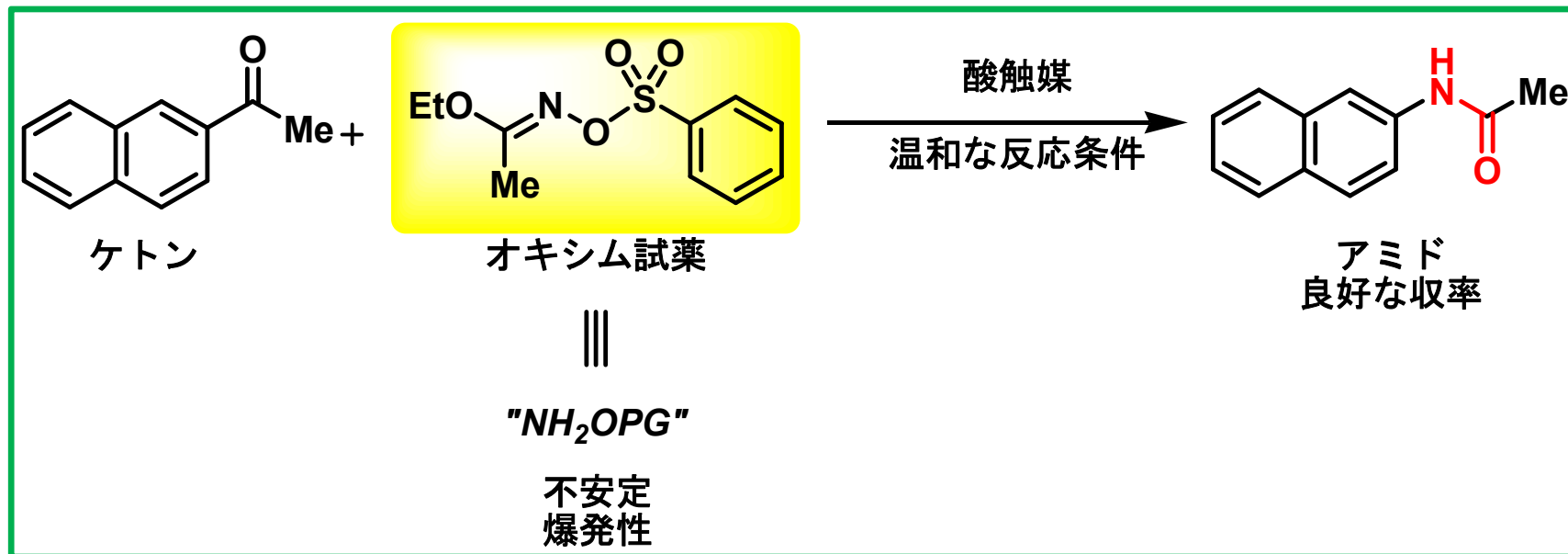


酵素反応に学ぶ官能基変換のための のオキシム試薬の開発

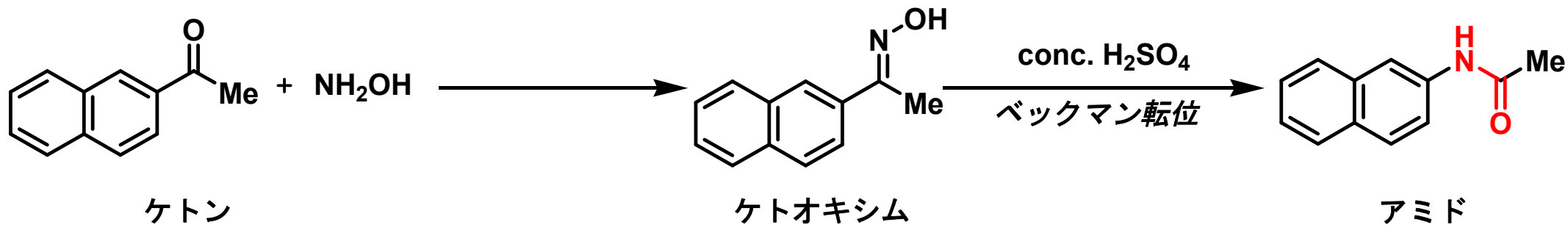
龍谷大学 理工学部 物質化学科
助教 兵藤 憲吾

平成31年2月28日

研究概要



従来の一般的な方法



研究背景(1/4)

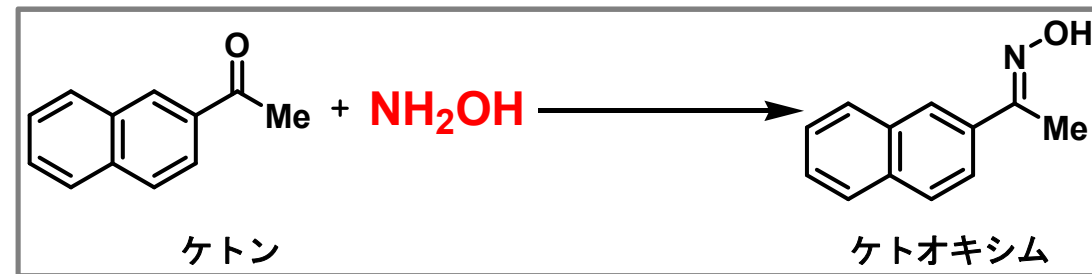
ヒドロキシルアミン (NH₂OH)

- ・オキシム合成の原料
- ・潮解性
- ・爆発性
- ・不安定で取り扱いにくい
- ・加熱条件下, 金属との接触によっても爆発

1999年 アメリカ

ヒドロキシルアミン製造工場

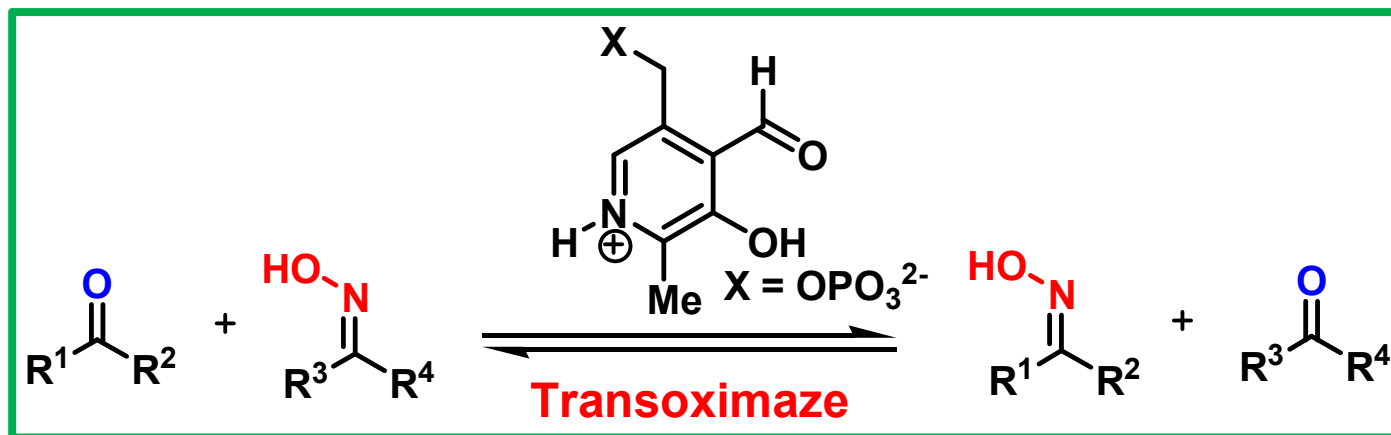
5名死亡, 14名負傷



製造工場爆発現場

研究背景 (2/4)

蚕のさなぎに含まれる酵素を用いたオキシム転移によるオキシム合成例



K. Yamafuji, *Nature*, **1953**, 171, 745.

K. Yamafuji et al. *Enzymol.* **1958**, 19, 180-185.

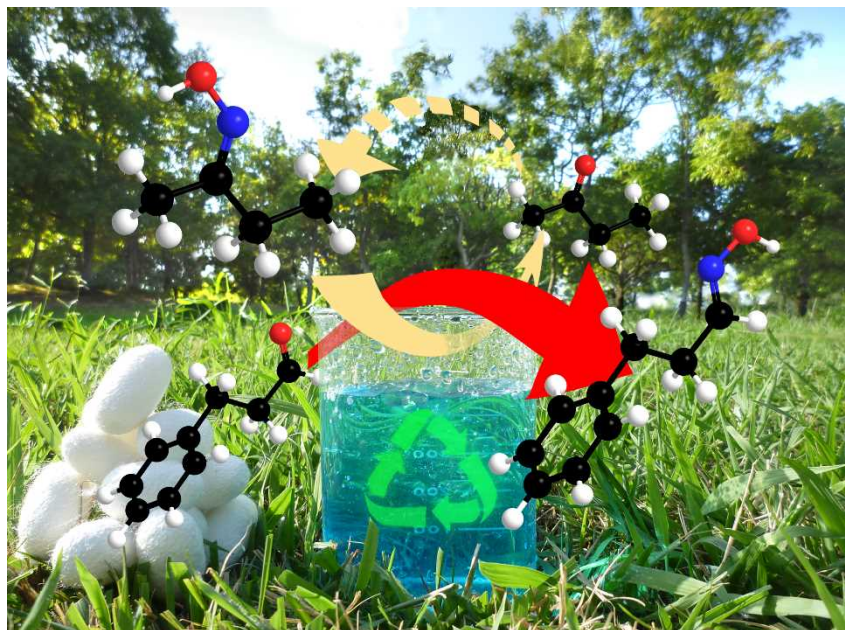
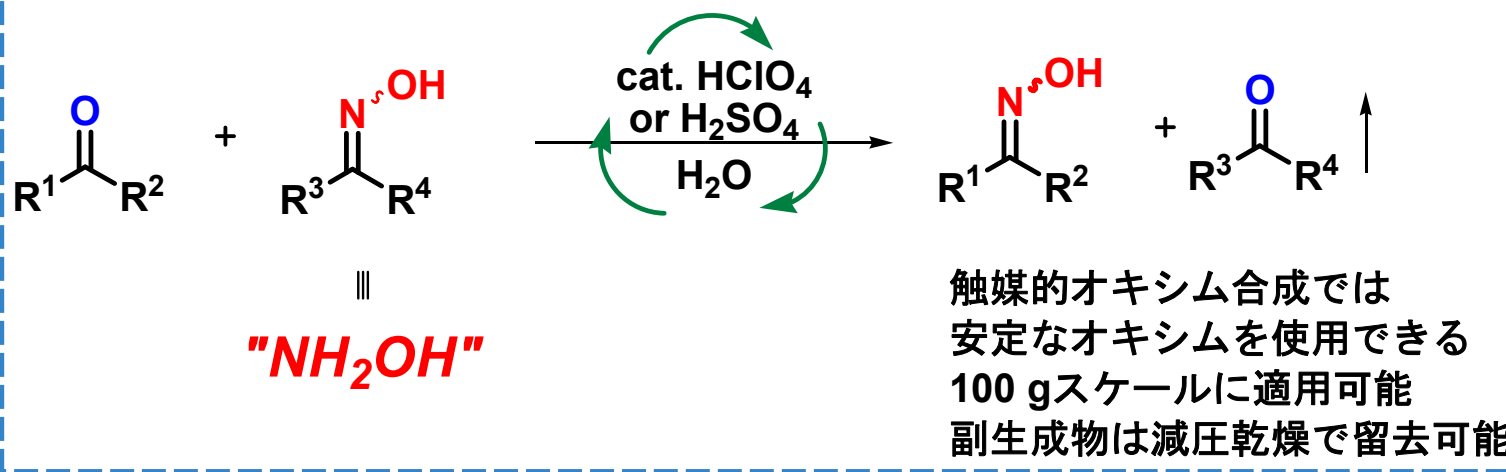


蚕の繭(中にさなぎ)



“化学的に安定で安価なオキシム”を
“ヒドロキシルアミン”と
同じように(等価体として)扱えないか？

研究背景 (3/4)



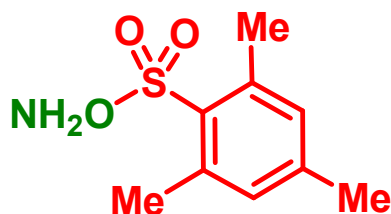
技術詳細

Green Chem. **2016**, *16*, 5788-5793.

研究コンセプト

ヒドロキシルアミン誘導体の等価体試薬の開発

MSH試薬

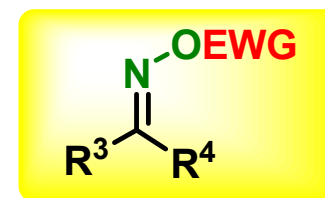


用途: 求電子的アミノ化等

- × 不安定で爆発性
- × 長期保存に不向き

15wt% H₂O-MSH
発熱ピーク: 約70°C

オキシム試薬

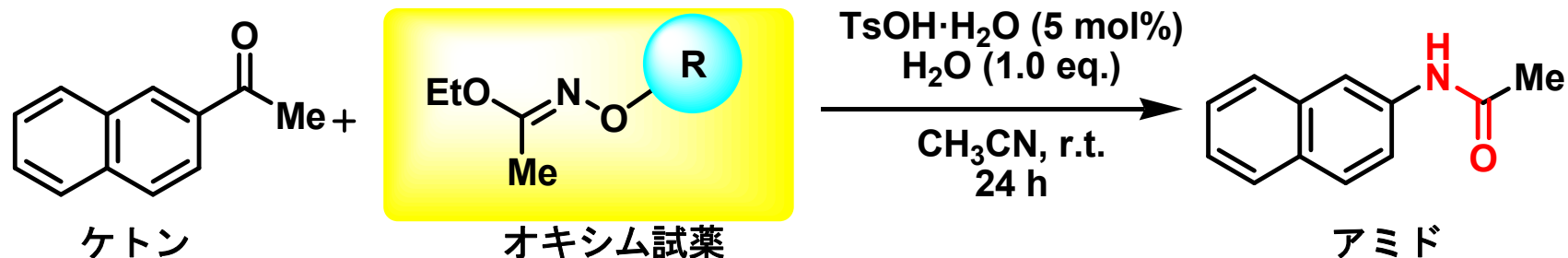


EWG: 電子求引性置換基

- 比較的安定
- 扱い易い

発熱ピーク: 約210°C

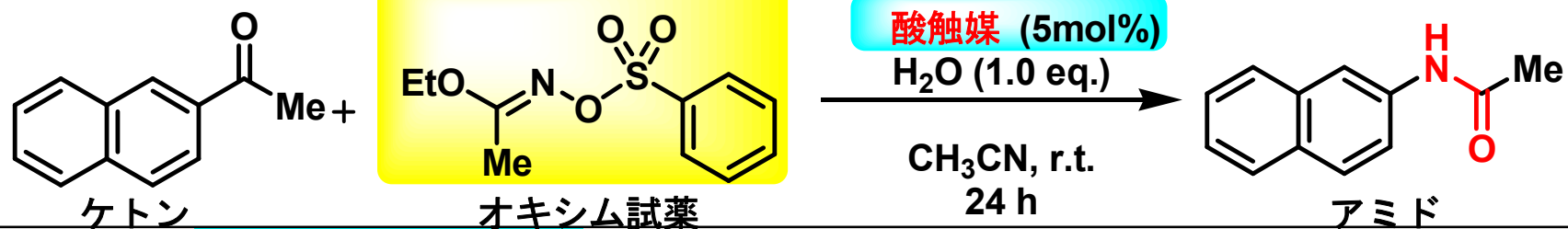
実験結果 (1/6)



Entry	オキシム試薬 R	比率 (-) ^{a)}		収率 (%)	Entry	オキシム試薬 R	比率 (-) ^{a)}		収率 (%)
		ケトン	アミド				ケトン	アミド	
1	SO ₂ Ph	1	99	90	4	Bz	>99 (>99%) ^{c)}	0	-
2	SO ₂ Mes	0	99	98	5	Boc	>99	0	-
3	Ac	>99 (77%) ^{b)}	0	-	6	Dpp	71	29	31

a) Determined by ¹H NMR from crude mixtures. b) *O*-acetyl acetophenone oxime c) *O*-benzoyl acetophenone oxime

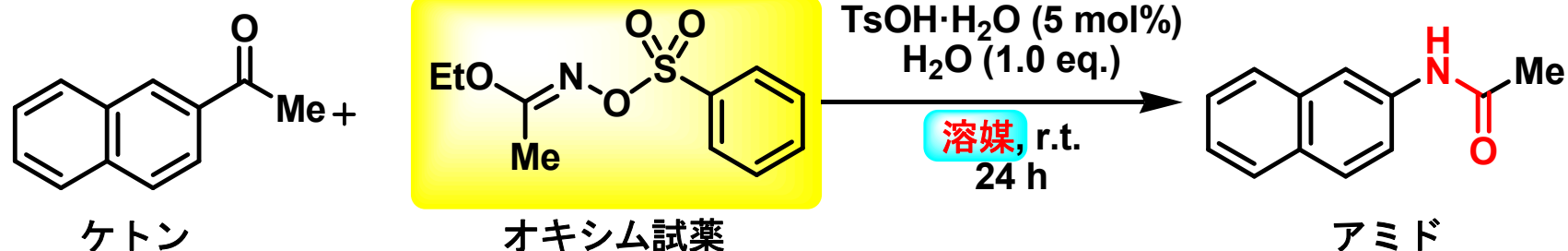
実験結果 (2/6)



Entry	酸触媒	時間 [h]	比率 ^{a)}		収率 (%)
			1a	3a	
1	-	24	>99	0	-
2	HCl (36 wt%)	19	0	>99	94
3	H ₂ SO ₄	8	0	>99	95
4	CSA	10	0	>99	93
5	MsOH	8	0	>99	92
6	TsOH·H ₂ O	8	0	>99	91
7	TfOH	8	0	>99	91
8	PhSO ₃ H·H ₂ O	8	0	>99	92
9	NHTf ₂	6	0	>99	83
10	BF ₃ ·Et ₂ O	19	0	>99	95
11	Sc(OTf) ₃	10	0	>99	83
12	Fe(OTf) ₃	8	3	98	90
13	Cu(OTf) ₂	24	3	97	83
14	Bi(OTf) ₃	6	0	>99	86

a) Determined by ¹H NMR from crude mixtures.

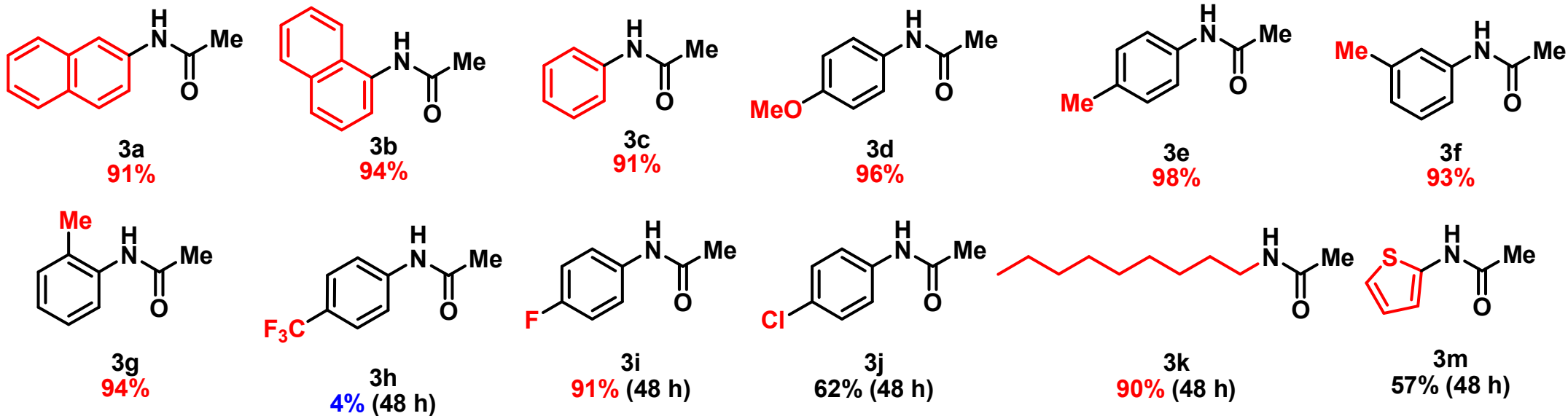
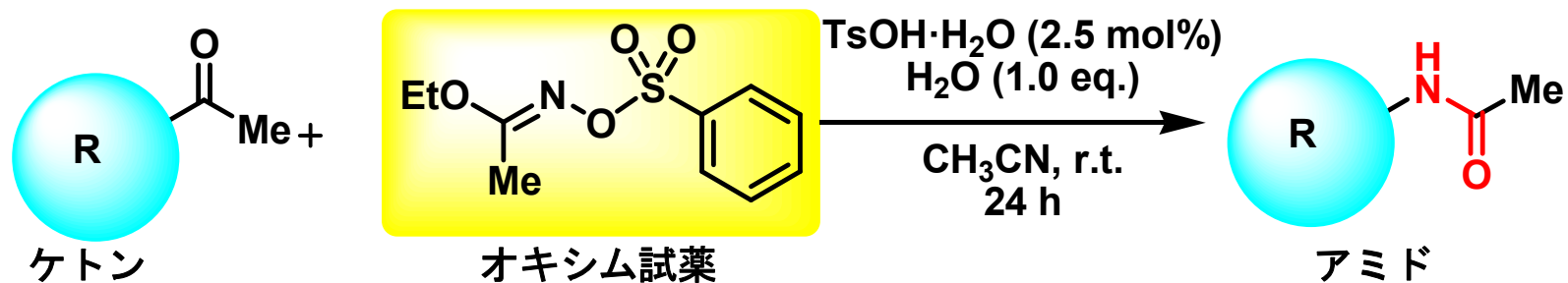
実験結果 (3/6)



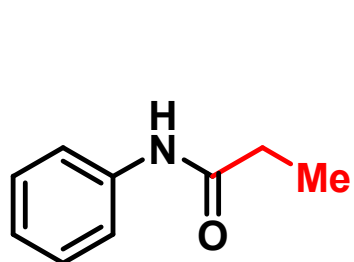
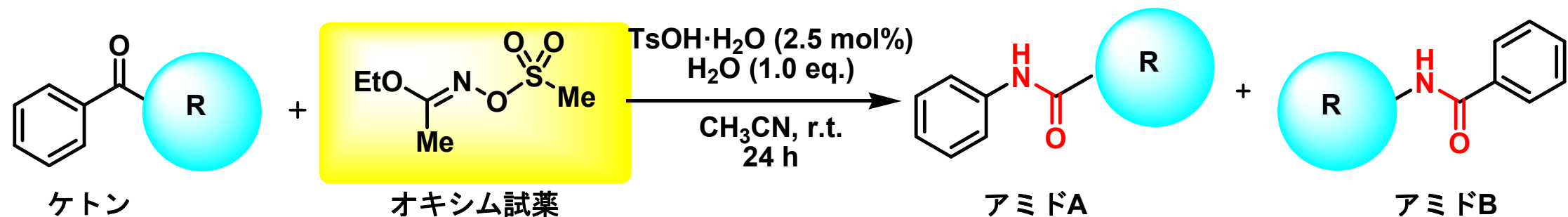
Entry	溶媒	TsOH·H ₂ O mol%	収率 (%) ^b	Entry	溶媒	TsOH·H ₂ O mol%	収率 % ^b
1	CH ₂ Cl ₂	10	92	8	DMSO	10	0
2	CH ₂ Cl ₂	5	0	9	DMF	10	0
3	CHCl ₃	10	85	10	Toluene	10	26
4	Hexane	10	91	11	CH ₃ CN	10	90
5	Hexane	5	91	12	CH ₃ CN	1	84
6	THF	10	0	13	H ₂ O	10	0
7	Et ₂ O	10	0				

a) Reaction conditions: 1a (0.50 mmol), 2a (1.2 equiv), TsOH·H₂O (x [mol%]) in solvent (0.20 M) at rt. b) Isolated yield.

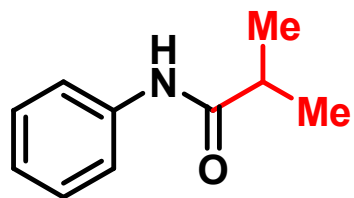
実験結果 (4/6)



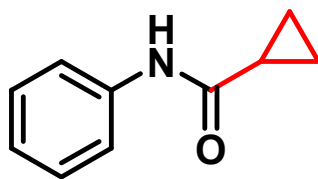
実験結果 (5/6)



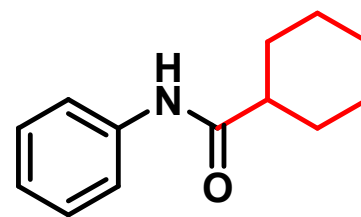
A/B = 96/4
rt, 92%



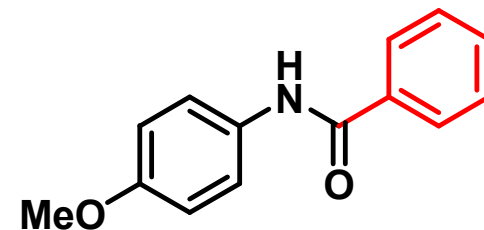
A/B = 96/4
0°C, 91%



A/B = 98/2
-10°C, 91%

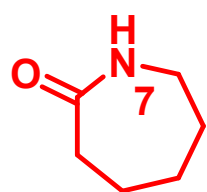
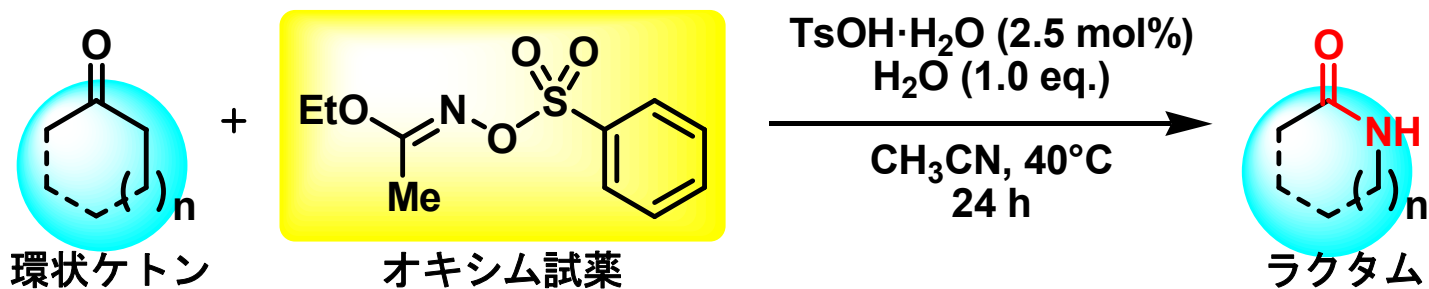


A/B = 98/2
-10°C, 83%

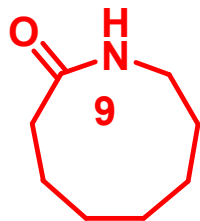


A/B = 57/43
40°C, 57%

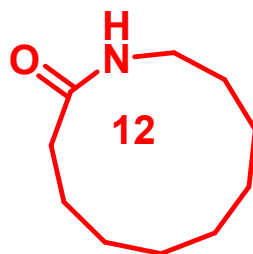
実験結果 (6/6)



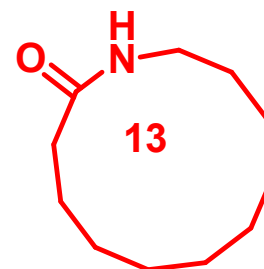
81%



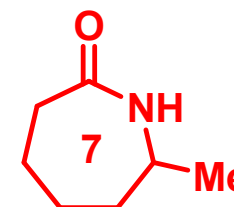
94%



94%



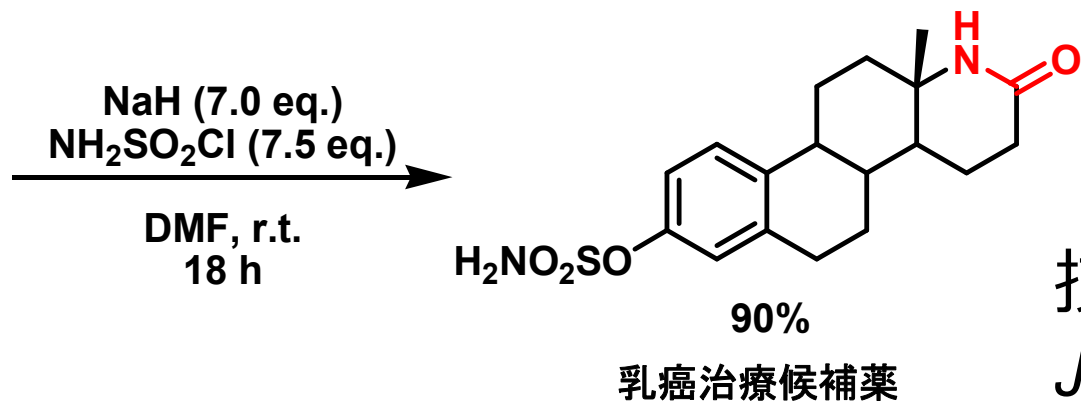
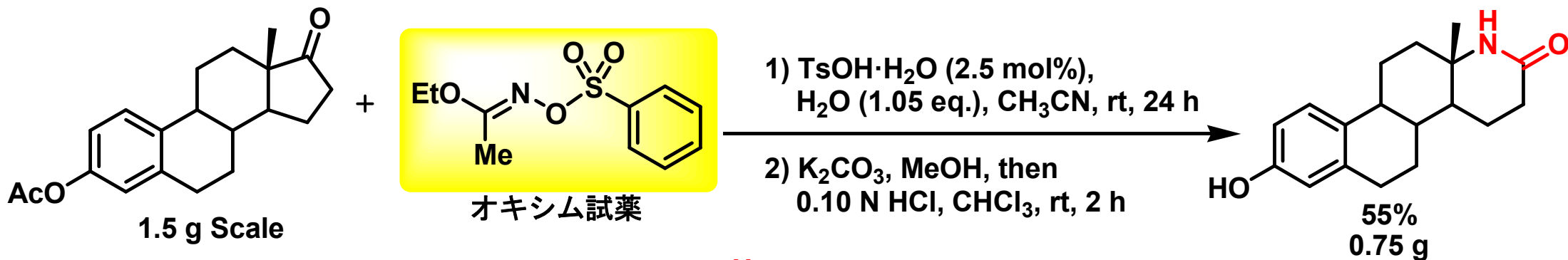
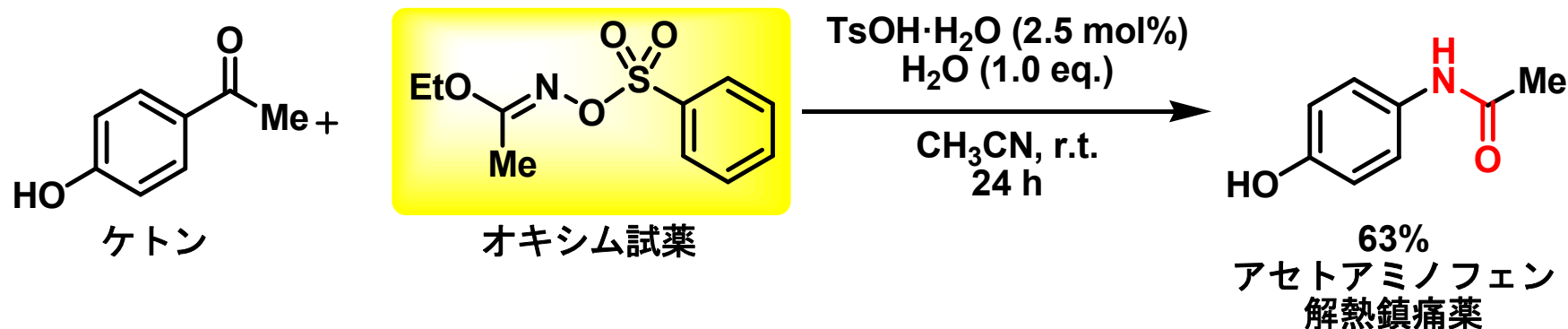
95%



A/B = 90/10
r.t., 63%

応用例

○医薬品合成への応用

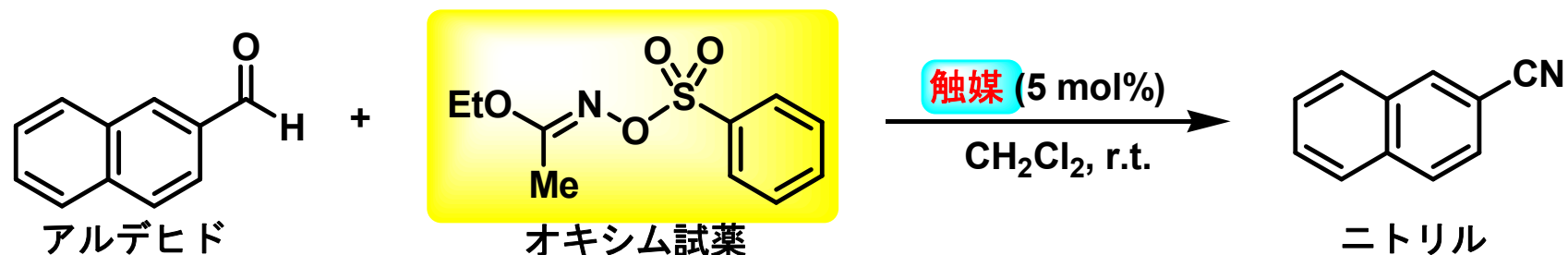


技術詳細

J. Org. Chem. **2018**, 83, 13080-13087.

展開例 (1/3)

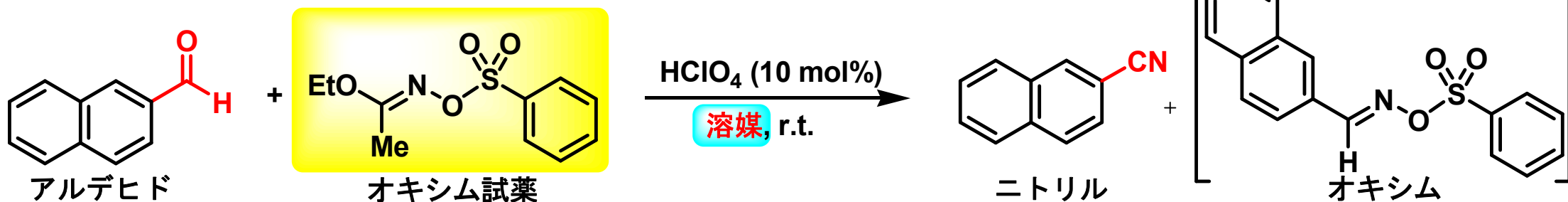
○アルデヒドからニトリルへ官能基変換



Entry	触媒	時間 (h)	収率 (%) ^{a)}
1	HClO₄	9	98
2	2,4-(NO₂)₂C₆H₄SO₃H·2H₂O	14	97
3	TsOH·H₂O	14	83
4	CBSA	12	98
5	PhSO₃H·H₂O	13	97
6	HCl	13	89
7	H₂SO₄	15	92
8	Tf₂NH	9	99
9	TfOH	9	93

a) Isolated yield.

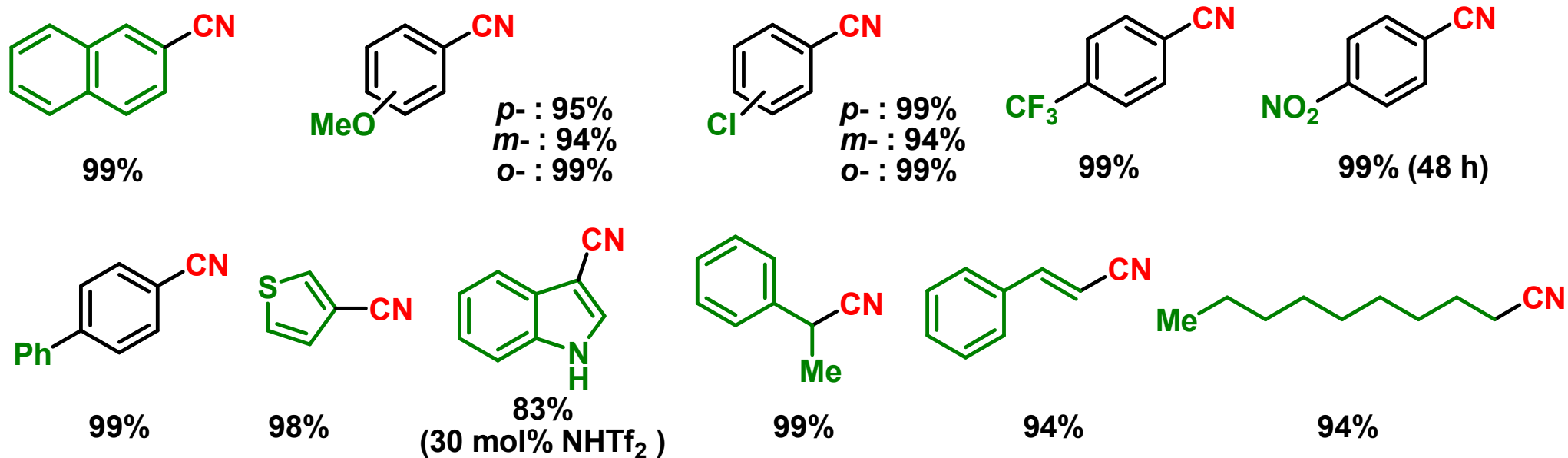
展開例 (2/3)



Entry	溶媒	割合 (-)			収率 (%)
		アルデヒド	: オキシム	: ニトリル	
1	CH ₂ Cl ₂	0	0	>99	90
2	CHCl ₃	0	2	98	92
3	THF	5	88	6	0
4	Hexane	0	0	>99	91
5	Toluene	0	4	96	95
6	CH ₃ CN	0	23	77	72
7	Acetone	68	32	0	0
8	DMF	100	0	0	0
9	MeOH	0	41	59	82
10	H ₂ O	100	0	0	0

a) Reaction conditions for aldehydes: 1a (0.34 mmol), 2a (1.5 equiv.), HClO₄ (10 mol%, 70 wt% HClO₄ aq.) in solvent at r.t. b) Ratio was determined from crude mixtures by ¹H NMR. c) Isolated yield.

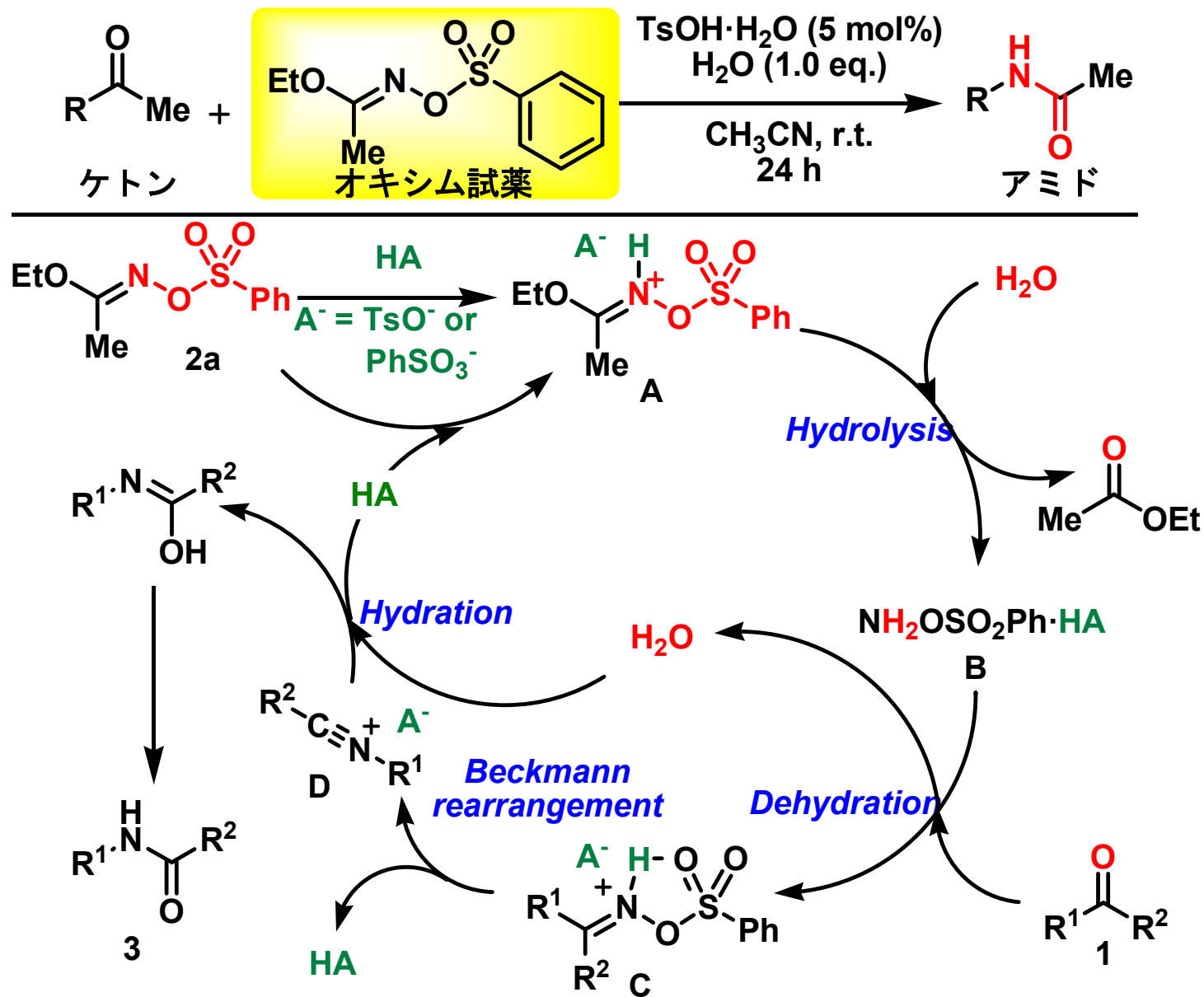
展開例 (3/3)



技術詳細

Org. Lett. 2017, 19, 3005-3008.

予想反応経路



従来技術とその問題点

一般的なベックマン転位反応による
アミド合成では、

- ・高温, 強酸などの過酷な反応条件を要する
- ・ケトン→オキシム→アミドと順に
2段階の反応を要する

等の課題がある

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、苛酷な反応条件を改良することに成功した。
- 従来は段階的にケトンからオキシム，オキシムからアミドと順を踏んで合成してきたが，ケトンから一工程でアミドへ変換することが可能となった。
- 本技術の適用により、反応工程数や手間，時間を短縮できる

想定される用途

- ケトンから二級アミドへの官能基変換
- 本技術の特徴を生かすためには、環状ケトンからのラクタム製造に適用することでベックマン転位のメリットが大きいと考えられる。
- アルデヒドからニトリルへ官能基変換

実用化に向けた課題

- 反応後に試薬由来のスルホン酸が副生成物として産出されることが課題である。
- オキシム試薬の入手容易性（サプライヤー）。
- 試薬の保管条件。

企業への期待

- オキシム試薬の供給。
- 試薬を用いた反応開発に関心のある企業との共同研究を希望。
- 医農薬品やその中間体，有機機能性材料を扱う会社などに有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : アミド化合物の製造方法
- 出願番号 : 特願2017-030251
- 出願人 : 学校法人 龍谷大学
- 発明者 : 兵藤憲吾、長谷川源和
大石尚輝

お問い合わせ先

龍谷大学 Ryukoku Extension Center (REC)

コーディネーター 筒井 長徳

TEL 077-544-7292

FAX 077-543-7771

e-mail rec@ad.ryukoku.ac.jp