

論文の内容の要旨

論文題目 含窒素医薬ビルディングブロックの迅速的供給を指向した酸化的アミンβ位官能基化反応の開発

氏名 園部 敏亮

背景

近年、医薬品開発費・年月の増大に比べて、医薬品承認数は減少傾向にある¹⁾。このような生産性の低下として考えられる原因に対して我々合成化学者が打てる解決策としては、概念的に新規な合成ルートの開拓により「複雑化合物の合成を簡略化」すること、あるいは、活性の担保された化合物の直接的修飾により「医薬リードの構造的多様性を拡張すること」などがある。

アミン類は生物活性物質中に広く存在する初期構造である。そのアミン窒素原子を足掛かりとして sp^3 炭素-水素(C(sp^3)-H)結合を位置選択的に変換することができれば、含窒素医薬品もしくはそのビルディングブロックに対して上記の解決策が達成できると考えた。アミンα位酸化的修飾法は現在まで盛んに研究されており、Liらの臭化銅/TBHP(t BuOOH)系、Murahashiらのルテニウム触媒系によってその端緒が拓かれ²⁾、当研究室からも報告している³⁾。一方でアミンβ位 C(sp^3)-H結合を標的とした酸化的カップリング反応は数例報告されており⁴⁾、我々の研究室でも鉄触媒/TBP (t BuOO t Bu) 系にてニトロオレフィンと保護3級アミンとの酸化カップリング反応を達成した⁵⁾。しかしながら求電子剤が限定されていること、反応条件の過酷さや、合成上扱いにくい保護基を用いざるを得ない点など、改善の余地をのこしていた。

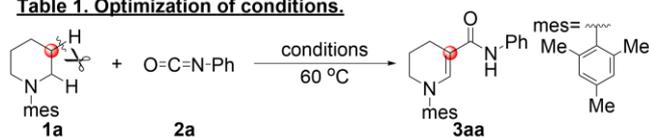
私は博士論文研究において、それらの問題点を解決し、より実用的な条件へと改良すべく触媒開発研究を行ったので以下にまとめる。

本論

N-メシチル保護アミンとイソシアナートとのカップリング反応の開発

当研究室で開発されたアミンβ位の酸化的カップリング反応条件をもとに、求電子剤の拡張を行った。ここでは生成物としてβアミノ酸構造を与えるイソシアナートの活用を考えた。N-メシチルピペリジンを基質、TBPを酸化剤として用い1,2-ジクロロエタン(DCE)中60°Cにて検討を行った。金属触媒非存在下では反応が全く進行しなかったが(Table 1. entry 1)、鉄触媒の存在下、低収率ながら反応が進行した(entry 2-4)。低収率にとどまる原因として触媒系の失活が考えられたため、触媒中心を保護する目的で三塩化鉄への配位性化合物を検討した結果、DMAPが触媒活性の維持に寄与し収率の向上が見られた(entry 7)。一

Table 1. Optimization of conditions.



entry	metal catalyst (mol%)	additive (mol%)	oxidant (eq.)	DCE (M)	amine (eq.)	yield (%)
1	none	none	TBP (2.5)	0.2	2.0	No reaction
2	FeCl ₂ (10)	none	TBP (2.5)	0.2	2.0	16
3	FeBr ₃ (10)	none	TBP (2.5)	0.2	2.0	16
4	FeCl ₃ (10)	none	TBP (2.5)	0.2	2.0	18
5	CuCl ₂ (10)	none	TBP (2.5)	0.2	2.0	no TM
6	MnCl ₂ (10)	none	TBP (2.5)	0.2	2.0	6
7	FeCl ₃ (10)	DMAP (10)	TBP (2.5)	0.2	2.0	34
8	FeCl ₃ (10)	DMAP (10)	TBP (1.5)	0.05	3.0	69
9	FeCl ₃ (5)	DMAP (5)	TBP (1.5)	0.05	3.0	76
10	FeCl ₃ (10)	DMAP (10)	BPO (1.5)	0.05	2.0	4
11	FeCl ₃ (10)	DMAP (10)	TBHP (1.5)	0.05	2.0	42

TBP= t BuOO t Bu, BPO= (PhCO₂)₂, TBHP= t BuOOH, DCE= 1,2-dichloroethane

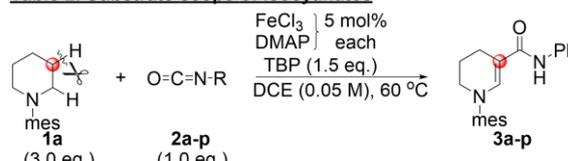
方で反応系の複雑化も見られたため、触媒量の低減、低濃度化、アミンを3当量用いることで76%まで収率が向上した(entry 9)。また、本反応では他の酸化剤や金属元素を用いた場合には収率が低下した(entry 5, 6, 10, 11)。

entry 9 に示す条件を最適条件とし、次に基質一般性の検討を行った(Table 2.)。4 位にハロゲン原子(2b-e)、-CF₃基(2f)、アセチル基(2g)、ニトリル基(2h)を有するフェニルイソシアナートでも反応は問題なく進行した。また、電子供与基を有する基質を用いても反応が進行した(2i)。脂肪鎖を持つイソシアナートに関しては低収率にとどまった(2p)。

次にアミン側の基質一般性についても検討した(Table 3.)。メシチルピロリジンを経験として用いた際、生成物の過剰酸化によるピロール体の生成は起きず、中程度の収率にて目的とするピロリンカップリング体を与えた(3bf)。7員環を有する *N*-メシチルアゼパンにおいては中程度の低収率にて反応が進行した(3cf)。8員環を有する *N*-メシチルアゾカンでは、基質あるいは生成したエナミンが過剰酸化を受けることで反応系が複雑化し、収率の低下が観測された(3df)。環上の4位にPh基を有するピペリジン基質では、高温条件を必要とし、3af と比べてやや収率の低下が見られた(3ef)。これは、生成したエナミンのイソシアナートへの付加速度が立体障害によって遅くなっているためだと考えている。ヘテロ原子を有する基質では、系中生成してくるエナミンが電子豊富であるため過剰酸化が避けられず収率は低下傾向にあるが、反応は進行した(3ff, 3gf)。また、2環性の基質、アミンα位に置換基を有する基質においても反応は進行した(3if, 3jf)。非環状アミンを基質として用いた場合にも、低収率ながら目的物を得ることができた(3jf)。

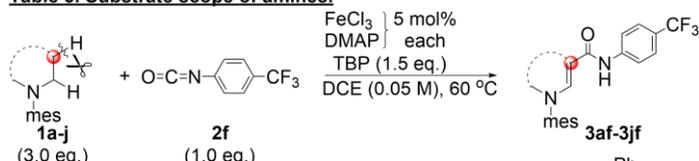
メシチル基は窒素原子上から簡便に脱着しにくく合成的有用性に欠けるため、4-methoxy-2,6-dimethylphenyl (DMPMP)保護アミン(4a, 4b)を基質として用い、本反応を適用した後に脱保護を行

Table 2. Substrate scope of isocyanates



entry	R	product	time (h)	Yield
1	Ph (2a)	3aa	18	76
2	4-F-C ₆ H ₄ (2b)	3ab	34	59
3	4-Cl-C ₆ H ₄ (2c)	3ac	18	66
4	4-Br-C ₆ H ₄ (2d)	3ad	18	70
5	4-I-C ₆ H ₄ (2e)	3ae	18	43
6	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (2f)	3af	21	81
7	4-MeCO-C ₆ H ₄ (2g)	3ag	27	68
8	4-NC-C ₆ H ₄ (2h)	3ah	34	55
9	4-MeO-C ₆ H ₄ (2i)	3ai	23	48
10	3-Cl-C ₆ H ₄ (2j)	3aj	34	63
11	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ (2k)	3ak	27	65
12	3-MeCO ₂ -C ₆ H ₄ (2l)	3al	18	66
13	3-MeO-C ₆ H ₄ (2m)	3am	23	56
14	1-naphthyl (2n)	3an	34	57
15	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂ (2o)	3ao	27	65
16	^t Bu (2p)	3ap	20	7

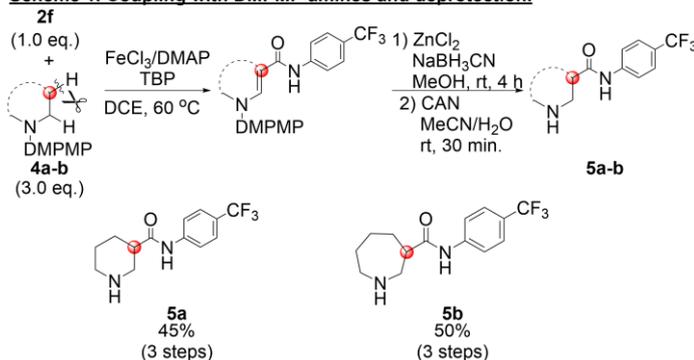
Table 3. Substrate scope of amines.



Product	Yield (%)	Time (h)	Temp (°C)
3af	81%	21	
3bf	52%	23	
3cf	63%	19	
3df	27%	19	
3ef	51%	18	80 °C
3ff	38%	18	
3gf	59%	19	
3hf	24%	22	
3if	48%	23	
3jf*	17%	23	

* The reaction was quenched with ZnCl₂ and NaBH₃CN.

Scheme 1. Coupling with DMPMP amines and deprotection.



メシチル基は窒素原子上から簡便に脱着しにくく合成的有用性に欠けるため、4-methoxy-2,6-dimethylphenyl (DMPMP)保護アミン(4a, 4b)を基質として用い、本反応を適用した後に脱保護を行

い、それぞれ対応するβアミノ酸誘導体を良好な収率に得ることができた(Scheme 1.)。

N-ベンジル保護アミンとニトロオレフィンとの室温下β位カップリング反応の開発

次に、穏和な条件で進行し、合成上取扱い易い保護基を用いた反応へ改善して行くべく検討を行った。基質として N-ベンジルピペリジン(6a)を用い、先の触媒系を本反応に適用したところ、室温下では生成物は全く得られなかった(Table 4. Entry 1)。そこで、条件を種々検討した結果、銅触媒存在下、TBHP を酸化剤として用いて反応を行うと痕跡量の生成物が得られた(Entry 2)。先の触媒系と同様に、配位性官能

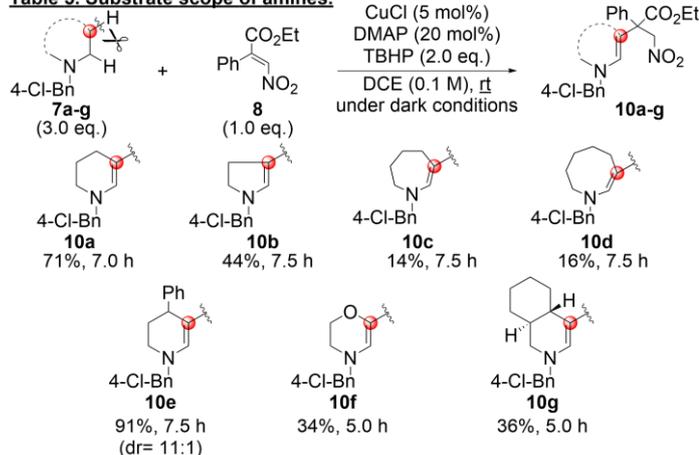
Table 4. Optimization of conditions.

entry	R	metal catalyst (mol%)	additive (mol%)	oxidant (eq.)	amine (eq.)	yield (%)
1	H	FeCl ₃ (5)	DMAP (7.5)	TBP (2.5)	2.0	No reaction
2	H	CuCl (5)	none	TBHP (2.0)	2.0	trace
3	H	CuCl (5)	DMAP (20)	TBHP (2.0)	2.0	33
4	H	CuCl (5)	DMAP (20)	TBHP (2.0)	2.0	47
5*	Cl	CuCl (5)	DMAP (20)	TBHP (2.0)	3.0	71

* TBHP was slowly added with syringe pump over 0.5 h. Under dark conditions. TBHP= ^tBuOOH

基の影響による触媒系の失活が疑われたため、DMAP を触媒量の 4 倍量添加したところ、収率の大幅な向上が見られた(Entry 3)。所望の反応とともにベンズアルデヒドの副生が観測されたことから、収率を下げている一因として、望むものと位置異性の関係にあるベンジリデンイミニウムカチオンが副生し、加水分解を受けていく経路の存在が考えられた。またアルキル置換エナミンが電子豊富であるがゆえに引き起こされる過

Table 5. Substrate scope of amines.

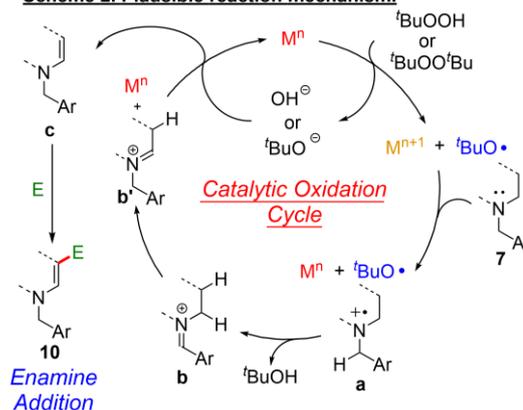


剰酸化反応も問題で有り、両者の抑制が必要であると考えた。そこでベンジル保護基の置換基を検討したところ、4-クロロベンジル保護基を用いた際に収率の向上が見られた(Entry 4)。また、TBHP の slow addition により酸化活性種の生成速度を適度に保つことで 71% 収率にて目的物を得た(Entry 5)。

本条件を最適条件とし、基質一般性の検討を行った(Table 5)。穏和な反応条件を許容する本触媒系は、以前の Fe/TBP 系では芳香環化から反応系の複雑化を招いてしまうピロリジン基質を用いるカップリングに対しては目的物を与えた(10b)。7,8 員環を基質とすると収率の大幅な低下が見られた(10c-d)。4 位に Ph 基をもつ基質では高収率にて目的物を得ることができた(10e)。また、ヘテロ原子を有する基質、2 環性の基質では低収率に留まった(10f-g)。

本反応の想定反応機構を Scheme 2. に示す。まず過酸と金属触媒のフェントン型反応により、酸化活性種である ^tBuO ラジカルと高原子価金属が生じる。それらによるアミン窒素の 1 電子酸化と

Scheme 2. Plausible reaction mechanism.



アミン α 位水素ラジカルの引き抜き過程によりイミニウムカチオン **b** が生成する。引き続き異性化によりエナミン **c** が生成する。これが求電子剤と反応し、目的とするカップリング体 **3, 10** を与える。

現在さらなる基質一般性を拡大、及び合成的有用性を増すべく生成物の変換検討を行っている。

Ref) (1) Schulze, U.; Baedeker, M.; Chen, Y. T.; Greber, D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 331. (2) (a) Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810. (b) Murahashi, S.-I.; Nakae, T.; Terai, H.; Komiya, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008** *130*, 11005. (3) (a) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 4288. (b) Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249. (4) (a) Xia, X.-F.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Yang, Y.-F.; Shaukat, A.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2893. (b) Sundararaju, B.; Achard, M.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10340. (c) Yuan, K.; Jiang, F.; Sahli, F.; Achard, M.; Roisnel T.; Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8876. (5) Takasu, N.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1918.