



独自の触媒技術により、
安価で入手容易なアンモニア水溶液から
第一級アミドを高効率的に合成することに成功！

～環境負荷低減型の医薬品製造に繋がる可能性～

日本大学文理学部化学科の 嶋田 修之 准教授の研究グループは、独自の触媒¹ 技術により、カルボン酸と安価で入手容易なアンモニア水溶液から、医薬品産業や農薬産業で有用な第一級アミド^{2,3} を効率的かつ環境調和性の高い方法で化学合成することに成功しました。また、開発した反応を利用した生理活性物質の合成により、有用性を実証しました。

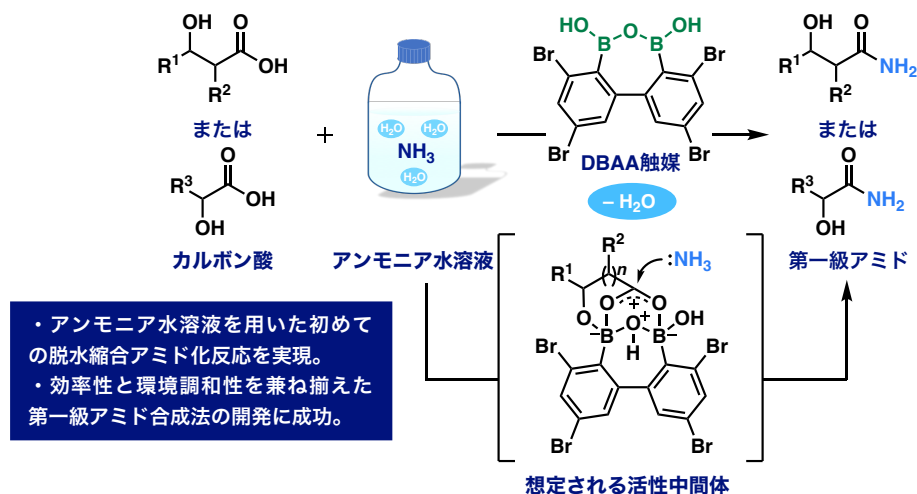
アミドは多くの医薬品や農薬の化学構造中に含まれる重要な部分構造であることから、その効率的な合成手法の開発が強く求められています。しかしながら、従来の一般的な合成手法は、大量の廃棄物を副生する化学量論量の試薬⁴ を用いる方法が用いられていることから、近年、より環境調和性の高い合成手法への転換に期待が高まっています。

触媒技術を利用した「水」だけを副生成物とする脱水縮合反応⁵ は、アミドを合成するための理想的な合成手法ですが、これまでの触媒技術では禁水反応条件⁶ が不可欠でした。これに対して、嶋田准教授の研究グループは、独自に開発したジボロン酸無水物触媒 DBAA⁷ (Diboronic Acid Anhydride) を用いることにより、これまでに前例のないアンモニア水溶液をアミン基質として用いる脱水縮合型アミド化反応の開発を実現し、効率性と環境調和性を兼ね揃えた第一級アミドの化学合成法の開発に成功しました。

本研究は、医薬品や農薬の新たな工業的製造技術に繋がるものとして期待されます。

本研究成果は、令和5年(2023年)5月26日(金)に英国王立化学会の速報誌『Chemical Communications』(DOI: <https://doi.org/10.1039/D3CC02071A>)に掲載されました。なお、本研究は日本学術振興会科学研究費事業、日本大学および各種財団の支援のもと行われました。

【 研究の要約図 】



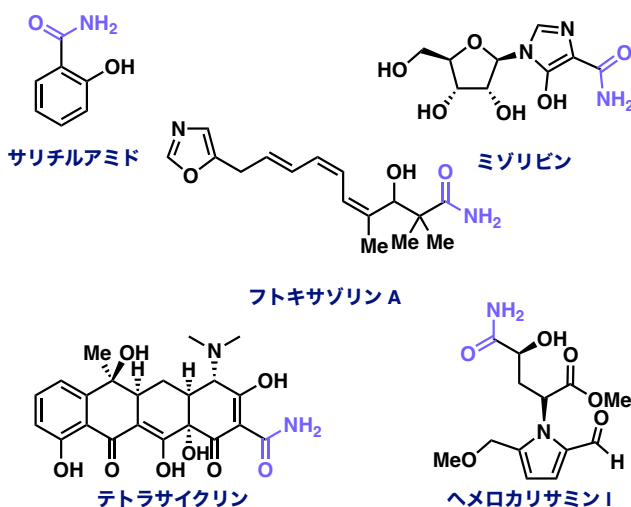
【 研究の背景と目的 】

第一級アミドは多くの医薬品や農薬、生物活性天然物の化学構造中に含まれる重要な部分構造であることから、その効率的な合成手法の開発が強く望まれています。数多くなるアミドの合成手法のうち、触媒技術を利用し、入手容易なカルボン酸とアミンから「水」のみを副生成物としてアミドを合成する手法は、最も理想的な方法の一つです。しかしながら、従来の触媒技術では、第二級アミド⁸と第三級アミド⁹を合成することは可能でしたが、第一級アミドを合成することは困難でした。これは、従来の触媒技術では、禁水反応条件が不可欠であるため、アンモニア水溶液を適用することができなかったためです。

今回の研究では、厳密な脱水操作を必要としない、ジボロン酸無水物 DBAA を触媒として用いる独自の触媒技術を利用することにより、アンモニア水溶液をアミン基質として適用する、効率性と環境調和性を兼ね揃えた第一級アミドの合成手法の確立を目指しました。

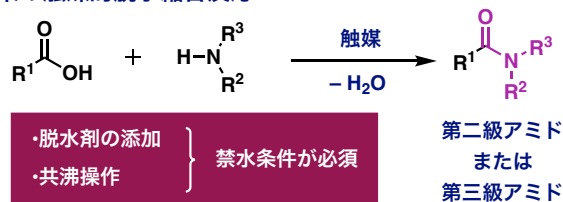
～ 背景 1 ～

第一級アミド骨格を有する医薬品、天然物

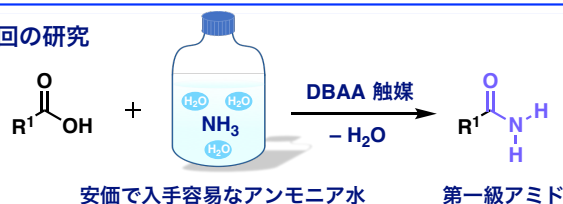


～ 背景 2 ～

従来の触媒的脱水縮合反応



今回の研究



- ・アンモニア水をアミン基質として用いた第一級アミドの合成
- ・前例のない含水溶媒中での脱水縮合アミド化反応

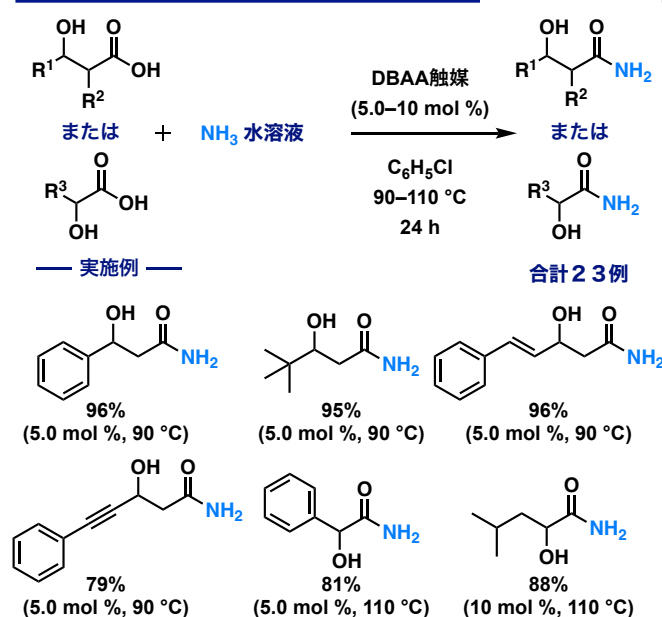
【 確立内容 1：第一級アミドの触媒的合成法の開発 】

ヒドロキシカルボン酸¹⁰とアンモニア水溶液との脱水縮合アミド化反応に、ジボロン酸無水物触媒 DBAA が有効であることが明らかになりました。5.0 mol% から 10 mol%の触媒存在下（カルボン酸に対して、20/1 から 10/1 の少量）、アミド化反応が円滑に進行することを見出しました。ヒドロキシカルボン酸としては α -ヒドロキシカルボン酸¹¹もしくは β -ヒドロキシカルボン酸¹²が適用可能であり、対応するヒドロキシアミドが高収率かつ高化学選択的に得られることが分かりました。開発した触媒反応は、煩雑な後処理が不要で、溶媒を留去するだけで、純度の高い第一級アミドの粗生成物が得られる点も利点です。

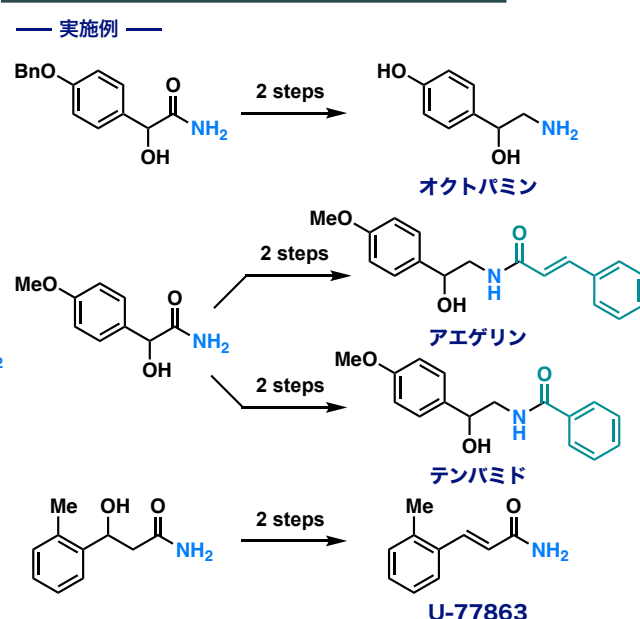
【 確立内容 2：第一級アミドから生理活性物質の合成 】

本研究成果によって得られた第一級アミドから生理活性アミンや天然物が容易に合成可能であることが明らかになりました。これにより、本研究で開発した第一級アミド合成法の有用性を実証することができました。

確立内容 1：第一級アミドの触媒的合成法の開発



確立内容 2：第一級アミドからの生理活性物質の合成



【 研究成果の意義と今後の展望 】

今回、独自に開発した DBAA 触媒により、入手容易なヒドロキシカルボン酸とアンモニア水溶液からさまざまな第一級アミドを合成することに成功しました。また、得られた第一級アミドから生理活性物質や天然物を合成し、開発した反応の有用性を実証することができました。本研究成果は、第一級アミドの部分構造を含む医薬品や農薬の環境調和性に優れた、新たな工業的製造法に繋がるものとして期待されます。

また、DBAA 触媒が含水溶媒系においても脱水縮合反応を促進するということを実証する本研究は、将来的にこれまで不可能であった「完全水中」における触媒的脱水縮合型アミド化反応の開発の一助となる重要な学術的知見となります。

【用語説明】

¹ 触媒：反応における活性化エネルギーを低下させ、反応を促進する物質。触媒そのものは、反応の前後で変化せず生成物の化学構造中には含まれない。

² アミド：
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$$
 の構造式で表される化合物。

カルボン酸 ($\text{R}^1\text{-COOH}$) とアミン (HNR^1R^2) の脱水によって得られる。

25%以上の医薬品の化学構造に含まれる重要な部分構造。

³ 第一級アミド：アミドのうち、
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$$
 の構造式で表される化合物。

カルボン酸 ($\text{R}^1\text{-COOH}$) とアンモニア (NH_3) の脱水によって得られる。

多くの医薬品や農薬の化学構造に含まれる重要な部分構造。

⁴ 化学量論量の試薬：反応物（基質）の量と比較して、原理的に同量以上必要な試薬。

⁵ 脱水縮合反応：カルボン酸 ($\text{R}^1\text{-COOH}$) とアミン (HNR^1R^2) からアミドが得られるような、副生成物として水を伴いながら進行する反応。

⁶ 禁水反応条件：水に不安定な試薬や活性種を利用する反応を進行させるために必要な、水が混在していない反応条件。

⁷ ジボロン酸無水物触媒 DBAA： R-B(OH)_2 の一般式で表されるボロン酸の脱水二量体によって生成する、 R-B-O-B-R 結合を有するジボロン酸無水物を基本骨格とした筆者独自の触媒。

⁸ 第二級アミド：アミドのうち、
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{R}^2 \\ | \\ \text{H} \end{array}$$
 の構造式で表される化合物。

カルボン酸 ($\text{R}^1\text{-COOH}$) と $\text{R}^2\text{-NH}_2$ で表される第一級アミンとの脱水によって得られる。

⁹ 第三級アミド：アミドのうち、
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$$
 の構造式で表される化合物。

カルボン酸 ($\text{R}^1\text{-COOH}$) と $\text{R}^2\text{R}^3\text{-NH}_2$ で表される第二級アミンとの脱水によって得られる。

¹⁰ ヒドロキシカルボン酸：分子内にヒドロキシ基 (OH 基) を有するカルボン酸。

¹¹ α -ヒドロキシカルボン酸：カルボキシル基 (COOH 基) の一つ隣の炭素にヒドロキシ基が置換したカルボン酸。

¹² β -ヒドロキシカルボン酸：カルボキシル基 (COOH 基) の二つ隣の炭素にヒドロキシ基が置換したカルボン酸。

【 掲載誌情報 】

学術雑誌名：ケミカル コミュニケーションズ『Chemical Communications』

発行元：英国王立化学会 『Royal Society of Chemistry』

論文タイトル：「Catalytic Dehydrative Amide Bond Formation Using Aqueous Ammonia: Synthesis of Primary Amides Utilizing Diboronic Acid Anhydride Catalysis」『アンモニア水溶液を用いた触媒的脱水縮合型アミド結合形成反応：ジボロン酸無水物触媒反応を利用した第一級アミドの合成』

DOI: <https://doi.org/10.1039/D3CC02071A>

著者：高橋 那央也（日本大学大学院科目等履修生/北里大学大学院所属外研究生）・岩澤 太陽（日本大学大学院修士課程1年）木梨 達仁（当時 北里大学学部生）・牧野 一石（北里大学教授）・嶋田 修之（日本大学准教授・責任著者）

公開日：令和5年（2023年）5月26日（金）

【 謝辞 】

本研究は、JSPS 科研費 基盤研究 C・独立基盤形成支援（課題番号 22K06506）、公益財団法人 武田振興財団、公益財団法人 福岡直彦記念財団、公益財団法人 日本科学協会 笹川科学研究助成、日本大学 若手研究者助成 のご支援のもと行われました。

【 問い合わせ先 】

<研究に関すること>

嶋田 修之（しまだ なおゆき）

日本大学文理学部化学科 准教授

所在地:日本大学文理学部化学科分子変換化学嶋田研究室

〒156-8550 東京都世田谷区桜上水 3-25-40

TEL: 03-5317-9740

E-mail: shimada.naoyuki@nihon-u.ac.jp

嶋田研究室 HP: <https://www.shimadalab.org>

＜報道に関すること＞

日本大学文理学部庶務課

〒156-8550 東京都世田谷区桜上水 3-25-40

TEL: 03-5317-9677

E-mail: chs.shomu@nihon-u.ac.jp

発信元：日本大学企画広報部広報課 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号
TEL 03-5275-8132 FAX 03-5275-8321

<https://www.nihon-u.ac.jp>