

# アミドを PlayGround とした反応設計

微生物化学研究所 熊谷直哉

長年にわたる有機反応論の精密化と有機合成化学の精緻化は、高度な立体化学制御下における分子構築法を刷新し、合成可能分子の多様性を飛躍的に拡充した。大変革を遂げた現代有機化学の研究対象は、瑣末な反応例の漸増ではなく、化学的新知見の探求と実践的合成技術の提供に真に貢献するものでなくてはならない。昨今の持続可能型社会への高い関心と要請は、有機合成化学に対しても強力なメッセージを送っており、原理上廃棄物の副生が不可避な試薬依存型反応・高反応性基質依存型反応から脱却し、触媒駆動による有用化学合成プロセスの開発が強く求められている。我々は、安定官能基であり、かつ様々な医薬品・機能性高分子・化成品原料となる「アミド」を中核にした研究を展開し、触媒デザインと密接にリンクした反応化学の探求と実践的有機合成への応用を追求した(図1, [1]-[4])。[1],[2]では、原子効率を強く意識した不斉触媒反応の開発にフォーカスし、安定(=低反応性)な基質間のプロトン移動のみで光学活性生成物を与える触媒方法論を追求し、実践的な光学活性分子合成法を開発した。[3]では、特異なヘテロ環構造を有する DATB 分

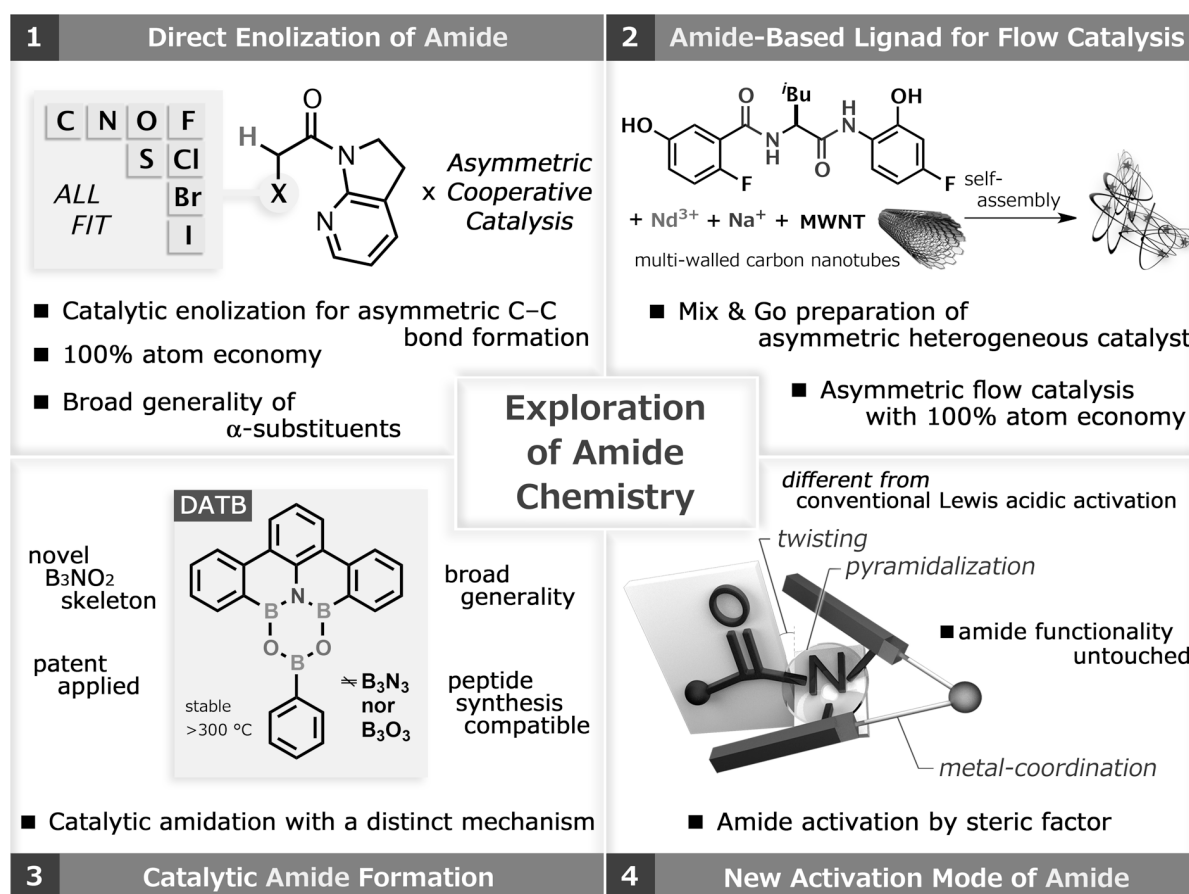


図1. 本研究の概略

子の開発により，産業界で熱望されている直接アミド化反応における高活性触媒を見出した。[4]では，旧来の Lewis 酸型活性化法からの脱却を目指し，立体因子による新規アミド活性化法を追求した。アミドは安定で取り扱いが容易である反面，その裏返しである低反応性により高付加価値反応への利用が遅れていた。本研究はアミドの基質および触媒骨格としての利用と，アミド結合の形成・切断における新知見を提供する。以下に各項目を概述する。

### [1] アミドの触媒的エノラート化による触媒的不斉 C-C 結合形成反応

アミドは一般に結晶性が高く安定で取り扱いやすい化合物であることから，有機合成化学における有望な出発原料となり得る。しかしながら，その高い安定性は反応性の低さと表裏一体であり，反応に供するには試薬の援用による活性化が必須である場合が多いのが現状である。アミドの Lewis 塩基性に着目し，アミド官能基を特異的に活性化する触媒系を創出することで，活性化試薬を必要としない高原子効率の反応フォーマットにおけるアミド化合物の有用性を追求することが可能となる。我々は，カルボニル系化合物の基本根幹反応であるエノラート活性種を軸とする不斉反応にフォーカスし，アミドのダイレクト型触媒的不斉付加反応の開発に着手した。安定かつ活性化ハンドルを有する 7-アザインドリンアミド **1** は，ソフト Lewis 酸存在化にアミドの *E/Z* 異性化を伴う特異的認識・活性化を受け，Brønsted 塩基触媒が共存する協奏機能型触媒系により円滑な触媒的エノラート化が進行する（図 2）。化学量論量の強塩基試薬が必要となるのが通例である単純アミドのエノラート化に比して，**1** の円滑な触媒的エノラート化は特筆に値し，ソフト Lewis 酸触媒に適切な不斉修飾を施すことで，続くアルドール・マンニヒ反応等を高度な立体制御下に進行させることが可能となる。さらに，適用可能なアミドの  $\alpha$  置換基はアルキル (C)，アジド (N)，ベンジルオキシ (O)，ハロゲン (F,Cl,Br,I)，フルオロアルキル (R<sub>F</sub>)，スルファニル (S) など幅広く，有機合成化学で必要となる主要元素を光学活性生成

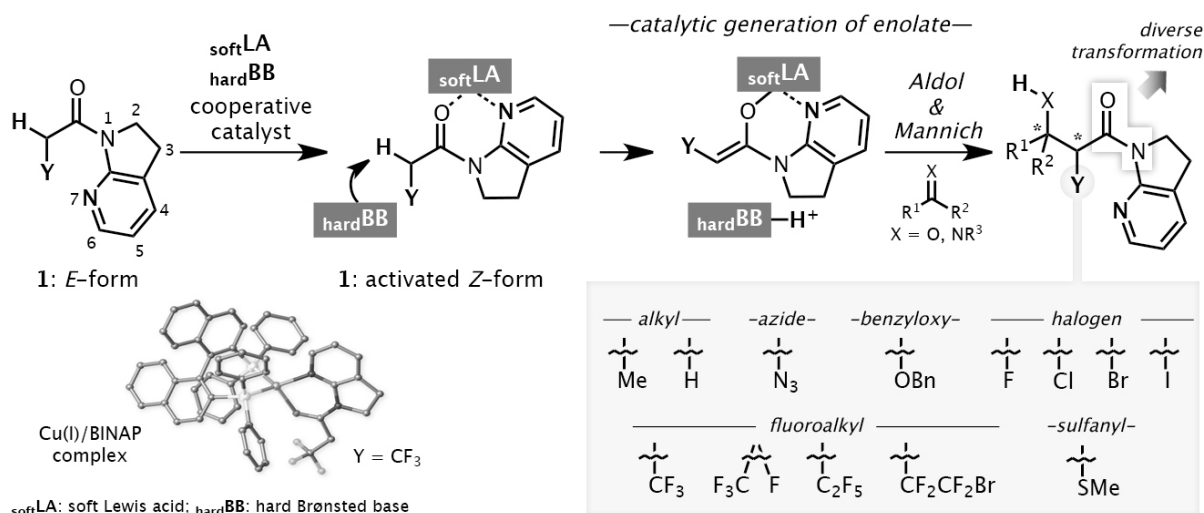


図 2. 7-アザインドリンアミド **1** の触媒的エノラート化によるキラルビルディングブロック群の不斉合成

物の不斉炭素に導入可能である<sup>1</sup>。高い信頼性を誇るがキラル補助基と当量試薬が必要な Evans 法を凌駕するエノラートの化学を目指し、更なる反応群への適用を志向し改良を続けている。生成物中の 7-アザインドリンアミド部位は、Weinreb アミドと同様に有機金属試薬やヒドリド付加時に正 4 面体型中間体が安定化され、種々の官能基変換に優れている点も合成化学上有利である。

## [2] アミドの不斉配位子としての利用

アミドの強固な水素結合形成能を利用し、フロー反応に適用可能な固相不斉触媒の簡便調製法を開発した (図 3)。二つのフェノール性水酸基を有するキラルジアミド **2** は、 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$  と NaHMDS 存在下に金属配位・水素結合を介して自己組織化し異種 2 核 Nd/Na 固体触媒を与える<sup>2</sup>。本触媒は安定性に問題があるが、網目状ネットワークを有する多層カーボンナノチューブ (MWNT) 中で自己組織化させることで、活性触媒クラスターが高分散された固体カーボン構造体を与え<sup>3</sup>、高活性固相触

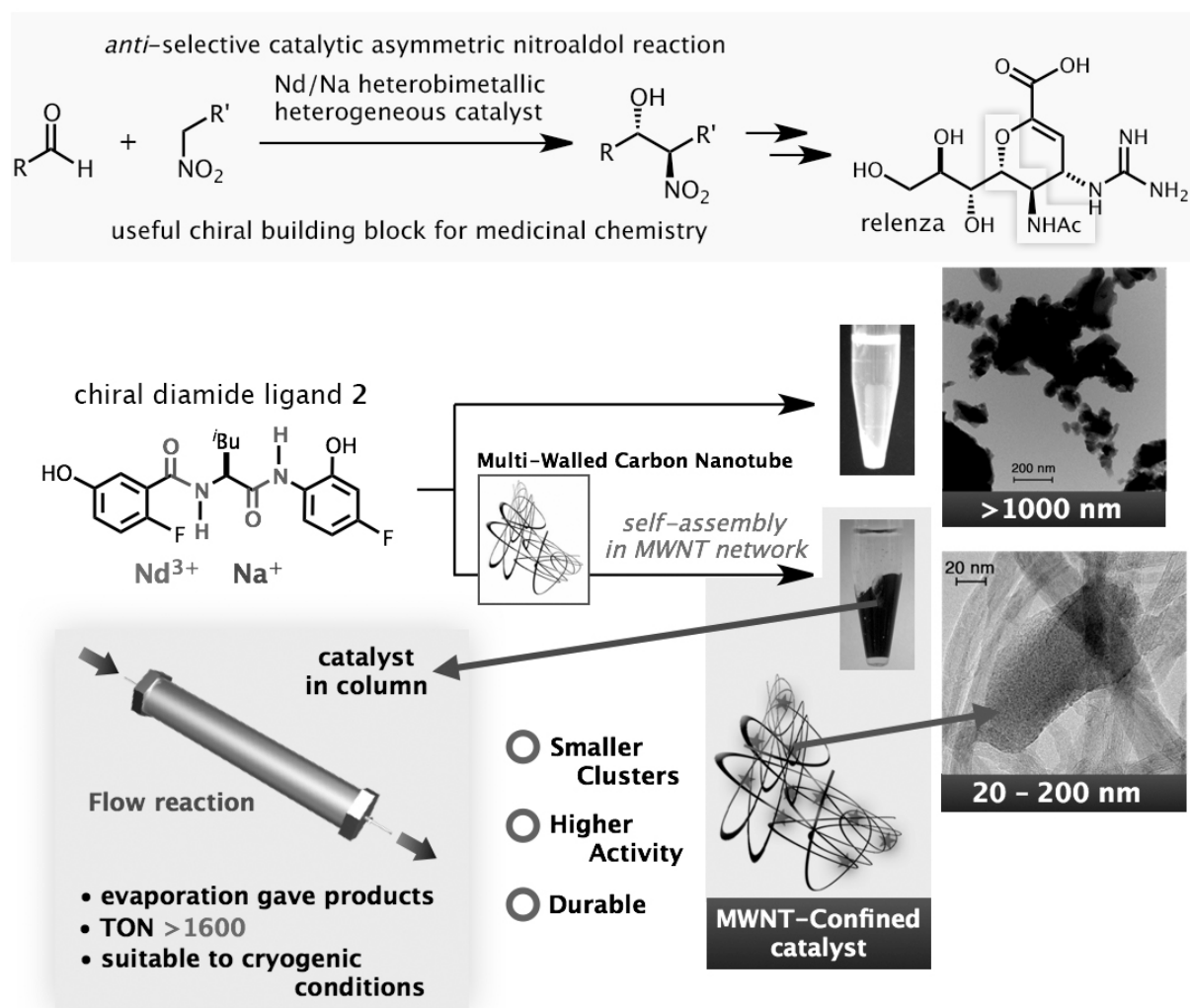


図 3. キラルジアミド配位子 **2** によるフロー型不斉ニトロアルドール反応

媒として作用する（最高 TON >1600）<sup>4</sup>。不斉固相触媒が共有結合を一切用いない単純混合により調製できる点は特筆に値し、固体触媒として連続フロー形式での *anti*-選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を効果的に促進する。本反応生成物は医薬化学上重要な 1,2-アミノアルコールの前駆体であり、抗インフルエンザ薬のリレンザをはじめ種々の医薬品の不斉合成に応用している<sup>5</sup>。

### [3] 特異ヘテロ 6 員環 DATB による触媒的アミド形成反応

アミドは約 25%の医薬品に含まれる汎用官能基であり、医薬化学で実施される全反応の 2 割前後はアミド形成反応という分析結果もある<sup>6</sup>。通常、ラボスケールおよび工業的合成においてもアミド結合形成は試薬支援型反応で実施されていることが多く、その実施規模を勘案すると、試薬由来廃棄物が日々量産されている事実が浮かび上がる。実際、ACS の医薬化学部会は「触媒的なアミド形成反応」を今後最も必要とされる反応に選定しており<sup>7</sup>、その必要性と潜在的な利用価値に疑いの余地はない。カルボン酸とアミンからの触媒的な直接アミド化は、山本らの先駆的な研究に端を発するボロン酸系触媒が最も成功しているが<sup>8</sup>、基質適用範囲が限定される場合があった<sup>9</sup>。我々は、特異な B<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 型新規ヘテロ 6 員環を特徴とする DATB (1,3-Dioxa-5-Aza-2,4,6-TriBorinane) 分子 **3** をデザイン・合成し、異なる活性化様式を擁する高活性アミド化触媒を開発した (図 4)<sup>10</sup>。DATB **3** は従来困難であった嵩高い基質のアミド化も促進し、立体障害の低い基質ペアの反応においては 0.5 mol% の触媒量、あるいは室温でも反応を完結させる。その特異な活性化様式はヘテロ官能基含有 α-アミノ酸においてもラセミ化を伴うことなく触媒的なペプチド形成を可能にし、現在ペンタペプチドまでの触媒的合成を確認している<sup>11</sup>。詳細な DFT 計算により複数のホウ素および窒素が関与する反応遷移状態が示唆されており、DATB **3**

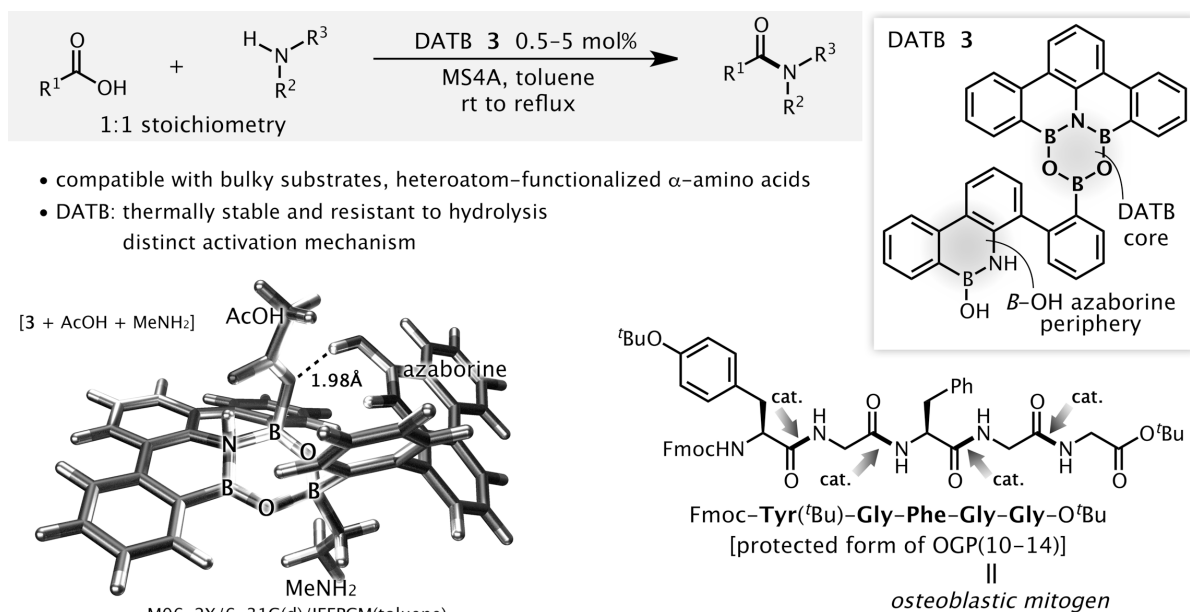


図 4. DATB **3** による触媒的アミド形成反応

の  $B_3NO_2$  型 6 員環各元素の特性および位置関係が強力なアミド化触媒能を規定していることを支持している。**3** に内包されるアザボリン骨格は、有意に反応加速効果をもたらすことが実験的に判明しており、水素結合によりカルボン酸の DATB への配位が加速されていることが DFT 計算より推察されている。低コストで合成可能な DATB 誘導体の開発にも至っており、電子的・構造的因子を精査することで更なる触媒活性の向上が期待される。

#### [4] 立体因子によるアミド結合切断

上述 ([1]) のアミド活性化法は実践的有機合成反応を志向しており、手法自体は従来型の Lewis 酸化学を踏襲して生成物の多様性と汎用性を重視している。活性化法そのものを刷新することで、新たなアミド化学を開拓するという趣旨のもと、従来型活性化法に頼らない新規活性化機構を探求した<sup>12</sup>。アミドの安定性とその平面構造に由来するアミド共役に依ることに着目し、適時立体因子増幅による強制非平面化をトリガーとする新規アミド活性化法を見出した (図 5)。共有結合で作り込まれた剛直な多環式骨格にアミドを埋め込むことで、非平面構造を有する活性アミドを合成した報告例はあるが、アミドを Lewis 酸的に活性化することなく平面アミドを立体因子により動的に非平面化して活性化する例はない。金属カチオンによる立体因子増幅とアミド酸素・窒素からの非配位を同時に実現すべく、アミド **4** をデザイン・合成した。**4** の嵩高いベンゾフェノンイミン部位はアミド官能基から遠方に存在し **4** は平面性を維持しているが、 $Pd^{2+}$  存在下にピリジル部位とイミン部位のキレート形成によりベンゾフェノン部位がアミド近傍にスイングし、立体因子によりアミドが大きく非平面化することを見出した。X 線結晶構造解析および NMR による固体状態・溶液中の構造証明に加え、 $Pd^{2+}$  に配位したアミドは室温・中性で迅速に加溶媒分解が進行することを確認し、非平面化によるアミド結合の活性化が起きていることも示した<sup>13</sup>。

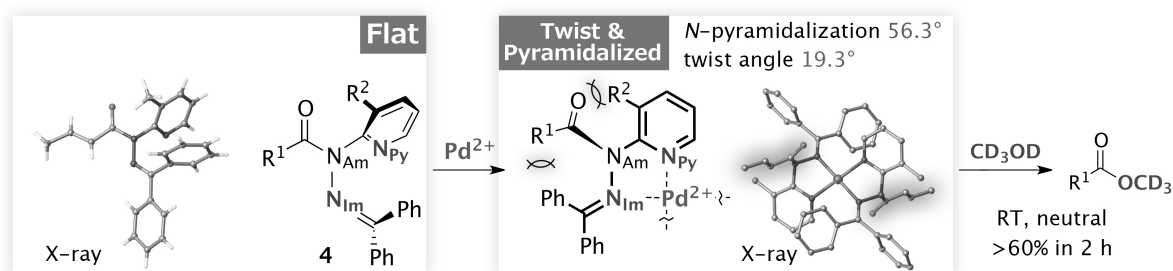


図 5. 立体因子によるアミド活性化法の開拓

以上、最近我々が探求しているアミドの化学について概説した。アミドはカルボニル化合物の中でも特徴が際立っており、未だ我々が気付いていない側面を秘めている可能性は大いにある。21 世紀の科学的武器を擁してそのベールをこじ開けることで、何が見えてくるか楽しみな官能基である。

## 参考文献

1. (a) Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6150; (b) Brewitz, L.; Arteaga, F. A.; Yin, L.; Alagiri, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15929; (c) Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6236; (d) Liu, Z.; Takeuchi, T.; Pluta, R.; Arteaga, F.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 710; (e) Sun, B.; Balaji, P. V.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8295; (f) Sun, B.; Pluta, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 526.
2. Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.
3. Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6196.
4. Nonoyama, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1517.
5. Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1644.
6. (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451; (b) Brown, D. G.; Bostrom, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443.
7. Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
8. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196.
9. For a recent review, see: de Figueiredo, R. M.; Suppo, J. S.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029.
10. Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 571.
11. (a) Noda, H.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7447; (b) Liu, Z.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 612.
12. For a recent review of amide activation, see: Adachi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1147.
13. Adachi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 85.