

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06973

研究課題名(和文) Cope型ヒドロアミノ化に基礎をおくケミカルバイオロジー・創薬基盤技術の開発

研究課題名(英文) Development of core technology for chemical biology and drug discovery based on Cope-type hydroamination

研究代表者

田村 修 (Tamura, Osamu)

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30257141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：(1)歪みの解消を駆動力とする分子間Cope型ヒドロアミノ化反応の開発と生体直交型反応への展開：競合グループの相次ぐ論文発表のため、このテーマを進展させることができなかった。(2)ヘテロCopeヒドロアミノ化反応の開発とクリック反応への展開：ジボラロフィル存在下、イソシアネート類とオキシム反応によりCope型ヒドロアミノ化反応を起こさせ、ニトロンを系内で発生させ、これを直ちに付加環化反応に用いる分子間反応を開発した(約30例、最高収率94%)。さらに、計算化学を用いて、ニترون形成時の遷移状態を求めることができた。さらに、イソシアネートとアルキルヒドロキシルアミンとの反応も同形式で進行する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ジボラロフィル、イソシアネート類及びオキシムを混合するだけでイソオキサゾリジン環が得られる3成分連結型の分子間付加環化反応を開発した。これらの3成分に種々のクリック反応に用いられる官能基を予め導入しておき本反応を行うと、3つの区別された官能基を有するコア化合物が得られる。これらの区別された官能基にそれぞれ種々のペンダント化合物を連結することにより多様性のある中分子群の合成が可能となり、ライブラリ合成の有力な手法となる。一方、イソシアネートとアルキルヒドロキシルアミンとの反応は、非常に速く、新たなクリック反応となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：(1) Development of intermolecular Cope-type hydroamination reaction accelerated by ring strain and development to bioorthogonal reaction: Due to successive papers published by competing groups, we were unable to advance this theme. (2) Development of hetero-Cope hydroamination reaction and development to click reaction: We have developed that Cope-type hydroamination reaction caused by isocyanates and oximes generating nitrones, which immediately undergo cycloaddition reaction with dipolarophile intermolecularly (about 30 examples, up to 94% yield). Moreover, using computational chemistry, we were able to determine the transition state for the nitron formation. Furthermore, it was clarified that the reaction between isocyanate and alkylhydroxylamine proceeded easily in the same manner.

研究分野：有機化学

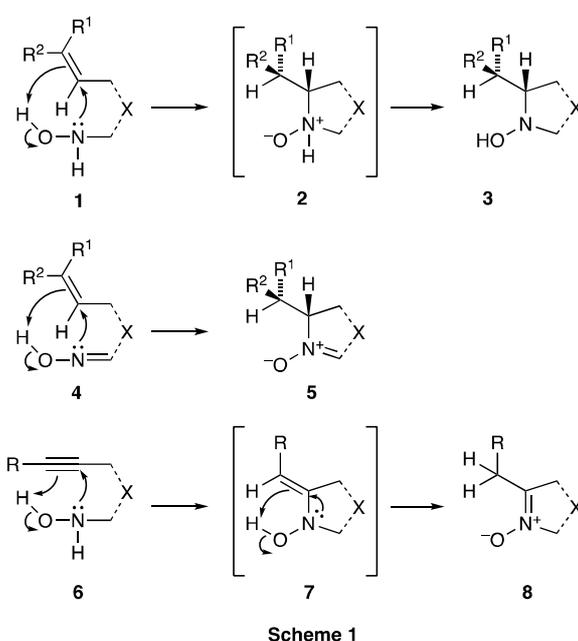
キーワード：イソシアネート オキシム ニترون 付加環化反応 ヘテロCope型ヒドロアミノ化

1. 研究開始当初の背景

Cope 型ヒドロアミノ化反応は、熱的な協奏反応であり、主に分子内反応に用いられ、アルケンへのヒドロキシルアミンの付加 (Scheme 1, 1→2→3),¹ オキシム窒素のアルケンへの付加によるニトロンの生成 (4→5), アセチレンへのヒドロキシルアミンの付加それに続く異性化反応によるニトロンの生成などが知られている (6→7→8).² しかし、対応する分子間反応は、高温でのみ進行するため、^{3,4} この分子間反応を生体直交型の反応に利用するという観点からの報告は、申請者の知る限り見当たらなかった。

一方、オキシム (HO-N=CH-R) に対してイソシアナート (R'-N=C=O) を反応させるとオキシムの酸素原子に反応して、R'-NH-CO₂-N=CH-R が得られることが常識であった。これに対して申請者らは、イソシアナート

に対してオキシムがヘテロ Cope 型アミノ化を起こして N-カルバモイルニトロンを発生することを明らかにした。



2. 研究の目的

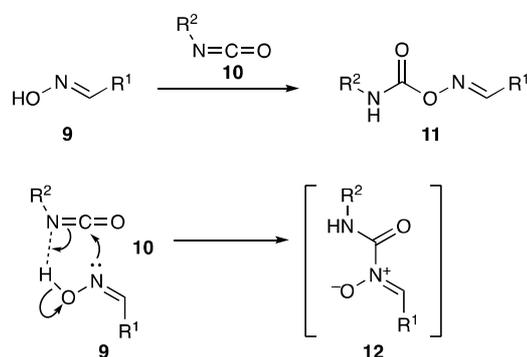
(1) 歪みの解消を駆動力とする分子間 Cope 型ヒドロアミノ化反応の開発と生体直交型反応への展開：シクロオクチンやトランスシクロオクテンなどの歪みを持つアセチレンやオレフィンとヒドロキシルアミンとの反応を検討し、歪みの解消を駆動力とする Cope 型ヒドロアミノ化反応を開発する。

(2) ヘテロ Cope ヒドロアミノ化反応の開発とクリック反応への展開：ジポラロフィル存在下、イソシアナート類とオキシム反応により Cope 型ヒドロアミノ化反応を起こさせ、ニトロンを系内で発生させ、これを直ちに 1,3-双極子付加環化反応に用いるという分子間反応を開発する。さらに、イソシアナートとアルキルヒドロキシルアミンとの同形式の反応も開発する。

3. 研究の方法・研究成果

(1) 歪みの解消を駆動力とする分子間 Cope 型ヒドロアミノ化反応の開発と生体直交型反応への展開：シクロオクチン誘導体とモノアルキルヒドロキシルアミンの分子間反応で分子間 Cope 型ヒドロアミノ化を経由して、ニトロンを得る反応を開始した (2020 年度)。しかし、ジアルキルヒドロキシルアミンと末端アルキンの Cope 型ヒドロアミノ化によるエナミンオキシドの生成およびジアルキルヒドロキシルアミンとシクロオクチンの Cope 型ヒドロアミノ化によるエナミンオキシドの生成反応が相次いで報告された。^{5,6} そこで、歪んだアルケンとしてトランスシクロオクテンを用いて検討を続けたが、トランスシクロオクテンの不安定さもあり、うまくいかなかった。そこで、集積二重結合であるアレシンの反応を検討したが、反応性が悪くこのテーマは止めた。

(2) ヘテロ Cope ヒドロアミノ化反応の開発とクリック反応への展開：従来、オキシム **9** とイソシアナート **10** を反応させると *o*-カルバモイル化反応が進行し、**11** が生じるものとされており、実際に **11** が単離されてきた。しかし、実際には **10** と **9** で水素結合が形成し、オキシム窒素が **10** のカルボニル基を攻撃して *N*-カルバモイル化反応が起こり、*N*-カルバモイルニトロン **12** が速やかに生成することを見出した (Scheme 2)。このニトロン **12** は大変不安定のため室温で分解するため、これまで認識されていなかった。

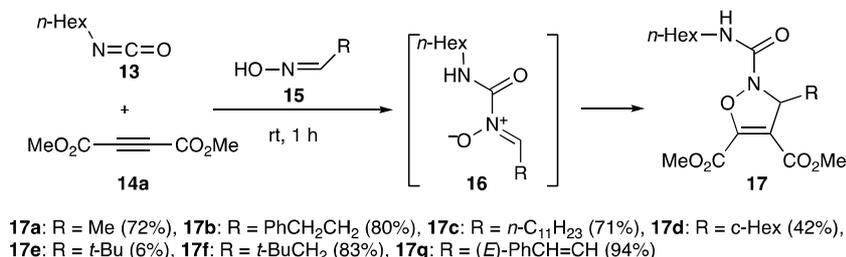


Scheme 2

また、このニトロンの生成機構の形式は、Scheme 2 の 4→5 のものと類似しており、ヘテロ Cope ヒドロアミノ化反応と見なすことができる。この反応を用いて、適切なジポラロフィル存在下、イソシアネート類とオキシム反応により Cope 型ヒドロアミノ化反応を起こさせ、ニトロンを系内で発生させ、これを直ちに 1,3-双極子付加環化反応に用いるという分子間反応と分子内反応を開発した。

分子間付加環化反応：ヘキシルイソシアナート (**13**) とジメチルアセチレンジカルボキシレート (**14a**) の混合物に室温で各種オキシム **15** を加え、そのまま室温で 1 時間反応させると、**13** と **15** が反応して反応系内で *N*-カルバモイルニトロン **16** を発生し、これが **14a** と 1,3-双極子付加環化反応を起こして付加環化体 **17** を与えた (Scheme 3)。アセトキシム (**15a**) は 72% の収率で付加環化体 **17a** を与えた。直鎖を伸ばしたオキシム **15b** や **15c** を用いても十分に高い収率で **17b** (80%) と **17c** (71%) を与えた。 α 位に枝分かれがあるオキシム **15d** では立体障害のため収率は落ち (**17d**, 42%)、さらに α 位を高くしたオキシム **15e** では付加環化体 **17e** がわずか 6% 得られるのみであった。しかし、 β 位の高高さは反応に影響せず、**15f** は **17f** を高収率 (83%) で与えた。また、 α, β -不飽和オキシム

は反応性が高く、94% の収率で付加環化体 **17g** が得られた。

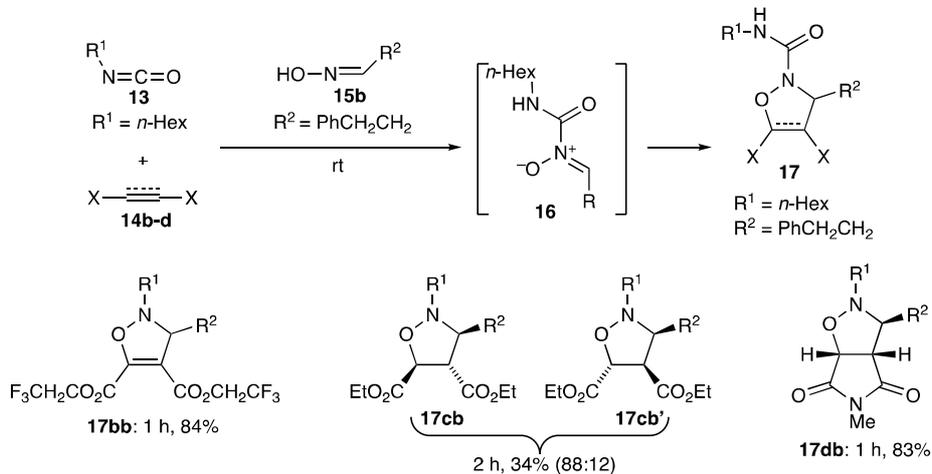


Scheme 3

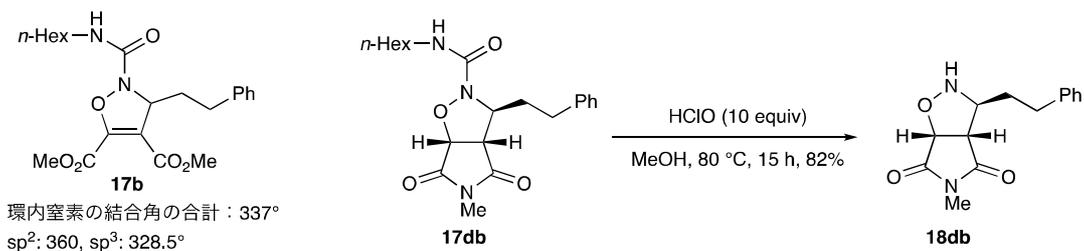
次にイソシアナート **13** とオキシム **15b** を用いて幾つかの親双極子 **14b-d** との反応を行なった (Scheme 4)。**14a** よりも電子求引性の高いトリフルオロエチルエステルを有する **14b** では、わずかに収率が向上し 84% の収率で **17bb** が得られた。フマル酸ジエチル (**14c**) との反応は **17cb** が **17cb'** に優先して得られた。マレイミド **14d** は *endo* 生成物 **17db** のみを高収率 (83%) で与えた。

メチルイソシアナート (MeN=C=O)、オキシム **17a**、マレイミド **14d** を用いる付加環化反応について密度汎関数計算を行なった。オキシムの *Z*-型とイソシアナートとの反応は、Scheme 2 にあるように協奏的でその活性化エネルギーは約 17 kcal/mol で生成するニトロンの方が約 1 kcal/mol 不安定である。この結果から、ニトロン生成はであり、可逆であると判断された。律速段階は付加環化反応であり *endo* アプローチの方が、遷移状態が安定であり、実験結果を再現できた。

付加環化体 **17b** の X-線結晶解析によると、環内の窒素原子の 3 つの結合角合計は 337° であり、通常の尿素の *sp*² 窒素のもの (360°) よりもはるかに小さく、むしろ *sp*³ 原子のもの (328.5°) に近かった (Scheme 5)。このことは、環内窒素とカルボニル基との共役が充分でないことを示しており、容易に加水分解が可能であると考えた。付加環化体 **17db** をメタノール中過塩素酸と 80 °C で反応させることにより、カルバモイル基が除去された **18db** が 82% の収率で得られた。



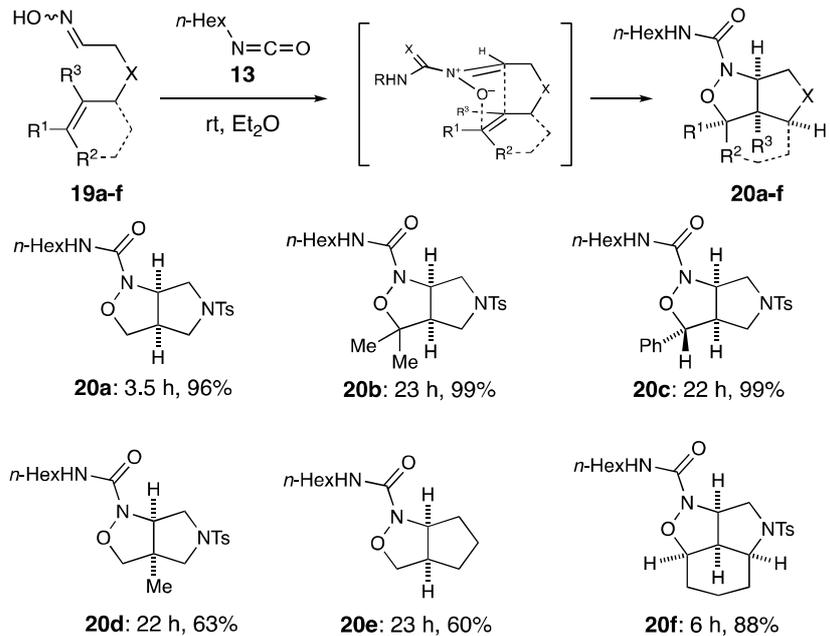
Scheme 4



Scheme 5

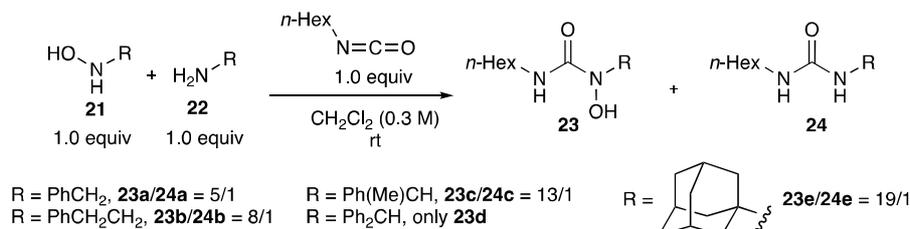
分子内付加環化反応: 先の分子間付加環化反応を分子内反応に応用した。側鎖に二重結合を有するオキシム **19** をヘキシルイソシアナート **13** とエーテル中室温で反応させると, 反応はスムーズに進行して対応する付加環化体 **20** を収率よく与えた (Scheme 6)。すなわち, テザーに *N*-トシル基を有し, 無置換オレフィンを持つ **19a** は速やかに付加環化反応を起こし, **20a** を 96% の収率で与えた。同様に末端にジメチル基を有する **19b** 及びトランスにフェニル基を有する **19c** はいずれもほぼ定量的収率で **20b** や **20c** を与えた。オキシム **19d** は中程度の収率 (63%) ながら第四級炭素原子を有する付加環化体 **20d** を与えた。オキシム **19e** は炭素からなる直鎖のオレフィンをもち, Thorpe-Ingold effect が働かないため環化しにくい基質であるが, 中程度の収率 (60%) で目的の付加環化体が得られた。

(3) *N*-アルキルヒドロキシルアミンのイソシアナートへのヘテロ Cope 型ヒドロアミノ化反応: *N*-アルキルヒドロキシルアミンのイソシアナートの反応もオキシムとイソシアナートからのニトロン形成反応 (Scheme 2, 9 + 10 12) と同様に水素結合を介するヘテロ Cope 型ヒドロアミノ化反応で進行するものと考えた (Scheme 7)。この反応形式は, 擬似分子内反応となるため, 対応するイソシアナートとアミンとの反応よりも速いと考えられる。そこで, イソシアナートに対して *N*-アルキルヒドロキシルアミンとアルキルアミンの競争反応を行うこととした。*N*-アル



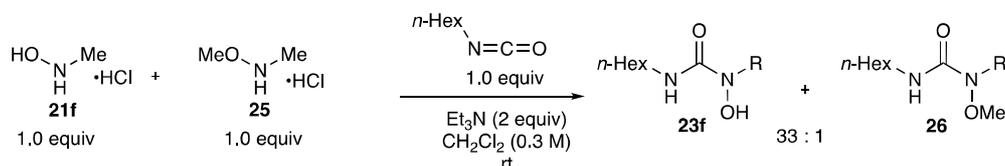
Scheme 6

キルヒドロキシルアミン **21** とアルキルアミン **22** の等量混合物に *N*-ヘキシルイソシアナートを反応させ、*N*-ヒドロキシウレア **23** とウレア **24** の生成比を求めた (Scheme 8) . 面白いことに、置換基 R が嵩高くなるに従って **23/24** の比 (反応速度比) が大きくなることがわかった . すなわち、**23a/24a** < **23b/24b** < **23c/24c** < **23d/24d** となっている . アルキルアミンの場合、嵩高くなるとイソシアナートへの求核反応が遅くなるのに対し、*N*-アルキルヒドロキシルアミンの場合、イソシアナートと水素結合を形成するため、反応が分子内的になり、立体障害の影響を受けにくくなっているためであると考えられる .



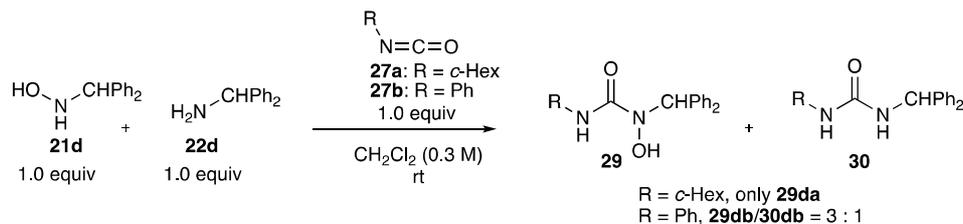
Scheme 8

水素結合の関与をはっきりさせるために、*N*-メチルヒドロキシルアミン **21f** と *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン **25** のヘキシルイソシアナートへの競争反応を検討した (Scheme 9) . その結果、**21f** との付加体 **23f** が一方的に得られた .



Scheme 9

次に、**21d** 及び **22d** との競争反応をアルキルイソシアナート **27a** と芳香族イソシアナート **27b** に対して行なった . その結果 **27a** との反応では、**21d** との付加体 **29da** のみが得られるのに対し、**27b** との反応では **29db** と **30db** の生成比は 3:1 と下がった (Scheme 10) . 芳香族イソシアナート **27b** の窒素原子の塩基性はアルキルイソシアナート **27a** のものよりも低いいため、**27b** は **21d** と十分な水素結合を形成しにくいいためと考えられる .



Scheme 10

メチルイソシアナート (MeN=C=O) , *N*-ベンジルヒドロキシルアミン **21a** との付加反応について密度汎関数計算を行なった . 反応は、Scheme 7 にあるように水素結合を介して協奏的でその活性化エネルギーは約 14 kcal/mol であり、メチルイソシアナートとベンジルアミン **22a** との反応のものより 3 kcal/mol 以上安定であり、**21a** の反応の方が速いことが示された .

文献

- W. Oppolzer, A. C. Spivey, C. G. Bochet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3139-3140.
- S.-I. Murahashi, Y. Imada, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 4684-4716.
- U. Orcel, J. Waser, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 32-39.
- A. M. Beauchemin, J. Moran, M.-E. Lebrun, C. Séguin, E. Dimitrijevic, L. Zhang, S. I. Gorelsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1410-1413.
- D. Kang, J. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 5616-5621.
- D. Kang, S. T. Cheung, A. Wong-Rolle, J. Kim, *ACS Cent. Sci.*, **2021**, *7*, 631-640.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahiro Yamada, Yoshimitsu Hashimoto, Kosaku Tanaka III, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura	4. 巻 23
2. 論文標題 Palladium(II)-Catalyzed Substituted Pyridine Synthesis from , -Unsaturated Oxime Ethers via a C-H Alkenylation/Aza-6 -Electrocyclization Approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 1659-1663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c00061	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 Miyu Furugoori, Kiwamu Yoshida, Yoshimitsu Hashimoto, Nobuyoshi Morita, Kosaku Tanaka III, Osamu Tamura	4. 巻 69
2. 論文標題 Electrophilic Epoxidation of , -Unsaturated Oximes with Dioxiranes and Ring Opening of the Epoxides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1010-1016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c21-00533	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 Takahiro Yamada, Yoshimitsu Hashimoto, Kosaku Tanaka, , Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura	4. 巻 23
2. 論文標題 Palladium(II)-Catalyzed Substituted Pyridine Synthesis from , -Unsaturated Oxime Ethers via C-H Alkenylation/Aza-6 -Electrocyclization Approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 1659-1663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c00061	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 Misaki Shinoda, Nobuyoshi Morita, Kosaku Tanaka, III, Yoshimitsu Hashimoto, Shintaro Ban, Osamu Tamura	4. 巻 68
2. 論文標題 Synthesis and Formation Mechanism of a Compound with an Unprecedented Novel Skeleton: Skeletal Dodecahydro-4,10:5,9-diepoxydipyrrolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocine Compound Formation and Formation Mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1238-1243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c20-00561	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 Takahiro Yamada, Yoshimitsu Hashimoto, Kosaku Tanaka, , Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura	4. 巻 85
2. 論文標題 Thioether Ligand-Enabled Cationic Palladium()-Catalyzed Electrophilic C-H Arylation of , - Unsaturated Oxime Ethers. Yamada	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 12315-12328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01570	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 Tomoyuki Suzuki, Kosaku Tanaka, III, Yoshimitsu Hashimoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura	4. 巻 31
2. 論文標題 O-Alkyl S-(pyridin-2-yl)carbonothiolates: Operationally Simple and Highly Nitrogen-Selective Alkoxy Carbonylation Reagents of Amino Groups	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 899-902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1690856	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 Yamada Takahiro, Hashimoto Yoshimitsu, Tanaka Kosaku, Morita Nobuyoshi, Tamura Osamu	4. 巻 12
2. 論文標題 Cationic palladium(<sc>i</sc>)-catalyzed synthesis of substituted pyridines from , - unsaturated oxime ethers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 21548 ~ 21557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2RA03875G	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 Tanaka Kosaku, Hashimoto Yoshimitsu, Morita Nobuyoshi, Tamura Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Directing-Group-Free Palladium-Catalyzed C ² H Arylation of Aldoxime Using Oxime 's Umpolung Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8954 ~ 8958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c03387	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 Tanaka Kosaku, Yoshida Mayumi, Yamamoto Ayaka, Hashimoto Yoshimitsu, Morita Nobuyoshi, Tamura Osamu	4. 巻 365
2. 論文標題 Synthesis of <i>N</i> -Aryl Isoxazolidines by Photo Promoted Selective Arylation of Oximes and Cyclization Using Hypervalent Iodine Reagents and Copper Catalyst	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1419 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202300110	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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本彩可、青木啓祐、田中耕作三世、橋本善光、森田延嘉、田村 修
2. 発表標題 イソシアナートによるオキシムのN-選択的なアシル化を用いるニトロン形成とその1,3-双極子付加環化反応
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 彩可、牧田 亮、田中 耕作三世、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 イソシアナートによるヘテロCope型ヒドロアミノ化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中 耕作三世、西舘 素子、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 N-アリアルイソオキサゾリジンのN-O結合転位反応を活用した 1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田 孝博、橋本 善光、田中 耕作三世、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 カチオン性パラジウム触媒による α,β -不飽和オキシムの 位アルケニル化反応を經由した新規ピリジン合成法の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 彩可、青木 啓祐、田中 耕作三世、真野 滉大、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 イソシアナートを用いるオキシムからの直接的なニトロンの発生法およびその分子間1,3-双極子付加環化反応
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 江藤 大輔、田中 耕作三世、真野 滉大、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 N-ボラノニトロンを用いたcononuridineのCDE環の合成研究
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 田中 耕作三世、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 オキシム炭素選択的カップリング反応の開発
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 田中 耕作三世、吉田 真弓、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 オキシムの直接的なN-アリール化によるニトロロン形成
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 田村 修
2. 発表標題 ニトロロンの新しい化学の開拓
3. 学会等名 日本薬学会第 142 年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木智行、宇佐美駿、真野滉大、田中耕作三世、橋本善光、森田延嘉、田村修
2. 発表標題 0-アルキル S-(ピリジン-2-イル)カルボノチオラート類: 特徴あるアルコキシカルボニル化剤
3. 学会等名 第49回 複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠田 美咲、田中 耕作三世、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修
2. 発表標題 計算化学的手法を用いた特徴的なラダー化合物の生成機構の推定
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
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
---------	---------