

# 博士学位論文審査要旨

2014年 2月 19日

論文題目 : Studies on Ruthenium-Catalyzed "Borrowing Hydrogen"-Based Organic Reactions

ルテニウムが触媒する"Borrowing Hydrogen"に基づく有機反応に関する研究

学位申請者 : ANGGI EKA PUTRA

審査委員

主査 : 同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査 : 同志社大学生命医科学部 准教授 大江 洋平

副査 : 京都大学大学院 人間・環境学研究科 准教授 藤田 健一

要 旨 :

アルキル化反応は有機合成において極めて重要な反応である。一般にハロアルカンが試薬として用いられるが、毒性や廃棄物の発生、副反応の進行や扱いにくさなどが問題となる。そのため、ハロアルカンに替わるアルキル化剤が求められている。

アルキル化反応にアルコールを使うことができれば、毒性が低く、副生成物は水だけであることから、環境にもやさしい反応となる。そこで“Borrowing hydrogen”と呼ばれる概念が近年打ち出されてきた。反応性の低いアルコールから水素原子を一度取り除くことで、反応活性なカルボニル化合物とし、求核剤と反応した後に、先ほどの水素原子を戻す事で、水の副生を伴いながらアルキル化反応が進行するという反応である。これまでに、イリジウムやルテニウムなどの遷移金属触媒による反応が見出されている。しかしながら、不斉合成反応の開発やヘテロ環化合物のアルキル化反応など十分な成果が得られていない分野も多く残っている。

本論文では、当該研究室で独自に開発されたこの手法の触媒を中心に利用し、生理活性の点で合成に興味を持たれる化合物合成への適用を検討した結果を纏めている。

第一章では、ラセミ体 1,2-ジオールから光学活性  $\beta$ -アミノアルコールを得る反応を検討している。論文提出者は、光学分割型の反応が進行するとの考えから反応を検討したが、予想に反し、50%を超える収率と最高 77% ee のエナンチオマー過剰率で目的生成物が得られることを明らかにした。基質の適用範囲も広く、極めて効率の高い反応が見出されたといえる。

第二章では第一章で見出した新しい触媒反応について、実験に基づき類推される反応機構を提案している。本反応において鍵となるのは、中間体アミノケトンの生成であることを示しており、反応の収率、選択性をよく説明するものである。

第三章では、インドール骨格のアルコールを用いるアルキル化反応を検討し、インドールの 3 位が極めて高い収率でアルキル化されることを見出した。本法は、従

来法と比べて格段に実用的な反応になっている。さらに、ビスインドリルメタン誘導体をつくり分けることもできる有用性を持ち併せている。

以上、本論文申請者は、“**Borrowing hydrogen**” の概念を中心に反応の開発を行い、ラセミ体 1,2-ジオールからの光学活性アミノアルコール合成を達成するとともに、その反応機構の類推にも成功している。また、インドールの 3 位アルキル化、ビスインドリルメタンの選択的合成にも成功している。これら手法は、環境にやさしいことともあいまって、生理活性化合物合成に広く利用される反応となる可能性を秘めており、工学的かつ学術的に極めて優れている。

よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

## 総合試験結果の要旨

2014年 2月 19日

論文題目 : Studies on Ruthenium-Catalyzed "Borrowing Hydrogen"-Based Organic Reactions

ルテニウムが触媒する"Borrowing Hydrogen"に基づく有機反応に関する研究

学位申請者 : ANGGI EKA PUTRA

審査委員

主査 : 同志社大学大学院生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査 : 同志社大学生命医科学部 准教授 大江 洋平

副査 : 京都大学大学院 人間・環境学研究科 准教授 藤田 健一

要 旨 :

本論文提出者は、インドネシアから来日し、2011年4月より本学大学院生命医科学研究科博士課程(後期課程)に在学している。各年度において優れた研究成果を挙げ、日常生活から研究活動、学会発表も英語で行っており十分な能力を有すると認められる。また、「生物情報学深論」、「生命医科学深論特別講義A2」(Nancy. C. Joyce)、および「生命医科学深論特別講義A1」(舩田 浩一)の3科目6単位を修得しており、これまでの医工学特殊研究(研究指導)を履修している。

論文の主たる内容は、*European Journal of Organic Chemistry* に筆頭著者として2報掲載されるとともに、国際会議IKCOCや国内学会にて発表しており、十分な評価を得ている。

2014年1月11日午後2時より約1時間30分にわたり提出論文に関する学術講演会(博士論文公聴会)が開催され、種々質疑討論がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により論文内容ならびにこれらに関連する諸問題について口頭試験を実施した結果、本論文提出者は研究者として十分な学力を有することが認められた。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

# 博士學位論文要旨

論文題目: Studies on Ruthenium-Catalyzed "Borrowing Hydrogen"-Based Organic Reactions

ルテニウムが触媒する"Borrowing Hydrogen"に基づく有機反応に関する研究

氏名: Anggi Eka Putra

要旨:

アルキル化反応は有機合成において頻繁に用いられる重要な反応である。一般にハロアルカンが試薬として用いられる。しかしながら、ハロアルカンはハロゲンを含んでいることから、試薬自体が毒性を持っていたり、大量の廃棄物が副生したりする問題点がある。また、反応性が高い一方で望まない過アルキル化反応が進行したり、空気に鋭敏であるなど取り扱いが困難である場合もある。そのため、ハロアルカンに替わるアルキル化剤が求められている。

そのようなハロアルカンはアルコールから塩化チオニルなどのハロゲン化剤との反応により合成されるが、アルキル化反応の試薬にアルコールを直接使うことができれば、毒性が低だけでなく、副生成物は水だけであることから、環境にもやさしい反応を組み立てることができる。この手法を達成するために"Borrowing hydrogen"と呼ばれる概念が近年打ち出されてきた。これは、反応性の低いアルコールから水素原子を一度取り除くことで、反応活性なカルボニル化合物を反応系中で発生させ、カルボニル化合物が求核剤と反応した後に、先ほどの水素原子を戻してやる事で、水の副生を伴いながらアルキル化反応が進行するという反応である。これまでに、イリジウムやルテニウムなどの遷移金属触媒を用いた反応の開発が精力的に研究され、アミンや炭素求核剤のアルコールによるアルキル化反応が触媒的に、かつ、穏和な条件で進行することが見出されている。しかしながら、"Borrowing hydrogen"反応を経由する不斉合成反応の開発やヘテロ環化合物のアルキル化反応など十分な成果の挙げられていない分野も多く残っている。

本論文では、当該研究室で独自に開発されたこの手法の触媒を中心に利用し、生理活性の点で合成に興味を持たれる化合物合成への適用を検討することを目的として研究を行なった結果を纏めている。

第一章では、ラセミ体ジオールから光学活性な $\beta$ -アミノアルコールを得る反応を検討している。光学活性 $\beta$ -アミノアルコールはアドレナリンに見られるように生理活性を示すものが多い。それだけでなく、このような化合物は様々な光学活性生理活性化合物を合成するためのビルディングブロックとして重要なものが多い。これまでにラセミ体 1,2-ジオールを"Borrowing hydrogen"機構によってアミノ化した例は数例あるものの、その不斉合成はまったく検討されていなかった。一般に、ラセミ化合物から光学活性化合物を得るために、酵素などを用いる手法がこれまで多用され、高い不斉収率で目的物が得られることが見出されている。原理的に、光学分割(鏡像異性体を分離する方法)であるため 50%が最大収率となる。論文提出者は、当初光学分割型の反応が進行するとの考えから反応を検討したが、予想に反し、50%を超える収率と良好

な不斉収率で目的生成物が得られることを明らかにした。このことは、ラセミ体から出発しても、不斉炭素原子の立体は保持されること無く、触媒の性質によりその立体が制御されることを意味している。詳細な検討の結果、最高 77% ee のエナンチオマー過剰率でβ-アミノアルコールを合成することができ、基質の適用範囲も広く、極めて効率の高い反応が見出されたといえる。

第二章では第一章で見出した新しい触媒反応について、実験に基づき類推される反応機構を提案している。第一章で見られた触媒反応の結果は、予想を裏切り、光学分割型とは異なる反応が進んでいることが明らかであることから、その反応機構に興味を持たれる。論文提出者は、NMR や質量分析を駆使し、想定し得る中間体や論文記載の方法で合成した光学的にはほぼ純粋なアミノアルコールの触媒溶液中での挙動、さらには重水素でラベルした基質を用いた反応を検討することで、アルデヒドの発生、それに基づく縮合、ついで水素移動が進行するが、その結果、アミノケトンが一度得られた後に還元が進行する反応機構を示した。この反応機構は、本反応の結果が光学分割型ではなかったことや第一章で述べた反応において高い立体選択性が得られたことをよく説明するものである。

第三章では、インドール骨格の 3 位をアルコールを用いてアルキル化する手法の開発を行い、極めて高い収率で生成物が得られることを明らかにしている。3 位置置換インドール化合物はトリプトファンを始めとする生理活性化合物に見られる母骨格であり、色々なアルキル化反応が検討され報告されている。既報では、ハロアルカンなどのアルキル化剤の検討、様々な触媒系による反応が報告されているが、位置選択性（1 位か 3 位の選択性）に問題があったり、触媒量が多かったり、特にアルコール基質の適用範囲が狭かったりするなどの問題があった。本申請者は、不均一系触媒 Pd/C、と均一系ルテニウム触媒を用い、アルコールをアルキル化剤として使用することでインドールの 3 位が極めて高い収率で（～99%）アルキル化されることを見出した。本法は、第一級アルコールのみならず、第二級アルコールなど各種アルコールが利用でき、従来法と比べて格段に実用的な反応になっている。さらに興味深いことに、同じ触媒を用いても、反応条件を変えるだけでアルコール由来の炭素鎖にインドールが二分子置換したビスインドリルメタン誘導体が生成することを見出した。すなわち、本法は同じ原料と同じ触媒から 3-(アルキル置換)インドールとビスインドリルメタンの二種類の化合物を選択的、かつ、簡便に効率的につくり分けることもできる有用性を持ち併せている。

以上、本論文申請者は、“Borrowing hydrogen”の概念を中心に反応の開発を行い、ラセミ体ジオールからの光学活性アミノアルコール合成を達成するとともに、その反応機構の類推にも成功している。また、類似の触媒系、アルキル化剤としてのアルコールを用いて、インドールの 3 位アルキル化、ビスインドリルメタンの選択的合成にも成功している。これら手法は、環境にやさしいことともあいまって、生理活性化合物合成に広く利用される反応となる可能性を秘めている。