

氏名	金井 正富
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博乙第4028号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	Practical Synthesis of Optically Active Fluorine-Containing 1-Phenylethylamines Based on Highly Regioselective Hydrogenolysis of Bis(1-phenylethyl)amine Derivatives (ビス(1-フェニルエチル)アミン誘導体の高位置選択的水素化に よる光学活性含フッ素1-フェニルエチルアミン類の実用的合成)
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

光学活性含フッ素ビス(1-フェニルエチル)アミンを鍵化合物とし、位置選択的加水素分解により効率よく光学活性含フッ素1-フェニルエチルアミンを合成する手法を開発し、その位置選択性の発現機構について研究を行った。鍵化合物である含フッ素ビス(1-フェニルエチル)アミンは含フッ素アセトフェノンと安価な光学活性1-フェニルエチルアミンから脱水縮合して得られるイミンを還元することにより中程度のジアステレマーとして合成された。このジアステレオマーを様々な酸と組み合わせ、再結晶精製することにより光学純度を向上させることができた。

ベンゼン環上にトリフルオロメチル基を有するビス(1-フェニルエチル)アミンはPd/Cによる位置選択的加水素分解により無置換側のベンジル位のみが選択的に切断され、光学活性トリフルオロメチル置換1-アリアルエチルアミンを合成することができた。この選択性はトリフルオロメチル基の立体的かさ高さが主要因であることを明らかにした。また、ビス(1-フェニルエチル)アミンの酸塩は加水素分解を促進させ、ベンゼン環上のトリフルオロメチル基もまたその電子求引性のため加水素分解を促進させると考察した。

ベンゼン環上にフッ素原子を有するビス(1-フェニルエチル)アミンも同様にPd/Cによる位置選択的加水素分解が進行した。フッ素とアルキル基をベンゼン環上に有する基質で加水素分解を実施したところ立体的にかさ高いアルキル基側のベンジル位が優先的に切断された。ベンゼン環上のフッ素はベンジル位での加水素分解を著しく阻害することが判明した。ビス(1-フェニルエチル)アミンの位置選択性はトリフルオロメチル基のような立体的要因ではなくフッ素特有の抑制効果によることを明らかにした。

ベンゼン環上の置換基のみでなく、光学活性2-フルオロ置換ビス(1-フェニルエチル)アミンも同様に位置選択的加水素分解が進行し2-フルオロ置換-1-フェニルエチルアミンを効率よく合成できた。しかし、2-モノフルオロ置換ビス(1-フェニルエチル)アミンの場合、分子内で窒素求核剤による置換でフッ素が脱離した化合物が得られたがビス(1-フェニルエチル)アミンの酸塩で加水素分解を実施することにより置換反応が抑制され97/3の位置選択性で加水素分解が進行した。X線構造解析によると、近傍にフッ素原子を有するC-N結合の長さはもうひとつのC-N結合の長さよりも短くなっており、立体的要因とともにC-N結合の距離が位置選択性の要因であることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

近年、上市される医薬品、開発医薬品はほとんどの場合において不斉中心を有している。また、開発中の医薬候補化合物の多くがフッ素官能基を含んでおり、光学活性含フッ素化合物を効率よく工業生産する方法の開発が望まれている。本研究は、このような背景のもとで、光学活性含フッ素ビス（1-フェニルエチル）アミンを位置選択的加水素分解により、光学活性含フッ素1-フェニルエチルアミンの実用的な合成法を開発し、また、その位置選択性の発現機構について研究した結果をまとめたものである。

- 1) ベンゼン環上にトリフルオロメチル基を有するビス（1-フェニルエチル）アミンをPd/Cによる位置選択的加水素分解により無置換側のベンジル位のみを選択的に切断し、光学活性1-(トリフルオロメチル置換アリール)エチルアミンを合成する方法を開発している。また、この選択性はトリフルオロメチル基の立体的かさ高さが主要因であることを明らかにしている。
- 2) ベンゼン環上にフッ素原子を有するビス（1-フェニルエチル）アミンも、Pd/Cによる位置選択的加水素分解を行い、光学活性1-(フッ素化アリール)エチルアミンの実用的合成法を開発している。また、ベンゼン環上のフッ素置換基はベンジル位での加水素分解を著しく阻害することを明らかにしている。
- 3) ベンゼン環上のフッ素置換基のみでなく、2位にフッ素置換基を有するビス（1-フェニルエチル）アミンも同様の位置選択的加水素分解により、光学活性2-フルオロ-1-フェニルエチルアミン類を効率よく合成している。また、X線結晶構造解析により、近傍にフッ素原子を有するC-N結合の長さはもうひとつのC-N結合の長さよりも短くなっていることを示し、C-N結合の距離が加水素分解の位置選択性の要因であることが明らかにしている。

以上述べたごとく、上記の研究成果は実用的かつ学術的に優れたものであり、博士（工学）論文に値すると認める。