

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16329

研究課題名(和文) N-ヒドロキシアミンの特性に基づく官能基選択的反応の開発

研究課題名(英文) Development of functional group selective reactions based on the properties of N-hydroxyamines.

研究代表者

中村 光 (Nakamura, Akira)

近畿大学・薬学部・講師

研究者番号：50706629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：過去の研究から得た知見をもとにN-ヒドロキシアミノ基の特性に着目した反応の開拓を行った。N-ヒドロキシアミド構造であるヒドロキサム酸の変換に関して、ハロゲン化合物を触媒とした加溶媒分解の開発を行った。カルボン酸への変換は室温下でヒドロキサム酸を官能基選択的にカルボン酸に変換できることを明らかにした。またオキシムを利用した複素環の合成法として、二置換テトラゾール類を室温下で合成する新たな反応条件を見出した。また入手容易なカルコン類を用いて、生物活性化合物中に含まれる複素環化合物の新規合成法の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、窒素上にヒドロキシ基をもつ官能基を温和な反応条件下で変換する新規手法の開発に取り組んだ。医薬品など機能性化合物を、大量供給するには、費用に加え安全面を考慮する必要がある。ヒドロキサム酸の変換ではカルボン酸およびエステルへの基本的な変換に留まったが、強酸や強塩基を用いることなく、安価な酸化剤を用いた変換反応を開発することができた。またカルコン類の新たな利用方法として新しい経路を用い生物活性を示す化合物に含まれる複素環の新規合成を複数報告することができた。

研究成果の概要(英文)：For the conversion of hydroxamic acid, an N-hydroxyamide structure, catalytic solvolysis using a halogen compound as a catalyst was developed. The conversion of hydroxamic acid to carboxylic acid was demonstrated under room temperature. In addition, as a method for the synthesis of heterocyclic compounds using oximes, new reaction conditions were found for the synthesis of disubstituted tetrazoles at room temperature. We also developed a new synthetic method for the synthesis of heterocyclic compounds in biologically active compounds using readily available chalcones.

研究分野：有機合成

キーワード：ヒドロキサム酸 カルコン 複素環合成 触媒反応 ハロゲン化合物 転位反応 加溶媒分解

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

天然物中に多く見出されるヒドロキサム酸は、生理活性発現のための重要な基本骨格として知られている。ヒドロキサム酸の性質は、カルボン酸誘導体としてアミド基と類似の反応性を有しており、特有の反応として Lossen 転位が知られている。ところで申請者は、超原子価ヨウ素試薬を利用したアルドキシムのカルボン酸への変換反応を昨年報告している (*Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 541)。本反応の中間体はヒドロキサム酸であると結論づけ、さらに酸化によりニトロソ体を形成し加水分解が進行していると考えた。ヒドロキサム酸をカルボン酸に変換するにはアミドの加水分解と同様に、酸または塩基性条件で加熱を必要とする。一方、超原子価ヨウ素を用いた場合、室温下でカルボン酸に変換出来る。そこで反応条件の改善を試みたところ、安価な過酸化水素を酸化剤として使い、触媒量のヨウ素化合物を添加することで、高収率でカルボン酸に変換する条件を見出した。本反応はエステル存在下でもヒドロキサム酸を選択的にカルボン酸に変換可能であった。すなわち、酸化反応条件下ではヒドロキサム酸はエステルより活性なカルボン酸誘導体として利用することが可能であることが示唆された。

2. 研究の目的

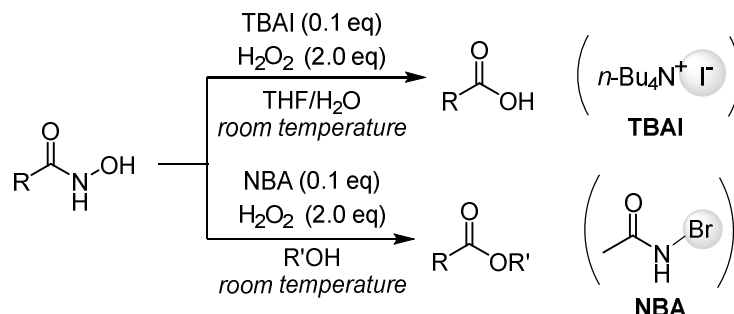
N-ヒドロキシアミンを有する官能基は、オキシムやヒドロキサム酸が一般的に知られている。この2種の官能基のうち今回は特にヒドロキサム酸の変換反応の開発について、研究を遂行した。ヒドロキサム酸は比較的安定な官能基であるが、酸化剤を用いるとニトロソ基となり特徴的な活性を示す。しかしその活性を制御する反応例は少ないため、複数の求核種との反応性について検討した。一般的な酸や塩基を用いた加水分解との差異を見出すため、官能基許容性を示すか検討を行うこととした。近年、超原子価ヨウ素の触媒反応は活発に研究されており、適切な酸化剤を組み合わせることで、触媒量のヨウ素化合物を用い様々な反応が達成されている。そこでまずはハロゲン化合物を触媒に用いる検討を行った。また、これまで実施してきたカルコン類を用いた複素環の新規合成研究も並行して行った。

3. 研究の方法

ヒドロキサム酸の変換については、ハロゲン化合物を触媒的に利用した反応を参考に条件検討を精査した。また加水分解が達成できた場合、順次別の求核種を用いた変換を検討し、ヒドロキサム酸をカルボン酸誘導体として利用できるか検討を行った。先行研究のアルドキシムの変換では混合溶媒に用いる水の量が収率に影響を及ぼしていたため、適切な混合溶媒の検討を行った。

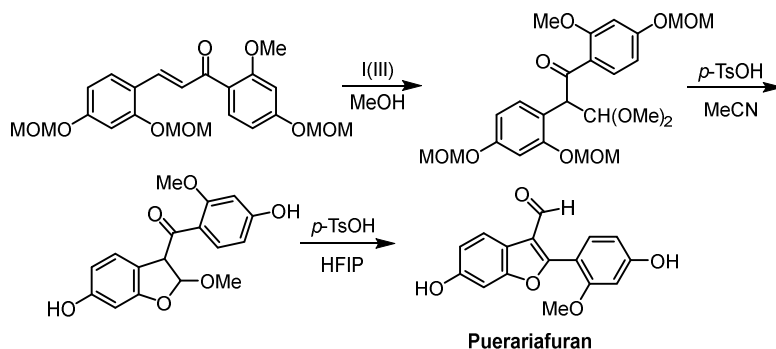
4. 研究成果

一般的にヒドロキサム酸からカルボン酸への変換は、強酸または強塩基性条件で加熱を必要とするが、酸化剤との反応によりアシルニトロソ体を經由することで加水分解が従来法に比べ容易に進行すると考え検討した。今回、ヨウ素化合物から生じる活性種を触媒としたヒドロキサム酸の変換について検討した結果、触媒量の tetra-*n*-butylammonium iodide (TBAI) と安価な過酸化水素利用することで、ヒドロキサム酸を簡便に加水分解することができた。反応溶媒には、有機溶媒に対して水が多すぎても少なすぎても収率が低下し、最終的に THF と水を 2 対 1 で用いることで定量的にカルボン酸を与えた。本変換反応は、エステル存在下でもヒドロキサム酸のみを選択的に加水分解でき、期待通りの官能基許容性を示すことを明らかにした。一方、次にエステルへの変換を検討したが、アルコール溶媒中で反応を行っても、カルボン酸の副生を抑えることができなかった。そこで検討を重ねた結果、触媒にはヨウ素化合物ではなく、臭素化合物を用いることで収率よくエステルに変換できることが分かった。このエステル化は触媒に用いるハロゲン化合物によりカルボン酸が主生成物として得られるなど、不明点が残されているため、反応機構に関する情報を得るための検討を続ける。

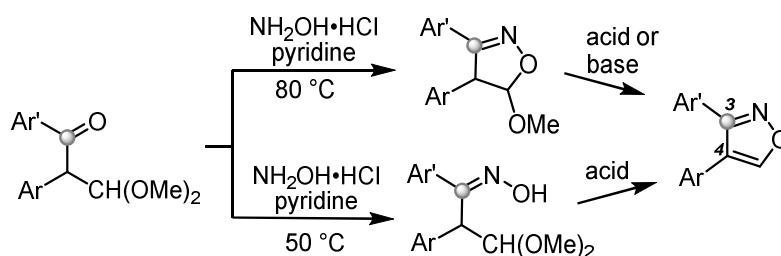


カルコンは自然界にも存在する化合物群であり、フラボノイド類や色素などの生合成中間体として知られている。カルコンを利用した反応の中で、我々は酸化剤を用いた転位反応により得られる α -ケトアセタール(以下、転位体)に着目し研究を行っており、今回以下の結果を得た。

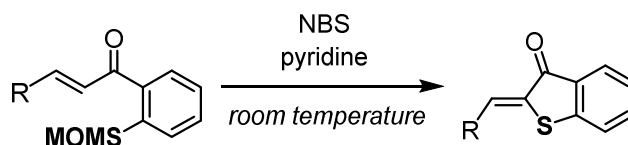
2 位に酸素官能基を有するカルコンからベンゾフラン類の合成検討の結果、3-アシルベンゾフランと 2,3-二置換ベンゾフランを選択的に合成できる新たな知見を得た。2,3-二置換体は天然物に含まれるベンゾフラン骨格であったため、本変換反応を応用し天然物の合成を行った。本合成ではまず水酸基を MOM で保護したカルコンから、超原子価ヨウ素試薬を用いて転位体に変換する。続いて酸性条件で MOM 基の脱保護と環化反応を行う。最後に得られた環化体を HFIP 溶媒中で酸処理すると THF 環の開閉環を経て、2 位に芳香環をもつ Puerariafuran に高収率で変換できた。RSC Adv. 2022, 12, 30426-30431



また官能基をもたないカルコン類の変換を検討した結果、カルコンの転位体とヒドロキシアミンをピリジン存在下 80 °C で加熱することで環化体を得られた。この環化体は、酸性または塩基性条件で 3,4-二置換イソオキサゾールに高収率で変換できた。また基質により転位体からオキシムが主生成物として得られた。このオキシムも酸性条件で 3,4-二置換イソオキサゾールに変換できたが、反応機構の考察から環化体とオキシムでは異なる経路でイソオキサゾール環を構築していることが示唆された。Synlett 2023, in press (DOI: 10.1055/a-2028-9454)



一方、硫黄官能基を有するメルカプトカルコンを利用した含硫黄複素環化合物の合成を検討した結果、MOM 基で保護したメルカプトカルコンに NBS を用い反応を行うと、室温条件でヘミチオインディゴに高収率で変換できることが分かった。ヨウ素を用い加熱を行う類似の手法では、5 員環と 6 員環の混合物が得られていたが、脱離能の高い MOM 基を利用することで、5 員環の形成のみを選択的に行えることを明らかにした。最終的にピリジンを添加する条件を最適とし、様々なヘミチオインディゴの合成を報告した。Org. Biomol. Chem. 2023, 21, 1134-1137



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Maegawa Tomohiro, Nakamura Akira, Yamamoto Kouhei, Murakami Ryo, Kawashita Norihito, Matsumoto Kouichi	4. 巻 53
2. 論文標題 One-Pot Synthetic Approaches for the Construction of Isochroman-4-ones and Benzoxazin-3-ones Using O,P-Acetals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3862 ~ 3868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1523-1597	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 中村 光, 加納穂嵩, 田中淳規, 三木康義, 前川智弘	4. 巻 23
2. 論文標題 超原子価ヨウ素試薬を利用したアルドキシムの官能基選択的酸化反応の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ヨウ素学会 会報	6. 最初と最後の頁 8-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hirose Yuuka, Yamazaki Mirai, Nogata Misa, Nakamura Akira, Maegawa Tomohiro	4. 巻 84
2. 論文標題 Aromatic Halogenation Using N-Halosuccinimide and PhSiMe ₃ or PhSSPh	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7405 ~ 7410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00817	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 Nakamura Akira, Mimaki Kazuki, Tanigami Ken-ichi, Maegawa Tomohiro	4. 巻 8
2. 論文標題 An Improved and Practical Method for Synthesizing of -Sanshools and Spilanthol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 187 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2020.00187	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 中村光、池上裕一郎、今宮彰良、饒非、前川智弘
2. 発表標題 カルコンの酸化的転位反応を利用した複素環の合成と全合成への応用
3. 学会等名 第71回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村光、山本晃平、村上涼、川下理日人、松本浩一、前川智弘
2. 発表標題 O,P-アセタールを活用したイソクロマン及びベンゾオキサジン誘導体のone-pot合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村光、谷上絢一、三牧夏月、前川智弘
2. 発表標題 共役トリエン構造を有する不飽和脂肪酸アミド類の合成研究
3. 学会等名 第65回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村光、中谷彩乃、油口晴美、前川智弘
2. 発表標題 次亜塩素酸ナトリウム五水和物を利用したBenzisothiazol-3-ones類の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村光、東祐輔、前川智弘
2. 発表標題 ボロン酸触媒を利用した3-ヒドロキシソインドリノン類へのフェノール導入反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 光, 谷上絢一, 三牧夏月, 前川智弘
2. 発表標題 -Sanshoolおよびspilantholの効率的合成法の研究
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 饒 非, 浮谷知慎, 中村 光, 前川智弘
2. 発表標題 メルカプトカルコンを利用したヘミチオインディゴ類の簡便合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 光, 三牧夏月, 谷上絢一, 前川智弘
2. 発表標題 共役トリエン構造を有するHydroxysanshool類の立体選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichiro Ikegami, Fei Rao, Akira Imamiya, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa
2. 発表標題 Selective Synthesis of Benzofuran Isomers Using Rearrangement Reaction of Hydroxychalcone and the Application to Synthesis of Natural Product
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 光, 今宮彰良, 饒 非, 池上裕一朗, 前川智弘
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を利用したカルコン類の転位反応によるインドール及びベンゾフラン類の合成
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fei Rao, Kazuchika Ukiya, Yusuke Azuma, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa
2. 発表標題 A Convenient Synthesis of Hemithioindigo by the Cyclization of 2'-Mercaptochalcone with NBS under Mild Conditions
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Nakamura, Touko Kine, Haruna Uenishi Yasuhito Kase and Tomohiro Maegawa
2. 発表標題 Selective Synthesis of Disubstituted Isoxazole Isomers by the Rearrangement of Chalcones Mediated by Hypervalent Iodine Reagents
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村光, 饒非, 浮谷知慎, 東祐輔, 前川智弘
2. 発表標題 メルカプトカルコンとハロゲン化剤を利用したヘミチオインディゴ類の合成について
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019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