

九大薬院 ○清水悠平、野下めぐみ、張明、森本浩之、大嶋孝志

$$\left[\text{R}-\overset{\text{O}^-}{\overset{+}{\text{N}}}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \longleftrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \right] + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{harsh condition}} \text{H}-\underset{\text{R}^2}{\underset{\text{R}^1}{\text{N}}} + \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{OH}$$

$$+ \text{H}-\underset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}} \rightleftharpoons \text{H}-\underset{\text{R}^2}{\underset{\text{R}^1}{\text{N}}} + \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$$

そこで、本条件を最適条件とし、基質一般性の検討を行った(Table 1)。本反応では高い立体障害を有する基質や、様々な官能基を有する基質に関しても適用可能であることがわかった。また、アミドに対する反応だけではなく、カーバメートやウレアに対しても利用可能であることを確認している。本反応に用いる試薬は特別な精製を必要とせず、空気下や水存在下における条件でも問題なく反応が進行した。本反応はアシル基を用いる様々な反応の脱アシル化に利用可能であり、アミン合成において非常に有用な反応と成り得る。

Reaction scheme showing the synthesis of various amides using NH_4Br (1.0 equiv) and a diamine (4.0 equiv) under microwave conditions. The reaction yields up to 99% for 32 examples.

Proposed TS (Transition State) structure is shown, involving a protonated amine and a carbonyl group.

Reaction conditions and yields for various examples:

- 80 °C, 5 h, 87%, under Air + 1 eq. H_2O
- 80 °C, 10 h, 90%, Gram Scale
- 90 °C, 10 h, 92%
- 90 °C, 5 h, 94%
- 80 °C, 5 h, 81%
- 70 °C, 5 h, 99%
- 80 °C, 5 h, 98%
- 70 °C, 5 h, 81%
- 70 °C, 5 h, 93%
- 70 °C, 5 h, 78%
- 70 °C, 5 h, 83%

【Ⅱ. ヒドラジンを用いた、油浴加熱下における脱アシル化反応の開発】エチレンジアミンを用いる系の想定遷移状態を参考に、五員環遷移状態を形成し得るヒドラジーン水和物を用いて反応を検討した。その結果、エチレンジアミンを用いた場合と比較して大幅な反応性の向上を確認できた (Table 2, entries 1 and 2)。NH₄I を用いる最適条件ではマイクロ波照射を必要とせず、油浴による通常加熱で十分な反応性を示した(entry 4)。また、アンモニウム塩を用いなければ反応は殆ど進行せず、その重要性を確認している(entry 5)。反応時間を延長することで 50°C という極めて温和な条件でも十分反応が進行した(entry 6)。

Table 2. Optimization of reaction conditions.

Entry	Amine	NH ₄ X	T [°C]	t [h]	Yield [%] ^[a]
1	H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂	NH ₄ Br	60	6	2
2	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	NH ₄ Br	60	6	59
3	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	NH ₄ I	60	6	79
4	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	NH ₄ I	60	18	91
5	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	none	60	18	2
6	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O	NH ₄ I	50	48	89 ^[b]

[a] Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture.
[b] Isolated yield.

そこで、油浴加熱下における本条件において基質一般性の検討を行った (Table 3)。本反応では従来の強酸や強塩基を用いる反応、さらにはエチレンジアミンの系ですら利用が困難な acetal 基、OTBS 基、NBoc 基などの官能基が共存可能であり、大幅な反応性の向上に成功しただけでなく、官能基共存性の向上にも成功した。さらに、エチレンジアミンの系ではアシル基側を有用な化合物として得ることができなかったが、本反応ではアシル基側をエステルやカルボン酸など種々の化合物に変換が可能なヒドラジドとして回収できるため、アミン側とアシル基側を共に有効利用することが可能となった。

Table 3. Scope and limitations of amides with hydrazine.

Proposed TS

50°C, 48 h, 89%	80°C, 36 h, 86%	50°C, 36 h, 96% ^a	80°C, 48 h, 93% ^a	50°C, 36 h, 85% ^a
50°C, 18 h, 94%	50°C, 12 h, 97%	50°C, 12 h, 99%	60°C, 36 h, 79%	70°C, 48 h, 89% ^a
70°C, 48 h, 85% ^a	80°C, 30 h, 85% ^a	70°C, 48 h, 89% (hydrazide) ^a	80°C, 48 h, 78% (aniline) 82% (hydrazide) ^a	

^a Performed in EtOH.

【参考文献】(1) Ohshima, T.; Mashima, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317–14328. (2) (a) Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Zhang, M.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8564–8567. (b) 大嶋孝志、森本浩之、清水悠平 特願 2012-46588