

令和2年度有機合成化学奨励賞

九州大学大学院薬学研究院 講師 森本 浩之 氏

Hiroyuki Morimoto

(業績) 「無保護ケチミンを活用した環境調和型新規触媒的含窒素化合物合成手法の開発」



ケトン由来のイミンであるケチミンに対する触媒的求核付加反応は、四置換炭素を有する含窒素有機化合物を効率的に合成可能な有用な手法である。本手法では、反応性や選択性を制御するために、窒素原子上に保護基を有するケチミンを用いることが一般的であるが、無保護の生成物を得るためには脱保護工程が必要なことから、合成効率や官能基共存性、環境調和性の面で改善の余地があった。この課題に対し森本浩之氏は、これまで触媒的求核付加反応への利用が困難とされてきた、窒素原子上に保護基を持たない無保護ケチミンに着目し、無保護の含窒素有機化合物を直接供給可能な環境調和型新規触媒的合成手法を開発した。以下に主な業績の概要を示す。

1. 無保護ケチミンへの触媒的求核付加反応の開発

無保護ケチミンへの触媒的求核付加反応は、保護基による反応性や選択性の制御ができないため、その開発は保護ケチミンに比べて困難であり、報告例も非常に限られていた。これに対し森本氏は、自らが携わった直接的触媒的不斉アルキニル化反応の開発経験を踏まえ、過去に報告例がない窒素上無保護ケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応の開発に取り組んだ。本反応開発にあたっては、以前の直接的触媒的不斉アルキニル化反応における反応機構解析の結果を活かし、同様の触媒活性種を系中で生成可能な条件を種々検討したところ、亜鉛触媒条件下で目的の反応がプロトン移動条件下円滑に進行することを見出した。また、得られた無保護アミン生成物は、脱保護工程を経ることなく直接様々な誘導体へと変換することが可能であり、本手法の有用性を確立した。

この成果をきっかけとして、森本氏は次に、窒素上無保護ケチミンを求電子剤とする様々な触媒的不斉求核付加反応の開発を行った。その結果、二官能性チオウレア有機触媒による直接的 Mannich 型反応、3 位モノ置換 BINOL リン酸触媒による直接的 Friedel-Crafts 型反応、銅(II)-Box 触媒による脱炭酸 Mannich 型反応、ロジウム(I)-キラルジエン触媒によるアリール化反応が高い収率及び立体選択性で進行することを見出した。また、脱炭酸 Mannich 型反応で得られた生成物については、脱保護工程を経ることなくわずか5工程で直接生物活性物質 (+)-AG-041R へと誘導した。以上の研究結果により、窒素上無保護ケチミンが幅広い触媒反応に適用可能であ

り、不斉四置換炭素を有する無保護の非天然アミノ酸類を効率的に直接合成可能な優れた基質となることを実証した。

2. 無保護ケチミンの新規触媒的合成法の開発

上述の通り、森本氏は無保護ケチミンに対する種々の触媒的求核付加反応を実現した。しかし、反応基質である窒素上無保護ケチミンの合成には、当量の有機金属試薬などを用いる古典的な手法が一般に用いられており、改善の余地があった。森本氏はこの問題の解決に取り組み、入手容易なビストリメチルシリルアミンを用いて、ルイス酸またはルイス塩基触媒存在下でカルボニル化合物から窒素上無保護ケチミンが直接合成可能な、実用的かつ効率的な新規合成手法を確立した。本手法は従来法よりも少ない廃棄物量で簡便に無保護ケチミンが大量合成可能であり、既存の手法では共存困難な官能基を有する無保護ケチミンの合成も達成した。また、共生成物であるヘキサメチルジシロキサンが低反応性である利点を活かし、得られた窒素上無保護ケチミンを単離することなくワンポット反応で有用な含窒素有機化合物へと変換可能であることを実証し、無保護ケチミンを活用した有機合成化学に大きな進展をもたらした。

以上のように、森本氏はこれまで着目されてこなかった無保護ケチミンの新たな利用法および合成法を見出し、無保護ケチミンに関する環境調和型新規触媒的合成手法の開発を通じて、含窒素有機化合物の合成手法を発展させた。以上の成果は有機合成化学の進展に大きく寄与するものであり、国内外の学術界で高い評価を受けている。よって、同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成 21 年 東京大学大学院薬学系研究科
博士後期課程修了
現在 九州大学大学院薬学研究院 講師