

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620079

研究課題名(和文)ペプチド合成を指向したアミド脱水縮合触媒の開発

研究課題名(英文)Development of Amide Condensation Catalysis Directed towards Peptide Synthesis

研究代表者

石原 一彰(Ishihara, Kazuaki)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40221759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、ボロン酸とLewis塩基を併用し、二重活性化による温和な条件下での脱水縮合を検討した。その結果、ボロン酸/DMAPOが段階的にカルボン酸を活性化し、アミド縮合反応を促進することを見出した。さらに、不飽和カルボン酸に対し、ボロン酸を単独で触媒として用いると、炭素炭素二重結合にアミンが付加するのに対し、ボロン酸/DMAPOを用いると官能基選択的にアミド縮合が進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：In 1996, Ishihara et al. reported boronic acid-catalyzed dehydrative condensation between carboxylic acids and amines. Nevertheless, more excellent catalytic systems have been demanded for practical synthesis of amides and peptides. In this subject, we found that dehydrative condensation between carboxylic acids and amines more rapidly proceeded in the presence of catalytic amounts of boronic acid and N,N-dimethylaminopyridine N-oxide (DMAPO). After carboxylic acids were activated with boronic acids as mixed anhydrides, they were further activated with DMAPO as DMAPO esters. The latter intermediate was more active than the former one. Very interestingly, this new catalytic system, boronic acid/DMAPO, was effective for chemoselective amide condensation of conjugated carboxylic acids. In contrast, DMAP was much less effective than DMAPO.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド縮合 ボロン酸 DMAPO カルボン酸 脱水縮合 触媒 不飽和カルボン酸 協奏触媒

1. 研究開始当初の背景

(1)グリーン&サステナブルケミストリーの観点から、アミド合成法を考えた場合、カルボン酸とアミンの直接脱水縮合反応が最も理想的である¹。しかし、カルボン酸と中性アルコール間の脱水縮合反応を比較すると、カルボン酸と塩基性アミン間の脱水縮合反応は極端に遅い。カルボン酸とアミンを混ぜると塩を形成し、脱水縮合反応を抑制するからである。また、前者のエステル縮合反応は酸触媒によって容易に促進されるが、後者のアミド縮合反応に有効な酸・塩基触媒はほとんど知られていない。強い酸触媒を用いれば原料のアミンとの塩になって失活するし、強い塩基触媒を用いれば原料のカルボン酸との塩となって失活するためである。

(2)1996年、山本・石原らは世界に先駆けてメタあるいはパラ位に電子求引基を有するフェニルボロン酸がカルボン酸とアミンの脱水縮合触媒として有効なことを報告した(図1)。それ以降、日本、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリアの研究者らが、より穏和

な反応条件下で、より活性の高いボロン酸触媒を求めて凌ぎを削っている。世界がこの研究に強い関心を抱くのは触媒の脱水縮合によるペプチド合成への展開を期待するからである。しかし、未だ熱変性やラセミ化が懸念されるペプチド合成には十分に適用できていない。

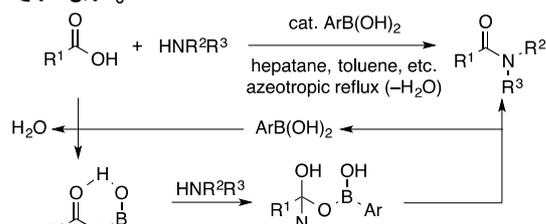


図1. ボロン酸触媒によるアミド縮合反応

2. 研究の目的

より穏和な反応条件下でカルボン酸とアミンの脱水縮合反応が進行する触媒反応系を新たに開発することを目的とする。

3. 研究の方法

酸塩基複合化学を基盤にボロン酸と求核塩基を併用することによって、カルボン酸を段階的に二重活性化することができれば、より穏和な反応条件下でカルボン酸とアミドの脱水縮合反応を促進することができるのではないかと着想した。つまり、カルボン酸をボロン酸で混合酸無水物として活性化し、さらに求核塩基でアシルオニウム塩として活性化することができれば、アミンは比較的低温でもアミド縮合反応を起こすことが期待された(図2)。この時、ボロン酸と求核塩基が互いに塩を形成し、各々の触媒活性を相殺してしまうことが懸念された。そこで、互いに塩として強く安定化しないような工

夫が必要であった。

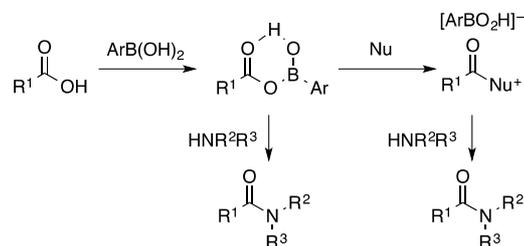


図2. 酸塩基複合触媒によるアミド縮合反応

4. 研究成果

(1)1996年、山本・石原らは電子求引基をメタ位あるいはパラ位に有するフェニルボロン酸がカルボン酸とアミンの脱水縮合反応に有効な触媒となることを世界に先駆けて報告した^{2a}。アリールボロン酸はLewis-Bronsted酸という特徴を持ち、酸塩基平衡がアルミニウム(III)やチタン(IV)などのLewis酸と比べると速く、酸性条件や塩基性条件でも比較的安定なことから触媒として適している。まず、アリールボロン酸はカルボン酸と脱水縮合し、混合酸無水物(モノアシルオキシボロン酸)を生成する。この混合酸無水物のカルボキシル部位はボロン酸部位によって活性化されており、アミンのカルボキシル部位への求核攻撃を促進するだけでなく、その後の炭素-酸素結合の切断を促進する。ボロン酸触媒としては市販の3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸(1)^{2a}、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(2)^{2a}などが効果的である。また、フルオラス性の3,5-ビス(ペルフルオロデシル)フェニルボロン酸(3)^{2e}やポリスチレン樹脂担持型触媒(5)^{2f}は回収・再利用が容易ため、実用的である。Wipfらも、より安価な3-ニトロフェニルボロン酸(4)³にも触媒効果があることを後に報告している。アリールボロン酸以外にもB(OH)₃、テトラクロロカテコールのホウ酸エステル(6)⁵、2,2,2-トリフルオロエチ

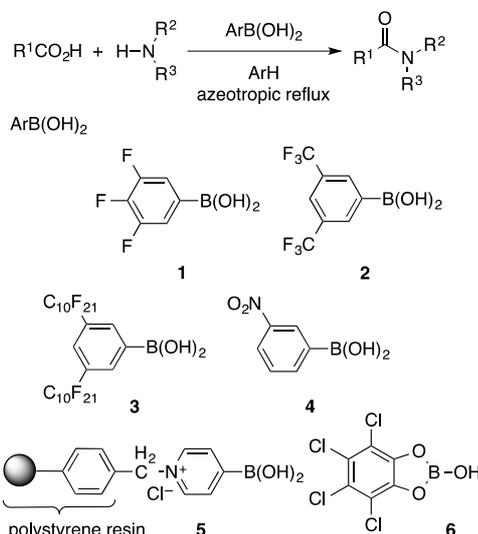


図3. これまでの報告例

ルボラート⁶などにも触媒活性があることがわかっている。最近、Whitingらは触媒1を用いて α -アミノ酸のアミド及びジペプチドの合成に展開しており注目に値する^{2g}。

(2)2007年にWhitingら^{7a}が、2008年にHallら^{9a}が、それぞれ2-置換型フェニルボロン酸の触媒としての有効性を報告した。Whitingらは2-(ジイソプロピルアミノメチル)フェニルボロン酸(7)が安息香酸のような芳香族カルボン酸のアミド縮合反応に高活性を示した^{7a}。2位のアミノメチル基はBronsted塩基としての機能を持っているが、その詳細は十分に明らかになっていない。また、その基質適用範囲は他のボロン酸触媒に比べると狭く、脂肪族カルボン酸のアミド縮合には適さない。その後、Whitingらはキラルボロン酸触媒9を設計し、1-フェニルエチルアミンのラセミ体の不斉アミド縮合反応による速度論的光学分割へと展開しているが、いまだ十分な成果は得られていない^{7b}。石原らは2,6位に嵩高い第三級アミノメチル基を有する触媒9を開発し、1,2-ジカルボン酸からカルボン酸無水物への分子内脱水縮合反応に成功している⁸。しかし、分子間反応によるカルボン酸無水物の合成には成功していない。

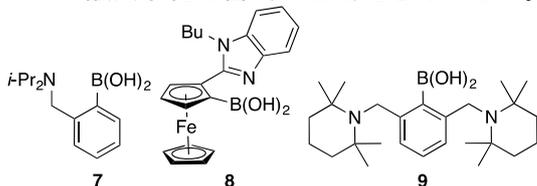


図4. Whitingの触媒

(3)一方、Hallらは2-ヨードフェニルボロン酸(10d)が触媒として活性が高いことを示した⁹。2位のヨード基も塩基としての役割があるものと推測されている。Hallらは共沸脱水操作により反応系内から水を除く代わりに、反応系内に乾燥MS4Åを共存させることで室温での縮合反応に成功している。MS4Åの乾燥には、高真空下(<200 Pa)、250 °Cで半日程度かかる。この乾燥が不十分だと触媒活性が劇的に低下する。また、反応性の低いカルボン酸やアミンの縮合反応には適用できていない。

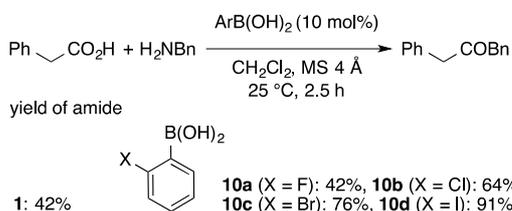


図5. Hallの触媒

(4)Hallらはその後も触媒の検討を行い、5-メトキシ-2-ヨードフェニルボロン酸(12)が10dよりも触媒活性が高いことを報告している^{9c}。5位のメトキシ基は2位のヨード基のLewis塩基性とホウ素中心のLewis酸性を高

めていると考えられる。

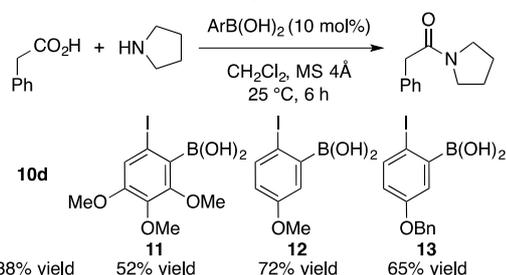


図5. Hallの触媒

(5)MarcelliはWhitingやHallらによって見出されたフェニルボロン酸の2位の塩基性置換基効果に興味を持ち、DFT計算を用いて触媒作用機構を調べている¹⁰。Marcelliの計算では10dとカルボン酸が反応しアシロキシ中間体14が生成し、そこにアミンが求核攻撃し中間体15となり、遷移状態16を経由してアミドが生成すると予想している。しかし、Hallらは乾燥MS4Å存在下での反応であることを考慮し、実際には、アシロキシ中間体14が生成した後、脱水して17となり、遷移状態18を経由してアミドが生成するのではないかと予想している。2位の塩基性置換基は遷移状態の安定化に寄与しているものと考えられる。

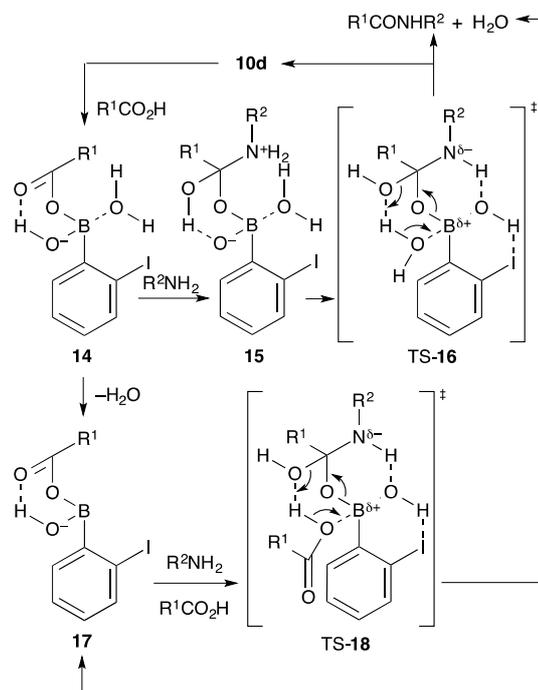


図6. Marcelliの量子計算に基づく予想される反応機構

(6)本研究では、ボロン酸触媒に様々な求核塩基触媒を添加し、カルボン酸とアミンの脱水縮合反応における触媒活性比較を実施した。求核塩基触媒候補としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、4-ピロジニルピリジン(PPY)などを試した。しかし、これらの求核塩基はボロン酸と直接塩を生成しや

すく、アリールジアシロキシボロンのアミン塩として安定化し、この生成が触媒失活の原因であることを明らかにした。そこで、もっと塩基性を抑え、求核性の強い化合物を探索する必要があった。様々な塩基を試した結果、DMAPO が最も効果的であった。嵩高いカルボン酸のアミド縮合反応に対しては、2-DMAPO が最も高い触媒活性を示した。一方、嵩低いカルボン酸に対しては、PhB(OH)₂-DMAPO がより高い触媒活性を示した。嵩低いカルボン酸の場合、失活種である [ArB(O₂CR¹)₂·DMAPO] 配位錯体が生成しやすく、Lewis 酸性の強いボロン酸の使用はさらに失活種を安定化するという問題があった。

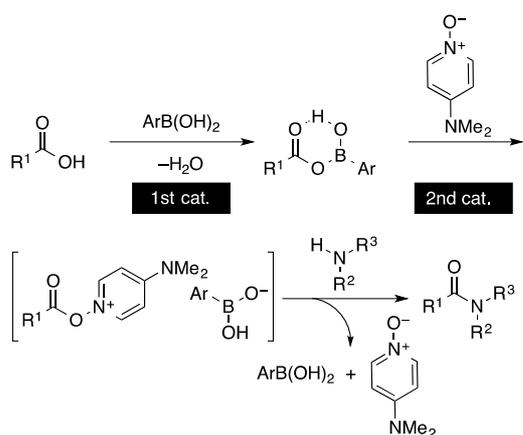


図 7. ArB(OH)₂/DMAPO 協奏触媒

(7)以上、私はボロン酸と DMAPO の複合触媒がアミド縮合反応に極めて有効であることを明らかにした。今後は、本手法を用い、シラグリブチンなどのアミド系医薬品の実用的な製造法の開発へと展開していく予定である。

<引用文献>

- (a) Ishihara, K. *Tetrahedron* 2009, 65, 1085. (b) Zheng, H.; Hall, D. G. *Aldrichimica Acta* 2014, 47, 41. (c) Ishihara, K. *Synthesis and Application of Organoboron Compounds, Topics in Organometallic Chemistry* 49; Fernández, E.; Whiting, A. Eds.; Springer, Switzerland, 2015; Chapter 8. (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4196. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Macromolecules* 2000, 33, 3511. (c) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Org. Synth.* 2002, 79, 176. (d) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett*, 1355. (e) Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* 2001, 1371. (f) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* 2005, 7, 5043. (g) Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.;

- Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 5692. Wipf, P.; Wang, X. *J. Comb. Chem.* 2002, 4, 656. Tang, P. *Org. Synth.* 2005, 81, 262. Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* 2006, 8, 1431. Lanigan, R. M.; Strakov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 4512. (a) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* 2007, 348, 813. (b) Arnold, K.; Davies, B.; Héroult D.; Whiting, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 2673. (a) Sakakura, A.; Ohkubo, T.; Yamashita, R.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Org. Lett.* 2011, 13, 892. (b) Sakakura, A.; Yamashita, R.; Ohkubo, T.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Aust. J. Chem.* 2011, 64, 1458. (a) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 2876. (b) Zheng, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 3561. (c) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 8386. Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6840.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Kazuaki Ishihara, Lu Yanhui, *Boronic Acid-DMAPO Cooperative Catalysis for Dehydrative Condensation between Carboxylic Acids and Amines*, *Chem. Sci.*, 査読有, 7, 2016, 1276-1280
DOI:10.1039/C5SC03761A

[学会発表](計6件)

Ke Wang, Yanhui, Lu, Kazuaki Ishihara, *Novel Boronic Acid-catalyzed Amide Condensation Reaction*, 日本化学会春季年会第 96 春季年会, 査読有, 2016 年 3 月 24 日~2016 年 3 月 27 日, 同志社大学京田辺キャンパス
中田裕斗、魯彦会、堀部貴大、石原一彰、*第二級アミン-ボロン酸協奏型触媒を用いる、不飽和カルボン酸とケトンの[4+2]脱水環化反応*, 日本化学会春季年会第 96 春季年会, 査読有, 2016 年 3 月 24 日~2016 年 3 月 27 日, 同志社大学京田辺キャンパス
石原一彰、*酸塩基二重活性化を利用する高機能触媒の設計：アミド縮合反応及び不斉ヘテロ環化反応への展開*, 平成 27 年

度前期（春季）有機合成化学講習会、査読有、2015年6月15日～2015年6月16日、(公社)日本薬学会長井記念館長井記念ホール（東京・渋谷）

石原一彰、エステル・アミド縮合触媒の開発、第5回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム有機合成化学「効率化と環境調和性」、査読有、2016年3月14日～2016年3月14日、慶應義塾大学矢上キャンパス

Kazuaki Ishihara, Yanhui Lu, Boronic Acid-DMAPO Cooperative Catalysis for dehydrative Condensation of carboxylic Acids with Amines, Pacificchem 2015, 査読有、2015年12月15日～2015年12月20日、Honolulu, Hawaii

Yanhui Lu, Kazuaki Ishihara, Boronic Acid-DMAPO Cooperative Catalysis for Dehydrative Condensation between Carboxylic Acids and Amines, The 5th Junior International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Aisa (Junior ICCEOCA-5), 査読有、2015年10月30日～2015年11月1日, Taiwan

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ishihara-lab.net/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原一彰 (ISHIHARA, Kazuaki)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：40221759

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者