

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05054

研究課題名(和文) フロキサンの新規修飾法開発に基づく普遍的官能基の多様な変換

研究課題名(英文) Development of a novel modification method for the furoxan ring to enable diverse transformations of universal functional groups

研究代表者

松原 亮介 (Matsubara, Ryosuke)

神戸大学・理学研究科・教授

研究者番号：90401223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成において、普遍的で入手容易な官能基を温和な条件で別の官能基に変換する方法は、医薬品などの分子修飾を行う上で重要な手法である。今回フロキサン骨格を利用することで、普遍的官能基の短段階変換法を開発することができた。フロキサンは医薬品や材料分野などで通常ほとんど見ない、いわゆるマイナーな分子である。その分子の潜在的有用性を引き出した成果といえ、今後フロキサンが多くの研究者に注目され研究開発が加速することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創薬においては、多くの類縁体分子を合成しその薬理活性を調べ、最も薬効が高く最も毒性が低い分子の探索を行う。類縁体分子の合成には有機合成が用いられ、迅速な合成が求められる。多くの類縁体を合成するには、共通の中間体を準備し、その中間体を多様に分子修飾する方法が高効率となる。そのためには、一つの部分構造から多様な部分構造へと変換できる手法が必要である。本研究では、フロキサン分子を利用することでそれを実現した。

研究成果の概要(英文)：In organic synthesis, a method to convert readily available functional groups into other functional groups under mild conditions is an important technique for molecular modification in fields such as pharmaceuticals. This time, by utilizing the furoxan skeleton, we were able to develop a short-step transformation method for universal functional groups. Furoxans are typically considered minor molecules, rarely seen in fields such as pharmaceuticals, agrochemicals, and materials. This achievement brings out the potential usefulness of these molecules, and it is expected that furoxans will receive more attention from researchers in the future, accelerating research and development.

研究分野：有機合成

キーワード：フロキサン 官能基修飾 ラジカル

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フロキシサンは、医薬品や材料分野などで見かけることがほとんどない、極めて“マイナー”なヘテロ芳香環といえる。しかしながら文献を精査すると、フロキシサンがマイナーである理由は合成法が乏しいためであると分かった。それ以降応募者らは、フロキシサンには未発見の有用性が存在するはずと考へ、フロキシサンの効率的合成法の開発と機能性の発掘を精力的に行ってきた。例えば、フルオロフロキシサンを合成する手法を新たに開発し(*Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 886) その分子が光照射により一酸化窒素を放出することを発見した。これによりフロキシサンを生理活性分子として応用していく道を切り拓いた。

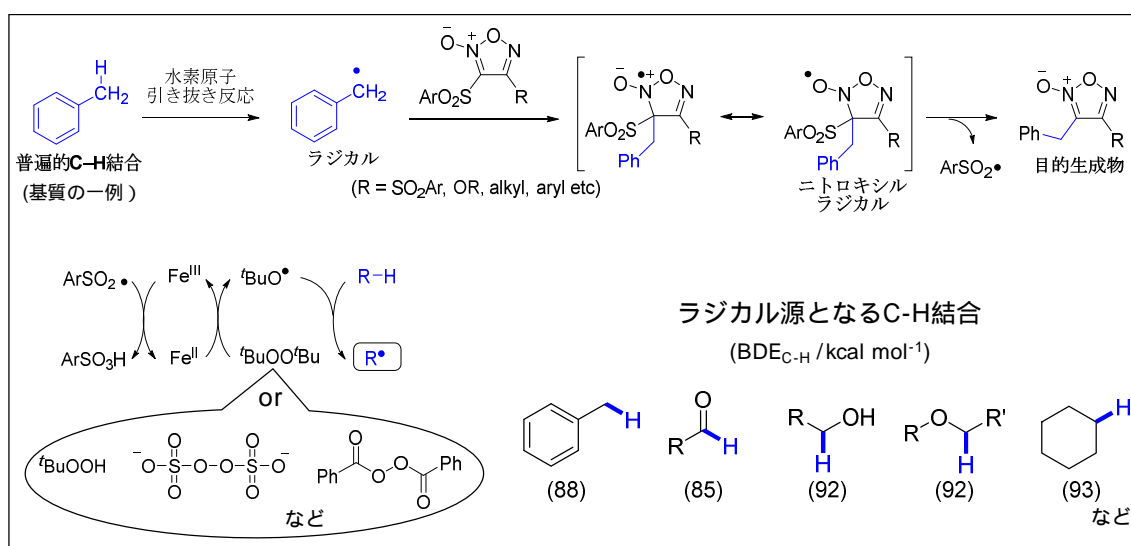
最近になり脂肪族カルボン酸から発生させたアルキルラジカルがスルホニルフロキシサンと反応し、フロキシサン環上でC-C結合を形成できることを見出した(*Org. Lett.* **2020**, *22*, 1182)。フロキシサンは芳香族性が弱く種々の条件下で容易に分解してしまうため、この成果はC-C結合形成を伴うフロキシサン修飾法の極めて珍しい成功例である。さらに、得られたフロキシサンを1,2-ジアミンやモノアミンなど様々な官能基へと変換する反応も構築した。見方を変えると、上記一連の反応は、フロキシサンを中間体として用いた、脂肪族カルボン酸の短段階官能基変換法とみなすことができる。以上、フロキシサンを有機合成のツールとしても利活用できることを示すことができた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、フロキシサンの有機合成への更なる応用を推進し「フロキシサンを用いた短段階官能基変換法をより広範囲な基質へと一般化できるだろうか」という問いに答えを出したい。フロキシサンを用いた短段階官能基変換法は、現状ではカルボン酸のみに対象が限られている。そこで本研究では、有機分子中に普遍的に存在するC-H結合をフロキシサン化する手法の開発、さらに得られた生成物を種々の官能基へと変換する方法の確立を目的とする。このようにフロキシサンの有用性を応募者らが種々発掘していくことで研究対象としての魅力を高め、さらなる研究を刺激する呼び水となる役割を果たしたい。

3. 研究の方法

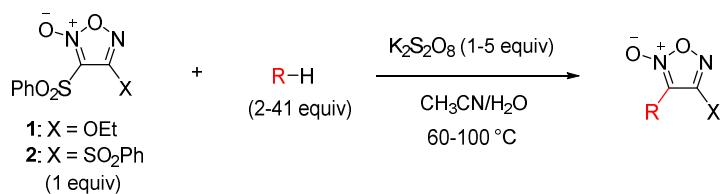
スルホニルフロキシサンが炭素ラジカルと反応するというこれまでに得た知見を基にして、普遍的に存在するC-H結合から炭素ラジカルを発生させスルホニルフロキシサンと反応させた。酸素ラジカルまたは窒素ラジカルは水素原子引き抜き能を持つことが知られており、本研究ではその知見を利用した。酸素ラジカルは過酸化剤から熱的にまたは金属触媒(Fe, Cu)により系中で発生させた。結合解離エネルギー(BDE)の小さいC-H結合が選択的に切断されるため、ベンジル位やヘテロ原子の位に高い選択性でフロキシサンを導入することができた。



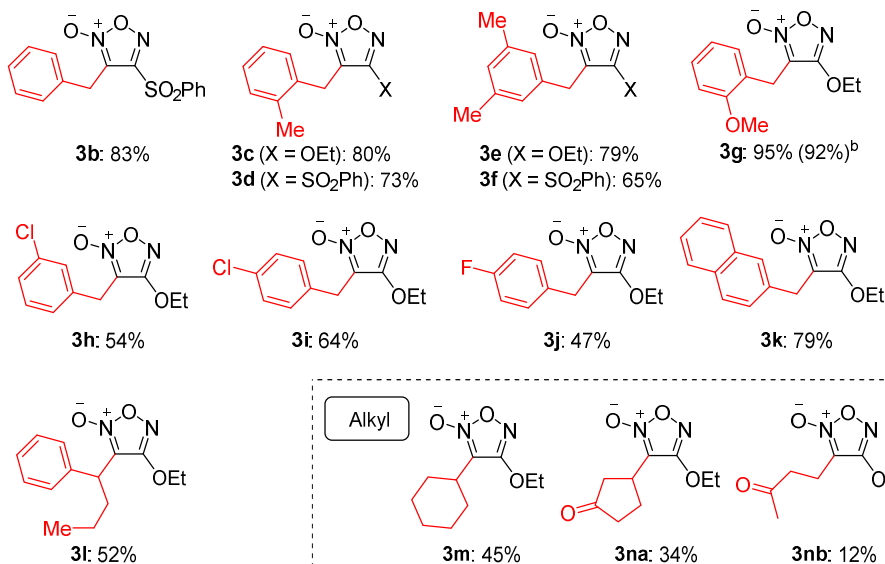
4. 研究成果

(1) 普遍的官能基のCH結合活性化を用いたフロキシサン修飾法

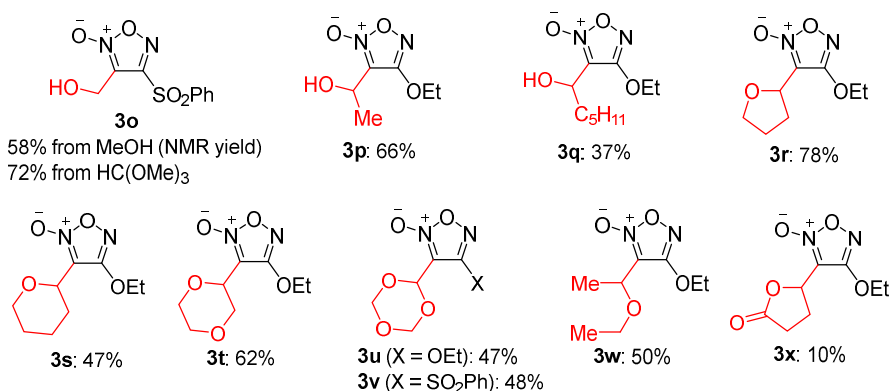
条件検討の結果種々のCH結合を過硫酸塩にて活性化しフロキシサンを修飾することができた。フロキシサン環は本条件では開環しないことが分かった。この方法によりこれまで合成できなかったフロキシサンを合成することが可能となった。



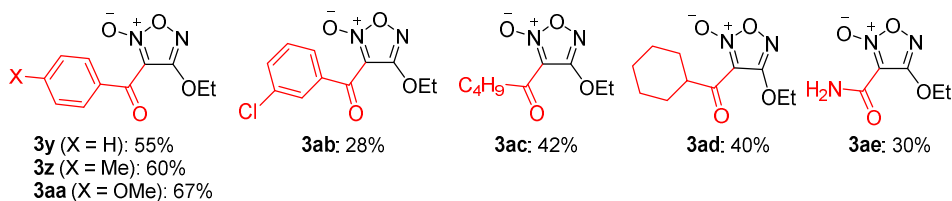
Benzyl



Alpha to oxygen of C-O bonds



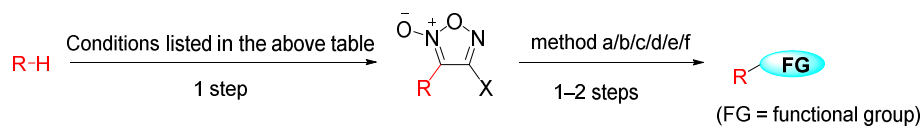
Alpha to oxygen of C=O bonds



^a Condition: **1** or **2** (1.0 equiv), R-H (2–41 equiv (in most cases 3–5 equiv)), K₂S₂O₈ (1–5 equiv), CH₃CN/H₂O, 60–100 °C. ^b On a gram scale.

(2) フロキサン環の分解反応の検討

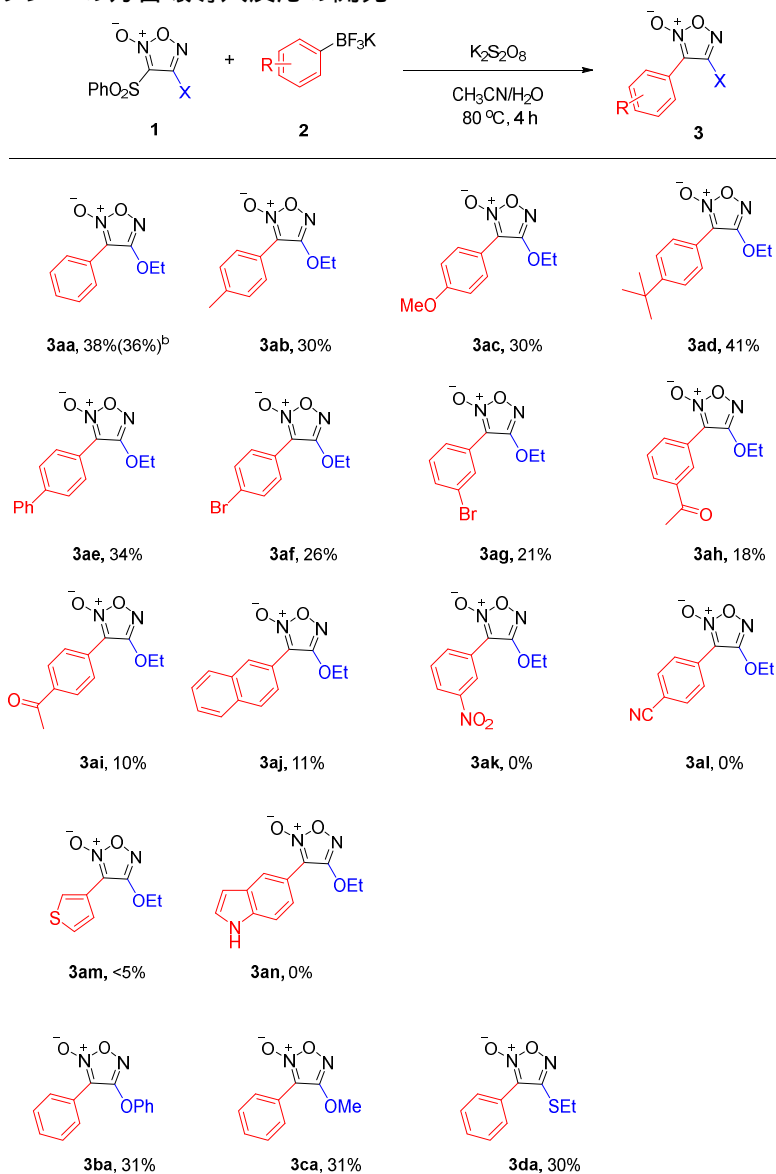
フロキサンを分解してジアミンなど種々の官能基に変換することができた。CH 結合活性化から考慮すると、2段階でCH結合をジアミンなど種々の官能基に変換できる手法といえる。



1,2-diamine mtd (a)					
4 (X = Me): 32% 5 (X = OMe): 35%	6: 33%	7: 31%	8: 30% ^a	9: 40% ^a	10: 38% ^a
^a Isolated as <i>N,N</i> -dibenzoate.					
(<i>E,E</i>)-dioxime mtd (b)	monoamine mtd (c)	nitro mtd (d)	oxime mtd (e)	isooxazole mtd (f)	
11: 100%	12: 32%	13: 34%	14: 46%	15: 28%	

C–H functionalization via furoxan“build-and-scrap” methodology. Method (mtd): (a) Pd/C (2–5 mol%), H₂ (1 atm), MeOH, 23 °C; LiAlH₄ (5 equiv), THF, 0 °C; (b) Pd/C (2 mol%), H₂ (1 atm), MeOH, 23 °C; (c) LiAlH₄ (5 equiv), THF, 23 °C; (d) Bu₃SnH (2 equiv), benzene, 40 °C; (e) Bu₃SnH (5 equiv), benzene, 40 °C; (f) phenylacetylene (3 equiv), DMF, 130 °C.

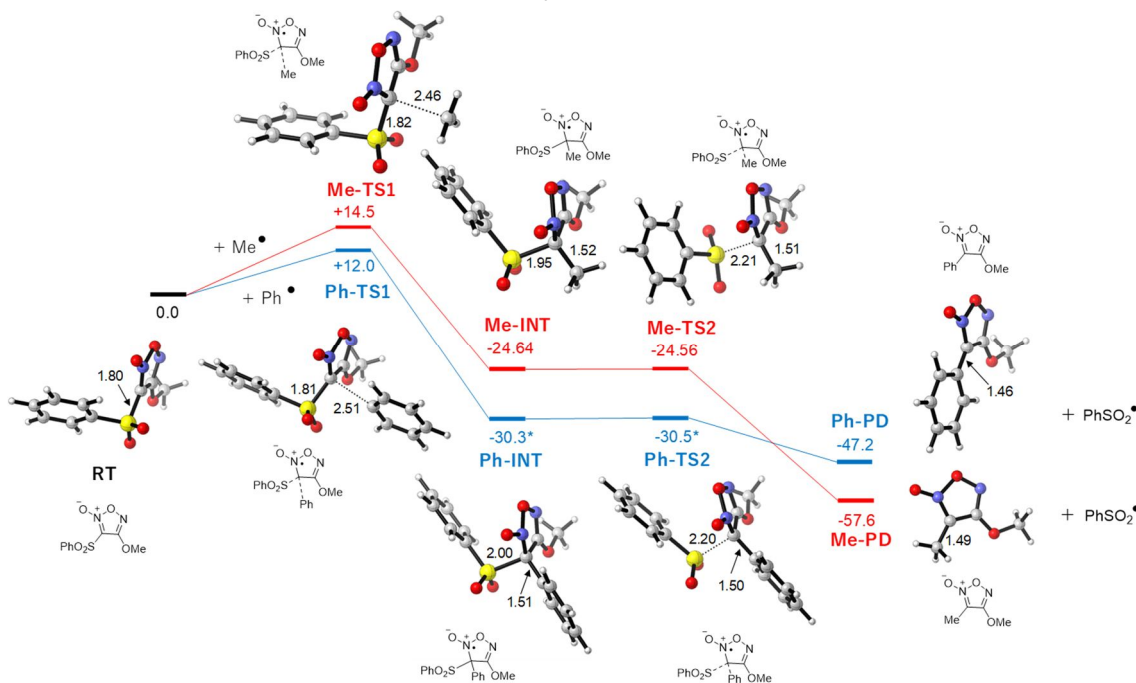
(3) フロキサンへの芳香環導入反応の開発



Reaction conditions: **1** (1.0 equiv), **2** (3.0 equiv), K₂S₂O₈ (3.0 equiv), CH₃CN/H₂O (1/1), and 80 °C. Isolated yield. ^b One gram of **1** was used.

フロキサン環に芳香環を導入する手法を開発した。反応剤としては ArBF_3K を用いると最も収率がよかった。収率が中程度にとどまるのは、 ArBF_3K が本反応条件で分解も速いためであり今後の条件検討が必要である。

本反応の反応機構を計算により明らかにした。アリールラジカルが反応する今回の反応と、アルキルラジカルが反応する以前の反応を比較した。その結果、両者で大きな差がある段階はなかった。そのため、本反応で中程度にとどまるのは反応剤である ArBF_3K が速く分解するためであると結論するに至った。



Computed potential energy surfaces and relative Gibbs free energies of the methyl (a) and phenyl radicals (b) addition reactions to 3-sulfonylfuroxan at the (U)B3LYP/6-31G(d) level. All energies are indicated in kcal mol^{-1} and interatomic distances are shown in angstroms.

以上、フロキサンの置換基修飾法とその後のフロキサン変換反応を開発することができた。本反応は合成後期におけるフロキサンを中間体として経由する官能基修飾を可能にする方法といえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abu Yousef Muhammad, Matsubara Ryosuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Recent progress in synthesis and application of furoxan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 5228 ~ 5248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3RA00189J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dong Chenlu, Zhao Xufeng, Katsuragi Yuki, Kim Hojin, Hayashi Masahiko, Matsubara Ryosuke	4. 巻 86
2. 論文標題 Furoxan Incorporation into C-H Bonds Enabling Nitrogen-Containing Functional Group Installation into the Same	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15807 ~ 15817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01950	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Ryosuke, Dong Chenlu, Hayashi Masahiko	4. 巻 104
2. 論文標題 Direct Arylation of Furoxan Using Potassium Aryltrifluoroborates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1770 ~ 1770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-22-14720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Chenlu Dong, 趙 旭峰、葛城 裕規、Kim Hojin、林 昌彦、松原 亮介
2. 発表標題 Furoxanization of C-H bonds to achieve the transformation of nitrogen-containing functional groups
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chenlu Dong・Xufeng Zhao・Yuki Katsuragi・Hojin Kim・Masahiko Hayashi・Ryosuke Matsubara
2. 発表標題 Furoxanization of C-H bonds to achieve the transformation of nitrogen-containing functional groups
3. 学会等名 第41回 有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関