

2023年7月6日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

高難度なアミド結合形成反応の効率化を実現！ ～反応性の低い基質同士をシンプルに繋ぐ～

【発表のポイント】

- アミドは生体分子や天然物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。
- 独自に開発した反応条件を用いて、反応性が低く難度の高いアミド形成反応を高効率かつ one-pot で実現しました。
- 本手法は、反応性の低い基質同士をシンプルな方法で効率的に繋ぐ強力な手法であり、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

【概要】

アミドは、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。そのため、アミド結合形成のための方法はこれまで数多く開発されてきました。しかし、インドールやカルバゾールやラクタムなどの反応性の低い窒素求核剤^(注1)とカルボン酸との one-pot 縮合反応による直接的なアミド結合形成反応^(注2)の例は非常に稀です。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授、大学院生の志水颯真氏はこれまで、DMAPO/Boc₂O 反応条件^(注3)を独自に開発してきました（参考文献1）。今回、この方法を応用して、反応性の低い窒素求核剤と立体的に大きなカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot 縮合反応を実現しました。この成果は、従来手法では適応困難であった反応性の低い基質同士を簡便かつシンプルに繋ぐことができる強力な方法を提供するものであり、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

本研究は、2023年7月4日付で有機合成化学の専門誌 *Advanced Synthesis & Catalysis* にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

アミドは、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。そのため、アミド結合形成の方法はこれまで数多く開発されてきました。アミド結合形成の最も一般的な方法は、アミンとカルボン酸存在下に脱水型縮合剤を作用させる one-pot 法です(図 1 の A)。最近では、さらに効率的で環境負荷の少ない触媒的 one-pot アミド結合形成反応の開発も世界中で盛んに行われています(図 1 の A)。このように発展を続けるアミド結合形成反応ですが、インドールやカルバゾール、ラクタムなどの反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸との one-pot アミド結合形成反応の効率的な方法はほとんど知られていませんでした。インドールやカルバゾール、ラクタムなどは、窒素上の求核性(反応性)が低いため、カルボン酸を求電子的に活性化する従来の一般的な方法では効率的に反応が進行しないという点が大きな問題でした。

一方、東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授、大学院生の志水颯真氏は、DMAPO/Boc₂O 反応条件を新たに見出しました。本手法を用いて、反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot アミド結合形成反応の開発に成功しました(図 1 の B)。新たに見出した反応条件は、様々な基質に適応可能であり、穏和な条件下で効率よく進行しました。

今回の取り組み

本研究では、我々が独自に見出した DMAPO/Boc₂O 反応条件を応用して、さらに高難度のアミド結合形成反応の開発に取り組みました。具体的には、反応性の低い窒素求核剤と立体的に大きなカルボン酸を one-pot でアミド結合を形成させる反応です。カルボン酸の立体的な大きさは、反応剤や求核剤が反応点へ接近することを妨げてしまうため、反応性低下の原因になります。今回、開発を目指した反応は、反応性の低い求核剤と反応性の低いカルボン酸を one-pot で結合させる方法であり、これまでに前例の無い極めて挑戦的な反応です。実験の結果、立体的に大きなカルボン酸と様々な反応性の低い求核剤が効率的に反応して高収率でアミド化合物を与えることがわかりました(図 2)。本反応は、反応性の低い基質同士を効率的に繋げることができるシンプルでありながらも高難度の分子変換法です。

今後の展開

本研究で開発したアミド結合形成反応の特色と独創的な点を以下に挙げます。

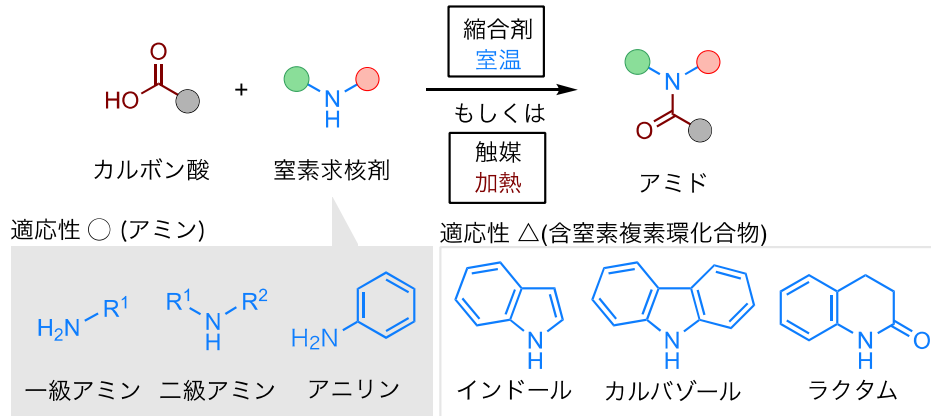
- ① 反応性の低い窒素求核剤と立体的に大きなカルボン酸に適応可能 (通常は困難)
- ② 窒素求核剤:カルボン酸 = 1:1 のモル比でも高収率で無駄なく反応
- ③ 室温以下の穏和な条件で反応、容易にスケールアップも可能
- ④ 金属フリー条件のため反応終了後に抽出操作が不要 → 無駄な廃棄物が少な

い

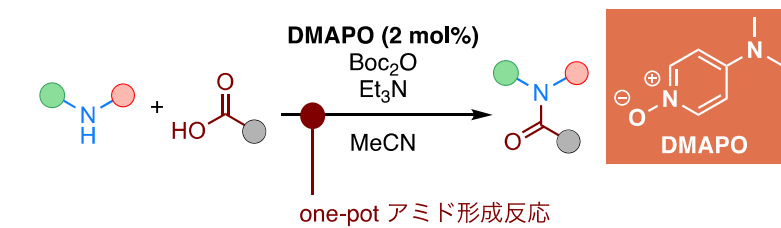
⑤ 基質と試薬をシンプルにフラスコ内に混ぜるだけ → 特別な装置や技術が不要

上記の優れた特色と独創性から、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

A) 従来のone-potアミド結合形成反応



B) DMAPO/Boc₂O反応条件 ChemCatChem 2023, 15, e202201596



合成した化合物の例

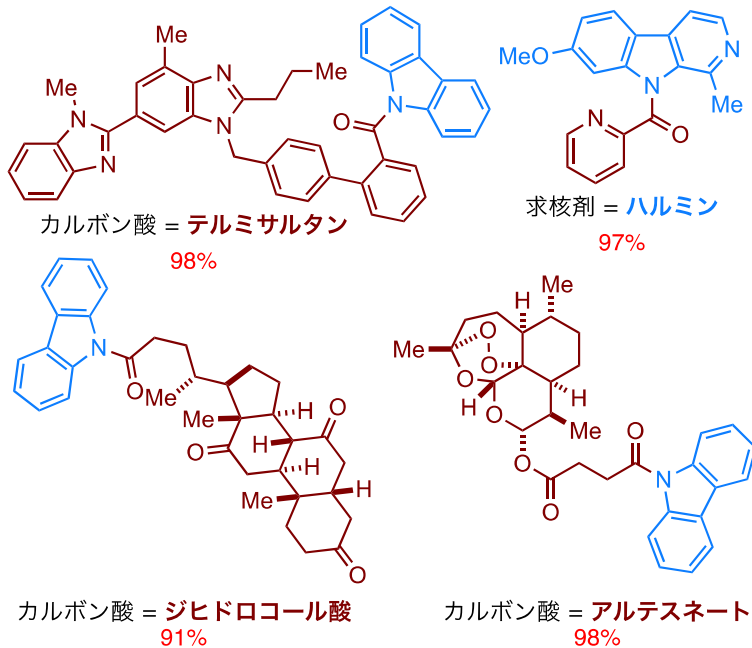


図1 アミド結合形成反応

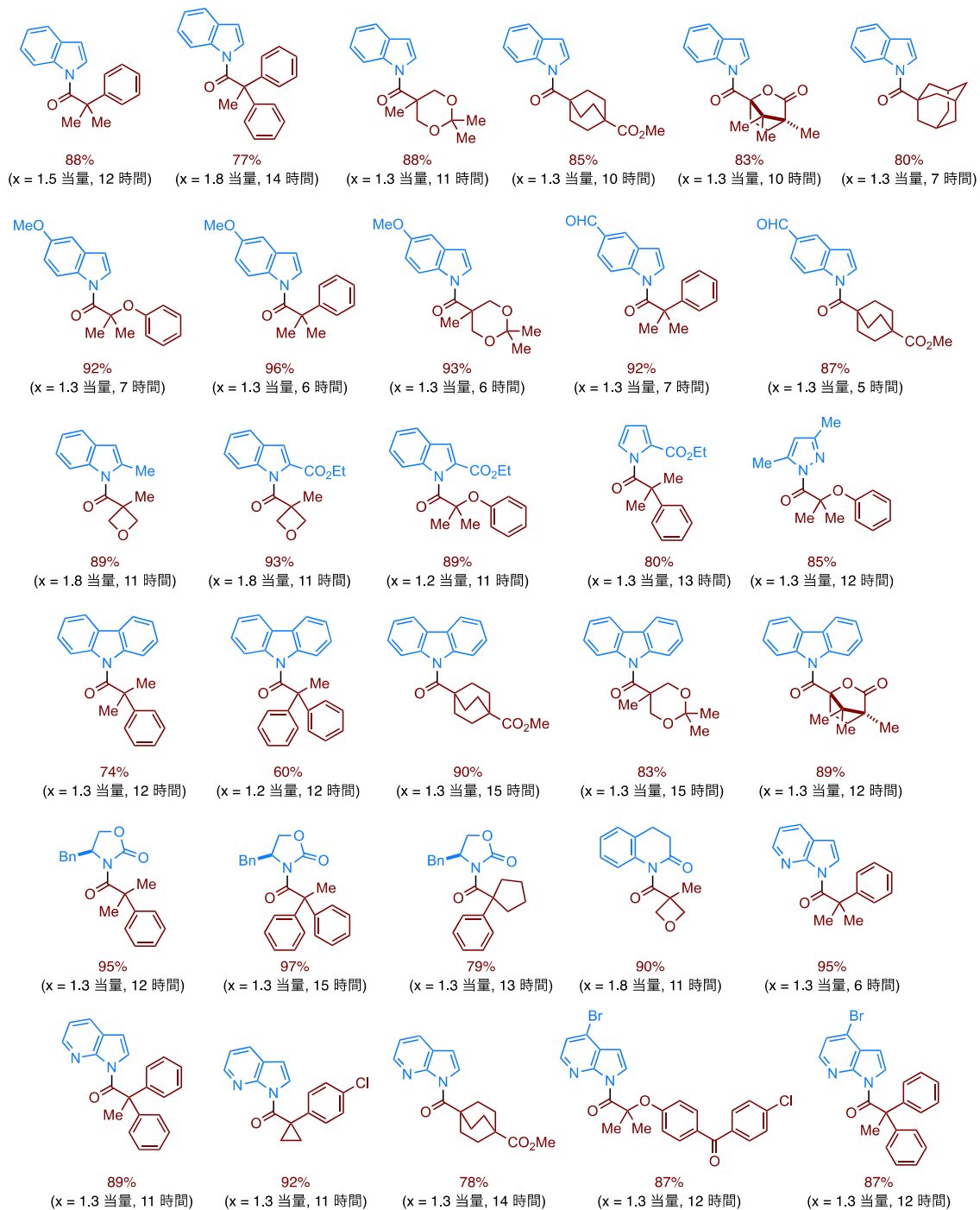


図2 本研究の結果

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費「若手研究」(JP21K15219, JP23K14314)の支援のもとで行われました。

【参考文献】

1. Atsushi Umehara,* Soma Shimizu, Makoto Sasaki (2023) DMAPO/Boc₂O-Mediated One-Pot Direct *N*-Acylation of Less Nucleophilic *N*-Heterocycles with Carboxylic Acids. *ChemCatChem* 2023, 15, e202201596.
DOI : 10.1002/cctc.202201596

プレスリリース (2023年2月7日)

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/02/press20230207-01-onepot.html>

【用語説明】

注1. 反応性の低い窒素求核剤: 具体的には、インドール、アザインドール、カルバゾール、ピロール、ピラゾール、ラクタム、オキサゾリジノンを目指す。これら化合物の窒素原子は、芳香属性や孤立電子対の非局在化により、中性条件では求核性(反応性)が非常に低い。既存の縮合剤を用いる反応条件では通常、効率よく反応が進行しない。

注2. カルボン酸の one-pot アミド形成反応: one-pot とは、複数の反応を一つの反応容器で行うこと。効率性の観点から望ましい方法である。カルボン酸とアミンから one-pot でアミド結合を形成するには、カルボジイミドやウロニウム系の強力な縮合剤を用いるのが定法である。

注3. DMAPO/Boc₂O 反応条件: DMAPO = 4-ジメチルアミノピリジン *N*-オキシド、Boc₂O = 二炭酸ジ-*tert*-ブチルの略。反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸を one-pot で簡便に結合させる新規のアミド結合形成反応である。本反応は、反応性の低い求核剤の求核的な活性化とカルボン酸の求電子的な活性化を一つのフラスコ内で同時に効率よく行っている。

【論文情報】

タイトル : Synthesis of Bulky *N*-Acyl Heterocycles by DMAPO/Boc₂O-Mediated One-Pot Direct *N*-Acylation of Less Nucleophilic *N*-Heterocycles with α -Fully Substituted Carboxylic Acids

著者 : 梅原厚志*、志水颯真、佐々木誠

*責任著者 : 東北大学大学院生命科学研究科 助教 梅原厚志

掲載誌 : *Advanced Synthesis & Catalysis*

DOI: 10.1002/adsc.202300487

URL: <https://doi.org/10.1002/adsc.202300487>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学生命科学研究科

助教 梅原厚志

TEL: 022-217-6214

E-mail: atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp

<http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp/>

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

E-mail: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp