

論文内容要旨 (和文)

平成16年度入学 大学院博士後期課程

物質生産工学専攻

C5 講座

学生番号 04522215

氏名 高橋源浩

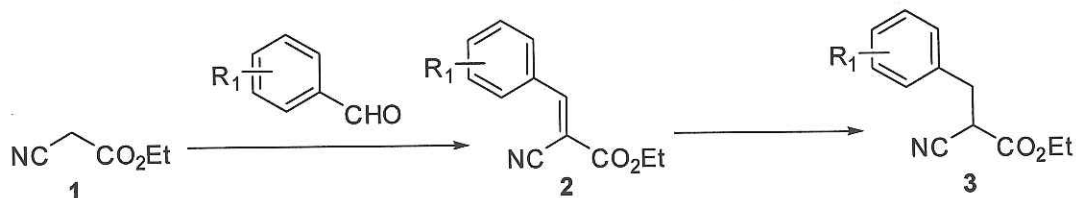


論文題目 ルテニウム触媒を用いた非天然型アミノ酸類の合成研究

ルテニウム触媒を用いる有機合成反応は、近年めざましい進歩を見せており、工業的な多量合成への応用も、数多く報告されている。当研究室では、遷移金属触媒の開発と有機合成への応用に関して研究を進めており、今回、ルテニウム触媒を用いた合成反応に関して研究を行った。目的化合物としては、有機合成の原料やキラルビルディングブロックとして汎用性を有する非天然型アミノ酸に特化し、研究を行った。

第1章 Ruthenium錯体によるC-C bond形成反応を用いたシアノエステル化合物の合成

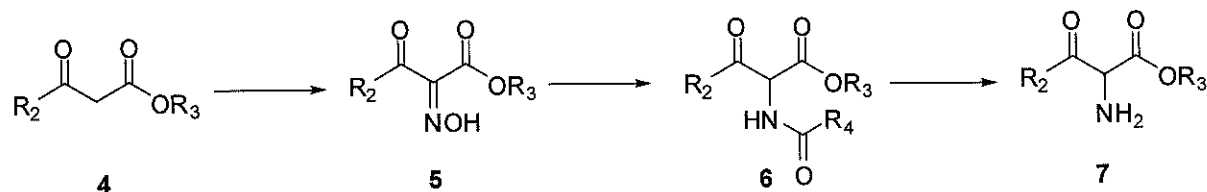
β^2 -アミノ酸誘導体の合成を目的に、中間体としてのシアノエステルの合成について研究を行った。ルテニウムヒドリド触媒を用いたC-C bond formationは再現性良く、 α 、 β -不飽和エステル2を収率良く与えた。得られた α 、 β -不飽和エステル2を用いて、ルテニウム触媒によるC=C 2重結合のギ酸 / トリエチルアミン混合物を用いた水素移動型不斉還元に関して追試を行った。1,2-ジフェニル-1,2-エタンジアミン(DPEN)誘導体として、Ts-DPENに代表されるアリルスルホニル基を導入したDPENを配位子に用いて、水素移動型の還元反応を行った。1-Naphthyl基を有する配位子を使用した水素移動反応の結果、還元体3の鏡像体過剰率(ee)は20%を達成した。



第2章 ケトエステル由来のoxime類縁化合物を用いた β -ケト-アミノ酸エステルの合成

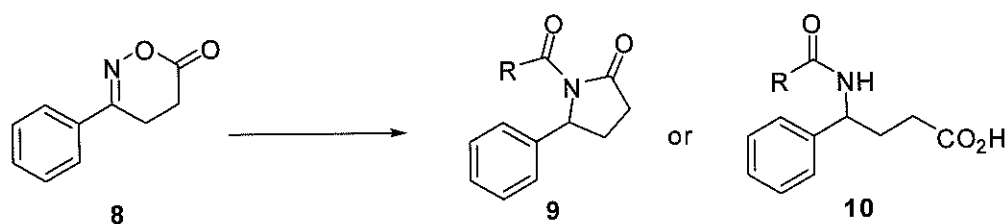
β -ケト- α -アミノ酸エステルは、特徴的な構造を有しており、医薬品開発における合成中間体として、合成検討が盛んに行われている。近年、本化合物を用いたルテニウムによる不斉水素化反応が開発され、有用な化合物の合成が達成されている。第2章では、 β -ケト- α -アミノ

酸エステル 7 の合成に関して追試を加え、 β ケトエステル類から容易に合成することができた。 β ケトエステル類 4 のヒドロキシム化は酢酸中、亜硝酸ナトリウム水溶液を用いる方法で 5 が収率良く得られた。5 のヒドロキシム基のアミノ基への変換反応は、反応系中にカルボン酸無水物を加えることで、ワンポットで収率良くアミド 6 を与えた。カルボン酸無水物の条件を検討し、有機溶媒中での塩化水素を用いてアミノ酸誘導体 7 への変換反応を確立した。検討して得られた条件により、合成して得られたシクロヘキシルカルボニルエステルより合成を進め、医薬品中間体として需要のある α -アミノ- β -ケト-シクロヘキシルカルボン酸エステルの新しい合成方法を達成した。



第3章 ベンゾイル-カルボン酸由来のケトオキシムの水素添加反応

オキシムの水素化還元は、アルデヒドやヒドロキシルアミンの副生が知られており、不斉合成に関する報告例は極めて少ない。第3章では、オキシムの不斉水素化を目的として、オキシムとカルボキシル基との間で分子内環化物を合成し、得られたフェニルイソキサゾール類縁化合物 8 の水素化反応に関して研究を行った。8 の水素化反応は、基質により生成物は 9 や 10 の様な特異的な構造物を与え、酸無水物を反応系に加えることで、還元体が効率よく得られた。不斉水素化を目的に、光学活性 2,2'-bis (diphenylphosphino)-1, 1'-binaphthyl (BINAP) を用いた水素化条件の検討を行い、得られた化合物の鏡像体過剰率 (ee) を最大で 11% の結果を得た。



学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成 20年 8月 21日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 泉 多 恵 子

副査 太 場 好 弘

副査 佐 藤 慎 吾

副査 高 橋 幸 司

副査

副査



学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

1. 論文申請者

専攻名 物質生産工学

氏 名 高 橋 源 浩

2. 論文題目 (外国語の場合は、その和訳を併記する。)

..... ルテニウム触媒を用いた非天然型アミノ酸類の合成研究

3. 審査年月日

論 文 審 査 平成 20年 7月23日 ~ 平成 20年 8月 19日

論文公聴会 平成 20年 8月19日

場 所 3号館 3-2307室

最 終 試 験 平成 20年 8月19日

4. 学位論文の審査及び最終試験の結果 (「合格」・「不合格」で記入する。)

(1) 学位論文審査 「合 格」

(2) 最 終 試 験 「合 格」

5. 学位論文の審査結果の要旨 (1,200字程度)

別紙のとおり

6. 最終試験の結果の要旨

別紙のとおり

別 紙

専 攻 名	物質生産工学	氏 名	高 橋 源 浩
学位論文の審査結果の要旨			
本論文はルテニウム触媒を用いた還元反応、オキシム誘導体の還元反応、非天然型アミノ酸類の合成検討をキーワードとした研究で、序論と本論3章、それに結論から構成されている。各章の概要は次のとおりである。 序論では、本研究の位置付けを示す背景として、1) 非天然型アミノ酸合成の医薬品開発分野での現況、2) 触媒的不斉合成、3) 光学活性な医薬品の開発状況、4) 医薬品における光学活性化化合物の製法の4項目について述べている。 本論の第1章では、ルテニウム錯体によるC-C結合形成反応を用いたシアノエステル化合物の合成反応とその還元反応の検討について述べている。ベンズアルデヒド類とシアノ酢酸エチルをルテニウム触媒存在下で反応すると80%前後の高収率でE体の縮合生成物を得た。次に縮合生成物の二重結合の還元反応をTEAF/DMF条件という水素移動型還元反応で行い、目的とする飽和エステル類を高収率で得ることに成功している。さらにルテニウム触媒と光学活性なジフェニルエチレンジアミン型の不斉配位子存在下での不斉水素化反応も種々検討して、光学純度が約20%eeで還元が進行することを確かめている。 本論第2章では、ケトエステル由来のオキシム類縁化合物を用いたβ-ケトアミノ酸エステル類の合成について述べている。各種のケトエステルに対するヒドロオキシム基の導入は定量的に進行し、そのオキシム二重結合の還元反応を、パラジウム炭を用いた接触還元反応として検討を行っている。アルコールを溶媒とした還元では、ケトンとオキシムの2つの官能基が還元された3-ヒドロキシ-2-アミノカルボン酸エステル類が得られるが、THFを溶媒として無水酢酸を存在させることによってオキシム部のみの還元が進行し、アミノ基がアセチル化したケトアミノ酸誘導体として得られると言う選択的な合成反応を見出した。この反応を応用して抗HIV薬ONO-4128の中間体の合成を行っている。 本論の第3章では、ベンゾイル-カルボン酸由来のケトオキシムの水素化反応について述べている。アセトフェノンオキシムのルテニウム触媒とキラル配位子としてS-BINAP(ビナフチルホスフィン)の存在下での不斉水素化反応は光学純度が14%eeと低かったため、オキシム部を固定したオキサジン環としてその水素化の検討を進めた。無水酢酸存在下では6員環のオキサジン環が還元すると、ラクタム環として得られたため、そのメカニズムの検討を行い、他の酸無水物4種類との反応との比較結果より解明している。 最後の結論では、本論文の総括を行っている。 研究結果の一部は、1報の論文が専門誌に掲載されており、さらに1報が準備中である。また日本化学会の年会や国際学会等で報告している。 本論文は現在薬学業界で取り組んでいる医薬品合成への応用が可能であり、学術的、工学的にも有用な知見を含んでいる。 以上のことから、本論文は、博士論文の研究として十分なものと認め、「合格」と認定する。			
最終試験の結果の要旨			
本学の規定に従い、本論文および関連分野に関して口頭により最終試験を行った。その結果、申請者は研究分野への基礎および専門の十分な学力を有し、実際の現場を知っている強みと、理解力、問題解決能力や研究遂行能力があることがわかった。外国語能力に関しては、英文での論文発表や国際学会での発表実績より十分と判断した。 以上のことから、申請者は博士に相当する十分な学力と実績があると判断され、博士(工学)の学位授与に関する最終試験を「合格」と判定した。			