

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）

氏名	清水 悠平
論文名	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
論文調査委員	主査 大嶋孝志 教授 副査 佐々木茂貴 教授 副査 麻生真理子 准教授 副査 山田健一 准教授

論文審査の結果の要旨

【序論】アミンと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、効率的な合成法の開発が求められている。本論文では、アミンとアミドを生成物として与えるアミド結合の切断と形成反応に関する研究を行った。第一章、第二章においてはアミド結合の切断反応(脱アシル化)、第三章においてアミド結合の形成反応(エステルのアミド化)の開発についてそれぞれ報告した。

【第一章】アシル基はアミンの保護基として長年重宝されてきた。近年では C-H 結合活性化の配向基としても用いられ、その重要性はさらに高まっている。しかし、その脱保護には強固なアミド結合の切断を伴うため、一般に強酸や強塩基を用いた激しい反応条件を必要とし、利用できる基質に制限があった。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おり、そ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。そこで、本研究ではこの知見をもとに、温和な条件下における新たな脱アシル化反応の開発を目指した。

種々条件検討の結果、上記の直接アミノ化反応で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(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8564)。最適条件では、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対しても適用可能であった。

【第二章】第一章における反応では、(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はない *N*-acylethylenediamine に変換される、という問題点を残していた。そこで、本研究においては、このような問題点の解決に向け、加水分解に注目した。ヒドラジン求核剤を用いた場合、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。

種々条件検討の結果、最適条件において、大幅な反応性の向上と官能基共存性の更なる拡大に成功した(*Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12623)。また、アシル基をヒドラジドとして単離することにも成功し、反応の有用性を高めることができた。さらに、本反応ではペプチドやアミノ糖など複雑な基質にも適用可能であり、極めて基質一般性の高い反応となった。

【第三章】エステルとアミンから触媒を用いてアミドを合成する手法は有用なアミド合成法の一つとして盛んな研究がなされている。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。そこで本研究においては、このような問題点の解決を目指し、配向基として働き得るピコリン酸エステルに注目した。エステルが配向基として作用し、効率的にエステルの活性化を行うことが出来れば、求核力の低いアニリンに対しても十分に反応が進行するのではないかと考えた。

種々条件検討の結果、最適条件では様々な官能基が共存可能であった。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。

【結論】 アミンとアミドは様々な分野に存在し、化学的にも生物学にも最も重要な有機化合物の一つである。本論文の研究テーマである「温和な条件下におけるアミド結合の切断と形成」は、アミンとアミドを生成物として与える極めて重要な反応であり、第一章から第三章において報告した結果は、アミンとアミドに関わる多くの研究において重要な意味を持つと考えている。

以上のことから、本論文における研究成果は、博士（創薬科学）の学位に値すると判断した。