保護基が触媒になる！

～アンモニアを原料とする医薬品合成への新たな道～

ポイント

① アンモニアは 3 つの等価な N–H 結合を持つ化合物であり、そのうち 1 つの N–H 結合を選択的に変換することは困難だった。

② 従来法では「保護・官能基化・脱保護」の 3 段階が必要だった反応を 1 つの触媒サイクルに統合し、アンモニアの 1 つの N–H 結合のみを変換する方法を開発した。

③ 安価なアンモニアから付加価値の高い第一級アミンを効率的に供給できることから、環境調和的な医薬品合成への展開が期待される。

概要

医薬品をはじめとする多くの生物活性分子には窒素原子が含まれており、これらの含窒素化合物を効率的に合成することは創薬研究における重要な課題です。安価で豊富なアンモニアは、その理想的な窒素源ですが、3 つの等価な N–H 結合を持つため、それらを選択的に変換することは容易ではありませんでした。

本研究では、アンモニアの 1 つの N–H 結合のみを選択的に変換し、医薬品原料として有用な第一級アミンを合成する新たな手法を開発しました。従来法では、アンモニアの 3 つの N–H 結合のうち 2 つを一時的に保護し、残る 1 つを変換した後、保護基(※1)を取り除く 3 段階の操作（保護・官能基化・脱保護）が必要でした。今回私たちは、3 段階目で廃棄されるはずの保護基を触媒的に再利用するという新しい合成戦略により、アンモニアの選択的かつ環境調和的な変換を実現しました。

本研究は、九州大学大学院薬学府の下園和輝大学院生、薬学部の西本奈央学部生、大学院薬学研究院の田上拓磨助教、大嶋孝志主幹教授らの研究グループによって実施されました。本研究グループは、保護基そのものを触媒として利用する新たな合成戦略に基づき、カルボニル触媒によりアンモニアの 1 つの N–H 結合のみを活性化する手法を開発しました。この新たな活性化法により、アンモニア・アルケン・Togni 試薬から、β-トリフルオロメチルアミンを直接合成することに成功しました。この反応では、アルケンの構造を変えることで、α位およびβ位にさまざまな置換基を持つ第一級アミンを合成することができます。また、安価な ^{15}N 標識アンモニアを用いることで、^{15}N 標識化合物(※2)の合成にも成功しました。今回の手法により、安価で豊富なアンモニアから付加価値の高い第一級アミンを直接合成することが可能となり、環境調和的な医薬品合成への貢献が期待されます。

本研究成果は、アメリカ化学会が出版する国際誌「Journal of the American Chemical Society」に 2026 年 10 月 22 日（木）（現地時間）にオンライン版で発表されました。

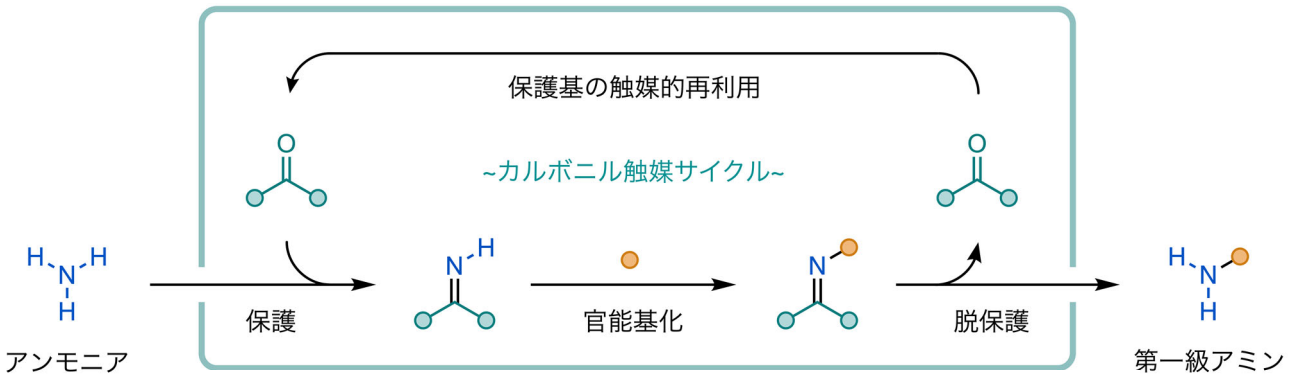


図 1. 本研究のコンセプト：保護基を触媒として活用する新たな合成戦略

【研究の背景と経緯】

医薬品をはじめとする多くの生物活性分子には窒素原子が含まれており、これらの含窒素化合物を効率的に合成することは創薬研究における重要な課題です。安価で豊富なアンモニアは、その理想的な窒素源ですが、3 つの等価な N–H 結合を持つため、それらを選択的に変換することは容易ではありませんでした。例えば、1 つの N–H 結合のみを変換する場合、従来法では「2 つの N–H 結合の保護、残る 1 つの N–H 結合の変換、脱保護」の 3 段階の反応が必要でした（図 2a）。この方法では、複数の工程が必要であることに加えて、脱保護過程で保護基由来の廃棄物が生じるため、合成コストや環境負荷の増加が深刻な課題でした。

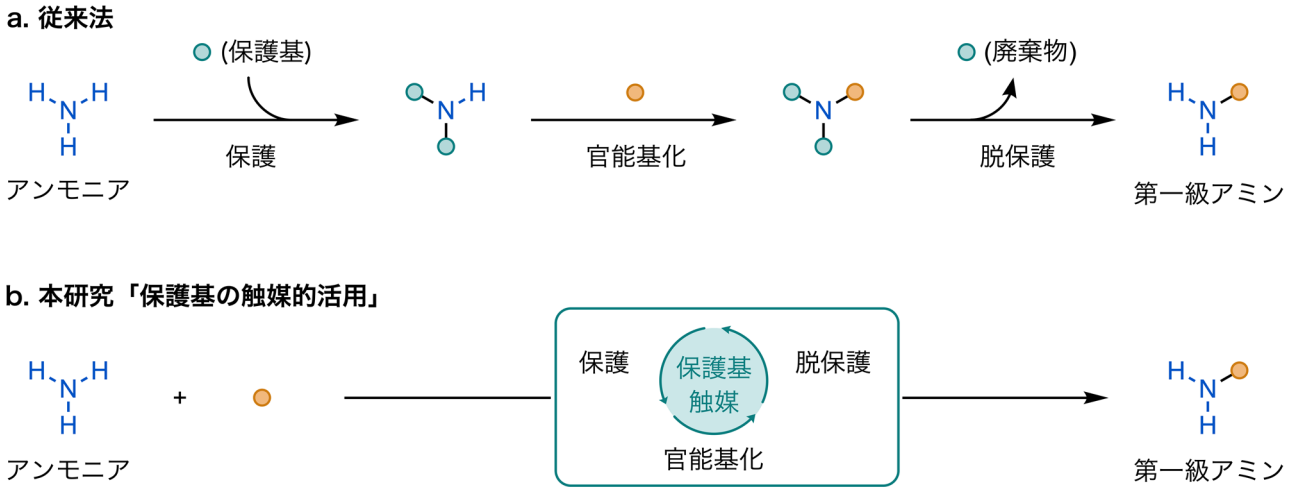


図 2. アンモニアの変換反応：本来廃棄されるはずの保護基を触媒的に再利用することで、従来法より短工程かつ低環境負荷の合成法を開発することに成功した。

【研究の内容と成果】

本研究では、脱保護過程で廃棄される保護基を触媒として再利用するという新しい合成戦略により、工程数の短縮と廃棄物の削減を同時に実現する方法を開発しました（図 2b）。具体的には、カルボニル触媒を用いてアンモニウム塩・アルケン・Togni 試薬から、β-トリフルオロメチルアミンを合成することに成功しました（図 3）。医薬品候補化合物の原料である第一級アミンを合成した例では、従来法と比較して廃棄物を 92%削減できました。また、比較的安価な ^{15}N 標識アンモニアを用いることで、薬物代謝および動体解析などに有用な ^{15}N 標識化合物の合成にも応用できました。

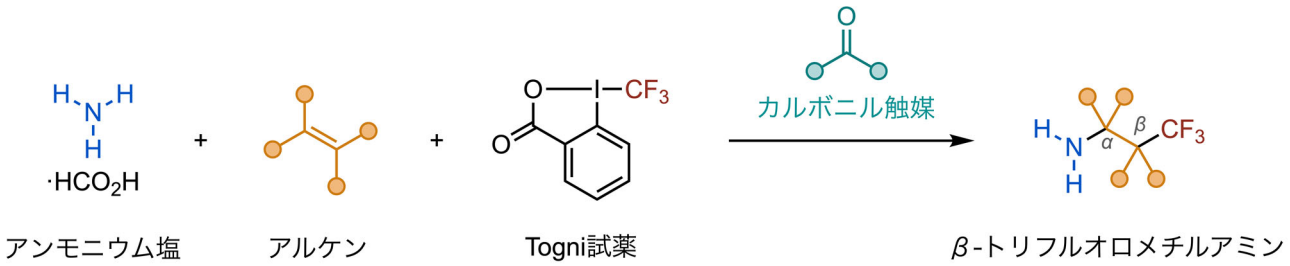


図 3. アンモニウム塩から第一級アミンへの直接変換反応：アンモニウム塩、アルケン、および Togni 試薬の 3 成分を反応させることで、α および β 位に様々な置換基をもつ第一級アミンの合成に成功した。

【今後の展開】

今回開発した方法により、安価なアンモニアから付加価値の高い第一級アミンを直接合成することが可能になりました。第一級アミンは、さまざまな含窒素化合物へ変換できる重要な合成原料であることから、本手法を基盤とした医薬品関連化合物の効率的な合成や、創薬研究への応用が期待されます。さらに、本研究で示した「保護基を触媒として活用する」という考え方は、工程数や廃棄物の増加を招く保護基戦略が抱える課題を克服するための新たな指針となる可能性があります。今後、この概念をさまざまな分子変換へと拡張することで、より効率的で環境負荷の低い有機合成法の開発につながることが期待されます。

【用語解説】

(※1) 保護基

反応させたくない部分に、一時的に取り付ける構造。目的の反応を行った後に取り外すことで、もとの官能基を再生することができる。

(※2) ^{15}N 標識化合物

窒素の安定同位体の 1 つである ^{15}N を含む化合物。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 （JP21A204, JP21H05207, JP21H05208, JP24H00597, JP26K17852）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Journal of the American Chemical Society
タイトル：Protecting Groups as Catalysts: Direct Synthesis of Primary Amines from Ammonia under Carbonyl Catalysis
著者名：Kazuki Shimozono, Nao Nishimoto, Takuma Tagami,* Takashi Ohshima*
D O I ：10.1021/jacs.6c18373

【お問合せ先】

＜研究に関すること＞
九州大学大学院薬学研究院　主幹教授　大嶋 孝志（オオシマ タカシ）
TEL：092-642-6650
Mail：ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

＜報道に関すること＞
九州大学　広報課
TEL：092-802-2130　FAX：092-802-2139
Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

Kyushu University VISION 2030
総合知で社会変革を牽引する大学へ