

【目的】 クロスカップリング反応とコンビナトリアルケミストリーの台頭によってもたらされた化合物ライブラリー中の sp^2 炭素の割合増加と、続く多数の開発化合物の失敗を経て、創薬化学は近年急速に sp^3 炭素を主骨格とする化合物へと舵を切っている。特にアニリドの代謝不安定性と毒性に起因する問題が多く見られたことから、ピロリジンやモルフォリンを始めとする多様な飽和N-ヘテロ環の重要性が益々高まっている。既存のN-ヘテロ環合成は、1. 環状化合物への置換基導入、2. 鎖状化合物の環化反応、の二種に大別される。前者の多くは、事前に環内窒素原子上に導入した配向基を足がかりとした隣接位の官能基化に依存しており、窒素の遠隔位に官能基を有するビルディングブロックの合成法は少ない。また多くの場合、生成物から配向基を除去することが困難である。後者のアプローチでは置換基導入の柔軟性は増すものの、やはり窒素原子上に除去困難な活性化基を有する 경우가多く、生成物の有用性を著しく損なっている。従って窒素原子が即座に利用可能な無保護N-ヘテロ環の形で供給可能な方法論が近年強く求められている。本研究ではこの要請に対する一つの解決策を提案することを目的とした。

【方法】 本研究ではアルキルナイトレンを用いた分子内 C-H 結合アミノ化反応を利用したアプローチに関し、1. 新規アルキルナイトレン生成法の開拓と飽和N-ヘテロ環合成への応用、2. 銅触媒を用いた化学選択的分子内アミノ化反応、の二つの反応に関する検討を行った。

【結果】 既存のアルキルナイトレン前駆体はハロゲン化物を用いた求核置換反応やアルコールを原料とする光延反応によって合成されていた。そこで一級アミンを基質としたアルキルナイトレンの生成法の開発を検討することとした。窒素原子上の置換基を種々検討したところ、容易に導入可能な *O*-ベンゾイル基が最適であると同定した。この基質はロジウム触媒存在下、速やかに環化し無保護ピロリジンを与えた。ナイトレンは多様な反応性を有する高反応性活性種であるため、触媒による反応性制御も重要な研究課題である。そこで筆者らが以前開発したアルキルナイトレンを用いた分子内アミノ化反応に関し、化学選択性を発現する触媒系の探索を行った。検討の結果、一価銅と窒素系配位子を用いた触媒系により芳香環選択的なアミノ化が可能であることを見出した。本触媒系により、既存の触媒では副反応が問題となっていた C-H 結合への挿入や二重結合のアジリジン化などを防ぐことが可能であった。

助成研究の成果

