



Title	Development of New Catalytic Asymmetric Synthesis Directed toward Optically Active Pharmaceutical Intermediates
Author(s)	浜田, 貴之
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46902
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 はま だ たか ゆき
浜 田 貴 之

博士の専攻分野の名称 博 士 (工 学)

学 位 記 番 号 第 19742 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 6 月 29 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Development of New Catalytic Asymmetric Synthesis Directed toward
Optically Active Pharmaceutical Intermediates
(光学活性医薬中間体の合成を指向した新規触媒的不斉反応の開発)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 小松 満男

(副査)

教 授 桑畑 進 教 授 甲斐 泰 教 授 大島 巧
教 授 林 高史 教 授 今中 信人 教 授 宇山 浩
教 授 平尾 俊一 教 授 田川 精一 教 授 町田 憲一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、実用的な合成プロセスの観点から、経済性と堅牢性を重視し、遷移金属と不斉配位子の錯体を触媒とする不斉合成を利用した光学活性医薬品中間体の合成法の開発を目指し実施されたものである。

第一章では、本研究の目的と意義ならびにその背景について述べ、本研究の概略についても併せて示した。

第二章では、光学活性スチレンオキシドの合成を目的とした不斉触媒反応を開発し、ロジウム-ジアミン触媒が α -クロロケトン類の不斉水素移動型還元の高い触媒活性とエナンチオ選択性を有していることを見出した。本法では、溶媒の精製や脱気が不要であり、0.02~0.1 mol%の触媒量で、最高 99% ee で α -クロロアルコール類に変換でき、塩基処理により光学活性スチレンオキシド類を合成できた。

第三章では、 α -置換アセトフェノンの触媒的不斉還元を検討し、ロジウム-ジアミン触媒系において α 位の置換基がヒドロキシ基、メトキシ基、ニトロ基、ニトリル基でも不斉還元反応が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。さらに、 α,α -ジクロロアセトフェノンでも高い光学収率で還元体を得た。

第四章では、光学活性アミノ酸系エポキシド類の不斉触媒合成において、ロジウム-ジアミン触媒を用いることにより、アミノ酸系クロロケトンより (*R,S*) および (*S,S*)-ジアステレオマーをそれぞれ調製することができた。各ジアステレオマーを再結晶および塩基処理することにより光学活性アミノ酸系エポキシドを合成することに成功した。

第五章では、不斉第四級炭素骨格の構築を目指した触媒的不斉反応の開発を目的とし、モノホスフィン配位子を創製し、そのパラジウム錯体をケトンの不斉アリール化反応に適用したところ、室温下にて、最高 94% ee で、不斉第四級炭素をもつ光学活性 α -アルキル- α -アリールシクロペンタノン合成できた。

総括では、以上の研究結果をまとめて述べるとともに、光学活性医薬品中間体の不斉合成に有用な新規触媒反応の開発について総合的に概論した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、遷移金属と不斉配位子の錯体を触媒とする不斉合成を利用した光学活性医薬品中間体の合成法の開発において、経済性と堅牢性を重視し、実用的な合成プロセスの構築を目的としている。本論文は、緒言、本論4章、および総括からなっている。主な結果を要約すると以下の通りである。

第一章では、本研究の目的、意義、背景について述べ、研究の概略についても併せて示している。

第二章では、ロジウム-ジアミン触媒が α -クロロケトン類の不斉水素移動型還元の高い触媒活性と光学選択性を有していることを見出している。本法は、溶媒の精製や脱気を必要とせず、ごくわずかな触媒量で、高エナンチオ選択的に α -クロロアルコール類に変換できるという特徴を有している。合成したアルコールは、塩基処理により容易に光学活性スチレンオキシド類に変換できることを示している。

第三章では、第二章で得られた知見を巧みに活用し、 α -置換アセトフェノンの触媒的不斉還元を検討している。即ち、同触媒系により、 α 位にヒドロキシ基、メトキシ基、ニトロ基、ニトリル基あるいはジクロロ基が置換している還元反応が高い光学選択性で進行することを見出している。

第四章では、光学活性アミノ酸系エポキシド類の不斉触媒合成を目的とし、ロジウム-ジアミン触媒を用いることにより、アミノ酸系クロロケトンから(*R,S*)および(*S,S*)-ジアステレオマーをそれぞれ調製している。各ジアステレオマーを再結晶および塩基処理することにより光学活性アミノ酸系エポキシドを合成できることを明らかにしている。

第五章では、不斉第四級炭素骨格の触媒的構築法の開発を目指し検討している。独自のモノホスフィン配位子を創製し、そのパラジウム錯体をケトンの不斉アリール化反応に適用することにより、温和な条件下で、高い光学純度の不斉第四級炭素をもつ α -アルキル- α -アリールシクロペンタノンの合成に成功しており、これまでに類をみない効率的な方法論を確立している。

第六章では、これらの研究結果をまとめて述べている。

以上のように、本論文では、光学活性医薬品中間体の不斉合成に有用な新規触媒反応を開発し、工業プロセスに適用できる可能性を提示している。触媒活性ならびに選択性の高さは「経済性」につながり、温和な条件下でのこれらの不斉合成反応の実現は「堅牢性」に直結している。本研究は、合成化学的に基本的な触媒的不斉合成法を確立しているだけでなく、工業的合成に展開できることが大いに期待できる重要な基盤研究である。よって本論文は博士論文として価値のあるものと認める。