

サト ショウヘイ

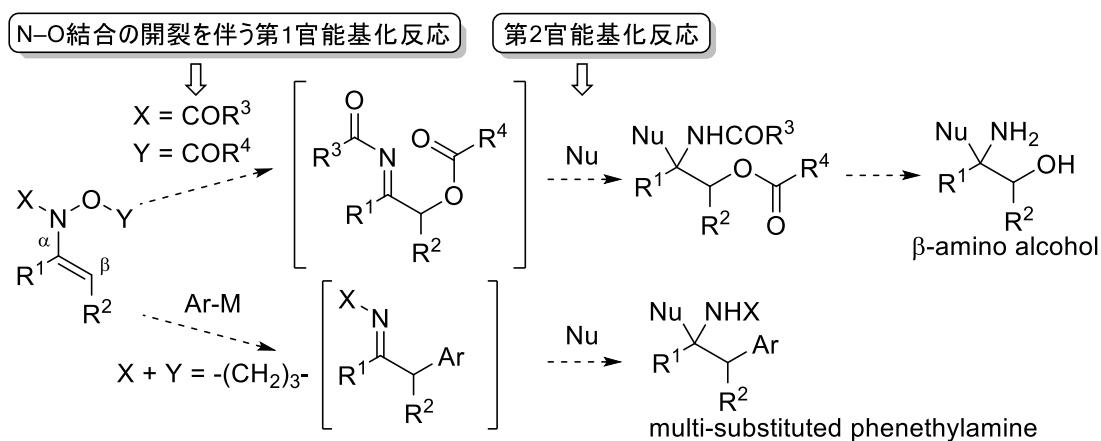
氏名(本籍)	里 章平 (広島県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 32 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 9 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	創薬を指向したエナミン誘導体の新規 α,β -二官能基化反応の開発
論文審査委員	主 査 教 授 和田 昭盛 副 査 教 授 小林 典裕 副 査 教 授 宮田 興子 副 査 准教授 土反 伸和

論文内容の要旨

緒言

アミン類は多くの天然物や生物活性化合物に見られる普遍的な構造単位であり、その効率的合成法の開発は有機合成化学上重要な課題のひとつである。最近、エナミンおよびエナミド類の α,β -二官能基化反応が、多置換アミン誘導体の効率的合成法として注目を集めている。¹ 本手法は、エナミン誘導体の β 位で求電子剤と反応した後、生成するイミン中間体に求核剤が付加することが基本戦略である。エナミン誘導体の β -官能基化反応において、求電子剤以外を用いて置換基を導入できれば、従来法では合成困難であった多置換アミン誘導体の合成が期待できる。

そこで著者は、多置換アミン誘導体の効率的合成法を開発する目的で、エナミン誘導体(*N*-アシルオキシエナミドまたは *N*-アルコキシエナミン) の新規 α,β -二官能基化反応の開発に着手した (Scheme 1)。本手法の特徴は、*N*-O 結合の開裂を利用したエナミン誘導体の β -官能基化反応を一段階目の反応とし、続いて生成するイミン中間体への求核付加反応を二段階目の反応とすることによって、一挙に多置換アミン誘導体を合成できる点である。

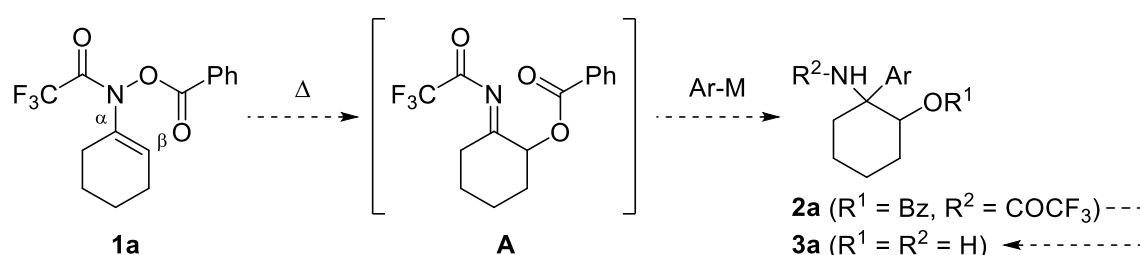


Scheme 1. α,β -Difunctionalization of enamine derivatives.

第1章 シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドの α,β -二官能基化反応の開発²

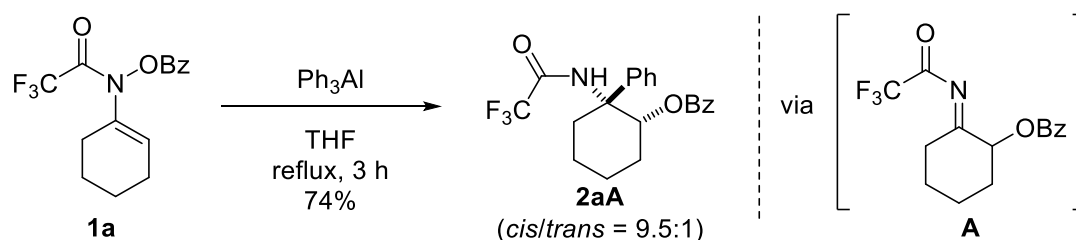
(i) *N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応

含窒素四置換炭素を有する β -アリール- β -アミノアルコール構造は、多くの生物活性化合物等に含まれる重要な構成単位のひとつである。³ 著者は、簡便かつ汎用性の高い含窒素四置換炭素を有する β -アリール- β -アミノアルコールの新規合成法の開発を目的として、[3,3]-シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドの α,β -二官能基化反応の開発に着手した (Scheme 2)。すなわち、6員環を有するエナミド **1a** の β 位に *N*-O 結合の開裂を伴う[3,3]-シグマトロピー転位⁴ を利用してベンゾイルオキシ基を導入した後、系中で生成する *N*-トリフルオロアセチルケチミン中間体 **A** への求核的アリール化反応を連続的に進行させることを計画した。本連続反応により得られる **2a** は、加水分解により容易に β -アリール- β -アミノアルコール **3a** へと導くことができると考えられる。



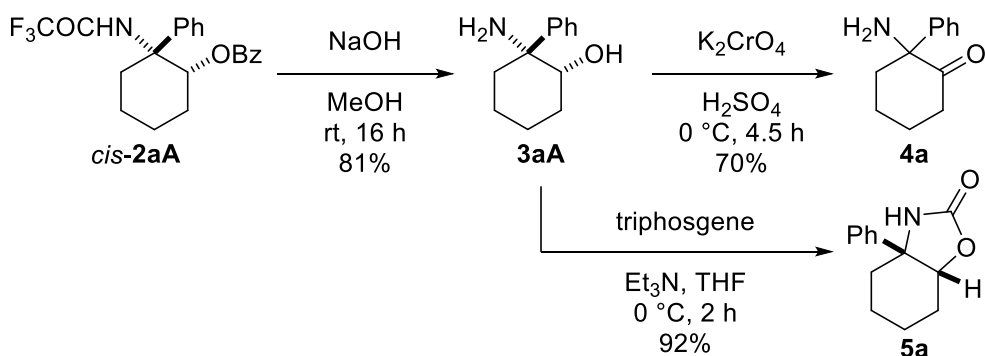
Scheme 2. α,β -Difunctionalization of *N*-benzoyloxyenamides.

まず、6員環を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミド **1a** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応を検討する目的で、有機アルミニウム反応剤を用いて本連続反応を検討した (Scheme 3)。すなわち、エナミド **1a** の THF 溶液にトリフェニルアルミニウムを加え3時間還流した結果、期待通りエナミド **1a** の[3,3]-シグマトロピー転位、および *N*-アシルケチミン **A** への求核的フェニル化反応が連続的に進行し、目的の β -フェニル- β -アミノアルコール誘導体 **2aA** が74% (*cis/trans* = 9.5:1) の収率で得られた。



Scheme 3. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic phenylation.

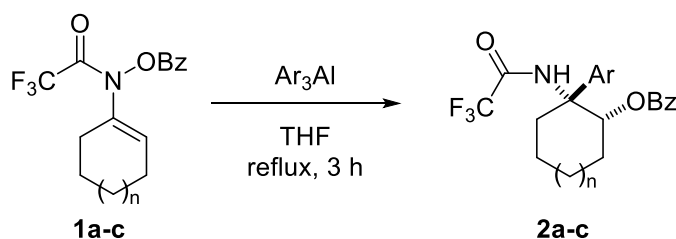
次に、本連続反応により得られた *cis*-**2aA** が創薬における有用なビルディングブロックになり得ると考え、以下に示す官能基変換を行った (Scheme 4)。すなわち、*cis*-**2aA** を加水分解により β -フェニル- β -アミノアルコール **3aA** へと変換した。この **3aA** を足掛かりに α -アミノケトン **4a** の合成、および2-オキサゾリジノン骨格の構築も行った。



Scheme 4. Various transformations of *cis*-**2aA**.

次に、エナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応の基質適用範囲を確認する目的で、環の大きさの異なるエナミドを用いて本連続反応を検討した (Table 1, entries 1 and 2)。その結果、本連続反応は5員環および7員環を有するエナミド **1b, c** にも適用できることが明らかとなった。続いて、様々なアリール基を導入する目的で、トリアリールアルミニウムを用いたエナミド **1a** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応を検討した (Table 1)。その結果、パラ位に電子供与基であるメトキシ基およびメチル基を有するアリール基は効率的に導入でき、目的の **2aB, aC** が中程度の収率かつ高いジアステレオ選択性で得られた (Table 1, entries 3 and 4)。一方、パラ位にフッ素を有するアリール基の導入を検討したが、目的の **2aD** は低収率でしか得られなかった (Table 1, entry 5)。以上の結果から、*N*-アシルケチミンへの求核的アリール化反応において、電子供与基を有するアルミニウム反応剤が良い結果を与えることが明らかとなった。

Table 1. Sequential reaction of several *N*-benzoyloxyenamides with Ar_3Al .



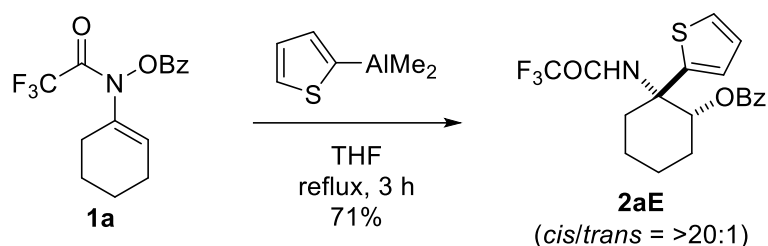
entry	substrate	aluminum reagent	product	yield (%)	<i>cis/trans</i>
1	1b ($n = 0$)	Ph_3Al	2bA ^a : Ar = Ph	41	>20:1
2	1c ($n = 2$)	Ph_3Al	2cA : Ar = Ph	50	2:1
3	1a ($n = 1$)	$(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{Al}$	2aB : Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	69	17.5:1
4	1a ($n = 1$)	$(4\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3\text{Al}$	2aC : Ar = 4-MeC ₆ H ₄	54	10.5:1
5	1a ($n = 1$)	$(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3\text{Al}$	2aD : Ar = 4-FC ₆ H ₄	13	>20:1

^a Stereostructure of *cis* or *trans* isomer has not been established.

(ii) エナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応と Tiletamine の合成

ヘテロ芳香環は多くの天然物や医薬品に含まれる重要な構成単位のひとつである。著者はヘテロ芳香環を導入する目的で、チオフェンを有するアルミニウム反応剤を用いてエナミド **1a** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を検討した。その結果、ジメチル(2-チエニル)アル

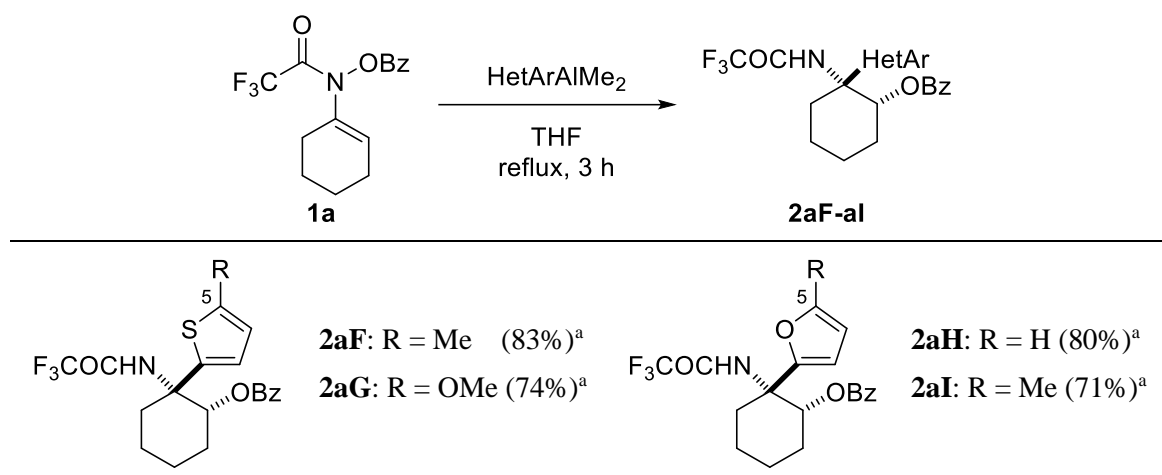
ミニウム⁵を用いた場合に本連続反応は効率良く進行し、目的の **2aE** が 71% (*cis/trans* = >20:1) の収率で得られた (Scheme 5)。



Scheme 5. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic 2-thienylation.

次に、様々なヘテロアール基を導入する目的で、ジメチルヘテロアールアルミニウムを用いたエナミド **1a** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアール化反応を検討した (Table 2)。その結果、5位に様々な電子供与基を有するチオフェンおよびフランが導入でき、β-ヘテロアール-β-アミノアルコール誘導体 **2aF-aI** が良好な収率かつ高い *cis* 選択性で得られた。

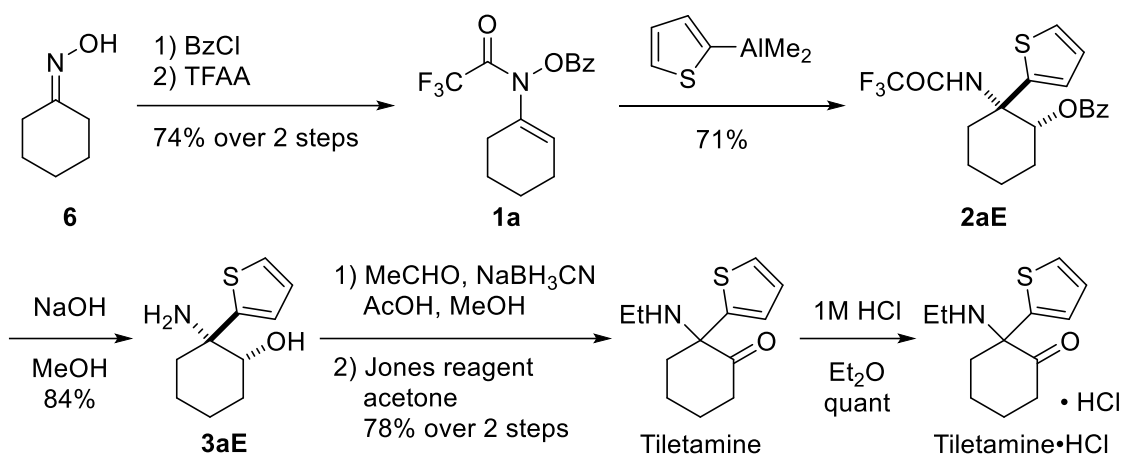
Table 2. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation.



^a *cis/trans* = >20:1

さらに、本連続反応を利用して NMDA 受容体遮断作用を有する Tiletamine 塩酸塩⁶の合成に着手した (Scheme 6)。まず、エナミド **1a** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的 2-チエニル化反応により得られた **2aE** を加水分解してβ-(2-チエニル)-β-アミノアルコール **3aE** へと変換した。続いて、**3aE** を常法に従って *N*-エチル化後、Jones 酸化により Tiletamine を合成し、Tiletamine 塩酸塩へと導くことに成功した。

このように、[3,3]-シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドの新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応は、*N*-アシルケチミン中間体に様々なアール基を導入できるため、含窒素四置換炭素を有するβ-アール-β-アミノアルコール誘導体を系統的に合成することができる。さらに本連続反応を利用して、哺乳動物用麻酔剤である Tiletamine 塩酸塩の合成にも成功した。

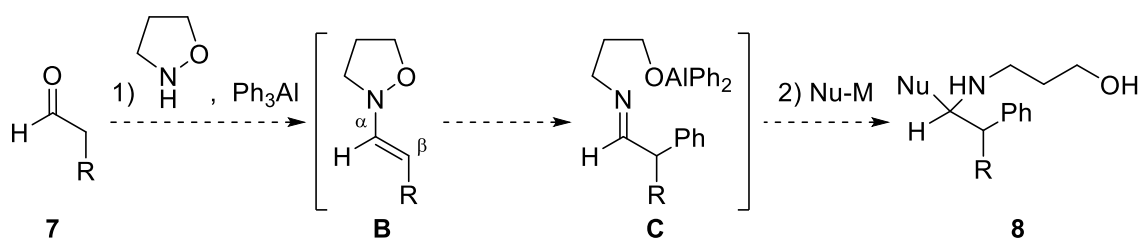


Scheme 6. Synthesis of Tiletamine hydrochloride.

第2章 極性転換反応を利用した *N*-アルコキシエナミンの α,β -二官能基化反応の開発⁷

(i) *N*-アルコキシエナミンの求核的 β -フェニル化反応

フェネチルアミン誘導体は多くの神経伝達物質や医薬品に含まれる重要な化合物群である。著者は、様々な置換基を有するフェネチルアミン誘導体の新規合成法を開発する目的で、極性転換反応⁸を利用した *N*-アルコキシエナミンの新規 α,β -二官能基化反応の開発に着手した。すなわち、アルデヒド **7** にイソキサゾリジンおよび有機アルミニウム反応剤を加えると、*N*-アルコキシエナミン **B** を経由した後、*N*-O 結合の開裂とともに求核的 β -フェニル化反応が進行することによってイミン **C** が生成すると考えられる。続いて、イミン **C** に第二求核剤を加えると、イミンへの求核付加反応も連続的に行うことができ、一挙にフェネチルアミン誘導体 **8** が得られると考えた (Scheme 7)。すなわち本連続反応は、エナミン **B** のオレフィン部分に異なる求核種が位置選択的に導入される新規二重求核反応である。

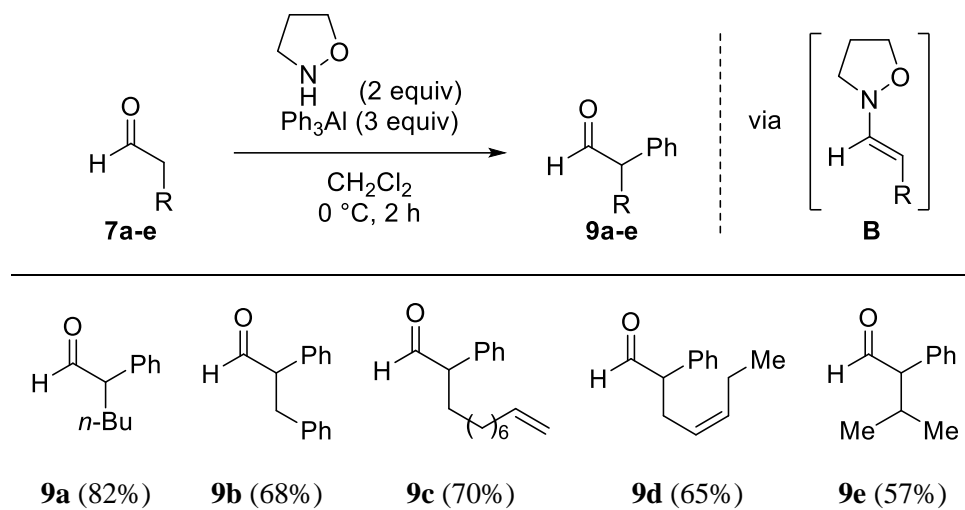


Scheme 7. α,β -Difunctionalization of *N*-alkoxyenamines.

はじめに、アルデヒドから調製した *N*-アルコキシエナミンを用いる二重求核反応の開発の一環として、エナミン **B** の求核的 β -フェニル化反応を検討した (Table 3)。なお、 β -フェニル化反応後に生成するイミン中間体は不安定であるため、加水分解により α -フェニルアルデヒド **9** として単離した。まず、*n*-ヘキサナール (**7a**) をイソキサゾリジン存在下、トリフェニルアルミニウムと 0 °C で反応させると、エナミンの求核的 β -フェニル化反応が進行し、目的の α -フェニルヘキサナール (**9a**) が 82% の収率で得られた。次に、エナミン **B** の求核的 β -フェニル化反応の基質一般性を確認する目的で、様々なアルデヒドを用いて本反応を検討した。その結果、 β 位にフェニル基を有するアルデヒド

ド、末端または内部オレフィンを含むアルデヒド、およびβ位に分岐鎖を有するアルデヒド **7b-e** を用いた場合も、目的の反応が進行し、α-フェニルアルデヒド **9b-e** が中程度の収率で得られた。以上の結果から、本反応は、様々な置換基を有するアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンに適用できることが明らかとなった。

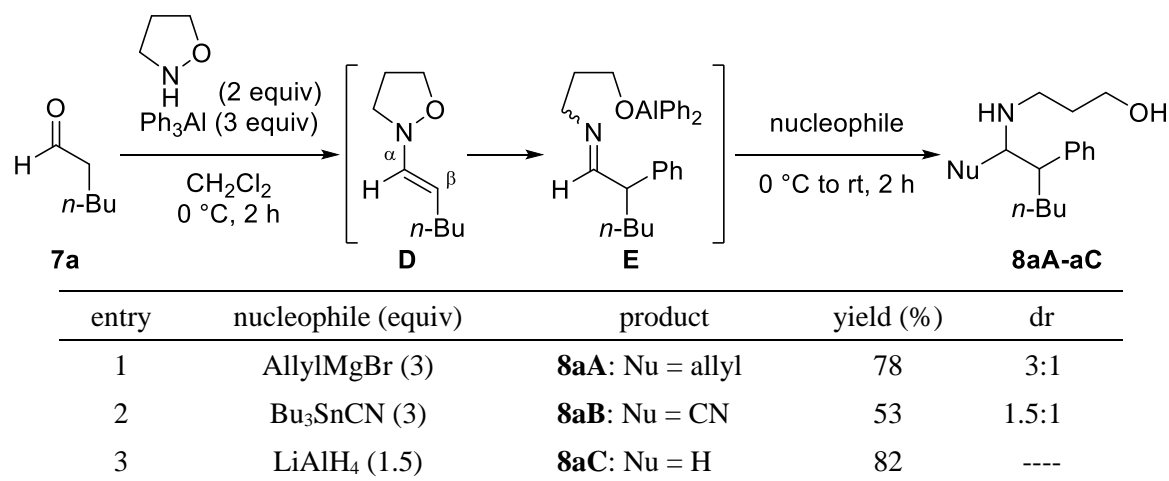
Table 3. Umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines.



(ii) *N*-アルコキシエナミンの二重求核反応

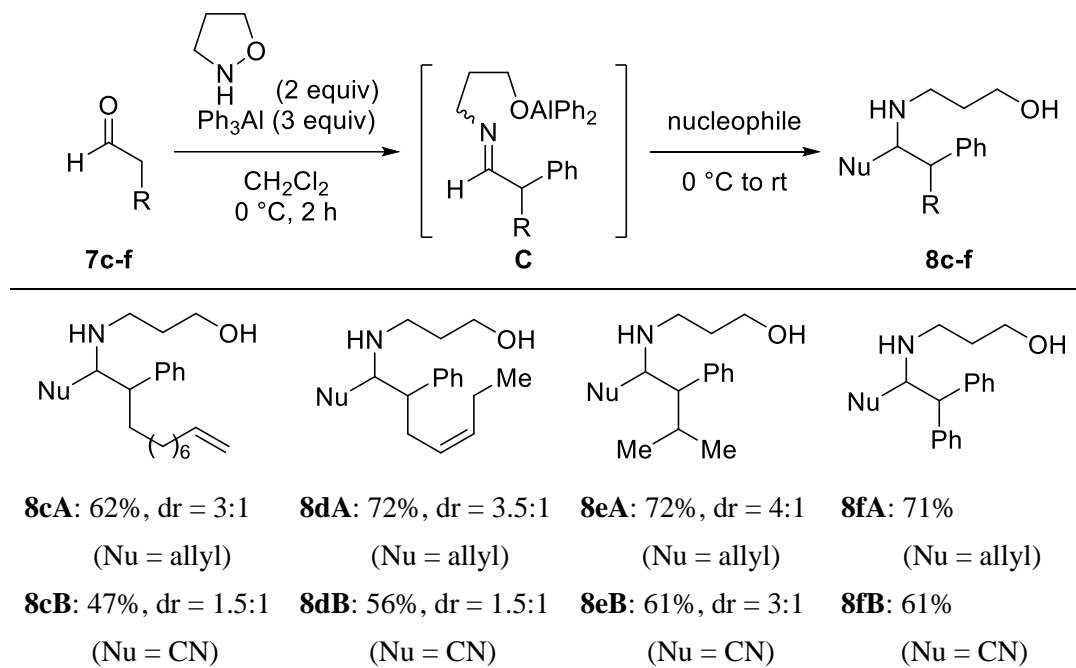
次に、*N*-アルコキシエナミンの二重求核反応を検討した (Table 4)。すなわち、*n*-ヘキサナール (**7a**) に由来するエナミン **D** の求核的β-フェニル化反応の後、第二求核剤として種々の有機金属反応剤を $0\text{ }^\circ\text{C}$ で加えて、室温でさらに2時間攪拌した。その結果、第二求核剤としてアリルマグネシウムブロミドを用いるとアリル基が導入され、ホモアリルアミン **8aA** が 78% (dr = 3:1) の収率で得られた (Table 4, entry 1)。また、第二求核剤としてトリブチルスズシアニドを用いるとシアノ基が導入された結果、アミノニトリル **8aB** が 53% (dr = 1.5:1) の収率で得られた (Table 4, entry 2)。さらに、水素化アルミニウムリチウムを用いるとヒドリドが導入された結果、フェネチルアミン **8aC** が 82% の収率で得られた (Table 4, entry 3)。

Table 4. Sequential umpolung phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamine.

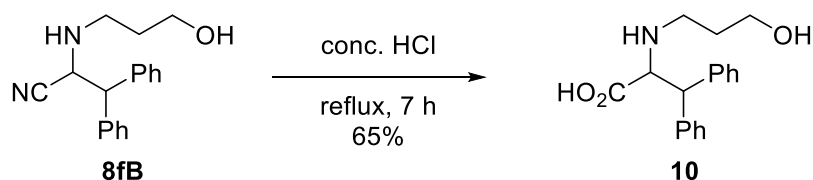


次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応の基質一般性を確認する目的で、様々なアルデヒドを用いて本連続反応を検討した (Table 5)。なお、第二求核剤として、アリル化反応にはアリルマグネシウムブロミドを、シアノ化反応にはトリブチルスズシアニドを用いた。その結果、末端または内部オレフィンを有するアルデヒド、およびβ-分岐アルデヒドを用いた場合、いずれも目的の連続反応が進行し、それぞれ対応するホモアリルアミン **8cA-eA** およびアミノニトリル **8cB-eB** が中程度から良好な収率で得られた。また、α位にフェニル基を有するアルデヒドを用いた場合も、連続反応は効率的に進行し、目的の **8fA, fB** が得られた。

Table 5. Substrate scope for sequential umpolung phenylation/nucleophilic addition.



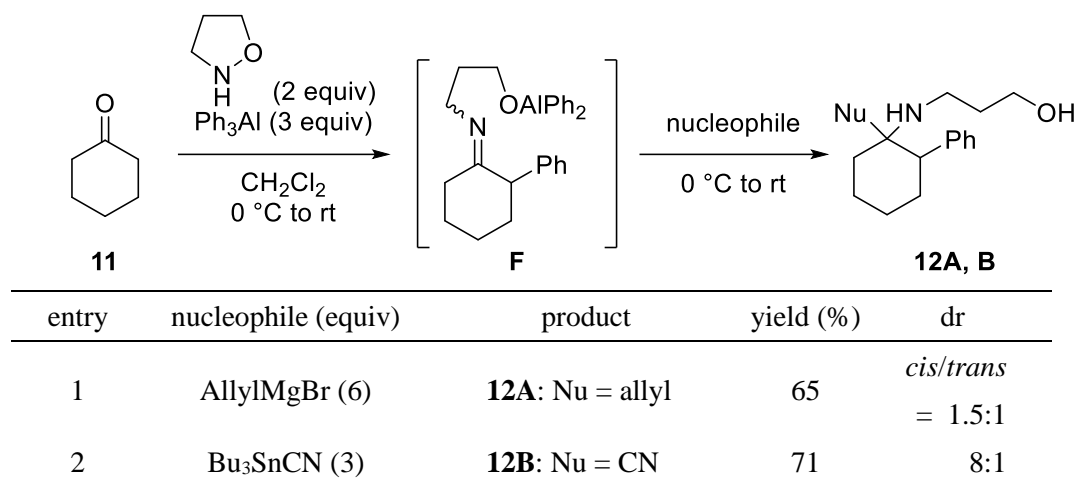
また、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/シアノ化反応により得られたα-アミノニトリル **8fB** を濃塩酸で加水分解すると、非天然型α-アミノ酸 **10** へと誘導することに成功した (Scheme 8)。



Scheme 8. Conversion of aminonitrile **8fB** to unnatural amino acid **10**.

さらに、四置換炭素を有するフェネチルアミン誘導体の合成を目的として、シクロヘキサノン (**11**) から調製した *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応と続くケチミン **F** へのアリル化反応およびシアノ化反応を検討した (Table 6)。その結果、いずれの連続反応も効率的に進行し、四置換炭素を有するアミン類 **12A, B** が良好な収率で得られた (Table 6, entries 1 and 2)。

Table 6. Sequential β -phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamine from **11**.



このように、*N*-アルコキシエナミンの求核的 β -フェニル化反応を利用した新規 α,β -二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応は、エナミンの β 位にフェニル基、 α 位にアリル基、シアノ基およびヒドリドを導入できるため、様々なフェネチルアミン誘導体が系統的に合成できる。また、本連続反応はシクロヘキサノン由来の *N*-アルコキシエナミンにも適用でき、四置換炭素を有するアミン類が合成できた。

結論

以上のように、*N*-O 結合の開裂が関与するエナミン誘導体の新規 α,β -二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応により、従来法ではエナミン誘導体の β 位に導入が困難な酸素置換基やフェニル基が導入できる新規多置換アミン誘導体の簡便合成法を提供することができた。

参考文献

- (1) (a) Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, 25, 2842-2867. (b) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564. (c) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799-1826.
- (2) Sato, S.; Takeda, N.; Ueda, M.; Miyata, O. *Synthesis* **2016**, *48*, 882-892.
- (3) (a) Aubard, G. G.; Calvet, A. P.; Grouhel, A.; Jacobelli, H.; Junien, J.-L.; Pascaud, X. B. L.; Roman, F. J. A.; Eur. Patent 384088, **1990**; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 184974. (b) Deng, H.; Bernier, S. G.; Doyle, E.; Lorusso, J.; Morgan, B. A.; Westlin, W. F.; Evindar, G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 942-947. (c) Rombouts, F. J. R.; Tresadern, G.; Delgado, O.; Martínez-Lamenca, C.; Van Gool, M.; García-Molina, A.; Alonso de Diego, S. A.; Oehlich, D.; Prokopcova, H.; Alonso, J. M.; Austin, N.; Borghys, H.; Van Brandt, S.; Surkyn, M.; De Cleyn, M.; Vos, A.; Alexander, R.; Macdonald, G.; Moechars, D.; Gijzen, H.; Trabanco, A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8216-8235.
- (4) Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5426-5476.
- (5) Merino, E.; Melo, R. P. A.; Ortega-Guerra, M.; Ribagorda, M.; Carreño, M. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2824-2831.
- (6) (a) Lin, H. C.; Thurmon, J. C.; Benson, G. J.; Tranquilli, W. J. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **1993**, *16*, 383-418. (b) Lapin, Y. A.; Sanchez, I. H. U.S. Patent 6147226, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 350130.
- (7) Sato, S.; Takeda, N.; Miyoshi, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3899-3904.
- (8) (a) Miyoshi, T.; Miyakawa, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 928-931. (b) Miyoshi, T.; Sato, S.; Tanaka, H.; Hasegawa, C.; Ueda, M.; Miyata, O. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4188-4191. (c) Miyoshi, T.; Takeda, N.; Fukami, M.; Sato, S.; Ueda, M.; Miyata, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 927-932.

論文審査の結果の要旨

アミン類は天然物や医薬品をはじめ多くの生物活性化合物に含まれる普遍的な構造単位である。申請者は、エナミン誘導体の α,β -二官能基化反応に着目した多置換アミン誘導体の簡便合成法を開発した。すなわち、N-O結合の開裂を駆動力としてエナミンの β 位に置換基を導入した後、生成するイミン中間体に外部求核種を導入する手法を見いだした。

1. *N*-ベンゾイルオキシエナミドにアルミニウム反応剤を加えて 66 °C に加熱すると、エナミドの [3,3]-シグマトロピー転位と、生成した *N*-アシルケチミンへの求核的アリール化反応が連続的に進行することを明らかにした。本手法により、様々な四置換炭素を有する β -アリーール- β -アミノアルコール誘導体を簡便に合成することができた。また、本手法を利用して Tiletamine 塩酸塩の合成にも成功した。
2. アルデヒドとイソキサゾリジンから生成する *N*-アルコキシエナミンにトリフェニルアルミニウムを加えた後、さらに第二求核剤を加えると、エナミンの極性転換反応と、生成したイミン中間体への求核付加反応が連続的に進行することを明らかにした。本手法は、エナミンの β 位にフェニル基、 α 位にアリル基、シアノ基、およびヒドリドを導入でき、様々なフェネチルアミン誘導体を合成することができた。また、ケトンを用いて四置換炭素を有するフェネチルアミン誘導体の合成にも成功した。

上記の論文は博士 (薬学) 論文として、適当と判定する。