

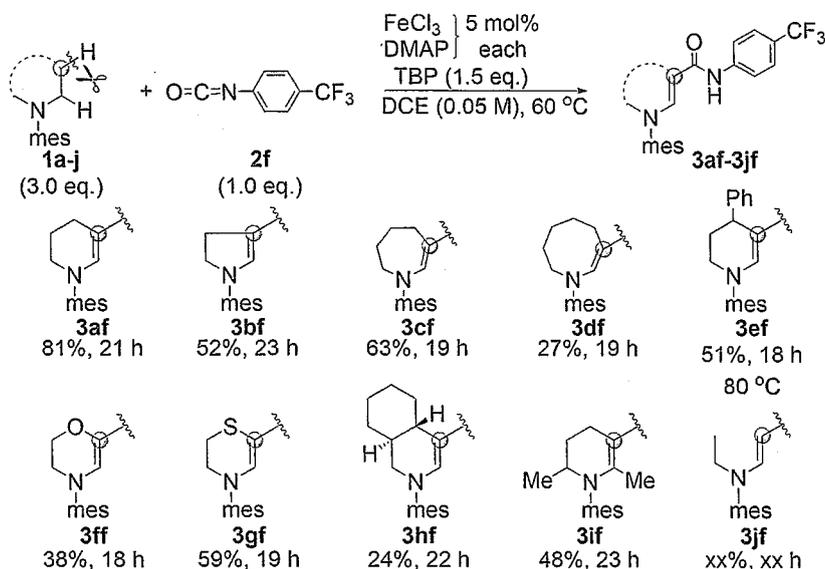
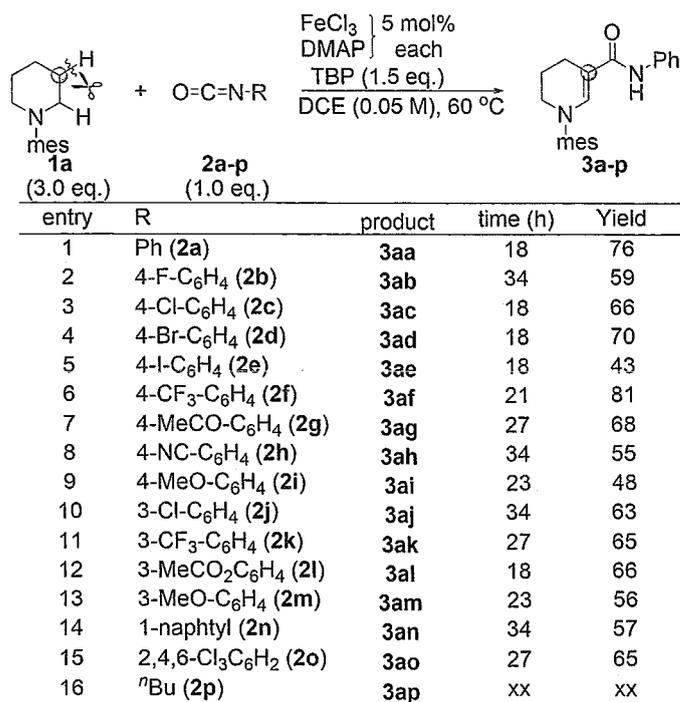
園部敏亮は、「含窒素医薬ビルディングブロックの迅速的供給を指向した酸化的アミンβ位官能基化反応の開発」というタイトルで、以下の研究を行った。

1. *N*-メシチル保護アミンとイソシアナートとのカップリング反応の開発

アミン類は生物活性物質中に広く存在する構造であり、その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、ユニークな含窒素化合物の合成法となりうる。園部は、当研究室で開発した鉄触媒/TBP (t -BuOO t -Bu)系を用いたニトロオレフィンと保護3級アミンとの窒素原子のβ位での酸化カップリング反応を基盤として、その求電子剤側の拡張を行った。生成物としてβアミノ酸構造を与えるイソシアナートの活用を考えた。条件検討の結果、塩化鉄を5 mol %、配位子となるDMAPを5 mol %、酸化剤であるTBPを1.5当量、配位性を低減させた第三級メシチルアミンを小過剰量(3当量程度)使い、1,2-ジクロロエタン中60度で反応を行うことが最適であることを見出した。

本最適反応条件を用いて基質検討を行ったところ、4位にハロゲン原子(2b-e)、 $-CF_3$ 基(2f)、アセチル基(2g)、ニトリル基(2h)を有するフェニルイソシアナートでも反応は問題なく進行した。また、電子供与基を有する基質を用

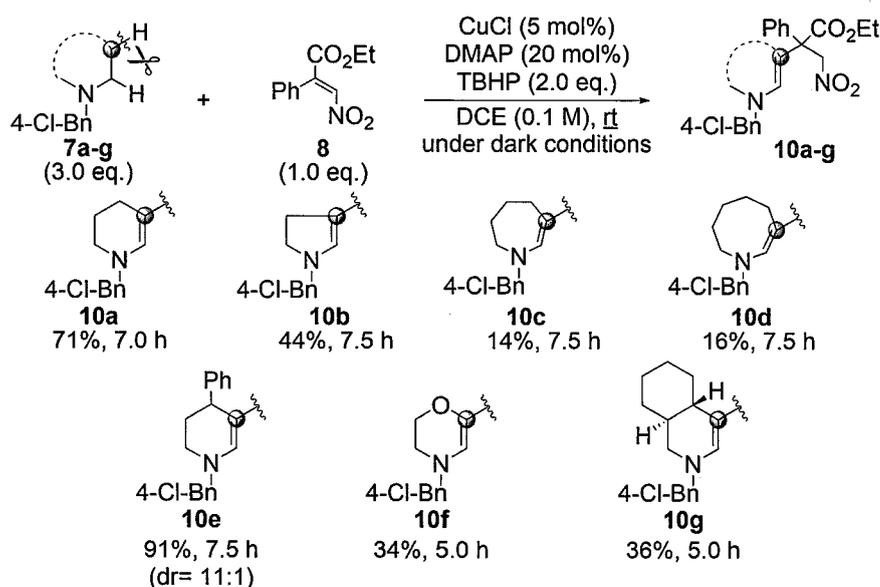
いても反応が進行した(2i)。脂肪鎖を持つイソシアナートに関しては反応が進行せず、この点が本反応の限界である。次にアミン側の基質一般性についても検討した。メシチルピロリジンを経験として用いた際、生成物の過剰酸化によるピロール体の生成は起きず、中程度の収率にて目的とする



ピロリンカップリング体を与えた(3bf)。7員環を有する *N*-メチルアゼパンにおいては中程度の低収率にて反応が進行した(3cf)。8員環を有する *N*-メチルアゾカンでは、基質あるいは生成したエナミンが過剰酸化を受けることで反応系が複雑化し、収率の低下が観測された(3df)。環上の4位にPh基を有するピペリジン基質では、高温条件を必要とし、3afと比べてやや収率の低下が見られた(3ef)。ヘテロ原子を有する基質では、系中生成してくるエナミンが電子豊富であるため過剰酸化が避けられず収率は低下傾向にあるが、反応は進行した(3ff, 3gf)。また、2環性の基質、アミンα位に置換基を有する基質においても反応は進行した(3if, 3jf)。メチル基は窒素原子上から簡便に脱着しにくく合成的有用性に欠けるため、4-methoxy-2,6-dimethylphenyl (DMPMP)保護アミンを基質として用い、本反応を適用した後に脱保護を行い、それぞれ対応するβアミノ酸誘導体を同等な収率にて得ることができた。

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

次に、穏和な条件で進行し、合成上取扱い易い保護基を用いた反応へ改善して行くべく検討を行った。保護基として *N*-ベンジル基を中心に検討を行ったところ、触媒として塩化銅 (5 mol %)、配位子として DMAP (20 mol %)、酸化剤として *t*BuOOH (TBHP) を slow addition して酸化活性種の生成速度を適度に保つことで、4-クロロベ



ンジル保護基を用いてアミンβ位でのニトロオレフィンへの共役付加反応が良好な収率で進行することが分かった。本条件を最適条件とし、基質一般性の検討を行ったところ、7, 8員環アミン (7c, 7d) を基質とすると収率の大幅な低下が見られたものの、ピペリジン (6員環: 7a) およびピロリジン (5員環: 7b) 基質を用いるカップリングに対しては合成的に有用な収率で目的物が得られた。4位にPh基をもつ基質では91%という高収率にて目的物を得ることができた(10e)。ヘテロ原子を有する基質、2環性の基質では低収率に留まった(10f-g)。

未だ基質一般性には問題を残すものの、以上の業績は医薬リードとして重要なアミン類の触媒的合成の進歩に寄与するものであり、よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として合格と認められる。