

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02736

研究課題名(和文)水移動型反応を活用した有機合成化学の開拓

研究課題名(英文)Transfer (de)hydration for organic synthesis

研究代表者

中 寛史 (Naka, Hiroshi)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：70431517

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、水の供与体を用いた形式的な不飽和有機物質の水和反応「水移動型水合反応」に対する理解を深め、これを活用した有機合成手法の開発を目的とした。その結果、パラジウム触媒を用いたアミノニトリルの水移動型水合反応、白金錯体を用いたニトリルの水移動型水合反応、ルテニウム触媒を用いたアミドの水移動型脱水反応、イリジウム触媒を用いた第一級アミドの水移動型脱水反応、の四触媒反応を見出し、それぞれの合成化学的な価値と機構の一部を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で実施した水移動型触媒反応の開発と反応機構の解明は、合成化学の水準を高め、分子触媒の設計に新たな指針を与えるものである。また、優れた合成プロセスの創出は、医薬品や農薬をはじめとする新素材の開発や製造にかかわる効率化をもたらすことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study explored transfer hydration catalysis, which formally hydrates unsaturated organic compounds using water donors, and investigated its potential in organic synthesis. As a result, four catalytic reactions were developed: palladium-catalyzed transfer hydration of aminonitriles, platinum-catalyzed transfer hydration of nitriles, ruthenium-catalyzed transfer dehydration of amides, and iridium-catalyzed transfer dehydration of amides.

研究分野：有機合成化学

キーワード：水移動型反応 水合反応 脱水反応 触媒 有機化学 合成化学 ニトリル アミド

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究当初の背景

金属触媒を用いた不飽和有機化合物の水和反応は、含酸素化合物の最も有効な合成手段の一つとして学術研究および工業的に広く用いられている。しかし多くの場合、高温、強酸もしくは強塩基を用いた厳しい反応条件を必要とし、精密有機合成における有効性は限定的である。この問題の解決を阻む主な要因は、以下の2点に集約される。1) 多くの有機化合物は水に溶けにくく、水の求核性も低いために水和反応が進行しない。2) 不飽和有機化合物を効果的に活性化できる金属錯体触媒の多くが水によって失活してしまう。

研究代表者は、以上の問題を根本から解決するために、カルボン酸アミドを水の供与体として用いたニトリルからアミドへの形式的な水和反応を開発した。パラジウム塩を触媒として用いるこの手法は、シアノヒドリンとジニトリルの選択的水和反応に有効であり、従来法では合成困難な  $\alpha$ -ヒドロキシアミドとジアミドの合成を可能にした。直接水和法とは異なり、アミドからニトリルへの水の移動を伴うことから「水移動型反応」と名付けた。従来のアミドの脱水反応とは異なり、厳密な脱水条件を必要とせず、プロトン性の官能基と副反応を起こさないため、この水移動型反応で様々なアミノ酸やペプチド由来のアミドを含水溶媒中でニトリルへと官能基選択的に変換できる。

## 2. 研究の目的

本研究では、以上に示した水の供与体を用いた形式的な不飽和有機物質の水和反応「水移動型水和反応」に対する理解を深め、これを活用した有機合成手法の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

ニトリルとアミドの触媒的な相互変換反応について、その合成化学的な価値を明確にし、触媒を再設計することで反応の効率と官能基選択性を改善することを第一の目標とした。さらに新たな水移動型反応を開発することで合成化学の進展に貢献することを第二の目標とした。手法としては、以下の3点を焦点とした。

1. 新たな水移動型反応および触媒の発見、開発、合成化学への応用。
2. In situ 測定法などを用いた水移動型反応における反応機構の解明と反応効率の向上。
3. 触媒の再設計による、高い官能基選択性と反応速度の達成。

## 4. 研究成果

以下の四つの新反応を見出すことに成功し、その性質を精査した。以下にその概要を示す。

### 4.1 パラジウム触媒を用いたアミノニトリルの水移動型水和反応

パラジウム触媒とアルキルアミドを用いて、N-保護されたアミノニトリルの水移動型水和反応を開発した。これにより、N-保護された特殊アミノアミドの合成法を確立した。合成したアミノアミドのいくつかは、従来の塩酸などを用いる Strecker アミノ酸合成法では合成が困難であり、本研究で開発した手法は従来法と相補的であることがわかった。

一方で、アミノアミドからアミノ酸への変換は困難であり、単純な基質では進行したものの、嵩高いアミノアミドでは改善の余地が残された。また、パラジウム触媒を用いたアミノニトリルの水移動型水和反応の機構は複雑であり、速度論解析によって反応の進行に伴いパラジウム触媒の初期濃度に対する反応次数が一次、二次、三次と変化することがわかった。さらに、触媒の初期濃度に対して一次および三次で進行している期間は、

二次で進行している期間よりも速度定数が大きいことも判明した。

#### 4.2 白金錯体を用いたニトリルの水移動型水和反応

白金錯体を用いたニトリルの水移動型水和反応を発見した。具体的には、塩化白金-シクロオクタジエン錯体がアミドとニトリル間の水移動型水和・脱水反応に活性を示し、パラジウム触媒とは異なる基質に対しても効果的であることがわかった。特に、ある程度電子豊富なニトリルでもカルボン酸アミドを用いて水和できること、そして既報のパラジウム触媒では非効率であった共役ニトリルの水移動型水和反応に有効であることがわかった。

#### 4.3 ルテニウム触媒を用いたアミドの水移動型脱水反応

ルテニウムカルボキシレート錯体触媒とジクロロアセトニトリルを用いたアミドの水移動型脱水反応を開発した。この反応は脂肪族および芳香族アミドの脱水に有効であった。質量分析法 (ESI-MS) でルテニウムカルボキシレート錯体とアセトニトリル、水の混合液を観測したところ、アミノアミド存在下では元のルテニウムカルボキシレート錯体由来するピークが観測された。一方、ジクロロアセトニトリル存在下では、ルテニウム錯体からカルボン酸イオンが解離してニトリルと置換された錯体が観測されたことから、実際の脱水反応条件でも錯体中のカルボン酸イオンが解離していることが示唆された。

#### 4.4 イリジウム触媒を用いた第一級アミドの水移動型脱水反応

イリジウム錯体触媒とジクロロアセトニトリルを用いた第一級アミドの水移動型脱水反応を開発した。ニトリルを求電子的に活性化する触媒としてイリジウム錯体に着目し、メシチルカルボキシレート配位子を有するペンタメチルシクロペンタジエニル (Cp\*) イリジウム錯体を合成し、その構造を X 線構造解析等により決定した。この錯体は、ジクロロアセトニトリルと水の混合溶媒中、室温付近の温和な反応条件で、第一級アミドの水移動型脱水反応を促進した。この反応は脂肪族および芳香族アミドを効率的に脱水し、対応するニトリル体へと変換した。また、本反応はアミノ酸由来のアミドの脱水にも適用可能であった。さらに、上述のパラジウム触媒系とは異なり、このイリジウム触媒はカルボキシ基やスルフィドなどの配位性官能基を有するアミド基質に対しても有効に作用することがわかった。

加えて、種々の反応機構解析実験を行った。標識実験において、重酸素で標識したアミド基質を脱水したところ、副生成物として重酸素を有するジクロロアセトアミドが得られた。このことから、本反応ではアミド基質のカルボニル酸素がジクロロアセトニトリルに移動していることがわかった。ReactIR を用いた反応追跡実験によって、アミド基質、ジクロロアセトニトリルおよびイリジウム錯体の反応次数がそれぞれ一次であることがわかった。このことから、単核イリジウム錯体上に配位したニトリルに対するアミドの付加を経る機構で反応が進行することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Naka Hiroshi	4. 巻 82
2. 論文標題 触媒と反応場の制御による官能基選択的な水和反応の開拓	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 14 ~ 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5059/yukigoseikyokaishi.82.14	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 金属触媒系の設計を起点とした重水素学の開拓
3. 学会等名 第55回有機金属若手の会 夏の学校（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野 まりえ, 浅井 駿輝, 奈良岡 あすか, 大木 靖弘, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 アミドからニトリルへの水移動型脱水反応を促進するイリジウム触媒の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi Naka
2. 発表標題 Transfer (De)hydration Catalysis
3. 学会等名 11th Singapore International Chemistry Conference (SICC-11)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十川 貴裕, 岡部 弘幸, 奈良岡 あすか, 神田 智哉, 田村 知世, 中 寛史
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたカルボン酸アミドとニトリル間の水移動型脱水・水和反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム, 2021年10月2, 4-5日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 まりえ, 浅井 駿輝, 大木 靖弘, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒による第一級アミドの水移動型脱水反応
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021年10月9日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 まりえ, 浅井 駿輝, 大木 靖弘, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒とニトリルによる第一級アミドの水移動型脱水反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会, 2022年3月25-28日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshiki Asai, Hiroshi Naka
2. 発表標題 Ruthenium-Catalyzed Transfer Dehydration of Amides to Nitriles
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 水で有機物質をつくる
3. 学会等名 京都大学福井謙一記念研究センターオンラインシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究グループのwebsite <a href="http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/">http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/</a>
---

6. 研究組織			
	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------