

整理番号	2021-J-06 1	報告者氏名	溝田 功
------	----------------	-------	------

研究課題名

CB2 アゴニストを指向した新規極性転換反応の開発

<代表研究者> 機関名：三重大学大学院 職名：准教授 氏名：溝田 功

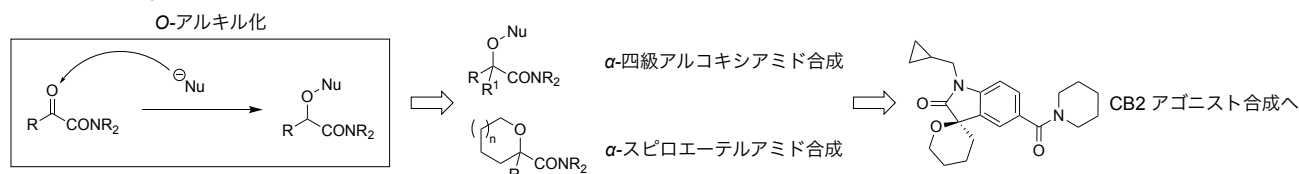
<共同研究者> 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

研究内容

エーテル (R-O-R') は、有機化合物の最も基本的な分類の一つで、身の周りのあらゆる物質に含まれている化合物である。エーテルを有する化合物群の中において、特に α -アルコキシカルボニル化合物は、抗真菌性や PDA 10A 阻害活性をはじめとする様々な生物活性物質中に広く見られ、またそのような化合物の合成中間体であるという点で非常に重要な骨格である。

我々はこれまでに、種々のイミノエステルへの極性転換反応を活用した生物活性物質合成法を開発してきたが、今回新たに α -ケトアミドに対する極性転換反応(O-アルキル化)を見出した。本研究ではこの O-アルキル化の最適化と O-アルキル化を活用したタンデム反応の開発、O-アルキル化を鍵反応に用いる CB2 アゴニスト(生活習慣病の炎症や疼痛に対する鎮痛効果が期待できる)の全合成達成を目指し研究を行った。



成果

まず初めに基質である α -ケトアミドを、カルボン酸と対応するアミンから Vilsmeier 試薬を活用することで合成し、求核剤の検討を行った。その結果、有機リチウム反応剤、Grignard 反応剤を用いた時に、望みの極性転換反応、即ち O-エチル化が進行し、対応する α -アルコキシアミドを合成できることを見出した。特に、Grignard 反応剤を用いることで、収率の向上が見られた。また、添加剤として InCl_3 を加えることで、副生成物である還元体の副生を抑制できることを見出した。また、基質である α -ケトアミドに電子求引性置換基を導入することでケトカルボニル酸素の LUMO を低下させ、O-アルキル化がより進行しやすくなることを見出した。さらに、本 O-アルキル化を活用するタンデム反応への展開も検討し、求電子剤としてベンズアルデヒドを用いることで、効率的にアルドール反応が進行し、高ジアステレオ選択性で得ることも成功した。本基質の理論化学的アプローチも行い、 α -ケトアミドの反応性についても解明することができた。

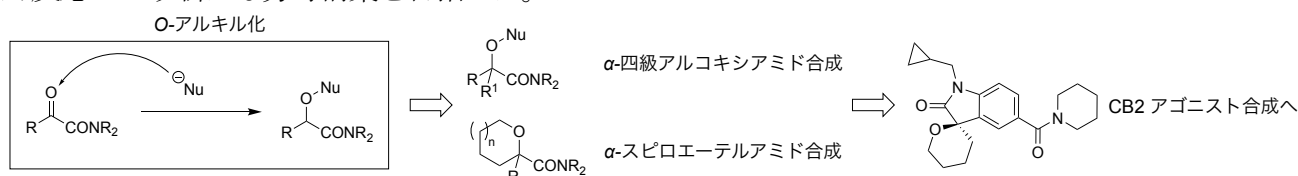
<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

- 1) (2D04) “Umpolung reaction to imino nitrogen and its development into nitrogen-containing compounds”
53rd Annual Meeting of Union of Chemistry-Related Societies in Chubu Area, Japan, November 5-6, 2022,
Aich Institute of Technology, Aich, Japan (Online), ○Isao Mizota
- 2) (1P32) “Umpolung Reaction of α -Ketoamide”
53rd Annual Meeting of Union of Chemistry-Related Societies in Chubu Area, Japan, November 5-6, 2022,
Aich Institute of Technology, Aich, Japan (Online), ○Shunya Terasawa, Isao Mizota
- 3) (F-13) “UMPOLUNG REACTION OF α -KETOAMIDE”
The 12th International Symposium for Sustainability by Engineering at MIU (IS2EMU 2022), September
28-29, 2022, Mie University, Mie, Japan, ○Shunya Terasawa, Isao Mizota
- 4) (P2-2pm-05) “Umpolung Reaction of α -Ketoamide”
The 102th Annual Meeting of The Chemical Society of Japan, March 23-26, 2022, Kwansai Gakuin
University, Hyogo, Japan, ○Shunya Terasawa, Isao Mizota

<研究の目的、経過、結果、考察（5000字程度、中間報告は2000字程度）>

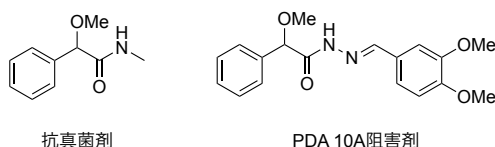
研究目的

本研究は、 α -ケトアミドのカルボニル酸素上への異常付加反応 (*O*-アルキル化) による新たなエーテル合成法開発を目的とし、また、本手法では反応後、系内でエノラートが形成できるためタンデム反応への応用が可能で、生物活性物質骨格として重要な α 四級アルコキシアミド合成法および α スピロエーテルアミド合成法開発を目指した。タンデム異常付加/求電子付加のアプリケーションとして、CB 2 agonist の全合成達成、更には、他のカルボニル化合物へと拡張し、カルボニル酸素への異常付加反応という新たな分野構築を目指した。



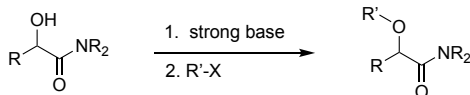
経過・背景

Scheme 1.

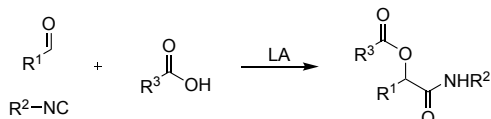


Scheme 2.

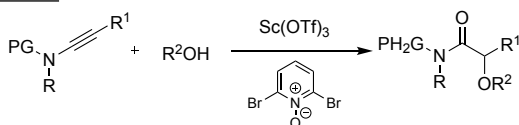
Method 1. (強塩基でアルコキシド調製→アルキル化)



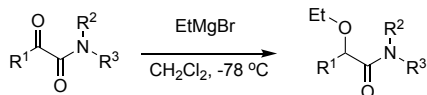
Method 2. (Passerini 反応)



Method 3. (イナミドの酸化)



This Work



エーテル(R-O-R')は、有機化合物の最も基本的な分類の一つで、身の周りのあらゆる物質に含まれている化合物である。一般的なエーテルの合成法として、アルコールの分子間脱水、Williamson 合成等が知られている。エーテルを有する化合物群の中において、特に α -アルコキシアミドは、抗真菌性や PDA 10A 阻害活性をはじめとする、様々な生物活性物質中に広く見られ、またそのような化合物の合成中間体であるという点で非常に重要な骨格である (Scheme 1)。 α -アルコキシアミドは、これまでに多くの合成例が報告されているものの、合成法の種類自体は多くはない。従来法は以下の 3 種類に大別される。

- 1) α -ヒドロキシアミドの強塩基下でのアルコキシド調製に続くハロゲン化アルキルへの付加反応 (Scheme 2, Method 1)
- 2) Passerini 反応 (Method 2)
- 3) 近年報告され始めたイナミドとアルコールの酸化を経由する手法 (Method 3)

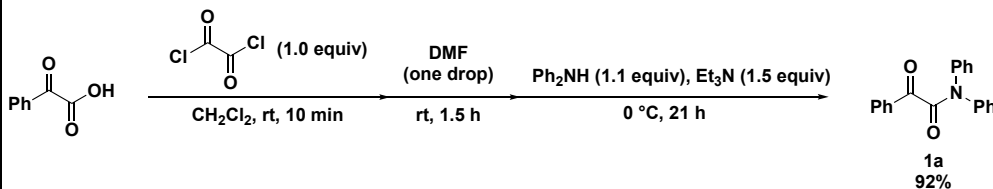
そのため、直接的カルボニル酸素原子への付加反応 (*O*-アルキル化) による合成法は存在しない。

一方我々は、 α -イミノエステルに対する極性転換を精力的に研究しており、これまでの知見を基に、反応性の高い (LUMO の低い) 酸素を持つカルボニル化合物へ同様の反応を行うことで新たな極性転換反応が進行し、エーテル合成が可能になるのではないかと、この仮説を立て検証を行った。

結果

基質である α -ケトアミドは、カルボン酸と対応するアミンから Vilsmeier 試薬を活用することで合成した (Scheme 3)。

Scheme 3.

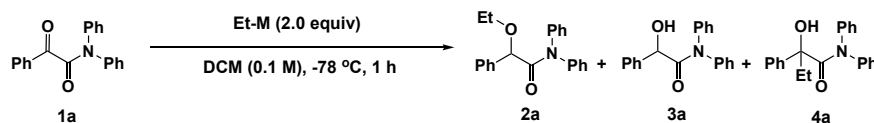


まず初めに、ジフェニルアミドを有する α -ケトアミド **1a** を基質として用い、求核剤の検討を行った (Table

1)。求核剤としてエチルリチウム(EtLi)を用いた時、低収率ではあるが目的の *O*-エチル化体 (*O*-Et 体) **2a** を得ることができた (Entry 1)。そこで、他のリチウム試薬や亜鉛反応剤 (Et₂Zn)、有機アルミニウム反

応剤(Et_3Al , Et_2AlCl , EtAlCl_2)、有機銅試薬(Et_2CuLi)を用いて検討したが、目的の **2a** を得ることはできず、代わりに有機金属反応剤の β -ヒドリド還元による還元体 **3a**、カルボニル炭素への付加体である *C*-エチル化体(*C*-Et 体)**4a** が得られた(Entries 2-8)。一方 Grignard 反応剤(EtMgBr)を用いた時、目的の *O*-Et 体 **2a** が収率 47% で得られることを見出した(Entry 9)。また、求核剤の当量を 1.0 当量に減らすと、収率が大幅に低下したことから、2.0 当量を最適条件とした(Entry 10)。

Table 1.

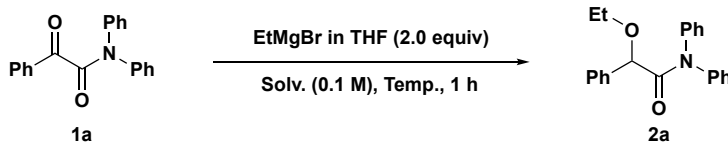


Entry	Et-M	Yield (%)				Entry	Et-M	Yield (%)			
		2a	3a	4a	1a			2a	3a	4a	1a
1	EtLi	15	68	13	0	6	Et_2AlCl	0	15	32	30
2	PhLi	0	0	56	0	7	EtAlCl_2	0	20	20	14
3	Et_2Zn	0	0	0	100	8	Et_2CuLi	0	0	0	100
4 ^a	Et_2Zn	0	76	0	22	9	EtMgBr	47	11	39	0
5	Et_3Al	0	62	33	0	10 ^b	EtMgBr	38	48	12	7

^a Reaction was carried out at -78°C to reflux.

^b EtMgBr (1.0 equiv) was used.

Table 2.

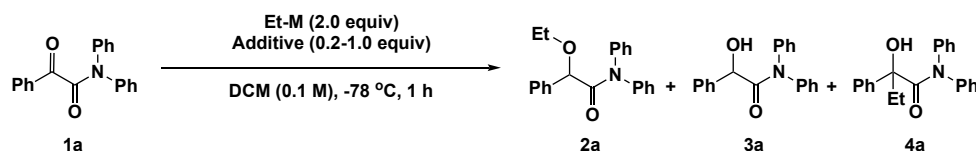


Entry	Solv.	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Yield (%)	Entry	Solv.	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Yield (%)
1	CH_2Cl_2	-78	47	4	Toluene	-78	33
2	THF	-78	26	5	EtCN	-78	20
3	DMF	-78	9	6	CH_2Cl_2	-50	37

うが良好な結果であることがわかった (Entry 6)。

本反応では、副反応も含めた想定される 3つの反応、即ち *O*-Et 化、*C*-Et 化、ヒドリド還元競争反応をいかに制御し選択的に *O*-Et 化を進行させることができるかが鍵となると考えられる。そこで、これらの副生成物の抑制を目的とし、添加剤の検討を行った(Table 3)。

Table 3.



Entry	Additive	Yield (%)			Entry	Additive	Yield (%)		
		2a	3a	4a			2a	3a	4a
1	CeCl_3	48	42	3	9	GaCl_3	5	21	2
2	BCl_3	0	0	0	10	AlCl_3	43	41	16
3	FeCl_3	8	19	2	11	BF_3OEt_2	43	48	9
4	InCl_3	16	7	5	12	TiCl_4	3	58	6
5	ZnCl_2	5	25	4	13	LiBr	-	-	-
6	GeCl_4	4	19	2	14	ZnBr_2	37	42	9
7	RuCl_3	10	40	6	15	CuCl_2	22	40	6
8	SnCl_4	6	44	5	16	CuBr	46	35	19

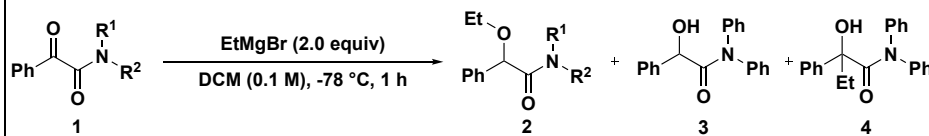
次に、溶媒および反応温度の検討を行った (Table 2)。THF やトルエンでは収率は低下し、DMF や EtCN のような高極性溶媒では更に低下したため、ジクロロメタン(CH_2Cl_2 , DCM)を最適溶媒とした (Entries 1-5)。また、反応温度についてもより低温のほ

うが良好な結果であることがわかった (Entry 6)。本反応では、副反応も含めた想定される 3つの反応、即ち *O*-Et 化、*C*-Et 化、ヒドリド還元競争反応をいかに制御し選択的に *O*-Et 化を進行させることができるかが鍵となると考えられる。そこで、これらの副生成物の抑制を目的とし、添加剤の検討を行った(Table 3)。

Grignard 反応剤の β -ヒドリド脱離による還元反応の抑制に効果的であると知られる CeCl_3 を添加しての検討を行ったが、本反応においては、効果的ではなかった(Entry 1)。そこで、ルイス酸およびブレンステッド酸等を添加し、 α -ケトアミド活性化することで、ケト酸素の LUMO を下げ選択的に *O*-Et 化を

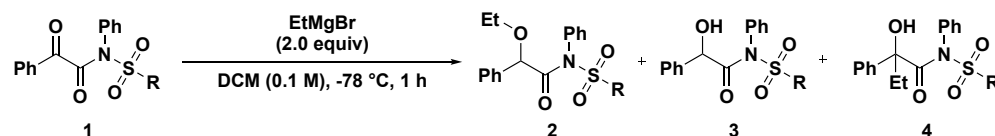
進行させることができると考え、様々な金属塩を用いて検討を行った。その結果、ルイス酸として InCl_3 を用いることで、望みの *O*-Et 化体の収率は低収率ではあるものの、還元体の副生を著しく抑制できることを見出した(Entry 4)。未反応の出発原料の大半が残っていることから、Conversion yield を考慮すると、これまでの結果よりも *O*-Et 化体の収率向上が期待できる。他の添加剤においては、いずれの検討においても還元体の副生が多く、Grignard 反応剤のみを用いた場合よりも収率の向上は見られず、維持または低下する結果となった。

Table 4.



Entry	Ketoamide	R ¹	R ²	Yield (%)			
				2	3	4	1
1	1a	Ph	Ph	47	39	11	-
2	1b	Et	Et	26	45	-	-
3	1c	Ph	Me	23	63	-	5
4	1d	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	28	53	7	-
5	1e	PMP	PMP	28	57	7	-
6	1f			55	30	-	8
7	1g			65	33	-	-
8	1h			63	34	-	-

Table 5.



Entry	Ketoamide	R	Yield (%)			Entry	Ketoamide	R	Yield (%)		
			2	3	4				2	3	4
1	1i		44	22	11	4	1l	PMP	46	21	21
2	1j		57	26	15	5	1m		67	16	17
3	1k		57	17	20	6	1n	Ph	53	15	19

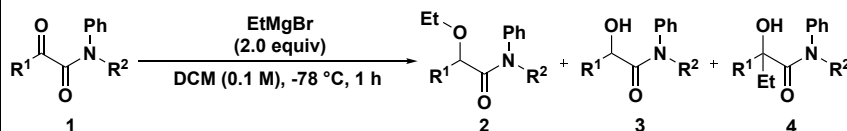
なかった(Entries 1, 2)。また、R¹ をメチルとして検討を行ったところ、対応する α -アルコキシアミドの収率は大きく低下し、副生成物が増加する結果となった(Entry 3)。

そこで次に、基質を検討することで収率の向上が期待できると考え検討を行った。まずアミド部位の検討を行った(Table 4)。置換基として、電子供与性の脂肪族および芳香族置換基とした場合、いずれも収率は低下し、還元体や *C*-Et 化体が多く副生した (Entries 2-5)。一方、電子求引性の 4-ハロアリアル基とした場合、収率が向上することを見出した(Entries 6-8)。

そこで、アミド部位にスルホニル基を導入し検討を行ったところ、アリアル基が電子求引、供与基いずれの場合も中程度から良好な収率で対応する α -アルコキシアミド **2** を得ることに成功した(Table 5)。

また、ケトカルボニル基への攻撃による副生成物を防ぐため、ケトンの置換基 R¹ の検討も行った (Table 6)。オルト置換のアリアル基を導入し種々検討を行ったが、収率の向上は見られ

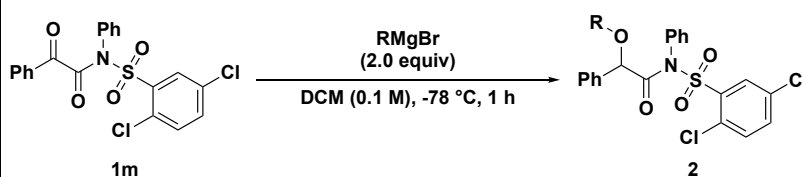
Table 6.



Entry	Ketoamide	R ¹	R ²	Yield (%)			
				2	3	4	1
1	1o			0	0	0	67
2	1p			28	14	9	-
3	1q	Me	Ph	16	59	15	7

そこで、最適な基質 **1m** および反応条件を用いて、様々な求核剤の検討を行った (Table 7)。一級の Grignard 反応剤を用いた場合、いずれも中程度から良好な収率で対応する α -アルコキシアミド **2** を得ることができた (Entries 2-7)。一方で Me 基やフェニル基では、目的物を得ることはできなかった (Entries 1, 8)。これは求核剤の求核性が低すぎるのが原因であると考えられる。

Table 7.



Entry	R	Yield (%)	Entry	R	Yield (%)
1	Me	0	5	ⁿ Hex	38
2	Et	67	6	ⁿ Hep	43
3	ⁿ Pr	41	7	ⁿ Oct	35
4	ⁿ Bu	38	8	Ph	0

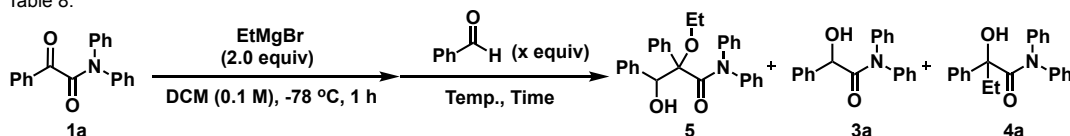
α -ケトアミドの *O*-Et 化が進行した後では系内でエラノートが形成されているため、ここに求電子剤を加えることで新たな炭素炭素結合を形成することができると考えられる。そこで次に、本反応を活用する 4 級 α -アルコキシアミド合成を目的にタンデム反応へと展開した。基質として、大量合成が容易なジフェニルアミド **1a** を用い検討した。

反応は *O*-Et 化の最適条件化反応を行った後、求電子剤としてベンズア

ルデヒドを用いてアルドール反応を行った (Table 8)。

ベンズアルデヒドを 1 当量用いた時、反応は円滑に進行し、望みの付加体 **5** を収率 28%、*dr* = 98 : 2 で得ることに成功した (Entry 1)。これは *O*-Et 化が 47% 進行している事実と併せて考慮すると効率的にタンデム付加が進行しているものと考えられる。アルデヒドの当量検討の結果、収率、選択性を含めて、2.5 当量を最適とした (Entries 2, 3)。また、反応温度についても検討を行った。その結果、低温で反応させた方がジアステレオ選択性は低下することとなり、選択的に生成物を得るためには室温が最適であることも見出した (Entries 4-6)。

Table 8.

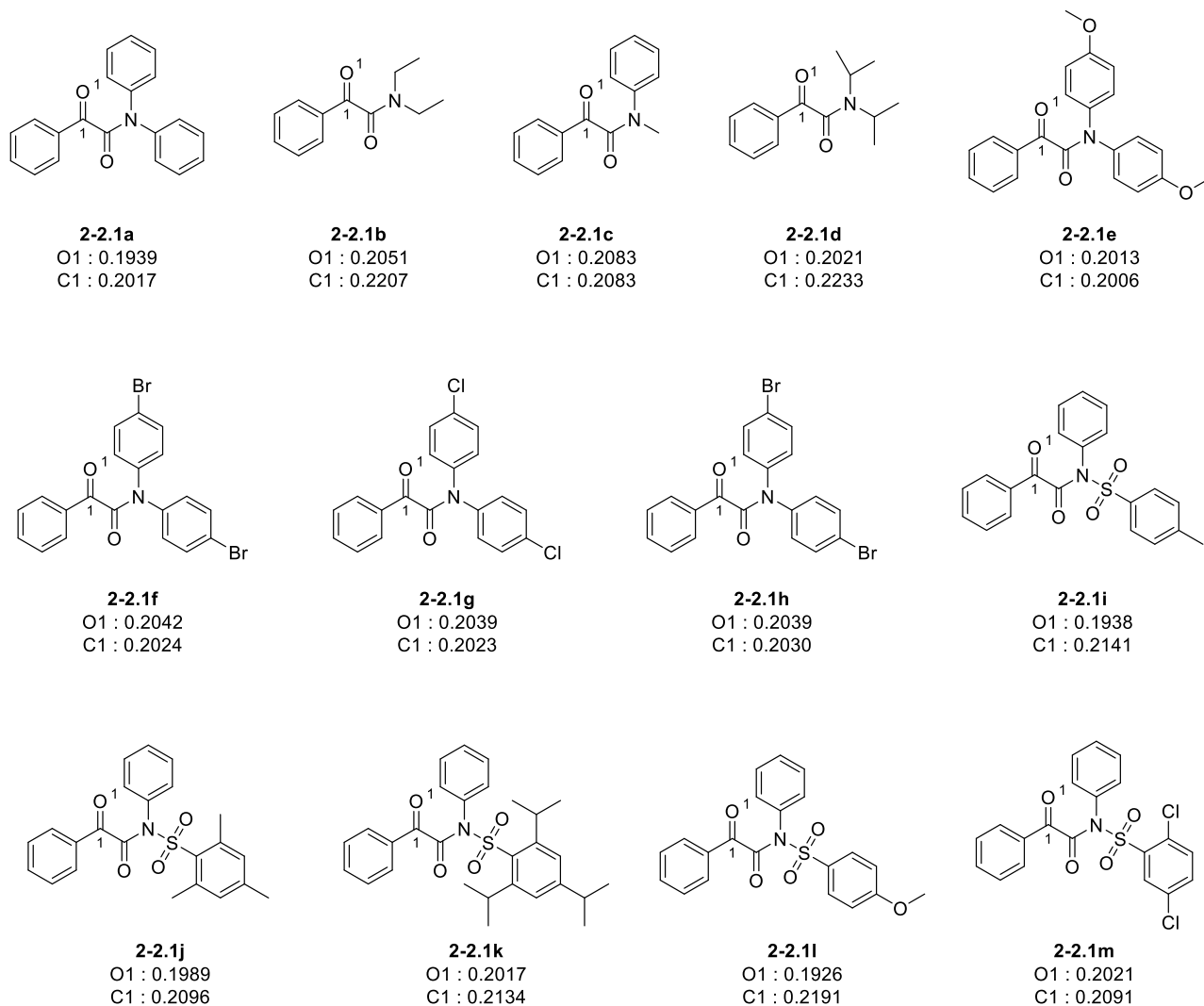


Entry	x (equiv)	Temp. (°C)	Time (h)	5 (%)	<i>dr</i>	3a (%)	4a (%)
1	1.0	rt	1	28	98 : 2	31	0
2	2.5	rt	1	32	96 : 4	34	8
3	5.0	rt	1	29	97 : 3	46	2
4	2.5	-78 °C to rt	1	27	99 : 1	39	11
5	2.5	-78 °C	3	33	53 : 47	50	4
6	2.5	rt to reflux	1	30	96 : 4	33	7

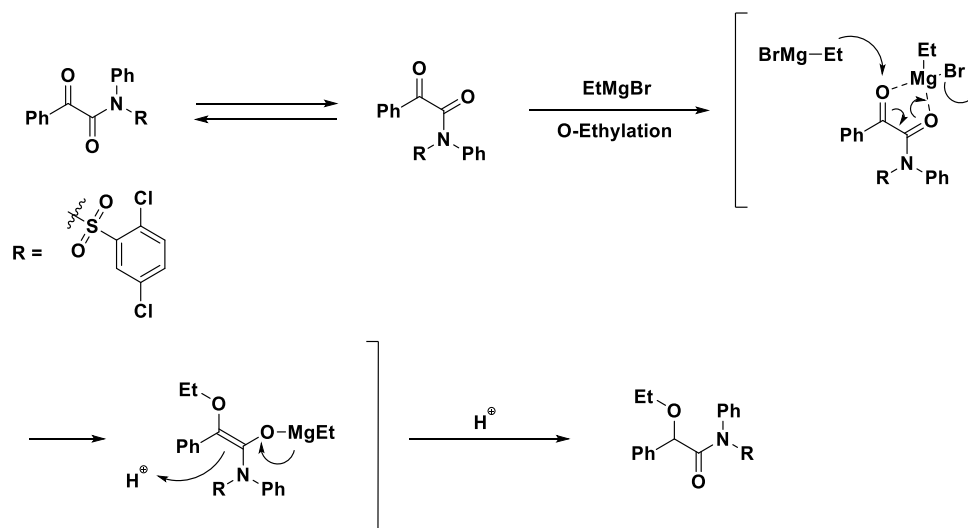
考察

本研究の要である *O*-アルキル化、即ち α -ケトアミドの反応性について、計算科学を用いた理論的考察を行った。まず、 α -ケトアミドの分子内の反応性を調べた。 α -ケトアミド内に反応点は3点あり、ケトンカルボニル炭素原子、ケトンカルボニル酸素原子、アミドカルボニル炭素である。代表的な基質における、各分子内のそれぞれの原子上の電子密度を数値化し、実際の実験結果と比較した(Figure 1)。各基質の最適化はDFT 計算を用い、B3LYP/6-31G(d)で行った。

β -ヒドリドによる還元体の収率はケトンカルボニル炭素への反応と考えると、アミド部分が芳香族、脂肪族のものは概ね計算結果から示される反応性と一致した。しかし、アミド部位にスルホニル基を持つ基質においては、計算により求められる反応性と異なる実験結果が得られた。これは、スルホニル基の立体障害により求核攻撃が妨げられたと考えられる。



以上の結果を基に、想定される反応機構は次のように考えることで合理的に説明できる。まず、最も反応性の高い部位である α -ケトアミドのケトン酸素 Grignard 反応剤がケトンの酸素原子とアミドのカルボニル部分に配位し五員環中間体を形成することで、 α -ケトアミドを活性化する。次にもう一分子の Grignard 反応剤によって α -ケトアミドに対して *O*-エチル化が進行し、マグネシウムエノラート中間体となり、最後にプロトン化を受けることによって目的物が得られると考えられる。



今回の研究では、当初の目的である CB2 アゴニストの全合成開発までは時間的に行うことはできなかったが、それにつながるきわめて有用な結果を得ることができた。今後、本反応が多くの特電子剤へと適用できるタンデム反応へと発展し、分子内環化反応、CB2 アゴニストへの全合成達成への進展が期待できる。

最後に、本研究は、御財団の 2021 年度研究助成のご支援を受けて遂行することのできたものであり、心より感謝致しますとともに厚く御礼を申し上げます。