

奨励金No.1532

持続可能な物質生産を支える触媒的アミド合成技術の開発

堤 亮祐

慶應義塾大学薬学部 助教

Development of Catalytic Amidation Technology for Sustainable Material Production

Ryosuke Tsutsumi,

Faculty of Pharmacy, Keio University, Assistant Professor



現在主流のアミド合成法である縮合剤法は、原料に対して量論量以上の縮合剤を使用し、それに伴い大量の廃棄物が副生するため、環境負荷の高い手法である。本研究では、持続的かつクリーンなアミド合成法の実現を目指し、カルボン酸とアミンの直接脱水縮合を進行させる高活性触媒の開発に取り組んだ。具体的には、アミド化触媒能が報告されている1,3-dioxa-2,4,6-triborinane (DATB) 骨格を基盤とし、触媒構造の修飾による電子的・立体的チューニングにより触媒性能の向上を目論んだ。

Amides are most commonly synthesized by using condensation reagents. The requirement of the use of stoichiometric amounts of condensation reagents accompanied by a significant amount of waste renders this method highly environmentally unfriendly. In this study, we aimed to achieve a sustainable synthetic method of amide by developing a highly active catalyst that facilitates the direct dehydrative condensation of carboxylic acids and amines. We focused on enhancing the catalytic activity through electronic and steric tuning by structural modification of 1,3-dioxa-2,4,6-triborinane (DATB).

1. 研究内容

1.1 背景および研究目的

アミドは様々な医・農薬品や化成品の機能発現に不可欠な重要な官能基である。通常、アミドを合成するためには、カルボン酸に対して量論量の活性化剤でその反応性を高め、アミンと反応させるという手段が取られる。この手法は一般性が極めて高い一方、活性化剤に由来する大量の廃棄物が発生するという問題がある。このように現在主流のアミド合成は、量論量の活性化剤の使用に加えて廃棄物処理のために多大なコストがかかる上に、環境負荷も高いプロセスと言える。これに対して、触媒によるカルボン酸とアミンの直接脱水縮合は、副生物が水のみという持続的かつクリーンなアミド合成法であるため長年追究されてきた

が、上記の古典的合成法を凌駕する汎用性を持つ触媒的合成法は未だに登場していない。このような中、当研究グループは、ヘテロ原子のみからなる特異なヘテロ6員環 DATB (1,3-Dioxa-5-Aza-2,4,6-TriBorinane) 分子がアミド縮合の優れた触媒となることを見出した。本触媒は、従来のアミド化触媒と同等以上の触媒活性と広い基質適用範囲を示す。しかしながら、DATBによるアミド化は、典型的には数 mol% 程度の触媒を用いトルエン還流条件で実施する必要があるため、実用レベルの方法論には達していない。本研究は、DATB 触媒骨格の改変により触媒活性を飛躍的に向上させ、大量生産にも耐えうる実用的な触媒的アミド化反応を実現することを目的とする。

1.2 研究概要

高活性触媒導出に向けた触媒構造の検討に先立ち、DATB 触媒合成法の見直しを行った。従来 DATB（単量体型 **1**、擬2量体型 **2**）は2,6-ジブロモアニリンを出発原料として、2個のベンゼン環と3個のホウ素原子を逐次的に導入する4工程で合成されていた（図1）。このうち第1および第3

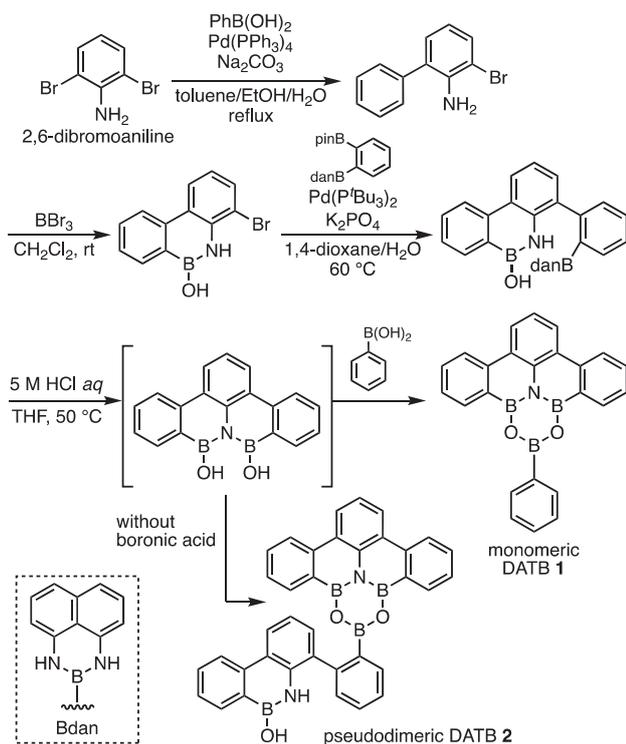


図1 従来の DATB 合成法

ためにカラムクロマトグラフィーによる精製が必須であり、実験操作を煩雑なものにしていた。構造と触媒活性の相関を精査するにあたって、触媒合成に多くの時間を取られることは大きな足枷になりうる。そこで、 B_3NO_2 環を構成する3個のホウ素原子のうち2個を一挙に導入することで合成ルートの短縮を図った。すなわち、2,6-ジブロモアニリンに対して1,2-フェニレンジボロン酸ビス（ピナコールエステル）（**3**）を鈴木－宮浦カップリングにより反応させることで、中間体**4**の合成を試みた（図2）。その後ホウ素上のピナコール部位を除去すればDATBが得られると考えたのである。実際に反応を行ったところ、予想に反し**4**は観測されず、ホウ素原子により2個のターフェニルユニットが架橋されたB-スピロボレート塩**5**が得られた。ボロン酸エステル**4**のホウ素上のピナコールエステル部位は不要であり、1,2-フェニレンジボロン酸（**6**）を用いても同様に**5**が得られた。なお、このB-スピロボレート塩**5**は結晶性固体であり、反応後に得られる粗生成物にジクロロメタンを加えて析出する固体を濾取することで、簡便に単離可能であった。B-スピロボレート塩**5**が生成する反応機構は以下のように推定している。まず、通常の鈴木－宮浦カップリングによりジボロン酸中間体**A**が生成し、その後アニリン窒素とホウ素原子間で2回の分子内置換反応が起こり、中間体

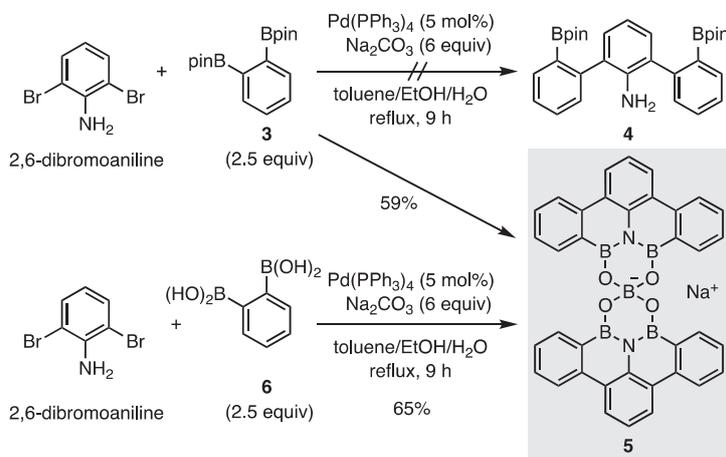


図2 B-スピロボレート塩**5**の合成

Bが生成する。その後塩基性条件下、最初の鈴木－宮浦カップリングで副生するホウ酸により2分子のBが架橋されてB-スピロボレート5を与える(図3)。種々検討の結果、B-スピロボレート塩5を酸処理することで容易にDATBへと誘導できることを見出した。DATBは反応液中に固体として析出し、これを濾過して水と有機溶媒で洗浄するのみで、純粋な形で単離可能であった。こうしてDATBを市販化合物からわずか2工程で得られる短工程合成法を確立することができた。1工程目の生成物であるB-スピロボレート塩と最終目的物であるDATBのいずれも濾過操作のみで単離可能であり、実験上の労力も従来法に比べて圧倒的に低減されている点も特筆に値する。

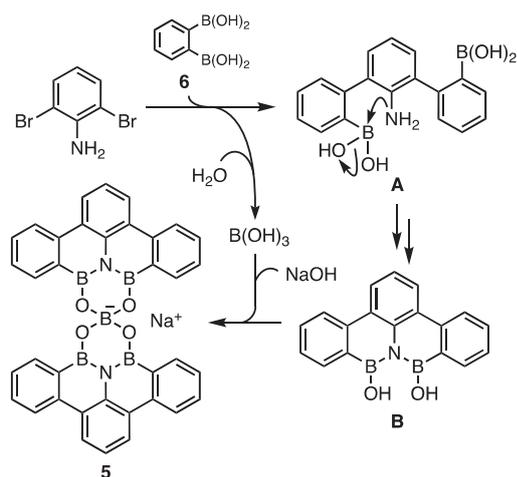


図3 B-スピロボレート生成の推定反応機構

この新規合成法を用い、多様なDATB誘導体の合成を行った。本合成法は様々な単量体型および擬2量体型DATB合成に適用可能であった。図4には、擬2量体型DATB2の合成例を示すが、窒素上芳香環に種々の置換基を有する誘導体に対応するB-スピロボレート5の酸処理により良好な収率で得られた。これら合成した擬2量体型DATB誘導体2について、2-フェニルイソ酪酸とベンジルアミンをモデル基質として用い、アミド化触媒活性を評価した。残念ながらオリジナルのDATB 2aの活性を大きく上回るものはなく、窒素上芳香環の電子的チューニングは触媒活性向上には有効でないことがわかった。次にB₃NO₂環の4,6位ホウ素上の芳香環が触媒活性に与える影響を調べたところ、この芳香環上に2個のフッ素原子を導入したパーフルオロ型DATBは、オリジナルDATBと比較して優位に高い触媒活性を示した。現在さらなる活性向上を目指し、置換基効果を調査している。

1.3 まとめと今後の展望

DATBの簡便な改良合成法を開発し、これまで困難だったDATBの迅速な誘導体展開を可能にした。合成した一部の誘導体は、オリジナルのDATBと比較して触媒活性が向上した。しかし、現状の触媒性能では産業スケールの反応実施には全く不

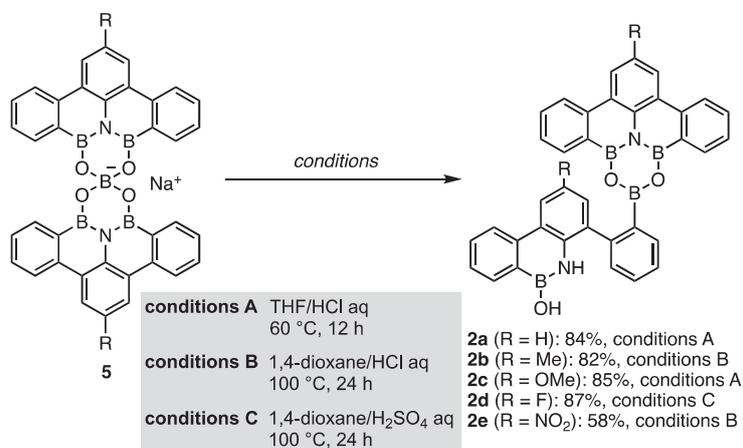


図4 擬2量体型DATB2の合成

十分である。今後は、触媒構造のさらなる電子的チューニングに加え、より積極的な反応加速を目標とし、カルボン酸またはアミンを認識・活性化する部位を組み込んだ基質認識型 DATB 触媒の創製に挑む。また、DATB が持つ剛直な平面構造に対し抜本的な骨格改変を施すことで適度な柔軟性を付与し、反応時における分子構造の変化に伴う不安定化を低減することで、さらに劇的な活性向上が可能であると想定し、検討を続けている。

2. 発表（研究成果の発表）

Tsutsumi, R.; Kashiwagi, N.; Kumagai, N. "Expeditious Access to the B₃NO₂ Heterocycle Enabling Modular Derivatization" *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6247–6251.

堤亮祐、柏木伸章、熊谷直哉、特殊ヘテロ6員環化合物 DATB の改良合成法の開発、日本化学会第103春季年会（千葉、2023）