

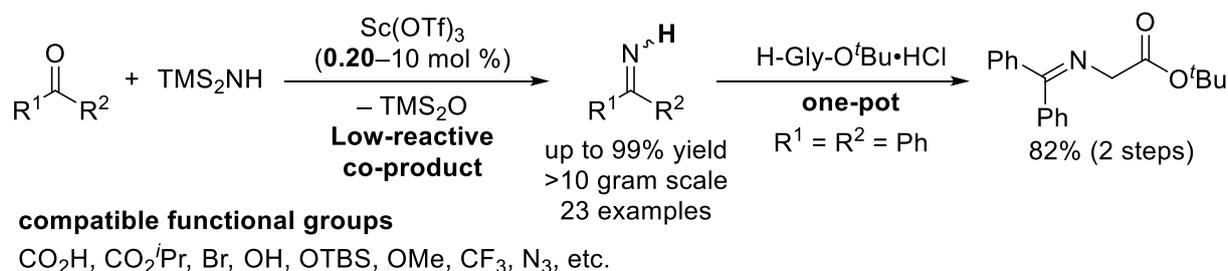


窒素上無保護ケチミンの新規触媒的 direct 合成法の開発 Development of a Direct Catalytic Synthesis of N-Unprotected Ketimines

近藤優太、門田哲弥、平澤禎将、森崎一宏、森本浩之、大嶋孝志（九大院薬）

窒素上無保護ケチミンに対する求核付加反応は、従来の窒素上に保護基を有するケチミンを用いた反応の場合に必須となる脱保護工程を経ることなく、無保護第 1 級アミン類を直接合成可能な有用な反応である¹。一方、その反応基質となる窒素上無保護ケチミンそのものの合成法は、Grignard 試薬などの強塩基性試薬を用いる手法²、aza-Wittig 反応など除去困難な副生成物を多量に生じる手法³、熱力学的に不利な反応を進行させるために高温・高圧条件下で多量の NH₃ を必要とする手法などの古典的な手法に限られており、官能基共存性や環境調和性の観点で課題を残していた。

今回我々は、窒素源としてビス(トリメチルシリル)アミン (TMS₂NH) を用いることで、触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)存在下、入手容易なケトン類から窒素上無保護ケチミンを高収率で得る新規触媒的 direct 合成法を確立することに成功した⁴。本反応は幅広い官能基共存性を有しており、従来法では合成困難なエステル基、カルボキシ基、芳香族ハロゲンなどの官能基を有するケチミンも、本手法を用いることで初めて高収率で合成可能となった。本反応はスケールアップが容易であり、マルチグラムスケールの反応や触媒量の低減化も達成した。また、本反応の副生成物であるヘキサメチルジシロキサン (TMS₂O) が安定で反応性が低いため、ワンポット合成への応用が容易に可能であり、光学活性アミノ酸合成⁵の基質として重要なグリシン Schiff 塩基のワンポットでの合成も達成した。



<参考文献>

- 1) (a) M. Sawa, K. Morisaki, Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17022; (b) R. Yonesaki, Y. Kondo, W. Akkad, M. Sawa, K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12511.
- 2) (a) E. F. Cornell, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3311; (b) F. Gosselin, *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355.
- 3) H. S. Mosher, *et al.*, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1541.
- 4) 大嶋孝志、森本浩之、森崎一宏、近藤優太、特願 2018-082703、PCT/JP2019/12006.
- 5) K. Maruoka, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.

発表者紹介

氏名 近藤 優太 (こんどう ゆうた)
所属 九州大学大学院薬学府創薬科学専攻
学年 博士後期課程 1 年
研究室 環境調和創薬化学分野 (大嶋孝志研究室)

