

キーワード

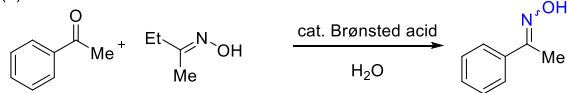
アミノ酸、グリーンケミストリー、水、分子触媒
Amino acid, Green Chemistry, Water, organocatalyst

研究内容

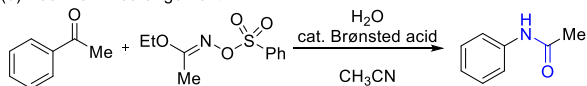
[1] γ -アミノ酪酸合成を指向したシクロブタノン類の窒素導入型開環反応の開発

- ・アミノ基の位置がカルボン酸から遠隔位に位置する非天然型アミノ酸には、神経伝達物質として知られる γ -アミノ酸など医薬品として機能する魅力的な化合物もあるが、 α -アミノ酸に比べて合成に多段階を要し、十分な化合物ライブラリーが揃っていない。
- ・本研究では、その課題解決と医薬への貢献を目的に、環状ケトンを開環することで簡便かつ直接的に非天然型アミノ酸の合成を目指す。
- ・環状ケトンからアミノ酸を得るには、ケトンからケトオキシムへ変換し、その後ベックマン転位によってラクタムを合成し、最後に強酸性条件下開環することによってアミノ酸へと誘導することが可能であるが、3工程を経る。
- ・当研究室では、これまでにトランスオキシム化によってケトンからオキシムを合成する方法[1]や、ケトンからアミドを直接得る手法[2]、また末端アセチル基をアミノ基へ変換する手法[3]を開発してきた (Figure 1)。

(a) Transoximation



(b) Beckmann rearrangement



(c) Deacetylation amination

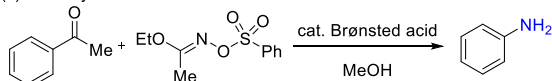
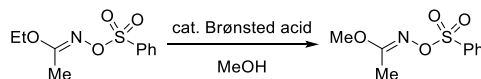


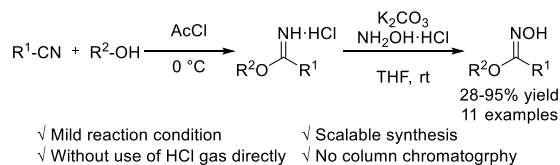
Figure 1. トランスオキシム化を経る種々の官能基変換反応

- ・本研究では、これまでに開発してきた変換反応を駆使し、シクロブタノン類から一段階で γ -アミノ酪酸エステルを合成を行うべく、検討を行った。その際に、反応剤のエステル部位と反応溶媒によるエステル交換反応が進行し、反応剤のエステル由来の γ -アミノ酪酸エステルが痕跡量生じていることが明らかになった (Scheme 1)。主生成物との分離が容易ではないため、反応溶媒と反応剤のエステル部位を統一した反応剤を改めて合成する必要が生じた。



Scheme 1. オキシム反応剤のエステル交換反応

- ・従来法では、塩化水素ガスを用いる必要があったが、本手法では系内で塩化水素を発生させ、温和な条件でイミデートを合成し、続けてテトラヒドロフラン中にて、オキシム試薬前駆体であるアセトヒドロキサム酸エステルを高収率で合成した [4]。



Scheme 2. オキシム試薬前駆体の合成

[2] 水溶性分子触媒の開発

- ・近年、環境調和型の合成手法として、水中での有機合成が注目され、当研究室でも、積極的に水中での有機合成が可能な分子触媒の開発を行っている (Figure 2)。

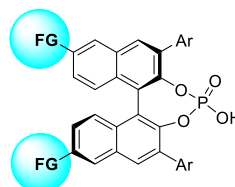


Figure 2. 水溶性分子触媒の設計

最近の業績

- [1] "Brønsted acid catalyzed transoximation reaction: synthesis of aldoximes and ketoximes without use of hydroxylamine salts", Hyodo, K.; Togashi, K.; Oishi, N.; Hasegawa, G.; Uchida, K. *Green Chem.* **2016**, *16*, 5788-5793.
- [2] "Direct and Catalytic Amide Synthesis from Ketones via Transoximation and Beckmann Rearrangement under Mild Conditions", Hyodo, K.; Hasegawa, G.; Oishi, N.; Kuroda, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13080-13087.
- [3] "Deacetylation Amination of Acetyl Arenes and Alkanes with C-C Bond Cleavage", Hyodo, K.; Hasegawa, G.; Maki, H.; Uchida, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2818-2822.
- [4] "Synthesis of Ethyl Acetohydroximate and Derivatives from Imidate Hydrochloride", Hyodo, K.; Miki, K.; Yauchi, T. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2959-2965.

- The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019] 優秀賞 (日本プロセス化学会 令和元年) .
- 科学研究費 若手研究 (平成31-令和3年度 403万円) .