

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13942

研究課題名(和文)ニトロ化合物とアミンからの新規アミド結合生成法の開発

研究課題名(英文)Oxidative amidation from nitroalkane and amine

研究代表者

林 雄二郎 (Hayashi, Yujiro)

東北大学・理学研究科・教授

研究者番号：00198863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：アミド結合は重要な結合であるが、通常のカルボン酸とアミンからの脱水縮合反応によるアミド合成は多くの問題があり、優れたアミド結合生成反応の開発が求められている。今回、ニトロ化合物とアミンを原料として、酸素による酸化を含む全く新しい形式による新規アミド合成法を開発した。ニトロ化合物、アミンにヨウ素、塩基を加え、酸素雰囲気下反応を行うと、対応するアミド結合が良好な収率で得られる。エピメリ化を起こすことなく、反応が進行する。さらに本反応を β -置換マロニトリルに拡張し、 β -置換マロニトリルとアミン、塩基、酸素から対応するアミド結合が生成する事も明らかにした。

研究成果の概要(英文)：A mild and convenient oxidative entry into amide formation between readily available nitroalkanes and amines has been developed. This amide coupling procedure can be achieved simply in the presence of iodine, molecular oxygen, and solid potassium carbonate. For peptide synthesis, amidation proceeds with complete stereochemical integrity and high functional group tolerance.

We also developed an efficient amidation method between readily available 1,1-dicyanoalkanes and chiral or non-chiral amines simply with molecular oxygen and a carbonate base. Both oxidative protocols can be applied to sterically and electronically challenging substrates in a highly chemoselective, practical, and rapid manner. Mechanistic investigation reveals that the radical species are involved in both reactions.

研究分野：有機合成

キーワード：アミド結合 有機化学 有機合成

1. 研究開始当初の背景

アミド結合は、タンパク質、ペプチドを構成する重要な結合であり、アミド結合を有する多くの医薬品、生物活性化合物が知られている。特に環状ペプチドはその強力な生理活性から、医薬品リード化合物として大きな期待が寄せられている。これまでに優れたアミド結合生成反応が種々開発されてきたが、通常のカルボン酸とアミンから脱水縮合反応には以下に示す多くの問題があり、現在でも優れたアミド結合生成反応の開発が求められている。

従来のアミド結合生成反応の問題点

- 1) ペプチド固相合成において高価な活性化剤が過剰に使用される事。
- 2) N-メチル化体などの嵩高いアミドの合成では収率の低下および不斉中心のエピメリ化が起こる事。
- 3) 立体障害の大きなカルボン酸を用いた場合、結合生成がうまくいかない場合が多い事。
- 4) 他のアミン部位、カルボン酸部位の保護・脱保護の適切な選択が必要。

従来法とは反応機構が異なる新規アミド結合生成法を開発する事が出来れば、これまで立体障害のため合成が困難であったアミド結合が、また従来法ではラセミ化しやすく困難であったアミド結合が合成できる可能性がある。

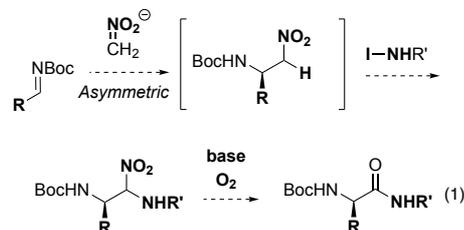
本研究の申請時には、カルボン酸やアミンを縮合前駆体としないアミド化合物の合成が報告されていた。Rawal 等のアシルシアニド等価体を用いる手法¹⁾、Johnston 等の極性転換を含むアミド合成法²⁾、Bode 等の α -ケト酸とヒドロキシアミンとから α -ラクトン、オキサジリジンを経由する新規アミド結合反応³⁾等である。

2. 研究の目的

申請者はニトロ化合物とアミンからの酸素による酸化を含む全く新しい形式による新規アミド合成法を目指して研究を行った。ニトロ化合物は豊富に存在する原料であり、また光学活性ニトロ化合物は有機触媒を用いた手法により容易に調製できる。例えば、イミンとニトロメタンから不斉アザ Henry 反応により光学活性 β -アミノニトロ化合物が得られる。これらのニトロ化合物と種々のアミンから、酸素を酸化剤として温和な条件下でのアミド結合生成法を確立することを目的とした。

本手法はカルボン酸を縮合前駆体として用いないため、高価な活性化剤を必要とせず、他のカルボン酸部位を保護・脱保護する必要がない。原料となる β -アミノニトロ化合物は不斉触媒反応により合成できるので、非天然型アミノ酸合成にも容易に展開可能である。また酸化剤として金属酸化物ではなく、

空気中の酸素を用いるため、環境調和型反応でもある。アミド結合は多くの生物活性天然物に含まれており、ペプチドを構成する重要な結合であるため、新規アミド結合生成法の実用性は多くの応用が期待される。



3. 研究の方法

ニトロ化合物、アミン、 I^+ (NIS or I_2)、酸素からアミド結合を収率良く生成する反応条件を見出す。反応条件の最適化後、触媒的不斉 aza-Henry 反応で容易に合成できる光学活性 β -アミノニトロ化合物、また申請者の開発した Jorgensen-Hayashi 触媒を用いた不斉触媒マイケル反応により合成したニトロ化合物等の様々な光学活性ニトロ化合物を出発原料に用い、反応の一般性を検討する。特に立体的に嵩高いニトロ化合物とアミンとの反応や、エピメリ化しやすいアミド結合に関して反応を行い、本手法の有用性を示す。また同時に詳細な反応機構の解明を目指す。酸素を用いる一電子反応を他の基質に拡張する。

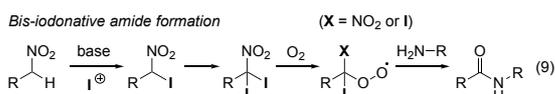
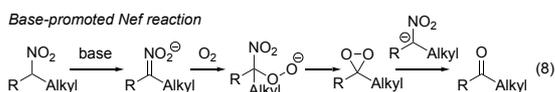
4. 研究成果

(1) ニトロ化合物とアミン、酸素を用いたアミド結合生成反応

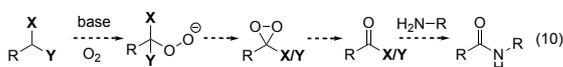
種々条件検討の結果、ニトロ化合物とアミンの混合溶液に、塩基として K_2CO_3 を酸化剤として NIS または I_2 を 1 当量加え、酸素雰囲気下で反応を行うと、目的とするアミド結合が収率よく得られることを見出した。酸素がないと反応は進行しない。本反応の一般性を Table 1 に示す。

光学活性な β -アミノニトロ化合物を出発原料に用いても、生成物のエピメリ化は観測されなかった。また、光学活性アミノ酸を求核剤とした場合も、そのエピメリ化は進行せず、目的とするジペプチドが収率よく得られた。

反応が収率よく進行することを見いだすことができたが、反応機構に関して疑問が生じた。我々は当初、アミンと NIS が反応して N-ハロアミンが生じ、これがニトロナートと反応して、ニトロアミンが生成する。その後、酸素を用いた Nef 反応によりアミド結合が生成すると考えていた。しかし、アミンと NIS を混合すると固体が析出し、その X 線結晶構造解析を行うと N-ハロアミンではなく、ハロゲン結合を有する配位化合物 (1) であった (Figure 1)。この結果により、反応機構を見直す必要が生じた。

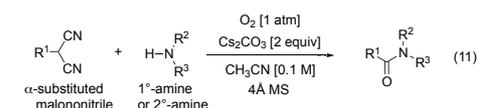


This study: X, Y = electron stabilizing / leaving groups

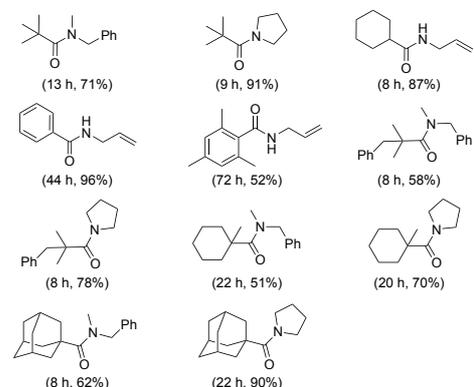


種々検討の結果、2つの置換基としてニトリルが適していることがわかった。そこで反応条件の検討を行い、 α -置換マロノリトリルに対し、塩基としてCs₂CO₃を、溶媒としてCH₃CNを用いると酸素雰囲気下でアミド結合が収率よく生成することを見出した。種々の α -置換マロノリトリルを用いることができ、また求核剤であるアミンについても1級アミン、2級アミン、アミノ酸誘導体も持ちることができ、本反応が広い一般性を有していることが明らかになった (Table 2)。

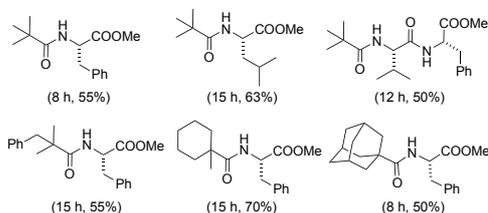
Table 2. 反応の一般性



Condition A – malononitrile [0.2 mmol] + amine [0.4 mmol] at 50 °C

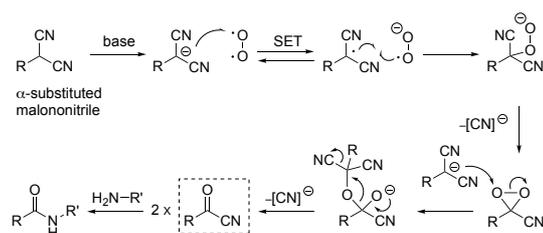


Condition B – malononitrile [0.4 mmol] + amine [0.2 mmol] at 70 °C



ラジカルクロックを用いた実験から反応にラジカルが関与しており、以下の反応機構で、反応が進行していると考えている。すなわち、 α -置換マロノリトリルのアニオンから酸素へ電子移動 (SET) が起こり、ラジカル種が生成する。ラジカルカップリングが起こり、ジオキシランが得られ、もう一分子のマロノリトリルのアニオンと反応することで、活性エステルであるアシルシアニドが生成

する。これがアミンと反応することによりアミド結合が得られる。



(4) まとめ

本研究で、我々はニトロ化合物とアミン、NIS、塩基を酸素存在下作用させることにより、アミド結合が生成することを見出した。また、ニトロ化合物に代わり、 α -置換マロノリトリルを用いても、アミンとの反応が酸素存在下進行し、対応するアミド結合が生成することを明らかにした。本反応はエピメリ化を伴わず、従来のアミド結合生成反応とは全く異なる反応機構で進行する新規アミド結合生成反応である。

<引用文献>

- ① K. S. Yang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16148-16151.
- ② B. Shen, D. M. Makley, J. N. Johnston, *Nature* **2010**, *465*, 1027-1032.
- ③ V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471-479.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① J. Li, M. J. Lear, E. Kwon, Y. Hayashi, Mechanism of Oxidative Amidation of Nitroalkanes with Oxygen and Amine Nucleophiles by Using Electrophilic Iodine, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5538-5542, DOI: 10.1002/chem.201600540
- ② J. Li, M. J. Lear, Y. Hayashi, Sterically Demanding Oxidative Amidation of α -Substituted Malononitriles with Amines Using O₂, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 9060-9064, DOI: 10.1002/anie.201603399

[学会発表] (計 0 件)

[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.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 雄二郎 (HAYASHI, Yujiro)
東北大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：00198863