簡便・精製不要・スケールアップ可能な *N*–H ケチミン合成プロセスの確立

～安価な固体酸触媒で多様なケトンから環境負荷の小さい合成とワンポット変換を実現～

ポイント

- 煩わしい精製操作は一切不要。濾過・濃縮のみで高純度 *N*–H ケチミンを合成、続く塩酸塩化も簡便に実行
- 安価で再使用可能な、安定性と安全性に優れた固体酸触媒を用い、多様なケトンに適用でき、スケールアップに最適
- *N*–H ケチミンから誘導体へそのままワンポット変換し、すべての生成物を濾過・濃縮のみで単離可能

概要

公益財団法人乙卯研究所の柴田真太郎研究員と東京農業大学生命科学部の尾中篤教授の研究グループは、従来の手法では合成が難しく十分に利用されてこなかった「窒素上無保護ケチミン（*N*–H ケチミン）」の新しい合成法を開発しました。この手法は、*N*–H ケチミンを簡便・安価・低環境負荷で合成でき、さらに大量合成にも適している点が特長です。

柴田研究員は、無機固体酸触媒（粉末状の酸性物質）とヘキサメチルジシラザン（HMDS）を組み合わせることで、従来困難であった多様なケトンから、カラム精製のような煩雑な操作を一切伴わず、濾過・濃縮のみで高純度 *N*–H ケチミンを取得できることを実証しました。さらに、得られた *N*–H ケチミンを同一の容器内でそのまま反応させることで、窒素上保護ケチミン（*N*–R ケチミン）、α-アミノニトリル、ヒダントイン化合物など、医薬・材料分野で重要な誘導体へワンポットで効率的に変換できることも見出しました。

本研究は、「使いたくても簡単に使えなかった」有用中間体である *N*–H ケチミンの取り扱いを大幅に容易にし、多様な分野での応用を可能にする合成基盤となり得るものです。また、グリーンケミストリーに基づくサステナブルな合成プロセスの構築や、有機材料開発の進展、新規触媒設計、医薬品合成法の革新にも貢献することが期待されます。

本研究成果は、国際学術誌 *Nature Communications* に掲載され、同誌編集部が特に注目する研究として有機化学および化学生物学分野で Editors' Highlights に選出されました。

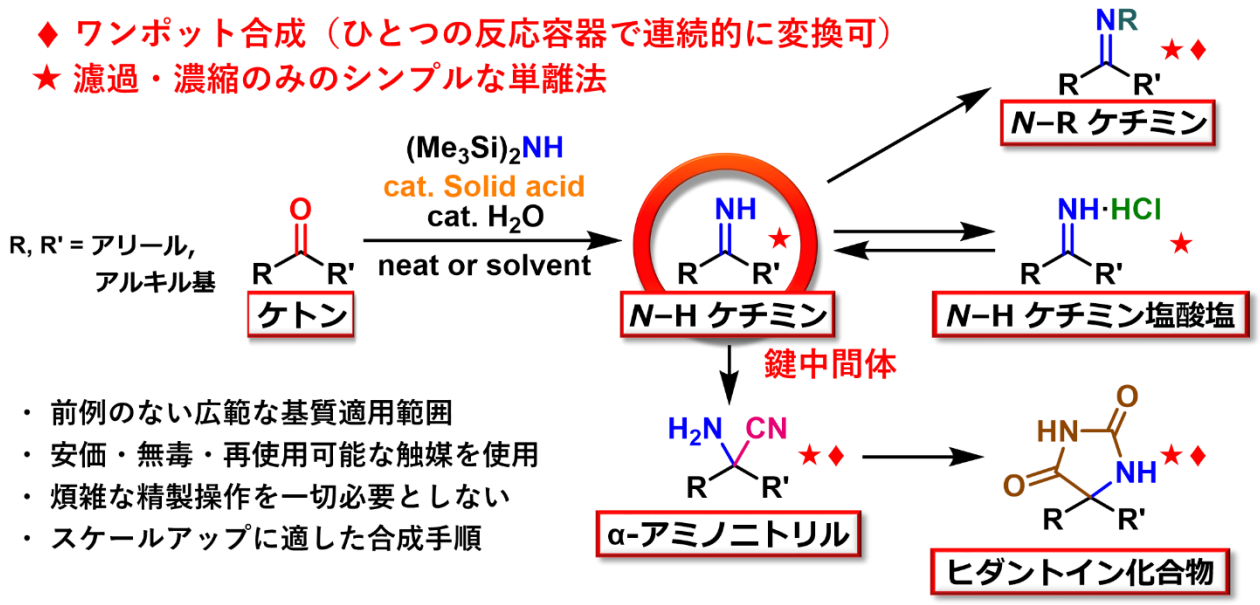

図 1　本研究で合成できる生成物とその要点：有用な鍵中間体である *N*–H ケチミンを固体酸触媒（cat. Solid acid）の使用により合成でき、さらに様々な化合物への変換できることを示しています。無溶媒（neat）条件も利用可能です。

【背景】

イミン化合物は、医薬品や機能性材料など、さまざまな窒素含有化合物の鍵中間体として広く利用されています。その中でも、窒素上に保護基を持たないケチミン（*N*–H ケチミン）は、第一級アミンや遷移金属触媒の配位子など多様な化合物へと変換・利用できる“ポテンシャルの高い原料”です。しかし従来の *N*–H ケチミン合成は、高温・高圧条件や強酸性試薬を必要とし、抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィーといった複雑な精製操作が必要でした。さらに、*N*–H ケチミン自体が熱や水分に対して本質的に不安定であるため、合成および精製の過程で取り扱いが難しい化合物でもあります。このため、利用される *N*–H ケチミンは比較的安定な芳香族ケトン（アリールケトン）由来のものに限られ、応用範囲は限定されていました。こうした背景から、「簡便・安全・持続可能」で、かつ「多様なケトンに適用できる」合成法の開発が強く求められてきました。

【研究手法および研究成果】

本研究では、安価で再使用可能な無機固体酸触媒と反応開始剤の微量の水、アンモニア等価体であるヘキサメチルジシラザン（HMDS：Me_3Si_2NH）を用いることで、「精製操作が濾過・濃縮のみの簡便な *N*–H ケチミンの合成法」を開発しました。

① 固体酸触媒×HMDS による新しい脱水縮合系の構築

メソ多孔質の硫酸修飾アルミナ（微細な孔をもつ酸性の酸化アルミニウム）や市販の酸性アルミナなどの無機固体酸上で、微量の水と HMDS が反応してアンモニア（NH_3）がその場で生成します。この NH_3 が固体酸表面で活性化されたケトンとの脱水縮合（分子が水を失って結合する反応）により、生成物として *N*–H ケチミンと水を与えます。さらに、その水が再び HMDS と反応してシロキサン（Me_3Si_2O）と新たな NH_3 を生じることで、反応は事実上元に戻らない方向に進むため、高収率で目的物が得られることを明らかにしました（図 2 (1)触媒サイクル参照）。液体のケトンであれば無溶媒条件での合成も可能です。

② 濾過・濃縮だけで高純度 *N*–H ケチミンを単離

反応後、固体酸触媒を濾過で除き、低沸点成分（HMDS、生成したシロキサン、NH_3 など）を濃縮除去するだけで、高純度の *N*–H ケチミンを得ることができます。カラムクロマトグラフィーなどの煩雑な精製操作は一切不要です（図 2 (2)反応後の化合物と(3)濾過の様子参照）。これまで合成されてきた *N*–H 芳香族ケチミン（*N*–H アリールケチミン）はもちろん、従来特に困難であった *N*–H 脂肪族ケチミン（*N*–H アルキルケチミン）まで、広範な基質で高収率・高純度合成に成功しました。

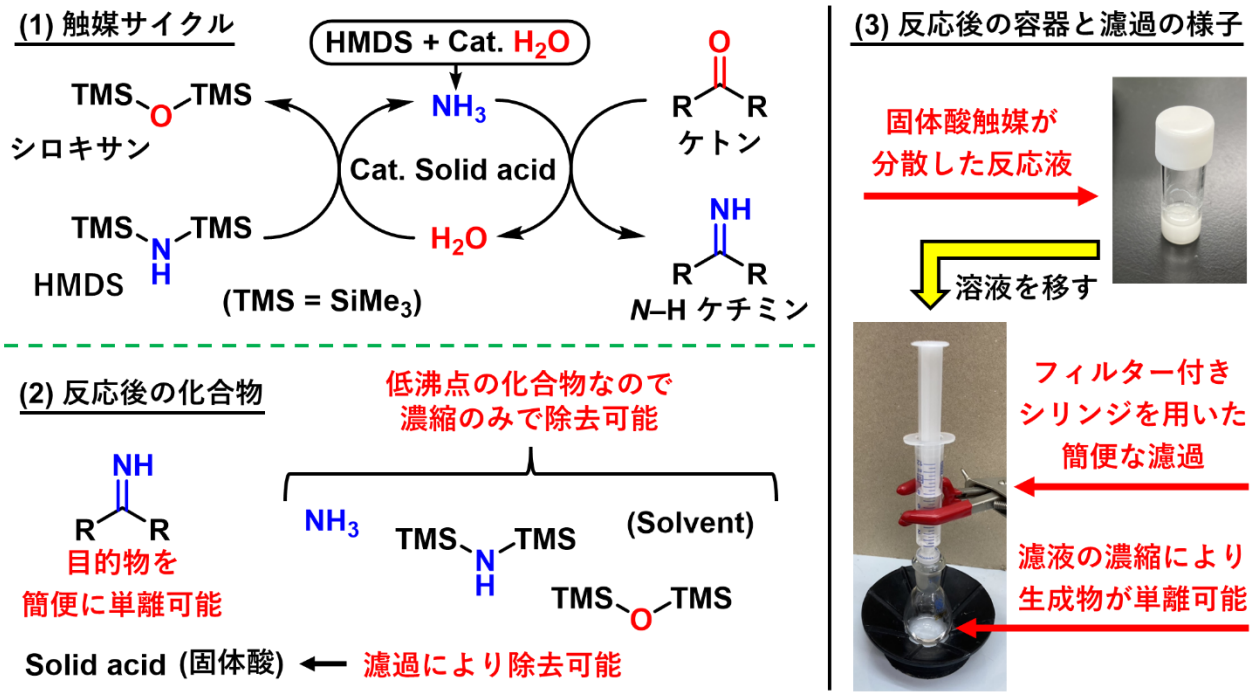

図 2　簡便な生成物の単離法：(1)少量の水と HMDS を開始反応とする触媒サイクル、(2)反応後に残るすべての化合物、(3)反応後の溶液が入った容器とフィルター付きプラスチックシリンジを用いた濾過の様子を示しています。

Research Foundation ITSUU Laboratory

③ 安価・再使用可能な固体酸触媒とスケールアップ実証

触媒には、熱的・化学的に安定で無害なアルミナ触媒を用いており、回収・焼成することで繰り返し使用可能です。市販の酸性アルミナ（約 8 円/g）でも、100 g スケールのケトンから *N*–H ケチミンをほぼ 100%の収率で得られることを実証し、実用スケールへの展開可能性を示しました。また、反応前に触媒の処理操作（加熱活性化）は必要なく、数カ月間空気中に放置した触媒でも活性が維持されるなど、取り扱いの容易さも確認しています。

④ 様々な誘導体も簡便に合成可能

得られた *N*–H ケチミンは、塩化水素ジエチルエーテル溶液で処理することで塩酸塩へ簡単に変換できます。生成した塩酸塩は、結晶として単離でき、固体として扱いやすく長期保存に適した形として容易に得られる点が大きな特長です。また、この *N*–H ケチミン塩酸塩は、Et_3N などの塩基を加えるだけで、ほぼ定量的に元の *N*–H ケチミンへ再生できることも確認しました。

さらに、得られた *N*–H ケチミンは、反応容器を替えずに次の反応へと進める「ワンポット変換」により、多様な誘導体へ展開できます。第一級アミン（RNH_2）を加えると *N*–R ケチミンが得られます。また、有機シアノ化剤（トリメチルシリルシアン化物：Me_3SiCN）を加えると α-アミノニトリルが生成し、さらに同一容器に炭酸アンモニウム［$(NH_4)_2CO_3$］を加えることで、従来よりも温和な条件でヒダントイン化合物へと変換できます。これらの反応はいずれも濾過・濃縮のみで単離でき、従来法で問題となっていた猛毒の青酸塩の使用や高温条件、複雑な精製操作を必要としません。特に、ステロイド骨格を有する新規ヒダントイン誘導体や、同一分子内に 2 つの *N*–H ケチミン部位を持つような複数反応点化合物など、従来法では合成が難しかった化合物群も高収率で得られることも見出しました。

【今後の展開】

本研究で確立した *N*–H ケチミンの簡便な合成法およびワンポット変換法は、今後さまざまな領域への展開が期待されます。

- **医薬・ファインケミカル合成への応用**
  α-アミノニトリルやヒダントインは医薬品候補の重要な骨格であり、本手法によりこれらを簡便かつ低環境負荷条件で供給できるため、新薬開発や分子探索の効率化が期待されます。
- **高機能触媒の開発・高分子材料分野への波及**
  合成した *N*–H ケチミンは、近年高活性が報告されている遷移金属錯体触媒の新たな配位子候補としても有望です。配位子としての活用により、新しい触媒反応の開発へつながる可能性があります。
- **さらなるグリーンケミストリーへの展開**
  本手法は、有機溶媒や酸・塩基廃液を削減でき、常圧かつ穏和な反応条件で進行し、固体酸触媒を再使用できるなど、環境調和型プロセスとして優れています。今後、連続フロー反応との組み合わせや、工業規模でのプロセス化学への応用を通じて、「精製不要・省エネルギー型の合成プロセス」への発展が期待できます。

本研究は、従来は扱いが難しいとされてきた *N*–H ケチミンを、「簡単に作れて、簡単に活用できる」汎用的なプラットフォームへと転換するものであり、今後の有機合成化学・触媒化学・医薬品化学・材料化学に新たな可能性をもたらすと考えられます。

論文情報

論文名：Sustainable purification-free synthesis of *N*–H ketimines by solid acid catalysis
著者名：柴田 真太郎，尾中 篤 （Editors' Highlights：Organic chemistry and chemical biology）
雑誌名：*Nature Communications*（総合科学誌） 巻・記事番号：16，10904
公表日：2025 年 12 月 10 日（オンライン公開） DOI：10.1038/s41467-025-66949-5

お問い合わせ先

公益財団法人 乙卯研究所	東京大学
研究員 柴田 真太郎	名誉教授 尾中 篤
e-mail: sshibata@itsuu.or.jp	e-mail: conaka@g.ecc.u-tokyo.ac.jp