

博士論文

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

園部 敏亮

Contents

0. 略語表
1. 序論
2. 背景
 - 2-1. 本研究の最終的な目標と理想
 - 2-2. 古典的アミン合成法と問題点
 - 2-3. アミン α 位における直接的官能基化反応の先行研究
 - 2-4. アミン β 位における直接的官能基化反応の先行研究
 - 2-5. 当研究室によって開発されたアミンの直接的官能基化反応
3. イソシアナートを求電子剤として用いたアミン β 位の酸化的修飾反応の開発
 - 3-1. 研究戦略
 - 3-2. 反応条件の最適化
 - 3-3. 基質一般性; イソシアナート
 - 3-4. 基質一般性; アミン
 - 3-5. DMPMP 基によるアミン β 位酸化カップリング反応と脱保護
 - 3-6. 小括
4. ベンジル保護基を用いた室温化におけるアミン β 位の酸化的修飾反応の開発
 - 4-1. 研究戦略
 - 4-2. 反応条件の最適化
 - 4-3. 基質一般性; アミン
 - 4-4. 基質一般性; ニトロオレフィン
 - 4-5. 反応機構
 - 4-6. 小括
5. 総括
6. 実験項
7. 謝辞

0. 略語表

aq.	aqueous solution
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BPO	benzoyl peroxide
Bu	butyl
cat.	catalyst or catalytic amount
CDC	cross-dehydrogenative coupling
CV	cyclic voltammetry
dr	diastereomeric ratio
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMPMP	4-methoxy-2,6-dimethylphenyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DPP	diphenylphosphinoyl
ee	enantiomeric excess
EI	electron impact
eq.	equivalents
ESI	electrospray ionization
ESR	electron spin resonance
Et	ethyl
FT	Fourier transform
<i>gem</i>	geminal
HPLC	high performance liquid chromatography
hr	hour
<i>i</i> Pr	isopropyl
IR	infrared
M	molar
mes	2,4,6-trimethylphenyl
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
min	minute
Ms	methanesulfonyl

MS	mass spectrometry
MS 3A	molecular sieves 3A
MS 4A	molecular sieves 4A
MS 5A	molecular sieves 5A
MS 13X	molecular sieves 13X
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
OXONE®	potassium peroxymonosulfate
PCC	pyridinium chlorochromate
PEPPSI-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]-(3-chloropyridyl)palladium (II) dichloride
Ph	phenyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenylmethyl
Py	pyridine
Pr	<i>n</i> -propyl
quant.	quantitative
rxn.	reaction
rt	room temperature
TADDOL	(4 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyldioxolane-4,5-dimethanol
TBP	di- <i>tert</i> -butyl peroxide
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
^t Bu	<i>tert</i> -buthyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
y.	yield

1. 序論

医薬品は、人類の健康・福祉に大きく貢献し、未来の世代まで幸福にすることが可能な人類の宝である。医薬の開発にあたっては、化学や生命科学のみにとどまらず自然科学全般にわたる知識・技術の集約が必要である。科学の基礎的あるいは応用研究成果の積み重ねという人類の足跡・発展の歴史が詰まっている医薬はまさに「人類の英知」そのものである。さまざまな病気に対して有効な医薬品が存在し、多くの病気を治すことが可能になった現在においてもなお、医薬品開発には無視できない問題が山積している。最大の問題は、研究開発費の著しい増加や研究期間が長期化傾向にあるにもかかわらず、医薬品の上市数が減少傾向にあることである¹。とりわけ臨床試験第 II 相から第 III 相に移行する段階で医薬品開発を中止するプロジェクト数は増加傾向にあり²、上市されるまでに合成される化合物約 750,000 個のうち僅かに 25 個しか医薬品とならない³という、成功確率の低さも問題である。

メガファーマを初めとする製薬会社が巨額の研究開発費を投資しているにもかかわらずこの様な現状が引き起こされている原因は、現代の「合成化学」が真に発達していないことにより、現実的に供給可能な医薬候補の構造的多様性を限定してしまっているからだと私は考えている。有機化学が学問として認知されるようになって以来およそ 100 年程度の歴史を経ている。現在ではあらゆる化学反応に対して多くの知見が蓄積しているため、構造的に複雑な化合物でも大抵の化合物が合成可能であると考えられている。しかしながら、現代の有機合成技術のレベルでは、年月・費用などを考慮すると適用限界があり、医薬として有望ながらも極めて複雑な構造群は開発初期段階で供給候補から除外されてしまう。このままに医薬候補の開発が進められるがゆえ、低い費用対効果と成功確率に帰結しているのでは無いだらうか。つまり真に医薬候補として有望な化合物群を現実的なコストの範囲内で容易に供給可能とするほどには、現代の有機化学あるいは合成技術が成熟していないことが上述した問題の根源にあるのではないか。

これに対し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」などがあるのではないかと考えている。世界中でも同様の意図による研究が盛んに行われている。

合成を簡略化・効率化するという目的において、最近特に盛んに研究が行われている技術に、炭素-水素結合(C-H)活性化反応⁴が挙げられる。これは有機分子に広く存在する C-H 結合を、選択的に認識・活性化・修飾することで、初期構造の前修飾段階を全く経ないで官能基化する合成手法である。クロスカップリング反応やオレフィンメタセシス反応が登場し

¹ Schulze, U.; Baedeker, M.; Chen, Y. C.; Greber, D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 331.

² *CMR International Pharmaceutical R&D Factbook 2011.*

³ 日本製薬工業協会 「てきすとぶっく 製薬産業 2014-2015 新薬を、健康を願うすべての人に」

⁴ *Topics in Current Chemistry*; Yu, J.-Q., Shi, Z.-J., Eds.; Springer, 2010; Vol. 292.

た当時のように、有機合成を根本的に変える反応だと私は考えている。すなわち、いずれも以前の有機合成技術では変換可能と見なすことが出来なかった部位(C-ハロゲン結合やオレフィン部位)を足がかりに、新たな結合形成を行うことを触媒の力で可能とした。その結果として化合物合成や逆合成を革新的に簡略化させたのである。C-H 活性化反応については現状、自由自在に狙った C-H 結合を活性化・修飾することは難しく、また、高価なレアメタル (パラジウム、イリジウム、ロジウムなど) を用いずして一般性高く C-H 活性化を達成することは難しいなど、改善の余地を多く残している。このように発展途上の技術であるが、いずれクロスカップリング反応やメタセシス反応と同様の成果をもたらすだろうと確信している。

医薬などに代表される複雑化合物の合成はコストや廃棄物量がかさみがちであり、C-H 活性化反応の発達が特に甚大なインパクトを与えうる領域といえる。とりわけ私は生物活性物質中に広く存在する初期構造としてのアミンに興味を抱いた。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問題の解決が達成できると考えた。

アミン α 位の位置選択的直接的官能基化は、当研究室を含めた世界中の多くの研究グループから報告されている(2章参照)。一方で、アミン β 位の直接的官能基化反応は、足掛かりとなるアミン窒素原子から遠隔位に位置する C-H 結合の反応性が乏しく、実現が難しい。

私は博士論文研究において、現在でも難易度の高いアミン類の β 位直接官能基化反応の開発を行った。レアメタルや高温を要する反応条件を回避した合成上取り扱いやすい手法への昇華、および生物活性アミン合成を簡便にする方法への到達を念頭に置き取り組んだ。

本研究の知見が、医薬品開発の現状を打破する一つの種となれば幸いである。

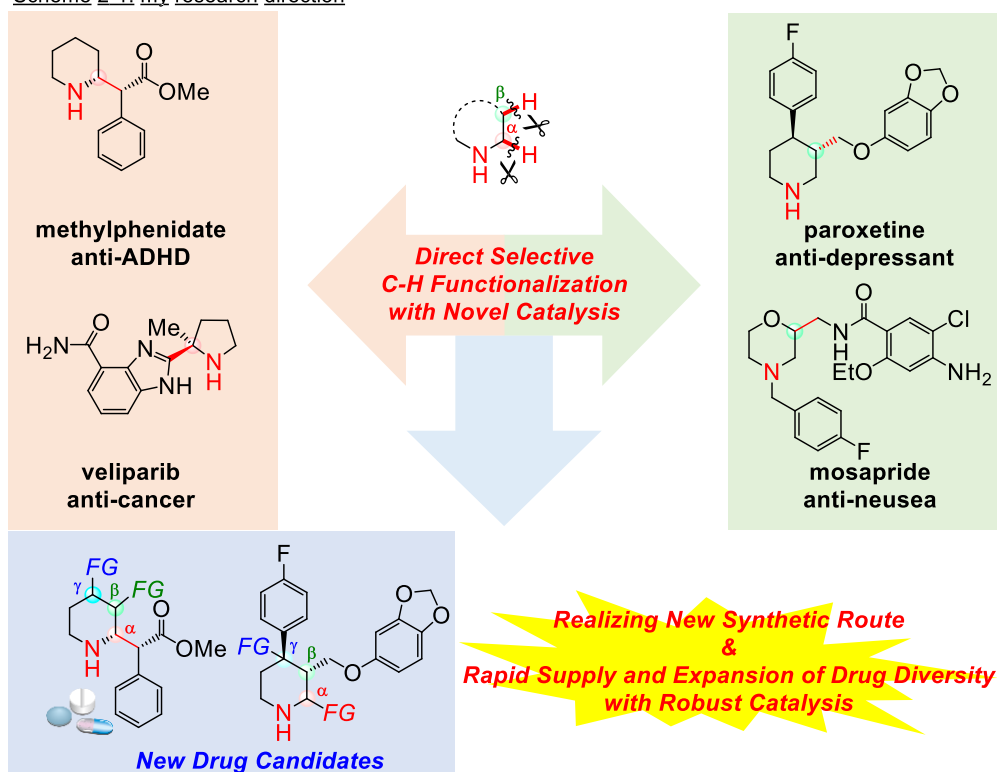
2. 背景

2-1. 本研究の最終的な目標と理想

本研究の最終的な目標は先にも述べたように、新規触媒系の開発を通じて概念的に新規な合成ルートを開拓することにより「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」にある。

アミンは生物活性物質に広く存在する基本的な初期構造である。アミン窒素原子の α 位 C-H 結合や β 位 C-H 結合を、新規に開発した触媒系により直接的かつ位置選択的に官能基化することができれば、単純な初期構造を有するアミンを基質として、様々な含窒素生物活性物質を短工程にて供給することが可能となる(Scheme 2-1)。また医薬開発において問題となる代謝安定性・膜透過性などの体内動態を改善するために、医薬活性がある程度担保された初期構造を基質として誘導化 (Late-Stage Functionalization⁵) することが出来れば、新規医薬品候補化合物群の構造的多様性を拡張し、医薬開発の成功率向上に寄与する方法論が樹立できるのでは無いかと考えた。

Scheme 2-1. my research direction



⁵ Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369.

2-2. 古典的アミン合成法と問題点

医薬様ビルディングブロックとして有用なアミン分子を供給する古典的手法としては大別して(1)アミンの酸化体に相当するイミンへの求核付加反応(2)アミン窒素を求核種とする求核置換反応(3)転位が知られている。これらの手法は、有機化学の基礎となる有用な反応であり、歴史的にも広く利用されてきた。近年ではより直接的な経路を実現する(4)C-Hアミノ化反応の開拓が進んでいる。しかしいずれの方法でもいくつかの問題点が存在する(Scheme 2-2)。

(1) イミンへの求核付加反応⁶はイミン自体の化学的不安定さが問題である。たとえば脂肪鎖イミンの場合にはエナミンへの異性化がおきやすく、また加水分解も起こしやすいため、合成的に利用可能な構造が限られている。これまで発展を遂げてきたイミンを用いる合成化学はこの本質的問題に深入りすることを避けてきた節がある。代わりに、構造的な制約を設けることで発展が成し遂げられてきた。すなわち、イミン窒素上に適切な安定化置換基(Boc, DPP, PMP など)を導入し、異性化や加水分解をそもそも起こしにくい単離可能なイミンを調製した上で反応検討に用い、収率や選択性を高めていくという姿勢が昨今の潮流であったように思える。しかしながら安定化置換基はほとんどの場合、最終目的物に含まれることがないため、脱着過程の必要性が生じてしまう。これはアトムエコノミー⁷やステップエコノミー⁸といった観点からは好ましくない。本来イミンへの付加反応は、アトムエコノミーを高くできる反応形式だが、この現実的制約の解決を多くの化学者が先送りしてきた現実ゆえ、理想的変換への昇華が遅れているものと考えられる。

(2) アミン窒素上の求核置換反応においては、アミン窒素の反応性を適切な水準に保つ目的での保護基の使用が問題となる。通常置換数の多いアミンほど電子豊富になるため反応性が向上し、過剰置換が進行していくために所望の置換数で反応を停止することが難しい。それらを防ぐ目的で導入した保護基もやはり最終目的物に不必要な場合が多く、保護・脱保護を必要とするため合成の冗長化は避けられない。

(3) 転位においては、カルボン酸や酸ハライド由来のアシルアジドの転位によりアミンを合成する Crutius 転位⁹や、Overman 転位¹⁰をはじめとするシグマトロピー転位によりア

⁶ (1) Mannich reaction: (a) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (2) Strecker reaction: (a) Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. (b) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947. (c) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Mita, T. *Org. React.* **2008**, *70*, 1. (3) imino-ene reaction; Drury, W. J., III; Ferraris, D.; Cox, C.; Young, B.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006 and references therein.; (4) Staudinger [2+2] cyclization reaction: Staudinger, H. *Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51. (5) aza-Baylis-Hillman reaction: (a) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507. (b) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2329. (c) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6498. (6) aza-Diels-Alder reaction: Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.

⁷ (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

⁸ Wender, P. A.; Verma, V. A.; Pasxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40.

⁹ Lang, S.; Murphy, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 146.

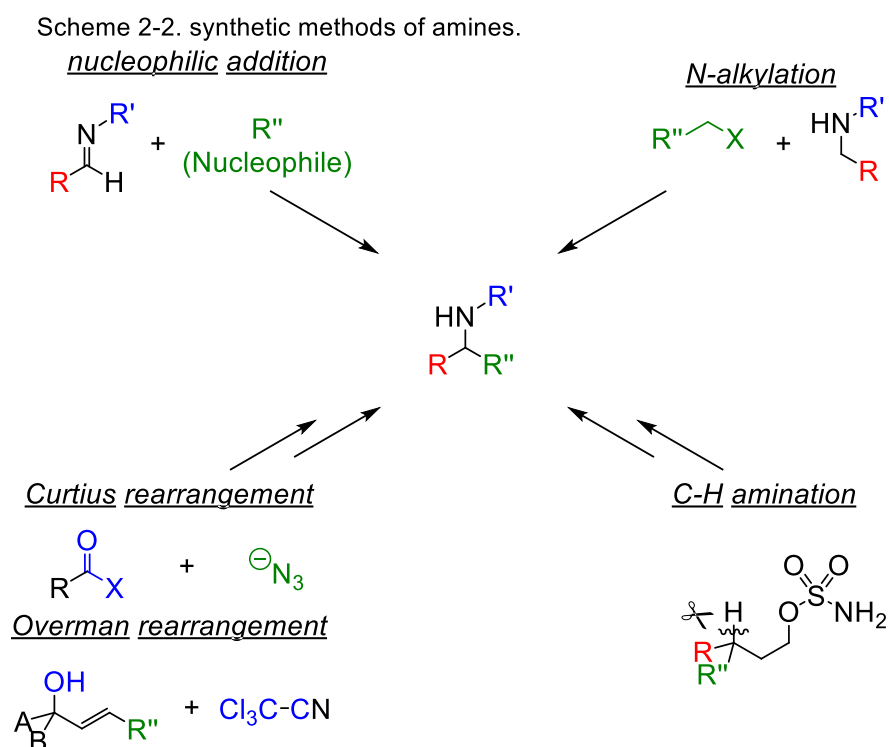
¹⁰ (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (b) Clizbe, L. A.; Overman, L. E. *Org. Synth.*

ミン合成が可能である。これらの反応は、立体的に混み合った部位へ立体化学を保存したまま窒素原子を導入できるため、複雑化合物合成においても多用される。しかしながら転位反応の基質を調製するために、カルボン酸や酸ハライド、あるいは 2 級アリルアミンのトリクロロアセトイミダートなどへと導く必要があり、事前の構造修飾工程が避けられないという問題がある。また原理的に分子内反応であるために、収束的合成への展開は難しい。

(4) C-H アミノ化法は、有機分子中の不活性 C-H 結合を直接的に C-N 結合へと変換し、効率的な化合物合成を可能にする手法である^{4, 11}。現在までに複雑化合物の合成への適用例も数例存在し、本手法の有用性が証明されている。

医薬品やそのビルディングブロックを合成するには特に効率化が求められるため、古典的アミン合成法だけに頼る化合物合成では、短時間・低コストにて供給可能な構造が限られてしまう。

以降の項で述べるアミン置換基の C-H 結合を直接変換できる手法は、これらの手法とは全く異なる逆合成経路の提案を可能とし、アミン合成における新たな効率的経路を開拓しうる潜在性を持つ。



1978, 58, 4.

¹¹ Roizen, J.; Harvey, M. E.; du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911.

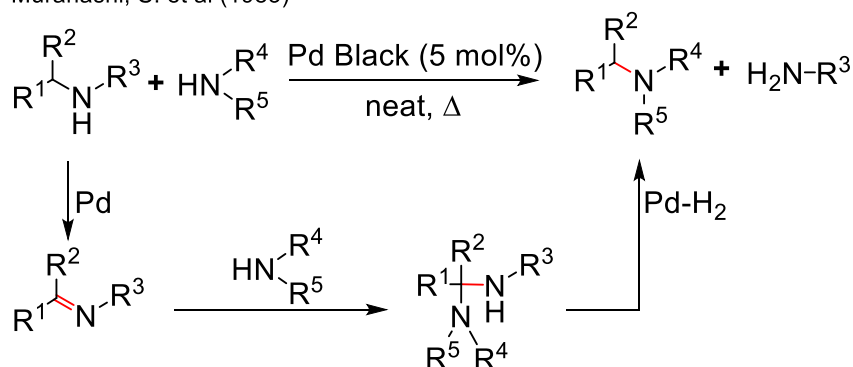
2-3. アミンα位における直接的官能基化反応開発の歴史

本項ではより研究歴史が長く報告例も多いアミンα位 C-H 結合の触媒的直接的官能基化反応についての歴史を概観する。

アミンα位 C-H 結合の触媒的官能基化を達成した初めての例は、Murahashi らによる 2 級アミンのパラジウムを用いた脱水素化によるイミン形成と、引き続き起こるアルキル基の交換反応である(Scheme 2-3)¹²。本反応は、系中にてアミンをイミンへと触媒的手法により変換し、アミン単位の交換を経て官能基化するものである。アトムエコノミーには乏しいものの、反応性の高いイミンを経由させるという、後述する現代的なアミンα位直接的官能基化における基本的戦略を提案している点で、重要な報告例といえる。

Scheme 2-3.

Murahashi, S. et al (1983)



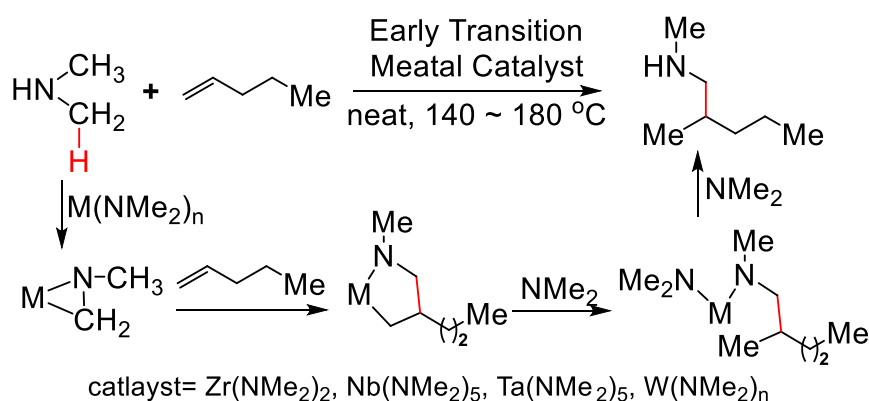
その後アミン窒素原子の Lewis 塩基性や、導入容易な配向基を足がかりに遷移金属触媒をアミンα位へと近接させ、α位 C-H 結合を活性化する手法が多く報告されている。

最も原始的な例は、Nugent らによる 2 級アミンと末端オレフィンとの直接的炭素-炭素結合形成反応が挙げられる(Scheme 2-4)¹³。彼らはジメチルアミド基を配位子として有する触媒を用い高温条件下に付すことで遷移金属触媒とジメチルアミンなどの単純な 2 級アミン基質との間でアザメタラシクロプロパンを形成させ、末端アルケンによる捕捉を経ることでアミンα位へとアルキル鎖が導入されることを報告している。基質など極めて限定的な報告ではあったが、重水素化実験によって遷移金属触媒によるアミンα位の C-H 活性化が進行することを明らかにした重要な報告である。

¹² Murahashi, S.; Yoshimura, N.; Tsumiyama, T.; Kojima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5002.

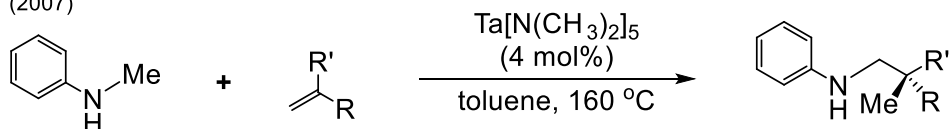
¹³ Nugent, W. A.; Ovenall, D. W.; Holmes, S. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 161.

Scheme 2-4.

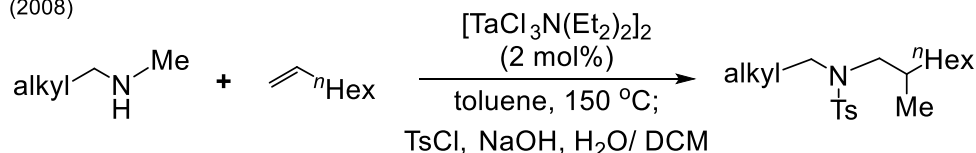


さらに、現在では上記のアミン α 位へのヒドロアルキル化反応は **Hartwig** によって触媒回転や基質一般性などの改善が行われた (Scheme 2-5)¹⁴。Hartwig は、アミン上のアリール基の電子求引性に着目し金属触媒の失活を防ぐ、もしくはタンタル錯体にハロゲン配位子を

Scheme 2-5. Hartwig's hydroalkylation (2007)



(2008)



導入して配位子交換を加速させる工夫により、効率的なヒドロアルキル化反応を達成した。

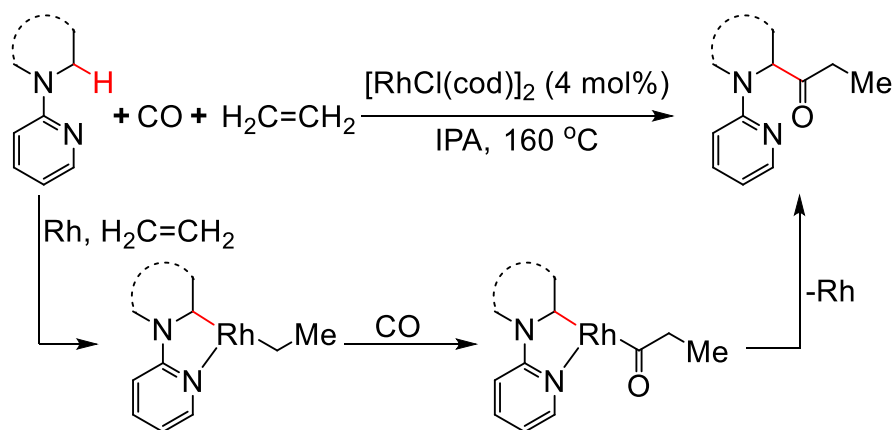
その後に C-H 活性化を経由してアミン α 位の直接的炭素 - 炭素結合形成反応を行い、種々のアミン類を官能基化する契機を与えた先行例として、Murai らのロジウム触媒を用いた反応が挙げられる (Scheme 2-6)¹⁵。Murai らは、アミン α 位 C-H 結合を選択的に活性化するにあたり、アミン窒素原子上にピリジン部位を配向基として導入している。すなわち、配向基によりロジウム触媒をアミン α 位 C-H 結合へと近接させ、ロジウム触媒へ C-H 結合が酸化的付加して α 位 C-H 結合の解裂が起こり、選択的にカルボニル基が導入されることを報告した。Murai らの報告を機に配向基戦略の有効性が広く周知され、アミン α 位 C-H 官能

¹⁴ (a) Herzon, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690. (b) Herzon, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14940.

¹⁵ Chatani, N.; Asaumi, T.; Ikeda, T.; Yorimitsu, S.; Ishii, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882.

基化の報告例が激増した。Murai らによる報告はこの観点で極めて重要だったといえる¹⁶。

Scheme 2-6. Murai's pioneering work of C-H activation of amines



Murai らの反応形式(配向基による金属触媒の近接と活性化)とは別に、遷移金属触媒と酸化剤を用いる手法が登場し、アミン α 位の触媒的直接的官能基化の中でも主流となっている。これらは、アミンを系中にて酸化し、イミンあるいはイミニウムカチオン中間体を生成し求核剤にて捕捉する酸化カップリング反応である¹⁷。先述した Murahashi、および Li ら

¹⁶ Review of C(sp^3)-H functionalization adjacent to nitrogen atoms: Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069.; Representative examples of α -functionalization of amines with C-H activation: (a) Ishii, Y.; Chatani, N.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *Organometallics* **1997**, *16*, 3615. (b) Sakaguchi, S.; Kubo, T.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2534. (c) Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935. (d) DeBoef, B.; Pastine, S. J.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6556. (e) Pastine, S. J.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14220. (f) Kubiak, R.; Prochnow, I.; Doye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1153. (g) Prochnow, I.; Kubiak, R.; Frey, O. N.; Beckhaus, R.; Doye, S. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 162. (h) Prokopcová, H.; Bergman, S. D.; Aelvoet, K.; Smout, V.; Herrebout, W.; Veken, B. V. D.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13063. (i) Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692. (j) Ramachandiran, K.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3579. (k) Dastbaravardeh, N.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1930. (l) Bergman, S. D.; Storr, T. E.; Prokopcová, H.; Aelvoet, K.; Diels, G.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10393. (m) Kawamorita, S.; Miyazaki, T.; Iwai, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12924. (n) Kulago, A. A.; Steijvoort, B. F. V.; Mitchell, E. A.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1610.

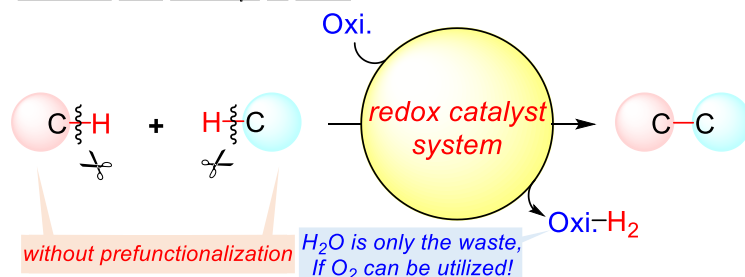
¹⁷ Catalytic oxidative coupling of amines at α positions: (a) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H.; Nakae, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312. (b) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H. *Angew.*

はそのような反応形式の端緒を拓いた。特に Li らの脱水素型クロスカップリング(CDC¹⁸; Scheme 2-7)は、反応に用いる両基質を前修飾する必要がなく、脱水素型の反応であるため酸化剤として酸素を用いることができれば、廃棄物を水のみに行うことができる。環境調和の観点では C-H 官能基化の中でも究極的理想の形式である^{17a, 17b}。Li らは 2004 年の報告で、一価臭化銅を触媒として、TBHP を酸化剤として用いて 3 級アミンを酸化し求電子剤としてのイミニウムカチオンを酸化的に系中生成させる一方で、求核剤としての銅アセチリドを系内にて発生させ両者をカップリングさせ、*N,N*-ジメチルアニリン誘導体や、*N*-PMP グリシン誘導体への末端アルキンの導入反応を開発した(Scheme 2-8)。

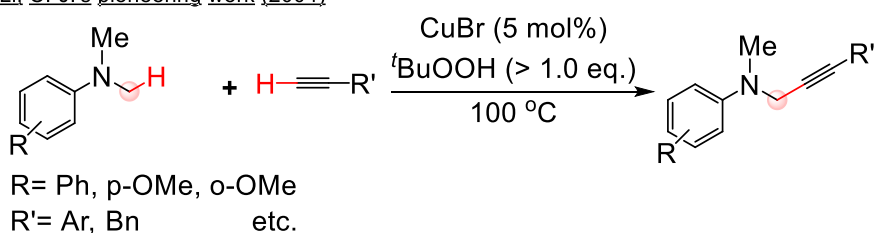
Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 6931. (c) Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Nettles, B. J.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5648. (d) Murahashi, S.-I.; Nakae, T.; Terai, H.; Komiya, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11005. (e) Condie, A. G.; Gonzalez-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464. (f) Boess, E.; Sureshkumar, D.; Sud, A.; Wirtz, C.; Farès, C.; Klussmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8106. (g) Boess, E.; Schmitz, C.; Klussmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5317. (h) Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568. (i) Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94. (j) Alagiri, K.; Prabhu, K. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 835. (k) Cao, W.; Liu, X.; Wang, W.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 600. (l) Hari, D. P.; König, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852. (m) Verma, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1329. (n) Singhal, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1338. (o) Han, W.; Ofial, A. R. *Chem. Commun.* **2009**, 5024. (p) Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682. (q) Dastbardeh, N.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1930. (r) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288. (s) Liu, L.; Zhang, S.; Fu, X.; Yan, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10148. (t) Allen, J. M.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1260. Examples of aerobic CDC: (g) Ibrahim, I.; Samec, J. S. Bäckvall, M. J. E.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3965. (h) Baslé, O.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1047. (i) Shen, Y.; Li, M.; Wang, S.; Zhan, T.; Tan, Z.; Guo, C.-C. *Chem. Commun.* **2009**, 953.

¹⁸ Pioneering work of catalytic CDC reaction: (a) Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810. (b) Zhao, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075. (c) Zhao, L.; Baslé, O.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 4106. For recent reviews, see: (d) Li, C.-J.; *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335. (e) Scheuermann, C. J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436. (f) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215. (f) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C. -J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74.

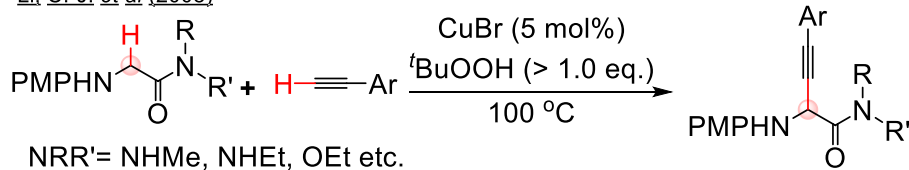
Scheme 2-7. concept of CDC



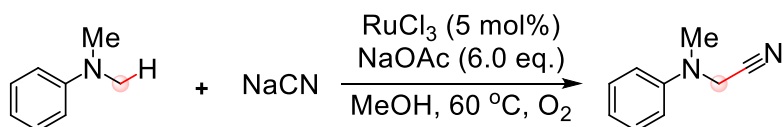
Scheme 2-8. precedents of Oxidative Direct C-H Functionalization of amines at α position. (1)
Li, C.-J.'s pioneering work (2004)



Li, C.-J. *et al* (2008)



Scheme 2-9. precedents of oxidative direct C-H Functionalization of amines at α position. (2)
Murahashi, S. *et al* (2008)



さらに、理想的な酸化剤である酸素を再酸化剤として用い、かつ他の炭素骨格ユニットを導入した先行例として、Murahashi らによる酸化的 Strecker 反応が挙げられる (Scheme 2-9)^{16d}。

これらの先行研究が端緒となった類似形式でのアミン α 位直接的官能基化反応は、いまなお盛んに報告がなされている¹⁹。特に最近のグリーンケミストリーへの関心の高さから、photoredox 触媒を用いた酸化的炭素骨格構築の報告が盛んになされている²⁰。photoredox

¹⁹ Recent review of catalytic oxidative functionalization of amines at α position: (a) Zhang, C.; Tanga, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3464. (b) Mitchell, E. A.; Peschiulli, A.; Lefevre, N.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092.

²⁰ Review: Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.

触媒を用いた反応は触媒量や廃棄物が特に少なく、極めてグリーンな手法として発達していく余地がある。

Stephenson らは、イリジウム photoredox 触媒と酸素を酸化剤として用いて、テトラヒドロイソキノリンへのニトロアルカンの導入を報告している(Scheme 2-10-(1))²¹。また、MacMillan らは、photoredox 触媒による触媒的アミン酸化機構に着目し、これまでの報告例とは異なった中間体を用いて触媒的酸化的炭素 - 炭素結合形成を行っている。すなわち、これまで広く用いられていた求電子剤であるイミニウムカチオンを経ずに、photoredox 触媒によりアミン窒素原子の 1 電子酸化を行い α 位へ求核的ラジカルを生成し、続く求電子性の高いヘテロ芳香環へ Minisci 型²²の反応機構を経てアミン α 位へ求電子ヘテロ芳香環の導入を達成した(Scheme 2-10-(2))²³。これまでの触媒的酸化的炭素 - 炭素結合形成反応ではアミン類が求電子剤等価体としてみなされていたが、MacMillan らの報告は逆に、アミン類を求核剤等価体として見なしうるものである。酸化的直接的官能基化法の新たな展開への契機になると予想される。

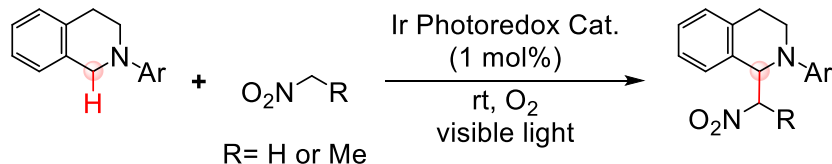
²¹ Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464.

²² Minisci, F.; Fontana, F.; Vismara, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 79.

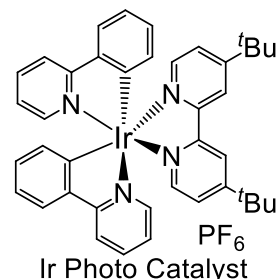
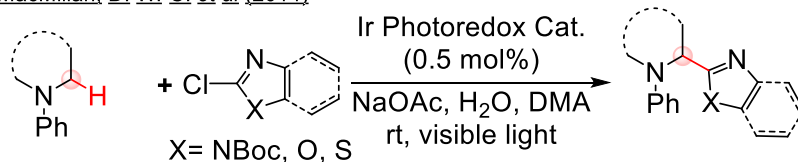
²³ Prier, C. K.; MacMillan D. W. C. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4173.

Scheme 2-10. CDC reaction with photoredox catalyst.

(1) Stephenson, C. R. J. *et al* (2010)



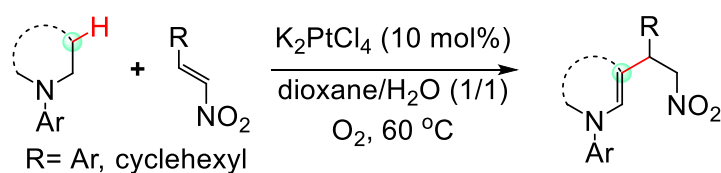
(2) MacMillan, D. W. C. *et al* (2014)



2-4. アミンβ位における直接的官能基化反応の先行研究

アミンβ位における触媒的酸化的 C-H カップリング反応は、Liang らのグループによりその端緒が開かれ、最近になってその歴史が始まった。彼らは Pt を触媒とし酸素を再酸化剤として用いることで、環状 3 級アミンの酸化より生成するイミニウムカチオンからの異性化により系中にて求核剤としてのエナミンを発生させ、ニトロオレフィンとの酸化カップリング反応を報告している (Scheme 2-11)²⁴。

Scheme 2-11. β-functionalization

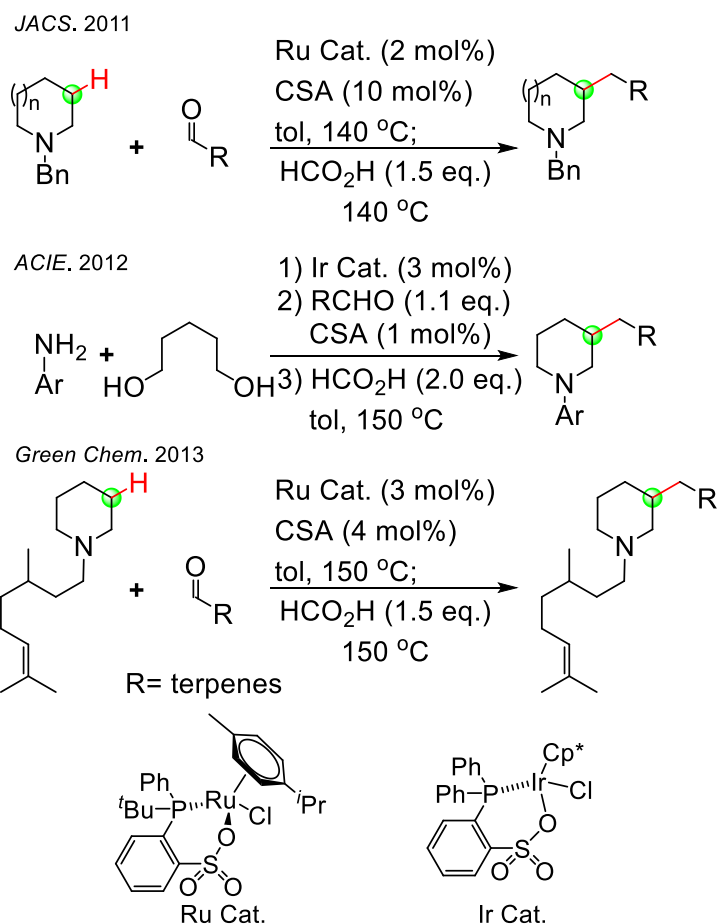


また、Bruneau らのグループはアミンβ位における炭素骨格構築反応を精力的に研究してい

²⁴ (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) Xia, X. F.; Shu, X. Z.; Ji, K. G.; Shaukat, A.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 342.

る^{25,26}。ルテニウム触媒やイリジウム触媒を用いて、環状 3 級アミン相当基質の脱水素化を伴うアルデヒドとのカップリング反応を報告している(Scheme 2-12)。その中でも、3 級アミンの置換基として、テルペン類を用いたβ位におけるカップリング反応は、これまでに実用的なレベルで前例がなかった脂肪鎖アミンの直接的官能基化を高収率にて達成している点で先駆的な報告といえる。

Scheme 2-12. Bruneau's work

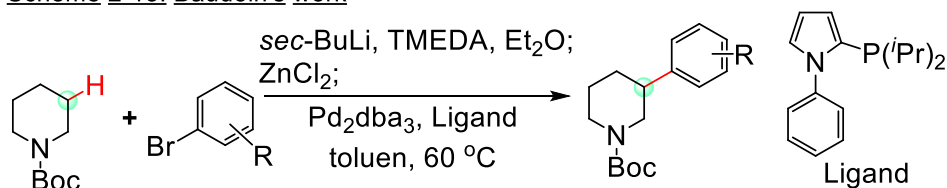


²⁵ (a) Sundararaju, B.; Achard, M.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10340. (b) Yuan, K.; Jiang, F.; Sahli, Z.; Achard, M.; Roisnel, T.; Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8876. (c) Boudiar, T.; Sahli, Z.; Sundararaju, B.; Achard, M.; Kabouche, Z.; Doucet, H.; Bruneau, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3674. (d) Sahli, Z.; Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 775.

²⁶ Other groups' reports of oxidative β-functionalization of amines: (a) Morigaki, A.; Kawamura, M.; Arimitsu, S.; Ishihara, T.; Konno, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 239. (b) Sheng, J.; Guo, Y.; Wu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6495.

また、Baudoin らは、*N*-Boc-ピペリジン類への芳香環の導入反応を報告している(Scheme 2-13)²⁷。まず、*sec*-BuLi による *N*-Boc-ピペリジン α 位のリチオ化と、引き続き塩化亜鉛によって媒介される金属交換により α 位へと選択的に C-Pd 結合を形成させ、続いて起こる β 水素脱離によってエナミンが生成する。このエナミンが Pd-H 結合に挿入する過程と β 水素脱離が可逆性を保ち、 α 位もしくは β 位に C-Pd 結合をもつ中間体同士との平衡を形成する。還元的脱離の過程が配位子によってコントロールされることで、 β へのアール化を位置選択的に達成している。

Scheme 2-13. Baudoin's work



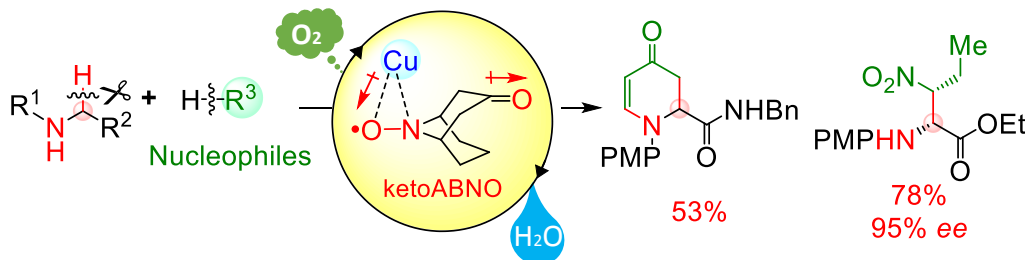
2-5. 当研究室によって開発されたアミンの直接的官能基化反応

当研究室においてもアミン類の直接的官能基化反応を報告している。アミン α 位直接的酸素酸化による官能基化反応は、私が本学修士課程在籍時に開発を行った²⁸。本反応は、2級アミンの酸素酸化によってイミンを系中生成させ、Danishefsky ジエンやニトロアルカンをはじめとする種々の求核剤により捕捉する酸化カップリング反応である。アミンからイミンへと酸素酸化反応を穏やかに行うことは現代でも難しい。念頭に置くべき課題は、*N*-オキシドやニトロンなど目的としない酸化反応を防ぐこと、強い Lewis 塩基性を有するアミンによって失活されない触媒系を見いだすこと、三重項酸素は酸化力が低いことなどである。そこで、アミン \rightarrow イミンへの変換とアルコール \rightarrow アルデヒド/ケトンの酸化における反応機構類似性を考慮し、アルコール類の酸素酸化反応において頻繁に用いられていた *N*-オキシラジカルを基盤とする新規触媒系の開発を行った。電子的・構造的チューニングを施すことで高活性な *N*-オキシラジカル keto-ABNO をみいだし、これと一価臭化銅を触媒として、アミン α 位への酸素連関型触媒的酸化カップリング反応の開発に成功した(Scheme 2-14)。

²⁷ Millet, A.; Larini, P.; Eric, L.; Clot, E.; Baudoin, O. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2241.

²⁸ Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3249.

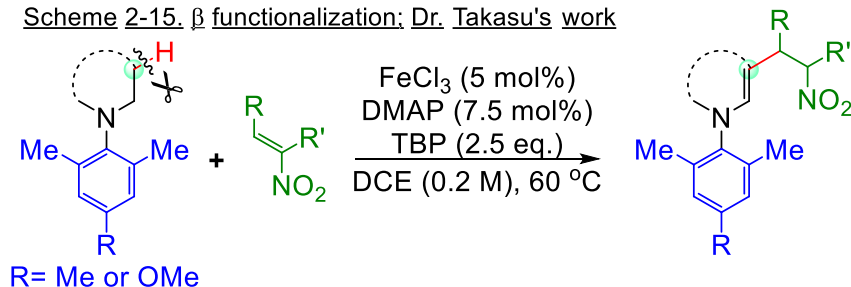
Scheme 2-14. α -functionalization; my MSc work



また β 位の酸化カップリング反応は、当研究室の高須博士により報告された²⁹。本反応は、メシチル基あるいは DMPMP 基により保護された 3 級アミンから酸化触媒系（塩化鉄(III)と TBP）を用いることでエナミンを系中生成させ、それを求核種として用いることでニトロオレフィンとのカップリング反応を達成している。

Fe/TBP 系によるアミン β 位酸化カップリング反応は、2-3 項で述べた既存法に比べて広い基質一般性を有し、かつ安価な遷移金属触媒である鉄を使用可能とする利点を有する。特に、鎖状置換基をもつアミンでの β 位酸化カップリング反応はほとんど先行例が無く、本触媒系の為しえた貴重な成功例と言える。

Scheme 2-15. β functionalization; Dr. Takasu's work



しかしながらこの反応形式を実用的なものへと昇華させようとした場合、以下の観点で未だ改善の余地を有する。すなわち ① 求電子剤がニトロオレフィンに限定されていること ② 過酸の加熱を必要とする条件の過酷さ ③ 合成上取り扱いにくいメシチル基などの保護基を要請すること などである。

私はより実用的なアミンの触媒的 β 位官能基化反応の確立を指向し、博士論文研究にてこれらの問題解決に取り組むこととした。本論文の第 3 章では①の解決（求電子剤の拡張）、第 4 章では②③の解決（取り扱い容易な保護基を用いる室温条件への改善）をそれぞれ述べることとする。

²⁹ Takasu, N.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1918.

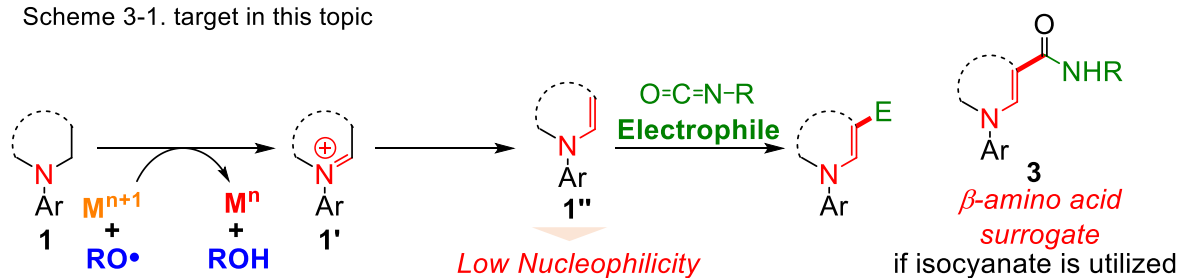
3. イソシアナートを求電子剤として用いたアミンβ位の酸化的修飾反応の開発

3-1 研究戦略

まず私は Fe/TBP 系が抱える問題点①の解決、すなわち求電子剤の拡張を目指した研究に取り組んだ。これに際して以下のようなアイデアで臨むこととした。

高須博士の報告による触媒系²⁹では、鉄触媒と過酸によりアミン酸化が引き起こされ、イミニウムカチオンが生成したのちにエナミンへと異性化するメカニズムが提唱されている。現在まで、求電子剤がニトロオレフィンに限定されている理由は、生成したエナミンの求核力が高くないために、エナミンの多くが求電子剤と反応する前に過剰酸化を受けて分解してしまうことが原因であると考えた。

Scheme 3-1. target in this topic

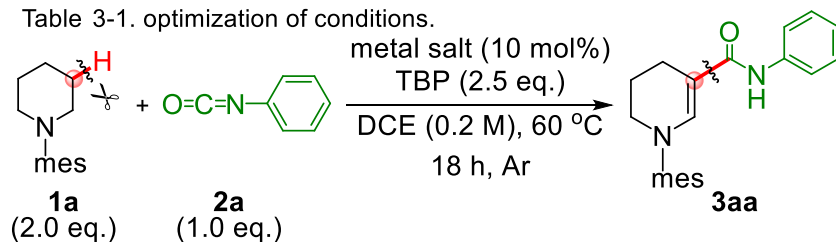


そこで触媒系中にて安定でありつつも適度に強い求電子性を有する基質としてイソシアナートを選択することとした。イソシアナートを基質として用いることができれば、β-アミノ酸誘導体を1段階で与えることができ、さらに生成したアミド部位を還元すれば、mosaprideが有するようなジアミン構造を容易に合成できるのではないかと考え、医薬応用の観点からも有用性の高い反応になるのでは無いかと考えた。

3-2 反応条件の最適化

まずはイソシアナートが本反応の求電子剤として機能するかどうか確認すべく、基質として*N*-メシチルピペリジン、求電子剤としてフェニルイソシアナートを用いて条件検討を行った。Fe/TBP系の過去の検討蓄積に従って初期条件を選定した(金属触媒を10 mol%、酸化剤としてTBPを2.5当量、DCE (0.2 M)、60 °C)。まずは金属触媒を検討することにした(Table 3-1.)。

Table 3-1. optimization of conditions.



entry	metal salt	result (%)
1	none	No reaction
2	FeCl ₂	16
3	FeBr ₃	16
4	FeCl ₃	18
5	Fe(OTf) ₃	trace
6	CuCl ₂	No TM
7	MnCl ₂	6

金属触媒非存在下においては全く反応が進行しなかったものの(entry 1)、鉄触媒の存在下に低収率ながら目的物 **3aa** を得ることができた(entry 2 - 5)。そのほかの第一列遷移金属触媒では鉄触媒ほどの収率にて **3aa** を得ることはできなかった。

鉄触媒の反応では、初期段階において反応の進行が停止していることが TLC 追跡により確認された。これは出発物 **1a** あるいは生成物 **3aa** のアミン窒素原子が鉄触媒へと配位し、触媒系の失活が引き起こされているためであると考えた。ニトロオレフィンに求電子剤とする検討時にも、同様の失活プロセスが高須博士によって確認されている²⁹。

そこでこれらアミン窒素原子の過剰な配位を抑制することができれば、触媒の失活および触媒回転の促進が期待できると考え、ニトロオレフィンの時にも有効な結果を与えた Lewis 塩基 DMAP を添加剤として加えることとした。またアミンの存在量が適切で無い場合にそのような配位性障害がおきやすいのでは無いかと考え、同時にアミンの当量を検討することとした (Table 3-2)。

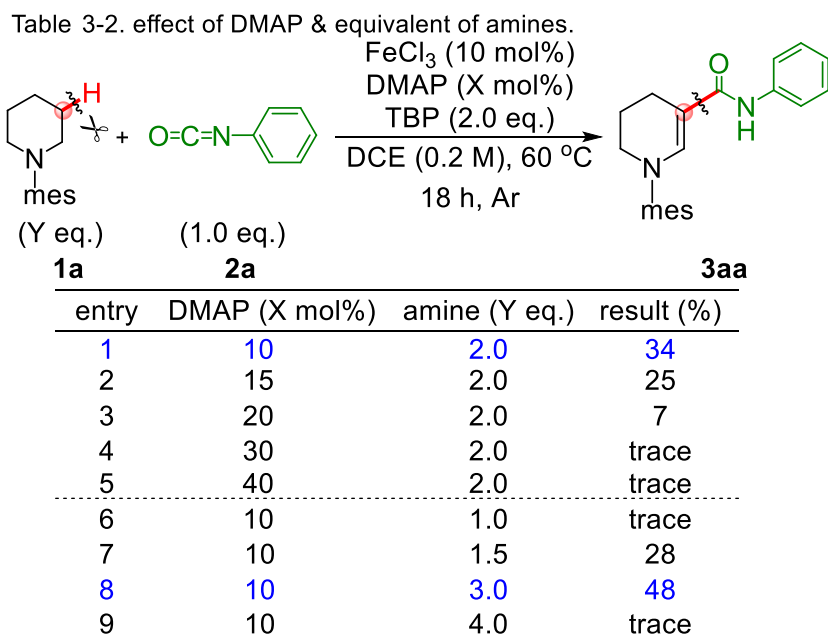
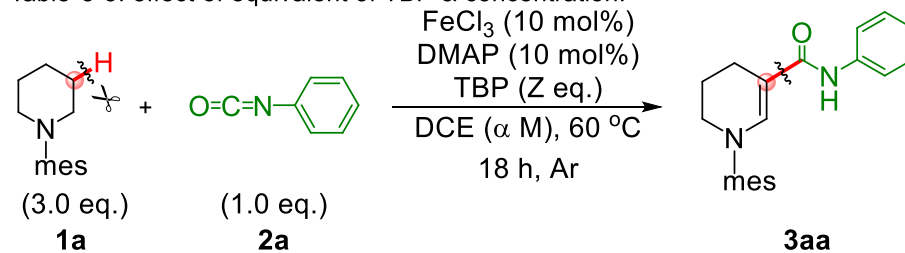


Table 3-1. にて最も高収率にて **3aa** を与えた塩化鉄(III)を触媒とし、DMAP を種々の当量 (10 ~ 40 mol%) で加えて反応を行ったところ (entry 1 - 5)、Fe : DMAP = 1 : 1 の比率で反応を行った際に最も高収率にて **3aa** を得ることができた。続いて DMAP 量を 10 mol% に固定し、アミン当量の検討を行った。この際、アミンを 3 当量用いた際に 48% にて **3aa** を得ることができた (entry 8)。しかしながら、3 当量より少ない量のアミンを用いても (entry 1, 6 - 7)、あるいは多い量用いても収率は低下した (entry 9)。アミン量が少ない場合には、酸化的に生成したエナミンが過剰酸化を受け、求電子剤であるイソシアナートへと付加する前に分解されてしまう経路が優先するため収率が低下すると考えられる。TLC 追跡の様子からもエナミンのイソシアナートへの付加反応は遅く、高い収率で付加体を得るにはある程度の濃度以上のエナミンが反応系中に必要だと考えられる。一方でアミン量を過剰にしてしまうと、金属触媒への配位が過剰に起こってしまい、酸化反応自体が進行しなくなってしまうと考えられた。

もっとも良い収率を与えた entry 8 の条件でも、反応系は複雑化 (過剰酸化体とおぼしき化合物が多く生成) する傾向にあった。酸化活性種の濃度が反応の進行に対して過剰になっていると考えられたため、酸化剤の当量を適切に低減する、もしくは反応濃度を変えることで酸化と付加の速度比を適正化でき、収率が改善されるものと予想した。そこで TBP の当量と反応濃度の検討を行った (Table 3-3.)。

Table 3-3. effect of equivalent of TBP & concentration.



entry*	TBP (eq.)	result (%)	entry**	DCE (M)	result (%)
1	1.0	31	7	0.01	25
2	1.5	59	8	0.025	44
3	2.0	52	9	0.05	69
4	2.5	44	10	0.1	50
5	3.0	37	11	0.2	48
6	4.0	26	12	0.4	41

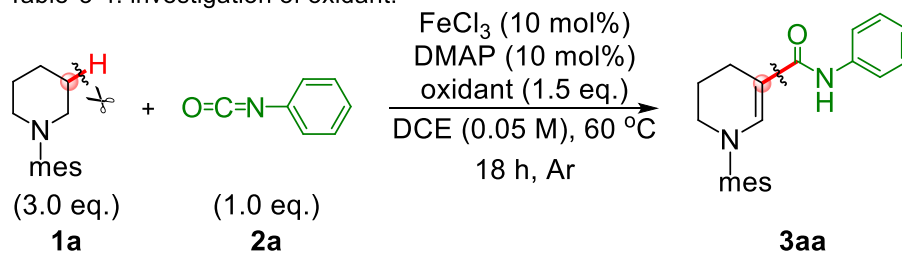
* The reaction was conducted in DCE (0.2 M).

** 1.5 equivalent of TBP was used.

TBP の添加量を 1.0~4.0 当量まで種々検討したところ、1.5 当量にて反応を行ったところ、収率が向上した(entry 2.)。2.0 当量よりも多く加えたところ、予想通り収率の低下が見られた(entry 4 - 6)。さらに、反応濃度の検討を行ったところ希釈条件下にて収率が改善し(entry 9, 10)、特に 0.05 M において反応を行った際に収率 69%にて **3aa** を得ることができた。これより高希釈条件とした場合、あるいは濃度を 0.2 M よりも高くした場合には、収率が低下した(entry 7, 8, 12)。0.05 M よりも高希釈条件下では、系内にて生成したエナミンの付加速度が著しく低下し目的物が得られず、また、0.05 M より高濃度の場合には、系内に存在する酸化触媒系により、生成物や中間体のエナミンが過剰酸化を受けることで収率の低下を招いたと考えられる。

最高収率を与えた entry 9 においても、まだわずかながら反応系の複雑化が観測された。TBP よりも本触媒系に適した酸化剤が存在するのではないかと考え、酸化剤をもう一度検討することとした(Table 3-4)。

Table 3-4. investigation of oxidant.



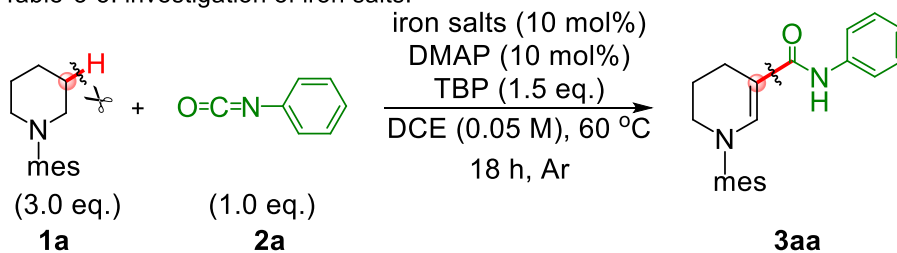
entry	oxidant	result (%)
0	TBP	69
1	TBHP	42
2	BPO	4
3	<i>tert</i> -butyl peroxybenzoate	23
4	<i>m</i> CPBA	No TM
5	OXONE [®]	No TM
6	O ₂	No TM
7*	TBP	76

* 5 mol% of FeCl₃ and DMAP was used.

TBHP を酸化剤として用いた際には 42%収率にて目的物を得られたものの、反応系の複雑化が TBP よりも激しくなっていた (entry 1)。また、BPO を酸化剤として用いた際には、極少量の目的物 **3aa** が得られるのみであった (entry 2)。また、そのほかの過酸化物質あるいは酸素を用いても収率の低下がみられるか、目的物を得ることができなかった (entry 3 – 6)。以上の通り、過酸の検討では収率が向上されなかった。また、entry 0 における条件において反応系の複雑化がわずかながら見られたため、触媒量を 5 mol% まで低減し反応を行った。その結果、反応系の複雑化が抑えられ収率が向上し、76%収率にて目的物を得ることができた (entry 7)。なお、データは示していないが、触媒量を 5 mol% より低減すると反応の進行が途中で停止してしまったため、本反応においては 5 mol% の触媒量が適用限界であると判断した。

収率が中程度以上に向上しない他の原因を考え、その解決を目指した検討を継続することにした。高希釈条件下にて反応を行うことで、エナミンのイソシアナートへの求核付加過程が遅くなっていることが可能性の一つであると考えられた。そこで、系中にてイソシアナートを活性化し、エナミンの付加反応速度を向上させられれば、収率のさらなる向上が期待できるのではないかと考えた。その際の検討として、カウンターアニオンの変更によって鉄中心の Lewis 酸性を調節することで、鉄触媒そのものによる適切なイソシアナートの活性化を行うことができれば煩雑な反応系とならず、実用に耐えうる触媒系になると考えた。そこで改めて鉄触媒の検討を行った (Table 3-5.)。

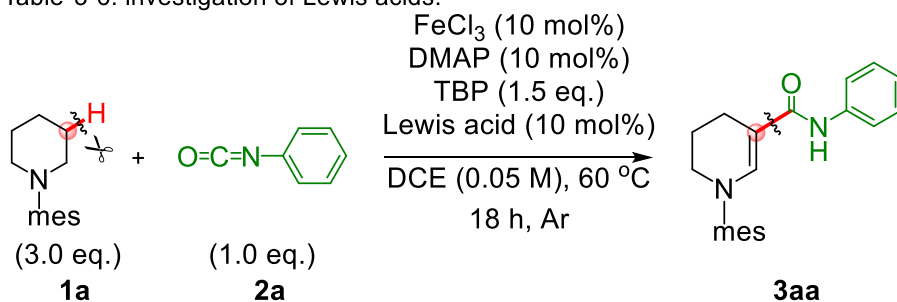
Table 3-5. investigation of iron salts.



entry	iron salts	result (%)
0	FeCl ₃	69
1	FeBr ₃	53
2	Fe(OTf) ₃	27
3	FeCl ₂	57
4	FeBr ₂	46
5	Fe(OTf) ₂	50
6	Fe(MeCN) ₆ ·2SbF ₆	51

カウンターアニオンがハロゲン化物の3価鉄触媒が本触媒系には適している(entry 0, 1)。FeCl₃よりもLewis酸性が高いとされるFe(OTf)₃を鉄触媒として用いた際には、アミンの酸化自体もあまり進行せず収率の低下がみられた(entry 2)。また、2価の鉄触媒を用いたところ、収率に関しては大きな差が見られなかった(entry 3 - 6)。したがってFeCl₃が酸化触媒系に適していると考えられる。またこれらの結果から、エナミンのイソシアナートへの付加段階には、鉄触媒自体は積極的には関与していないことが考えられた。そこでアミン酸化系と共存しつつエナミンの付加反応を促進させる試薬を探索することとした(Table 3-6)。

Table 3-6. investigation of Lewis acids.

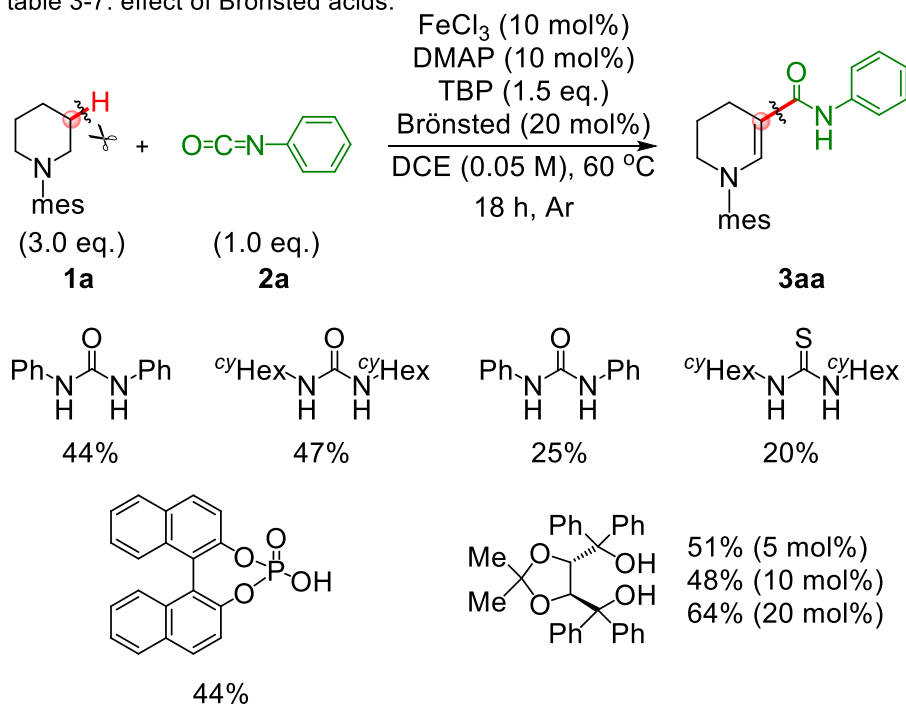


entry	Lewis acid	result (%)
1	Cu(CH ₃ CN) ₄ ·PF ₆	34
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ ·ClO ₄	13
3	AgOTf	63
4	AgNTf ₂	50
5	AgOAc	45
6	Sc(OTf) ₃	53
8	La(OTf) ₃	53
9	Er(OTf) ₃	49
10	Gd(OTf) ₃	41

その候補として Lewis 酸性の金属種の添加を検討した。カチオン性の高い銅触媒を用いたところ、収率の低下が見られた(entry 1, 2)。銀塩を添加したところ AgOTf 添加時には無添加時と同程度の収率が見られたが(entry 3)、そのほかの銀塩を添加した際には収率の低下が見られた(entry 4, 5)。また、Lewis 酸性が強く、安定な金属塩として知られる Sc(OTf)₃を用いたところ、収率の低下が見られた(entry 6)。またランタノイド類のトリフルオロメタンスルホン酸塩を用いた際にも収率が低下するのみであった(entry 8 - 10)。

続いてイソシアナートのカルボニル酸素原子を Brønsted 酸により活性化できないかと考えた。リン酸³⁰や尿素³¹あるいはチオ尿素³²、TADDOL³³などは、カルボニル酸素原子を分子認識し、求電子剤として活性化することが知られている。

table 3-7. effect of Brønsted acids.



尿素・チオ尿素をカルボニル活性化剤として用いた際には若干～大幅な収率低下が見られ、アミン酸化反応自体もあまり進行しなかった。リン酸を添加剤として用いた際にもわずかながら収率が低下した。TADDOL を添加剤として用いた際には、非添加時とほぼ同程度の収率にて **3aa** を得ることができたため、TADDOL の添加量を検討することとした。しか

³⁰ Terada, M.; Soga, K.; Momiyama, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.

³¹ (a) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259. (b) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.

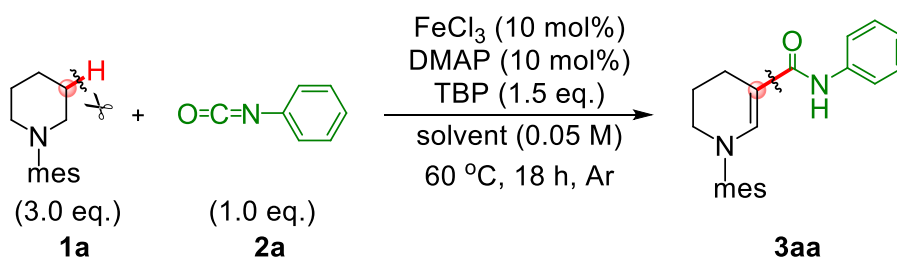
³² Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.

³³ Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146.

し添加量に依存する収率変化の傾向が見られず、誤差以上の収率の改善が見られなかったため、TADDOL を用いてイソシアナートを活性化することは断念した。

求核付加反応は極性溶媒を用いた際に加速されることが知られている。エナミンのイソシアナートへの付加反応も同様に極性溶媒下にて加速されるだろうと想定し、溶媒検討を行った(Table 3-8)。

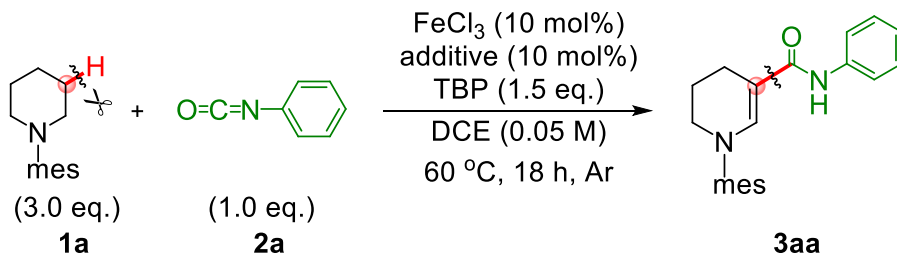
Table 3-8. effect of solvent.



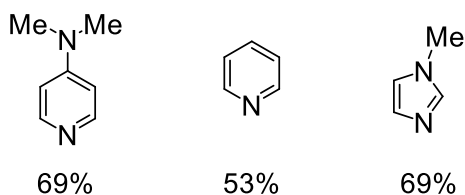
entry	solvent	result (%)
0	DCE	69
1	DCM	32
2	CHCl ₃	10
3	benzene	57
4	toluene	trace
5	cyclohexane	trace
6	CH ₃ CN	trace
7	DMF	trace
8	DMSO	trace

クロロエタン以外のハロゲン系溶媒、ベンゼン・トルエンを溶媒として用いた際には収率の若干～大幅な低下が見られた (entry 1-4)。ほとんどの場合 FeCl₃/DMAP の溶解性は比較的良好であるものの、cyclohexane を溶媒として用いた際には FeCl₃/DMAP が溶解せず、反応が進行しなかった (entry 5)。予想に反して極性溶媒を種々用いた際には痕跡量程度の目的物が得られるのみで、アミン酸化反応自体もほとんど進行しなかった。触媒への強すぎる溶媒配位により活性が低下したものと考えている (entry 6 - 8)。

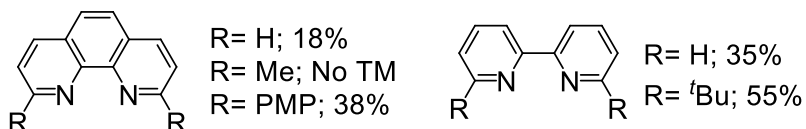
Table 3-9. effect of ligand.



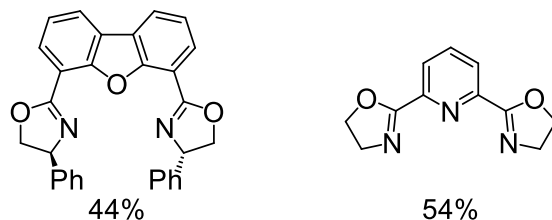
monodendate



bidentate

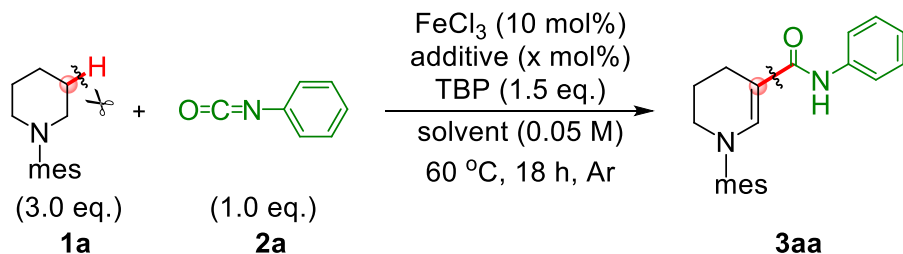


tridentate



つぎに、さらなる反応性の向上を期待し、改めて鉄への配位性化合物の検討を行った (Table 3-9.)。単座の配位性化合物では、良好な結果が得られており、2座あるいは3座の配位子を用いた際には収率が低下するのみであった。これらのことから、Fe 原子の配位場を必要以上に埋めてしまうと、触媒系の反応性が低下し収率が低下すると考えられた。したがって鉄とこれら単座の配位性化合物の量比を再度検討し直すことで収率が改善するのではないかと考え、比較的良好的な収率を与える DMAP 及び NMI の添加量を再検討した (table 3-10.)。

table 3-10. effect of monodendate ligand.

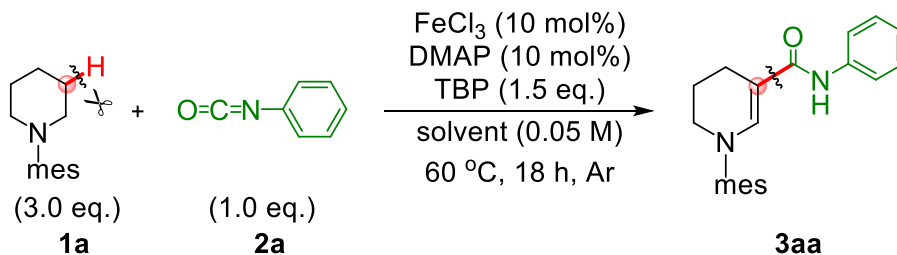


entry	additive (x mol%)	result (%)
1	DMAP (10)	69
2	DMAP (5)	53
3	DMAP (2.5)	51
4	NMI (20)	46
5	NMI (10)	69
6	NMI (5)	50
7	NMI (2.5)	30

DMAP の添加量を鉄触媒量よりも多く添加した際には収率が低下することを table 3-2. にて示したが、添加量を低減した際にも収率が低下した(entry 1 -3)。また、NMI を用いた際にも、やはり鉄触媒と同量添加した際に良好な結果を与え、鉄触媒より多く加えても少なく加えても収率が低下するのみであった(entry 4 - 7)。

本触媒系を用いた際に、酸化活性種の生成速度が速く、その系中濃度が高いために中間体のエナミンの損壊を招いているのではないかと考え、反応温度と TBP の slow addition の検討を行った。また、系中に混入した水の捕捉を目的としてモレキュラーシーブスの検討も同時に行った(Table 3-11)。

Table 3-11. effect of monodentate ligand.

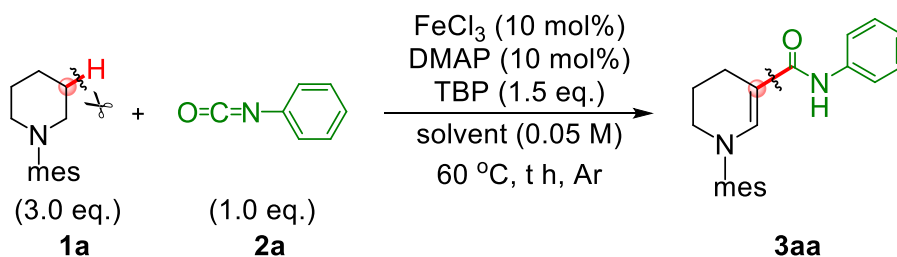


entry	additive	temp. ($^\circ\text{C}$)	result (%)
1	none	50	No TM
2	none	70	48
3	none	80	40
4*	none	60	36
5	MS 3A (100 g/mol)	60	36
6	MS 4A (100 g/mol)	60	47
7	MS 5A (100 g/mol)	60	57
8	MS 13X (100 g/mol)	60	48

* TBP was slowly added with syringe pump.

温度を種々検討した結果、 $50\text{ }^\circ\text{C}$ にて反応を行ったところ **3aa** は得られないばかりかアミンの酸化反応自体もほとんど進行せず、ほぼ原料回収となった(entry 1)。酸化活性種の生成が $60\text{ }^\circ\text{C}$ より低温にすると進行しないものと考えられる。 $70, 80\text{ }^\circ\text{C}$ にて反応を行った際には、反応系が複雑化し収率の低下が引き起こされた(entry 2, 3)。また、TBPをシリンジポンプにて slow addition すると、さらに収率が低下した(entry 4)。モレキュラーシーブスを用いた際にも収率の低下が引き起こされた(entry 5-8)。

Table 3-12. effect of monodentate ligand.



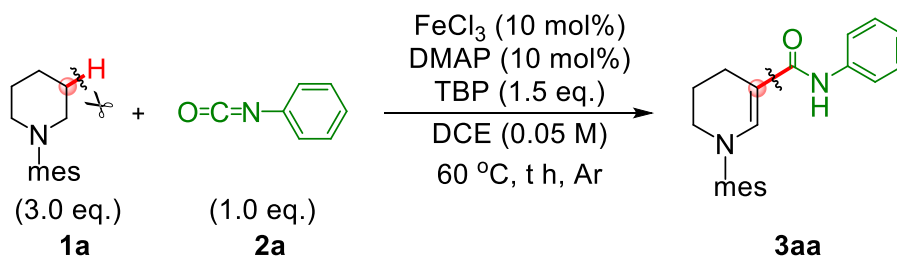
entry	time (h)	result (%)
1	1	50
2	4	53
3	8	55
4	18	69
5	25	51
6	37	40

長時間反応によって中間体であるエナミンや生成物の損壊が引き起こされることを懸念し、最適な反応時間を探索した(table 3-12)。結果、収率が極大となる時間は反応開始後 18 時間程度であった(entry 4)。反応時間が 18 時間を超えると、TLC の複雑化が見られた。特筆すべきは、反応開始後 1 時間後において、50%収率にて目的とする酸化カップリング体 **3aa** を与えている点である(entry 1)。本反応では、反応初期段階における反応速度は速いと予想した。また、反応開始 18 時間まで **3aa** の収率が徐々に向上していることから、触媒サイクルは反応開始後 1 時間程度にて速い速度で回転し、その後ゆっくりと反応が進行するものだと考えられる。

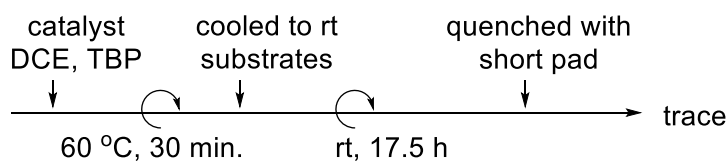
そこで二つの仮説をたてて検証することで反応条件をさらに穏和にし、**3aa** を初めとする過剰酸化を抑制することで収率の向上が期待できるのではないかと考えた。① 酸化活性種は反応開始直後には系内に十分量生成しており、加熱によりアミンやエナミン類の過剰酸化が引き起こされている。② 酸化活性種の生成とアミンの酸化反応が、反応開始直後に進行し、エナミンの付加自体は加熱が必要ない という可能性である。

次の実験にて以上の仮説を検証することとした(Scheme 3-2)。

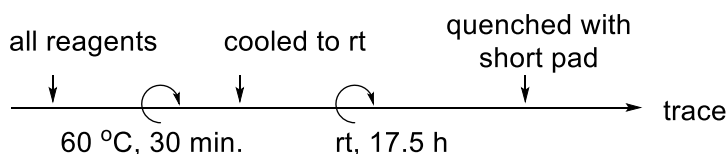
Scheme 3-2. effect of procedure.



entry 1



entry 2

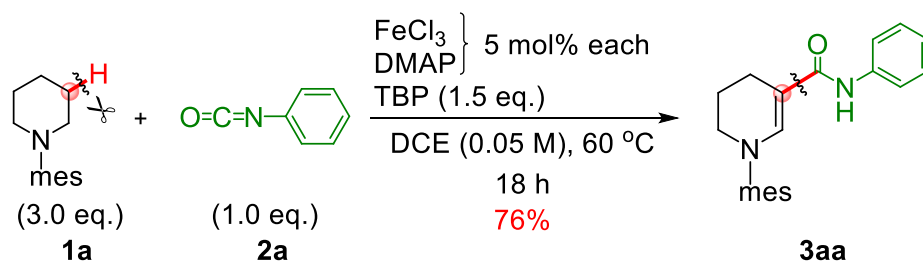


すなわち、① Fe 触媒下 $60\text{ }^\circ\text{C}$ にて酸化活性種が速やかに生成しているならば、十分な酸化活性種の系中濃度があれば室温反応が実現できるのではとの仮説に基づき、Fe 触媒と DMAP、溶媒と酸化剤を入れて $60\text{ }^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌を行い室温下に冷却した後、基質を入れて 17.5 時間攪拌を行った(entry 1)。また、② 酸化活性種の生成からアミンの酸化反応までが反応開始直後に進行し、エナミンの付加反応がゆっくりと進行するという仮説のも

と、さらに、室温化では酸化活性種による過剰酸化が起きにくいのではないかという仮説のもと、すべての試薬を試験管内に入れ、30分間60 °Cにて攪拌を行い酸化活性種を生成させた後に室温化にて17.5時間の攪拌を行った Fe 触媒と DMAP、溶媒と酸化剤を入れて30分間攪拌を行い室温化に冷却した後、基質を入れ17.5時間攪拌を行った(entry 2)。結果としてはどちらの条件においても痕跡量程度の **3aa** しか得られなかった。

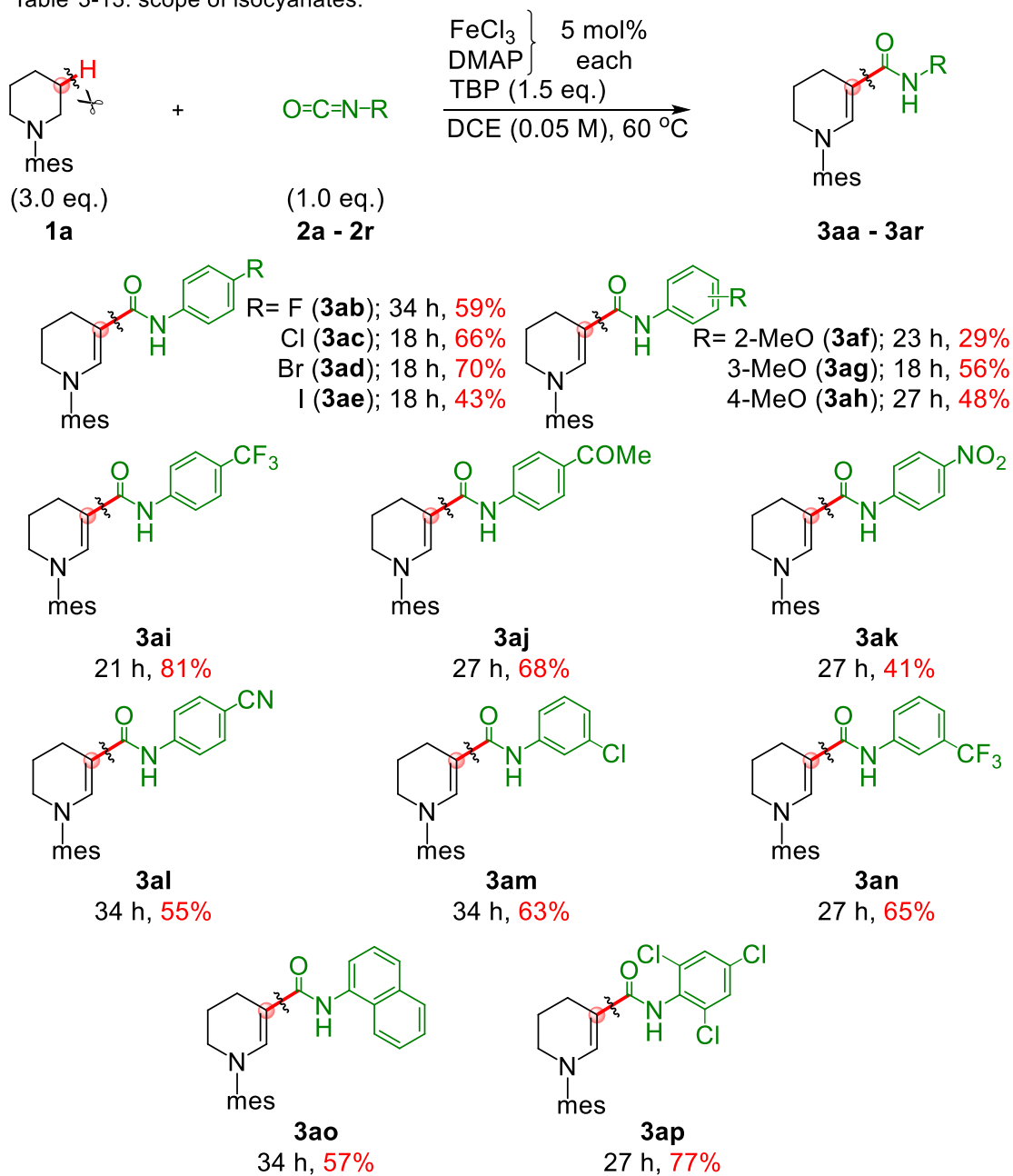
以上、条件最適化のまとめを Scheme 3-3 に示す。本条件を最適条件とし、次に基質一般性の検討を行った。

Scheme 3-3. best conditions.



3-3. 基質一般性の検討

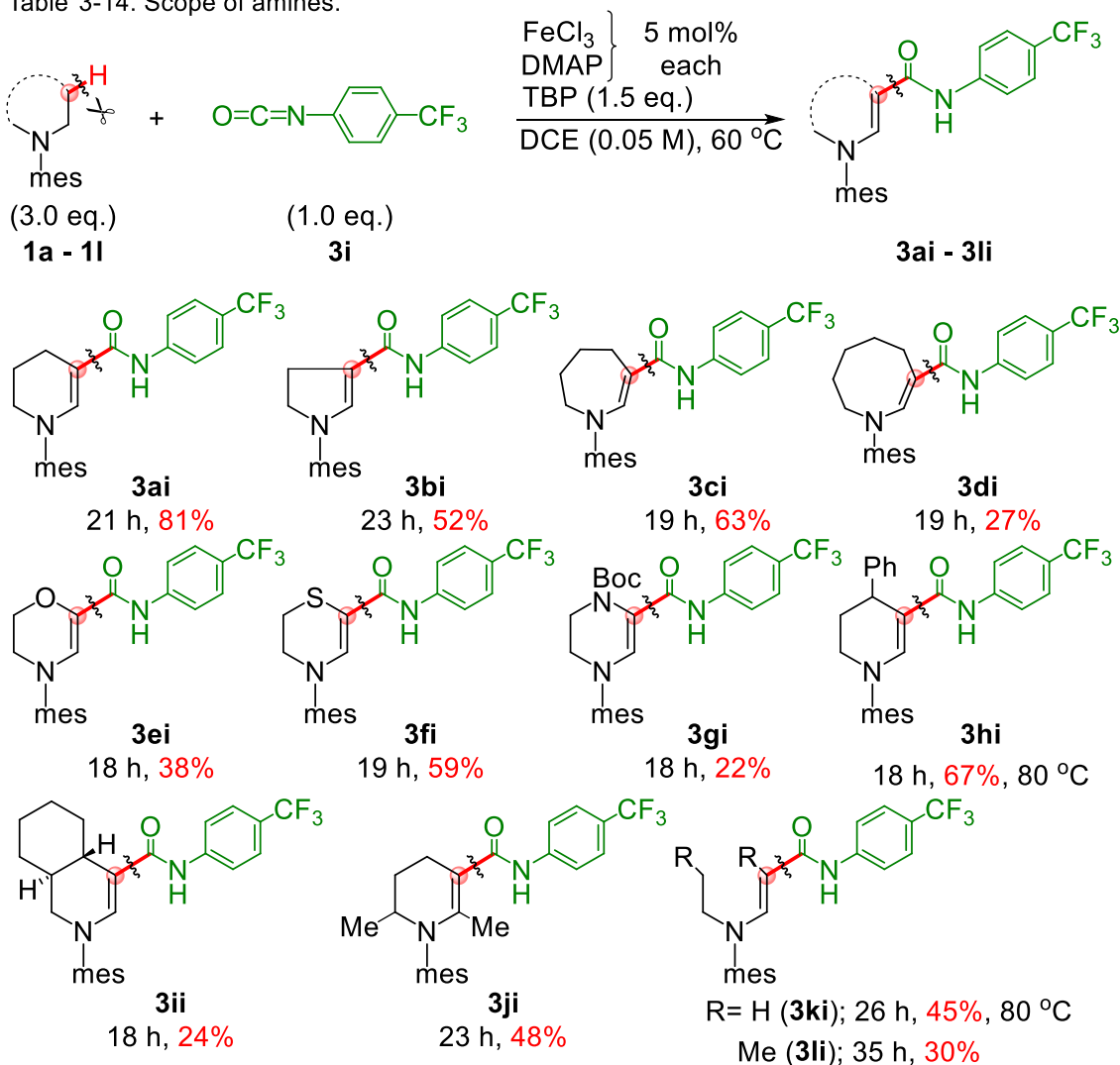
Table 3-13. scope of isocyanates.



まず初めに、*N*-メシチルピペリジンを 3 当量用いてイソシアナートの一般性の検討を行った(table 3-13.)。4-F, Cl, Br, I-フェニルイソシアナートを基質として用いた際にはおよそ中程度の収率で酸化カップリング体を各々得ることができた(3ab-3ae)。電子供与基である MeO 基を有するフェニルイソシアナートを用いた際には、2-MeO フェニルイソシアナートでは大幅な収率の低下が観測されたものの(3af)、3-MeO, 4-MeO フェニルイソシアナートを用いた際にはそれぞれ中程度の収率にて反応が進行した(3ag, 3ah)。4-CF₃-フェニルイソシアナートを基質として用いた際には、高収率にて目的とする反応が進行した(3ai)。さらに、4 位にアセチル基、ニトロ基、ニトリル基を有するフェニルイソシアナートを用いた際には、若干の収率の低下が観測されたものの、問題なく反応が進行した(3aj – 3al)。3 位に置換基を有するフェニルイソシアナートを基質として用いた際にはそれぞれ 65%程度の収率にて反応が進行した(3am - 3an)。また、1-ナフチルイソシアナート、2,4,6-トリクロロフェニルイソシアナートを基質として用いた際にも、問題なく反応が進行した(3ao, 3ap)。

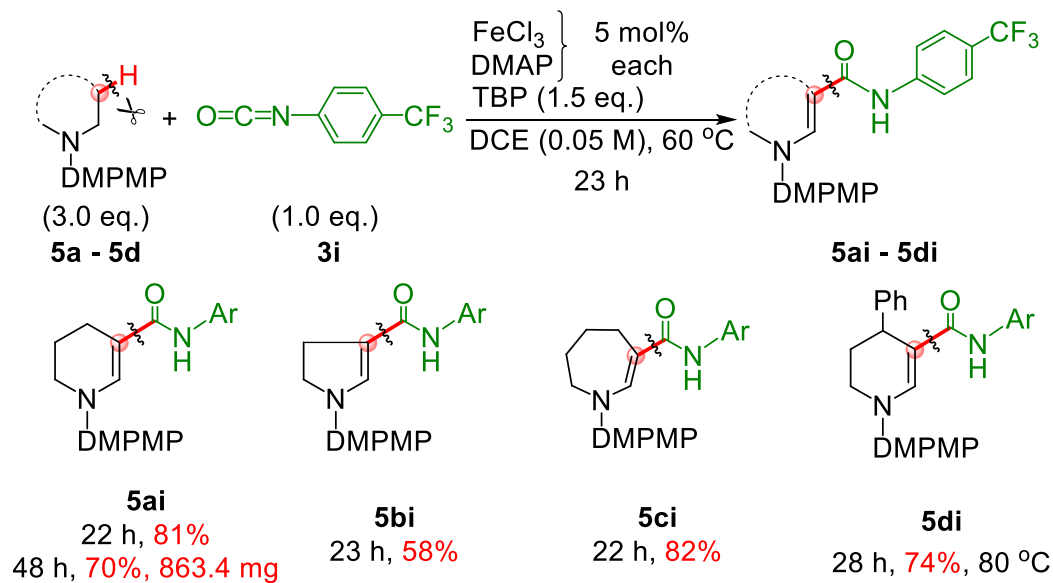
次にアミンの基質一般性について示す(Table 3-14.)。5 員環アミンである *N*-メシチルピロリジンを基質として用いた際には、比較的容易に起こる過剰酸化からの芳香環化が懸念されたが、本反応系に関してはそのような過剰酸化は引き起こされず、想定生成物である置換ピロリンが中程度の収率にて得られた(3bi)。また、7 員環アミン由来の *N*-メシチルアゼパンでは中程度の収率にて目的物を得ることができた(3ci)。8 員環アミン由来の *N*-メシチルアゾカンでは、大幅に収率が低下し、27%収率にて目的とする酸化カップリング反応が進行した(3di)。さらに、環状にヘテロ原子を有する、*N*-メシチルモルホリン、*N*-メシチルチオモルホリンは、系中で生成するエナミンが電子豊富であるがゆえに過剰酸化が避けられず、反応の複雑化と収率の低下が引き起こされたが、それぞれ 38%、59%収率にて反応が進行した(3ei, 3fi)。 *N*-Boc 基を環内に有する *N*²-Boc-*N*-メシチルピペラジンを基質として用いた際には、過剰酸化による反応系の複雑化はさほど見られなかったものの、収率が大幅に低下した。Boc 基の立体障害による求核付加反応速度の低下が収率低下の原因であると考えられる。また、アミン窒素原子上の保護基の電子供与性の違いにより、*N*-mes のβ位にて反応が進行していると考えている (3gi)。4 位にフェニル基を有するピペリジン基質を用いた際には、やはり立体障害のために反応は遅く、80 °C にて反応を行うことで中程度の収率にて目的とする反応が進行した(3hi)。2 環性基質の *N*-メシチルオクタヒドロイソキノリン(3i)、α位に置換基を有する 2,6-ジメチルピペリジン(3j)を基質として用いた際にも反応は進行し、それぞれ低収率、中程度の収率にて反応が進行した(3ii , 3ji)。直鎖の基質で同様の機構を経る反応系は実現困難とされている^{24, 25}。環状エナミンに比べて直鎖エナミンの安定性が低く、中間体もしくは生成物の分解などが容易に進行してしまうためである。しかしながら本触媒系では問題なく反応が進行し、それぞれ目的とする酸化カップリング体を得ることができた(3ki, 3li)。

Table 3-14. Scope of amines.



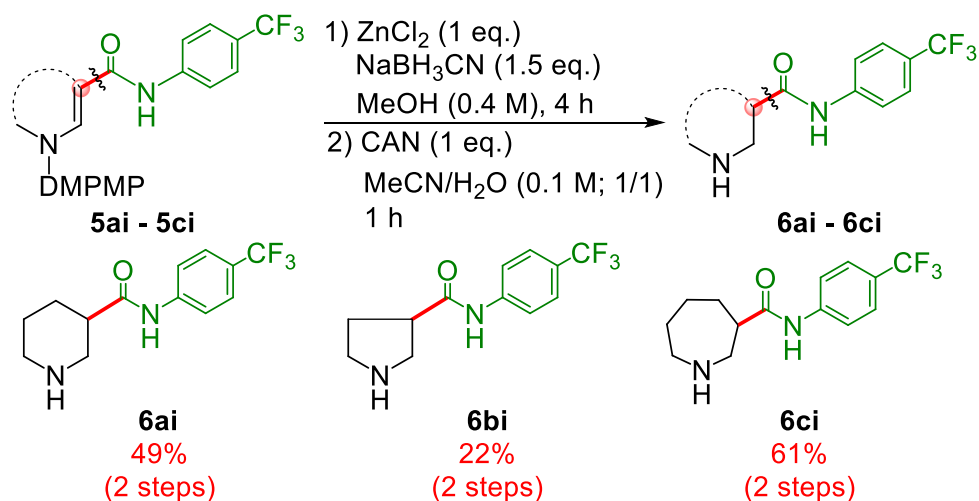
メシチル基は窒素原子上から簡便に脱着しにくく合成的有用性に欠けるため、これを除去可能な保護基へと変更し、本反応を適用したのちに保護基を除去することで種々のβ-アミノ酸誘導体へと導くこととした。除去可能な保護基として、既にニトロオレフィンへの付加の場合に実効性が示されている 4-methoxy-2,6-dimethylphenyl (DMPMP)基を選択した²¹。まず初めに、*N*-DMPMP アミン類と 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートを基質として、本反応を適用した結果を table 3-15 に示す。5員環を有する基質においては、目的物の収率が中程度にとどまったが、6,7員環を有する基質、4-フェニルピペリジンを用いても反応は良好に進行し、目的とする酸化カップリング体を問題なく得ることができた(**5ai**, **5bi**, **5ci**)。また、*N*-DMPMP ピペリジンにおいては、スケールを大きくしてもあまり収率が低下することなく、目的とする **5ai** を得ることができた。

Table 3-15. oxidative coupling reaction of DMPMP-amines and isocyanates.



次に、DMPMP 基の除去工程を table 3-16 に示す。本反応の生成物を塩化亜鉛存在下、 NaBH_3CN にてエナミン部位を選択的に還元した後、粗生成物をそのまま CAN 酸化に伏して DMPMP 基の除去を行った (Table 3-16)。

Table 3-16. deprotection of amines.

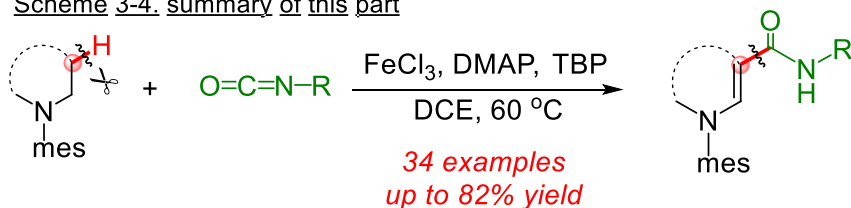


5 ~ 7 員環の基質で、1 段階目の還元過程が速やかに進行した。酸化条件における脱保護工程に至っては、ピペラジン、アゼパンの基質では比較的良好に進行したものの、5 員環の基質に関しては、窒素環が過剰酸化を受けて芳香環化した化合物の生成を伴い、収率が低下してしまった。

3-6 小括

私は、高須博士によって報告されていた Fe-DMAP/TBP 触媒系が抱える問題点の ① 求電子剤がニトロオレフィンに限定されていること の解決を目指した研究を行った。高い求電子性を有するイソシアナートを用いることで、アミンβ位における酸化カップリング反応が進行し、生成物として種々のβアミノ酸誘導体を得ることができた。イソシアナート側の一般性においては、種々の置換基を有するフェニルイソシアナートにて問題なく反応が進行するものの、脂肪鎖イソシアナートでは収率が大幅に低下してしまった。今後の改善すべき課題である。また、アミン側の基質一般性についても、種々の環状アミンや直鎖アミンを用いても反応が進行することを明らかにした。また取り扱いにくいメシチル基の代わりに除去容易な DMPMP を活用できることも実証できた。特に先行例で示した Liang ら²⁴、Bruneau ら²⁵の触媒系が適用困難である、直鎖アミン基質にも適用可能であることは特筆すべき点で、本触媒系の優位性を示せた好例だと考えている。

Scheme 3-4. summary of this part



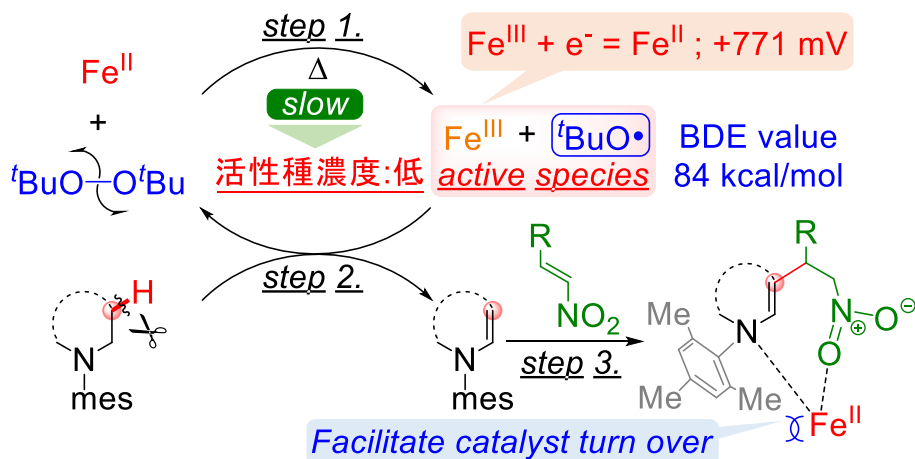
4. ベンジル保護基を用いたアミンβ位酸化的修飾反応の開発

4-1. 研究戦略

続いて私は Fe/TBP 系が抱える問題点②③の解決、すなわち温和な条件の実現と取り扱い容易な保護基の活用に取り組むこととした。

既報あるいは 3 章にて報告をした触媒系 (FeCl₃-DMAP/TBP 系)²⁹ では、60°C 程度とは言え爆発の危険性を有する過酸を加熱する必要があった。したがって、安全面、合成上の有用性を考慮した際に、より低温条件にて実施可能な触媒系に改善できれば理想的である。また、酸化活性種である ^tBuO ラジカル種は、高温下にて有機分子とランダムに反応し、非選択的な(過剰)酸化が避けられないことも予想された。「複雑化合物の合成を簡略化」することや「医薬リードの構造的多様性を拡張すること」を考えた際には、非選択的な過剰酸化が進行するような触媒系は極力避け、穏和な条件にて官能基許容性を広く有するような触媒系へと発展させるのが好ましい。加えて、そのような観点で本研究結果を利用するためには、合成上簡便に脱着可能な保護基を使用できないことが、医薬ビルディングブロックの構造的多様性への足かせとなると考えた。

Fig 4-1. problems of Fe/TBP catalysis.



そこでまずは上述の問題点を解決するための起点として、Fe/TBP 系における問題点の考察とその改善策の提示を通じた問題解決戦略を述べたい。

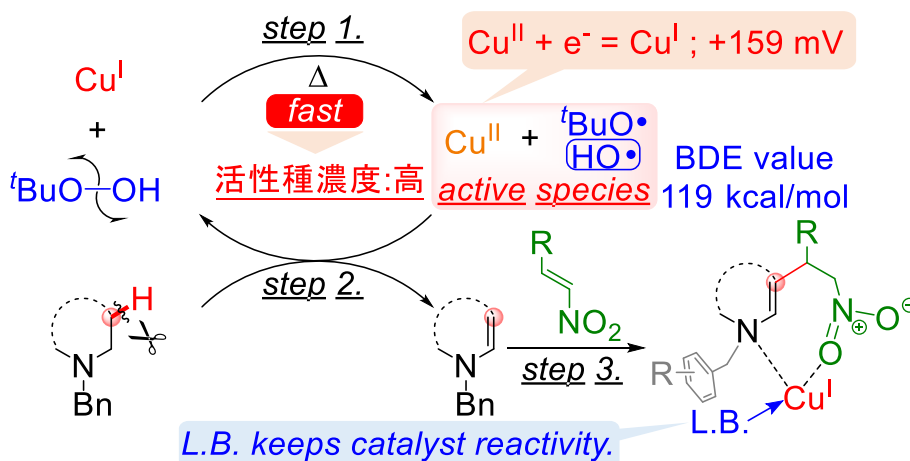
Fe/TBP 系を用いるアミンβ位酸化カップリング反応においては、主に 3 つの反応段階が存在する (Fig 4-1)。すなわち、①TBP の熱的解裂あるいは Fe 触媒と TBP のフェントン型反応による酸化活性種(3 価 Fe・^tBuO ラジカル)の生成過程、②3 価 Fe 触媒によるアミン窒素原子の 1 電子酸化と続く ^tBuO ラジカルによるアミンα位の水素ラジカル引き抜き過程、③生成したエナミンの求電子剤への求核付加反応過程 である。Fe/TBP 系における

加熱の要請は、3章 Scheme 3-2 における結果から①の過程が遅いことに起因すると予想した。そこで過酸の解裂反応、すなわち遷移金属触媒と過酸の Fenton 型反応を穏和かつ速やかに進行させ、反応系中における酸化活性種の濃度を改善させられる触媒系の開発が必要だと考えた。

また、Fe/TBP 系においては、アミン窒素原子の保護基として立体的に嵩高いメシチル基を用いていた。これは、基質や生成物の鉄中心への配位による触媒系の失活をメシチル基の嵩高さゆえに生じる立体的反発によりある程度防ぐことで触媒回転の促進に寄与していた。一方保護基として例えばベンジル基を用いる際には、メシチル基の立体障害による配位性低減効果が得られないことが予想される。これを解決するには配位性阻害を防止する添加剤 (Lewis 塩基) のさらなる検討が必要だと考えられた。

以上の考察から遷移金属触媒存在下、室温下にて速やかに Step 1. が進行し (Fig 4-2.)、酸化活性種であるラジカル種を生じやすい酸化剤が検討の候補になると予想された。TBHP は Cu 触媒存在下にて Step 1. の過程が速やかに進行することが知られている³⁴。これは、逆反応における Cu (II) → Cu(I) の酸化還元電位³⁵が Fe (III) → Fe (II) に比べて低く、電子を放出しやすい傾向にあるからだと予想した。また、Fe や Cu と TBHP との反応速度定数が報告されており、実際に Cu 触媒を用いた際に Fe よりも速やかに TBHP が消費されることが知られている。加えて TBHP は ^tBuO ラジカルのみならず、BDE 値³⁶の高い OH ラジカル種も生じ得るため、アミン α 位の水素ラジカル引き抜き過程もより速やかに進行させうるものと予想した。

Fig 4-2. Strategy for utilizing milder conditions and easily removable protecting groups



³⁴ Qi, L.; Qi, X.; Wang, L.; Feng, L.; Lu, S. *Catal. Commun.* **2014**, *49*, 6.

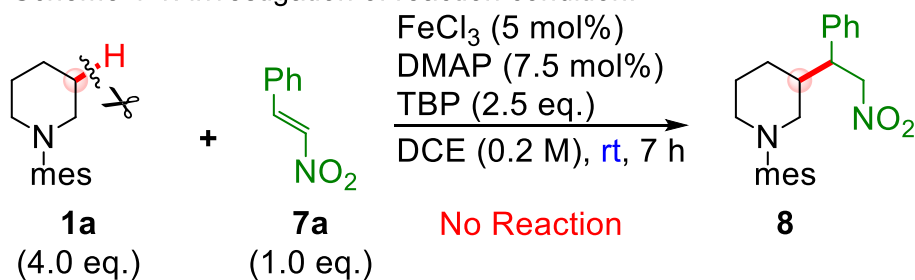
³⁵ 化学便覧基礎編 改訂 5 版 p581

³⁶ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255.

4-2. 初期検討

Fe/DMAP/TBP 酸化触媒系で反応の進行が既に確認されている ²⁹N-メシチルピペリジンとβ-ニトロスチレンをモデル基質とし、反応条件を検討することとした(Table 4-1)。

Scheme 4-1. investigation of reaction condition.



まず初めに、既報の触媒系を用いて、室温下にて反応が進行するかを確認した結果、やはり反応が全く進行しなかった(Scheme 4-1.)。Fe/TBP 系を用いた際には、酸化活性種が室温下では生じず、酸化反応自体が進行しないという既に述べた結果/考察とも合致する。そこで 4-1 で述べたように、室温下にて酸化活性種を生じる TBHP を用い、前項での考察から有望と考えられた銅触媒を中心に金属触媒の検討を行った(Table 4-1.)。

Table 4-1. screening of copper salts.

entry	metal salt	result (%)	entry	metal salt	result (%)
1	none	No reaction	8	CuOBz	27
2	CuBr	36	9	CuBr ₂	31
3	CuCl	51	10	CuCl ₂	36
4	CuOAc	48	11	Cu(OAc) ₂	37
5	CuOTf·1/2tol	39	12	Cu(OTf) ₂	32
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ (ClO ₄)	27	13	Cu(OMe) ₂	28
7	CuTC	28	14	Cu salt 1	28

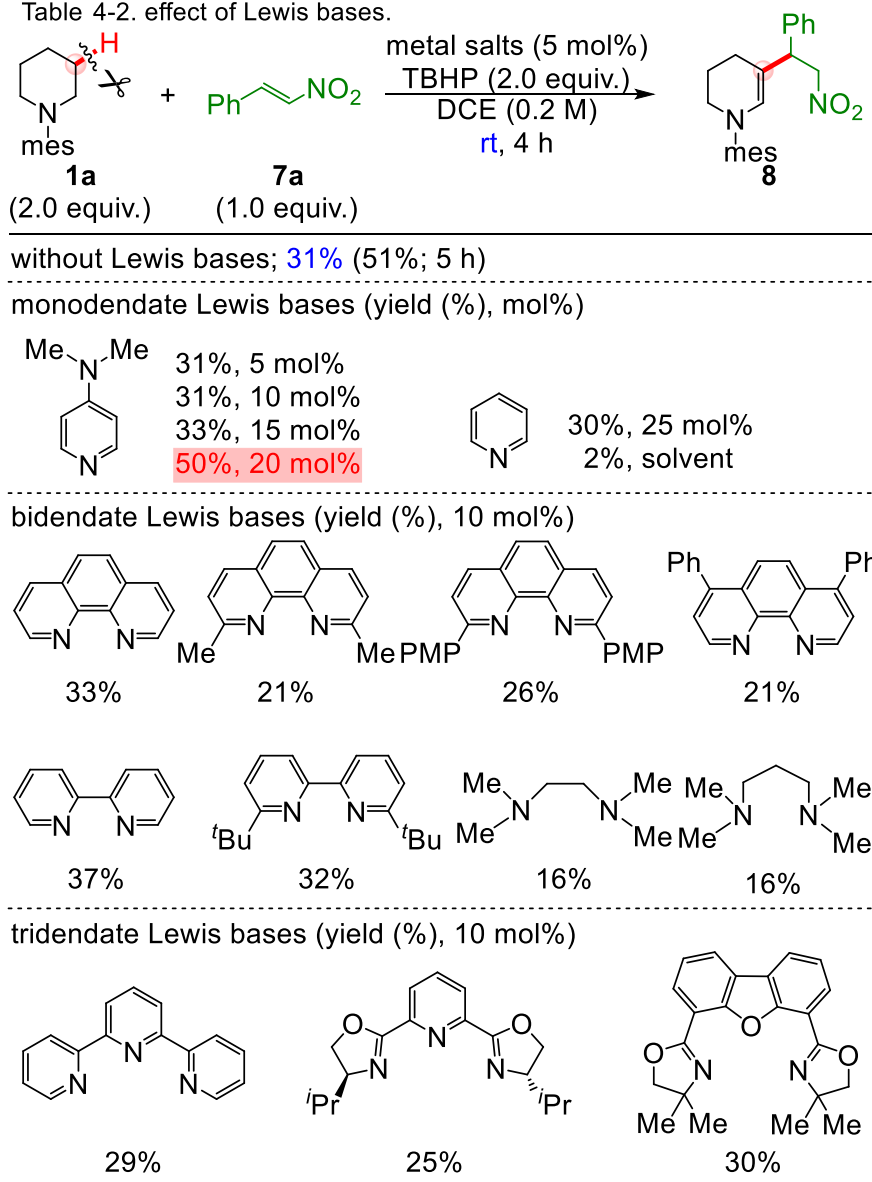
Cu salt 1

金属触媒非存在下では反応が全く進行しなかった(entry 1)。1 価銅及び 2 価銅を触媒として用いて検討したところ、塩化銅(I)を触媒として用いた際において 51%収率にて反応が進

行した(entry 3)。その他種々の一価銅及び二価銅触媒を検討したが、一価塩化銅触媒より高収率にて目的とする酸化カップリング体 **8** を与える銅塩は存在しなかった。

一価塩化銅を触媒として用いた際に、反応の進行を TLC にて追跡した結果、途中で反応の進行が停止していることが観測され、5 時間よりも長い時間反応を行っても収率の改善が見られなかった。4-1 にて想定したように、Lewis 塩基性化合物の添加を行い、基質や生成物の銅触媒への過剰配位を抑制する必要があると考えた。そこで単座、2 座、3 座の窒素配位子を種々検討したところ、3 章でも目的物の収率を大幅に向上することができた、DMAP を用いることで速やかに反応が進行し、触媒量に対して 4 倍量の 20 mol% 用いた際に 50% 収率にて目的物を得ることができた。そのほか、2 座、3 座配位子を触媒量用いた際には、収率の改善が見られなかった。

Table 4-2. effect of Lewis bases.

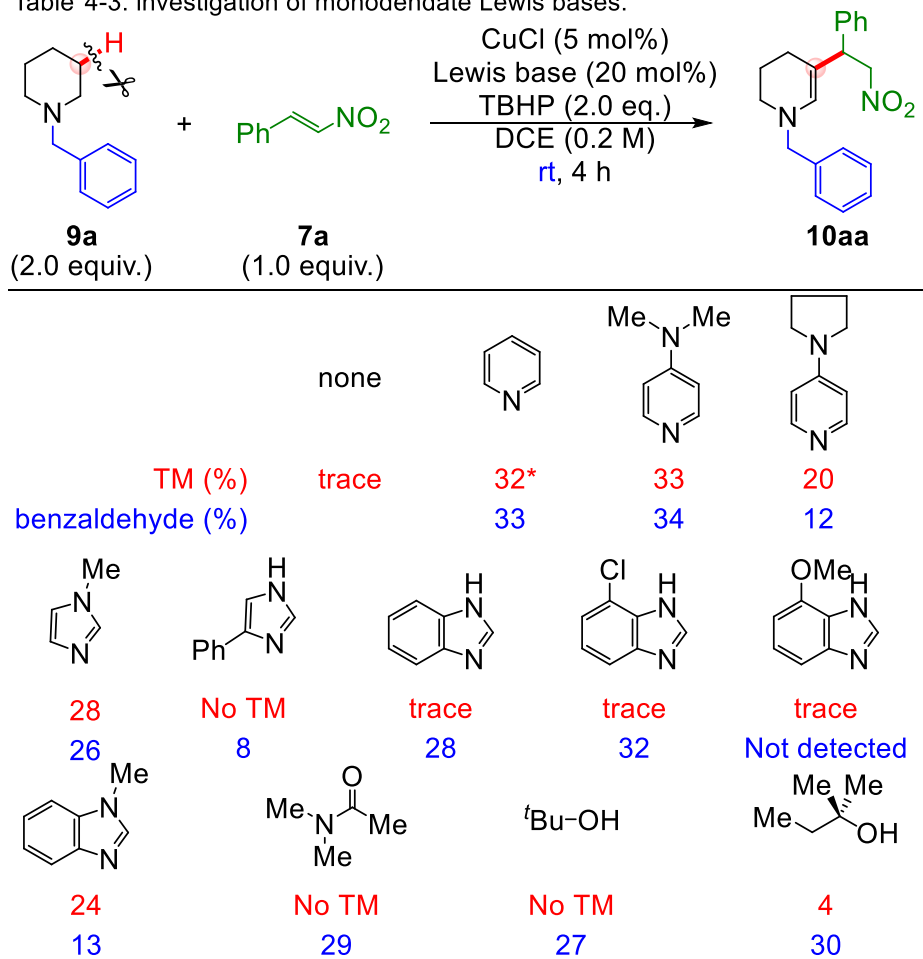


次に当初の目的通りに、簡便に脱着可能な保護基を用いて、室温下にてアミンβ位におけるニトロオレフィンの酸化カップリング反応を行うこととした。ベンジルピペリジンとニトロスチレンを基質として用い、DCE 中 0.2 M にて塩化銅触媒を 5 mol%用いたところ (Table 4-3)、痕跡量程度の **10aa** を室温下にて得ることができた。メシチルピペリジンを基質として用いた際には本条件にて 31%収率にて目的物 **8** を得ることができたが、保護基をベンジル基に変更したことで、予想通りアミン窒素原子の立体障害が減少して配位能が増し、触媒系の失活が反応開始後早い段階にて起きているものと推測した。また、すべての反応条件においてベンズアルデヒドが少なからず副生した。詳細な反応機構は後述する (Scheme 4-4) が、本反応が進行する際、まず初めにアミン窒素原子の 1 電子酸化とベンジル位 C-H 結合の水素ラジカルの引き抜きが起こる (Scheme 4-5)。ベンズアルデヒドの生

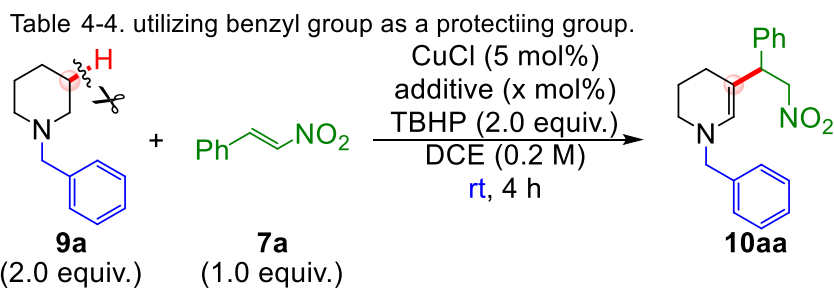
成は、それらの反応により生成するイミニウムカチオン中間体が、過酸より生成する水で加水分解を受けて生成するものと考えた。

収率の向上を期待し、単座 Lewis 塩基を検討することとした。ピリジン を 10 mol%あるいは DMAP を 20 mol%添加した際に収率が改善し、30%程度の収率で **10aa** を得ることができた。DMAP よりも高い配位能を有する 4-ピロリジノピリジンを用いた際には収率が低下した。1-メチルイミダゾール、4-フェニルイミダゾール、ベンズイミダゾール類を添加したところ目的物 **10aa** がほとんど観測されなかった。また、*N,N*-メチルベンズイミダゾールを用いた際にも、収率の改善は見られなかった。さらに、金属触媒へ弱い配位を起こすことで知られている *N,N*-ジメチルアセトアミドや、3級アルコール類の添加も収率の改善をもたらすことはなかった。以上の結果から、鉄触媒同様 Lewis 塩基には丁度良い強さが必要であり、ピリジン・DMAP が有望であることがわかった。

Table 4-3. investigation of monodentate Lewis bases.



* 10 mol% of pyridine was added.



entry	additive	x (mol%)	result (%)	
			TM	benzaldehyde
1	DMAP	5	16	29
2	DMAP	10	29	31
3	DMAP	15	29	33
4	DMAP	20	33	34
5	DMAP	25	25	31
6	DMAP	30	16	28
7	DMAP	40	28	25
8	pyridine	5	25	30
9	pyridine	10	32	33

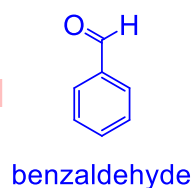
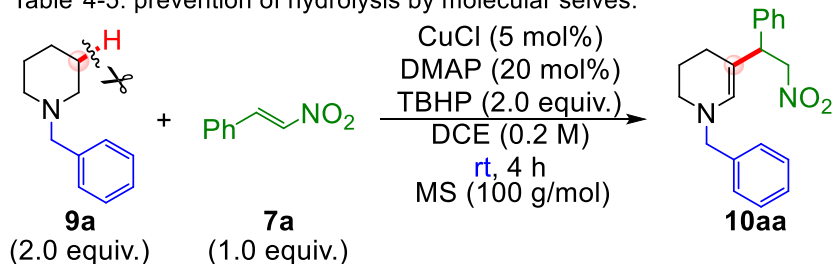


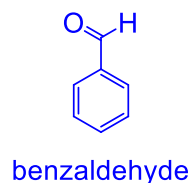
Table 4-3 で良好な結果をもたらすことが分かった単座配位型 Lewis 塩基の DMAP あるいはピリジン添加量の検討を行った。DMAP を 5 mol% ~ 20 mol% 用いた際には、添加量を増やすと収率は改善し (entry 1 - 4)、20 mol% 用いた際に 33% 収率にて目的とする酸化カップリング体 **10aa** を得ることができた (entry 4)。また、DMAP の添加量を 25, 30, 40 mol% と増やしていくと収率の低下が観測された (entry 5 - 7)。DMAP 同様ピリジンを加えた際にも収率の改善が見られた (entry 8, 9)。

系中で生成する水を除去してイミニウム中間体の加水分解 (ベンズアルデヒドの生成) を抑制すれば、目的物 **10aa** の収率が改善されるのではないかと考えモレキュラーシーブスの添加を検討した。過熱により活性化させた種々のモレキュラーシーブスを 100 g/mol 添加し反応を行ったが、収率の改善と加水分解の抑制は見られなかった (entry 1 - 4)。

Table 4-5. prevention of hydrolysis by molecular sieves.

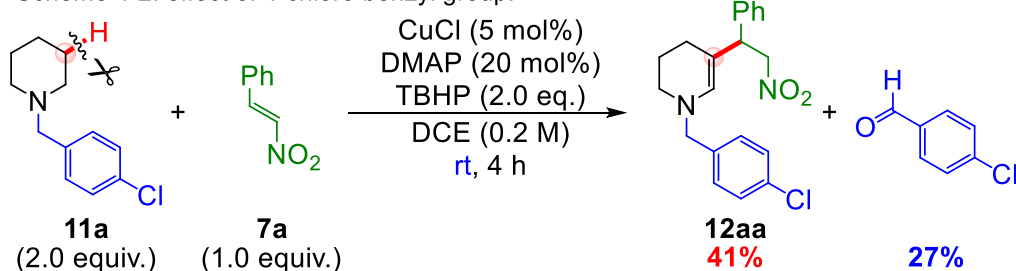


entry	MS	result (%)	
		TM	benzaldehyde
1	MS 3A	27	33
2	MS 4A	32	36
3	MS 5A	19	31
4	MS 13X	22	27



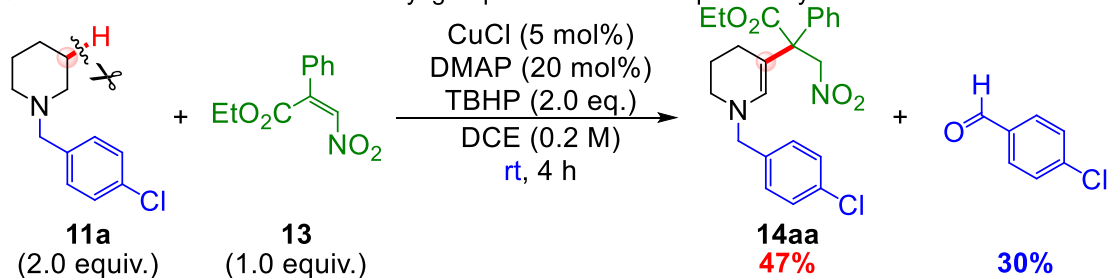
これまでに改善した触媒系を用いても反応系の複雑化はある程度観測される。イミニウム中間体の加水分解によるものと、鉄触媒のとき同様に、中間体もしくは生成物に含まれるエナミン部位の過剰酸化が原因であると考えられた。これらによる反応系の複雑化を抑制するために、保護基を 4-クロロベンジル基へと変更し反応を行った(Scheme 4-2.)。その結果、わずかながら収率が改善し、41%収率にて目的物 **12aa** を得ることができた。保護基に導入されている塩素原子が電子求引性を示すため、エナミン中間体が過剰酸化を受けにくくなり、収率が向上したものと考えている。

Scheme 4-2. effect of 4-chloro benzyl group.



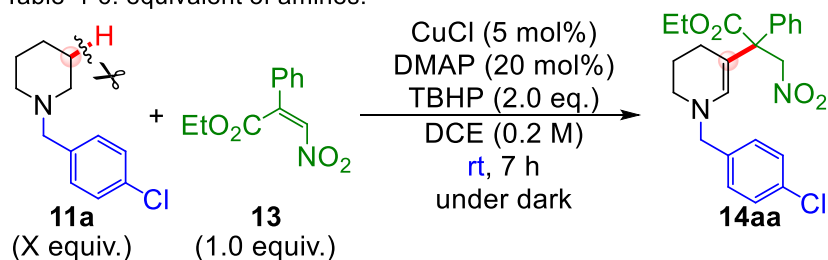
続いてβ位にエステル基を持つβ-ジ置換ニトロオレフィンを求電子剤として用いて反応を検討した。β-ジ置換ニトロオレフィン **13** との酸化カップリング反応は、一挙にアミノ酸等価体ユニットを導入し、種々の非天然アミノ酸誘導体合成に活用できることや、4級炭素を構築できる点でも魅力がある。また強力な電子求引性ゆえに生成物が比較的過剰酸化を受けにくく、反応系の複雑化が抑えられ検討・解析過程も容易となる。実際にこれまでの最適条件で反応を行ったところ、47%収率にて目的物を得ることが出来た。

Scheme 4-3. effect of 4-chloro benzyl group & constructin of quaternary carbon center.



その一方で、単離生成物の光安定性が低いことが分かったために、さらなる条件検討を行った。反応を遮光条件下にて行い、また、エナミン中間体や生成物の過剰酸化を抑制するために TBHP をシリンジポンプによる *slow addition* にて加えることとした (table 4-6)。それと同時に、加えるアミンの当量も検討した。アミンを 1 当量用いた際には、目的物をほとんど得ることができず (entry 1)、2 当量用いた際には 54% にて **14aa** を得ることができた (entry 2)。また、アミンを 3 等量用いた際にさらなる収率の改善が観測され、67% 収率で **14aa** を得ることができた (entry 3)。アミンを 4 等量用いた際には収率の低下が引き起こされた (entry 4)。

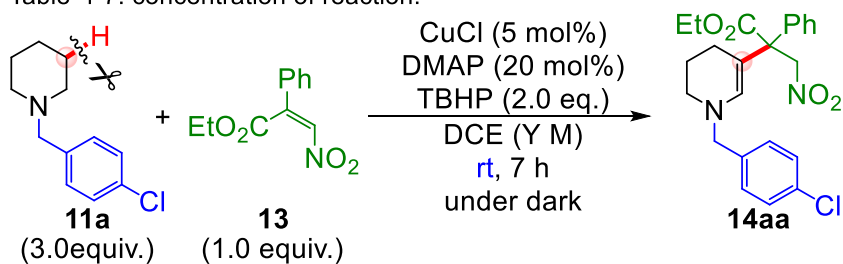
Table 4-6. equivalent of amines.



entry*	amine (eq.)	result (%)	
		TM	aldehyde
1	1.0	3	19
2	2.0	54	21
3	3.0	67	45
4	4.0	41	41

*TBHP was slowly added with syringe pump for 30 min.

Table 4-7. concentration of reaction.



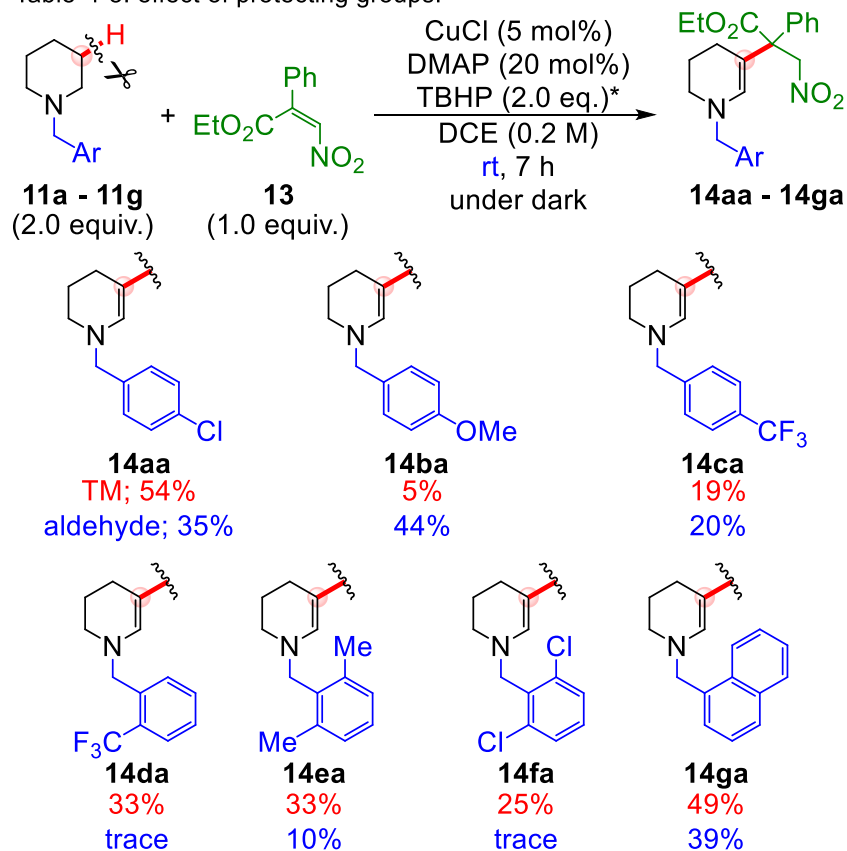
entry*	conc. (Y M)	result (%)	
		TM	aldehyde
1	0.1	71	46
2	0.2	67	45
3	0.3	26	36
4	0.4	20	34

*TBHP was slowly added with syringe pump.

続いてアミンを 3 当量に固定し、slow addition の手順を維持した上で反応濃度の検討を行った。0.1 M として反応を行ったところ目的物 **14aa** の収率は改善し、71%収率にて目的とする酸化カップリング反応が進行した(entry 1)。また、0.2 M よりも反応濃度を濃くすると多数の副生物が観測され、**14aa** の収率は大幅に低下した(entry 3, 4)。

保護基を 4-クロロベンジル基へと変更してもベンズアルデヒドの副生を抑制することはできなかつたが収率自体は改善されている。保護基のアリール部位を種々検討することで、アルデヒド体の副生を抑制し、**14aa** の収率を改善できる余地はまだあると考え、改めて保護基を検討することとした。

Table 4-8. effect of protecting groups.



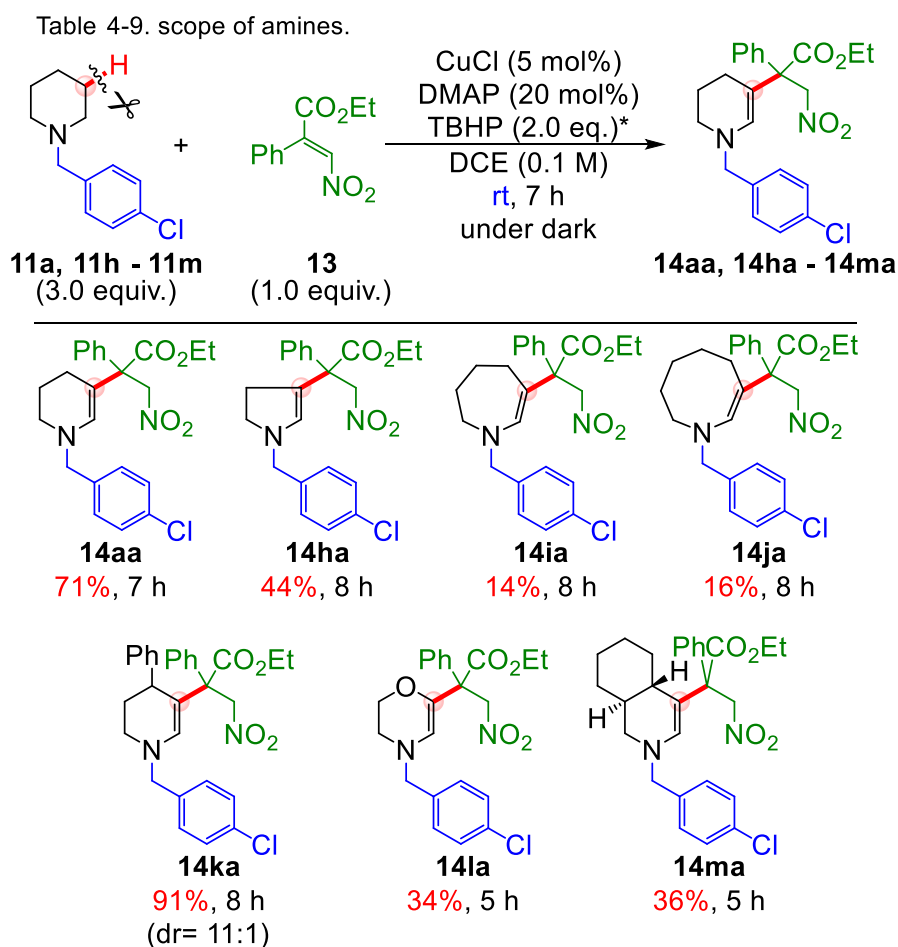
*TBHP was slowly added with syringe pump for 30 min.

まず初めに、電子供与型の *p*-メトキシベンジル基を保護基として、エナミン中間体の求核性を向上させ、目的とするカップリング反応の収率が向上することを期待したが、目的物 **14ba** は 5% しか得られなかった。電子供与基を導入したことにより、4-クロロベンジル基に比べてベンズアルデヒドを与える加水分解は遅いものと予想したが、実際にはアルデヒド体の副生が速く進行してしまった。2 位または 4 位にトリフルオロメチル基を導入したベンジル基を用いた際にも大幅な収率の低下が見られた。ベンジル基が電子不足になりすぎると、アミン酸化過程に影響が及ぶために、収率の低下が引き起こされたものと考えている。立体障害によるイミニウム中間体の損壊を防ぐことを期待し、2,6 位にメチル基もしくは塩素原子を有するベンジル保護基を用いた。この際には、アルデヒド体の副生をある程度抑制できるものの、目的物の収率も低下した。これは酸化活性種である Cu(II) と *t*BuO ラジカルが反応点であるアミン窒素原子と α 位 C-H 結合に近づけなくなり、酸化の反応性が低下したためだと考えている。また、ナフチル基を保護基として用いた際にも同様に、わずかながら反応性の低下が観測された。結局反応性の維持とベンズアルデヒド生成の抑制を保護基のチューニングで両立させることは難しいと判断し、本アプローチは断念することとした。

以上の検討から、アミン窒素原子の保護基として 4-クロロベンジル基を用い、table 4-7, entry 1 に示した条件を最適条件とした。

4-3. 基質一般性の検討

最適条件(アミン 3 eq., ニトロオレフィン 1 eq., CuCl 5 mol %, DMAP 20 mol %, TBHP 2 eq., DCE 0.1 M, rt.)を用いて基質一般性の検討を行った。5員環を有する基質では、Fe/TBP条件では過剰酸化による芳香環化が進行してしまい目的とする酸化カップリング体を得ることができなかったが、本触媒系は反応条件を穏和にすることに成功したため、過剰酸化による生成物の芳香環化は引き起こされず、44%収率にて目的物 **14ha** を得ることができた。また、7,8員環を有する基質を用いた場合には、環歪みが存在するためエナミンが不安定であり、ニトロオレフィンへの付加速度が著しく低下するために収率が低下したと考えられる(**14ia**, **14ja**)。さらに4-フェニルピペリジン由来の基質では、高収率にて目的とする酸化カップリング反応が進行し、91%収率にて **14ka** を得ることができた。環上にヘテロ原子を有する基質である、4-クロロベンジルモルホリンを用いた際には、中間体のエナミンが電子豊富であるために、過剰酸化による反応系の複雑化が避けられず、目的物 **14la** の収率が低下したものの34%収率にて反応が進行した。さらに、2環性基質においても低収率ながら、反応が進行した。

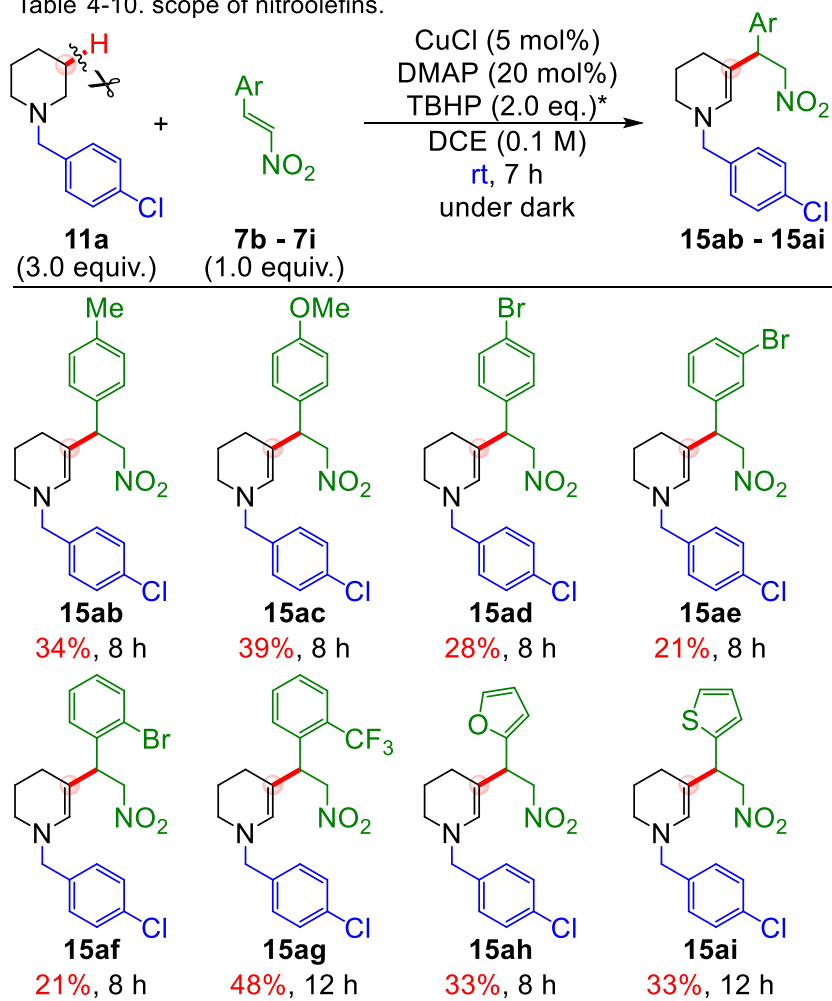


*TBHP was slowly added with syringe pump for 30 min.

次に最適条件におけるデータではないが、 β -モノ置換ニトロオレフィンを用いて基質一般性を検討した。

電子供与基の置換したニトロスチレンを用いても問題なく反応が進行した(**15ab**, **15ac**)。さらに、ハロゲン、 CF_3 基の置換したニトロスチレンを用いても目的とする酸化カップリング体を得ることができた(**15ad-15ag**)。また、ヘテロ芳香環を有するニトロオレフィンを経験として用いても反応は進行した(**15ah**, **15ai**)。

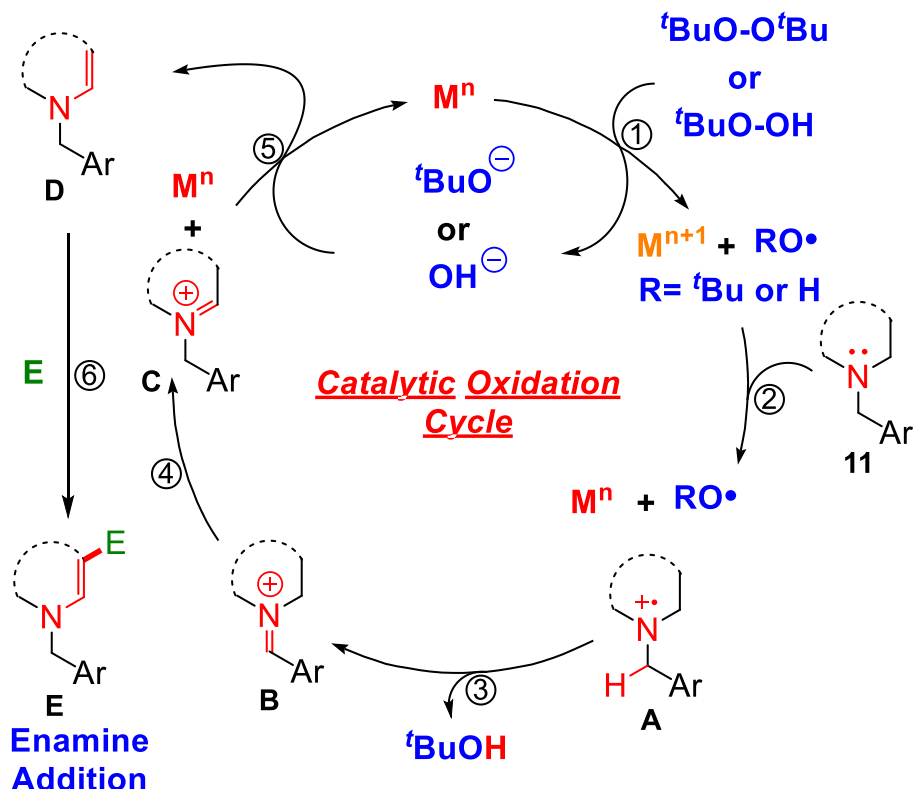
Table 4-10. scope of nitroolefins.



*TBHP was slowly added with syringe pump.

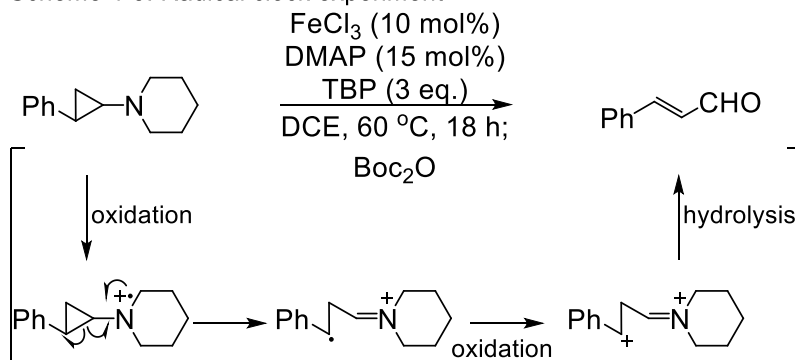
4-5 反応機構

Scheme 4-4. catalytic cycle.



最後に、本研究で開発を行った 2 種の触媒系に共通する想定触媒サイクルを示す。本触媒系は過酸化物の熱的解裂あるいは、遷移金属触媒と過酸化物とのフェントン型反応により開始される(①)。①により生成した酸化活性種である、高原子価の遷移金属触媒(Fe^{III} or Cu^{II})がアミン窒素原子の非共有電子対を 1 電子酸化し、アミニルラジカルが生じる(②)。続いて、ラジカル種によるアミン α 位の水素ラジカル引き抜き反応が進行し、イミニウムカチオンが生成する(③)。アミニルラジカル種の介在はラジカルクロック実験 (Scheme 4-5.) によって支持されている。C-H 引き抜き過程はそれと段階的もしくはほとんど協奏的に進行すると考えているが、現在のところ詳細は不明である。③で生成したイミニウムカチオンは、ベンジル保護基の場合、ベンジル位 C-H 結合の BDE 値が低いと考えられるため、エキソイミニウムカチオンがまず生成し、安定なエンドイミニウムカチオンへと異性化すると考えられる(④)。生成したイミニウムカチオンは、系内の Fenton 型反応により生成した塩基 (tBuO^- , HO^-)により脱プロトン化を受け、エナミンへと速やかに異性化する。また、アミン窒素原子の 1 電子酸化を経て遷移金属触媒(Fe^{II} , Cu^{I})が再生し触媒が回転する (⑤)。さらに生成したエナミン中間体は基質である求電子剤(イソシアナート, ニトロオレフィン)へ求核付加を起こすことで、目的とするアミン β 位酸化カップリング反応が進行する (⑥)。

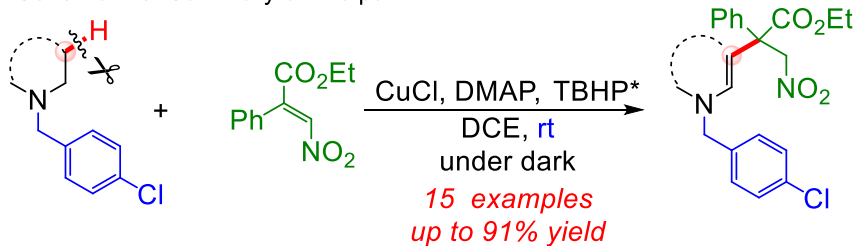
Scheme 4-5. Radical clock experiment



4-5. 小括

私は、2つ目の研究課題として、高須博士によって報告されていた Fe-DMAP/TBP 触媒系が抱える問題点、② 過酸の加熱を必要とする条件の回避 ③ 合成上取り扱いにくい保護基（メシチル基）からの脱却 を目指した研究に取り組んだ。反応条件を検討する際、Fe-DMAP/TBP 触媒系が抱える反応機構上の問題点を考察し、Cu-DMAP/TBHP 系にて反応を行えることを実証した。上記の問題点のある程度ながら解決することができたと考えている。

Scheme 4-6. Summary of this part



* TBHP was slowly added with syringe pump for 30 min.

5. 結論

私はこれまで、「複雑化合物の合成を簡略化」することと、「医薬リードの構造的多様性を拡張すること」を研究の理想として掲げ、特にアミン類の触媒的官能基化反応の開発に携わってきた。

特に本学博士課程においては、これまで当研究室が報告していたアミン β 位触媒的酸化カップリング反応を実用的手法へと昇華させるべく研究に従事してきた。具体的には、抱えていた問題点である① 求電子剤がニトロオレフィンに限定されていること ② 過酸の加熱を必要とする条件の過酷さ ③ 合成上取り扱いにくい保護基からの脱却 の解決を念頭に置いた研究に取り組んだ。①においては、求電子剤としてイソシアナートを用いるアミンとの酸化カップリング反応を達成し、 β アミノ酸誘導体を単純アミンから直接的に与える手法を開発した。②、③の解決は、保護基として *p*-Cl-ベンジル基、Cu-DMAP/TBHP 触媒系を用いることで、室温下にてニトロオレフィンとのアミン β 位における酸化カップリング反応が進行することを見出した。

本研究の成果により、アミン合成の合成ルートを概念的に変え、合成の簡略化につながる一助となれば幸いである。

6. 実験項

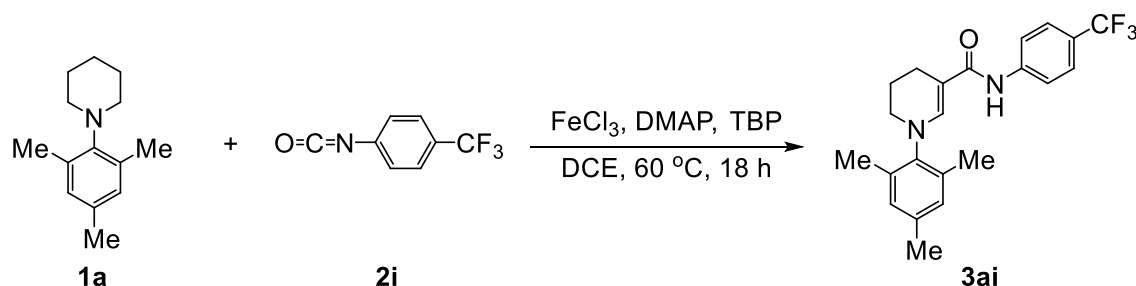
Contents

1. **General method**
2. **General procedure for Fe-Catalyzed Oxidative Functionalization of β -position of *N*-mesityl Protected Amines**
3. **General Procedure for Cu-Catalyzed Oxidative Functionalization of β -position of *N*-benzyl Protected Amines**
4. **Synthesis of the substrates**
5. **Analytical Data of products**

1. General Method

¹H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-LA500, JEOL ECX500 (500 MHz for ¹H NMR and 125.65 MHz for ¹³C NMR), and JEOL ECS400 (400 MHz for ¹H NMR and 100 MHz for ¹³C NMR) spectrometer. Chemical shifts were reported downfield from TMS ($\delta = 0$ ppm) for ¹H NMR. For ¹³C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-mass spectra were measured on a Waters ZQ4000 spectrometer (for LRMS), and a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS). Column chromatographies were performed with silica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM) or basic activated alumina (Wako, about 300 mesh). In general, reactions were carried out under an oxygen atmosphere. Reagents were all purchased from Aldrich, TCI (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), Kanto Chemical Co., Inc., and Wako Pure Chemical Industries, Ltd. and used without further purification.

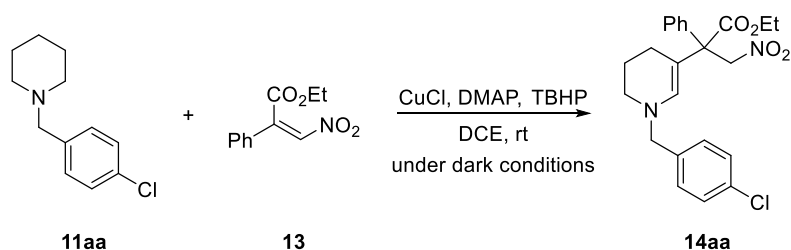
2. General Procedure for Fe-Catalyzed Oxidative Functionalization of β -position of *N*-mesityl Protected Amines



To a flamed-dry test tube with FeCl₃ (1.6 mg, 10 μ mol), DMAP (1.2 mg, 10 μ mol), DCE (4.0 ml), *N*-mesityl piperidine (**1a**) (132 μ L, 0.6 mmol), 4-trifluoromethylisocyanate (**2i**) (27.9 μ L, 0.2 mmol), and TBP (55.6 μ L, 0.3 mmol) were added, and inside of test tube was flashed with argon gas. The resulting mixture was stirred for 18 h at 60 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly loaded onto silica gel charged in column cylinder, and purified by flash column chromatography (silicagel; Hexane/EtOAc=10/1 to 5/1) to afford **3ai** (62.9 mg, 0.16 mmol) in 81% isolated yield as a brown solid

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.09-2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.34 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.90 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)

3. General Procedure for Cu-Catalyzed Oxidative Functionalization of β -position of *N*-benzyl Protected Amines



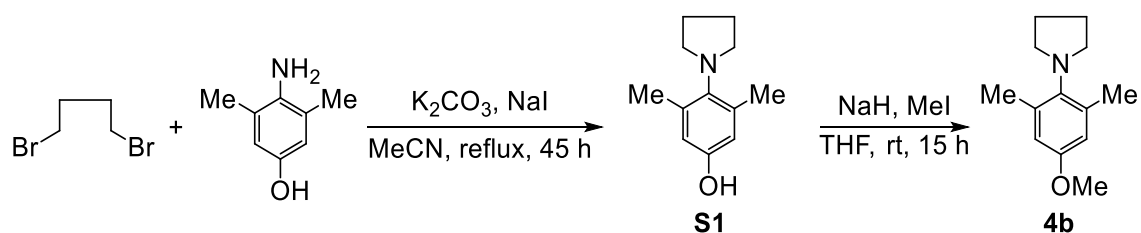
To a test tube covered with aluminum foil with CuCl (1.0 mg, 10 μ mol), DMAP (4.9 mg, 40 μ mol), DCE (0.6 ml), *N*-(*p*-chlorobenzyl)piperidine (**11aa**) (119.1 μ L, 0.6 mmol), and ethyl (Z)-3-nitro-2-phenylacrylate (**13**) (44.2 mg, 0.2 mmol) were added. TBHP (80 μ L, 0.4 mmol) in DCE (0.6 mL) was slowly added via syringe with syringe pump for 30 min. After the reaction mixture was stirred for 6.5 hour at room temperature, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ aq.. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography rapidly (silicagel, hexane-EtOAc= 20:1) to afford the **14aa** in 71% yield as a brown solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.98 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 13 Hz, 1H)

4. Synthesis of the substrates

Typical procedure for the synthesis of *N*-mesityl or 4-methoxy-2,6-dimethylphenyl amines

2a – 2r, 4a, 4c, 4d were synthesized following with the reported procedure²⁹.

1-mesityl or 4-methoxy-2,6-dimethylphenyl pyrrolidine (**4b**)

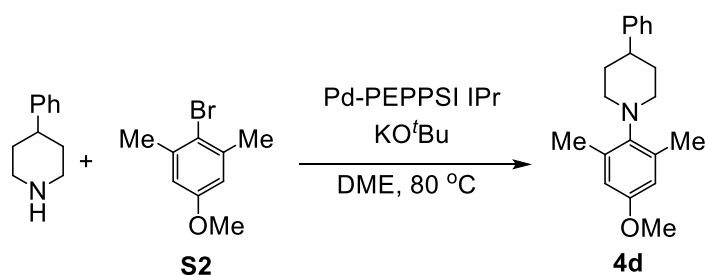


To a solution of 1,5-dibromopentane (3.0 mL, 25.4 mmol), 4-amino-3,5-dimethylphenol (3.17 g, 23.1 mmol) in MeCN (46.2 ml), K_2CO_3 (7.0 g, 50.8 mmol) and NaI (7.61 g, 50.8 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 45 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 10:1) to afford the **S1** (2.04 g, 10.7 mmol) in 46% isolated yield as a yellow solid. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.95-2.00 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 3.14 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 6.12 (s, 2H) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.6, 26.5, 50.2, 114.8, 138.7, 139.9, 152.2

To a solution of **Sxx** (1.5 g, 7.84 mmol) in THF (31.4 mL) was added NaH (60%, 472 mg, 11.8 mmol) and inside of the flask was flashed with argon, then iodomethane (537.5 μ L, 8.63 mmol) was added. The mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction was quenched by H_2O . The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to afford **4b** (1.04 g, 5.05 mmol) in 64% isolated yield as a yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.97 (brt, 4H, J = 6.0 Hz), 2.24 (s, 6H), 3.15 (brt, 4H, J = 4.0 Hz), 3.76 (s, 3H), 6.59 (s, 2H)

1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)-4-phenylpiperidine (4d)



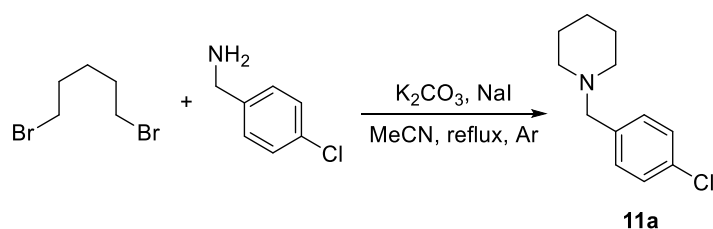
To a flamed-dry 50 mL round bottom flask with Pd PEEPSI IPr (248.0 mg, 365 μ mol), 4-

phenylpiperidine (2.0 g, 12.4 mmol), **S2**²⁹ (1.57 g, 7.30 mmol) in dry DME (14.6 mL), and KO^tBu (1.39 g, 12.4 mmol) were added. The mixture was warmed at 80 °C under argon atmosphere. After stirring for 27 h, the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was directly loaded onto silica gel charged in column cylinder, and purified by flash column chromatography (silicagel; Hexane/CH₂Cl₂= 10/1) to afford **4d** (336.4 mg, 1.14 mmol) in 16% isolated yield as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.84-1.87 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.61 (quint, 7.2 Hz), 3.00 (d, 2H, J= 11.6 Hz), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.22 (t, 1H, J= 6.8 Hz), 7.29-7.35 (m, 4H)

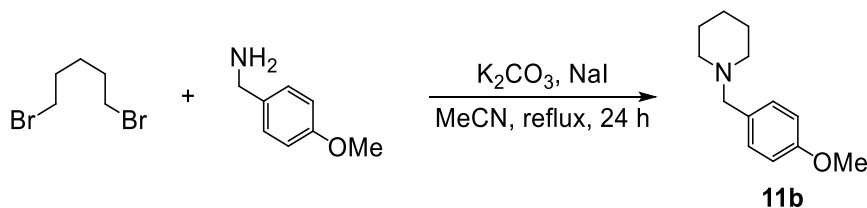
Typical procedure for the synthesis of N-protected benzylamines (procedure A)

N-(4-chlorobenzyl)piperidine (11a)



To a solution of 1,5-dibromopentane (5.0 mL, 37 mmol), 4-chlorobenzylamine (5.87 mL, 48.1 mmol) in MeCN (67.3 ml), K₂CO₃ (11.3 g, 81.4 mmol) and NaI (12.2 g, 81.4 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 18 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 5:1) to afford the **11a** (4.88 g, 23.2 mmol) in 63% isolated yield as a yellow oil. The product was characterized by comparison with reported spectroscopic data³⁷.

1-(4-methoxybenzyl)piperidine (11b)



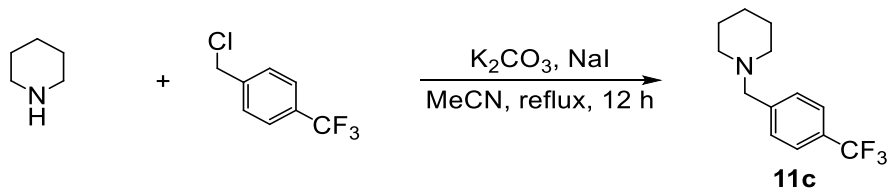
³⁷ S. P. Shan.; T. T. Dang.; A. M. Seayad.; B. Ramalingam. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 808.

Prepared by **procedure A**. To a solution of 1,5-dibromopentane (6.07 mL, 44.9 mmol), 4-methoxybenzylamine (7.62 mL, 58.3 mmol) in MeCN (81.6 ml), K₂CO₃ (13.7 g, 98.8 mmol) and NaI (14.8 g, 98.8 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silicagel, hexane-EtOAc= 10/1) to afford the **11b** (11.2 g, 54.3 mmol) in 93% isolated yield as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.42-1.47 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.88 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.25 (d, 2H, J= 8.6 Hz) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 24.4, 25.9, 54.3, 55.2, 113.4, 130.4, 130.5, 158.6

Typical procedure for the synthesis of N-protected benzylamines (procedure B)

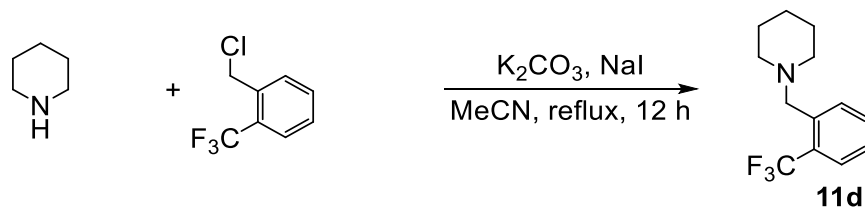
1-(4-trifluoromethylbenzyl)piperidine (11c)



To a solution of piperidine (2.31 mL, 23.4 mmol), 4-trifluoromethylbenzylchloride (3.79 mL, 25.7 mmol) in MeCN (46.8 ml), K₂CO₃ (4.2 g, 30.4 mmol) and NaI (1.75 g, 11.7 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 5/1) to afford the **11c** (4.26 g, 17.5 mmol) in 75% isolated yield as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40-1.47 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.51 (s, 2H), 7.44 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.53 (d, 2H, J= 8.0 Hz) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 24.3, 25.9, 54.5, 63.2, 125.0, 125.0, 125.0, 125.1, 125.4, 129.0, 129.2, 143.0

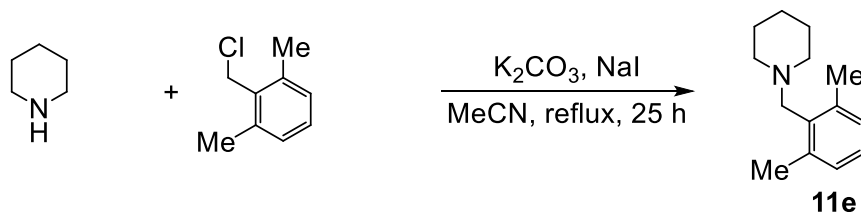
1-(2-trifluoromethylbenzyl)piperidine (11d)



Prepared by **procedure B**. To a solution of piperidine (2.31 mL, 23.4 mmol), 2-trifluoromethylbenzylchloride (3.65 mL, 25.7 mmol) in MeCN (46.8 ml), K_2CO_3 (4.2 g, 30.4 mmol) and NaI (1.75 g, 11.7 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silicagel, hexane-EtOAc= 20/1) to afford the **11d** (4.29 g, 17.6 mmol) in 75% isolated yield as a yellow oil.

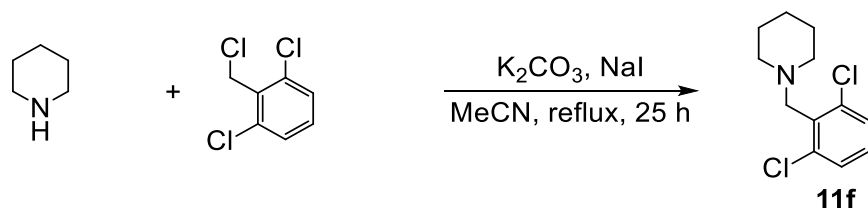
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.45 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.28 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 7.8 Hz) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.3, 26.1, 54.7, 58.8, 125.4, 125.5, 125.5, 125.6, 125.6, 126.4, 127.9, 128.3, 128.6, 128.7, 130.1, 131.6, 138.6

1-(2,6-dimethylbenzyl)piperidine (11e)



Prepared by **procedure B**. To a solution of piperidine (2.90 mL, 29.4 mmol), 2,6-dimethylbenzylchloride (5.0 g, 32.3 mmol) in MeCN (58.8 ml), K_2CO_3 (5.28 g, 38.2 mmol) and NaI (2.20 g, 14.7 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 25 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 20/1) to afford the **11e** (3.27 g, 16.1 mmol) in 55% isolated yield as a yellow oil.

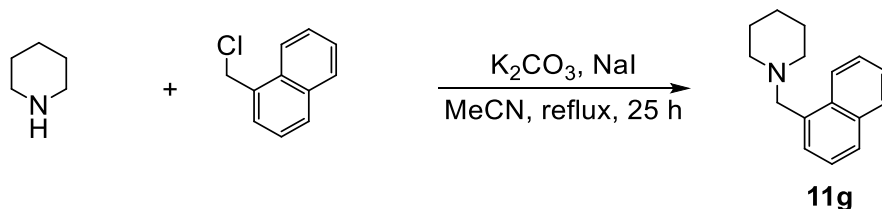
1-(2,6-dichlorobenzyl)piperidine (11f)



Prepared by **procedure B**. To a solution of piperidine (2.30 mL, 23.3 mmol), 2,6-dichlorobenzylchloride (5.0 g, 25.6 mmol) in MeCN (46.6 ml), K₂CO₃ (4.19 g, 30.3 mmol) and NaI (1.75 g, 11.7 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 25 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silicagel, hexane-EtOAc= 30/1) to afford the **11f** (3.45 g, 14.1 mmol) in 61% isolated yield as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.40 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 4H), 2.47 (brs, 4H), 3.66 (s, 2H), 7.07 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.25 (t, 1H, J=8.0 Hz)

1-(naphthalen-1-ylmethyl)piperidine (11g)

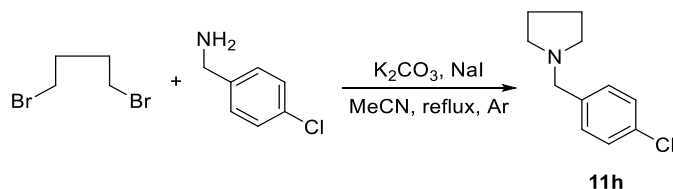


Prepared by **procedure B**. To a solution of piperidine (2.54 mL, 25.7 mmol), 1-(chloromethyl)naphthalene (5.0 g, 28.3 mmol) in MeCN (51.4 ml), K₂CO₃ (4.62 g, 33.4 mmol) and NaI (1.93 g, 12.9 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 10/1) to afford the **11g** (4.28 g, 16.8 mmol) in 65% isolated yield as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-1.48 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 4H), 2.48 (brs, 4H), 3.89 (s, 2H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.78 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.85 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.34 (d,

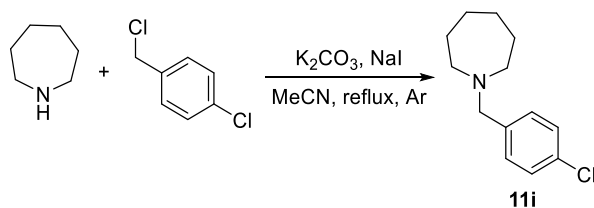
1H, J= 9.2 Hz) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 24.5, 26.1, 54.8, 61.7, 124.6, 125.1, 125.4, 125.6, 127.1, 127.6, 128.3, 132.6, 133.8, 134.7

N-(4-chlorobenzyl)pyrrolidine (11h)



Prepared by **procedure A**. To a solution of 1,4-dibromobutane (5.9 mL, 50 mmol), 4-chlorobenzylamine (10.7 mL, 65 mmol) in MeCN (91 ml), K₂CO₃ (15.2 g, 110 mmol) and NaI (16.5 g, 110 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 18 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 15:1 to 5:1) to afford the **xx** (xx g, xx mmol) in xx% isolated yield as a yellow oil. The product was characterized by comparison with reported spectroscopic data³⁸.

1-(4-chlorobenzyl)azepane (11i)

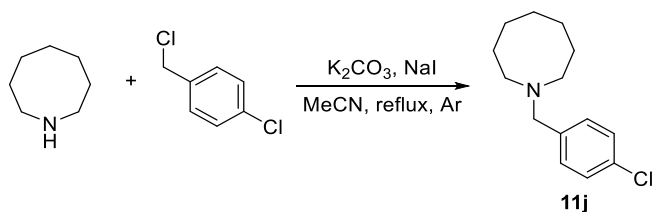


Prepared by **procedure B**. To a solution of azepane (3.0 mL, 26.6 mmol), 4-chlorobenzylchloride (4.71 g, 29.3 mmol) in MeCN (53.2 ml), K₂CO₃ (4.78 g, 34.6 mmol) and NaI (1.99 g, 13.3 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 17 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 10:1 +Et₃N) to afford the **11i** (4.77 g, 21.3 mmol) in 80% isolated yield as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 8H), 2.57-2.58 (m, 4H),

³⁸ A. Volkov.; E. Buitrago.; H. Adolfsson. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 11, 2066.

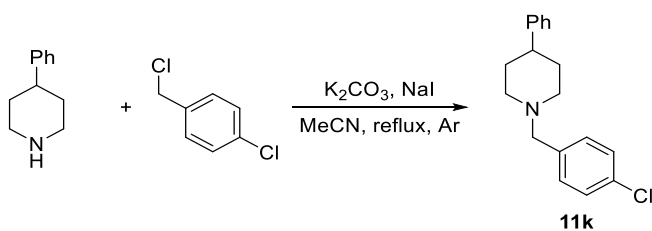
3.58 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 4H)

1-(4-chlorobenzyl)azocane (11j)



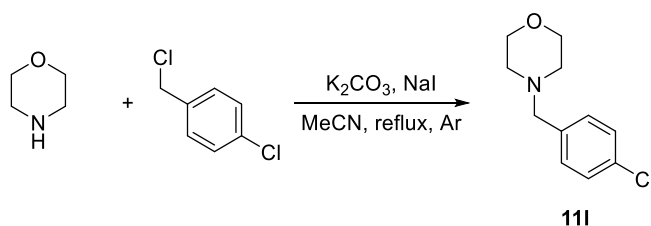
Prepared by **procedure B**. To a solution of azocane (2.23 mL, 17.7 mmol), 4-chlorobenzylchloride (3.13 g, 19.4 mmol) in MeCN (35.4 ml), K_2CO_3 (3.18 g, 23.0 mmol) and NaI (1.32 g, 8.85 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 19 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 10:1 +Et₃N) to afford the **xx** (3.83 g, 16.1 mmol) in 91% isolated yield as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51-1.57 (m, 8H), 1.63-1.66 (m, 2H), 2.51 (t, 4H, J = 6.0 Hz), 3.54 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 4H)

1-(4-chlorobenzyl)-4-phenylpiperidine (11k)



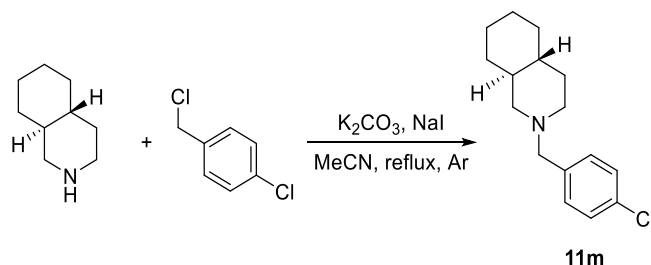
Prepared by **procedure B**. To a solution of 4-phenylpiperidine (2.00 g, 12.4 mmol), 4-chlorobenzylchloride (2.19 g, 13.6 mmol) in MeCN (24.8 mL), K_2CO_3 (2.23 g, 16.1 mmol) and NaI (0.929 g, 6.20 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 8:1) to afford the **11k** (1.78 g, 6.22 mmol) in 50% isolated yield as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.76 (td, 4H, J = 13.1 Hz, 3.4 Hz), 2.05 (td, 2H, J = 13.1 Hz, 3.4 Hz), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.95 (d, 2H, J = 11.9 Hz), 3.48 (s, 2H), 7.14-7.22 (m, 5H), 7.23-7.27 (m 4H)

4-(4-chlorobenzyl)morpholine (11l)



Prepared by **procedure B**. To a solution of morpholine (2.00 mL, 23.0 mmol), 4-chlorobenzylchloride (4.07 g, 25.3 mmol) in MeCN (24.8 mL), K₂CO₃ (4.13 g, 29.9 mmol) and NaI (1.72 g, 11.5 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 11 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 8:1) to afford the **xx** (4.86 g, 23.0 mmol) in quantitative yield as a yellow solid. The product was characterized by comparison with reported spectroscopic data³⁹.

trans-2-(4-chlorobenzyl)decahydroisoquinoline (11m)



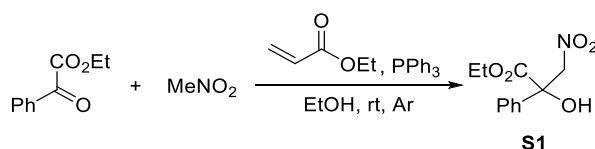
Prepared by **procedure B**. To a solution of *trans*-decahydroisoquinoline (1.08 mL, 7.18 mmol), 4-chlorobenzylchloride (1.27 g, 7.90 mmol) in MeCN (14.4 mL), K₂CO₃ (1.29 g, 9.33 mmol) and NaI (538.1 g, 3.59 mmol) were added and the mixture was warmed at reflux under argon atmosphere. After stirring for 8 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered with Celite and eluted MeOH. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 10:1) to afford the **xx** (1.51 g, 5.71 mmol) in 80% isolated yield as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80-1.03 (m, 3H), 1.14-1.34 (m, 4H), 1.46-1.53 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.67 -1.71 (m, 2H), 1.93 (tt, 1H, *J* = 9.6 Hz, 2.8 Hz),

³⁹ G. Blessley.; P. Holden.; M. Walker.; J. M. Brown.; V. Gouverneur. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2754.

2.68 (dq, 1H, J= 11.0 Hz, 1.8 Hz), 2.83-2.88 (m, 1 H), 3.42 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 4H)

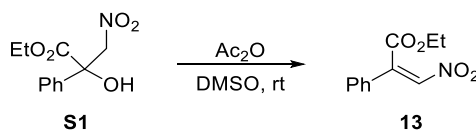
3-2. Synthesis of nitro olefines

ethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate(S1)



To a solution of ethyl 2-oxo-2-phenylacetate (4.5 mL, 20.1 mmol), nitromethane (7.5 mL, 140.3 mmol), and PPh₃ (737 mg, 2.81 mmol) in EtOH (56.2 mL), ethyl acrylate (305 μ L, 2.81 mmol) was added under argon atmosphere. After stirring for 27 h, the reaction mixture was diluted with DCM and water was added. The organic layer was separated and aqueous layer was extracted with DCM three times. The combined organic layer was dried with Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc= 15:1) to afford the **Sxx** (4.61 g, 19.3 mmol) in 96% isolated yield as a colorless oil. The product was characterized by comparison with reported spectroscopic data⁴⁰.

ethyl (Z)-3-nitro-2-phenylacrylate (13)



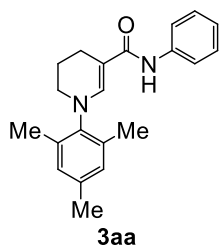
To a solution of ethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate **Sxx** (4.0 g, 16.7 mmol) in DMSO (66.8 mL), Ac₂O (4.75 mL, 50.2 mmol) was added under argon atmosphere. After stirring for 48 hours, the reaction mixture was diluted with DCM and water was added. The organic layer was separated and aqueous layer was extracted with DCM three times. The combined organic layer was dried with Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silicagel, hexane-EtOAc= 15:1) to afford the **13** (2.95 g, 13.3 mmol) in 80% isolated yield as a yellow solid. The product was characterized by comparison with reported spectroscopic data⁴¹.

⁴⁰ X. Wang.; F. Fang.; C. Zhao.; S.-K. Tian. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6442.

⁴¹ N. J. A. Martin.; X. Chen.; B. List. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13862.

6. Analytical Data of products

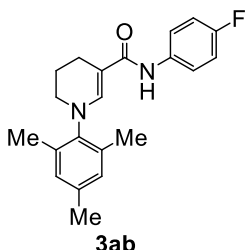
1-mesityl-*N*-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3aa)



Reddish yellow solid.: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.08-2.12 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.50 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.34 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 6.92 (s, 2H), 7.04 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.29 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 7.5 Hz)

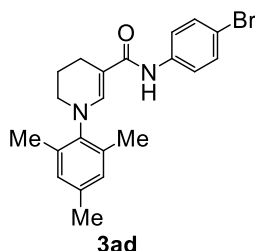
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 166.8, 143.5, 141.8, 139.3, 137.0, 135.8, 129.3, 128.7, 122.8, 119.8, 97.3, 47.2, 21.6, 20.9, 20.6, 17.8;

N-(4-fluorophenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ab)



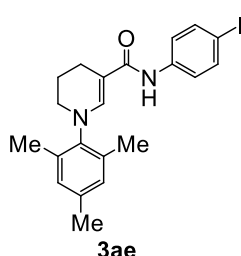
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.09-2.12 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.33 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.89 (s, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H)

N-(4-bromophenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ad)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.13-2.18 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.52 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.94 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 6.9 Hz)

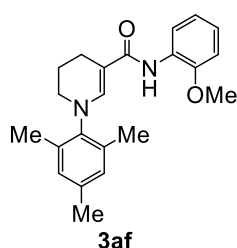
N-(4-iodophenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ae)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.08-2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.47 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.34 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.90 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.57 (t, 2H, J = 9.2 Hz)

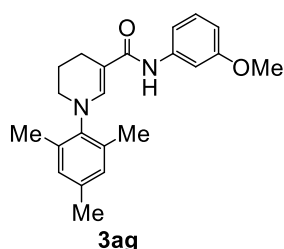
N-(2-methoxyphenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3af)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.09-2.13 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.51 (t, 2H,



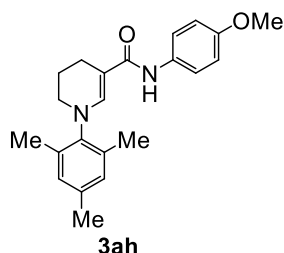
$J = 6.0$ Hz), 3.33 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.89 (s, 3H), 6.85-6.86 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H)

***N*-(3-methoxyphenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ag)**



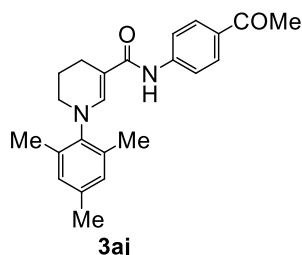
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.02$ -2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.41 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.26 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.72 (s, 3H), 6.81 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz)

***N*-(4-methoxyphenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ah)**



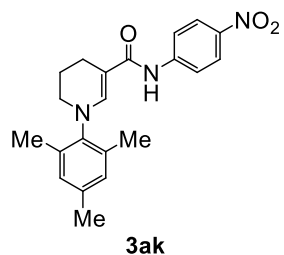
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ -2.11 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.32 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.78 (s, 3H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.88 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz)

***N*-(4-acetylphenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3aj)**



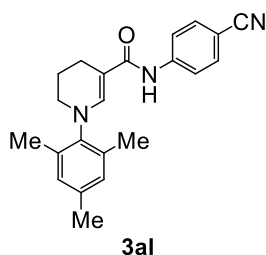
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ -2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48-2.51 (m, 2H), 3.34 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 6.89 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)

***N*-(4-nitrophenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ak)**



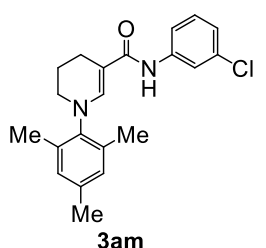
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ -2.13 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.35 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 6.89 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 8.15 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz)

***N*-(4-cyanophenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3al)**



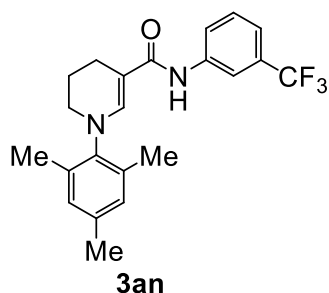
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.09-2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.35 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 6.90 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

***N*-(3-chlorophenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3am)**



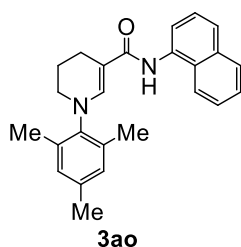
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.15-2.18 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.52 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.39 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 6.94 (s, 2H), 7.04 (dt, 1H, J = 8.0 Hz, J = 1.2 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.24 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 2.3 Hz)

***N*-(3-trifluoromethylphenyl)-1-mesityl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3an)**



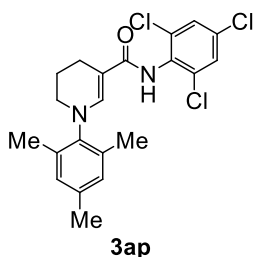
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.10-2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.35 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.92 (s, 2H), 7.17 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.25 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.82= (s, 1H)

1-mesityl-*N*-(naphthalen-1-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ao)



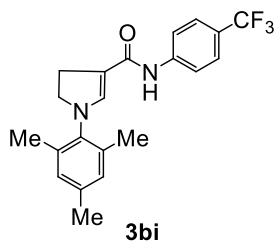
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.16-2.20 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 6.90 (s, 2H), 7.45-7.50 (m, 5H), 7.62 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.10 (d, 2H, J = 7.4 Hz)

1-mesityl-*N*-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3ap)



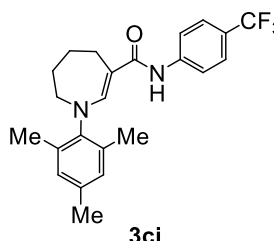
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.10-2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.54 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.36 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 6.89 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.38 (s, 1H)

1-mesityl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide (3bi)



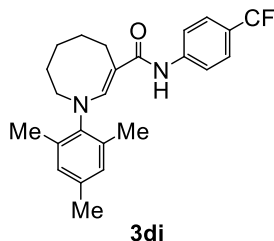
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, J = 10.6 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 10.6 Hz), 6.96 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz)

1-mesityl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-azepine-3-carboxamide (3ci)



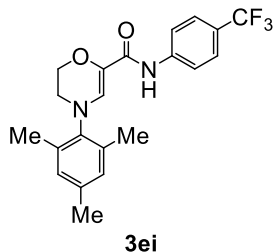
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.95-2.03 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

(E)-1-mesityl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroazocine-3-carboxamide (3di)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.95 (brs, 5H), 2.27 (s, 9H), 2.91 (brs, 2H), 3.84 (brs, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.8 Hz)

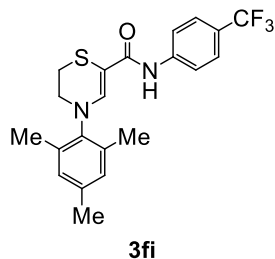
4-mesityl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-oxazine-6-carboxamide (3ei)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.21 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.51 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 6.90 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.09 (s, 1H)

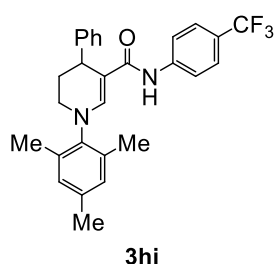
4-mesityl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazine-6-carboxamide

(3fi)



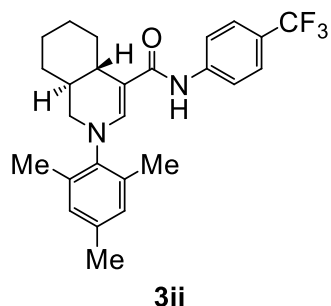
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.20 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, J = 4.9 Hz), 3.74 (t, 2H, J = 4.9 Hz), 6.92 (s, 2H), 7.55 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

1-mesityl-4-phenyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (3hi)



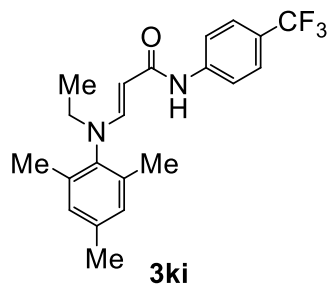
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (dd, 1H, J = 13.6 Hz, J = 2.4 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 1H), 3.08 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.30 (dt, 1H, J = 12.8 Hz, J = 2.8 Hz), 3.98 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.89 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.29-7.31 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 6H), 7.73 (s, 1H)

(4S,8S)-2-mesityl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydroisoquinoline-4-carboxamide (3ii)



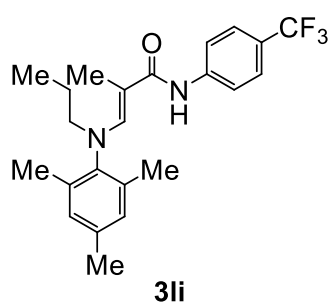
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.94-1.01 (m, 1H), 1.11- 2.00 (m, 1H), 1.26 (td, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.84-1.86 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.58 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 12.0 Hz, J = 3.5 Hz), 3.18 (t, 1H, J = 12 Hz), 6.88 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

(E)-3-(ethyl(mesityl)amino)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylamide (3ki)



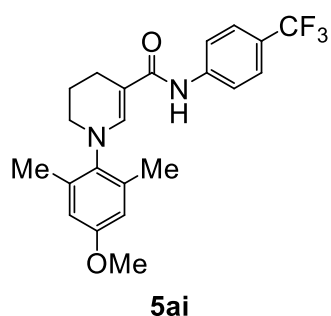
yellow solid: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.83 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.24 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.17 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 5.9 Hz)

(E)-3-(mesityl(propyl)amino)-2-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylamide (3li)



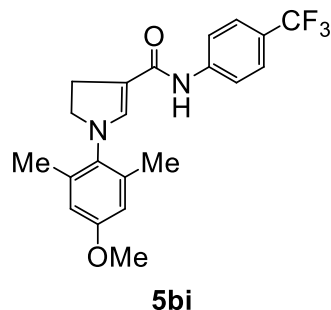
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.65-1.71 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 6.90 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.78 (s, 1H)

1.21-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (5ai)



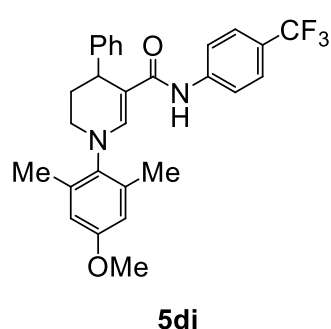
Xx solid: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.08-2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.49 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.34 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.78 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.7 Hz)

1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide (5bi)



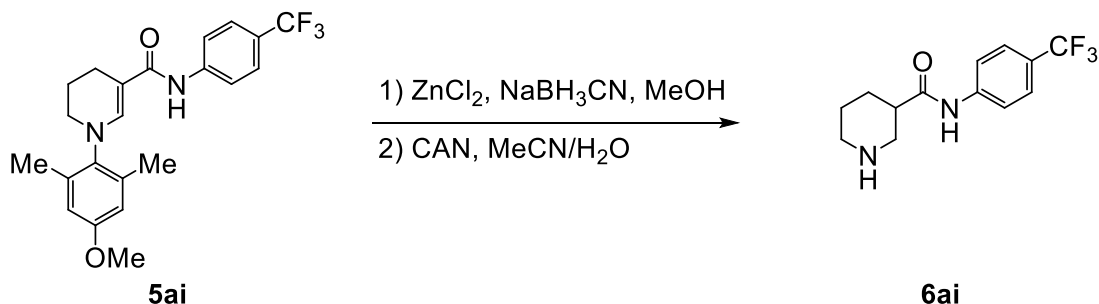
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.30 (s, 6H), 3.15 (t, 2H, J =10.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, J = 10.3 Hz), 6.68 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

(E)-1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroazocine-3-carboxamide (5di)



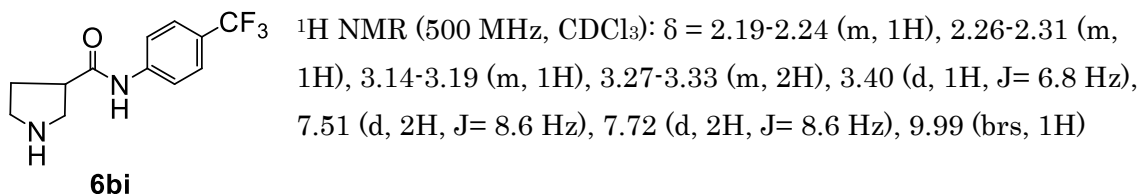
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20-1.26 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.05 (d, 1H, J =, 14.0 Hz), 3.28 (td, 1H, J = 13.2 Hz, 2.7 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.97 (brs, 1H), 6.60 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 6H), 7.72 (s, 1H)

1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide (6ai)

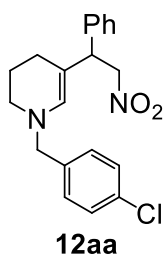


To a solution of **5ai** (100 mg, 0.24 mmol) in MeOH (0.6 mL) were added NaBH₃ (22.5 mg, 0.36 mmol) and ZnCl₂ (32.6 mg, 0.24 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. H₂O was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 times). The organic layer was washed with saturated NaHCO₃ aq. and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was used in next step without any other purification. The solution of this crude mixture in MeCN (0.6 mL) was added cerium (IV) ammonium nitrate (CAN, 394.7 mg, 0.72 mmol) in H₂O (0.6 mL) slowly, then the mixture was stirred for 1 hour. EtOAc was added and the mixture and products were extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (DCM/MeOH= 3/1 to 1/2) to give **6ai** (31.9 mg, 0.12 mmol 49% in two steps) as a yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.60-1.64 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.04 (brt, 1H, J= 5.7 Hz), 2.83 (t, 1H, 10.4 Hz), 3.00 (d, 1H, J= 10.9 Hz), 3.07 (d, 1H, J= 11.5 Hz), 3.26 (dd, 1H, J=11.5 Hz, J= 2.9 Hz), 3.49 (brs, 1H), 7.55 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.70 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 10.8 (brs, 1H)

N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-3-carboxamide (6bi)

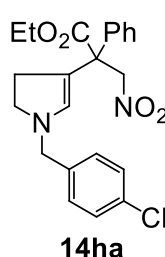


1-(4-chlorobenzyl)-5-(2-nitro-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (12aa)



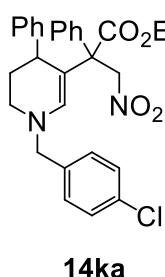
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.70-1.72 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 3.90 (s, 2H), 4.04 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 4.52 (dd, 1H, J = 13.2 Hz, J = 4.0 Hz), 4.66 (dd, 1H, J = 13.2 Hz, J = 4.0 Hz), 5.95 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

ethyl 2-(1-(4-chlorobenzyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-3-nitro-2-phenylpropanoate (14ha)



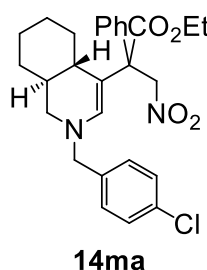
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.14-1.25 (m, 3H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.87 (d, 2H, J = 3.4 Hz), 4.08-4.13 (m, 2H), 5.14 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.16 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.31 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

ethyl 2-(1-(4-chlorobenzyl)-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-3-nitro-2-phenylpropanoate (14ka)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.58 (dd, 1H, J = 13.3 Hz, J = 1.8 Hz), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 3.34 (brs, 1H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 3H), 4.49 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 6.19 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.12 (t, 5H, J = 8.7 Hz), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.43 (d, 2H, J = 7.3 Hz)

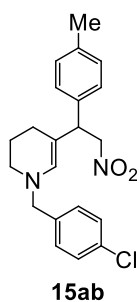
ethyl 2-((4aS,8aS)-2-(4-chlorobenzyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydroisoquinolin-4-yl)-3-nitro-2-phenylpropanoate (14ma)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (t, 7.4 Hz), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.57 (t, 1H, J = 11.5 Hz), 2.67 (td, 3H, J = 10.9 Hz, J = 3.5 Hz), 2.85 (d, 1H, 10.9 Hz), 3.43 (s, 2H), 3.83-3.95 (m, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.47 (q, 1H, J = 7.4 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 5.54 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 5.73 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.67 (d, 2H, J = 8.0 Hz)

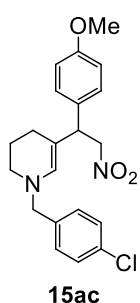
1-(4-chlorobenzyl)-5-(2-nitro-1-(p-tolyl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ab)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.72-1.76 (m, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.70-2.74 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.02 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, J = 6.9 Hz), 4.66 (dd, 1H, J = 11.5 Hz,



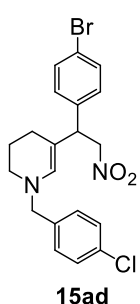
$J = 6.9$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 5.95 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)

1-(4-chlorobenzyl)-5-(1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ac)



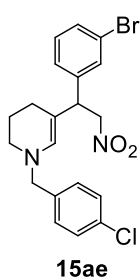
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74$ -1.79 (m, 3H), 1.84-1.90 (m, 1H), 2.35 (brs, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.01 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.65 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $J = 12$ Hz, $J = 9.6$ Hz), 5.94 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz)

5-(1-(4-bromophenyl)-2-nitroethyl)-1-(4-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ad)



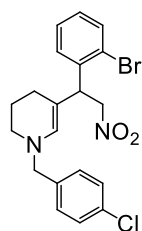
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ -1.76 (m, 3H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.02 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.65 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $J = 12.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 5.94 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (2H, $J = 8.6$ Hz)

5-(1-(3-bromophenyl)-2-nitroethyl)-1-(4-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ae)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.75$ -1.80 (m, 3H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.05 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.69 (dd, 1H, $J = 12.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 4.79 (dd, 1H, $J = 10.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 5.99 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)

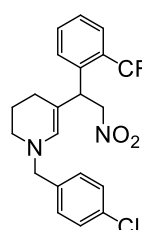
5-(1-(2-bromophenyl)-2-nitroethyl)-1-(4-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15af)



15af

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.74-1.79 (m, 3H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.94 (d, 2H, J = 2.9 Hz), 4.60 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, J = 4.5 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 12.6 Hz, J = 6.9 Hz), 4.71 (dd, 1H, J = 12.0 Hz, J = 9.2 Hz), 7.21 (dd, 2H, J = 7.5 Hz, J = 1.7 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz)

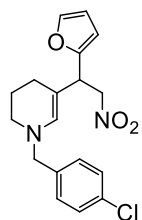
1-(4-chlorobenzyl)-5-(2-nitro-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ag)



15ag

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.85-1.92 (m, 1H), 2.71 (td, 1H, J = 11.5 Hz, J = 3.4 Hz), 2.76-2.80 (m, 1H), 3.92 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 4.55 (dt, 1H, J = 16.3 Hz, J = 6.6 Hz), 4.74 (dt, 1H, J = 16.3 Hz, J = 6.6 Hz), 5.99 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 7.5 Hz)

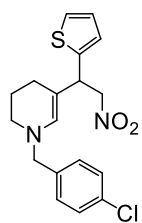
1-(4-chlorobenzyl)-5-(1-(furan-2-yl)-2-nitroethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ah)



15ah

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.78-1.90 (m, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.15 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.67 (dd, 1H, J = 12.8 Hz, 10.4 Hz), 4.77 (dd, 1H, J = 11.6 Hz, 6.4 Hz), 6.00 (s, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.16 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, 8.4 Hz)

1-(4-chlorobenzyl)-5-(2-nitro-1-(thiophen-2-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (15ai)



15ai

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.77-1.83 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.76-2.80 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.33 (t, 1H, J = 10.5 Hz), 4.76 (d, 2H, J = 10.5 Hz), 6.06 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 6.5 Hz, 4.5 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 9.9 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 6.5 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 9.9 Hz)

謝辞

本研究の遂行にあたり、多大なる御指導、ご鞭撻を賜りました東京大学薬学系研究科 金井 求 教授に心より感謝いたします。

本研究を直接御指導いただき、常に的確な御助言を頂きました東京大学薬学系研究科 生長幸之助 助教に心より感謝します。

折に触れ、有益な御助言を賜りました東京大学薬学系研究科 松永茂樹 准教授、清水洋平 助教に深く感謝いたします。

研究生生活を通じて、常に良い刺激を頂きました、橋詰 祥伍氏、三ッ沼 治信氏、駒井 宏友氏、斎藤 健太氏に感謝いたします。

また、日々の研究生生活を通じて御協力頂きました、東京大学薬学系研究科有機合成化学教室、JST-ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトの皆様に感謝致します。

本研究の円滑な遂行にご協力いただきました、秘書 師尾佐由利氏に深く感謝いたします。

最後に、研究の遂行にあたり支えていただいた、父 清、母 美智子、姉 小百合に感謝します。

