

ケトンを基質とする連続フロー還元的アミノ化反応の開発

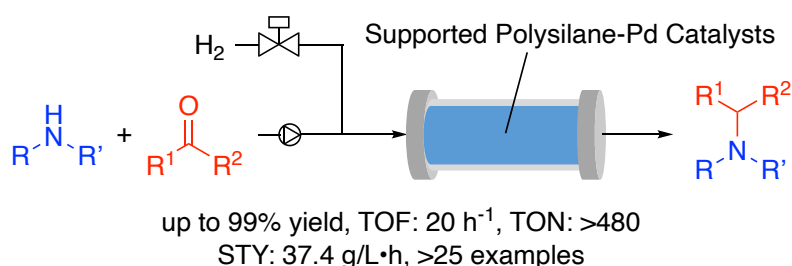
(東大院理) ○千崎大誠・西澤 健・齋藤由樹・小林 修

Development of Continuous-flow Reductive Amination of Ketones (School of Science, The Univ. of Tokyo) ○Taisei SENZAKI, Ken NISHIZAWA, Yuki SAITO, Shū KOBAYASHI

Continuous-flow reactions with heterogeneous catalysts and gas/liquid phases, known as trickle flow regime, enhance contact efficiency and promote efficient conversion compared to conventional batch methods.¹⁾ Hydrogen-based reductive aminations generate only water as a byproduct, rendering them environmentally friendly.²⁾ Reductive amination of ketones is one of the key steps in pharmaceutical synthesis; however, typically requires high temperatures exceeding 150 °C and suffers from side reactions.³⁾ In this study, we investigated this transformation using supported polysilane-palladium catalysts developed for continuous-flow hydrogenations in our laboratory. The desired products were obtained in high yields under ambient conditions. The Pd loading concentration of catalyst significantly impacted catalytic activity and durability. This method was compatible with diverse amine-ketone combinations including API intermediates. Further details will be introduced in the presentation.

Keywords: Continuous-flow Reaction; Heterogeneous Catalyst; Hydrogenation Reaction; Reductive Amination Reaction; Ketone

不均一系触媒を充填した反応器を用い、気/液二相を反応させる連続フロー反応は、三相間の接触効率が促進されるため、バッチ反応に比べて効率が向上すると考えられる¹⁾。水素を用いるカルボニル化合物の還元的アミノ化反応は、水のみを副生成物とする環境調和型の C–N 結合生成反応である²⁾。医薬品などの合成においては、カルボニル基質としてケトンを用いる必要性がしばしば生じるが、連続フロー反応に適用する際には高温条件を必要とし、しばしば副反応が併発することが知られている³⁾。今回我々は、当研究室において開発された担持ポリシラン–Pd を触媒に用いて、ケトンを基質とする連続フロー還元的アミノ化反応を検討した。種々検討した結果、担体に対する Pd の担持濃度が触媒活性・耐久性に影響を与えること、最適化された条件では目的の反応が常温常圧において高収率で進行すること、等を見出した。本反応は医薬品中間体を含む様々なケトンとアミンに対して適用可能であった。本講演では、これらの検討の詳細について報告する。



- 1) Asano, S.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *et al. J. Flow. Chem.* <https://doi.org/10.1007/s41981-023-00295-9>
- 2) Laroche, B.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4699.
- 3) Mokhov, V. M. *et al. Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 88, 2333.