

α -イミノエステルの極性転換/ラジカルカップリングによる フッ素化アミノ酸合成法の開発

Synthesis of Fluorinated Amino Acids

Utilizing Umpolung/Radical Coupling of α -Imino Ester

三重大学大学院工学研究科分子素材工学専攻 准教授 溝田 功

Department of Chemistry for Materials, Graduate School of Engineering, Mie University,

Isao Mizota

要旨

含フッ素アミノ酸およびそのペプチドは、創薬分野、超分子化学分野で最も有望な化合物の一つである。中でもペルフルオロアルキル α -アミノ酸は、化学的・熱的に安定であり、ペルフルオロアルキル基を変えることでその疎水性、嵩高さ、電荷分布などの特性も調整可能であることから、ペプチドに新たな性質を提供できると期待されている重要な分子である。しかしながら、その効率的合成法は不斉反応を含めて数少なく、ワンポットでアミノ基の置換形式を自在に操作する手法はまだ存在しない。本研究では、 α -イミノエステルの極性転換反応に続く初のラジカル反応の開発と、それを土台とした様々な含フッ素 α -四級アミノ酸合成法の確立を目指した。種々のタンデム極性転換/ラジカル反応の検討の結果、シリルエノラートを經由することで望みの反応が進行すること、また、酸化剤を用いたイミニウム塩を經由することで、新たなラジカル反応が進行することをそれぞれ見出した。

1. はじめに

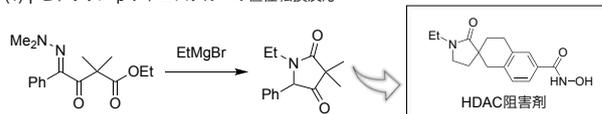
α -イミノエステルは、エステル部位（電子求引基）がイミノ炭素に隣接しているため、反応性が高く α -アミノ酸前駆体として有機合成に汎用されている。 α -イミノエステルの最も特徴的な反応として、イミノ窒素への求核攻撃（極性転換反応）があり、直接的に炭素-窒素結合を形成する手法として注目を集めている。

我々はこれまでに α -イミノエステルに対する極性転換反応について研究を行ってきた。2003年の α -イミノエステルに対するアルミニウム反応剤による極性転換反応に端を発して、^[1] 多様なイミノエステル類縁体に対する極性転換とその反応集積化に成功している。^[2] 最近では窒素原子上が脱離基となる γ -ヒドロゾノ- β -ケトエステルに対するワンポットタンデム極

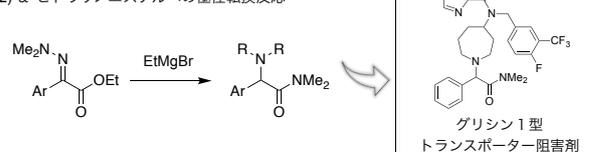
性転換/還元/環化反応による HDAC 阻害剤合成や、 α -ヒドロゾノエステルへのタンデム極性転換/分子内アミド化/第二極性転換によるグリシン 1 型トランスポーター阻害剤合成に成功している (Scheme 1, (1), (2)).^[3,4]

一方、申請者は最近カテコールボランによる

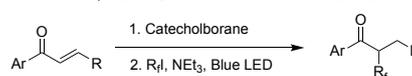
(1) γ -ヒドロゾノ- β -ケトエステルへの極性転換反応



(2) α -ヒドロゾノエステルへの極性転換反応



(3) 不飽和ケトンへの1,4-還元を続けるペルフルオロアルキル化反応



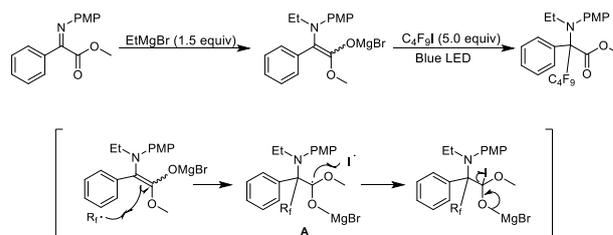
Scheme 1. Previous Works.

不飽和ケトンへの選択的 1,4-還元続く、ペルフルオロアルキルラジカルとのカップリング反応を見出し報告した。これは、中間体のホウ素エノラートとペルフルオロアルキルラジカルとの光照射下におけるラジカルカップリング反応である(Scheme 1, (3))。^[5]

α -イミノエステルへの極性転換反応が進行すると、系内ではエノラートが形成される。即ちタンデム反応によって、 α -四級アミノエステルが合成できると予想される。しかしながら実際には、立体障害の影響もあり望みの反応が進行するにはかなりの制限がある。これは本反応がイオン反応であり、立体障害や溶媒効果による制限があることに起因する。そこで我々は、本エノラートをこれらの制限を受けにくいラジカル反応に適用させることができれば、 α -四級フルオロアルキルアミノ酸を合成できると考えた。しかしながら、これまでのイミノエステルに対する極性転換反応の研究分野において、ラジカル反応を見出した例はないため、初の極性転換を活用するラジカル反応の開発を試みた。

2. 実験操作

開発を始めるにあたって、 α -イミノエステルに対する極性転換を活用するラジカル付加反応を設計した。まず出発物質の α -イミノエステルに対し Grignard 反応剤を用いてイミノ窒素上への極性転換反応が進行し、系内でエノラートが形成すると思われる。このエノラートに対し、ペルフルオロアルキルヨードから発生させたペルフルオロアルキルラジカルを付加させることで、ラジカル中間体 A となり、ヨウ素ラジカルによってトラップされ四級含フッ素アミノエステルが得られると考えた(Scheme 2)。



Scheme 2. Proposed Reaction Mechanism.

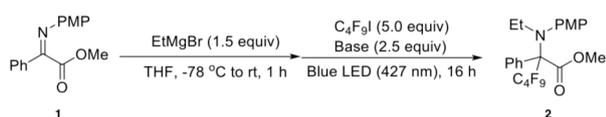
3. 実験結果

反応は、ベンゾイルギ酸メチル由来の α -イミノエステル **1** に対し、EtMgBr を 1.5 当量、THF 溶媒中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温で 1 時間反応させた後、 $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ を 5 当量、Blue LED 照射下で反応させることで行った(Table 1)。LED 370 nm 照射下、室温で 16 時間反応させたところ、望みの生成物は単離はできなかつたが痕跡量その存在を確認することができた。そこで 370~527 nm まで種々の光源を検討したところ、LED 427 nm 照射下で反応した時に、目的物 **2** を 4%の収率で初めて単離することに成功した。

Entry	X nm	Yield of 2 (%)	Yield of 3 (%)
1	370	trace	58
2	427	4	63
3	467	0	65
4	527	0	70

Table 1. Examination of Reaction Conditions.

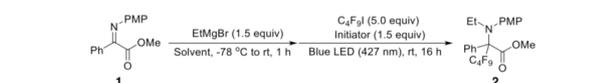
次に、ペルフルオロアルキルラジカルの生成促進を目的に、添加剤および塩基の検討を行った(Table 2)。DMF、 Et_3N 、DBU と検討を行い、いずれも低収率ではあるが、望みの生成物を単離することに成功した。



Entry	Base	Yield (%)
1	DMF	6
2	Et ₃ N	4
3	DBU	5

Table 2. Examination of Bases.

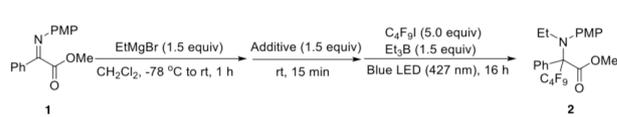
次に溶媒の検討を行った (Table 3)。THF、Toluene を用いた時に目的物を得たのに対し、Benzene や Xylene、アセトニトリルやプロピオニトリル、ジクロロメタンを用いた場合には目的物は得られなかった。そのため最適溶媒をトルエンとした。また、効率的にラジカルを発生させるためのラジカル開始剤の検討を行い、Et₃B/酸素を用いた時が最も良い結果となった。



Entry	Solvent	Initiator	Yield (%)	Entry	Solvent	Initiator	Yield (%)
1	THF	-	4	6	EiCN	-	0
2	Benzene	-	trace	7	CH ₂ Cl ₂	-	0
3	Toluene	-	6	8	Toluene	Et ₃ B + O ₂	9
4	Xylene	-	trace	9	Toluene	AIBN + Bu ₃ SnH	0
5	MeCN	-	0	10	Toluene	TTMSS	0

Table 3. Examination of Solvents and Initiators.

そこで次に、系内で形成される Mg エノラートの反応性が不足しているため、シリコン源を添加することでシリルエノラートとし、反応を促進できると考え、シリル化剤の検討を行った (Table 4)。その結果、種々のシリコン源を用いることで望みの生成物の収率が向上し、ジクロロメタン溶媒中 TBSCl を用いた場合に 16%の収率で目的物 **2** を得ることに成功した。



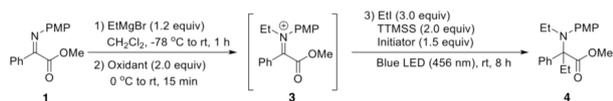
Entry	Additive	Yield (%)
1	none	6
2	TMSCl	7
3	TESCl	9
4 ^a	TBSCl	5
5	TBSCl	16
6	TBSOTf	7
7	TIPSCl	9
8	TBDPSCI	0

^a Toluene was used as a solvent.

Table 4. Examination of Transmetalation.

このように、中間体エノラートの金属によって反応の効率が変わることを見出すことに成功した。今後リチウムやチタン、ゲルマニウムや、ホウ素等のシリコン以外の金属での検討に期待がかかる。

一方で、新たな極性転換を活用するラジカル反応の開発も検討した。即ち、*N*-アルキル化後に酸化剤を加えてイミニウム塩 **3** とし、それに対するラジカル付加反応が進行すると考えた。反応はベンゾイルギ酸メチル由来の α -イミノエステル **1** に対し、EtMgBr を 1.2 当量、ジクロロメタン溶媒中、-78 °C から室温で 1 時間反応させた後、DDQ を 2 当量加えることでイミニウム **3** とし、その後 EtI₃ 当量、TTMSS 2 当量を Blue LED 照射下反応させることで行った (Table 5)。その結果望みのラジカル付加体 **4** を 8%の収率で得ることに成功した。そこで他の酸化剤として BPO、NBS、DBDMH を検討しいずれも低収率ではあるが目的のラジカル付加体を得ることに成功した。また種々のラジカル開始剤の検討においても同様に目的の生成物を得ることに成功した。



Entry	Oxidant	Initiator	Yield (%)
1	DDQ	-	8
2	BPO	-	4
3	NBS	-	3
4	DBDMH	-	4
5	DDQ	Bu ₃ SnH + AIBN	0
6	DDQ	Et ₃ B + O ₂	0
7	DDQ	Ethyl 2-iodo-2-methylpropionate	5

Table 5. Examination of Oxidant.

4. まとめ

以上述べてきたように、本研究では、 α -イミノエステルに対する極性転換反応に続くラジカルカップリング反応を活用し、含フッ素アミノエステル合成法の開発を検討した。その結果、中間体エノラートのトランスメタル化を利用することで望みの含フッ素アミノエステルを得ることができることを見出した。また一方で、極性転換反応/酸化によるイミニウム塩に対するラジカル付加反応についても検討し、四級アミノエステルが得られることを見出した。本手法を活用することにより、窒素原子上やカルボニルの α 位に様々な組み合わせの置換基が導入されたペルフルオロアルキル化体を合成できる可能性を見出した。現在更なる収率の向上およびこれらラジカル反応を駆使した様々な含フッ素 α -四級アミノ酸合成を達成すべく、鋭意研究中である。

謝辞

本研究は、公益財団法人京都技術科学センターのご支援を受けて遂行することのできたものであり、コロナ禍における一連のトラブルにも柔軟に対応していただき、心より感謝致しますとともに厚く御礼を申し上げます。

参考文献

- [1] Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 3720 (2003).
- [2] I. Mizota, M. Shimizu, *Chem. Rec.* **16**, 688 (2016).
- [3] I. Mizota, Y. Nakamura, S. Mizutani, N. Mizukoshi, S. Terasawa, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **23**, 4168 (2021).
- [4] I. Mizota, M. Maeda, K. Imoto, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **22**, 3079 (2020).
- [5] K. Jana, I. Mizota, A. Studer, *Org. Lett.*, **23**, 1280 (2021).

研究成果発表

- 1) I. Mizota et al., The 103th Annual Meeting of The Chemical Society of Japan, P4-2am-23, March 22-25, (2023).
- 2) I. Mizota et al., 53rd Annual Meeting of Union of Chemistry-Related Societies in Chubu Area, Japan, 1P33, November 5-6, (2022).