

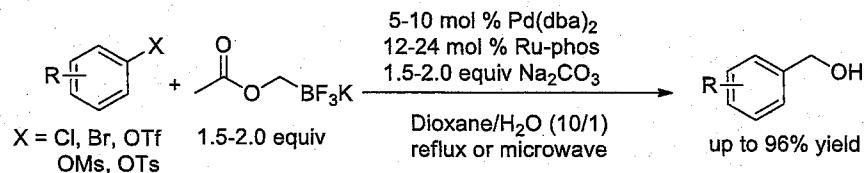
## 審査の結果の要旨

氏名 村井 則夫

芳香族化合物のヒドロキシメチル体および1級アミノメチル体は、多くの医薬品やその候補化合物の部分構造に見られるばかりでなく、多種多様な構造変換への応用が可能であることから、医薬品合成中間体としても広く用いられている構造である。その合成法は様々な手法が知られているが、強い塩基性条件や還元条件の利用、あるいは合成中間体の不安定性のため、共存できる官能基や合成ルートの設定に制限がかかる点や、直接の原料で市販されているものが不十分なため多段階を要する点など多くの課題を有していた。

そこで村井はこれらの難点を克服できる反応として、温和な反応条件、高い基質一般性、安価かつ入手容易な原料が利用可能という定評のある鈴木-宮浦クロスカップリング反応に着目し、カップリング試薬として、調製が容易かつ高い化学的安定性と反応性が期待できるトリフルオロボレートに着目して研究を行った。

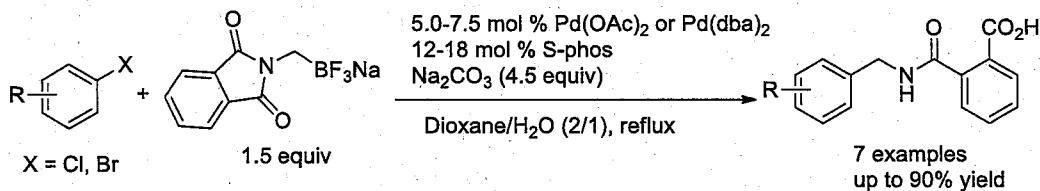
芳香族ハライドのヒドロキシメチル体への変換反応は幾つか知られているが、*n*-ブチルリチウムなど強い塩基性条件による基質の制限や、スズ試薬や一酸化炭素を使用することによる毒性の懸念、多段階を要する点などの課題を有している。これらの課題を改善できる方法として、村井は反応系内で速やかに加水分解され得るカリウムアセトキシメチルトリフルオロボレート試薬に着目し、基質一般性が高く、効率的な芳香族ハライドの直接的ヒドロキシメチル化反応の開発を試みた。初期検討で得た最適条件を、様々な芳香族ハライドやビニルハライド類に適用したところ、高い基質一般性および良好な収率で目的とする芳香族ヒドロキシメチル体を得ることに成功した。さらに、反応性の低い芳香族メシラート、トシラートに対するヒドロキシメチル化反応も検討したところ、マイクロウェーブ反応装置を用いることで、良好な収率で目的の芳香族ヒドロキシメチル体を得ることに成功した。



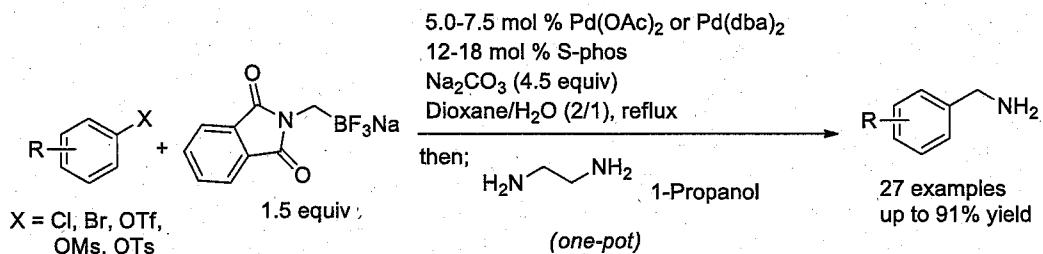
一方、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いた芳香族ハライドの1級アミノメチル化反応に関しては、保護された1級アミノメチル化反応がいくつか報告されているが、1級アミノメチル体を得るには脱保護の過程を必要とし、基質一般性に関しても改善の余地があった。これらの課題を改善するため、村井はナトリウムフタルイミドメチルトリフルオロボレート試薬を用い、高い基質一般性かつ好収率を特長とする芳香族ハライドの直接的1級アミノメチル化反応の開発を試みた。鈴木-宮浦クロスカップリング反応の条件検討をした結果、加える塩基の当量により、*N*-(アリールメチル)フタラミン酸が良好な収率で生成することを見出した。また、芳香族ク

ロリドと芳香族プロミドで最適なパラジウム原料が異なることも見出し、前者では酢酸パラジウム、後者ではビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムが最適であることを明らかにした。この反応で得られる、*N*-(アリールメチル)フタラミン酸も芳香族アミノメチル体同様、様々な生理活性物質の部分構造に見られる骨格であり、過去に芳香族ハライドから *N*-(アリールメチル)フタラミン酸への合成報告がないことから、*N*-(アリールメチル)フタラミン酸の合成法の開発と、*N*-(アリールメチル)フタラミン酸を経由する one-pot アミノメチル化反応の開発という二つのコンセプトで研究を行った。

まず、得られた最適条件を、様々な芳香族ハライド類に適用したところ、42–90%収率で目的とする *N*-(アリールメチル) フタラミン酸を得ることができた。



次に村井は *N*-(アリールメチル) フタラミン酸の one-pot 脱アミド化反応を詳細に検討した。脱アミド化剤としてエチレンジアミンを用い、1-プロパンオール共溶媒下、塩基として炭酸ナトリウムを用いることで、良好な収率で目的の脱アミド体が得られることが明らかとなった。また、エチレンジアミンによる脱アミド化反応に関しては、分子内に存在するカルボン酸が脱アミド化反応を促進することも分かった。これまでに得た最適条件を用いて、様々な芳香族ハライド、メシラート、トシラート類の one-pot アミノメチル化反応を行ったところ、35–91%の収率で目的とする芳香族 1 級アミノメチル体を得ることに成功した。



最後に、one-pot アミノメチル化反応と *N*-(アリールメチル)フタラミン酸の合成を用いた生理活性物質への応用研究として、Na チャンネルブロッカーの合成に適用し、*N*-(アリールメチル) フタラミン酸の合成と、one-pot アミノメチル化反応を組み合わせることで、既存工程の短工程化に成功した。

以上、村井はカリウムアセトキシメチルトリフルオロボレート試薬を用い、芳香族ハライド類の直接的ヒドロキシメチル化反応の開発に成功し、ナトリウムタルイミドメチルトリフルオロボレート試薬を用いた、芳香族ハライド類の one-pot での 1 級アミノメチル化反応の開発にも成功した。さらに、芳香族ハライドからの直接的 *N*-(アリールメチル) フタラミン酸の合成法も確立した。両合成法は基質一般性に優れ、様々な置換基変換を余儀なくされる創薬研究において幅広く応用できると考えられ、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。