

氏名	前 理 之
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2345号
学位授与の日付	平成14年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科物質科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Effective Synthetic Methods for β,β -Difluoroamino Acid Derivatives (β,β -ジフルオロアミノ酸誘導体の効率的合成法の開発)
論文審査委員	教授 宇根山健治 教授 酒井 貴志 教授 高井 和彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

β,β -ジフルオロアミノ酸の多くは生体内で様々な生理活性を示すことが報告されている。近年、これらの性質を利用した医薬品や農薬などの開発が考えられはじめ、早急に種々のジフルオロアミノ酸を合成し、その構造と活性発現との相関関係を明らかにすることが望まれている。しかし、これら β,β -ジフルオロアミノ酸を効率良く、系統的に合成する方法はいまだ確立されておらず、汎用性の高い簡便な合成法を確立することが重要な研究課題となっている。

第1章では、本研究の背景と以下に示す合成戦略について述べた。本研究では、まず、2-アミノジフルオロアクリレートを経中間体として合成し、これに各種アミノ酸に対応する置換基を導入する反応を新たに開発することにした。これによって β 位にジフルオロメチレン基を持つ様々なアミノ酸を効率的に合成することが可能になる。次に、鍵中間体となる2-アミノジフルオロアクリレートをいかにして簡便に、しかも大量に供給するかが重要な問題となるが、本研究では新たに、マグネシウムを用いた実用的で簡便な2-アミノジフルオロアクリレートの合成法を開発することにした。

2章では、マグネシウムを用いた各種トリフルオロメチルイミンの脱フッ素シリル化を検討した結果を述べた。反応は温和な条件下で進行し、相当するジフルオロエナミンが良好な収率で合成できることがわかった。さらに、 β,β -ジフルオロアミノ酸の前駆体となる2-アミノジフルオロアクリレートの合成も達成した。

3章では、 β,β -ジフルオロアミノ酸の合成を検討した結果を述べた。一般に、基質の官能基修飾なしに同一炭素上で求核剤、求電子剤の両方を反応させることは大変難しいことが知られている。しかしながら、本研究では、2-アミノジフルオロアクリレートの β 位の炭素で各種求核剤、求電子剤、さらに炭素ラジカルを反応させることに成功し、相当するアラニン、セリン、グルタミン酸、ロイシン、システイン、プロリン、シクロプロパンアミノ酸誘導体の合成を達成できた。

4章では、含フッ素有機化合物の合成中間体として有用性の高いジフルオロメチルアジリジンの合成について述べた。ジフルオロエナミンに対してジメチルオキソスルホニウムメチリドを反応させるとジフルオロメチルアジリジンが一挙に合成できることがわかった。また本反応は、アジリジンを官能基として有する β,β -ジフルオロアミノ酸の合成にも有効な反応であることがわかった。さらに本反応は、窒素上の置換基及び、イミン炭素上の置換基に強く依存し、置換基によっては α,β -不飽和イミンを一挙に与えることも明らかにした。

以上、本研究では各種ジフルオロエナミンの簡便な合成法を確立することに成功し、2-アミノジフルオロアクリレートを鍵中間体とした各種ジフルオロアミノ酸誘導体の合成を達成した。

論文審査結果の要旨

新しい医薬の候補物質として含フッ素アミノ酸とそのペプチド、特に β -位炭素上に2個のフッ素を有するジフルオロアミノ酸とその誘導体が注目されている。本研究は1つの鍵合成中間体から多様なジフルオロアミノ酸とその誘導体へ変換しうる一般的合成法を確立した研究成果をまとめたものである。

本論文は4章からなっている。2章はジフルオロアミノ酸合成の鍵合成中間体として α -アミノ- β , β -ジフルオロアクリル酸エステル of 効率的合成法について述べている。その中心的成果は炭素-フッ素結合を金属マグネシウムにより切断し官能基修飾する方法を開発し多くのジフルオロエナミン、ならびに α -アミノ- β , β -ジフルオロアクリル酸エステル(1)を合成していることである。3章では、鍵合成中間体(1)と求核剤、求電子剤、ラジカル反応剤との反応により、 β -炭素に様々の官能基を導入出来ることを示し、 β -位にジフルオロメチレン基を有する、アラニン、グルタミン酸、ロイシン、セリン、システイン、プロリンなどを合成する方法を開発したことを述べている。4章では、アジリジン環を有する新規なジフルオロアミノ酸を合成する方法を開発したことを述べている。すなわち、ジフルオロエナミンとイオウイリドとの反応でアジリジン環を構築出来る新しい反応を見いだしている。

以上述べたごとく、本研究は α -アミノ- β , β -ジフルオロアミノ酸の一般的な合成法を開発したものであり、その研究内容は学術的にも重要な知見を多く含んでおり、博士の学位論文に値すると認める。