

【目的】 アミド結合はタンパク質やナイロン等の生体・合成高分子の主鎖を形成するほか、多くの農薬・医薬品に含まれる重要な構成要素である。アミド形成反応は特に産業界における需要が高く、大規模合成反応に環境調和性を求める機運が高まりつつある昨今、カルボン酸とアミンを基質とした触媒的な直接アミド結合形成反応が廃棄物を副生しない合成法として注目を集めてきた。最近我々は、独自のコンセプトに基づいて設計した B_3NO_2 型ヘテロ 6 員環多核ホウ素化合物 DATB (1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane) **1a** が、直接アミド化反応の高活性な触媒として機能することだけでなく、広範な基質適用範囲を有していることを見出した (下図)。我々は、本 DATB 触媒 **1a** を基盤として、詳細な反応機構解析による本アミド形成触媒反応の本質的理解と、その知見に基づく実践的なアミド形成触媒方法論の確立を目指し、研究を開始した。

【方法】 酢酸とメチルアミンのアミド形成反応をモデル反応として、DFT 計算によりカルボン酸活性化に関する遷移状態構造の探索を行い、反応機構の包括的理解を進めることとした。得られる知見をもとに触媒の再設計を施し、実践的な大規模合成に耐える安価かつ活性の高いアミド結合形成触媒の合成法を再開発することとした。触媒性能は、これまで困難とされてきた立体的に嵩高い基質や種々の反応性官能基を有するものを戦略的に選定することで、実際の合成ニーズに即応できる触媒としての確立を目指すこととした。

【結果】 触媒 **1a** とその構造簡略化型触媒との間の明確な差異が確認された。**1a** は下部にアザボリンユニットを有しているのが特徴で、本ユニットは下部ボロネート型ホウ素原子へのアミン付加によりボロネート部位が四面体型配座を獲得することで上部 B-N-B 型配列の近傍にアクセス可能となり、本ユニットの B-OH 基が水素結合供与体としてカルボン酸の配位錯体形成を優位に促進していることが明らかとなった。一方、上部 B-N-B 型配列中の 2 つのホウ素原子は、中央窒素がカルボン酸からプロトン化を受けることで十分な Lewis 酸性を獲得し、カルボン酸の酸素原子の配位を受けることが示された。続いて、合成化学的な実践性を追求し、安価に合成可能な DATB 類縁体の導出を試みた。 B_3NO_2 骨格周辺の対称構造の挙構築と簡便なホウ素原子導入を目論み、安価なピリジン化合物を出発原料とする誘導体 Pym-DATB を得るカラムフリーの 3 工程簡便合成法を確立した (本触媒は現在 Merck-Sigma-Aldrich より市販されている)。先の DATB **1a** に比して遜色ない触媒活性を示すことが明らかとなり、官能基許容性の観点からも充分な実用性を有していると言える。立体障害の大きいカルボン酸に対しても効果的な活性化を有しており、加熱脱水条件下においてもケトン含有基質に対しても望まないイミン形成は促進せず、水酸基やチオール基、アニリンの事前保護は必要ない。しばしば反応性の低さが問題となる (ヘテロ) 芳香族カルボン酸にも適用可能で、医薬品であるグラニセトロン[®]の合成も 1 mol% の触媒量で進行することを確認した。

DATB 触媒 **1a** による直接的アミド形成反応

