

## 不活性アミド様化合物の直接的切断反応の開発

野下, めぐみ

<https://hdl.handle.net/2324/1931855>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（創薬科学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	野下 めぐみ
論文名	不活性アミド様化合物の直接的切断反応の開発
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大嶋 孝志 副査 九州大学 教授 王子田 彰夫 副査 九州大学 教授 平井 剛 副査 九州大学 准教授 谷口 陽祐

## 論文審査の結果の要旨

アミンは有機化合物において基本的な構造の一つであり、医薬品や天然物などの重要な化合物に極めて多く含まれている。アミン化合物は反応性が高く、一般にアミンの合成においては望まぬ副反応を抑えるために、アミンを一旦保護し、修飾後脱保護を行う手法が用いられる。アミンの保護基として、カーバメートやアミドが広く用いられている。近年、これらのアミド様化合物は C-H 結合活性化や速度論的光学分割、キラル補助基などにも用いられ、その有用性は更に高まっている。しかし、アミド様化合物は共鳴安定化により非常に頑丈な構造を有しているために、その切断には強酸や強塩基を用いた厳しい条件が必要とされ、適用可能な基質に制限があった。これに代わる温和な条件での不活性アミド様化合物の切断を目的として、これまで様々な研究が報告されているが、どれも基質一般性、官能基許容性に改善の余地があり、この課題を克服した温和な条件でのアミド様化合物の切断法の開発が求められている。一方、当研究室で開発されたトランスアミド化を利用したアミド切断反応 (*Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12623. 第二著者) は、求核力の高いアミンを用いることで従来法よりも中性に近い条件下、十分な基質一般性、官能基許容性を有している。

野下氏は初めに、diethylenetriamine を用いたカーバメートおよびウレアの切断反応の開発を行った (*Org. Lett.* **2016**, *18*, 6062. 筆頭著者)。本反応は従来の加水分解条件に比べて中性に近い条件で進行し、従来法には適応困難な二級アミン由来のカーバメートや官能基を有する基質に適用可能である。本反応はより安定なウレアの切断にも適用でき、その頑丈さ故に保護基として用いることのできなかったウレアを保護基として利用できる可能性を見出した。また、類似の構造であるアミド存在下におけるカーバメートまたはウレア選択的切断という興味深い反応性を見出した。本反応に必要な試薬は安価な求核剤のみであり、水や空気に影響されない簡便な手法である。

次に彼女は、当研究室が開発したアミドの加水分解反応について更なる基質一般性の拡大を目指し、検討を行った。trifluoroethanol 溶媒中において反応が促進されることを見出し、以前は適用できなかった立体的に嵩高い基質への適用を可能にした。得られたヒドラジドはカルボン酸やエステルなどの有用な化合物への前駆体として利用できる。一方で本反応の実用的なスケールアップのためには、反応時間の長さ、安全性の面で課題が残されていた。フロー系は連続的な合成により、容易にスケールアップが可能な手法である。また、バッチ系に比べて実際の反応容積がごく少量のため温度制御が容易で、安全性が高い利点を有している。本反応がマイクロ波照射によって反応時間を短

縮できる点を活かし、フロー型マイクロ波照射装置を用いることで、種々アミドの切断をグラムスケールで実施した (manuscript in preparation 筆頭著者)。

最後に、より温和で環境調和性の高いアミド切断法として触媒的加水分解反応の開発を目指して検討を行った。本研究において私は、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  がアミドの加水分解反応の触媒として機能することを見出し、比較的切断容易な 8-aminoquinoline amide を中程度の収率で切断することに成功した。また、反応性が不十分ではあるが、既存の切断法が適用困難な基質にも適用できる可能性を見出した。

以上のように、野下氏は博士論文にふさわしい研究結果を十分に得ており (筆頭論文 1 報、1 報 投稿準備中)、本審査における発表・質疑・応答も博士の学位を授与するに十分なものであったと考えられ、博士 (創薬科学) の学位に値すると認める。