

フタキ エリカ

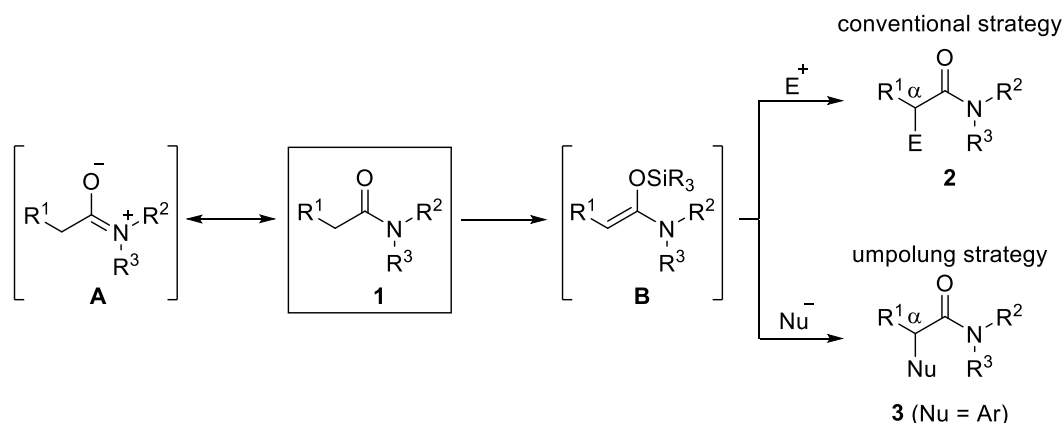
氏名(本籍)	二木 恵里佳 (兵庫県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博第45号
学位授与年月日	令和2年3月5日
学位授与の条件	学位規程第4条第1項該当者
学位論文の題名	窒素-酸素結合の開裂を駆動力とする <i>N,O</i> -ケテンアセタールへの求核的アリール化およびアルキル化反応の開発
論文審査委員	主査 教授 和田 昭盛 副査 教授 小林 典裕 副査 教授 奥田 健介 副査 教授 上田 昌史

論文内容の要旨

緒言

アミドは多くの医薬品や生物活性化合物に含まれているだけでなく、ペプチドの基本構造でもあるため、生命活動に関わる重要な構成単位の一つである。¹⁾一方でアミドは共鳴安定化による高い化学安定性を有するため (**1**↔**A**)、有機合成化学の観点から考慮すると、その反応性が十分でない (Scheme 1)。そのため、アミドを利用した反応開発は積極的に行われておらず、未だ発展途上である。したがって、アミドを利用した新たな反応の開発は創薬研究だけでなく、有機合成化学の観点からも重要な課題である。

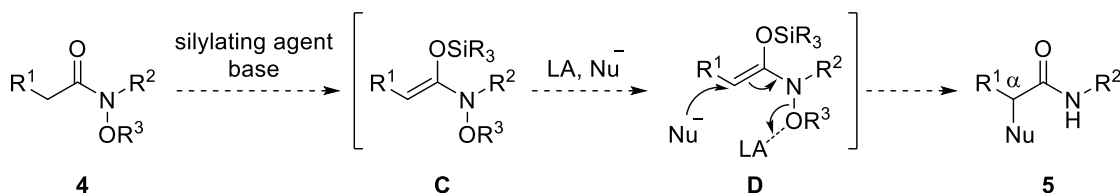
アミドを利用した代表的な反応の一つに、*N,O*-ケテンアセタールを利用した向山アルドール反応がある (Scheme 1, **B**→**2**)。²⁾*N,O*-ケテンアセタール **B** はシリルエノールエーテルと同様に求核種として働き、様々な求電子剤と反応することで、アミドの α 位で新たに炭素-炭素結合が形成できる有用な手法である。しかし、導入可能な置換基に制限があり、アリール基などの一般的に求核置換反応が進行しない置換基を導入するのは困難であった。そこで、*N,O*-ケテンアセタール **B** の極性を逆転させ、アリール基を求核的に導入することができれば、アミドのさらなる有用性の拡大につながると考えた (**B**→**3**)。



Scheme 1. Reactivity of *N,O*-ketene acetal.

第1章 *N*-アルコキシアミドから調製した *N,O*-ケテンアセタールへの求核的アリール化反応の開発³⁾

著者はアミドから調製可能な *N,O*-ケテンアセタールの新たな反応性の開拓を目的として、窒素原子上にアルコキシ基を有するアミドから生成する *N,O*-ケテンアセタールへの求核種導入反応の開発に着手した (Scheme 2)。本手法は、*N*-アルコキシアミド **4** から得られる *N,O*-ケテンアセタール **C** に対し、窒素-酸素結合の開裂を可能にするルイス酸存在下、適切な求核剤と反応させることで、窒素-酸素結合の開裂と求核攻撃が進行し、アミドの α 位に対し求核種を導入することができる。なお、本反応において、ルイス酸性と求核性を併せ持つ有機アルミニウム試薬が最適な有機金属試薬であると考えた。⁴⁾

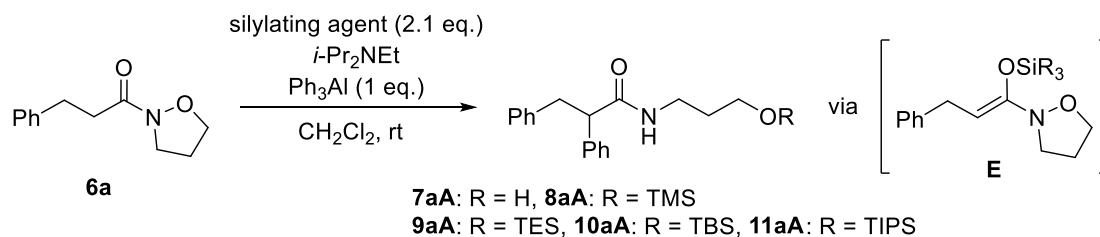


Scheme 2. Umpolung α -arylation of *N*-alkoxyamides.

(i) 最適条件の検討および反応経路の考察

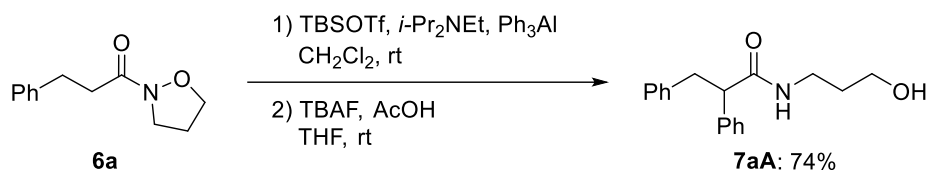
はじめに、*N*-アルコキシアミドから調製した *N,O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応を検討した (Table 1)。まず、*N*-アルコキシアミド **6a** を *i*-Pr₂NEt (*N,N*-Diisopropylethylamine: 以下 *i*-Pr₂NEt と略す) (2当量) 存在下、TMSOTf (Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate: 以下 TMSOTf と略す) (2.1当量) および Ph₃Al (1当量) との反応を室温で検討した。⁵⁾ その結果、期待通り求核的フェニル化反応が進行し、 α 位にフェニル基が導入されたアミド **7aA** およびヒドロキシ基が TMS 化された **8aA** がそれぞれ低収率ながら得られた (entry 1)。次に、他のシリル化剤および塩基の当量数について検討したところ、TBSOTf (*tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate: 以下 TBSOTf と略す) と 4 当量の *i*-Pr₂NEt を用いた場合に求核的フェニル化反応が最も効率よく進行し、アミド **7aA** が 13% の収率で得られ、また TBS 誘導体 **10aA** が 67% の収率で得られることが明らかとなった (entry 5)。

Table 1. Optimization of reaction conditions for the nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal generated *in situ* from **6a**.



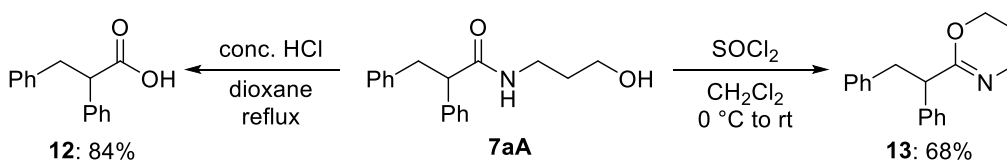
entry	silylating agent	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (eq.)	product (yield, %)	
			7aA	8aA-11aA
1	TMSOTf	2	8	8aA : 11
2	TESOTf	2	18	9aA : 30
3	TBSOTf	2	10	10aA : 67
4	TIPSOTf	2	11	11aA : 58
5	TBSOTf	4	13	10aA : 67

なお、本求核的フェニル化反応で得られる**10aA**にはTLCにおいてRf値が同程度の化合物が不純物として存在し、精製が困難であった。そこで精製を容易にする目的で、反応終了後、TBAF (Tetra-*n*-butylammonium fluoride: 以下TBAFと略す) による脱シリル化反応を行うと、 α -フェニルアミド**7aA**のみが74%の収率で得られた (Scheme 3)。



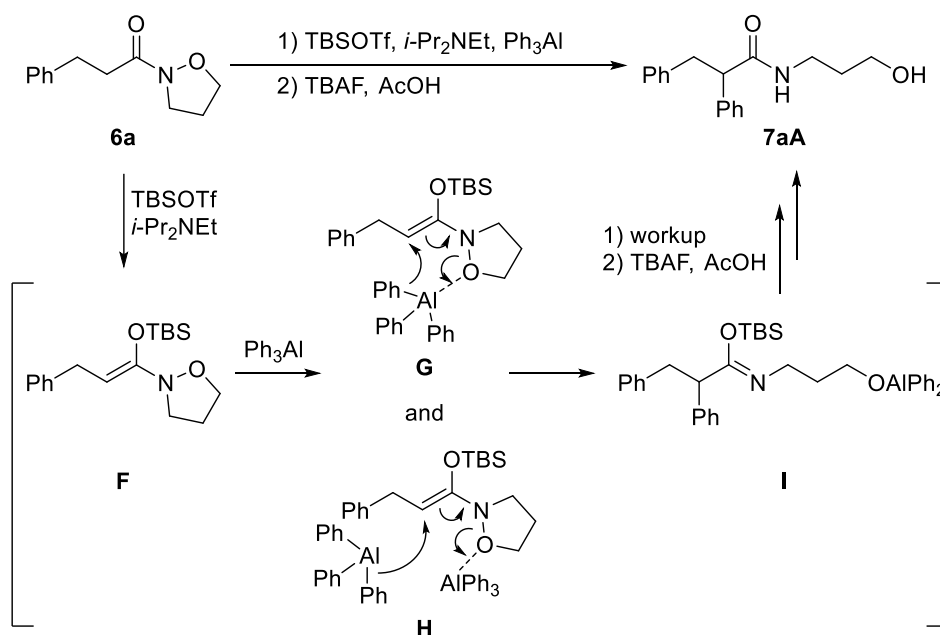
Scheme 3. Sequential nucleophilic phenylation and desilylation of **6a**.

また本反応で得られた α -フェニルアミド**7aA**の有用性を確認する目的で、**7aA**の官能基変換を行った (Scheme 4)。まず、**7aA**を酸加水分解することで、カルボン酸**12**へと変換した。一方、**7aA**をSOCl₂と反応させると、1,3-オキサジン環を有する**13**が得られた。



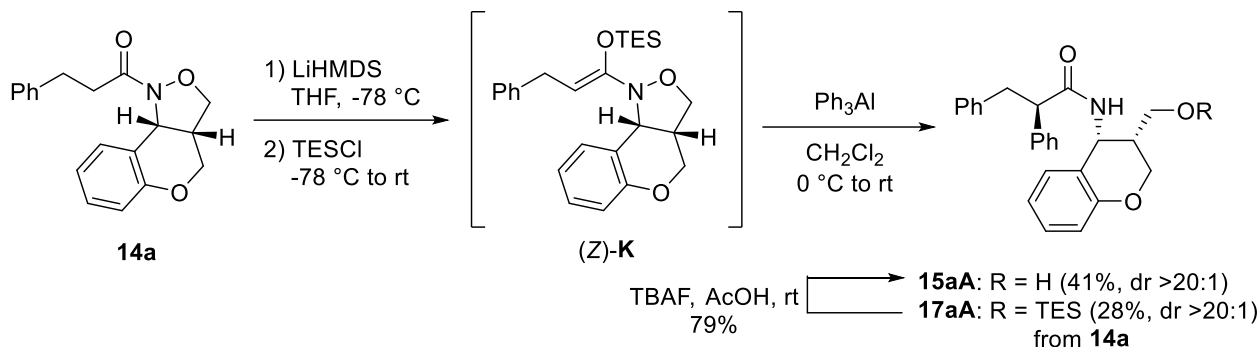
Scheme 4. Transformation of **7aA**.

本求核的フェニル化反応の反応経路は以下のように考えられる (Scheme 5)。まず、*N*-アルコキシアミド**6a**をTBSOTfおよび*i*-Pr₂NEtと反応させることで*N,O*-ケテンアセタール**F**が生成する。続いて**F**に対し1分子のPh₃Alがルイス酸だけでなく求核種としても作用し、窒素-酸素結合の開裂およびフェニル基の求核攻撃が進行する (**F**→**G**)。その結果、 α 位にフェニル基が導入されたイミデート**I**が生成し、最後に後処理およびTBAFによる脱シリル化によって α -フェニルアミド**7aA**が得られる。しかし、後述のジアステレオ選択的な求核的フェニル化反応を考慮すると、2分子のPh₃Alが作用する経路 (**F**→**H**) も否定できない。そのため、現在のところ**F**→**G**→**I**および**F**→**H**→**I**の2つ経路で本反応が進行していると考えている。



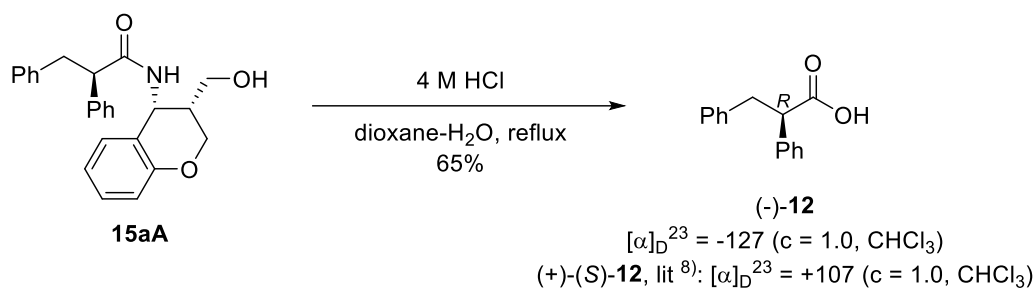
Scheme 5. Plausible reaction pathway.

り高立体選択的に求核的フェニル化反応が進行し、 α 位にフェニル基が導入されたアミド**15aA**が41%の収率、TES誘導体**17aA**が28%の収率で、それぞれ単一のジアステレオマーとして得られた。なお、TES誘導体**17aA**はTBAFで処理することで、ヒドロキシ体**15aA**へと変換可能であった。また、TBSCl (*t*-Butyldimethylsilyl chloride: 以下TBSClと略す) をシリル化剤として用いた時、*N,O*-ケテンアセタールの生成は確認できず、複雑な混合物を与えた。



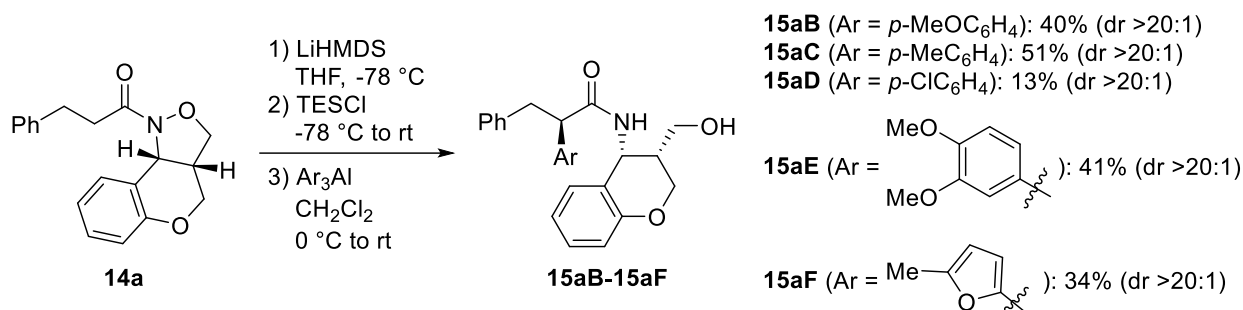
Scheme 8. Diastereoselective nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal **K** with Ph_3Al .

続いて新たに生成した不斉炭素の絶対配置を決定するため、**15aA** を酸加水分解により既知のカルボン酸へと誘導した (Scheme 9)。得られた **12** の比旋光度を文献記載⁸⁾ の (+)-**12** のそれと比較することにより、**12** の絶対配置は *R* 配置であると決定した。



Scheme 9. Conversion of **15aA** into carboxylic acid **12**.

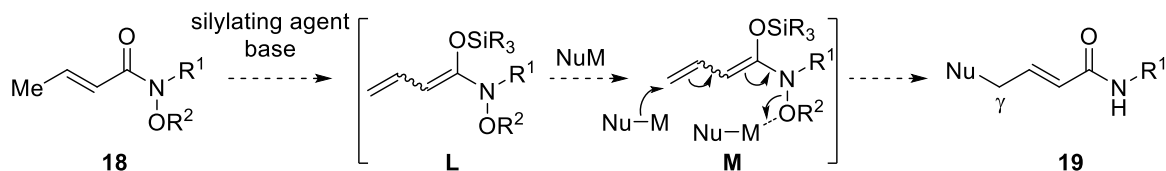
次に様々な有機アルミニウム試薬を用いてジアステレオ選択的アリール化反応を検討した (Scheme 10)。その結果、いずれの場合においても本反応は進行し、目的の α -アリールアミド **15aB-15aF** が得られた。なお生成物はいずれも単一のジアステレオマーとして得られている。



Scheme 10. Diastereoselective nucleophilic arylation of *N,O*-ketene acetal.

第2章 α, β -不飽和 N -アルコキシアミドから調製したビニルケテン N, O -アセタールへの求核的フェニル化およびアルキル化反応の開発

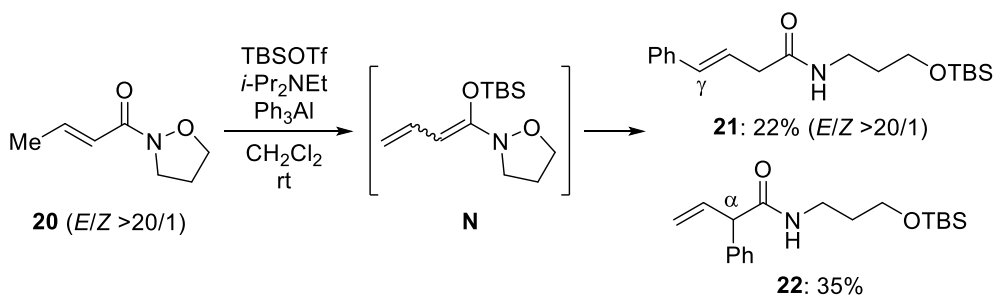
次に、著者は α, β -不飽和 N -アルコキシアミドから調製したビニルケテン N, O -アセタールへの求核種導入反応の開発に着手した (Scheme 11)。本手法は第1章と同様に、ビニルケテン N, O -アセタール L に対し、窒素-酸素結合の開裂と求核攻撃可能なルイス酸を反応させることで、アミドの γ 位に対し求核種を導入することが可能になると考えた。



Scheme 11. Umpolung γ -arylation of α, β -unsaturated N -alkoxyamides.

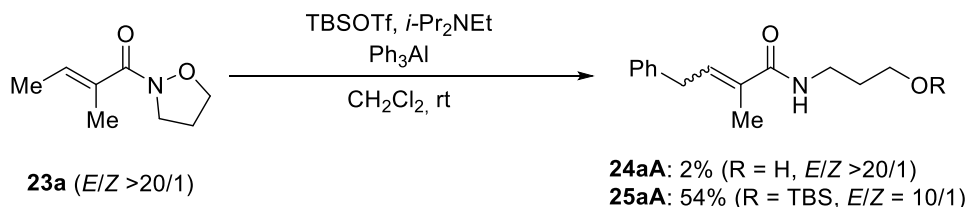
(i) 最適条件の検討および反応経路の考察

まず、 α, β -不飽和 N -アルコキシアミド 20 を $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 存在下、 TBSOTf および Ph_3Al との反応を室温で検討した (Scheme 12)。その結果、 γ 位への求核的フェニル化、および異性化が進行した (E)-アミド 21 が22%の収率で得られたが、同時に α 位にフェニル基が導入されたアミド 22 も35%の収率で得られた。



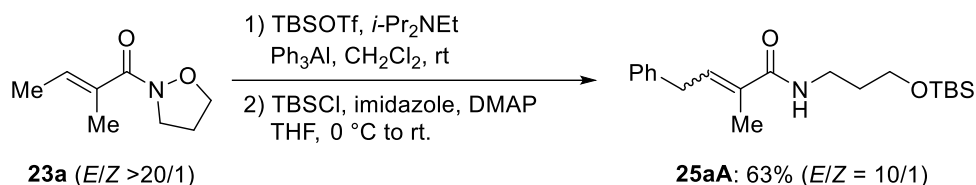
Scheme 12. Nucleophilic γ -phenylation of vinylketene N, O -acetal N generated *in situ* from 20 .

そこで、 α 位へのフェニル基の導入を抑制する目的で、 α 位に置換基を有する α, β -不飽和 N -アルコキシアミド $23a$ を用いて求核的フェニル化反応を行った (Scheme 13)。その結果、期待通り γ 位への求核的フェニル化反応が選択的に進行し、 γ -フェニルアミド $24aA$ が2%の収率で得られ、同時にヒドロキシ基がTBS化されたアミド $25aA$ が54%の収率で得られた。



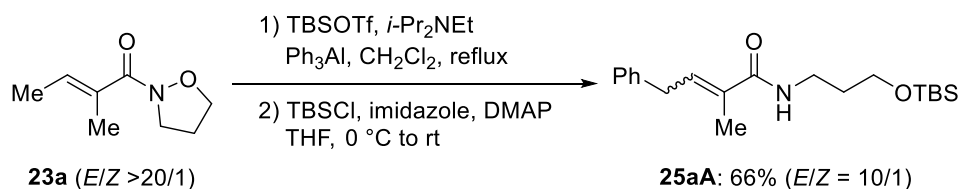
Scheme 13. Nucleophilic γ -phenylation of vinylketene N, O -acetal generated *in situ* from $23a$.

なお、本求核的フェニル化反応で得られる $24aA$ にはTLCにおいて R_f 値が同程度の化合物が不純物として存在し、精製が困難であった。そこで精製を容易にする目的で、反応終了後、 TBSCl を用いてヒドロキシ基のシリル化反応を行った (Scheme 14)。その結果、 γ -フェニルアミド $25aA$ のみが63%の収率で得られ、収率も若干向上した。



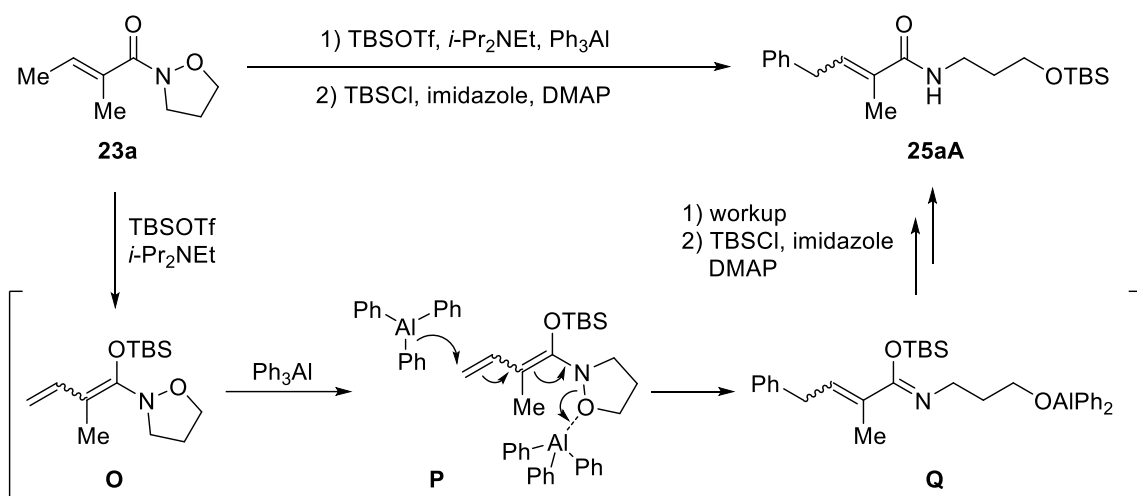
Scheme 14. Sequential nucleophilic phenylation and silylation of **23a**.

次に収率の更なる向上を期待して、 CH_2Cl_2 中加熱還流下で求核的フェニル化反応を行った (Scheme 15)。その結果、収率が66%に向上した。



Scheme 15. Nucleophilic γ -phenylation of vinylketene *N,O*-acetal generated *in situ* from **23a**.

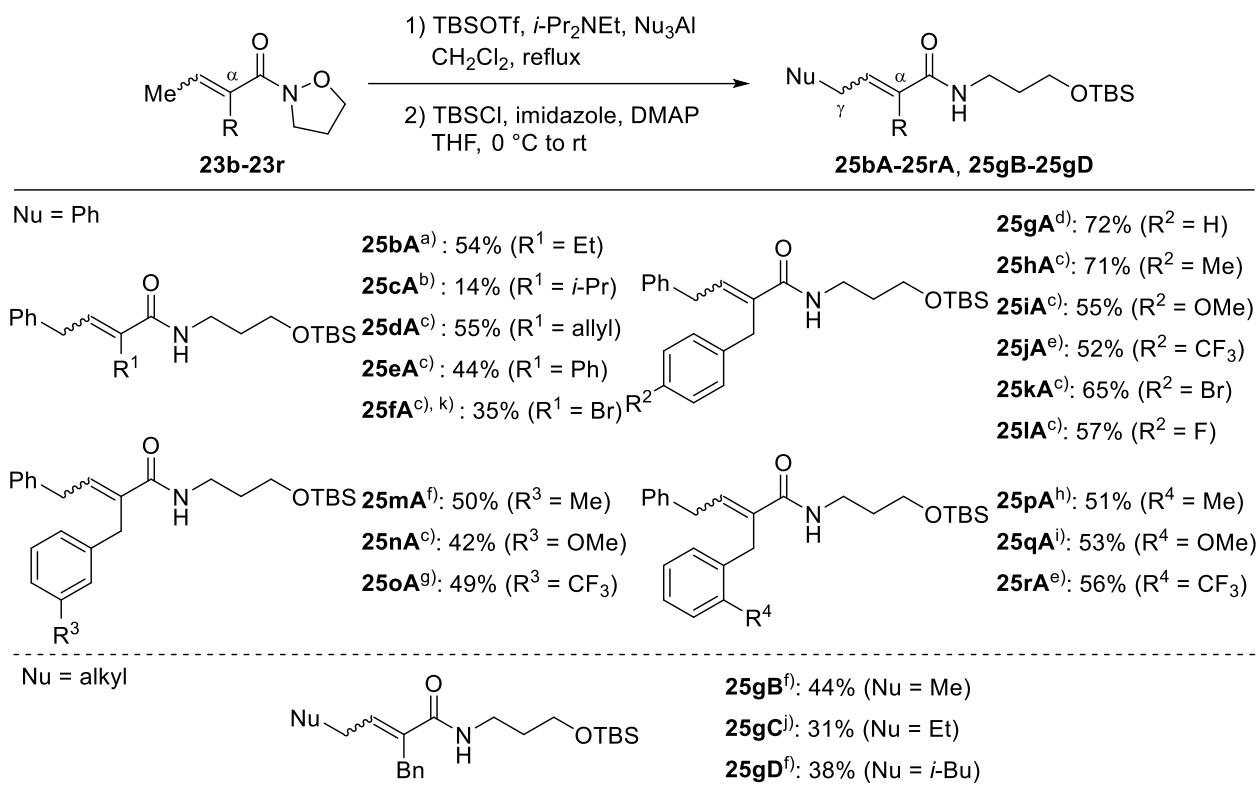
本求核的フェニル化反応の反応経路は以下のように考えている (Scheme 16)。まず、 α,β -不飽和*N*-アルコシアミド**23a**をTBSOTfおよび*i*- Pr_2NEt と反応させることで、ビニルケテン*N,O*-アセタール**O**が生成する。続いて得られた**O**に対し、1分子の Ph_3Al がルイス酸として窒素-酸素結合の開裂に作用し、もう1分子の Ph_3Al が求核種として作用する (**O**→**P**)。その結果、 γ 位にフェニル基が導入されたイミデート**Q**が生成し、最後に後処理およびヒドロキシ基のTBS化によって γ -フェニルアミド**25aA**が得られる。



Scheme 16. Plausible reaction pathway.

(ii) 置換基効果および求核種の検討

α 位に様々な置換基を有する α,β -不飽和*N*-アルコシアミドを用いて、求核的フェニル化反応を検討した (Scheme 17)。その結果、いずれの場合においても、本反応は進行し、目的の γ -フェニルアミド**25bA-25rA**が得られた。またアルキル基を有する有機アルミニウム試薬を用いて検討したところ、いずれの場合も求核的アルキル化反応が進行し、低収率ではあるが、 γ -アルキルアミド**25gB-25gD**が得られた。



a) *E/Z* = 3/1. b) *E/Z* = 1/1. c) Ratio of *E/Z*-isomer could not be calculated due to overlap the signals of olefinic proton or allylic protons with other signals. d) *E/Z* = 12/1. e) *E/Z* = 7/1. f) *E/Z* >20/1. g) *E/Z* = 10/1. h) *E/Z* = 17/1. i) *E/Z* = 16/1. j) *E/Z* = 13/1. k) The reaction was carried out at rt.

Scheme 17. Nucleophilic phenylation and alkylation of vinylketene *N,O*-acetals.

結論

以上のように、*N,O*-ケテンアセタールの窒素-酸素結合の開裂を駆動力とする求核的フェニル化およびアルキル化反応の開発に成功した。本反応は、アミドの α 位あるいは γ 位に対し従来導入困難であった求核種を導入することが可能である。また、光学活性なイソキサゾリジンを利用することで、ジアステレオ選択的アリアル化反応へと展開可能であり、光学活性な α -アリアルアミドが得られることが明らかとなった。

参考文献

- (1) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029-12122.
- (2) (a) McGilvra, J. D.; Unni, A. K.; Modi, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6130-6133. (b) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 776-779. (c) Borths, C. J.; Carrera, D. E.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6746-6753. (d) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 904-906. (e) Myers, A. G.; Widdowson, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9672-9674.
- (3) Takeda, N.; Futaki, E.; Kobori, Y.; Ueda, M.; Miyata, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16342-16346.
- (4) (a) Miyoshi, T.; Miyakawa, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 928-931. (b) Sato, S.; Takeda, N.; Miyoshi, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3899-3904. (c) Nandi, R. K.; Takeda, N.; Ueda, M.; Miyata, O. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2269-2272.
- (5) Downey, C. W.; Ingersoll, J. A.; Glist, H. M.; Dombrowski, C. M.; Barnett, A. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7287-7291.
- (6) (a) Abiko, A.; Davis, W. M.; Masamune, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1295-1300. (b) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 793-795. (c) Nemoto, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6038-6043.
- (7) Beddow, J. E.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812-2825.
- (8) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936-11939.

論文審査の結果の要旨

アミドは、多くの医薬品や生物活性化合物に含まれており、アミドを利用した新たな反応の開発は有機合成化学上、重要な課題である。著者は、開裂可能な窒素-酸素結合を有する *N,O*-ケテンアセタールの反応性に着目し、*N,O*-ケテンアセタールへの求核的アリール化およびアルキル化反応を利用した新たな極性転換反応を開発した。

まず、イソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドから生成する *N,O*-ケテンアセタールと Ph_3Al を反応させると、求核的フェニル化反応が進行し、 α -フェニルアミドが得られることを見出した。次に、上述の反応を立体選択的な求核的アリール化反応へと展開した。すなわち、光学活性なイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドから *N,O*-ケテンアセタールを調製後、 Ar_3Al と反応させると立体選択的に求核的アリール化反応が進行し、 α -アリールアミドが単一のジアステレオマーとして得られた。

さらに α,β -不飽和 *N*-アルコキシアミドから調製できるビニルケテン *N,O*-アセタールへの求核的フェニル化反応を検討し、 γ 位選択的フェニル化反応の開発に成功した。また本反応は、フェニル基の導入だけでなく、求核的アルキル化反応にも適用可能であることを明らかにした。

本手法は、*N,O*-ケテンアセタールの反応性を逆転させることが可能であり、アミドの α 位あるいは γ 位に通常導入困難な求核種を導入できる画期的な手法である。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。