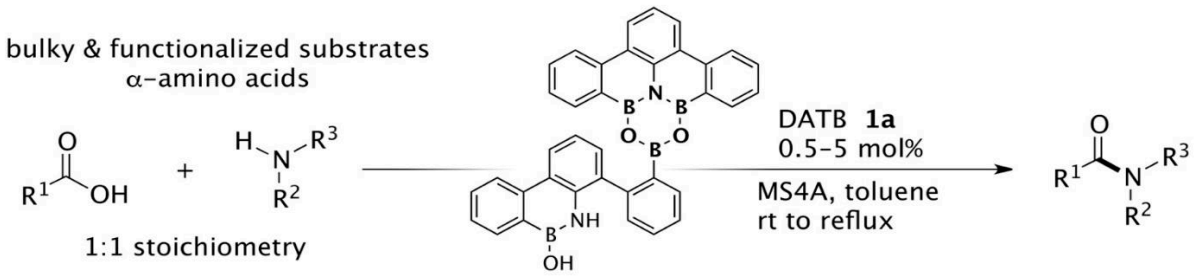
6　アミド結合形成の触媒化による医薬品合成の刷新	熊谷　直哉

【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う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一挙構築と簡便なホウ素原子導入を目論み、安価なピリミ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能を有しており、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



6. アミド結合形成の触媒化による医薬品合成の刷新

熊谷　直哉

微生物化学研究会 微生物化学研究所 有機合成研究部

Key words：アミド，触媒，医薬品，脱水縮合

緒　言

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。通常、アミド化合物はカルボン酸とアミンを原料として、酸ハロゲン化物や活性エステルの事前調製を含む 2 工程を経て、あるいは縮合剤を用いてワンポット合成される。しかしながら、これらの試薬援用型の合成法を利用する場合、化学量論量以上の廃棄物を生じる問題点が不可避となる。アミド形成反応は特に産業界での需要が高い化学反応であり、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中、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有力代替法として注目を集めてきた。山本らの芳香族ボロン酸を触媒とする先駆的な報告以降［1］、複核型を含む多数のボロン酸・ボリン酸が本反応に対し触媒作用を発現することが報告されているが［2〜6］、実用的触媒反応へと昇華させるためには触媒量・基質適用範囲・反応条件等、あらゆる面において大幅な改善が必要なのが現状である。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［7, 8］（図 1）。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。

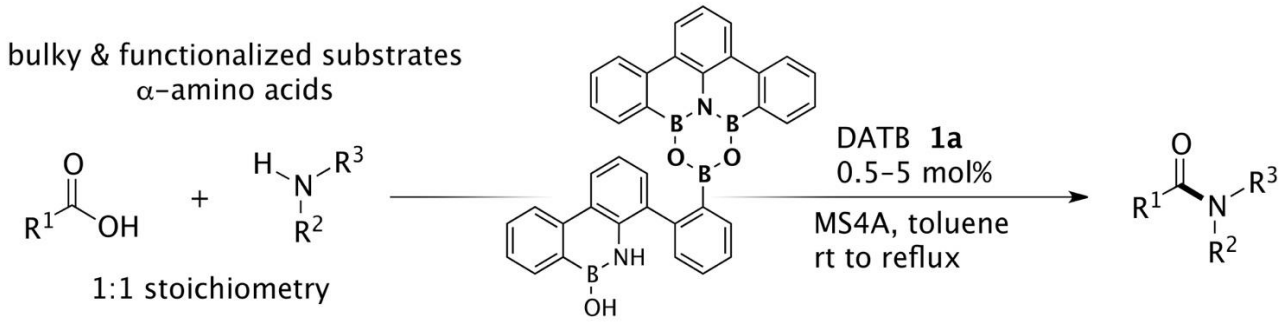


図 1. DATB 触媒 **1a** による直接的アミド形成反応

方法および結果

DATB **1a** はその簡略化型分子 **1b** よりも有意に高い触媒活性を示すことがわかっており、**1a** が有する下部ヒドロ　キシアザボリンユニットが触媒活性に寄与することが実験的に示唆されていた（図 2）。本反応の鍵は、求電子性の低いカルボン酸の特異的活性化である。カルボン酸と触媒分子 **1a** との相互作用が分光学的手法で補足できなかったため、酢酸とメチルアミンのモデル反応の 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った。アミンはボロネート型ホウ素 B[1]へと配位することが実験的に明示されており（NMR および単結晶 X 線結晶構造解析）、DFT 計算においてもアミンの配位体は安定中間体であることが示された。一方、上部 B–N–B 型配列中の 2 つ

のホウ素 B[2]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 酸性を獲得することでカルボン酸の酸素原子の配位を受けることが示された。触媒とカルボン酸との配位錯体形成に至る遷移状態において、触媒 **1a** と **1b** 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 B[1]へのアミン付加により B[1]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。本アザボリンユニットの効果はカルボン酸配位段階にとどまらず、活性化されたカルボン酸に対するアミンの付加反応段階においても見受けられた。アミンが脱離した B[1]ホウ素は再び平面 3 配位型構造となり、アザボリンユニットは Π 平面として B–N–B 型配列を形成している主骨格の *m*-ターフェニルユニットとエネルギー的に有利な Π コンタクト構造を形成する。これらの結果から、2 種の非共有結合性相互作用による遷移状態安定化効果により **1a** が **1b** を凌駕する高い触媒活性を発現していると結論づけることができた［9］。

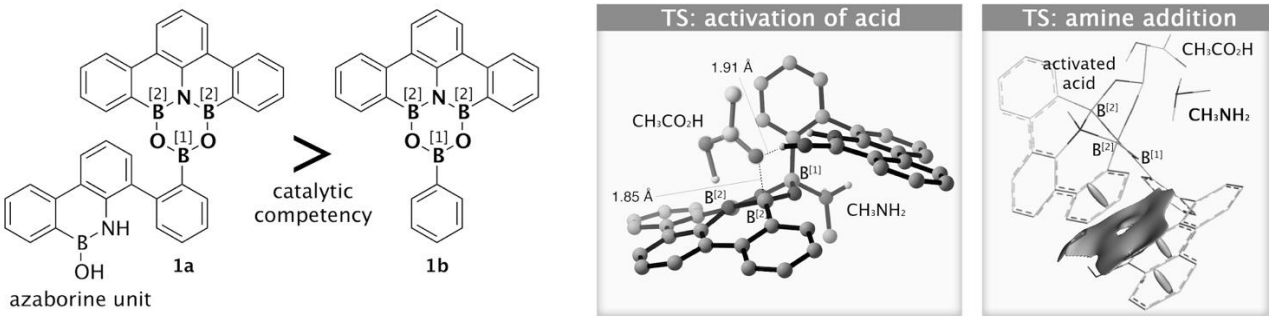


図 2. **1a**、**1b** の構造と鍵となる遷移状態構造

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。上記のように **1a** は優れた触媒活性を示すが、触媒自体の合成コストが高いというジレンマを抱えていた。B_3NO_2骨格周辺の対称構造の一挙構築と簡便なホウ素原子導入を目論み、安価なピリミジン化合物 **2** を出発原料とする誘導体 Pym-DATB **6** を得るカラムフリーの 3 工程簡便合成法を確立した（図 3）。アゾール環上の C–Cl 結合のクロスカップリング反応における優位性を利用することで、Pd 触媒下フェニルボロン酸 **3** との鈴木・宮浦クロスカップリング反応迅速に進行して *m*-teraryl テンプレートの一挙構築が可能で、生成物は再結晶操作のみで高純度に得られた。ピリミジンの対象型窒素官能基の配向性効果により、続く BBr_3処理のみで望みとするボリル化反応が進行し、溶解性の低い生成物 **5** は濾過のみで高純度に得られた。**5** を水系塩基性条件で処理することで得られるボロン酸中間体は容易に 2 量化し、濾過操作で高純度の Pym-DATB **6** が高収率で得られた［10］（本触媒は現在 Merck-Sigma-Aldrich より市販されている）。本合成法は **6** だけでなく、様々な置換基を導入した類縁体の合成にも応用可能であることから、触媒活性における置換基効果や、固相担持などの付加価値を持たせたさらなる新触媒への展開も期待できる。Pym-DATB **6** を用いた直接アミド化反応の反応成績を図 4 に示す。**6** は先の 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能を有しており（**8**〜**11**）、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（**7**）、水酸基やチオール基、アニリンの事前保護は必要ない（**12**、**13**、**17**、**22**、**23**）。（Lewis）酸性条件下に敏感な t-Bu エステルや N-Boc 基、さらにはジメチルアセタールも損なわれることはない（**14**、**24**）。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（**18**〜**20**、**31**）、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（**32**）。

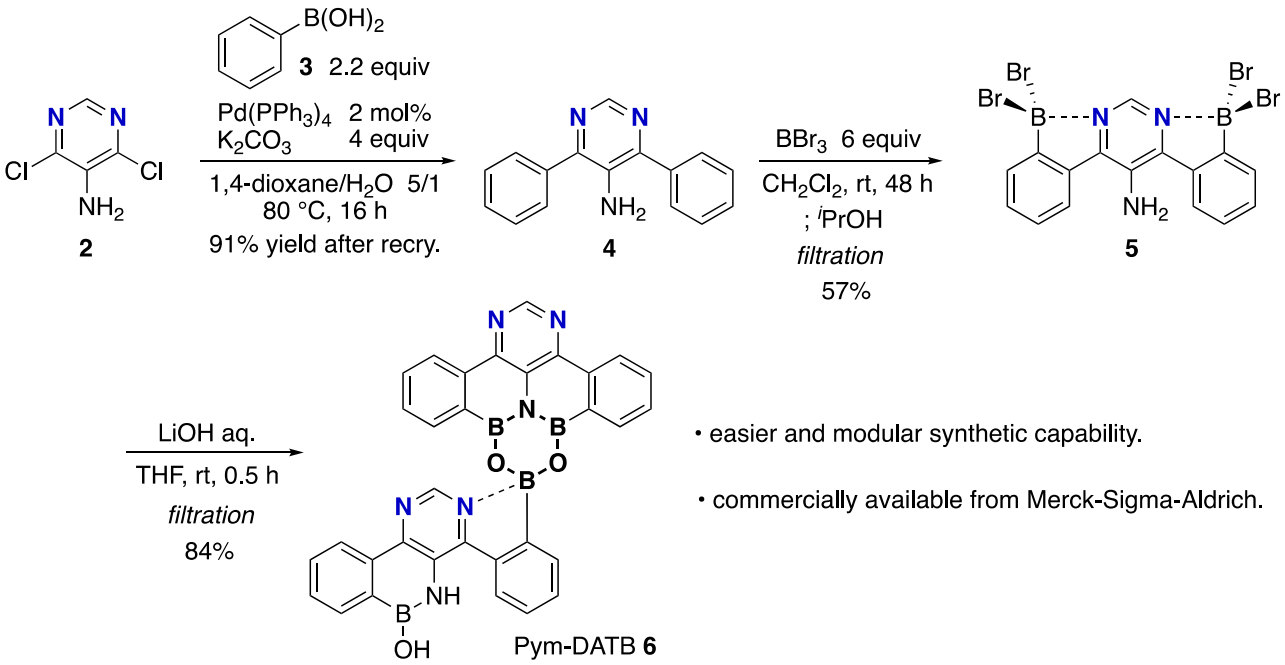


図 3. 簡便合成が可能な誘導体 Pym-DATB **6** の合成法

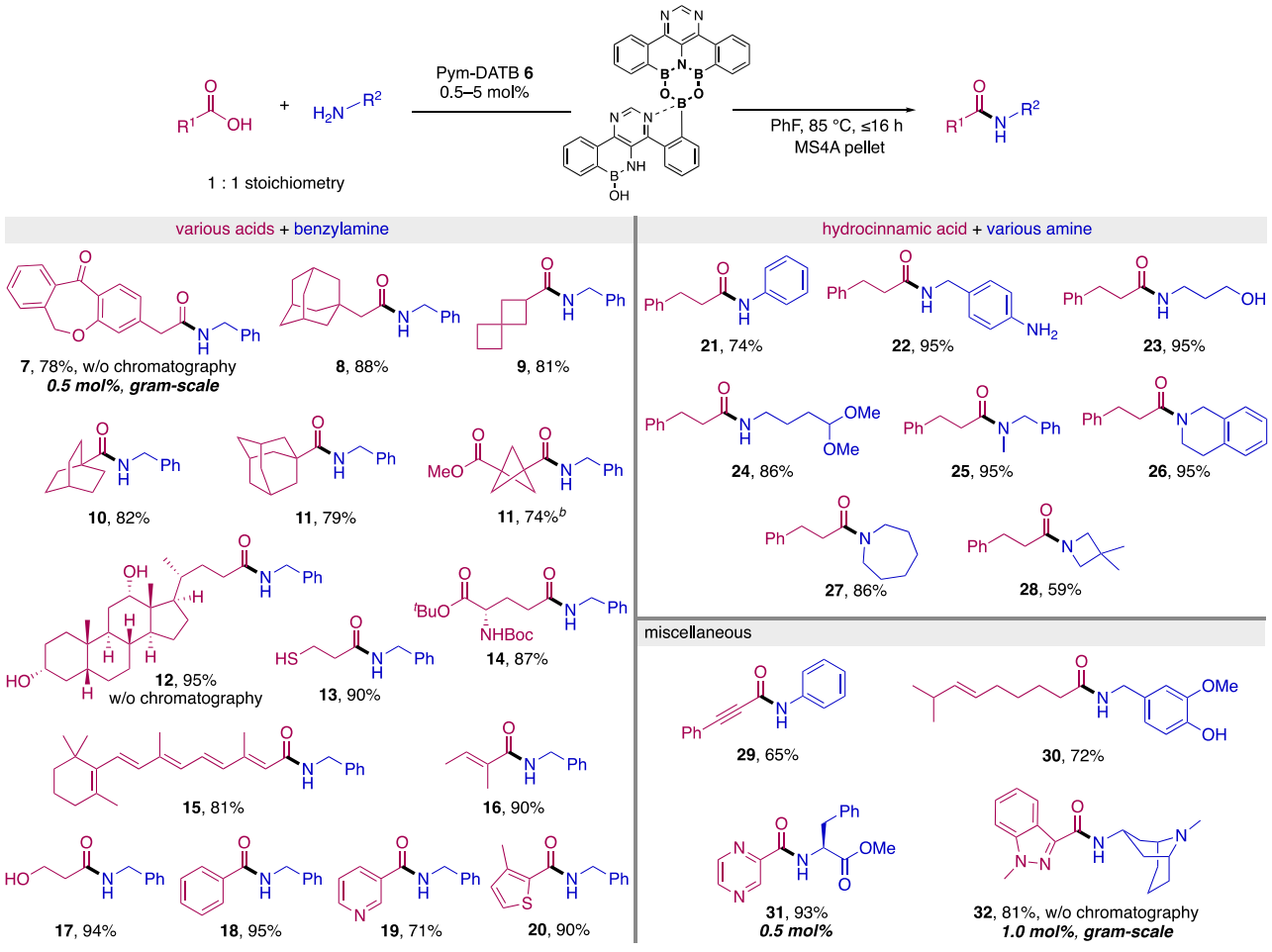


図 4. Pym-DATB **6** による触媒的アミド化反応

考　察

反応機構の解明と安価誘導体の導出により、触媒的アミド化の大規模実施への下地は固まった。残された懸案事項は、反応カテゴリーである脱水縮合の本質に関わるものである。すなわち、現在使用している固体脱水剤の効率的再利用、あるいは環境負荷の小さい脱水プロセスと有機的にリンクさせた反応系とする必要がある。今後、化学工学的な知見も導入することで、DATB 型触媒プロセスの完成を目指したい。

文　献

1) Ishihara K, Ohara S, Yamamoto H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst. J Org Chem. 1996 Jun 26;61(13):4196-4197. doi: 10.1021/jo9606564
2) Arkhipenko S, Sabatini MT, Batsanov AS, Karaluka V, Sheppard TD, Rzepa HS, Whiting A. Mechanistic insights into boron-catalysed direct amidation reactions. Chem Sci. 2018 Jan 2;9(4):1058-1072. doi: 10.1039/c7sc03595k.
3) Wang K , Lu Y , Ishihara K . The ortho-substituent on 2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid catalyzed dehydrative condensation between carboxylic acids and amines. Chem Commun. 2018 May 24;54(43):5410-5413. doi: 10.1039/c8cc02558d
4) Shimada N, Hirata M, Koshizuka M, Ohse N, Kaito R, Makino K. Diboronic Acid Anhydrides as Effective Catalysts for the Hydroxy-Directed Dehydrative Amidation of Carboxylic Acids. Org Lett. 2019 Jun 7;21(11):4303-4308. doi: 10.1021/acs.orglett.9b01484
5) Michigami K, Sakaguchi T, Takemoto Y. Catalytic Dehydrative Peptide Synthesis with gem-Diboronic Acids. ACS Catal 2019 Dec 12;*10*(1):683-688. doi: 10.1021/acscatal.9b03894
6) Sawant DN, Bagal DB, Ogawa S, Selvam K, Saito S. Diboron-Catalyzed Dehydrative Amidation of Aromatic Carboxylic Acids with Amines. Org Lett. 2018 Aug 3;20(15):4397-4400. doi: 10.1021/acs.orglett.8b01480
7) Noda H, Furutachi M, Asada Y, Shibasaki M, Kumagai N. Unique physicochemical and catalytic properties dictated by the B_3NO_2 ring system. Nat Chem. 2017 Jun;9(6):571-577. doi: 10.1038/nchem.2708
8) Liu Z, Noda H, Shibasaki M, Kumagai N. Catalytic Oligopeptide Synthesis. Org Lett. 2018 Feb 2;20(3):612-615. doi: 10.1021/acs.orglett.7b03735
9) Noda H, Asada Y, Shibasaki M, Kumagai N. Neighboring Protonation Unveils Lewis Acidity in the B_3NO_2 Heterocycle.J Am Chem Soc. 2019 Jan 30;141(4):1546-1554. doi: 10.1021/jacs.8b10336
10) Opie CR, Noda H, Shibasaki M, Kumagai N. All Non-Carbon B_3NO_2 Exotic Heterocycles: Synthesis, Dynamics, and Catalysis. Chem Eur J. 2019 Mar 27;25(18):4648-4653. doi: 10.1002/chem.201900715