

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K14634

研究課題名(和文) アンモニアを窒素源とするカルベンN-H挿入反応の開発とアミノ酸合成への展開

研究課題名(英文) Development of N-H insertion reactions between carbenoids and ammonia and its application toward direct amino acid synthesis

研究代表者

齋藤 弘明 (SAITO, Hiroaki)

日本大学・薬学部・講師

研究者番号：30385976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、アンモニア分子をカルベンに直接導入可能な方法論の開発を目的とする。研究実施期間を通して、高効率化を指向した錯体機能の修飾、水溶性錯体の合成、アンモニアおよびその等価体を利用することによるアミノ酸類の直接的合成を見出す検証を行った。アンモニア分子そのものを窒素源として用いるとき20%ほどの収率で目的物が得られることがわかった。また、アンモニア等価体を用いて併せて検証を実施したところ、イミン類を用いると反応の効率化を図ることが可能となった。その他、アンモニア水を反応に用いることを企図し、水溶性ロジウム(II)錯体を調製し、ポリオール構造をもち水に高い溶解性をもつ錯体の調製にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境保護の観点から、化学合成における工程数の削減は意義がある。本研究では医薬品分子によくみられる窒素原子の導入法に関する研究を行ったものである。この反応には反応条件の検証と共に、触媒の設計と合成も重要なものとなる。本研究を通じて調製した水溶性ロジウム錯体は、カルベン反応でまず性能を検証することとなるが、一方で類似の三次元構造をもつ二核錯体はカップリング反応において有用な例が報告されつつあり、今後、同様の反応に応用できる可能性を秘めたものである。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop a methodology that allows ammonia molecules to be introduced directly into carbenes. Throughout the research period, we verified the modification of complex functions aimed at high efficiency, the synthesis of water-soluble complexes, and the direct synthesis of amino acids by using ammonia and its equivalents. It was found that when the ammonia molecule itself is used as a nitrogen source, the target product can be obtained with a yield of about 20%. In addition, when verification was carried out using an ammonia equivalent, it became possible to improve the efficiency of the reaction by using imines. In addition, we prepared a water-soluble rhodium(II) complex with the intention of using ammonia water for the reaction, and succeeded in preparing a complex with a polyol structure and high solubility in water.

研究分野：有機合成化学

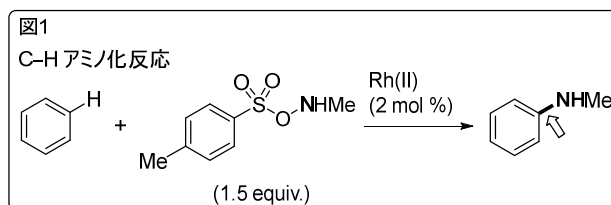
キーワード：触媒化学 遷移金属の可溶化 アンモニア等価体 ポリオール型錯体 カルベン挿入反応 炭素-窒素結合の構築

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. 研究開始当初の背景

アルカロイドに代表される含窒素化合物は強力な生物活性をもつことが多く、それらをリード化合物として医薬品に応用された例は多い。従って、窒素原子を含有する化合物を化学的に合成する手法は、医薬品開発や医薬品研究において重要である。特に、炭素 - 窒素結合の構築法の開発研究は、創薬研究においても高い意義をもつ。本研究において着目したカルベンは、窒素 - 水素結合 (N - H 結合) 間に挿入し、炭素 - 窒素結合を新たに生成することが知られている。これまで N - H 挿入反応の基質は、アミドや芳香族アミンのような触媒の被毒を避けることができる化合物に限られてきた。一方、アンモニアは 100 円/kg 程と安価であり、アンモニアを効率的に有機化合物に組み込むことができれば環境負荷の軽減や時間効率の観点から合成上の有用性が極めて高い。アンモニアは化学合成における窒素源として最適であるが、カルベン反応で利用された例は皆無である。アミン類の塩基性にに基づく触媒への配位性による失活と考えられている (Chang, S. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017) ため、窒素原子の触媒への配位力の低減には窒素原子上に予め電子求引基を組み込んだ化合物が有用であることが知られている。例えば、Kürti らは窒素原子上の電子密度を低減したアンモニア代替物の使用が解決案となることを見出している (図 1) (Kürti, L. et al. *Science*, 2016)。シンプルな構造で、かつ安価な窒素源であるアンモニアは、カルベン挿入反応の基質となり得るかという問いが窒素を含む生物活性物質合成における課題である。



2. 研究の目的

本研究の目的は、カルベン反応におけるアンモニアの利用である。本研究の遂行にあたっては、申請者が独自に見出したカルベンの挿入反応が鍵工程となる。アンモニアを用いた予備的検討からアンモニアで飽和したクロロホルムを溶媒として用いるとき、低収率ながらも目的物が生成する知見を背景として、本反応の条件最適化および触媒の設計・合成をすることにより、効率的なカルベン炭素への窒素原子導入法の開発を目指す。

3. 研究の方法

アンモニア水中での反応の検討

水中での化学反応は環境負荷低減の点から理想的であり、アンモニア水を用いるカルベン挿入反応を検討する。カルベンは高反応性をもつ化学種であり、水分子の O - H 結合と反応することも知られてする。一方、実験を進める上で得た知見から、N - H 結合および O - H 結合を両方もつ分子において反応性は N - H 結合のみが優先してカルベンと反応することがわかっている。従って、水溶媒中での反応においても反応の実施が可能と考えられる。

遷移金属触媒のアンモニア耐性の検証

アミンによる不活性化がより弱いと考えられる金属錯体を用いて反応を検証する。右に示したジアゾ分解を誘起する金属元素 (Gillingham, D. *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**) のうち、含窒素化合物が共存する条件下において比較的触媒活性が保たれる性質をもつ鉄錯体について N - H 挿入反応を検討する (Saito, H. *et al.* *Tetrahedron*, **2020**)。反応が進行しない、あるいは立体選択性が低い場合には上述以外の金属錯体を用いて実験を行い、アンモニアによる被毒に耐え得る金属錯体を見出す。

		族			
		8	9	10	11
周期	4	Fe	Co	Ni	Cu
	5	Ru	Rh	Pd	Ag
	6	Os	Ir	Pt	Au

高水溶性錯体の調製

アンモニアを飽和させた炭化水素系溶媒にフェニルジアゾ酢酸エステル類を溶解し、光照射および加熱条件下での N - H 挿入反応を実施する。本反応が効率よく進行した場合には、反応の不斉化を図る。具体的には、芳香族アミンを用いたこれまでの知見から、収率と不斉収率の両面において良好な結果が得られているβ-アミノアルコール系触媒を中心に検討する。立体選択性の発現が不十分の場合には、より Lewis 塩基性が高い市販リン系キラル有機化合物を用いる。

4. 研究成果

アンモニア水中での反応の検討および遷移金属触媒のアンモニア耐性の検証

原料としてフェニルジアゾアセテートをジクロロメタンに溶解し、アンモニアを吹き込むことにより飽和させた。Rh, Fe, Mn, Cu, Co あるいは無触媒加温条件にて反応を検討した。収率は最高でも 10% 以下に留まった。錯体の金属原子に対する窒素原子の配位能が強く、触媒が失活したためと考えられる。アンモニアガスを反応剤とする検討と並行し、有機合成化学上アンモニアと等価体と考えられるイミン類と LiHMDS を用いる反応を実施した。その結果、イミン類を用いるとき収率が 30% にまで向上する結果を得ることができた。この方法論はカルベンへの N - H 挿入反応後に加水分解など一つ工程を経る必要はあるものの、アンモニアが有する比較的高い Lewis 塩基性を低減しつつ反応を進行させる工夫として有意義なものである。

高水溶性錯体の調製

酢酸ロジウム(II)を原料として、加温によるリガンド交換で水溶性錯体の調製を試みた。リガンド交換の定法である (Callot, H. J. *et al.* *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 3633.; Doyle, M. P. *et al.* *Organometallics*, **1994**, 13, 1081.)。可溶化を目的としてポリオール類の構造を有する糖アナログを中心にジオキサン溶媒を用いて還流下において酢酸ロジウムとの配位子交換を試みた。その結果、アルギン酸型錯体 (右図) やジオール構造を有する水溶性のロジウム(II)触媒の調製に成功した。これらはジアゾ分解を比較的起こしにくいとされる安定な基質を用いる際にも加熱をすることなくカルベンを発生させることができることを確認しており、今後 N - H 挿入反応や他のヘテロ原子 - 水素原子間の挿入反応、転位反応に活用できる可能性が高い。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------