

窒素上無保護ケチミンの新規触媒的合成法の開発と 非天然アミノ酸類の直接合成法への応用

近藤, 優太

<https://hdl.handle.net/2324/6787542>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 近藤 優太

論文題名 : 窒素上無保護ケチミンの新規触媒的合成法の開発と非天然アミノ酸類の直接合成法への応用

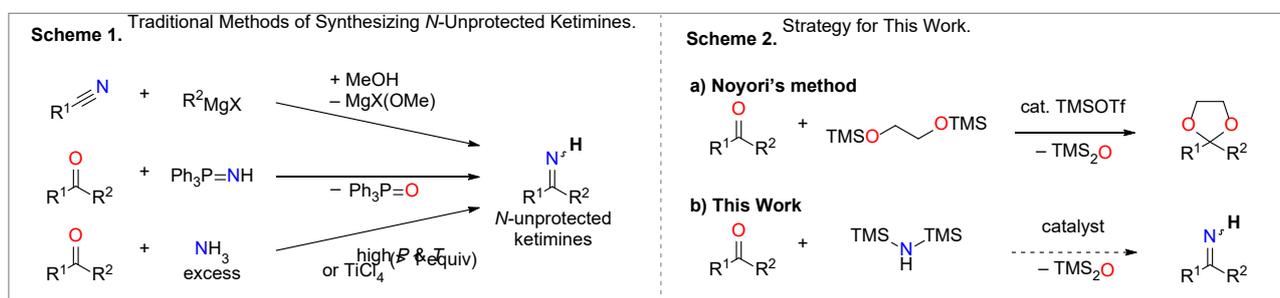
区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

1. 緒言

窒素上無保護ケチミンは含窒素化合物の合成中間体として利用価値の高い化合物であり、無保護ケチミンを利用した反応が近年盛んに研究されている¹。しかしながら、無保護ケチミンを用いた有用な反応が開発される一方で、その出発原料となる無保護ケチミンそのものの合成法については古典的手法が汎用されており、当量以上の有機金属試薬を用いるほか、過酷な反応条件を必要とするため、基質適用範囲に制限がある点や金属廃棄物による環境調和性の観点から改善の余地が多くあった (Scheme 1)。このような背景から、当量以上の金属試薬を用いずに、より穏和な条件で窒素上無保護ケチミンを合成可能な反応の開発を目的として研究をおこなった。

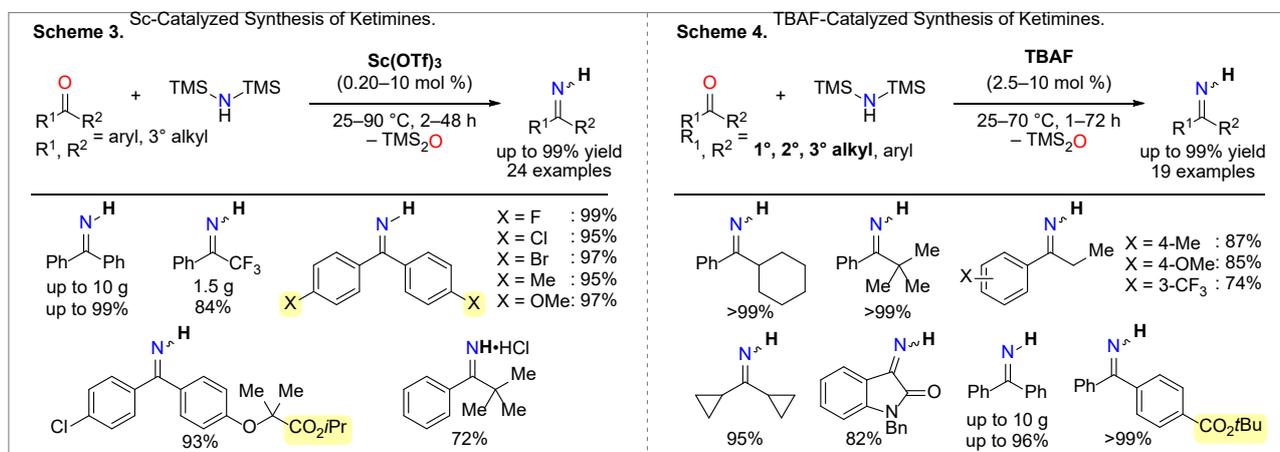
窒素上無保護ケチミンの新規合成法を開発するにあたり、入手容易なケトンを出発原料に選択した。ケトンとアンモニアからケチミンを合成する反応は、水のみを共生成物とする点で理想的であるが、熱力学的に不利であるため反応進行にはそのエネルギーギャップを打ち破るための戦略が必要であった。この問題を克服するにあたり、カルボニル保護の手法として知られる「野依法」に着目した²。野依法では、安定で低反応性のヘキサメチルジシロキサン (TMS₂O) の副生を駆動力に、一般に可逆であるアセタール化反応を不可逆的に進行させる。この考えを応用し、ケトンとビス (トリメチルシリル) アミン (TMS₂NH) とが反応し安定な TMS₂O が生じれば、熱力学的に有利な反応として無保護ケチミンを合成可能ではないかと考えた (Scheme 2)。



2. 窒素上無保護ケチミンの触媒的合成法の開発

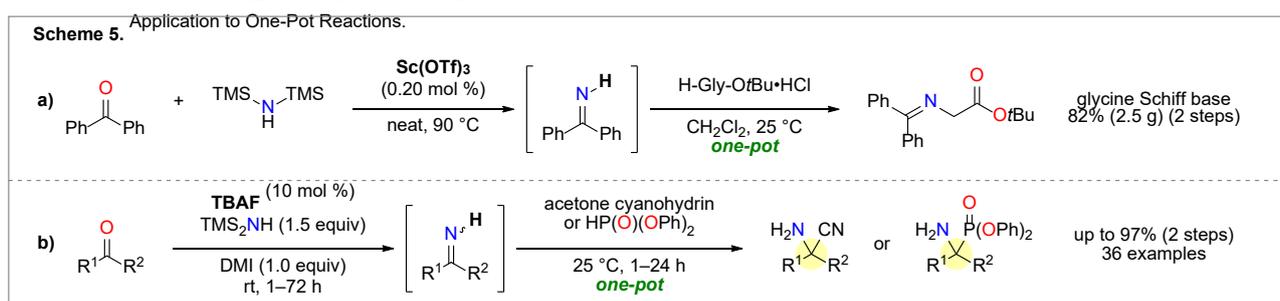
このような仮説のもとに種々触媒検討をおこなったところ、スカンジウム(III)トリフラートとフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) がそれぞれ有効な触媒として機能することを見出した³⁻⁵ (Scheme 3, 4)。これら 2 種類の触媒系では様々な官能基が共存可能であり、従来法では高収率に合成することが難しい無保護ケチミンの効率的合成を達成した。特に TBAF 触媒法では、

エナミン化のため合成が難しい第1級および第2級アルキル置換の無保護ケチミンを効率的に合成可能であった。また、スカンジウム触媒法と TBAF 触媒法のいずれも操作の簡便さからスケールアップが容易であり、一度に 10 g 以上の無保護ケチミンを合成することができた。



3. 含窒素化合物のワンポット合成への展開

開発した無保護ケチミン合成法の共生成物である TMS₂O が安定で低反応性であるという特徴を生かし、種々のワンポット合成への応用を行った (Scheme 5)。スカンジウム触媒法において、光学活性アミノ酸合成の基質として重要なグリシン Schiff 塩基をケトンからワンポットにてグラムスケールで合成することに成功した (Scheme 5 (a))。また、TBAF 触媒法においては、ストレッカー反応とヒドロホスホニル化反応のワンポット化に成功し、α 位四置換のアミノニトリルとアミノホスホン酸エステルをそれぞれケトンからのワンポットにて合成できた (Scheme 5 (b))。TBAF 触媒法が得意とするアルキル置換の無保護ケチミンは比較的不安定で単離精製が困難であるため、単離せずに次の反応に用いるワンポット反応に適用することは合理的であり、本合成はワンポットでしか達成できない反応と言える。



Reference

- [1] K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6924. [2] R. Noyori, et al., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899. [3] Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1718. [4] Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, et al., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 120. [5] Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, et al., *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6594.