

2023年2月7日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の 高効率化学選択的 one-pot 縮合反応の開発 ～創薬化学研究に貢献する新たな一手～

【発表のポイント】

- アミド結合^{注1}は、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な官能基である。
- アミド結合形成の方法論は数多く開発されてきたが、反応性の低い窒素求核剤^{注2}とカルボン酸の one-pot 法^{注3}(one-pot 縮合反応)は合成上困難であった。
- DMAPO/Boc₂O 反応条件^{注4}を新たに見出し、これを応用することで反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot 縮合反応の開発に成功した。
- 新たに見出した反応は、様々な基質に適応可能であり、穏和な条件下で効率よく進行する。そのため、創薬化学研究の貢献に大きく期待できる。

【概要】

アミド結合^{注1}は、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な官能基です。そのため、アミド結合形成のための方法論はこれまで数多く開発されてきました。しかしながら、インドールやカルバゾールなどの反応性の低い窒素求核剤^{注2}とカルボン酸との one-pot 縮合反応^{注3}による直接的なアミド結合形成反応の例は非常に稀です。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授、志水颯真氏(修士課程学生)は、DMAPO/Boc₂O 反応条件^{注4}を新たに見出し、これを応用することで反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot 縮合反応の開発に成功しました。新たに見出した反応は、様々な基質に適応可能であり、穏和な条件下で効率よく進行します。そのため、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

本研究成果は、2023年2月2日付で触媒化学の専門誌 *ChemCatChem* にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

アミド結合は、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な官能基です。そのため、アミド結合形成の方法論はこれまで数多く開発されてきました。アミド結合は通常、アミンと酸塩化物あるいは酸無水物との反応で形成できます。しかし、この従来法では酸塩化物、酸無水物の事前調整を含むため効率性に欠けます(2段階、図のA)。現在では、アミンとカルボン酸存在下に脱水型縮合剤^{注5}を作用させる one-pot 法がしばしば用いられています(1段階)。最近では、さらに効率的で環境負荷の少ない触媒的 one-pot アミド結合形成反応の開発も世界中で盛んに行われています。このように発展を続けるアミド結合形成反応ですが、インドールやカルバゾールなどの反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸との one-pot 縮合反応による直接的アミド結合形成反応の合成法は非常に稀です。1982年にホウ酸を用いる加熱条件(170 °C, 48 時間)が報告されています [Terashima and Fujioka, *Heterocycles* **1982**, *19*, 91.]が、これ以来約 40 年間、この分野の研究にほとんど進展がありませんでした。インドールが通常のアミンと異なる点は、芳香族性のため窒素上の求核性が低い点にあります。そのため、カルボン酸を求電子的に活性化するのみでは効率的に反応が進行しないという点が問題です。一方、求核剤を活性化する目的で、求核剤にあらかじめ強塩基を作用させる反応条件もありますが、強塩基条件に不安定な基質には適応できません。

今回、東北大学大学院生命科学研究所の梅原厚志助教と佐々木誠教授、志水颯真氏(修士課程学生)は、DMAPO/Boc₂O 反応条件を新たに見出し、これを応用することで反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot 縮合反応の開発に成功しました(図のB)。新たに見出した反応条件は、様々な基質に適応可能であり、穏和な条件下で効率よく進行します。本研究の特色と独創的な点を以下に挙げます。

- ① 従来の one-pot 反応条件では適応困難な反応性の低い窒素求核剤に適応可能
- ② 窒素求核剤:カルボン酸 = 1:1 のモル比でも高収率で無駄なく反応
- ③ 室温以下の穏和な条件かつ短時間で反応が完結、容易にスケールアップが可能
- ④ 金属フリー条件のため反応終了後に抽出操作が不要 → 無駄な廃棄物が少ない
- ⑤ 基質と試薬をフラスコ内に混ぜるだけ → 特別な装置や技術が不要

上記の優れた特色と独創性から、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

【用語説明】

注 1 アミド結合: アミド結合は、ペプチドやタンパク質を始めとした生体分子の基礎となる他、医薬品や生理活性化合物にも頻出する重要な結合である。

注 2 反応性の低い窒素求核剤: 具体的には、インドール、カルバゾール、ピロール、ピラゾール、ラクタム、オキサゾリジノン、アニリドを指す。これら化合物の窒素原子は、

孤立電子対の非局在化により、中性条件では求核性が非常に低い。既存の縮合剤を用いる反応条件では通常、効率よく反応が進行しない。

注 3 **one-pot** 法: 複数の反応を一つの反応容器で行うこと。効率性の観点から望ましい方法である。本研究で開発した反応では、反応性の低い求核剤の求核的な活性化とカルボン酸の求電子的な活性化を一つのフラスコ内で同時に行っている。

注 4 **DMAPO/Boc₂O** 反応条件: **DMAPO** = 4-ジメチルアミノピリジン N-オキド、**Boc₂O** = 二炭酸ジ-*tert*-ブチルの略。反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸を **one-pot** で簡便に結合させる新規の反応条件。これまでに、使用例は一例も無く、今回が世界で初めての報告である。

注 5 脱水型縮合剤: **DCC** や **EDCI** や **HATU** などがある。反応後に化学両論量の複生成物を生じるため環境負荷の観点から使用は避けたい。また、多くの縮合剤はアレルギー反応等の健康被害を引き起こすことが知られており、取り扱いには十分な注意を要する。

【図】

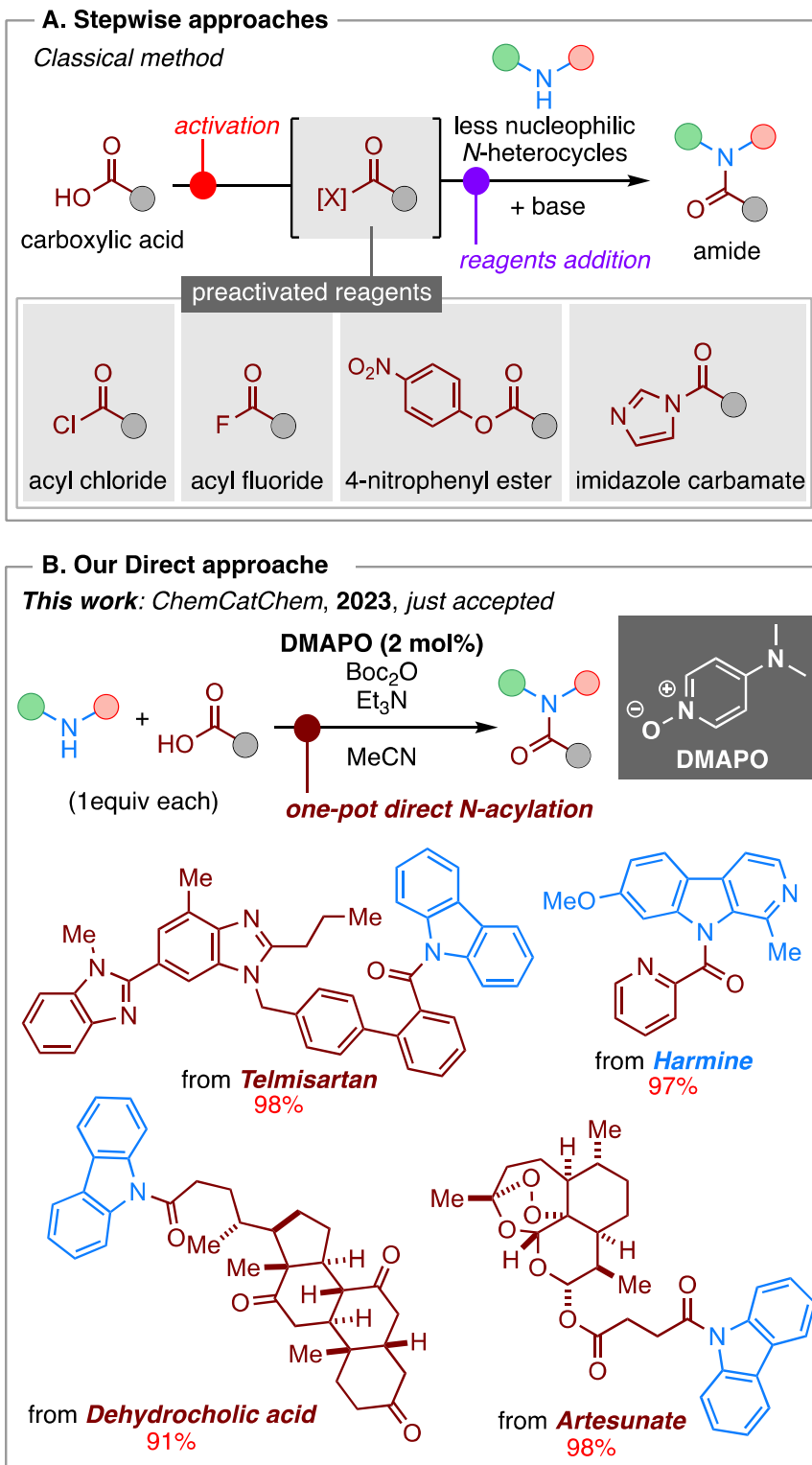


図. A: 従来の方法 B: 本研究

【論文題目】

題目：DMAPO/Boc₂O-Mediated One-Pot Direct *N*-Acylation of Less Nucleophilic *N*-Heterocycles with Carboxylic Acids

著者：Atsushi Umehara,* Soma Shimizu, Makoto Sasaki

筆頭著者情報：梅原 厚志、生命科学研究科

雑誌：*ChemCatChem*

DOI: 10.1002/cctc.202201596

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

助教 梅原 厚志 (うめはら あつし)

電話番号：022-217-6214

Eメール：atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号：022-217-6193

Eメール：lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp