





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1492 号	氏 名	高橋 那央也
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 北里大学教授 藤井 秀明 </div> <div>(副査) 北里大学教授 長光 亨 </div> <div>(副査) 北里大学教授 廣瀬 友靖 </div> <div>(副査) 北里大学教授 牧野 一石 </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>特異なアミン基質を用いた触媒的脱水縮合アミド化反応の開発と応用</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>アミド結合は医薬品、農薬、高分子化合物や天然有機化合物などに普遍的に存在する化学結合様式であり、その効率的な構築法の開発が強く望まれている。従来のアミド結合の形成反応は、カルボキシ基を酸塩化物や混合酸無水物へ誘導して、アミンと反応させる段階的な方法によるものや、カルボキシ基をジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの縮合剤を用いてアミンと反応させる一段階で行う方法が知られている。しかしながら、いずれの方法論においても化学量論量の反応剤を必要とし、生成物のアミドの形成とともに反応剤由来の等量以上の副生成物が生じるという問題を抱えている。このような問題を解決する手段として、高橋氏の所属している研究室ではジボロン酸無水物 DBAA を開発し、種々のアミン基質を用いた触媒的アミド化反応への適用を検討している。高橋氏は、DBAA 触媒を用いた <i>N,O</i>-ジメチルヒドロキシルアミンやアンモニア水といった特異なアミン基質とヒドロキシカルボン酸とのアミド化反応の開発、さらにはヒドロキシカルボニル構造を有する天然有機化合物の簡便合成法の開発に関して成果を挙げた。</p> <p><i>N,O</i>-ジメチルヒドロキシルアミンとカルボン酸を縮合して得られる Weinreb アミドは対応するケトンやアルデヒドへと容易に誘導可能な前駆体であり、有機合成化学上、極めて有用な官能基である。しかしながら、アミンとカルボン酸との直接的な脱水縮合を伴う触媒的アミド化反応による Weinreb アミドの合成法は知られておらず、これは <i>N,O</i>-ジメチルヒドロキシルアミンの求核性の低いことが原因の一つと考えられている。高橋氏は DBAA 触媒がアミンとαまたはβ-ヒドロキシカルボン酸に対して高い反応性を有することに着目し、</p>			

N,O-ジメチルヒドロキシルアミンをアミン基質とした触媒的アミド化反応について検討したところ、ジクロロエタンを溶媒として用い、加熱還流条件下 24 時間で 0.5–2.0 mol % の DBAA を用いることで、 α または β -ヒドロキシ Weinreb アミドを高収率で与えることを見出した。特筆すべき点は、用いる反応剤は微量の DBAA のみでよく、通常、触媒的アミド化反応において用いられるモレキュラーシーブなどの脱水剤やその他の添加を必要としないことである。さらに DBAA 触媒と既存のボロン酸触媒との比較実験も行なっており、唯一、DBAA が目的とする生成物を高い収率で与えることが確認されている。また、ラセミ化を起こしやすい (*S*)-マンデル酸や(*S*)-フェニル乳酸をカルボン酸基質として用いた場合にも、光学純度を損なうことなく Weinreb アミドを与えることは、有機合成化学上、重要な点である。

さらに高橋氏は、DBAA 触媒によるアミド化反応の唯一の副生成物が化学量論量の水のみであることを利用して、触媒的に Weinreb アミドを調製したのち、溶媒であるジクロロエタンを留去し THF へと切り替え、Grignard 反応剤を連続して作用させることで増炭反応が可能であることを見出してしている。このような手法を開発することで、ヒドロキシカルボニル構造を有する 8 つの天然有機化合物のワンポット合成を実現した。

また、DBAA 触媒によるアミド化反応は反応系中の少量の水の存在による阻害を受けないことから、市販のアンモニア水 (28% 溶液) をアミン基質として用いた第一級アミドの合成への適用を行った。すなわち、クロロベンゼンを溶媒として用い、 α または β -ヒドロキシカルボン酸に対して、3.0 当量のアンモニアをアンモニア水として加え、5.0 mol % の DBAA 存在下で加熱することで、第一級アミドが得られることを見出した。加えて、得られたヒドロキシアミドは、アミノアルコールや 2-オキサゾリジノン、Aegeline、Tembamide への化学変換可能であることが確認されている。これはアンモニア水をアミン基質として利用した、初めての脱水縮合反応による触媒的アミド化反応の例である。

以上のように、高橋氏は特異な性質を有するジボロン酸無水物 DBAA のアミド化触媒反応の適用範囲を拡大し、従来の触媒反応による方法では合成が困難であった *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンやアンモニア水をアミン基質として用いた α または β -ヒドロキシカルボン酸の触媒的アミド化反応を実現した。この成果は、ジボロン酸無水物 DBAA の分子触媒としての有用性を拡張するものであり、博士 (薬科学) の学位に値するものと判断し、学位審査を合格とした。