

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25810062

研究課題名(和文) アミド共鳴を効率的に阻害する触媒系によるアミド変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of amide transformation by catalytic system inhibiting amide resonance

研究代表者

喜多 祐介(Kita, Yusuke)

大阪大学・基礎工学研究科・助教

研究者番号：40593489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：アミドは、近年種々の有機合成に利用される有用な官能基であるにもかかわらず、その高い安定性により変換が困難であることから、その後の変換を効率よく行うことができれば、有機合成の幅が広がると期待できる。温和な条件でのアミド変換反応の開発を企図し、種々検討した結果、スカンジウムとホウ素を組み合わせた触媒系またマンガン触媒系がアミドのエステル化反応に対して高い触媒活性を示すことを明らかとし、また、ルテニウム触媒系に亜鉛塩を添加することによりアミドの水素化が温和な条件で進行することを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：The amide bond is a ubiquitous and thermodynamically stable due to amide resonance where the lone pair of electrons on the nitrogen is delocalized into the carbonyl. Although amide-directed C-H bond functionalization is an attractive topic of interest, cleavage of the amide bond is difficult owing to the inert nature of amides and thus its application is limited. Under such background, we developed esterification of unactivated amides catalyzed by combined catalytic system of scandium triflate and boron compounds as well as manganese complex bearing N-bidentate ligand. In addition, Ru-catalyzed hydrogenation of amides was efficiently promoted by the addition of catalytic amount of zinc salt.

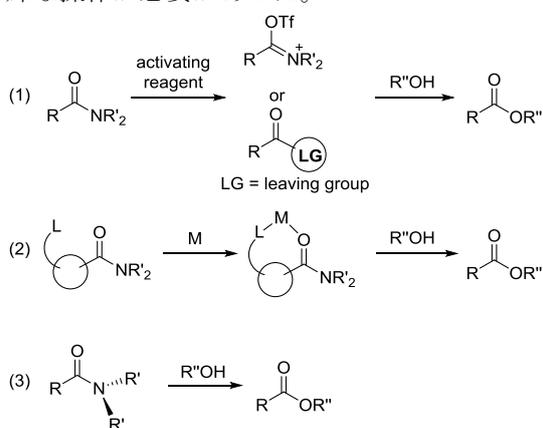
研究分野：有機合成

キーワード：アミド結合切断 エステル化 水素化

1. 研究開始当初の背景

アミド結合は、生体内のたんぱく質をはじめとした多くの生理活性化合物や医薬品に含まれるだけでなく、ナイロンをはじめとする高分子材料、高機能性材料などに広く存在する安定な結合である。化学的に非常に安定な結合であるがゆえ、アミド結合を温和な条件下で分解する事は非常に難しいことが知られており、アミド結合の切断反応は、当量以上の試薬を用いた厳しい反応条件で行われているのが現状である。このように現在に至るまで、触媒的にアミド結合を切断する有効な合成法の開発は進んでいなかった。

加溶媒分解反応を例に挙げると、これまで報告されているアミドの加溶媒分解は、アミド共鳴を阻害するため、活性化剤によりカルボニルの求電子性を向上させる(式1)、配向性置換基を導入する(式2)または、剛直な骨格により窒素上の置換基をカルボニルと垂直な方向に固定する(式3)などの特殊な操作が必要があった。



2. 研究の目的

上述のようにアミドは非常に安定な化学種であり、基質一般性に優れ温和な条件下でアミドの変換を可能とする触媒系は未だ開発されていなかった。このような背景の下、われわれは、エタノールアミドのエステル化反応が亜鉛触媒を用いることにより比較的温和な条件下で進行することを明らかとしており¹、また、多核金属クラスターの特異な触媒作用についても研究を行い、近傍に存在する金属間の共同効果についても明らかとしている²。これらの研究で得られた「ルイス酸性金属によるアミドの活性化」と「近傍に存在する金属間の共同効果」を上手く利用することによりアミド共鳴を効率的に阻害し温和な条件下でのアミド変換反応を達成することを目的とした。

3. 研究の方法

3年間、大別して以下の3つの研究項目に取り組んだ。

(1) スカンジウムとホウ素化合物の協働触媒系

特殊な置換基を有さないアミドの変換は非常に困難とされ、これまでの報告例は強酸

または強塩基存在下の反応のみであった。スカンジウムとホウ素化合物を組み合わせることにより、1級アミドのエステル化反応、また、アセチルアニリン誘導体の脱保護反応が進行することを見出した。

(2) マンガン触媒系

エタノールアミドのエステル化反応に対して亜鉛触媒が有効に働くことを既に明らかとしているものの、長い反応時間を要することからより高活性の触媒の開発を行い、マンガン塩と窒素系二座配位子を組み合わせた触媒系がエタノールアミドのエステル化反応に対して高い活性を示すことを明らかとした。

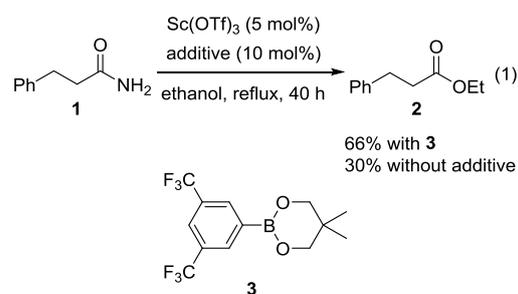
(3) アミドの水素化反応

アミドの変換反応の一つとしてアミドの還元反応は、有機合成で頻用される実用性の高い反応である。しかしながら、一般に当量以上の金属還元剤を必要することから、還元剤として水素分子を用いる水素化反応の開発が進められてきた。ルイス酸と遷移金属を組み合わせることで、温和な条件下でアミドの水素化を達成した。

4. 研究成果

(1) スカンジウムとホウ素化合物の協働触媒系[雑誌論文①]

われわれはこれまでに、亜鉛触媒によるエタノールアミドのエステル化反応を報告している。しかしながら、本反応は、アミド窒素上にヒドロキシエチル基を必要とすることから基質一般性に限りがあった。そこで、より一般性の高い触媒系の開発を目指し、二つのルイス酸を組みあせた触媒系の開発に取り組んだ。その結果、スカンジウムトリフラートによる1級アミドのエステル化反応において、電子不足なホウ素化合物 **3** を触媒量添加することにより収率が向上することを見出した(式1)。ホウ素化合物だけでは触媒作用を示さないことから、スカンジウムとホウ素が共同的に働いていることが分かる。実際に、¹³C NMR や ¹¹B NMR を用いスカンジウムとホウ素との相互作用について明らかとし、スカンジウムがアミドの活性化に寄与しており、ホウ素化合物がアルコールの活性化に寄与していることが分かった。

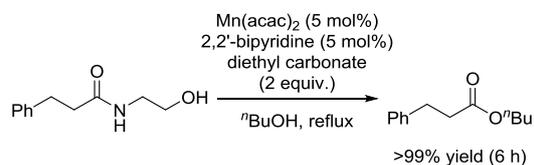
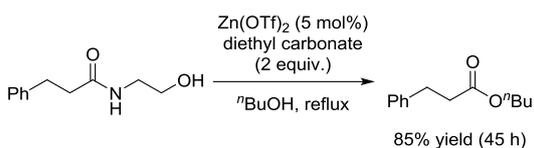


最適化した条件において、種々の1級アミドのエステル化反応がプロパノール還流条件下で進行した。さらに、より切断が困難である2級アミドのエステル化反応に取り組み、

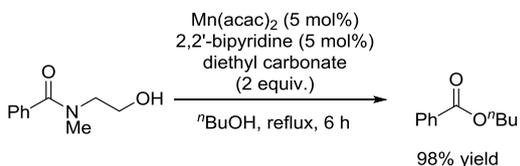
アセチルアニリン誘導体の脱アセチル化反応が進行することを見出した。

(2) マンガン触媒系[雑誌論文③]

これまでに開発してきたルイス酸触媒系は、アミドのエステル化反応に活性を示すものの、亜鉛触媒はヒドロキシエチル基という特殊な置換基を必要とし、スカンジウム触媒系は、反応に長時間を要することが問題であった。そこで、既存の触媒系より高活性な触媒の開発を目指し検討を始めた。われわれは、以前に、第一周期遷移金属がエステル交換反応に対して高い触媒活性を示すことを明らかとしており、この高い触媒活性は、近傍に存在する金属が求電子剤と求核剤を共に活性化するためであることを報告している³。この報告を基に、第一周期遷移金属を触媒として用い、エタノールアミドのエステル化反応の検討を行ったところマンガン塩を触媒とした際に、効率よく進行することを見出した。実際に、亜鉛触媒では45時間必要としていたのに対して、マンガン触媒系では6時間で反応が完了した。



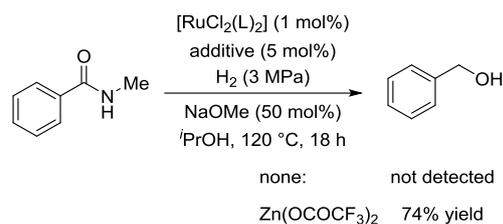
特に、反応性に乏しい3級アミドのエステル化に初めて成功した。また、窒素上がメチル化されたエタノールアミドを基質としても反応が進行したことから、基質がジエチルカーボネートと先に反応し活性化されたアミドへと誘導されるという機構を棄却でき、これまで想定していたアシル転移とそれに続くエステル交換反応を経る反応経路の妥当性を示すことができた。



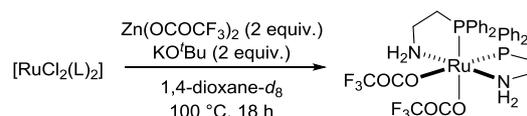
(3) アミドの水素化反応

アミド変換反応の一つとしてアミドの還元によるアルコールやアミンの合成がある。一般に、当量以上のヒドリド還元剤を必要とし、反応後に多量の金属廃棄物を生じることが問題であった。そこで、還元剤として水素を用いる水素化反応は、共生成物が水またはアミンのみの環境調和性に優れた反応であ

る。しかしながら、アミドの水素化には高温・高圧条件が必要であった⁴。ルイス酸によるアミドの活性化を取り入れることにより、ルテニウム触媒によるアミドの水素化反応が効率的に進行するのではないかと考えた。実際に、PN配位子を有するルテニウム触媒による*N*-メチルベンズアミドの水素化反応において亜鉛塩を添加しない条件ではまったく反応が進行しなかったのに対して、触媒量添加すると74%収率で対応するアルコールが得られた。ルテニウムと亜鉛を組み合わせた触媒系は、種々の2級および3級アミドに適用可能であった。しかしながら、1級アミドを基質とした場合、まったく反応が進行しなかった。



この特異な亜鉛塩の効果を明らかとするため、活性種の単離を試みた。ルテニウム触媒前駆体に亜鉛塩と塩基を加えて加熱すると、ルテニウム上の塩素配位子がトリフルオロアセテート配位子に置換された錯体を得られた。この錯体の構造はX線結晶構造解析により明らかとしており、二つのトリフルオロアセテート配位子はsynの位置にあった。単離した錯体を触媒として用い水素化反応の検討を行ったところ、少し収率は低下するものの効率よく反応が進行した。この反応に亜鉛塩を添加すると収率が向上したことから、トリフルオロアセテートだけでなく亜鉛イオンも反応を促進する効果があることが分かった。



<引用文献>

- Kita, Y.; Nishii, Y.; Higuchi, T.; Mashima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5764–5770.
- Yang, Y.; Hayashi, Y.; Fujii, Y.; Nagano, T.; Kita, Y.; Okuda, J.; Oshima, T.; Mashima, K. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 509–513.
- Hayashi, Y.; Santoro, S.; Azuma, Y.; Himo, F.; Ohshima, T.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6192–6199.
- (a) Werkmeister, S.; Junge, K.; Meller, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289.
(b) Smith, A. M.; Whyman, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5477.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Yusuke Kita, Yuji Nishii, Akihiro Onoue, Kazushi Mashima, Combined Catalytic System of Scandium Triflate and Boronic Esters for Amide Bond Cleavage, *Adv. Synth. Catal.*, 355 (17), 3391-3395 (2013).
- ② Yusuke Kita, Takafumi Higuchi, Kazushi Mashima, Hydrogenation of Amides Catalyzed by Combined Catalytic System of Ru Complex with Zinc Salt, *Chem. Commun.*, 50 (76), 11211-11213 (2014).
- ③ Yuji Nishii, Shoko Akiyama, Yusuke Kita, Kazushi Mashima, Manganese(II) Catalyzed Esterification of β -Hydroxyethylamides, *Synlett*, 26, 1831-1834 (2015).

[学会発表] (計9件)

- ① Yusuke Kita, Yuji Nishii, Takafumi Higuchi, Kazushi Mashima, Zinc catalyzed amide-cleaved esterification of β -hydroxyethylamides, 18th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2012年7月10日 (Toulouse, France)
- ② 西井祐二、樋口貴史、喜多祐介、真島和志、亜鉛触媒を用いたアミド結合の加水分解反応およびセリン選択的ペプチド結合切断反応、第38回反応と合成の進歩シンポジウム、2012年11月5-6日、タワーホール船堀 (東京)
- ③ 西井祐二、尾之上明弘、喜多祐介、真島和志、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ とボロン酸エステルの協働効果によるアミド化合物の触媒的エステル化反応、日本化学会第94春季年会、2014年3月30日 (名古屋大学)
- ④ 樋口貴史、喜多祐介、真島和志、ルテニウム-亜鉛塩複合触媒系によるアミド結合の水素化反応、日本化学会第94春季年会、2014年3月30日 (名古屋大学)
- ⑤ Yuji Nishii, Akihiro Onoue, Yusuke Kita, Kazushi Mashima, Combined catalytic system of scandium and boronic ester for amide bond cleavage, International Research Training Group "Selectivity in Chemo- and Biocatalysis", 2 Dec 2013 (Aachen, Germany)
- ⑥ Yusuke Kita, Yuji Nishii, Takafumi Higuchi, Kazushi Mashima, Esterification of β -Hydroxyethylamides Catalyzed by

Zinc Complex, 17th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, (Colorado, United States of America)

- ⑦ Shoko Akiyama, Yuji Nishii, Takafumi Higuchi, Yusuke Kita, Kazushi Mashima, Amide-cleaved Esterification of β -Hydroxyamides catalyzed by $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 13 Jul 2014 (Hokkaido)
- ⑧ Yusuke Kita, Lewis Acid-catalyzed Amide Bond Cleavage Reaction, ICOMC 2014 Post Symposium, 19 July 2014 (Osaka University)
- ⑨ Yusuke Kita, Yuji Nishii, Shoko Akiyama, Kazushi Mashima, Manganese-catalyzed Esterification of Amides, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 13 Nov 2015 (Kyoto)

[その他]

ホームページ等

大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻 有機金属化学グループ

<http://www.organomet.chem.es.osaka-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

喜多 祐介 (KITA, Yusuke)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号：40593489