

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460022

研究課題名(和文) 含窒素骨格構築におけるオキシムの高度利用

研究課題名(英文) Sophisticated utilization of oximes in construction of nitrogen-containing carbon-frameworks

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1) オメガアルケニルオキシムをアシル化剤であるBoc₂Oと加熱すると、オキシム窒素がBoc化され、生じたN-Bocニトロロンが分子内付加環化反応を起こすことを見いだした。さらに、この反応に最適なアシル化剤の開発にも成功した。(2) アミド置換O-シリルオキシムとアルケンとをBF₃·OEt₂存在下で反応させると、N-ボラノニトロロンが発生し、シス選択的な付加環化反応が起こることを見いだした。(3) オメガアルケニルO-シリルオキシムに4-tert-ブチルベンゼンチオールとラジカル開始剤と反応させると、チイルラジカルアルケン部への付加、次いでシリルオキシム部へラジカル環化反応が起こることを見いだした。

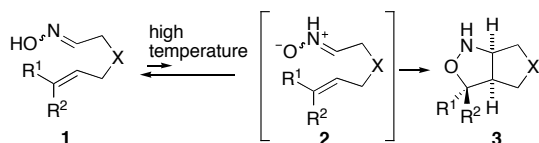
研究成果の概要(英文)：(1) Omega-alkenyl oximes, on heating with Boc₂O, underwent N-acylation leading to N-Boc nitrones, which caused intramolecular cycloaddition. Acylating reagent that is more adequate for the present cycloaddition was also explored. (2) A C-amide-substituted O-silylated oxime, on treatment with BF₃·OEt₂, in situ generated boracyclic nitrone-type intermediate, which underwent cycloaddition with alkenes to give 3,5-cis-isoxazolidines as the major products. (3) Omega-alkenyl O-tert-butylsilyloximes, on treatment with odorless 4-tert-butylbenzenethiol in the presence of AIBN in boiling benzene, underwent addition of thiyl radical followed by radical cyclization of the corresponding vinyl radicals onto the O-silyloxime moieties to give cyclic O-silylhydroxylamines in good yields.

研究分野：有機化学

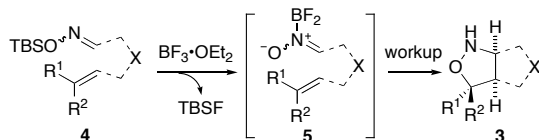
 キーワード：O-シリルオキシム N-アシルニトロロン チイルラジカル アルケニルO-シリルオキシム ラジカル環化
N-ボラノニトロロン 付加環化

1. 研究開始当初の背景

分子内にオレフィンをもつオキシム **1** を加熱すると、NH-ニトロソ **2** に異性化し、分子内で付加環化反応を起こして **3** を与える。この反応は簡便で魅力的であるが、反応に必要なオキシム **1** から NH-ニトロソ **2** への変換がエネルギー的に不利であるため高温が必要であり、さらに反応の成否は基質の構造に大きく依存する。



これに対し、報告者らは *O*-シリルオキシム **4** と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ から発生させる *N*-ボラノニトロソ **5** の分子内及び分子間付加環化反応により **6** を得る反応を開発してきた。



2. 研究の目的

(1) アシル化により促進されるオキシムの分子内付加環化反応

オキシム **1** の反応研究の過程で見いだしたアシル化により促進される付加環化反応の詳細を明らかにする。

(2) *C*-ジメチルアミド置換 *O*-シリルオキシムの付加環化反応

O-シリルオキシムの $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下における付加環化反応の研究の一環として、*C*-アミド置換 *O*-シリルオキシムの付加環化反応の詳細を明らかにする。

(3) チイルラジカルの付加を用いる ω -アルキニル-*O*-シリルオキシムのラジカル環化反応

O-シリルオキシムの反応性の研究の一環として、 ω -アルキニルオキシムのチイルラジカルの付加を用いるラジカル環化反応を開発する。

3. 研究の方法

(1) アシル化により促進されるオキシムの分子内付加環化反応

オキシム **1** を単に加熱した場合と Boc_2O と共に加熱する場合との反応時間と収率を比較した。反応例を Table 1 に示した。例えば、オキシム **1a** をトルエン中 1 週間加熱還流しても付加環化体は全く生成しないのに対し、2 当量の Boc_2O と共に 30 時間反応させると *N*-Boc 付加環化体 **6a** が 57% の収率で得られた (entry 1)。他の場合も同様の反応条件で行い、 Boc_2O を共存させると反応が大きく改善された。 Ac_2O 、 BnOCOC 、 $(\text{MeOCO})_2\text{O}$ 等、他のアシル化剤を用いた場合には低収率で

あるか、付加環化体は得られなかった。

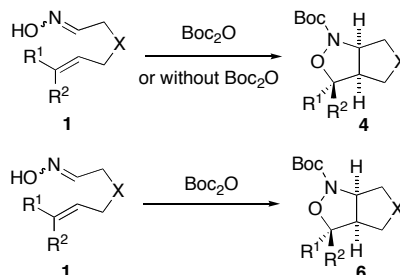
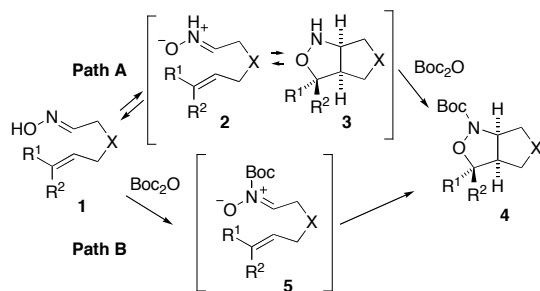


Table 1

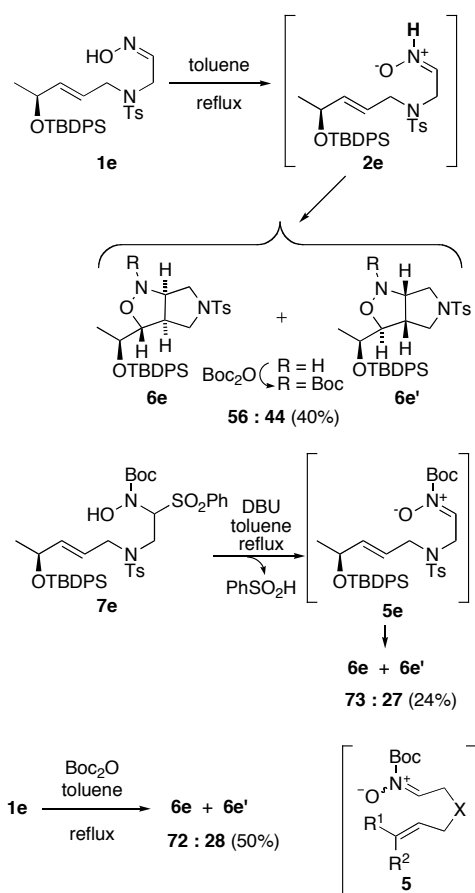
entry	oxime	product
1		
	1a	None: 1 week, recovery of 1a Boc_2O : 30 h, 57%, 6a : R = Boc
2		
	1b	None: 24 h, 13%, 3b : R = H Boc_2O : 11 h, 85%, 6b : R = Boc
3		
	1c	None: 24 h, recovery of 1c Boc_2O : 15 h, 43%, 6c : R = Boc
4		
	1d	None: 23 h, 16%, 3d : R = H Boc_2O : 3 h, 89%, 6d : R = Boc

反応機構に関しては、NH-ニトロソ **2** を經由して反応が進行し、NH-付加環化体 **3** が Boc 化される可能性(Path A)と、オキシム **1** の窒素原子が Boc 化されることにより *N*-Boc ニトロソ **5** が生成し、これが分子内付加環化反応を起こして **4** を与える可能性がある (Path B)。NH 環化体 **3** から **1** への逆反応 (Path A) が存在するかを確かめるために、少量得られた **3d** を加熱した。しかし、オキシム **1d** は全く生じなかった。従って、**3** から **1** への逆反応は否定された。

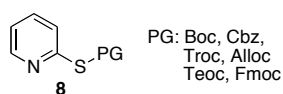


さらに反応機構を調べるために、側鎖にキラリティを有するオキシム **1e** とその誘導体 **7e** の反応を行った。オキシム **1e** をトルエン中加熱したところ、NH-ニトロソ **2e** を經由して反応が進行し NH 分子内付加環化体の混合

物を与えた。これを精製すること無く室温で Boc 化して *N*-Boc 体の 2 種のジアステレオマー **6e** と **6e'** の 56:44 の混合物を得た。次いで、スルホン **7e** を塩基存在下で加熱すると *N*-Boc ニトロン **5e** を経由して反応が進行し、*N*-Boc 体 **6e** と **4e'** の 73:27 の混合物を与えた。ここで、Boc₂O 存在下におけるオキシム **1e** の反応が NH ニトロン **2e** を経由するのであればジアステレオマー比 **6e** : **6e'** は 56 : 44 に近い値を示し、*N*-Boc ニトロン **5e** を経由して反応が進行するならば、ジアステレオマー比 **6e** : **6e'** は 73 : 27 に近い値を示すはずである。実際に、Boc₂O 存在下でオキシム **1e** を加熱したところ、**6e** と **6e'** を 72 : 28 の比で与えた。この実験により、Boc₂O 存在下におけるオキシム **1e** の分子内付加環化反応は *N*-Boc ニトロン **5e** を経由して進行することが明らかとなった。



さらなる検討により、**8** をアシル化剤として用いると Boc の代わりに様々な保護基 (PG) をこの付加環化反応で使用できるようになった。現在は光学活性なアシル化剤によるジアステレオ面選択的な反応の開発を行っている。



(2) *C*-ジメチルアミド置換 *O*-シリルオキシムの付加環化反応

これまで *C*-エステル置換 *O*-シリルオキシ

ム **9a** を BF₃·OEt₂ 存在下でアルケンと反応させると 3,5-*trans* 置換イソオキサゾリジンが得られることを報告してきた。これに対し、*C*-ジメチルアミド置換 *O*-シリルオキシム **9b** を用いると 3,5-*cis* 体が生成することを見いだした。

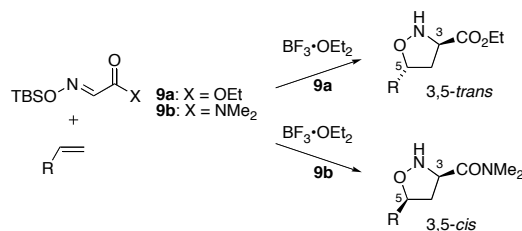
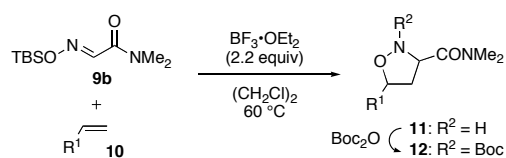
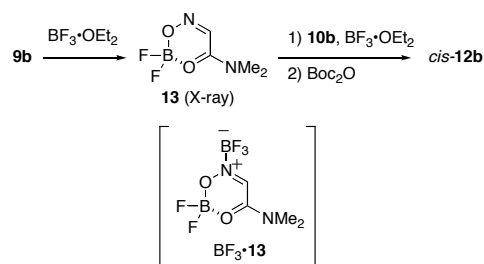


Table 2 に示すように何れのアルケンを用いても、*cis*-イソオキサゾリジンが優先的に得られることが示された。



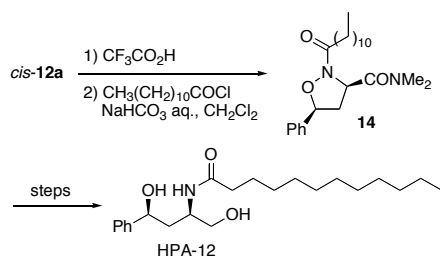
entry	Alkene 10	Reaction Time	Yield (%) of 12 (<i>cis:trans</i>)
1	10a	30 h	99 (3.4:1)
2	10b	32 h	97 (<i>cis</i> only)
3	10c	46 h	87 (3.6:1)
4	10d	55 h	42 (<i>cis</i> only)
5	10e	55 h	72 (5.3:1)

シリルオキシム **9b** を BF₃·OEt₂ と処理すると一旦、結晶が析出する。これをろ取り、X-線結晶解析に付したところ環状ホウ素化合物 **13** であることが判明した。化合物 **13** にアルケン **10b** を作用させても反応は進行しないが、もう 1 当量の BF₃·OEt₂ を作用させると反応が進行することから、活性中間体の構造は BF₃·**13** であると考えている。



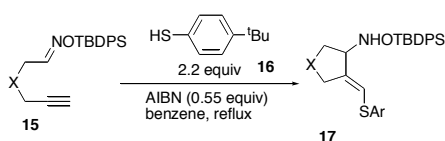
付加環化体 **13a** を用いて細胞内のセラミド輸送阻害活性を有する化合物 HPA-12 を合成

した。



(3) チイルラジカルの付加を用いる ω -アルキニル-*O*-シリルオキシムのラジカル環化反応

O-シリルオキシムの反応性の研究の過程で、*O*-シリルオキシムはラジカル受容能が高いことが予想された。そこで、チイルラジカルにより開始されるラジカル環化反応を開発した。末端にアルキン部を有するオキシム **15** に無臭性のチオール **16** を AIBN 存在下で作用させるとチイルラジカルがアルキン末端に反応し、次いでオキシムに環化が進行して環化体 **17** が中程度から高収率で得られることを見いだした (Table 3)。ラジカル受容能は、*O*-ベンジルオキシムよりも高いことが分かった。例えば、**15b** のベンジルオキシム誘導体は対応する環化体を 44% の収率で与えるのみであった。



entry	oxime	products (yield)
1		17a (55%)
2		17b (81%) <i>trans:cis</i> = 64:36
3		17c (63%) <i>trans:cis</i> = 80:20

内部アルキンを有する基質は六員環を優先的に与えた (Table 4)。特に末端がフェニル基の場合には、六員環化合物 **18** のみが高収率で得られた。

Table 4

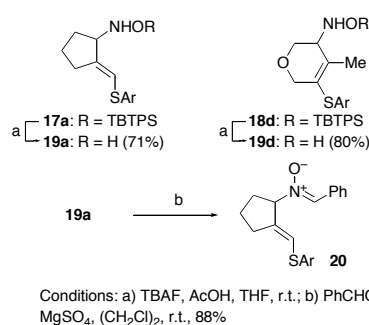
entry	oxime	products (yield)
1		17d (7%), 18d (69%)
2		17e (11%), 18e (63%)
3		17f (78%)
4		17g (73%)

本環化反応においても置いても *gem*-二置換効果 (Thope-Ingold Effect) は環化に有利な影響を与えた。マロン酸誘導体 **15h** は **17h** を 73% の収率で与え、**15i** から **18i** への環化は 91% に達した (Table 5)。

Table 5

entry	oxime	product
1		17h (73%)
2		18i (91%)

得られた環化体のシリル基は、容易に除去できる。以下に示すように **17** 及び **18** の何れの環化体からも TBAF-AcOH の条件で高収率でヒドロキシルアミン **19** が得られた。また、ヒドロキシルアミン **19a** からニトロン **20** へ変換できた。



4. 研究成果

(1) アシル化により促進されるオキシムの分子内付加環化反応

Boc₂O により促進されるオキシムの分子内付加環化反応を開発した。反応機構の検討により、*N*-アシルニトロンを経由することが明らかとなった。また、これに基づき新たなアシル化剤の開発を行った。

(2) *C*-ジメチルアミド置換 *O*-シリルオキシムの付加環化反応

C-ジメチルアミド置換 *O*-シリルオキシム

を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下でアルケンと反応させると 3,5-*cis* 置換イソオキサゾリジンを与えることを見いだした。また、本反応の活性中間体を明らかにした。更に、細胞内セラミド輸送阻害剤 HPA-12 の合成を行った。

(3) チイルラジカルの付加を用いる ω -アルキニル-*O*-シリルオキシムのラジカル環化反応

O-シリルオキシムの反応性の研究の一環として末端にアセチレン部位を有する *O*-シリルオキシムにラジカル開始剤存在下、4-*tert*-ブチルベンゼンチオールを作用させるとチイルラジカルのアセチレンへの付加続いてオキシム部分へラジカル環化が進行することを明らかにした。更に、生成物のシリル基は容易に除去できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Gold-Catalyzed Dimeric Cyclization of Isoeugenol and Related 1-Phenylpropenes in Ionic Liquid: Environmentally Friendly and Stereoselective Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Dihydro(1*H*)-Indenes: Nobuyoshi Morita, Rie Mashiko, Dai Hakuta, Daisuke Eguchi, Shintaro Ban, Yoshimitsu Hashimoto, Iwao Okamoto, Osamu Tamura, *Synthesis* 査読有 in press.
DOI: 10.1055/s-0035-1561604
- ② Acid-induced molecular-structural transformation of N-methyl aromatic oligoamides bearing pyridine-2-carboxamide. Ryu Yamasaki, Saori Fujikake, Ai Ito, Kentaro Migita, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Iwao Okamoto *Tetrahedron Lett.*, 査読有 **2016**, *57*, 56-59.
DOI:10.1016/j.tetlet.2015.11.058
- ③ Gold(I)/(III)-Catalyzed 2-Substituted Synthesis of Piperidines; Valency-Controlled Cyclization Modes, Nobuyoshi Morita, Tomonori Tsunokake, Yuji Narikiyo, Mayuka Harada, Tatsuyuki Tachibana, Yuta Saito, Shintaro Ban, Yoshimitsu Hashimoto, Iwao Okamoto, Osamu Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 査読有 **2015**, *56*, 6269-6272.
DOI:10.1016/j.tetlet.2015.09.115
- ④ Gold-Catalyzed Synthesis of Cyclic Ethers; Valency-Controlled Cyclization Modes: Nobuyoshi Morita, Arisa Yasuda, Motohiro Shibata, Shintaro Ban, Yoshimitsu Hashimoto, Iwao Okamoto, Osamu Tamura, *Org.*

Lett., 査読有 **2015**, *17*, 2668-2671.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01046

- ⑤ BF_3 -Mediated *cis*-Selective Cycloaddition of *O*-Silyloxime with Alkenes: Nobuyoshi Morita, Rina Kono, Kenji Fukui, Asuka Miyazawa, Hyuma Masu, Isao Azumaya, Shintaro Ban, Yoshimitsu Hashimoto, Iwao Okamoto, Osamu Tamura, *J. Org. Chem.*, 査読有 **2015**, *80*, 4797-4802.
DOI: 10.1021/acs.joc.5b00426
 - ⑥ Establishment of Relative and Absolute Configurations of Phaeosphaeride A: Total Synthesis of *ent*-Phaeosphaeride A: Kenichi Kobayashi, Yukiko Kobayashi, Misato Nakamura, Osamu Tamura, Hiroshi Kogen *J. Org. Chem.*, 査読有 **2015**, *80*, 1243-1248.
DOI: 10.1021/jo5025046
 - ⑦ Total Synthesis of Maremycins A and D1 Using Chiral and Cyclic Nitron with (*E*)-3-Ethylidene-1-Methylindolin-2-one: Tohru Ueda, Mitsuhide Inada, Nobuyoshi Morita, and Osamu Tamura, *Heterocycles*, 査読有 **2015**, *90*, 1179-1195.
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)93
- [学会発表] (計 14 件)
- ① 柴田洗希、庭野陽平、汐崎正生、平井俊弘、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、田村修: Neodysiherbaine A の全合成、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) 平成 28 年 3 月 26-29 日
 - ② 田村修、竹内祐輝、外山亮介、鈴木智行、相良浩人、鈴木良生、森田延嘉、伴慎太郎、橋本善光: アシル化により促進されるオキシムの分子内付加環化反応、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、近畿大学 11 月ホール (大阪府・東大阪市) 平成 27 年 10 月 26-27 日
 - ③ 柴田洗希、庭野陽平、汐崎正生、平井俊弘、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、田村修: Neodysiherbaine A の全合成研究、第 59 回日本薬学会関東支部、日本大学薬学部 (千葉県・船橋市) 平成 27 年 9 月 12 日
 - ④ 土屋貴久、柴田仁奈、相良浩人、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、田村修: ω -アルキニル *O*-シリルオキシムを基質としたチイルラジカルの付加・閉環反応の開発研究、日本薬学会第 135 年会、兵庫医療大学・神戸学院大学 (兵庫県・神戸市) 平成 27 年 3 月 25-28 日
 - ⑤ 濱沙織、宮澤明日香、稲葉友香、庭野陽平、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、田村修: C-カルボキシニトロンの付加環化反応を用いる syn-HPA-12 の合成研

- 究、日本薬学会第 135 年会、兵庫医療大学・神戸学院大学（兵庫県・神戸市）平成 27 年 3 月 25-28 日
- ⑥ 小林健一、小林夕貴子、中村美里、田村修、古源 寛：Phaeosphaeride A の相対および絶対立体配置の決定、日本薬学会第 135 年会、兵庫医療大学・神戸学院大学（兵庫県・神戸市）平成 27 年 3 月 25-28 日
- ⑦ 小林健一、小林夕貴子、田村修、古源 寛：*ent*-Phaeosphaeride A の全合成、第 58 回日本薬学会関東支部大会、昭和薬科大学（東京都・町田市）平成 26 年 10 月 4 日
- ⑧ Asuka Miyazawa, Yuka Inaba, Saori Hama, Shintaro Ban, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura: A Concise Synthesis of *cis*-HPA-12 Using Branonitrone species. 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Singapore EXPO (シンガポール) 平成 26 年 10 月 28-31 日
- ⑨ Nina Shibata, Takahisa Tsuchiya, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura: Radical Cyclization of-Alkynyl *O*-*tert*-Butyldiphenylsilyloximes Using 4-*tert*-Butylbenzenethiol. 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Singapore EXPO (シンガポール) 平成 26 年 10 月 28-31 日
- ⑩ Osamu Tamura, Nobuyoshi Morita, Rina Kono, Kenji Fukui, Asuka Miyazawa: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -Mediated Cycloaddition of (*tert*-Butyldimethylsilyloxyimino)acetic Acid *N,N*-Dimethyl Amide with Olefines. IMEBORON XV チェコ工科大学(チェコ共和国・プラハ) 平成 26 年 8 月 24-28 日
- ⑪ 外山亮介、善財さくらこ、高橋和紗、竹内祐輝、森田延嘉、田村修： Boc_2O により促進されるオキシムの分子内付加環化反応の反応機構、日本薬学会第 134 年会 熊本大学他（熊本県・熊本市）平成 26 年 3 月 27-30 日
- ⑫ 小林健一、田村修、古源 寛：Phaeosphaeride A の全合成研究、日本薬学会第 134 年会 熊本大学他（熊本県・熊本市）平成 26 年 3 月 27-30 日
- ⑬ 竹内祐輝、高橋和紗、外山亮介、善財さくらこ、森田延嘉、岡本 巖、田村修： Boc_2O により促進される分子内オキシム-オレフィン付加環化反応、第 43 回複素環化学討論会、長良川国際会議場（岐阜県・岐阜市）平成 25 年 10 月 17-19 日
- ⑭ Nobuyoshi Morita, Rina Kono, Kenji Fukui, Asuka Miyazawa, Ryosuke Toyama, Iwao Okamoto, Osamu Tamura: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -Mediated *cis*-Selective Cycloaddition of *O*-Silyloxime. 14th Tetrahedron Symposium, Hilton-Vienna

(オーストリア・ウィーン) 平成 25 年 6 月 25-28 日

〔図書〕(計 2 件)

- ① Osamu Tamura, Geometry-Controlled Cycloaddition of C-Alkoxy Carbonyl Nitrones: Synthetic Studies on Nonproteinogenic Amino Acid, In *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, pp 151-174, Wiley, 2014.
- ② 田村 修、丸善出版、有機合成実験法ハンドブック, 2014, ジアゾール, オキサゾール, トリアゾールの合成法, pp 1501-1503.

6. 研究組織

(1) 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