

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460012

研究課題名(和文) 温和な条件で進行するアミド切断反応の開発

研究課題名(英文) Development of a mild amide-cleavage reaction

研究代表者

山田 耕平 (Yamada, Kohei)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：40583232

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：室温・中性条件でベンジルカチオンを放出するベンジル化剤DPT-BMを用いたアミド切断反応を開発した。本反応はアミドに対してベンジル化を行うことでベンジリミダートを生成し、引き続き加水分解により、アミドをベンジルエステルとアミンに切断する反応である。ベンジルエステルは、接触水素還元を用いてカルボン酸へと変換できることから、全体を通して室温・中性条件でアミドをカルボン酸とアミンに切断できたこととなる。本反応は、アミド結合周りの立体的因子・電子的因子により、反応性に大きな差を生じることから、選択的な切断反応が可能であった。更に、エステル存在下での選択的なアミド切断が可能であった。

研究成果の概要(英文)：A mild method for amide-cleavage using DPT-BM, which spontaneously releases benzyl cation species when dissolved at room temperature, was developed. Benzylation of the amide with DPT-BM and the subsequent hydrolysis of the resulting intermediate benzyl imidate salt affords the corresponding amine and benzyl ester, which can be converted by hydrogenolysis into a carboxylic acid under neutral conditions. Benzylation proceeds depending on both steric and electronic factors around the amide group. Thus, some amides have been selectively cleaved over other amides. Furthermore, intramolecular chemoselective cleavage of an amide group in the presence of an ester group was achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド切断 ベンジルカチオン ベンジル化剤 DPT-BM

1. 研究開始当初の背景

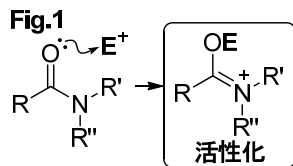
アミド結合はタンパク質や糖、医薬品、農薬、精密材料に至るまで、多くの場面でその存在と使用が認められており、高分子構築からアミド結合を介した修飾、保護など、その役割は多岐にわたる。そのため、アミンとカルボン酸を原料に用いたアミドの脱水縮合反応は多く開発されている。それに対して、アミドをアミンとカルボン酸に加水分解する方法は、その安定性から一般的に過酷な条件を必要とする。それゆえ、複雑な構造を有する化合物のアミド結合の加水分解は困難である。加水分解とは別に、アミド結合を比較的温和な条件で活性化し、アミドを切断する反応が開発されているが、基質適用範囲が狭かったり、反応操作が煩雑であったり（マイクロウェーブや塩素ガスの使用など）、一般性が低い。また、いずれもアミンの単離に着目しており、カルボン酸はアミドやエステルの形で単離までで、それ以降の利用を意識されていない。そのためアミン、カルボン酸双方とも温和な条件で得る方法論の開発が望まれている。

2. 研究の目的

独自に開発した中性条件下で進行するベンジル化剤 DPT-BM を用いて、ベンジルエステルを経由した温和なアミド切断反応を開発する。

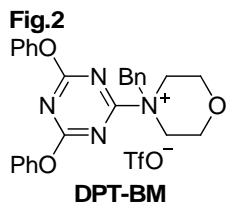
3. 研究の方法

アミドの安定性はカルボニル酸素に対して窒素原子の非共有電子対が流れ込むことによる共鳴安定化によるものである。それにより、アミドのカルボニル酸素の塩基性は他のカルボニル化合物に比較して高く（アミド > エステル > ケトン > アルデヒド）、その一方で、カルボニル炭素の求電子性は低い（アルデヒド > ケトン > エステル > アミド）。この塩基性（求核性）の高いカルボニル酸素を標的とする求電子的反応によって活性化する方が、アミド切断には最も有効であると考えられる (Fig.1)。



求電子反応を基盤とするアミド切断を行うために、筆者らが開発した室温・中性条件下で進行する高活性ベンジル化剤 DPT-BM を用いることとした (Fig.2)。

求電子的にアミドを活性化し、切断する手法として Meerwein 試薬を用いた反応が報告されている。この手法では、アミドをメチルイミダートへと変換し、それを加水分解することでメチルエステルとアミンへと切断できる。この反応を基盤として、



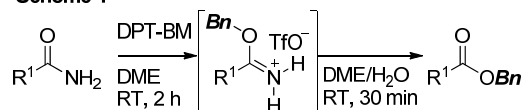
DPT-BM を用いた温和な条件でのアミド結合切断反応の開発を目指した。

本手法の優位点: Meerwein 試薬を用いたアミド切断は、試薬が不安定で取り扱いづらい、メチルエステルからカルボン酸を得るには、強塩基による加水分解を必要とするという課題がある。対して、DPT-BM を用いる場合には、試薬は安定な固体で取り扱いやすく、ベンジルエステルが得られることから、中性条件の接触水素還元を利用できる点で特色がある。反応全体を通して比較すると、従来法よりも簡便・温和な方法である。

4. 研究成果

一級アミドに対して、DPT-BM を作用させたところ、反応 2 時間でベンジルイミダート塩が生じた。このベンジルイミダート塩に対して、水を作用させると、速やかに加水分解が進行し、ベンジルエステルが 95% の収率で得られた (Scheme 1)。

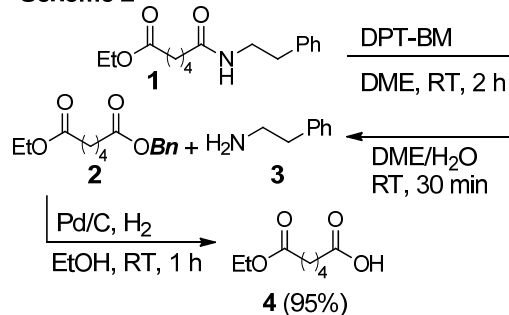
Scheme 1



目的の反応が首尾よく成功したので、種々のアミドを用いて、反応の一般性を検討した。その結果、一級・二級・三級アミドは各々、そのアミド結合周りの置換基の数・立体障害・電子的因子の程度に応じて反応性が大きく異なることが明らかとなった。

本反応の有用性を明らかにするために、エステルを同一分子内に有するアミドを用いて反応したところ、アミドのカルボニル酸素のみが反応してベンジルエステル (2) とアミン (3) へと切断でき、生成した 2 は接触水素還元によりカルボン酸 (4) へと変換できた。反応全体で見れば、エチルエステルを損なうことなく、アミドだけを室温、ほぼ中性条件でカルボン酸とアミンにまで切断できたこととなり、本反応の有用性を示すことができた (Scheme 2)。

Scheme 2



これらの結果については、現在論文にまとめて投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Kohei Yamada, Saki Yoshida, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima
O-Benzylation of Carboxylic Acids Using 2,4,6-Tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) under Acidic or Thermal Conditions.

Eur. J. Org. Chem. **2015**, *36*, 7997-8002.

査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201501172

Masanori Kitamura, Seina Yamamura, Hiroko Kobayashi, Mariko Yamamoto, Kayo Tada, Kazuhito Hioki, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima

Synthesis of Pyrrolidinium Salts using a Triazine-based Reagent under Mild Conditions

Chem. Lett. **2014**, *43*, 1593-1595.

査読有, DOI:10.1246/cl.140503

Kohei Yamada, Yuichi Tsukada, Yukiko Karuo, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima

Development of a New Benzylating Reagent Spontaneously Releasing Benzyl Cation Equivalents at Room Temperature

Chem. Eur. J. **2014**, *20*, 12274-12278.

査読有, DOI: 10.1002/chem.201403158

Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima

A Practical Method for *p*-Methoxybenzylation of Hydroxy Groups using

2,4,6-Tris(*p*-methoxybenzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT-PM)

Synthesis **2013**, *45*, 2989-2997.

査読有, DOI: 10.1055/s-0033-1339713

〔学会発表〕(計19件)

Yukiko Karuo, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, Quick and mild methods for cleavage of amide-bonds by using a triazine-based benzylating reagent, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.16, Honolulu, Hawaii

角山哲史, 藤田光, 北村正典, 山田耕平, 国嶋崇隆, 新規酸触媒トリアジノン型ベンジル化剤の開発, 第45回複素環化学討論会, 2015.11.20, 早稲田大学(東京)

Naoko Hayakawa, Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Kazuma Yoshimura, Munetaka Kunishima, Development of acid-catalyzed alkylating reagents based on triazine chemistry, The 3rd International Symposium on Process Chemistry, 2015.7.15, 京都国際会館(京都)

早川奈緒子, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, 日本薬学会第135年会, トリアジン骨格を基盤とする酸触媒 tert-ブチル化剤の開発, 2015.3.26, 神戸学院大学(兵庫)

山村聖奈, 北村正典, 小林比呂子, 山本真理子, 多田佳世, 日置和人, 山田耕平, 国嶋崇隆, トリアジニルアミンを脱離基とした分子内閉環反応によるピロリジニウム塩の合成, 第40回反応と合成の進歩シンポジウム, 2014.11.11, 東北大学(宮城)

Kohei Yamada, Yukiko Karuo, Yuichi Tsukada, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Development of a new benzylating reagent which releases benzyl cation-like species at room temperature, 14th Tetrahedron Symposium asia edition, 2014.10.29,30, Singapore EXPO Convention and Exhibition Centre (Singapore)

軽尾友紀子, 塚田裕以智, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, 電子欠乏性アミノトリアジンを脱離基としたベンジル化剤の開発, 第44回複素環化学討論会, 2014.9.11, 札幌市民ホール(北海道)

山田耕平, 吉田紗季, 吉村和真, 藤田光, 北村正典, 河合伸高, 国嶋崇隆, 酸触媒ベンジル化剤 TriBOT を用いた低環境負荷型エステル化反応の開発, 日本プロセス化学会2014サマーシンポジウム, 2014.8.1, タワーホール船堀(東京)

軽尾友紀子, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, ベンジルカチオン種の求電子付加に基づくアミド結合開裂反応の開発, 創薬懇話会2014 in 岐阜, 2014.7.9, 岐阜長良川温泉 ホテルパーク(岐阜)

浅尾亮平, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, 新規酸触媒フルオラスベンジル化剤の開発, 日本薬学会第134年会, 2014.3.28, 熊本大学(熊本)

吉田紗季, 国嶋崇隆, 山田耕平, 藤田光, 北村正典, トリアジン型ベンジル化剤 TriBOT を用いたカルボン酸のベンジルエステル化反応の開発, 日本薬学会北陸支部第125回例会, 2013.11.17, 北陸大学(石川)

軽尾友紀子, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, ベンジルイミダートを經由するアミド結合切断反応の開発, 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013.11.5, 九州大学(福岡)

国嶋崇隆, 浅尾亮平, 山田耕平, 北村正典, 酸触媒条件下で利用できるフルオラスベンジル化剤の開発, 第6回フルオラス科学研究会, 2013.10.31, 岡山国際交流センター(岡山)

Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, New Acid-Catalyzed Benzylating Reagents with the Smallest Unit of Benzyl Imidate, 2013 International Joint Symposium on Pharmacy, 2013.10.29, Auditorium at College of Pharmacy Pusan National University (Korea)

Kazumasa Masaki, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, A new method for elimination of dimethylamino group by using

2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine in Eschenmoser's methylenation, 2013 International Joint Symposium on Pharmacy, 2013.10.29, Auditorium at College of Pharmacy Pusan National University (Korea)
藤田光, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, 酸触媒トリアジン型パラメトキシベンジル化剤 (TriBOT-PM) の開発, 第 43 回複素環化学討論会, 2013.10.17, 長良川国際会議場 (岐阜)
山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, イミダートの最小単位のみで構成される酸触媒アリールメチル化剤の開発, 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム, 2013.7.18, つくば国際会議場 (茨城)
Hikaru Fujita, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, A new acid-catalyzed benzylating reagent with the smallest unit of imidate structure: TriBOT, 14th Tetrahedron Symposium, 2013.6.25,26, Hilton Vienna (Austria)
山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, 最小のイミダート構造のみで構成される酸触媒ベンジル化剤の開発, 第 103 回有機合成シンポジウム 2013【春】2013.6.6, 慶応義塾大学 (東京)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 耕平 (YAMADA, Kohei)

金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教

研究者番号：40583232