

## スルホニルハライドを用いたアミド化・エステル化反応

梅村 一之 (いわき明星大学 大学院理工学研究科, umemura@iwakimu.ac.jp)

大谷 惇 (いわき明星大学 大学院理工学研究科, mr1601@iwakimu.ac.jp)

岩坂 健志 (いわき明星大学 大学院理工学研究科, takeshi.iwasaka@iwakimu.ac.jp)

吉澤 孝之 (浮間化学研究所, ukima-1@lily.ocn.ne.jp)

山野辺 輝 (浮間化学研究所, ukima-1@lily.ocn.ne.jp)

野田 剛 (浮間化学研究所, ukima-1@lily.ocn.ne.jp)

### Studies of effective amidation and esterification reaction utilizing sulfonyl halide

Kazuyuki Umemura (Graduate School of Science and Engineering, Iwaki Meisei University, Japan)

Makoto Oogai (Graduate School of Science and Engineering, Iwaki Meisei University, Japan)

Takeshi Iwasaka (Graduate School of Science and Engineering, Iwaki Meisei University, Japan)

Takayuki Yoshizawa (Ukima Chemical Co., Ltd., Japan)

Akira Yamanobe (Ukima Chemical Co., Ltd., Japan)

Tuyoshi Noda (Ukima Chemical Co., Ltd., Japan)

#### 要約

各種医薬品をはじめ生理活性物質の合成において、アミド化やエステル化反応は最も基本となる反応の一つである。著者らは、スルホニルハライドを用いた効果的なアミド化、エステル化反応を開発した。このスルホニルハライドを用いる方法は、反応試薬が安価かつ操作性に優れることから、特に大量生産が要求される領域において簡便で効果的なアミド化、エステル化方法として広く利用されることが期待される。

#### キーワード

カルボン酸, アミド化, エステル化, スルホニルハライド, 活性エステル

#### 1. はじめに

各種医薬品をはじめ生理活性物質の合成において、アミド化やエステル化反応は最も基本となる反応の一つである。これらの反応については古くからフィッシャー法やショットンバウマン法をはじめ様々な方法が研究開発されてきているが、反応系において酸性条件が必要となる、不安定で取扱が難しい酸ハライド誘導体を経由しなければならないなどの種々の問題や制約があった (Sandler and Karo, 1983; Smith and March, 2001; Fischer and Speier, 1895)。

このような問題を解決す方法として、様々な活性化法、例えばカルボジイミド系 (DCC (*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide)、WSCD・HCl (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) など)、酸アジド系 (DPPA (Diphenylphosphoryl Azide) など)、BOP系試薬 (BOP試薬 ((Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate)、PyBOP (1*H*-Benzotriazol-1-yloxy-tri(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate) など)、トリアゾール系縮合剤 (CDMT (2-chloro-4, 6-dimethoxy-1, 3, 5-triazine)など)を用いる方法が開発されてきた (Sheehan and Hess, 1955; Sheehan et al., 1961; 塩入・山田, 1973; Rivaille et al., 1980; Coste et al., 1990; Han and Kim, 2005; The fifth series of experimental chemistry 16, 2005)。

一方で、カルボジイミド系縮合剤では強い発がん性やアレルギー誘発作用、反応処理操作の煩雑性などの問題、BOP系試薬では試薬そのものが高価で大量合成には不向きであ

ること、さらに副生成物 (HMPA (hexamethylphosphoric triamide) 誘導体)が発がん性を示すなどの問題があった。

著者らは、水酸基などの官能基変換時に脱離基として多様されるスルホニルハライドに着目し、カルボン酸誘導体のアミド化反応、エステル化反応への応用展開を検討した。

本論文では、メタンスルホニルクロリド (MsCl)を用いた簡便で効率的なアミド化・エステル化反応について報告する。MsClが、安価で入手容易な試薬であると同時に、操作性にも優れ、反応時間も短時間で進行することから、本方法は、全合成の初期合成や製造現場での大量合成にも適応できうものである。

#### 2. 実験方法

反応は、塩化メチレン溶媒中カルボン酸誘導体 (RCOOH:1) にスルホニルクロリド (R'SO<sub>2</sub>Cl: 2a)を加え、中間生成物となる混合酸無水物 (3)を生成させた後、塩基 (Et<sub>3</sub>N (triethylamine) または *i*Pr<sub>2</sub>NEt (*N,N*-diisopropylethylamine)) 存在下、アミン (4)あるいはアルコール (5)を作用させ、対応するアミド誘導体 (6)、エステル誘導体 (7)の合成を検討した。反応の進行は TLC (thin-layer chromatography) で追跡し、カルボン酸 (1)、中間体 (3)の消失を確認後、ショートカラム処理し、カラムクロマトグラフィーで分離精製した (表1: Entry 1; *o*-メチル安息香酸 (1a) 136 mg (1.0 mmol)を乾燥塩化メチレン 3 mlに溶解させ、*i*Pr<sub>2</sub>NEt 271 mg (2.1 mmol)存在下メタンスルホニルクロリド (MsCl: 2a) 121 mg (1.05 mmol)を加え室温で15分攪拌した。次いでジイソプロピルアミン (4a) 151 mg (1.5 mmol)乾燥塩化メチレン (3 ml)溶液を滴下し、室温で15分攪拌した。TLCによりアミドの生成を確認後、ショートカラム処理しアミド体 (6)を 206 mg (収率94%)得た)。

生成物の構造は<sup>1</sup>H NMRおよびMSスペクトルにより決定した(図1、2)。

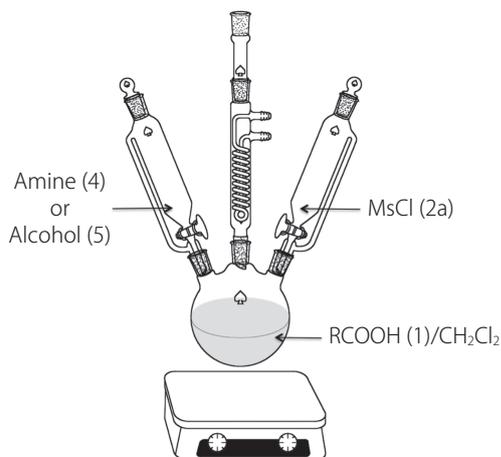


図1：反応装置

### 3. 実験結果および考察

#### 3.1 アミド化反応の検討 I

カルボン酸誘導体として安息香酸誘導体 (1a)、桂皮酸誘導体 (1b)、インドールカルボン酸誘導体 (1c)、ニコチン酸誘導体 (1d) を用い、種々のアミン (4a~4d) を作用させ、アミド化反応を検討した。検討の結果、安息香酸誘導体、桂皮酸誘導体、インドールカルボン酸誘導体との反応では、何れのアミン (4a~d) においても高い収率で対応するアミド誘導体 (6a~6d) が得られた。一方、ニコチン酸誘導体 (1d) との反応では、収率の低下がみられた(表1)。

#### 3.2 エステル化反応の検討

カルボン酸誘導体 (1) として安息香酸誘導体 (1a)、桂皮酸誘導体 (1b)、インドールカルボン酸誘導体 (1c)、ニコチン酸

誘導体 (1d) を用い、アルコール (5a~5d) を作用させ、エステル化反応を検討した。検討の結果、安息香酸誘導体、桂皮酸誘導体では、一級、二級アルコールの何れにおいても高い収率で対応するエステル誘導体 (7a、7b) が生成した。

一方で、アミド化反応と同様に、ニコチン酸誘導体 (1d)、インドールカルボン酸誘導体 (1c) の一部の反応系において収率の低下がみられた。カルボン酸 1c、1d での収率の低下原因として、インドール誘導体およびニコチン誘導体においては、分子内の反応部位がカルボキシ基 (COOH) だけでなく、複素環窒素 (N) 原子上にも存在するアンビデント分子であることが原因と考えられる(表2)。

#### 3.3 アミド化反応の検討 II

スルホニルクロリドとしてトルエンスルホニルクロリド (TsCl) (2b) を用いたアミド化反応を検討した。MsCl を用いた系では短時間かつ90%以上の高収率で対応するアミド生成物 (6) が得られたが、TsCl を用いた反応系では、目的アミド生成物は得られるものの38~53%と収率の低下と共に反応の進行に低下がみられた(表3)。

#### 3.4 アミノ酸との反応

アミド化、エステル化反応は、様々なカルボン酸誘導体で利用されるが、なかでも生体構成分子で、種々の生物活性分子中にも存在するアミノ酸誘導体のアミド化は古くから重要な課題の一つである。

そこでカルボン酸 (1a) とアミノ酸誘導体 (バリンメチルエステル塩酸塩 (8a)、フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (8b)、セリンメチルエステル塩酸塩 (8c)、トレオニンメチルエステル塩酸塩 (8d)、システインメチルエステル塩酸塩 (8e)) との反応を検討した。検討の結果、何れのアミノ酸においても高収率で対応するアミド生成物 (9a~9d) が得られた。

特に分子内に水酸基 (OH) やメルカプト基 (SH) を有するアミノ酸 (8c、8d、8e) を用いたアミド化反応では、縮合剤の種

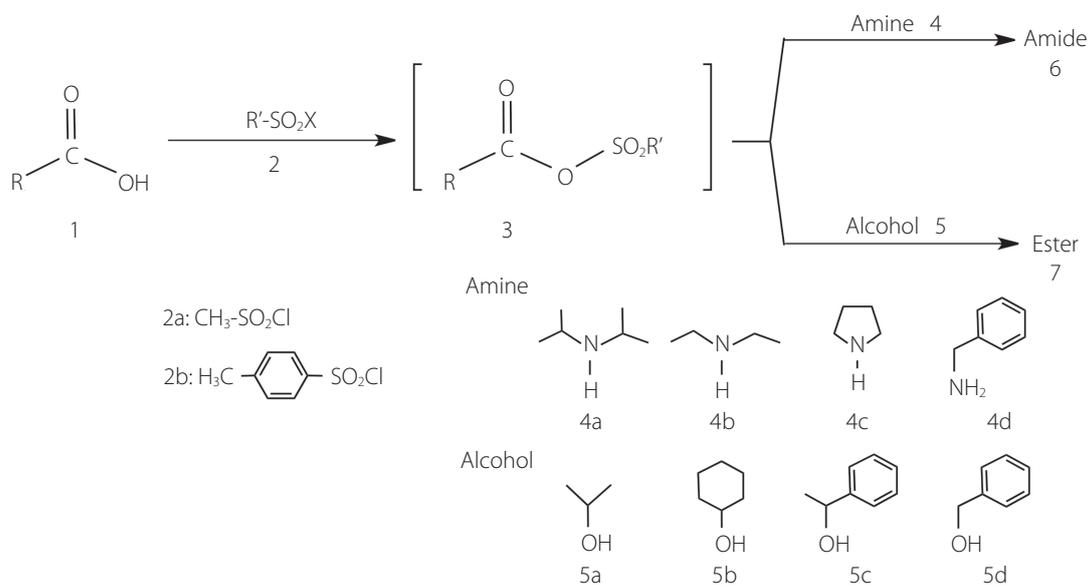


図2：アミド化・エステル化反応

表1：MsCl (2a)を用いたカルボン酸(1a-d)とアミン(4a-d)のアミド化反応

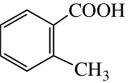
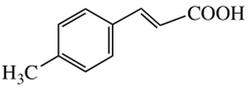
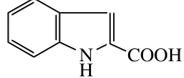
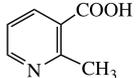
Entry	Carboxylic acid (1)	Amine (4)	Temp.	Time (hr.)	Yield (%) of Amide (6)
1		4a	r.t.	0.5	94
2		4b	r.t.	0.5	99
3		4c	r.t.	0.5	quant.
4		4d	r.t.	0.5	quant.
5		4a	reflux	24	69
6		4b	reflux	24	94
7		4c	reflux	24	70
8		4d	r.t.	24	83
9		4a	reflux	12	87
10		4b	reflux	12	66
11		4c	reflux	12	86
12		4d	r.t.	12	83
13		4a	reflux	24	42
14		4b	reflux	24	25
15		4c	reflux	24	38
16		4d	r.t.	24	46

表2：MsCl (2a)を用いたカルボン酸(1a-d)とアルコール(5a-d)のエステル化反応

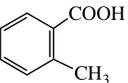
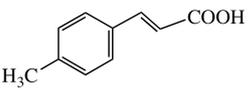
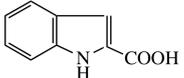
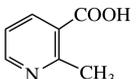
Entry	Carboxylic acid (1)	Alcohol (5)	Temp.	Time (hr.)	Yield (%) of Ester (7)
1		5a	r.t.	2	93
2		5b	r.t.	2	93
3		5c	r.t.	2	89
4		5d	r.t.	2	90
5		5a	reflux	2	95
6		5b	reflux	3	77
7		5c	reflux	2	79
8		5d	r.t.	2	81
9		5a	reflux	4	60
10		5b	reflux	3	66
11		5c	reflux	24	86
12		5d	r.t.	24	20
13		5a	reflux	24	27
14		5b	r.t.	24	68
15		5c	reflux	24	28
16		5d	r.t.	24	51

表3：TsCl (2b)を用いたカルボン酸(1a)とアミン(4a-d)のアミド化反応

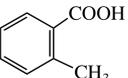
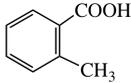
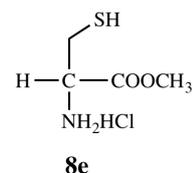
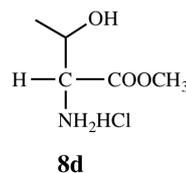
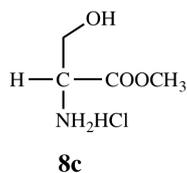
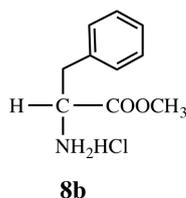
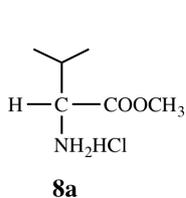
Entry	Carboxylic acid (1)	Amine (4)	Temp.	Time (hr.)	Yield (%) of Amide (6)
1		4a	r.t.	12	43
2		4b	r.t.	12	38
3		4c	r.t.	12	51
4		4d	r.t.	12	53

表4：MsCl (2a)を用いたカルボン酸(1a)とアミノ酸(8a-e)のアミド化反応

Entry	Carboxylic acid (1)	Amino acid (8)	Temp.	Time (hr.)	Yield (%) of Amide (9)
1		8a	r.t.	2	95
2		8b	r.t.	2	92
3		8c	r.t.	2	98
4		8d	r.t.	2	78
5		8e	r.t.	2	85



類や反応条件によっては、エステル誘導体やチオエステル誘導体、さらにアミノ基とメルカプト基の2ヶ所で縮合反応した副生成物を生ずる場合も知られているが、本研究のMsClなどのスルホニルハライドを用いる反応系では、高い収率で目的アミド誘導体(9)が得られた。このことからアミノ酸等のアミド化反応においても有効であることが確認された(表4)。

#### 4. まとめ

本論文では、スルホニルクロリドを用いた効率的な、新規アミド化、エステル化反応について報告した。このスルホニルクロリドを用いる方法は、反応試薬が安価かつ操作性に優れることから、特に大量生産が要求される領域において簡便で効果的なアミド化、エステル化方法として、広く利用されることが期待される。同時にアミノ酸の反応においても有効であることから、生理活性物質合成を指向したアミド化、エステル化反応への展開も期待される。

#### 引用文献

- Coste, J., Le-Nguyen, D., and Castro, B. (1990). PyBOP®: A new peptide coupling reagent devoid of toxic by-product. *Tetrahedron Letters*, Vol. 31, 205-208.
- Fischer, E. and Speier, A. (1895). Darstellung der ester. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, Vol. 28, 3252-3258.
- Han, S. and Kim, Y. (2005). Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron*, Vol. 60, No. 11, 2447-2467.
- Rivaille, P., Gautron, J. P., Castro, B., and Milhaud, G. (1980). Synthesis of LH-RH using a new phenolic polymer as solid support and "BOP" reagent for fragment coupling. *Tetrahedron*, Vol. 36, No. 23, 3413-3419.
- Sandler, S. R. and Karo, W. (1983). *Organic functional group preparations, 2nd ed.*, Vol. 1, Academic Press.
- Sheehan, J. and Hess, G. P. (1955). A new method of forming peptide bonds. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 77, No. 4, 1067-1068.

Sheehan, J., Cruickshank, P., and Boshart, G. (1961). A convenient synthesis of water-soluble carbodiimides. *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 26, No. 7, 2525-2528.

塩入孝之・山田俊一(1973). ジフェニルリン酸アジド. *有機合成化学協会誌*, Vol. 31, No. 8, 666-674.

Smith, M. B. and March, J. (2001). *March's advanced organic chemistry, 5th ed.*, Wiley, New York.

The fifth series of experimental chemistry 16 (2005). *Synthesis of organic compounds IV carboxylic acids, amino acids, peptides*. The Chemical Society of Japan.

(受稿：2018年10月1日 受理：2018年11月16日)