

Evaluation of functional group compatibility in ammonium salt-accelerated amide cleavage reaction and the development of novel additives that accelerate the reaction

崔, 智修

<https://hdl.handle.net/2324/7329387>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (創薬科学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



氏 名 : 崔 智修

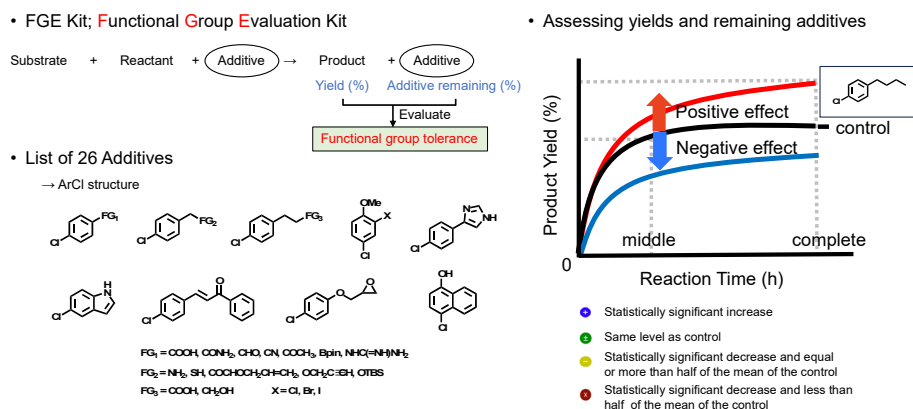
論文題名 : Evaluation of functional group compatibility in ammonium salt-accelerated amide cleavage reaction and the development of novel additives that accelerate the reaction (アミド結合切断反応に対する添加剤の影響分析及びアミド結合切断を促進される添加剤の開発)

区 分 : 甲

論文内容の要旨

アミド結合は、ペプチドや天然物、医薬品など多様な有機分子と生体分子に広く存在する重要な構造の1つである¹。そして、アミド結合を切断することは合成化学に大きな影響を与える。しかし、アミド結合は安定性が高くて²、その切断するためには、一般的に強酸や強塩基などの厳格な反応条件が必要であり³、官能基共存性には大きな制限がある。そのため、温和な条件下で不活性なアミド結合を切断できる反応の開発は、医薬化学に有用な官能基を有する分子の合成において重要な課題である。

このような背景のもと私が所属する研究室では以前、アンモニウム塩存在下で加速されるヒドラジン水和物による不活性なアミド結合の切断反応を報告した⁴。切断反応に独自に開発した多様な官能基を含む官能基評価(FGE)キット⁵を使用して、切断反応の官能基共存性の評価を行った。化合物にある官能基の互換性と化学選択性に関する情報をデジタル化されると、データ中心の合成予測研究ができ⁶、それは次世代有機合成に大きな潜在力を示すことができる。また、その過



程で切断反応を促進する新しい添加剤が見出されて、詳細な方法と結果を発表する。

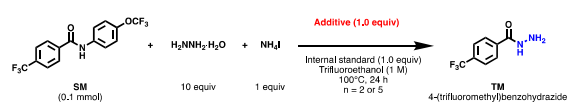
既に私の所属する研究室で開発したヒドラジンとアンモニウム塩の添加反応によって、活性化されていないアミドのヒドラジン分解反応の条件を適用した。アミド結合を切断する最適な反応条件は、収率を求めやすくするために、トリフルオロメチル基とトリフルオロメトキシ基が含まれている基質のアミド結合切断の反応条件を最適化した。その基質はFが二つついていて、¹⁹F NMR

分析だけでも切断反応の収率を算出することができた。

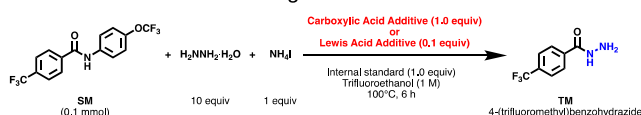
次は、最適化されたアミド結合切断反応条件下で、官能基評価(FGE)キットを用いて、多くの有機分子によく見られる官能基評価キットの26種類の化合物を添加剤として添加することで、反応速度や収率に対する影響を評価した。それらの結果は統計的にデータベース化した。その結果、多くの官能基が共存可能であることが判明し、我々が開発したアミド結合切断反応条件が高い官能基共存性を有していることが確認できた。

さらに、官能基評価(FGE)キットによる官能基共存性を検討の最中に、酸性の官能基を有する添加剤を共存させた場合、切断反応が加速されるという結果を得た。各種添加剤をスクリーニングした結果、ルイス酸触媒と芳香族カルボン酸が添加剤として添加され、より効率的なアミド結合切断反応ができることを確認した。そして、他の基質にも同様に効果的な影響を与えるか基質一

• Amide bond cleavage reaction using FGE kit additives

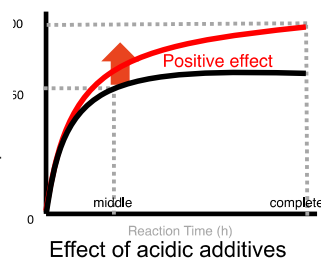
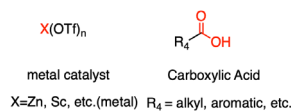


• Acidic additives for accelerating the reaction



Additive No.	24 hr Yield (± SE) (%)	Additive remaining (%)
0	73 (±0.4)	97
1	96 (±0.2) +	14 -
3	80 (±0.4) ±	≥99 ±
5	78 (±2.5) ±	0 -
13	65 (±0.4) -	53 -
17	98 (±0.3) +	28 -
25	60 (±0.7) -	94 ±

Additives



Effect of acidic additives

般性も確認した。

そのように、私はアンモニウム塩存在下で加速されるヒドラジン水和物による不活性なアミド結合の切断反応を官能基評価キットで官能基の共存可能を確認できた。さらに、酸性の官能基を有する添加剤によって、本反応が加速されるという結果も得た。より実用的なヒドラジン合成が可能になり、ペプチドまたはタンパク質治療剤の合成にも適用できるようになることを期待する。

1. W. Mabey; T. Mill. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1978**, 7, 383.
2. P.G.M. Wuts; T.W. Greene. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, U.S.A., **2007**; 4, 773.
3. J.I. Mujika; J.M. Mercero; X. Lopez. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4445.
4. (1) Y. Shimizu; H. Morimoto; M. Zhang; T. Ohshima. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8564. (2) Y. Shimizu; M. Noshita; Y. Mukai; H. Morimoto; T. Ohshima. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12623.
5. N. Saito; A. Nawachi; Y. Kondo; J. Choi; H. Morimoto; T. Ohshima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, 96, 465.
6. B. Mikulak-Klucznik; P. Gołębiewska; A.A. Bayly, *et al.* *Nature*, **2020**, 588, 83.