



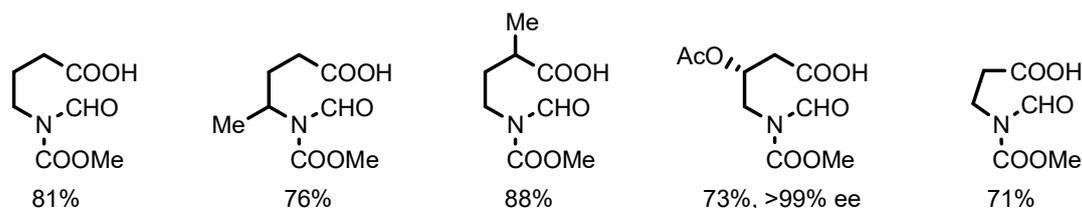
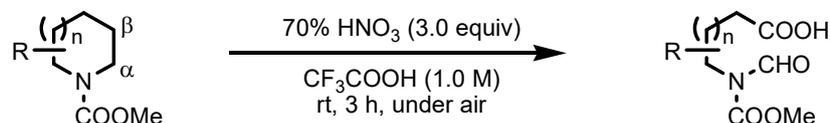
## HNO<sub>3</sub>-TFA 系を用いる *N*-保護環状アミン類の酸化開裂反応 Oxidative Cleavage of *N*-Protected Cyclic Amines by HNO<sub>3</sub>-TFA System

戸口 裕之<sup>1</sup>、山本 耕介<sup>1</sup>、原田 稔大<sup>2</sup>、栗山 正巳<sup>1</sup>、尾野村 治<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>長崎大院医歯薬、<sup>2</sup>長崎大薬)

非天然アミノ酸は薬学および合成化学分野から大きな注目を集めており、その効率的合成法の開発が精力的になされている。

当研究室ではこれまでに、酸化剤として NaNO<sub>2</sub>、溶媒としてトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いる *N*-保護環状アミン類の α-β 炭素間結合の酸化開裂反応を開発しており、対応する β または γ-アミノ酸誘導体を高収率で得ることに成功している<sup>1)</sup>。しかし、NaNO<sub>2</sub> は TFA に対する溶解性が低いため、本手法は比較的低濃度で反応を行う必要がある。また、保護基としてメトキシカルボニル (COOMe) 基を有する基質においては中程度の収率に留まっていた。一方、TFA 溶媒中、*N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) 触媒存在下、70% HNO<sub>3</sub> を酸化剤とする酸化開裂反応を見出し、シクロヘキサンからアジピン酸への高効率的な変換を達成した<sup>2)</sup>。以上の背景のもと、今回我々は HNO<sub>3</sub>-TFA 系を利用した *N*-保護環状アミン類の酸化開裂反応の開発に着手した<sup>3)</sup>。

*N*-メトキシカルボニルピペリジンをモデル基質として、反応条件の最適化を行った結果、対応する γ-アミノ酸誘導体を 81% 収率にて得ることに成功した。本反応は空気雰囲気下かつ室温にて、NHPI の有無に関わらず良好に進行した。TFA と自由に混和する 70% HNO<sub>3</sub> を酸化剤とすることで、NaNO<sub>2</sub>-TFA 系よりも高濃度の条件にて反応を行うことが可能であった。また、2 位あるいは 4 位にメチル基を有するピペリジン誘導体において収率が大きく向上した。本発表では、他の置換基や不斉炭素を有するピペリジン類、五員環および七員環アミン類を適用した結果についても報告する。



### <参考文献>

- 1) Onomura, O.; Moriyama, A.; Fukae, K.; Yamamoto, Y.; Maki, T.; Matsumura, Y.; Demizu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6728.
- 2) Matsumoto, Y.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Nishida, K.; Onomura, O. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1312.
- 3) Yamamoto, K.; Toguchi, H.; Harada, T.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Heterocycles* **2020**, *101*, 486.

### 発表者紹介

氏名 戸口 裕之 (とぐち ひろゆき)  
所属 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
学年 博士前期課程 1 年  
研究室 医薬品合成化学研究室 (尾野村研究室)

