

令和 6 年 7 月 2 日現在

機関番号：72651

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15233

研究課題名（和文）オキシムの特性を基盤とした遷移金属触媒を用いた多様化への展開

研究課題名（英文）Development of diversification using transition metal catalysts based on the characteristics of oximes

研究代表者

田中 耕作三世 (Tanaka, Kosaku, III)

公益財団法人乙卯研究所・その他部局等・研究員（移行）

研究者番号：10845639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は『オキシムの特性を基盤とした遷移金属触媒を用いた多様化への展開』に取り組み、オキシムが潜在的に有する極性転換によるオキシム炭素の求核的性質と遷移金属の反応性を用いて、オキシム炭素を選択的に変換する試みである。ケトキシムは合成化学的及び創薬化学的にコピキタスな構造として見られる有用性の高い官能基である。また、ケトキシムはケトンの等価体であり、ケトキシムの効率的な合成法の確立は、汎用性の高い官能基であるケトンの合成法にも通じることから、様々な面で意義深い。本反応開発において、副産物的な反応もいくつか生まれ、その反応についても詳細に検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、オキシムの極性転換を用いた変換反応を追求し、その過程でオキシムの潜在的な反応性を明らかにしました。オキシムを出発物質とする研究は、薬学や材料化学といった幅広い分野に影響を与える可能性があります。本研究の成果は、新たな合成経路や反応メカニズムの発見につながり、特に新薬の開発や機能性材料の創製に寄与すると期待されます。また、本研究の成果は学術的および社会的意義が大きく、多方面への波及効果が期待されます。

研究成果の概要（英文）：This research focuses on "Development of Diversification Using Transition Metal Catalysts Based on the Characteristics of Oximes." By leveraging the nucleophilic properties of the oxime carbon resulting from the potential polarity inversion of oximes and the reactivity of transition metals, we attempt to selectively transform the oxime carbon. Ketoximes are highly valuable functional groups seen as ubiquitous structures in synthetic and medicinal chemistry. Additionally, ketoximes are equivalent to ketones, and establishing efficient synthetic methods for ketoximes is also significant in various ways, as it relates to the synthesis of the highly versatile functional group ketones. In the development of this reaction, several byproduct reactions were also observed, and these reactions were examined in detail.

研究分野：反応開発

キーワード：オキシム パラジウム カップリング反応 銅 ニトロソ

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

オキシム、特にケトキシムは合成化学的及び創薬化学的にユニークな構造として見られる。合成化学的な観点からは、オキシムからアミドを得る Beckmann 転位反応の原料として用いられ、この反応によりナイロンの前駆体であるカプロラクタムが工業的に合成されており、工業スケールでも実施できる信頼できる反応の原料としてケトキシムが利用されている。近年ではケトキシムの窒素を配向基とした C-H 結合の C-C 結合もしくは C-O 結合変換反が開発され、多様な変換の足掛かりとして精力的に研究されており、ケトキシムの有用性が示されてきた。またケトキシム構造を含んだ化合物のいくつかに生物活性を発現することが知られており、創薬化学的にも興味深い研究対象として扱われている。

2. 研究の目的

多様なケトキシムを合成することは様々な原料としての活用や、それ自身の有用性の高さなどの観点から望まれている。しかし、市販のケトンからケトキシムを合成する方法だけでは、得られるケトキシムには制限があったため、既知の合成反応を駆使し、市販のアルデヒドから3工程(1. 求核付加 2. 酸化 3. オキシム化)を経ることで、新たなケトキシムを合成し、広範なケトキシムのケミカルスペース構築が行われてきた。この方法では、3工程の初期に多様性のある部位を導入するために、汎用性の低い合成ルートであるだけでなく、多様性置換基導入のために反応性の高い Grignard 試薬やリチウム試薬などを用いるために官能基許容性が低かった。

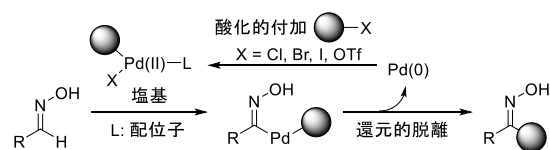
そこで、市販のアルデヒドより得られるアルドキシムから、遷移金属触媒を用いて直接的にケトキシムに変換することを目的として研究を開始することとした。

これを達成できれば、アルデヒドからケトキシムを合成する際、工程数の削減が可能だけでなく、酸化を必要としないためアトムエコノミーの観点からも優れている。さらに様々な置換基を最終的に導入できるため、多様な化合物へのアプローチが可能になる。またケトキシムを加水分解することで、ケトンを得られるため、新たなケトン合成法としても利便性が高い。そして遷移金属触媒反応は官能基許容性が高いことから、多官能性の複雑な化合物にも適用可能な汎用性の高い反応となりうる。

3. 研究の方法

1. Pd(0) を用いたハロゲン化アリールとのカップリング反応

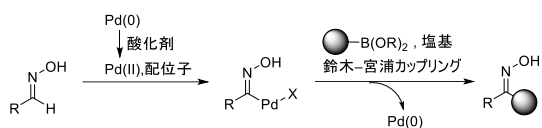
本反応は Pd(II)種を Pd(0)とハロゲン化アリールより発生させ、パラダキシムを経由した後、還元的脱離することでカップリング体であるケトキシムを得る。生じた Pd(0)は再びハロゲン化アリールに酸化的付加することで、触媒的に反応を進行させる。この際用いるパラジウム源として Pd₂(dba)₃などを想定している。用いるハロゲン化アリールとしてヨウ化物を始めとし、臭化物、塩化物、擬ハロゲン化物であるトリフラートなどの芳香族化合物を用いたスクリーニングを行う。



2. Pd(II) を用いた酸化的カップリング反応

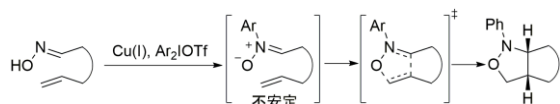
本反応は通常の Pd(II)を用いて、パラダキシムを生成させた後、カップリングパートナーを使い分けることで、様々なカップリング体を得る。その際生成した Pd(0)は酸化剤によって Pd(II)を再生させることで触媒的に行う。この際用いる Pd(II)源として酢酸パラジウムや塩化パラジウムなどが挙げられる。酸化的カップリング反応では、幅広いカップリングパートナーを用いることが可

能になる。今回は特にカップリング反応として、ボロン酸を用いる鈴木-宮浦カップリングの検討を行う



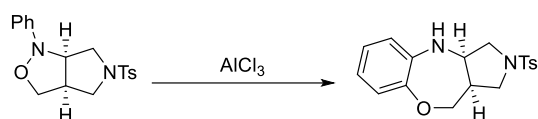
3. Cu (I) を用いたオキシム窒素の直接アリール化によるニトロン合成

上記検討過程で新たに見つかった反応の最適化を行った。すなわち、オキシム銅触媒による N 選択的アリール化と、生成した不安定なニトロンをオレフィンと 1,3-双極子環化反応させることで、N-アリールイソキサゾリジン合成することを目指した。



4. イソキサゾリジン環の環拡大

3の研究テーマの副生成物として、1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体が得られた。この誘導体は環化体である N-アリールイソキサゾリジンの N-O 結合の転位によって生成すると仮説を立て、N-アリールイソキサゾリジンを出発原料とし、1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体の合成検討を行った。

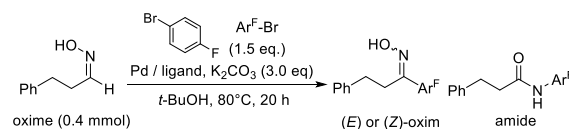


4. 研究成果

1. Pd(0) を用いたハロゲン化アリールとのカップリング反応

本反応は Pd(II)種を Pd(0)とハロゲン化アリールより発生させ、パラダオキシムを経由した後、還元的脱離することでカップリング体であるケトキシムを得る。生じた Pd(0) は再びハロゲン化アリールに酸化的付加することで、触媒的に反応を進行させる。以上の反応機構を想定し、反応条件を探索した。遷移金属触媒の反応は、用いる試剤によってその結果が大きく変わる。特に金属触媒

の配位子は反応の性質を大きく変え、反応の進行を左右する。実際、配位子の影響は非常に大きく、特定の構造を有する配位子のみしか目的物を与えなかった。反応条件の最適化を行い、[Pd(allyl)(t-BuBrettPhos)]OTf を触媒として、塩基に炭酸カリウム、溶媒に t-BuOH を用いる条件を見出した。

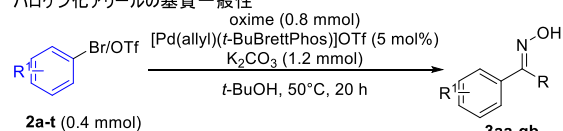


配位子種類	Pd / ligand	yield (%) ^a		
		(E)-oxime	(Z)-oxime	amide
二座	Pd ₂ (dba) ₃ / Xantphos, BINAP, DPEphos, DPPF, DCYPF, DTBPF	N.D.	N.D.	N.D.
カルベン (NHC)	CX-21, CX-22	N.D.	N.D.	N.D.
Buchwald型	Pd G3 RuPhos or XPhos	N.D.	N.D.	N.D.
	Pd G3 t-BuBrettPhos	33	10	23
	Pd G3 AdBrettPhos	13	trace	N.D.
	[Pd(allyl)(t-BuBrettPhos)]OTf	44	10	26

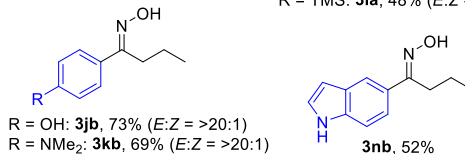
^aNMR 収率.

ハロゲン化アリール側に電子求引性基や立体障害の大きい置換基がある基質では、目的物は得られなかったが、それ以外の基質では比較的高い収率で反応が進行した。トリフラートの基質では医薬品の誘導体での反応も可能であり、本反応が温和な条件での反応が行えることを示せた。

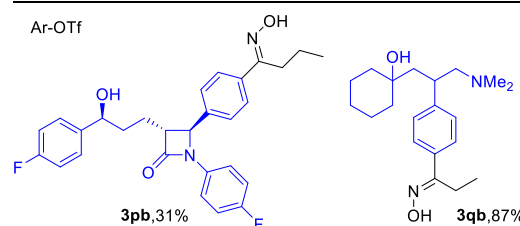
ハロゲン化アリールの基質一般性



Ar-Br	Yield (%)	(E:Z)
R = F: 3aa	94%	>20:1
R = H: 3ba	83%	>20:1
R = OMe: 3ca	97%	>20:1
R = Me: 3da	86%	>20:1
R = CF ₃ : 3ea	10%	>20:1
R = Ph: 3fa	59%	>20:1
R = vinyl: 3ga	59%	>20:1
R = alkynyl: 3ha	7%	>20:1
R = TMS: 3ia	48%	>20:1



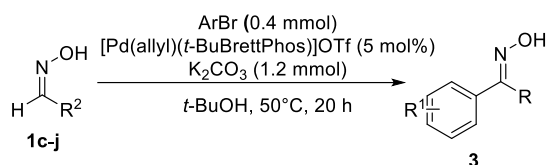
R = OH: 3jb	73%	(E:Z) >20:1
R = NMe ₂ : 3nb	69%	(E:Z) >20:1



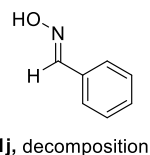
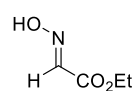
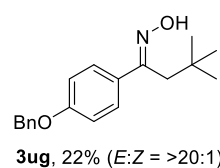
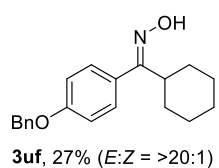
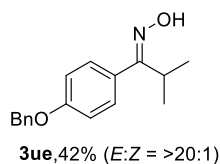
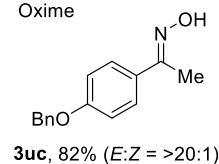
pinB	2s , No reaction	2t , No reaction
Br		
OTf		

オキシムの基質一般性でも立体障害の影響は大きく、立体障害によって *E* 体のオキシムを生成しやすい基質では、反応は低収率もしくは未反応であった。

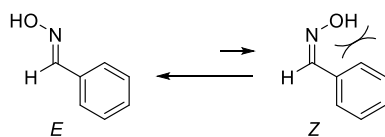
オキシムの基質一般性



Oxime



芳香族オキシムの立体障害



本研究は、オキシムの極性転換とパラジウムの反応性を利用した初めての例であり、今後の遷移金属触媒を用いた新しいカップリング反応の開発に貢献することが期待される。

論文

Directing-Group-Free Palladium-Catalyzed C–H Arylation of Aldoxime Using Oxime’s Umpolung Properties.

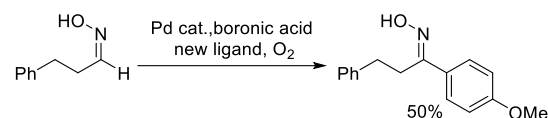
Tanaka, K. III; Hashimoto, Y.; Morita, N.; Tamura, O.

Org. Lett. **2022**, *24*, 8954–8958.

2. Pd(II) を用いた酸化的カップリング反応

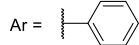
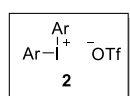
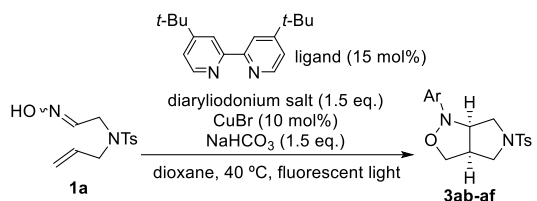
本反応は安定で取り扱いが容易な Pd(II)とアルドキシムより、パラダオキシムを生成させ、ボロン酸エステルと反応させること

で、鈴木–宮浦カップリングタイプの反応を行う。本反応途中に生成した Pd(0)は酸化剤によって Pd(II)を再生させることで触媒的に行う。本反応はいまだ実施中のため詳細は伏せるが、既知の酸化的カップリング反応条件ではほとんど反応が進行せず、目的物を得ることはできなかった。しかし、1の反応での知見を活かすことで新たな配位子を設計し、さらなる検討を行った。その結果最終的な酸化剤として酸素が利用可能となり、また収率も痕跡量から 50%程度まで改善した。今後もさらなる検討を重ねる。



3. Cu (I) を用いたオキシム窒素の直接アリール化によるニトロン合成

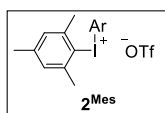
本研究では、光促進銅触媒反応を利用してオキシムから N-アリールイソキサゾリジン合成する新規方法を開発した。上記反応の検討の際、銅触媒を用いると異なる生成物、すなわちオキシム窒素がアリール化した生成物が得られた。最終的にオキシムとジフェニルヨードニウムトリフラートを反応基質として選び、CuBr を触媒として使用した。光照射条件下での反応が効果的であり、最大 88%の収率でニトロンが環化した N-アリールイソキサゾリジンが得られた。次に、対称および非対称なジアリールヨードニウム塩を用いることで、多様な N-アリールイソキサゾリジンの合成に成功した。本研究の成果により、N-アリールイソキサゾリジンの効率的な合成方法が確立され、これまで困難であった N-アリールニトロンおよびイソキサゾリジンの合成が容易になった。この方法は、医薬品開発や新規材料の創製において重要な役割を果たすことが期待される。



3ab: 95% (4 hr)



3ab: 67% (3 hr)



3ac

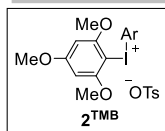
2c^{Mes}: 56% (6 hr)



3ad

2d^{Mes}: 69% (6 hr)

2c^{Mes}: 64% (4 hr)



3ae

2e^{Mes}: 23% (6 hr)

: 20% (6 hr)

2e^{TMB}: 75% (3 hr)



3af

2f^{Mes}: 55% (21 hr)

: 26% (8 hr)

2f^{TMB}: 81% (1.5 hr)

論文

Synthesis of *N*-Aryl Isoxazolidines by Photo-Promoted *N*-Selective Arylation of Oximes and Cyclization Using Hypervalent Iodine Reagents and Copper Catalyst.

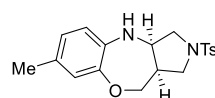
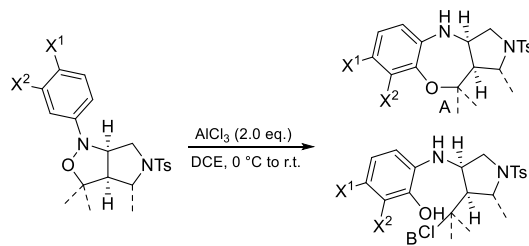
Tanaka, K. III; Yoshida, M.; Yamamoto, A.; Hashimoto, Y.; Morita, N.; Tamura, O.

Adv. Synth. Catal. **2023**, *365*, 1419–1424.

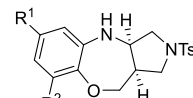
4. イソオキサゾリジン環の環拡大

N-アリールニトロンの合成研究副生成物として 1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体が得られてきた。これは *N*-アリールニロンが環化した *N*-アリールイソオキサゾリジン環から *N*-O 結合の開裂に伴った転位反応によって生成したと予想し、イソオキサゾリジン環を原料として検討を行った。*N*-O 結合の転位反応はいくつか報告例があったが、菊川の報告している AlCl₃ を用いる条件がスムーズに反応が進行し、目的の 1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体を与えた。(*J. Chem. Soc. Chem.*

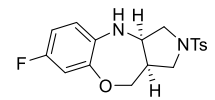
Commun. **1989**, *19*, 1450.) 本反応は AlCl₃ 以外のルイス酸もいくつか検討したが、望みの転位体を与えたのは AlCl₃ のみであった。



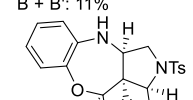
A: 76%
B: 24%



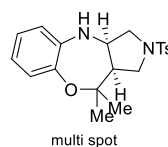
A: 45% (R¹ = Me, R² = H)
A': 9% (R¹ = H, R² = Me)



A: 74%
B: 5%



B + B': 11%
A: 96%
B: N.D.



multi spot

ベンゼン環上に置換基を有する基質では位置異性体を生じたが、比較的高い収率で反応が進行した。カルボカチオンを生成しやすい基質では全く生成物を与えず、系中は複雑化する結果となった。

以上のように、イソオキサゾリジンから 1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体の新たな合成法を見出した。1,5-ベンゾオキサゼピン誘導体は薬の部分構造としても多くみられるので、生成物の構造の生物活性を測定することで医薬品のリード化合物を見出せる可能性があり、今後の展開が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Tanaka Kosaku, III, Hashimoto Yoshimitsu, Morita Nobuyoshi, Tamura Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Directing-Group-Free Palladium-Catalyzed C?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, III, 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 <i>N</i> 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 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	4. 巻 14
2. 論文標題 Ketyl Radical Generation by Photoexcited Palladium and Development of Organopalladium-Type Reactions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 5269 ~ 5274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.4c00510	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	4. 巻 e202400202.
2. 論文標題 Recent Advances in the Direct N?C(sp2) Nitroene Synthesis from Oxime	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202400202.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202400202	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

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 オキシム窒素の直接的アリール化によるニトロ形成及び付加環化反応への展開
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中耕作三世、西館素子、橋本善光、森田延嘉、田村 修
2. 発表標題 N-アリー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 田中耕作三世、橋本善光、森田延嘉、田村 修
2. 発表標題 オキシムの極性転換能を活かしたパラジウム触媒によるアルドキシムのC-Hアリール化反応
3. 学会等名 第21回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2023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

〔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
---------	---------