの、医薬品研究の現場ではこれまであまり注目されていない。特に、有機合成において最も使われる反応の一つである不均一系水素化反応においては、研究室で安全かつ効率的に数百 g から kg スケールの反応を達成する手法の確立は非常に意義深い。本論文では、特に不均一系水素化反応に焦点を絞り、医薬品研究におけるプロセス化学の観点から連続フロー技術を用いた process intensification の達成と process analytical technology (PAT) を活用した迅速な反応条件最適化検討手法の開発を目的として研究を進め、以下に示す結果を得ている。

(1) 水素化反応における laboratory process intensification の達成

Ethyl nicotinate を基質とした 2 種の選択的水素化反応において、触媒、反応装置技術、反応条件に関して検討を行い、1~2 kg/day の throughput を小型の装置で達成する手法を確立した。

(2) 無溶媒反応における laboratory process intensification の達成

無溶媒条件で連続フロー技術を用いることによって、ethyl nicotinate の核還元反応、および ally phenyl ether からの 2 段階反応による 2 種の化合物の選択的合成において、後処理が全く必要ない end-to-end のプロセスを確立し、かつ高い throughput を達成した。

(3) PAT を活用した迅速な反応条件最適化検討手法の確立

FT-IR を PAT ツールとして活用して、ethyl nicotinate を基質とした 2 種の選択的フロー水素化反応の迅速な反応条件最適化を可能とする、反応条件最適化検討手法を確立した。

これらの確立された手法は、プロセス化学の観点から安全性および効率性において非常に有益であり、博士論文に記載の研究結果は連続フロー技術を用いた laboratory process intensification 研究の更なる発展において、ひとつの指標となりうると思われる。これは有機合成化学、プロセス化学研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献しているものと考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。