

# 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)

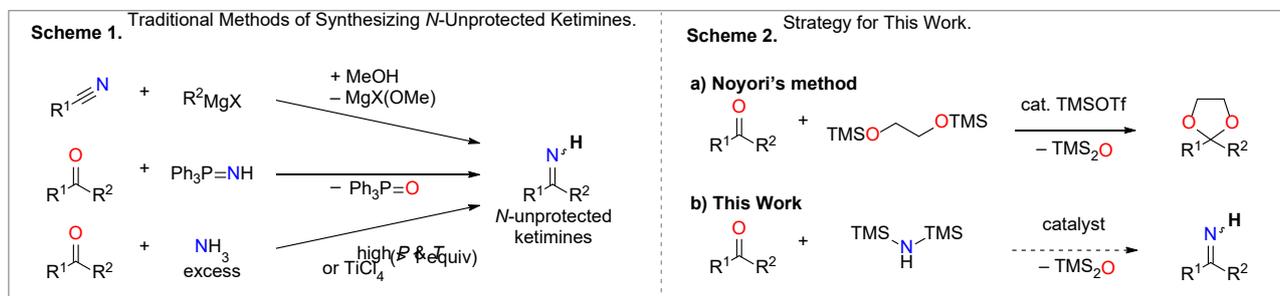
## 窒素上無保護ケチミンの新規触媒的合成法の開発と非天然アミノ酸類の直接合成法への応用

環境調和創薬化学分野 3PS19016Y 近藤優太

## 【序論】

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<sup>1</sup>。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。

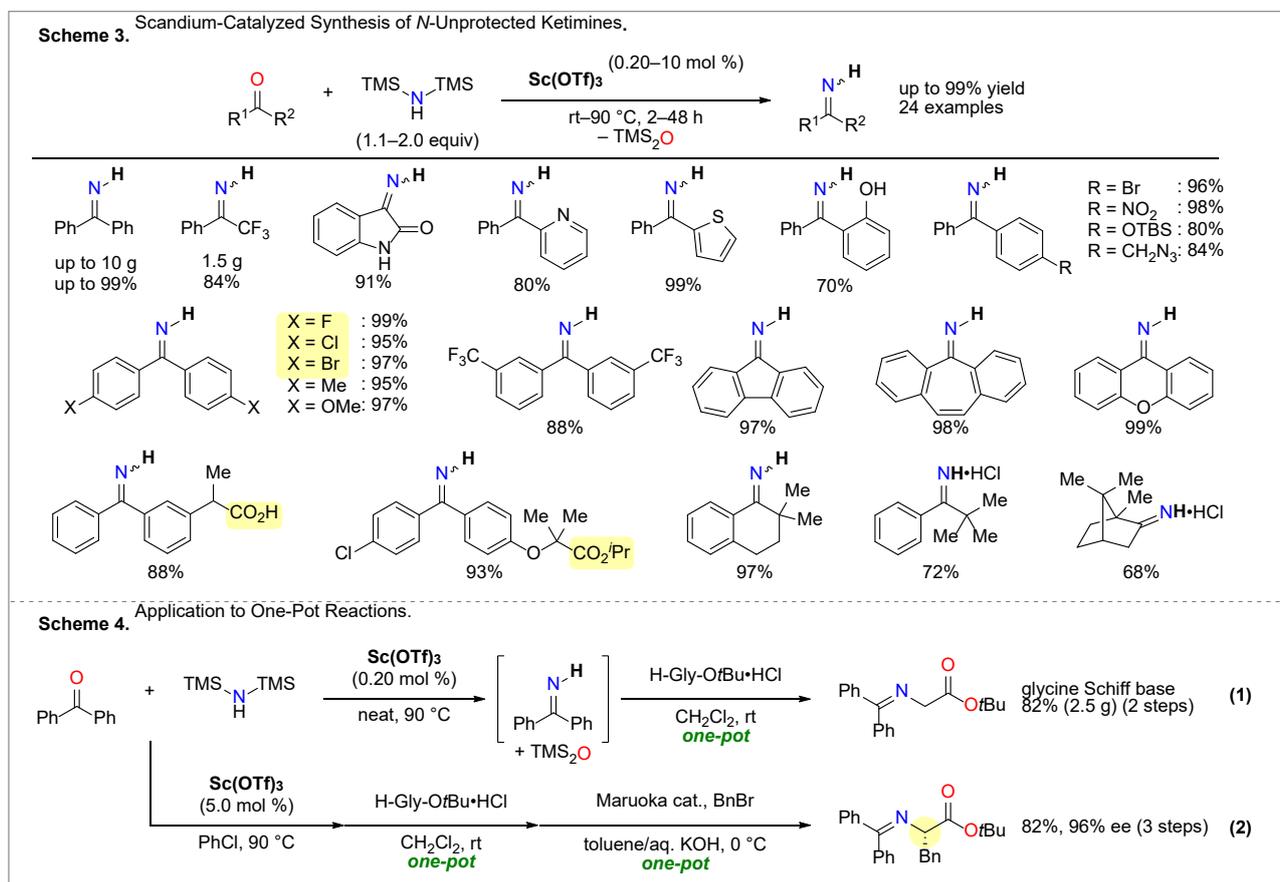
窒素上無保護ケチミンの新規合成法を開発するにあたり、入手容易なケトンを出発原料に選択した。ケトンとアンモニアからケチミンを合成する反応は、水のみを共生成物とする点で理想的であるが、熱力学的に不利であるため反応進行にはそのエネルギーギャップを打ち破るための戦略が必要であった。この問題を克服するにあたり、カルボニル保護の手法として知られる「野依法」に着目した<sup>2</sup>。野依法では、安定で低反応性のヘキサメチルジシロキサン ( $\text{TMS}_2\text{O}$ ) の副生を駆動力に、一般に可逆であるアセタール化反応を不可逆的に進行させる。この考えを応用し、ケトンとビス(トリメチルシリル)アミン ( $\text{TMS}_2\text{NH}$ ) とが反応し安定な  $\text{TMS}_2\text{O}$  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)。



## 【結果・考察】

このような仮説のもとに種々触媒の検討をおこなったところ、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III) ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) が有効な触媒として機能することを見出した<sup>3</sup> (Scheme 3)。本反応は古典的手法で用いられる強塩基性試薬を必要とせず、比較的穏和な条件で進行するため、様々な官能基が共存可能であった。例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、ハロゲン基、電子供与性基であるメトキシ基、電子求引性基であるトリフルオロメチル基などを有する窒素上無保護ケチミンが高収率で合成可能であった。特に、ハロゲン基を有するベンゾフェノンイミンは、ハロゲン基を有する Grignard 試薬の調製が難しいことから従来法で高収率に合成することは難しく、本手法の有用性を示す結果であった。また、エステル基や酸性官能基であるカルボキシ基をもつ無保護ケチミンも、Grignard 試薬を用いる従来法では合成が困難であり、本手法を用いることによって初めて高収率で合成することが可能となった。また、その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。

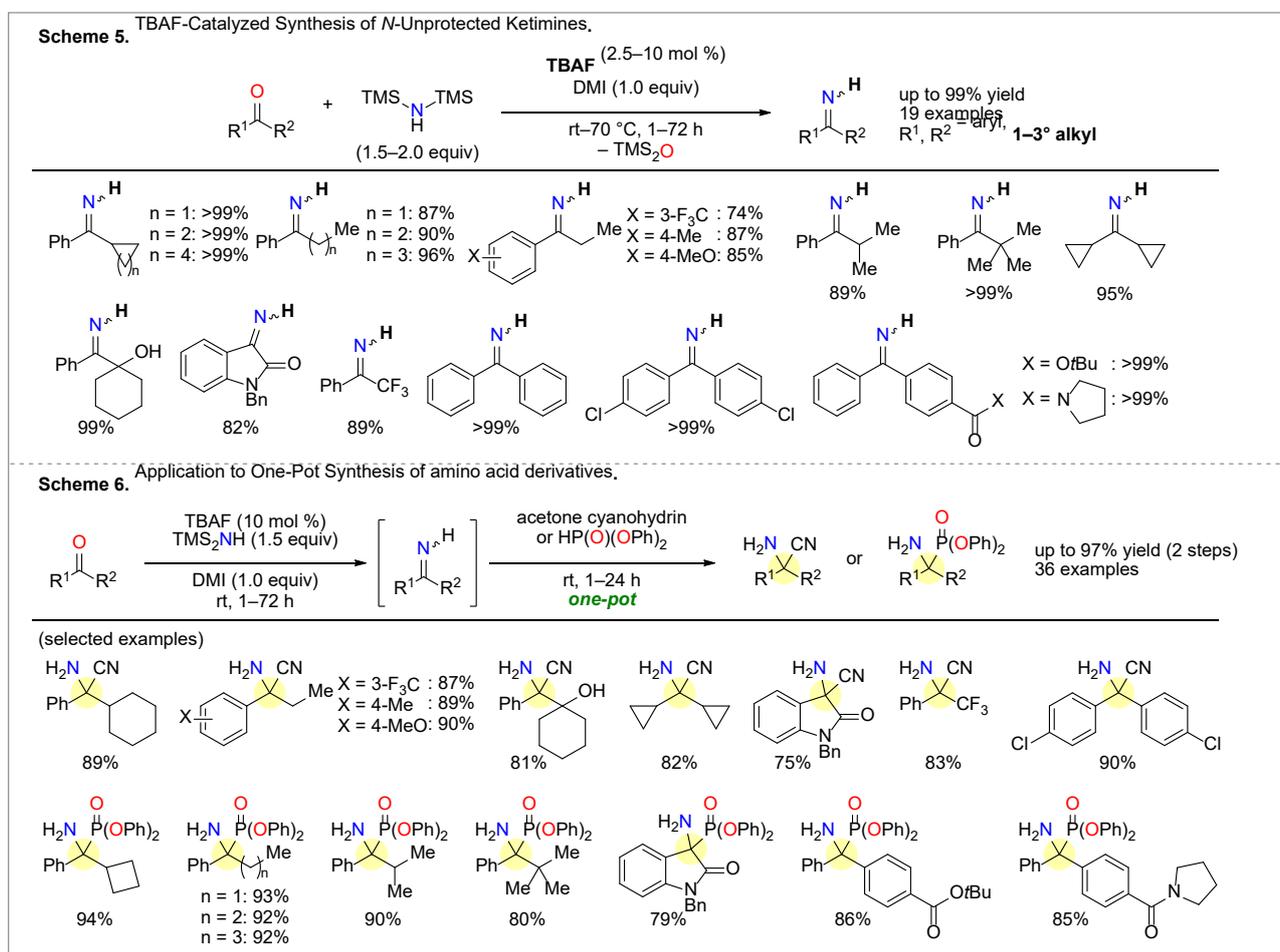
本手法の唯一の共生成物である  $\text{TMS}_2\text{O}$  が安定で低反応性であるという特徴を生かし、種々のワンポット合成への応用を行った。例えば、光学活性アミノ酸合成の基質として重要なグリシン Schiff 塩基をケトンからワンポットにてグラムスケールで合成することに成功した (Scheme 4, eq 1)。さらに、グリシン Schiff 塩基の触媒的不斉アルキル化反応までの 3 ステップをワンポットで実施し、グリシン Schiff 塩基すらも単離することなく、光学活性アミノ酸をケトンからのワンポット反応にて高収率かつ高エナンチオ選択的に合成することに成功した (Scheme 4, eq 2)。



上述のスキャンジウム触媒法は、従来法と比較して幅広い官能基共存性を有していたものの、第 1 級および第 2 級アルキルケトンへの適用が難しいという点で課題を残していた。第 1 級および第 2 級アルキルケトンでは、生成した無保護ケチミンがエナミン経由で分解することが示唆されており、エナミン化の原因は加温条件とルイス酸性の高い金属触媒の使用にあると考えた。そこで、第 1 級および第 2 級アルキルケトンにも適用可能な新たな触媒系の開発に着手した。

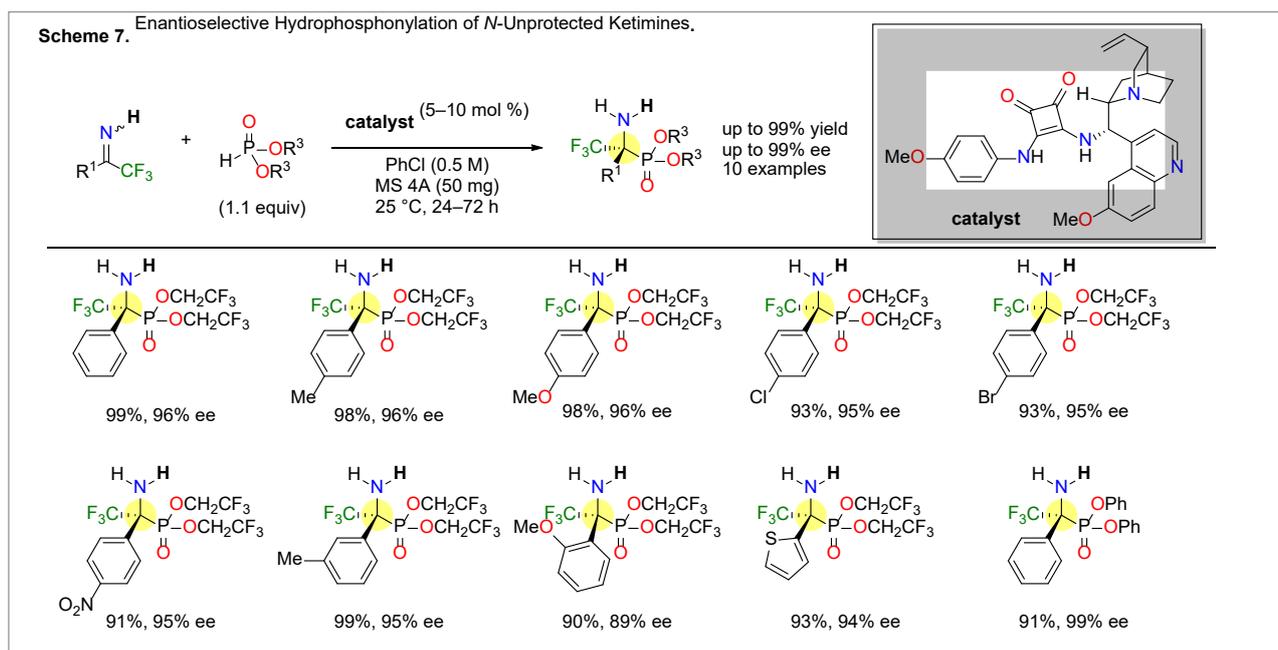
種々検討の結果、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) 触媒と添加剤として 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI) を用いることで、室温でも無保護ケチミン形成反応が進行することを見出し、高活性な金属触媒を用いない穏和な条件での合成を達成した<sup>4,5</sup> (Scheme 5)。本手法では、環状アルキル基や直鎖アルキル基を有するケトンが適用可能であり、対応する無保護ケチミンへと高収率にて変換可能であった。また、ベンゾフェノン型のケトンは、DMF を溶媒として用いることで高収率での変換を達成した。官能基に関して、電子求引性基と電子供与性基のいずれも許容であり、ハロゲン基やヒドロキシ基、エステル構造、アミド構造を有する無保護ケチミンも高収率で合成可能であった。TBAF 触媒法においてもラージスケール合成を検討し、ベンゾフェノンを 10 g スケールで供給可能であることを確認した。

スカンジウム触媒法と同様に、TBAF 触媒法もワンポット反応への適用が可能であった。TBAF 触媒法で合成可能なアルキル基の無保護ケチミンは不安定化合物であり、単離精製が難しい化合物である。そのため、中間体を単離することなくそのまま次の反応に用いることのできるワンポット反応は、このような不安定中間体を用いる反応として合理的である。まず初めに、イミンを用いた代表的な反応のひとつであるストレッカー反応のワンポット化を検討した。ケチミンに対するストレッカー反応の生成物である  $\alpha$  位四置換のアミノニトリルは、近年ペプチドやタンパク質の分野で注目されている非天然  $\alpha, \alpha$ -ジ置換- $\alpha$ -アミノ酸誘導体として重要な化合物である。古典的な三成分ストレッカー反応では、アルデヒドを用いた反応は頻用される一方で、ケトンの場合では中間体の無保護ケチミン形成の効率が悪いと報告されているため、その報告は限定的であった。今回、無保護ケチミン中間体を効率的に合成可能な本手法をワンポット反応に応用することで、従来法では効率的な合成が難しい  $\alpha$  位四置換のアミノニトリルを高収率で合成することに成功した。次に、ヒドロホスホニル化反応のワンポット化を検討した。ケチミンのヒドロホスホニル化の生成物である  $\alpha$ -アミノホスホン酸も、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体として重要な化合物である。こちらも良好にワンポット反応が進行し、様々な骨格を有する  $\alpha$ -アミノホスホン酸をケトンからワンポットにて合成することができた (Scheme 6)。



ワンポット反応による  $\alpha, \alpha$ -ジ置換- $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成を達成したので、次に不斉反応の検討をした。無保護ケチミンに対する不斉ヒドロホスホニル化反応は共同研究者によって達成されたため<sup>6</sup>、ヒドロホスホニル化反応の不斉化に挑戦した。研究に着手した時点で、無保護ケチミンに対するヒドロホスホニル化反応はいずれもラセミ反応の3例しか報告がなく、不斉反応の報告例はなかった。

トリフルオロアセトフェノン由来の無保護ケチミンを用いて種々条件検討をおこなった結果、不斉触媒としてシンコナアルカロイド由来のスクアラミド触媒を選択することで良好な結果が得られることを見出し、窒素上無保護の  $\alpha$ -アミノホスホン酸エステルを高収率かつ高エナンチオ選択的に合成することに成功した <sup>7</sup> (Scheme 7)。基質適用範囲について、電子供与性基と電子求引性基のいずれも本反応に許容であり、チエニル基を有する無保護ケチミンも適用可能であった。ホスホン酸のエステル部位に関して、トリフルオロエチルエステルとフェニルエステルのいずれを用いた場合でも、高収率かつ高エナンチオ選択的な反応を達成した。本反応の生成物の絶対立体配置について、フェニルエステル生成物の単結晶 X 線結晶構造解析によって *R* 体と決定した後、エステル交換反応によってフェニルエステルからトリフルオロエチルエステルに変換することで、トリフルオロエチルエステル体も *R* 体であることを確認した。



#### 【引用文献】

- [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. Lett.* **2020**, *22*, 120.
- [4] Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1718.
- [5] Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, et al., *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6594.
- [6] T. Kadota, M. Sawa, Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4553.
- [7] K. Yamada, Y. Kondo, A. Kitamura, T. Kadota, H. Morimoto, T. Ohshima, *under revision*.