

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：36301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06994

研究課題名(和文)水溶液中でのホウ素触媒による直接的アミド化反応の開発

研究課題名(英文)Development of boron-catalyzed direct amidation reactions in aqueous solution

研究代表者

北村 正典(Kitamura, Masanori)

松山大学・薬学部・教授

研究者番号：80453835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、室温、数時間、ラセミ化を生じず、種々のカルボン酸やアミンからアミドを与え、さらに、水溶液中で触媒反応可能なボロン酸触媒の開発を検討した。触媒的アミド化反応において、二核ホウ素錯体が重要な中間体であることが予想されていたことから、はじめよりボロン酸部位ふたつを架橋した二核ホウ素錯体について検討を行った。コロナウイルス感染症によって研究時間が制限され、残念ながら目的とする水溶液中でのアミド化反応を促進する触媒の開発には至らなかった。しかし、本来の研究目的からはややそれるものの、水やアルコール溶媒中でのアミド化反応の開発から貴重な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二核ホウ素錯体について、ふたつのボロン酸部位を有することから、その極性が高くなって有機溶媒への溶解性が減少し、また、ふたつのボロン酸部位から脱水反応が容易に進行して複数の化合物を与えることから、合成には更なる合成研究が必要であることが示唆された。また、水もしくはアルコール溶媒中で、カルボン酸を活性化した中間体の反応性について広く研究を行った結果、僅かな電子のおよび立体的要因により、加溶媒分解の様子が変わることが分かった。ボロン酸触媒においても、活性中間体を経ることが予想され、加水分解や加アルコール分解を抑制するために触媒分子における電子のおよび立体的要因の考察が必須であるという知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the development of boronic acid catalysts that can give amides from various carboxylic acids and amines at room temperature for several hours without racemization, and that can be catalyzed in aqueous solution. Since dinuclear boron complexes were expected to be important intermediates in catalytic amidation reactions, we investigated dinuclear boron complexes bridging two boronic acid moieties. Unfortunately, we were unable to develop a catalyst that would facilitate the desired amidation reaction in aqueous solution because our research time was limited by coronavirus infection. However, although somewhat divergent from the original purpose of the study, valuable insights were gained from the development of amidation reactions in aqueous and alcohol solvents.

研究分野：有機化学

キーワード：直接的アミド化 ホウ素触媒

### 1. 研究開始当初の背景

アミド結合は、タンパク質をはじめとする生体分子、医薬品や天然物などの生理活性物質、合成繊維やポリマーを代表とする材料や素材など、多くの有機化合物に見られる。従って、アミド合成のための反応開発は、有機化学や生命科学、創薬化学、材料科学などの多岐にわたる分野にとって重要であり、これまでも精力的に行われてきた。最も単純なアミド合成方法はカルボン酸とアミンを直接反応させることであるが、100℃以上での加熱という過酷な条件が必須となる。そこでカルボン酸部位をより良い脱離基を有する官能基へと予め変換する方法（酸ハロゲン化物や酸無水物などを用いる）もしくは反応系中で活性エステルへ変換する方法（脱水縮合剤を用いる）がとられるが、アトムエコノミーの観点からこれらは好ましくない。そのためジルコニウムなどの金属イオンを用いる触媒的アミド化反応がここ10年で開発されてきているものの、特に医薬品の合成で遷移金属元素の残留が問題となる。これら課題を克服すると期待されるものにボロン酸触媒があるが、未だ発展途上の段階であり、アミド化反応の触媒開発は不十分であると云わざるを得ない。

石原、山本らによってボロン酸がアミド化反応を触媒することがはじめて報告[1]されて以来、ボロン酸触媒の開発が精力的に行われてきた。しかし、電子的および立体的相違のある反応基質（安息香酸誘導体やイソ酪酸誘導体など）では、それぞれ効果的な触媒が異なることも明らかとされ[2]、万能な触媒は未だに見つかっていないのが現状である。ボロン酸触媒による反応機構を、実験事実を基にWhitingらが提唱し、二核ホウ素錯体を経る説が有力となっていた[3]。また、カルボン酸とアミンを出発物とするアミド化反応は、水溶液やアルコール溶媒中で行うことが困難である[4]。それは、活性化したカルボン酸の加水分解や加アルコール分解が競合するためである。加水分解によって出発物のカルボン酸に戻ってしまう場合は再び活性化すれば改善策となることもあるが、アルコール中での加溶媒分解はエステルを生成し、収率が低下する。

### 2. 研究の目的

室温、数時間、ラセミ化を生じず、種々のカルボン酸やアミンからアミドを与えるボロン酸触媒の開発を志向する。その後、水溶液中やアルコール溶媒中で直接的アミド化を触媒するボロン酸の開発を目指す。これらを成し遂げるためにも、カルボン酸を活性化した中間体の反応性について広く研究を行うこと、及び、反応機構の解析は欠かせない。

### 3. 研究の方法

触媒的アミド化反応において、二核ホウ素錯体が重要な中間体であること、また、この二核ホウ素錯体の形成が触媒反応中で最もエネルギー的に不利であることが計算され、報告されていた[3]。このことから、はじめよりボロン酸部位ふたつを架橋した触媒を用いれば、エントロピー的に有利となり、よりスムーズな触媒反応が期待される。そこでいくつかの架橋部位を設計し、触媒の合成を行った。まず、ルイス酸性のより強いと考えられるボリン酸とした二核ホウ素錯体について（図1の1a）、触媒反応の検討を行った。また、ボロン酸触媒にハロゲン元素を導入すると触媒活性が向上することが知られていることから、触媒1bについても調べることにした。この際、種々のカルボン酸を出発物質として、触媒的アミド化反応を試みた（図2）。

図1

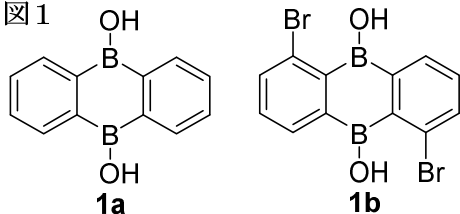
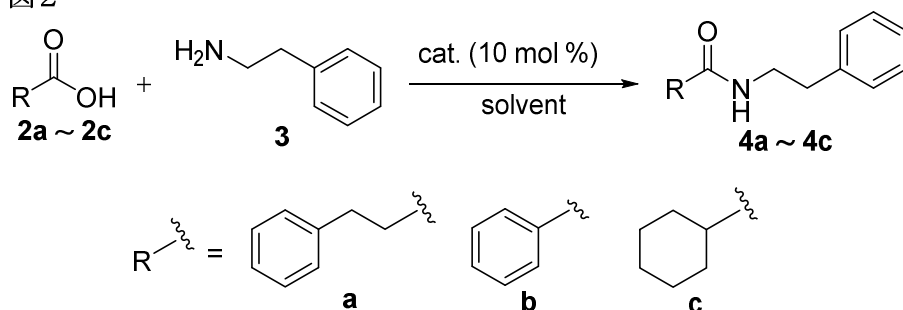
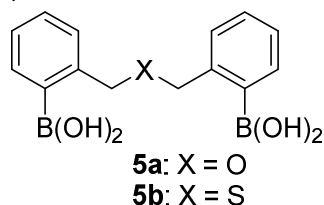


図2



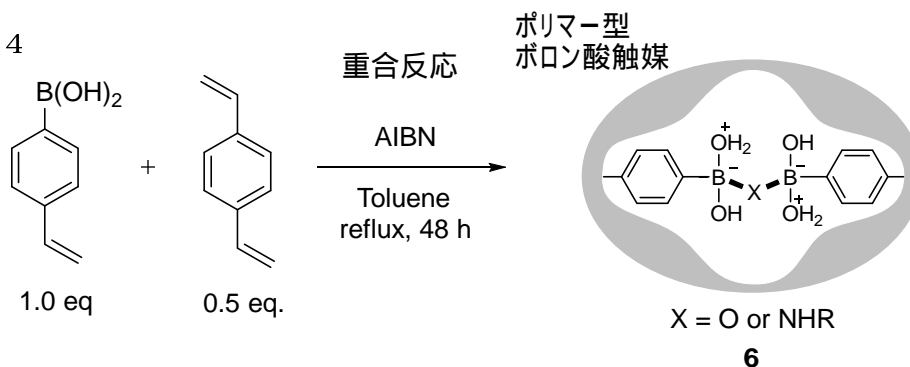
同様に、酸素や硫黄を架橋部位とする二核ホウ素錯体を合成し、アミド化反応における触媒活性を調査した(図3)。

図3



更に、水溶液中での触媒的脱水縮合反応を目指しているため、疎水性空間内にふたつのボロン酸部位があることは好ましいと考えられた。そこで、ポリマー型ボロン酸触媒を図4に示すように合成し、同様に触媒活性を調べた(図4)。

図4



触媒反応では、カルボン酸を活性化した中間体が単離可能でない限り、その反応性を見積もることは難しい。そこで、水もしくはアルコール溶媒中で、カルボン酸を活性化した中間体の反応性について広く研究を行った。特に、メタノール中ではエステルが生成して再活性化されることはないことから、どの程度加溶媒分解が進んでしまったのかを見積もりやすい。そのため本来の研究目的からはややそれて量論反応となるものの、トリアジノン誘導体によるアミド化反応や、軽微な電子求引性炭素置換基を有するトリアジン試薬によるアミド化反応、トリアジンジオン誘導体によるアミド化反応を行い、知見を得ることとした。

#### 4. 研究成果

図1に示す触媒を用い、まず、カルボン酸2a~2cを用いた有機溶媒における触媒的アミド化反応を試みた。二核ボロン酸触媒としたことで高極性となり、ジクロロメタン溶媒への溶解度は低く、出発物であるアミンを添加することで溶解した。そこに、カルボン酸を加えて反応させたが、反応の進行は観察されなかった。さらに、溶媒をTHFに変更する、脱水剤のモレキュラーシーブを添加する、出発物のアミンを増やして反応系を塩基性とする、脱水縮合反応を促進する(活性エステルを生成する)ことが知られているHOBtを添加する、ルイス酸として機能するLiBF<sub>4</sub>を加える、といった試みを行ったが、改善は見られなかった。ボロン酸触媒は、反応系中にてボロン酸に分解した後にアミド化触媒活性を発現することが報告されており、二核触媒となっていない可能性が示唆された。

次に、分解しないように硫黄や酸素による共有結合で架橋した触媒(図3の5aおよび5b)を用いて触媒的アミド化反応を試みた。酸素で架橋した5aの場合には80℃で加熱を行ってもアミド生成物は全く見られなかったが、硫黄で架橋した5bの場合80℃で生成物が確認され、最終的に110℃で24時間の加熱後に57%で目的とするアミドを得た。このように、架橋の種類によって、アミド化触媒能が異なることを明らかとした。

さらに、ポリマー型ボロン酸触媒6(図4)の合成を行った。最初に、分子インプリンティング法を用いたポリマー型触媒合成について検討を行った。すなわち、モノマーであるボロン酸に出発物のカルボン酸を鋳型としてはめ込んだ複合体を形成し、そのまま重合反応をさせ、出発物と同じ大きさの形の空隙を触媒に形成させることを狙いとした。しかし、合成検討の結果、ポリマーは得られなかった。そのため、分子インプリンティング法は諦め、p-ビニルフェニルボロン酸とジビニルベンゼンを混合し、ラジカル重合をさせた。得られたポリマー型触媒の存在下、カルボン酸2aを用いたアミド化反応を試みたが、こちらもアミドは得られなかった。

次に、本来の研究目的からはややそれるものの、水もしくはアルコール溶媒中で、カルボン酸を活性化した中間体の反応性について広く研究を行った。特に、メタノール中ではエステルが生成し、どの程度加溶媒分解が進んでしまったのかを見積もりやすい。量論反応ではあるが、トリアジノン誘導体によるアミド化反応や、軽微な電子求引性炭素置換基を有するトリアジン試薬によるアミド化反応、トリアジンジオン誘導体によるアミド化反応を行い、僅かな電子のおよび立体的要因により、加アルコール分解の様子が変わることが分かった。ボロン酸触媒においても、

活性中間体を経ることが予想され、加水分解や加アルコール分解を抑制するために触媒分子における電子的および立体的要因を考慮しなければならないことが示唆された。コロナウイルス感染症によって研究時間が制限され、残念ながら目的とする水溶液中でのアミド化反応を促進する触媒の開発には至らなかった。しかし、本来の研究目的からはややそれるものの、水やアルコール溶媒中でのアミド化反応の開発から貴重な知見が得られた。

#### 参考論文

- [ 1 ] Kazuaki Ishihara, Suguru Ohara, Hisashi Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196-4197.
- [ 2 ] Kazuaki Ishihara, Yanhui Lu, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1276-1280.
- [ 3 ] Sergey Arkhipenko, Marco T. Sabatini, Andrei S. Batsanov, Valerija Karaluka, Tom D. Sheppard, Henry S. Rzepa, Andrew Whiting, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1058-1072.
- [ 4 ] Munetaka Kunishima, Chiho Kawachi, Kazuhito Hioki, Keiji Terao, Shohei Tani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551-1558.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitamura Masanori, Komine Sayaka, Yamada Kohei, Kunishima Munetaka	4. 巻 76
2. 論文標題 Trizaine-based dehydrative condensation reagents bearing carbon-substituents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 130900 ~ 130900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.130900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hikaru Fujita, Rina Yamashita, Takanori Fujii, Kohei Yamada, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima	4. 巻 2019
2. 論文標題 Preparation of Alkyl Ethers with Diallyltriaza-dione Type Alkylating Agents (ATTACKs R) Under Acid Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4436-4446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hikaru Fujita, Riho Nishikawa, Ozora Sasamoto, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima	4. 巻 84
2. 論文標題 Substitution of the Dimethylamino Group in Gramines and One-Pot Cyclization to Tetrahydro-carbolines Using a Triazine-Based Activating Agent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8380-8391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kohei Yamada, Mika Kota, Kensuke Takahashi, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima	4. 巻 84
2. 論文標題 Development of Triazinone-Based Condensing Reagents for Amide Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15042-15051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jie Liu, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Daichi Shimada, Munetaka Kunishima	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of a triazinedione-based dehydrative condensing reagent containing 4-(dimethylamino)pyridine as an acyl transfer catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 4712-4719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B00450F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohei Yamada, Jeongsu Lee, Mika Kota, Yukiko Karuo, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima	4. 巻 69
2. 論文標題 N-Acyltriazinedione; a Novel Acylating Reagent Synthesized from a Triazinone-Type Condensing Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 498-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00952	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masanori Kitamura, Yuki Kitaoka, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima	4. 巻 93
2. 論文標題 Nucleophilic substitution reactions of unbranched alkyl amines using triazine reagents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.153692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 桐谷武明, 水谷明日香, 鈴木千恵, 小林正和, 藤田健一, 北村正典, 國嶋崇隆, 間賀田泰寛, 川井恵一
2. 発表標題 イメージングによる肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6活性定量を目指した新規 18 F標識画像診断薬の開発
3. 学会等名 第60回 日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masanori Kitamura, Sayaka Komine, Kohei Yamada and Munetaka Kunishima
2. 発表標題 Triazine-Based Dehydrative Condensing Reagents Bearing Carbon-Substituents
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田光, 西川理穂, 笹本大空, 北村正典, 国嶋崇隆
2. 発表標題 クロロトリアジンによるインドールアルカロイドの変換反応: テトラヒドロ-β-カルボリン誘導体の簡便合成法の開発
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 薬物代謝酵素活性を測定するための放射性フッ素標識画像診断薬	発明者 川井恵一, 国嶋崇隆, 小林正和, 水谷明日香, 北村正典,	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-181452	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------