

不活性アミド様化合物の直接的切断反応の開発

野下, めぐみ

<https://hdl.handle.net/2324/1931855>

出版情報：九州大学, 2017, 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）

不活性アミド様化合物の直接的切断反応の開発

環境調和創薬化学分野 3PS15014E 野下 めぐみ

【序論】

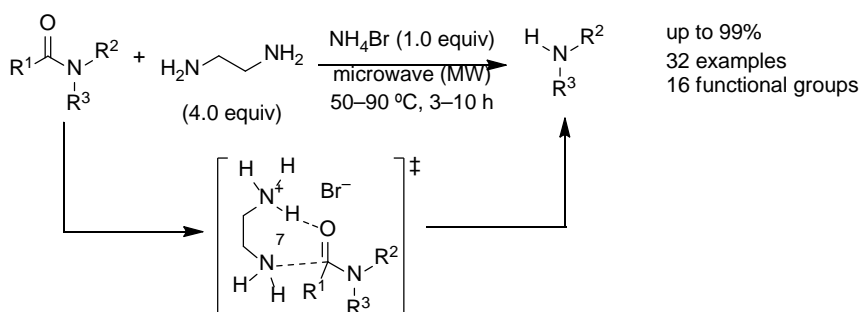
アミンは有機化合物において基本的な構造の一つであり、医薬品や天然物などの重要な化合物に極めて多く含まれている。アミン化合物は反応性が高く、一般にアミンの合成においては望まぬ副反応を抑えるために、アミンを一旦保護し、修飾後脱保護を行う手法が用いられる。

一般的に用いられるアミンの保護基としてカーバメートやアシル基がある。近年、これらのアミド様化合物は C-H 結合活性化や速度論的光学分割、キラル補助基などにも用いられ、その有用性は更に高まっている。しかし、アミド様化合物は共鳴安定化により非常に頑丈な構造を有しているために、その切断には強酸や強塩基を用いた厳しい条件が必要とされ、適用可能な基質に制限があった。これに代わる温和な条件での不活性アミド様化合物の切断を目的として、これまで様々な研究が報告されている。その例として、カーバメート切断では水素添加反応や *N*-Boc 化による活性化を経て切断する手法、アミド切断では加アルコール分解反応や水素添加反応が挙げられる。しかしながら、どれも基質一般性、官能基許容性に改善の余地があり、この課題を克服した温和な条件でのアミド様化合物の切断法の開発が求められている。一方、当研究室で開発されたトランスアミド化を利用したアミド切断反応^{1,2}は、求核力の高いアミンを用いることで従来法よりも中性に近い条件下、十分な基質一般性、官能基許容性を有している (Scheme 1)。

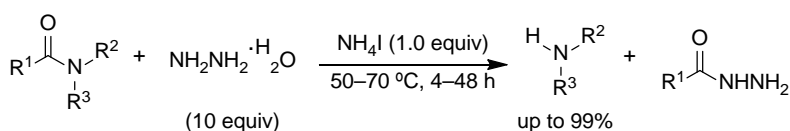
これらの背景のもと、私は初めに、従来よりも中性に近い条件下でのカーバメートおよびウレアの切断反応の開発を行った。次に当研究室で開発したアミドの加ヒドラジン分解について、更なる基質一般性の拡大、およびフロー装置を用いた大スケールへの展開を行った。最後に、より温和かつ環境調和性に優れたアミド切断法を目指して、アミドの触媒的加水分解反応について検討を行った。

Scheme 1. Cleavage of amides using transamidation

(a) Ethylenediamine mediated cleavage of amides



(b) Hydrazinolysis of amides



[1] ジエチレントリアミンを用いたカーバメートおよびウレアの切断反応の開発³

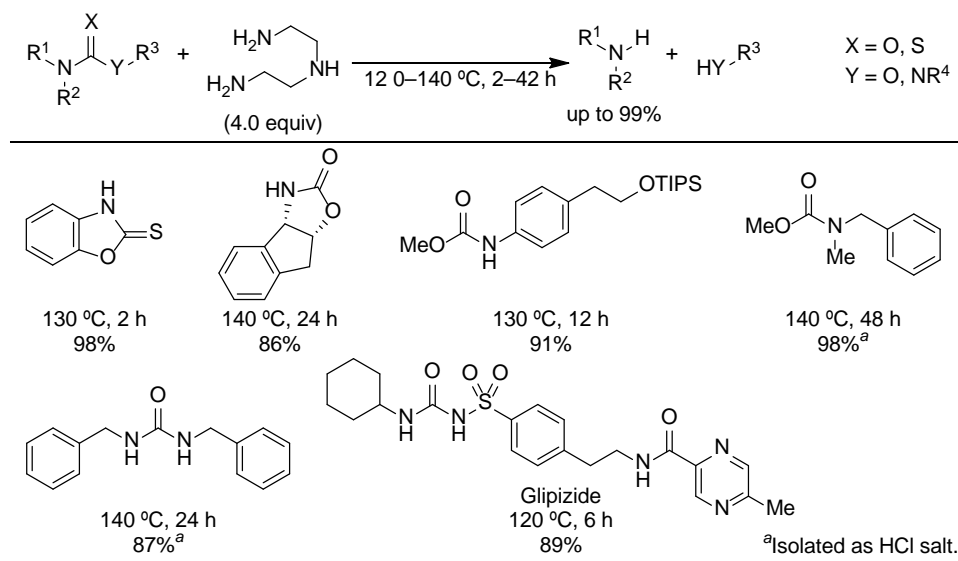
【実験】

当研究室で開発されたエチレンジアミンとアンモニウム塩を用いたアミド切断反応での知見を基に、従来法よりも中性に近い条件下でのカーバメート切断反応の開発を行った。初期検討の結果、本反応はアミド切断反応と異なり、アンモニウム塩の添加を必要とせず、エチレンジアミンを求核剤に用いるのみでカーバメートの切断が良好に進行した。しかし、目的物と共生成物の分離が困難であり、より分離容易な共生成物を与えるジエチレントリアミンを用いることで、目的物の単離を可能にした。

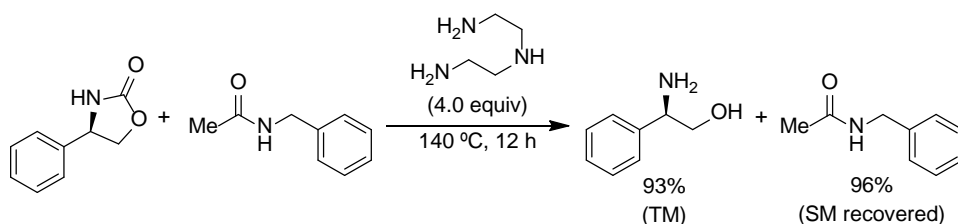
【結果・考察】

得られた最適条件で、一般に温和な条件下での切断が難しいメトキシカルボニル基や環状カーバメート、チオカーバメートについてそれぞれ良好な収率で目的のアミンやアミノアルコールを得ることができた。本反応条件は従来法に比べて中性に近く、従来の加水分解条件には適用困難な THP 基、TIPS 基を有する基質、*N*-Boc 化による活性化を経て切断する手法には適応困難な二級アミン由来のカーバメートにも適用可能であった。更に、カーバメートよりも安定なウレアの切断にも適用でき、その頑丈さ故に保護基として用いることのできなかつたウレアを保護基として利用できる可能性が示唆された。また、本反応が以前のアミド切断反応と異なり、アンモニウム塩添加による活性化を必要としない点に着目し、類似の構造であるアミド存在下においてカーバメートまたはウレア選択的な切断を達成した。

Scheme 2. Cleavage of carbamates and ureas



Scheme 2. Selective cleavage of carbamates in the presence of amides



[2] アンモニウム塩加速効果を活用したアミドの加ヒドラジン分解反応の更なる展開とフロー系への適用⁴

【実験】

当研究室が報告したアンモニウム塩加速効果を活用したアミドの加ヒドラジン分解 (Scheme 1b)²では未だ、(1) アミン側、アシル基側共に嵩高い基質に対して反応性が不十分であり、ヒドラジド側の単離例が少ないこと、(2) 実用的なスケールアップのためには、長い反応時間 (4–48 h)、ヒドラジンの爆発の危険性の点で改善する必要があることの二つの課題が残されていた。

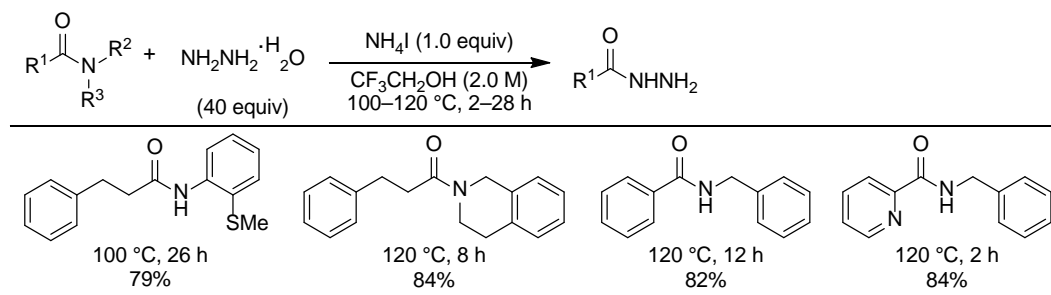
(1) 基質一般性の拡大：基質一般性の拡大を目指し溶媒検討を行ったところ、トリフルオロエタノール溶媒中において反応が劇的に促進されることを見出した。一方で、本溶媒中において副生成物としてジヒドロテトラジン体が生成する問題に直面したため、更なる条件検討を行い、ヒドラジンの当量を増加させることで解決した。

(2) フロー系への適用：フロー系を用いた合成法は、反応スケールが装置の運転時間に依存するため再現性が高く、小スケールから工業スケールまで容易にスケールアップできる点、実際の反応容積がごく少量であるため、温度制御が容易で安全性が高い点でバッチ系よりもスケールアップに適している。これらの利点から、フロー系を用いた本反応のスケールアップを行うこととした。フロー系は上記の利点の一方で、反応時間が反応容積と流速に依存するため、反応時間が限られる欠点があったが、本反応がマイクロ波照射によって劇的に反応時間を短縮できることを見出し、サイダ・FDS と赤井 (阪大院薬) との共同研究でフロー型マイクロ波照射装置を用いた検討を行った。条件検討において、フロー装置内でのアンモニアガス発生を防ぐために、アンモニウム塩をヒドラジニウム塩に変更し、溶媒にエタノールを用いて反応を行った。

【結果・考察】

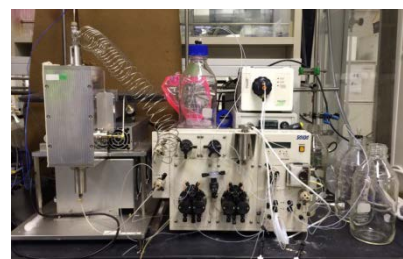
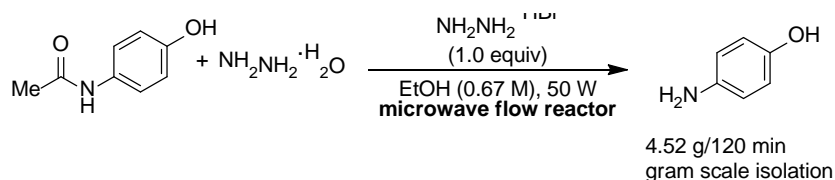
(1) 基質一般性の拡大：溶媒検討において、本反応の収率は溶媒の酸性度に依存していた。トリフルオロエタノール溶媒では溶媒の水素結合によりアミドが活性化され、反応が加速されたと考えられる。一方でより酸性度の高い溶媒では、ヒドラジンのプロトン化により求核剤の当量が減少したため、反応性が低下したと考えられる。基質一般性の検討では、以前の反応条件が適用できなかった立体的に嵩高いテトラヒドロイソキノリン由来のアミドやベンゾイル基を有する基質への適用を可能にした。得られたヒドラジドはカルボン酸やエステルなどの有用な化合物への前駆体として利用できる。

Scheme 2. Hydrazinolysis of amides



(2) フロー系への適用：最適化された条件下で、芳香族性および脂肪族性のアミドそれぞれを良好な収率で切断でき、グラムスケールでの単離に成功した。フロー系における反応スケールは装置の運転時間に依存するため、この結果は本反応が工業スケールでの実施も可能になったと言える。

Scheme 3. Hydrazinolysis of amides by Microwave Flow Reactor



[3] アミドの触媒的加水分解反応の開発

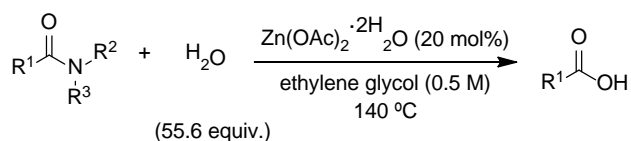
【実験】

8-アミノキノリンアミドを基質として種々触媒検討を行った。その結果、各種 Zn 触媒がアミドの加水分解について活性を示し、最適な触媒として Zn(OAc)₂ を見出した。更に溶媒検討の結果、アルコール溶媒を用いた時に目的物のカルボン酸の他にエステル中間体が観測され、収率が劇的に向上した。更にアルコール溶媒について検討した結果、エチレングリコール溶媒が最適な溶媒であることがわかった。

【結果・考察】

これまでの最適条件において、8-アミノキノリンアミドについて 78%の変換率でアミドを切断することができた。反応性は未だ不十分であるが、他の芳香族性、脂肪族性どちらのアミン由来のアミドも低収率ながら加水分解が進行することを確認できた。更なる検討において、生成物のアミンが触媒毒となり得る可能性が示唆されたため、今後反応性向上のためには、アミンを補足する添加剤や緩衝液等の検討を行う必要があると考えている。

Scheme 4. Catalytic hydrolysis of amides



【引用及び発表論文】

- 1 Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Zhang, M.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8564.
- 2 Shimizu, Y.; Noshita, M.; Mukai, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12623
- 3 Noshita, M.; Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6062.
- 4 Noshita, M.; Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Akai, S.; Ohneda, N.; Odajima, H.; Muramatsu, K.; Ohshima, T. *manuscript in preparation*