

## 審査の結果の要旨

氏名 高須 典明

高須典明は、「鉄触媒を用いたアミン類の酸化的 3 位官能基化反応」というタイトルで、博士研究に取り組んだ。

不活性な C-H 結合の活性化を経由した酸化的炭素骨格構築反応は、医薬品などの複雑な骨格を、従来法とは概念的に異なるルートで直線的かつ高効率で構築し得る。とりわけ、パラジウムやロジウムなどのレアメタルに替わり、普遍的に存在し元素戦略的に有利な第一列遷移金属を用いた C-H 官能基化反応の開発は、現代有機化学において重要課題の一つとなっている。アミンは生物活性を示す多くの化合物に含まれる構成要素である。脂肪族アミン類の C3 位が官能基化された化合物は医薬品などにもしばしば見られ、創薬ターゲットになり得る骨格である。そのため効率的かつ簡便な脂肪族アミンの C3 位官能基化法は、有機合成化学及び創薬化学的な観点において意義のある手法である。以上の背景を基に高須は、第一列遷移金属、とりわけ鉄触媒を用いたアミン 3 位の酸化的官能基化反応の開発を行った。

背景として、アミンの酸化により系中でイミン及びイミニウムカチオン

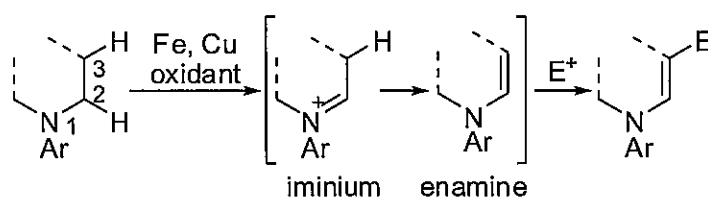
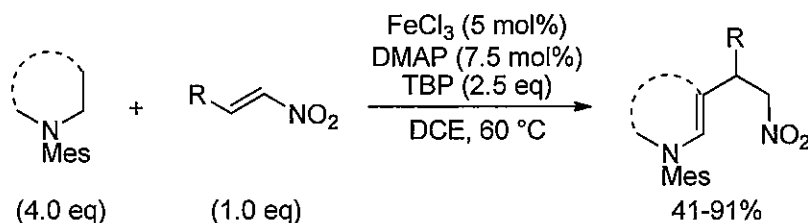


Figure 1. Strategy of C(3)-Functionalization of Amines

中間体が生じ、そこに求核剤が付加する反応が数多く報告されている。この時 C3 位にも C-H 結合を有する基質を用いれば、イミニウムカチオンがエナミンに異性化して、C3 位で求電子剤と反応させることができると期待した (Figure 1)。

この発想のもとに C3 位のニトロアルケンへの付加の検討を行ったところ、嵩高いメシチル基を窒素原子上に有する塩化鉄(III)-*tert*-ブチルペルオキシド (TBP) 系にて最も効率的に反応が進行し、また触媒量の DMAP 存在下に反応が加速することを見出した。最適化した反応条件を用い、基質一般性の検討を行い、ある程度の合成的に有用な基質一般性が発現することを明らかとした (Scheme 1)。

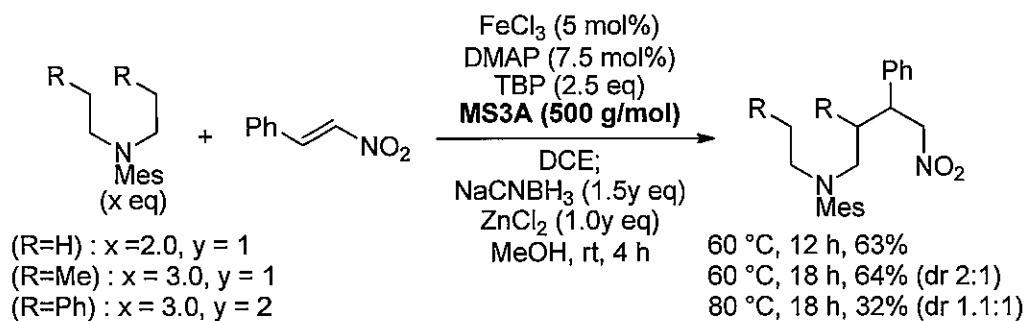
Scheme 1. Oxidative C3-Coupling Reaction of Amines with Nitroolefins



特に興味深いのは、これまで報告例のない鎖状基質に対する 3 位官能基化への適用である (Scheme 2)。本反応系をそのまま鎖状基質に適用しても、エナミン中間体の不安定性ゆえ低収率に留まり、目的物の単離精製も困難であった。ここで、反

応系にモレキュラーシーブスを加えてエナミンの加水分解を抑え、また反応後ワンポットで還元反応を行うことで良好な収率で生成物を得ることができた。すなわち、室温で反応系中に直接シアノ水素化ホウ素ナトリウムと塩化亜鉛のメタノール溶液を加えたところ、良好な収率でエナミンが還元された化合物が得られた。

**Scheme 2. Tandem Michael Addition / Reduction for Acyclic Tertiary Amines**



また、生成物の合成化学的に有用な変換反応、本反応に有効でかつ除去可能な窒素原子上の置換基 2,6-ジメチル-4-メトキシフェニル基の開発、反応機構に関する実験化学的知見から触媒サイクルの提唱も行っている。今後発展性の高い触媒反応であると評価できる。

以上のように、高須は安価で毒性の低い鉄触媒を用いて、アミン類のユニークな合成を可能としうる C3 位の位置選択的酸化的炭素-炭素結合形成に成功した。これらの業績は、医薬品等の生物活性化合物の新たな触媒的合成法を提示するものであり、博士（薬学）の授与に相当するものと判断した。