

# 窒素原子を含む有機化合物の 環境調和型合成法の開発とその展開

工学研究院物質工学研究系 准教授 森本 浩之



はじめに

2023年4月に工学研究院物質工学研究系 准教授に就任いたしました森本浩之と申します。私は、前所属の九州大学大学院薬学研究院にて、窒素原子を含む有機化合物を環境調和性に配慮して合成する手法について研究を行ってきました。本稿では、その研究内容を中心にご紹介いたします。

窒素原子を含む有機化合物は、医薬品を始めとするさまざまな場面で利用されており、その効率的な合成法の開発が望まれています。しかし、その合成には通常保護基と呼ばれる最終生成物には不要な化学構造を導

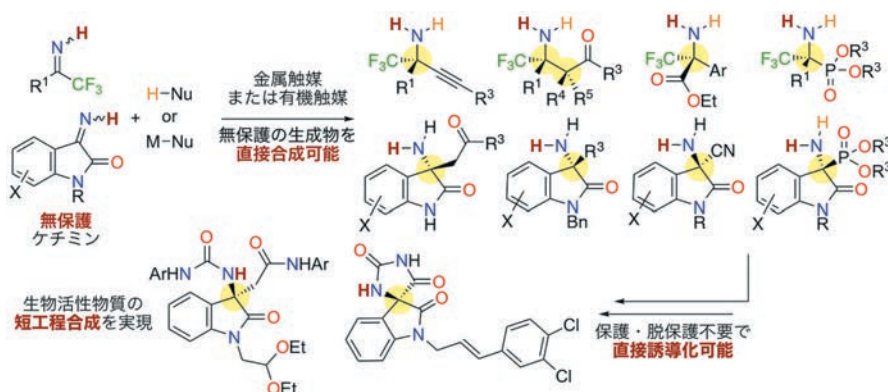
入する必要があり、合成工程数の増加や不要な廃棄物の生成といった点で改善の余地を残していました。

一方、不要な保護基を用いずに窒素原子を含む有機化合物を直接合成できれば、より環境調和性に優れた合成手法を提供することができます。しかし、そのような手法の開発は未発達であり、新たな方法論の開発が望まれていました。そこで、私たちは、窒素原子を含む有機化合物の環境調和型合成法の開発を目指して研究を行いました。

## 窒素原子を含む有機化合物の 環境調和型合成法の開発

窒素原子を含む有機化合物の合成方法の1つとして、ケチミンと呼ばれる炭素—窒素二重結合を有する有機化合物に対する触媒的付加反応が挙げられます。このような反応は、これまで反応性や選択性の制御を目的として、保護基を有するケチミンを用いて行われることが通例でした。

そのため、保護基を持たないケチミンへの付加反応の開発は限られた反応形式しか知られていませんでした。このような背景の元、私たちは保護基を持たない無保護のケチミンを用いて、さまざまな付加反応が実現可能であることを示してきました。まず、末端アルキルの付加反応が無



無保護のケチミンに対する触媒的付加反応と生成物の誘導体への変換

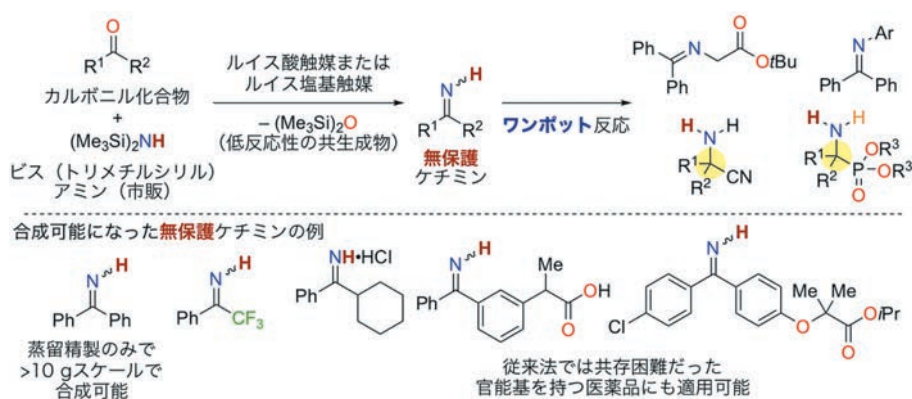
あることを世界で初めて見出しました。続いて、無保護のケチミンがマンニツヒ型反応、フリーデル・クラフツ型反応、脱炭酸型マンニツヒ反応、アリール化反応、ストレッカー反応、ヒドロホスホニル化反応といったさまざまな立体選択的な付加反応に利用可能であることを示し、無保護のケチミンが幅広く利用可能であることを実証しました。

また、得られた生成物は保護基を着脱することなくさまざまな誘導体へと直接変換が可能でした。この利点を活用し、生物活性物質の世界短工程での合成も実現できました。

## 効率的な無保護ケチミン合成法の 開発とワンポット合成法への応用

以上のように、保護基を持たない無保護のケチミンに対するさまざまな付加反応が実現可能であることを示してきました。一方、原料である無保護のケチミンの合成については、有機金属試薬などによる古典的な合成手法が用いられており、精製操作の煩雑さや官能基共存性に改善の余地を残していました。そこで、私たちは次に原料である無保護のケチミンの効率的な合成手法の開発に取り

組み合わせました。本反応の開発にあたっては、入手容易なカルボニル化合物を原料とし、市販のビス(トリメチルシリル)アミンを窒素源として、種々反応条件を検討しました。その結果、ルイス酸触媒またはルイス塩基触媒を用いることで、無保護のケチミンが効率



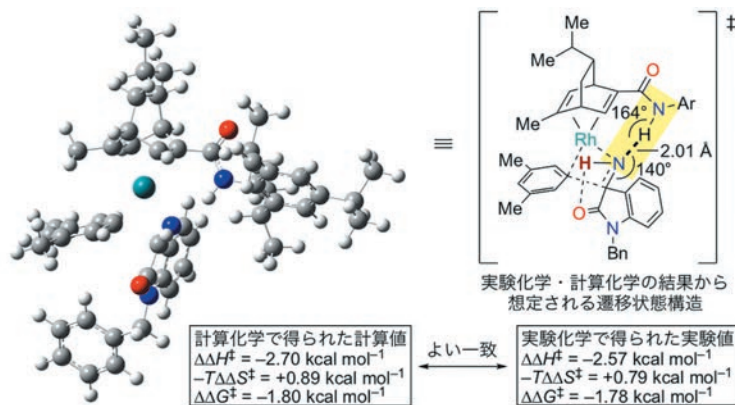
無保護ケチミンの触媒的合成法の開発とWanzap反応への応用

に合成できることを見出しました。本反応条件は幅広い官能基が共存可能であり、古典的な合成手法では共存困難な官能基も共存可能でした。次に、本反応の共生生成物が低反応性である利点を活用して、得られた無保護のケチミンを精製することなく次の反応に用いるWanzap反応への応用を行いました。その結果、さまざまな有用な有機化合物が合成可能であることが判明し、不要な単離工程を省くことでより環境調和性に優れた合成方法を実現できました。

実験化学と計算化学の手法を活用した立体選択性発現機構の解明

以上のように、無保護のケチミンに対する反応開発を行ってきましたが、その詳細な反応機構については明らかになっていませんでした。そこで、次に私たちが開発した付加反応について、実験化学と計算化学の手法を活用した立体選択性発現機構の解明を行うこととしました。

まず、実験化学の手法を用いて、本反応の立体選択性が発現している段階の実験値を求めました。次に、計算化学の手法を用いて、立体選択



実験化学と計算化学の手法により明らかになった立体選択性発現機構

性が発現している想定される遷移状態の構造を明らかにし、得られた計算値を実験値と比較しました。その結果、実験値とよい一致を示す遷移状態を見出すことができ、立体選択性がどのようにして発現しているかを実験および計算の両面から明らかにすることができました。

おわりに

以上のように、私たちは保護基を持たない無保護のケチミンを用いた、

窒素原子を含む有機化合物の効率的な合成手法を開発しました。また、実験化学と計算化学の手法を用いて、その詳細な立体選択性発現機構を明らかにすることもできました。

今後は、これらの研究を基盤として、さまざまな有機化合物の効率的な合成手法の開発と、その選択性発現機構の解明を中心に研究を進めたいと考えています。特に、計算化学や情報科学の手法を活用して、従来と比較してより効率的に研究を進められるようにしたいと思います。

現在当研究室には学部生4名が在籍しており、研究室の立ち上げを終えて日々の研究に邁進しております。今後、学生の皆さんとともに九州工業大学で新たな研究を進めていきたいと思っております。ご指導ご鞭撻のほどよろしく願いたします。

最後になりますが、本稿で紹介した研究内容は、九州大学大学院薬学研究所環境調和創薬化学分野で実施されたものであり、大嶋孝志教授や本研究に携わった学生の皆さんにこの場を借りて深く感謝いたします。また、本研究は日本学術振興会や財団の支援により実現しましたので、合わせて感謝いたします。