

温和な条件下におけるアミド結合の切断と形成反応 の開発

清水, 悠平

<https://hdl.handle.net/2324/1654818>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

第一章：トランスアミド化反応を利用したアミドの脱アシル化反応の開発¹

【目的】アシル基はアミノ基の保護に用いられ、重要な保護基として利用されてきた。近年では、C-H 結合の活性化や速度論的光学分割など、有用な反応にアシル基が利用され、その重要性はさらに高まっている。しかし、アシル基の脱保護には一般に強酸や強塩基を用いる激しい条件が必要であり、利用出来る基質に制限があった(Scheme 1, Top)。

一方、当研究室ではアリルアルコールの直接アミノ化反応を以前に報告している。この副反応としてト

ランスアミド化による脱アシル化反応の進行が確認された(Scheme 1, Bottom)。そこで、本研究ではこの知見をもとに、温和な条件下、基質一般性の高い脱アシル化反応の開発を目指した。

【結果と考察】種々条件検討の結果、上記の直接アミノ化反応において PtCl₂ から Pt(0)の生成に伴い系中発生するアンモニウム塩が脱アシル化反応を促進することを見いだした。

そこで、アンモニウム塩添加条件下における反応条件の最適化を行った(Table 1)。まず、求核剤としてエチレンジアミンを用いた場合に高い反応性を示した(Table 1, Entries 1-3)。これは反応が進行する際、エチレンジアミンが安定な遷移状態を形成し得るためだと考えている(Table 2)。アンモニウム塩としては安価で取り扱いが容易であり、高い収率を与えた NH₄Br を用いることとした(Entry 4)。次に、反応加速

効果があるとして知られるマイクロ波照射下での反応を検討したところ、大幅な収率の向上と反応時間の短縮を確認出来た(Entry 5)。これによって得られた条件を最適条件とし、基質一般性の検討を行った(Table 2)。本反応では高い立体障害を有する基質や、様々な官能基を有する基質に関しても適用可能であった。特に、酸性や塩基性条件に弱い MOM、MEM、THP 基、TIPS 基に関しても本反応は適用可能であり、これは従来の強酸や強塩基を用いる条件では適用出来ない官能基である。また本反応に用いるアンモニウム塩やエチレンジアミンは特別な精製を必要とせず、空気下や水存在下で反応を行っても反応は問題なく進行し、ハンドリング容易な反応となった。本反応は上述の C-H 結合の活性化や速度論的光学分割だけでなく、アシル基を用いる様々な反応の脱アシル化に利

Scheme 1. Deacylation of amides to amines.

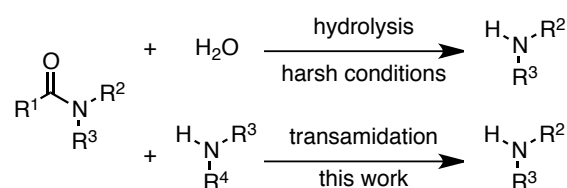
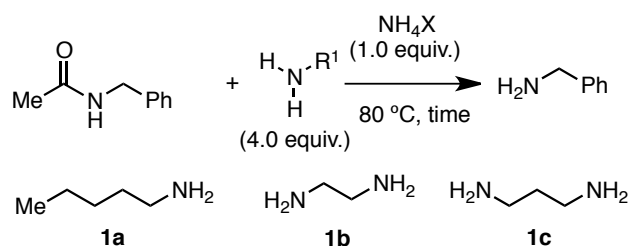


Table 1. Optimization of reaction conditions.



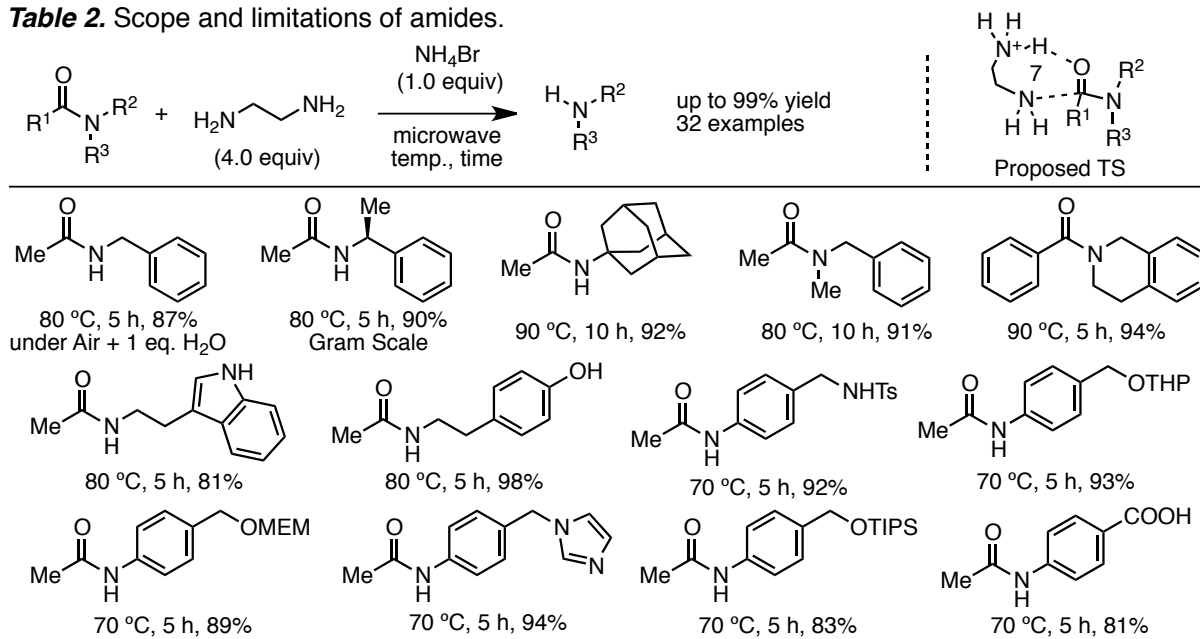
Entry	Amine	NH ₄ X	MW ^[a]	t [h]	Yield [%] ^[d]
1	1a	NH ₄ Cl	-	18	7
2	1b	NH ₄ Cl	-	18	29
3	1c	NH ₄ Cl	-	18	10
4	1b	NH ₄ Br	-	18	36
5	1b	NH ₄ Br	+	5	90 ^[d]

[a] MW = Microwave. [b] Determined by ¹H NMR analysis.

[c] Isolated yield. [d] Ethylenediamine was used as nucleophile.

用可能であり、アミン合成において非常に有用な反応と成り得る。

Table 2. Scope and limitations of amides.

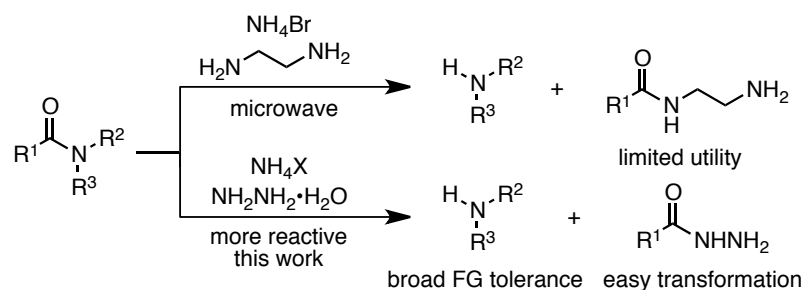


第二章：アンモニウム塩添加効果を利用したヒドラジン分解の開発³

【目的】 上述のように私はアンモニウム塩添加条件下、トランスアミド化反応を利用した新たな脱アシル化反応の開発に成功した(Scheme 2, Top)。しかし、この反応条件において、(1)マイクロ波照射下においても比較的高い反応温度を必要とする、(2)アシル基は合成化学的に有用でない *N*-acylethylenediamine に変換される、という問題点を残していた。このような問題点の解決を目指し、本研究において私はヒドラジン

分解に注目した (Scheme 2, Bottom)。ヒドラジンを求核剤に用いた場合、第一章と同様に七員環遷移状態を形成し得る。ここにヒドラジンの高い求核性が組合わさることで、反応性の向上が望めると考えた。また、アシル基は様々な化合物

Scheme 2. Cleavage of amide bonds with our methods.



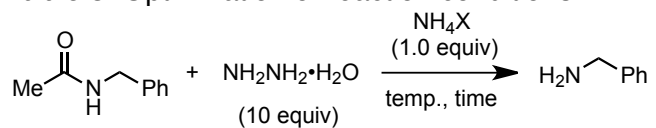
に変換可能なヒドラジドとして得ることができる。これによってアミンだけでなくアシル基も有効利用が可能となり、問題点の解決に繋がると考えた。

【結果と考察】 そこで、アンモニウム塩添加条件下におけるヒドラジン分解の条件検討を行った (Table 3)。最初に、アンモニウム塩を用いない条件では反応が全く進行しなかったのに対し、アンモニウム塩を添加することで大幅な反応性の向上を確認できた (entries 1 and 2)。アンモニウム塩としては NH_4I を用いた際に最も良い反応性を与えた (entries 2–3)。反応時間を 24 h に延長することで十分な収率で目的物を得ることに成功した (entry 5)。一方、第一章で報告したエチレンジアミンを求核剤として用いた場合、僅か 4% の収率しか得られなかった (entry 6)。この結果から本反応

条件では大幅な反応性の向上に成功しており、hydrazine hydrate を用いる利点を示すことができた。また本条件では反応温度 50 °C でも反応が十分進行することを確認できた(entry 7)。得られた最適条件において基質一般性の検討を行った(Table 3)。本反応では従来の強酸や強塩基を用いる反応、さらにはエチレンジアミンの系ですら利用が困難であった acetonide 基、TBS 基、Boc 基、Cbz 基などの官能基が共存可能であった。また、アシル基

を様々な化合物に変換可能なヒドラジドとして単離することにも成功した。これにより、本反応はアミンだけでなく、アシル基側も有効利用が可能になった。さらに、本反応はペプチドやアミノ糖などの複雑な基質に対しても適用可能であり、極めて高い基質一般性を示した。

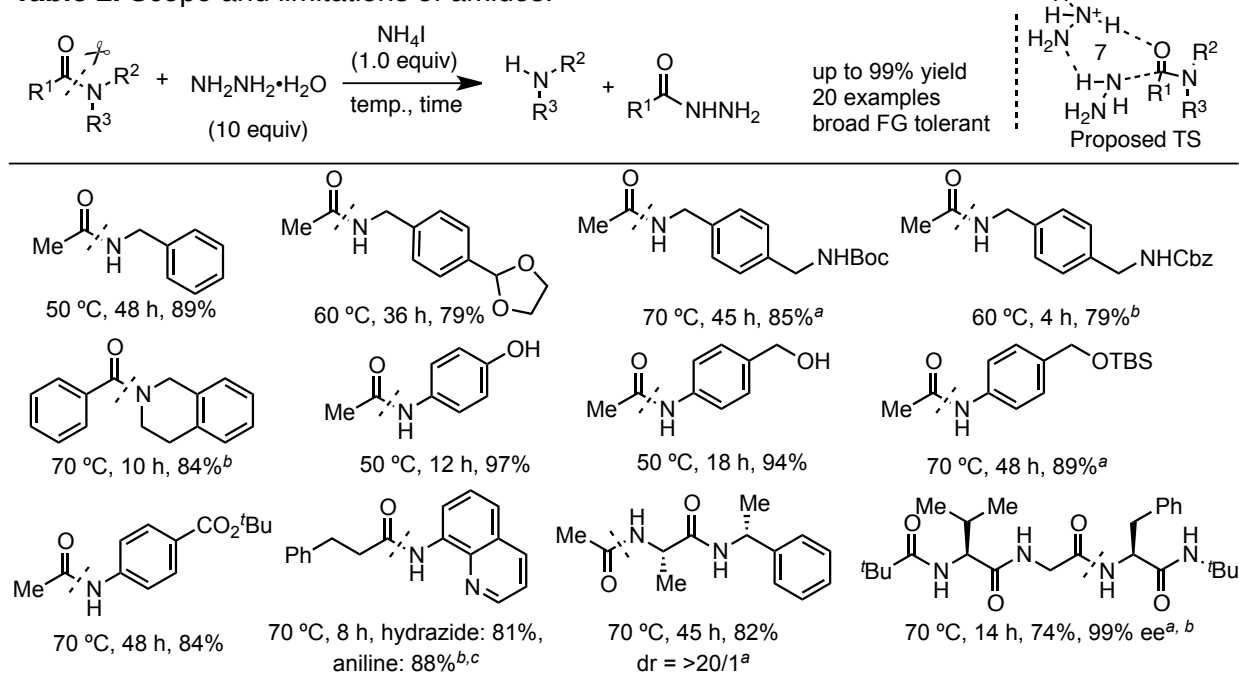
Table 3. Optimization of reaction conditions.



Entry	NH ₄ X	T [°C]	t [h]	Yield [%] ^[a]
1	none	60	6	N.D. ^[b]
2	NH ₄ Cl	60	6	35
3	NH ₄ Br	60	6	45
4	NH ₄ I	60	6	52
5	NH ₄ I	60	24	90 ^[c]
6 ^[d]	NH ₄ I	60	24	4
7	NH ₄ I	50	48	89 ^[c]

[a] Yield was determined by ¹H NMR analysis. [b] Not detected. [c] Isolated yield. [d] Ethylenediamine was used as nucleophile.

Table 2. Scope and limitations of amides.



^a Performed in EtOH. ^b Under microwave irradiation. ^c Performed in CF₃CH₂OH.

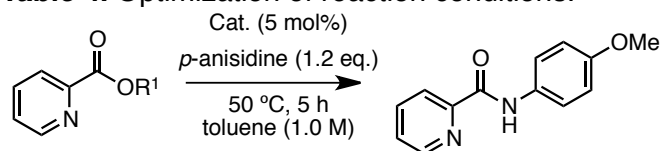
第三章: 亜鉛触媒を用いたピコリン酸エステルとアニリンの選択的 direct アミド化反応の開発

【目的】アミドは様々な分野に存在する最も重要な有機化合物の一つであり、エステルとアミンから触媒を用いて直接的にアミドを合成する手法は有用な反応の一つとして盛んな研究がなされている⁴。しかし、求核力の低いアニリンを求核剤とした報告例は限られており、高い反応温度、多い触媒量、基質一般性の制限、など様々な問題を残していた。一方、近年ピコリンアミド由来の基質を用いた C-H 結合活性化反応は盛んな研究がなされている。また、ピコリンアミド誘導体は生理

活性物質としても注目されており、生物学的にも重要な化合物である。そこで本研究において私は、ピコリン酸エステルとアニリンの触媒的アミド化反応の開発を目指した。ピコリン酸エステルを基質とした場合、配向基として作用することでアニリンに対しても温和な条件下で反応が進行するのではないかと考えた。

【結果と考察】種々条件検討の結果、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ のようなルイス酸性度の高い触媒と比べ、 $\text{Zn}(\text{acac})_2$ を用いた場合に高い反応性を示すことがわかった (Table 4, Entries 1–4)。このことからルイス酸としての働きだけでなく、ブレンステッド塩基としての働きも重要だと考えられる。また、 $\text{Zn}(\text{TMHD})_2$ を用いることで最も良い結果を与えた (entry 5)。基質にメチルエステルを用いた際に僅かに高い収率を与え、エステル 1.2 eq. での反応条件でもほぼ同等の収率で目的物を与えた (entries 6 and 7)。得られた最適条件において

Table 4. Optimization of reaction conditions.

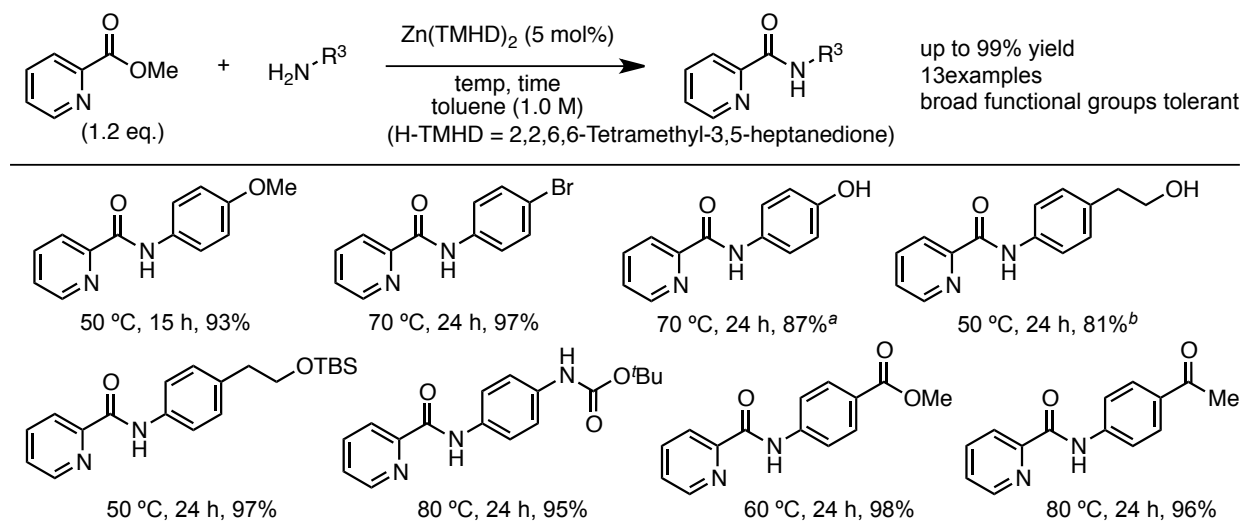


Entry	R ¹	Cat.	yield [%] ^[a]
1	Et	ZnCl_2	N.D. ^[b]
2	Et	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	6
3	Et	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	13
4	Et	$\text{Zn}(\text{acac})_2$	75
5	Et	$\text{Zn}(\text{TMHD})_2$	86
6	Me	$\text{Zn}(\text{TMHD})_2$	92
7 ^[c]	Me	$\text{Zn}(\text{TMHD})_2$	89

[a] Yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture. [b] Not detected. [c] 1.2 eq. of methyl picolinate was used. H-TMHD = 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptanedione

は様々な官能基共存性が共存可能であり、高い基質一般性を示した (Table 5)。また、本反応ではその他のエステルが共存する条件下においても化学選択的にピコリン酸エステルのアミド化が進行するという特色を示した。

Table 5. Scope and limitations of amidation of esters.



^a Performed in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. ^b $\text{Zn}(\text{acac})_2$ was used instead of $\text{Zn}(\text{TMHD})_2$.

【参考文献】 (1) (a) Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Zhang, M.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8564. (b) Ohshima, T.; Morimoto, H.; Shimizu, Y. WO 2013/129682. (2) Shimizu, Y.; Noshita, M.; Mukai, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12623 (selected as cover picture). (3) Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018.