

氏名	峯野 雅博
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第5355号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 化学生命工学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Application of integrated transition metal-catalyzed reactions and a double Reformatsky reaction for process development (集積型遷移金属触媒反応および二重 Reformatsky 反応の開発とプロセス化学への応用)
論文審査委員	教授 菅 誠治 教授 高井 和彦 教授 坂倉 彰

学位論文内容の要旨

Chapter 1では医薬品プロセス化学研究と有機金属反応の関係について述べた後、本論文の主題となる「集積型遷移金属触媒反応による医薬品候補化合物の合成法の開発」と「二重Reformatsky反応の開発ならびに薬理活性を有する化合物への応用」についてその背景と合成化学における役割について記載した。

Chapter 2では、集積型遷移金属触媒反応を用いた α -Carboline類のライブラリー合成法の開発について記載した。Aurora B kinase阻害薬の開発候補化合物群の共通基本骨格であった α -Carbolineの多様な置換様式に対応可能かつスケールアップ合成に適した合成法として、Buchwald-Hartwig Amination、Direct C-H Arylationの2つの遷移金属触媒反応を集積化して行う合成法を開発し、多様な置換基を持つ α -Carboline類の効率的な合成が可能となった。

Chapter 3では、Chapter 2で開発した集積型遷移金属触媒反応を、実際の開発候補化合物に適応した例を記載した。初期合成法のスケールアップ合成上の問題点を解決するべく、集積型遷移金属触媒反応を用いる新規合成ルートを開発し、一貫収率や中間体の単離操作の改善により製造期間短縮・製造コストの削減を実現した。

Chapter 4では、二重Reformatsky反応の開発ならびに δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル類の効率的な合成法への応用について記載した。Reformatsky反応は、亜鉛活性種の穏和な反応性のため、エステルへの求核反応は起きにくいことが知られているが、我々のプロセス化学研究の過程で、穏和な条件下にも関わらず、通常のReformatsky反応成績体のエステルに対し、さらにもう一分子のReformatsky試薬が付加した δ -ヒドロキシ- β -ケトエステルが得られる特異な反応を見出した。反応促進因子を特定する検討を行った結果、①反応点であるカルボニル基の隣接位に配位性置換基が存在すること、②2座配位アミンの添加、によって反応が促進されることがわかった。この反応を種々の置換基を持つケトン、アルデヒドに適応した結果、置換基耐容性の高い効率的な反応であることがわかった。さらに、中間体の二次元NMR解析、X線結晶構造解析などから考察を行い、この特長的な反応の反応メカニズムを提唱した。

Chapter 5では、二重Reformatsky反応を応用した5,6-ジヒドロ-2-ピロン類の効率的な合成法の開発について記載した。薬理活性を示す天然物に頻繁に見受けられる5,6-ジヒドロ-2-ピロン類の効率的な合成法として、我々は二重Reformatsky反応とラクトン環化を行う合成法を開発した。本法を種々の置換基を持つアルデヒドに適応し、多様な5,6-ジヒドロ-2-ピロン類のライブラリー合成ならびに天然物であるYangoninの効率的な合成を達成した。本法は、亜鉛試薬の穏和な反応性のため官能基耐容性が高く、同化合物群の過去の合成法に比べて、基質の適応範囲の広い合成法といえる。

論文審査結果の要旨

医薬品プロセス化学研究において、研究開発の迅速化・効率化のための反応の集積化が強く求められている。この重要な命題に関して、本学位論文は「集積型遷移金属触媒反応による医薬品候補化合物の合成法の開発」と「二重 Reformatsky 反応の開発ならびに薬理活性を有する化合物への応用」という二つのアプローチを基軸として取り組んだものである。

前者では Aurora B kinase 阻害薬の開発候補化合物群の共通基本骨格であった α -Carboline の多様な置換様式に対応可能かつスケールアップ合成に適した合成法として、Buchwald-Hartwig Amination、Direct C-H Arylation の 2 つの遷移金属触媒反応を集積化して行う合成法を開発し、多様な置換基を持つ α -Carboline 類の効率的な合成が可能となった。さらに、実際の開発候補化合物の初期合成法のスケールアップ合成上の問題点を解決するべく、この集積型遷移金属触媒反応を適用し、一貫収率や中間体の単離操作の改善により製造期間短縮・製造コストの削減を実現した新規合成ルートの開発に成功した。

後者では、高効率二重 Reformatsky 反応を開発し、 δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル類の効率的合成法へと応用した。Reformatsky 反応は、亜鉛活性種の低い反応性のため、エステルへの求核反応はおきにくいことが知られているが、本論文ではプロセス化学研究の過程で、穏和な条件下にも関わらず、通常の Reformatsky 反応成績体のエステルに対し、さらにもう一分子の Reformatsky 試薬が付加した δ -ヒドロキシ- β -ケトエステルが得られる特異な反応がおこることを示すとともに、反応点であるカルボニル基の隣接位に配位性置換基が存在すること、あるいは、2 座配位アミンの添加によって反応が著しく促進されることを示した。この反応は汎用性と置換基耐容性が非常に高い効率的な集積型反応であることが特長であり、薬理活性を示す天然物に頻繁に見受けられる 5,6-ジヒドロ-2-ピロン類の効率的な合成法へと展開することにより、その有用性を示した。

以上の研究成果は、医薬品プロセス化学分野で極めて重要な実用的集積型合成を見事に具現化したものであり、博士学位に値すると認められる。