

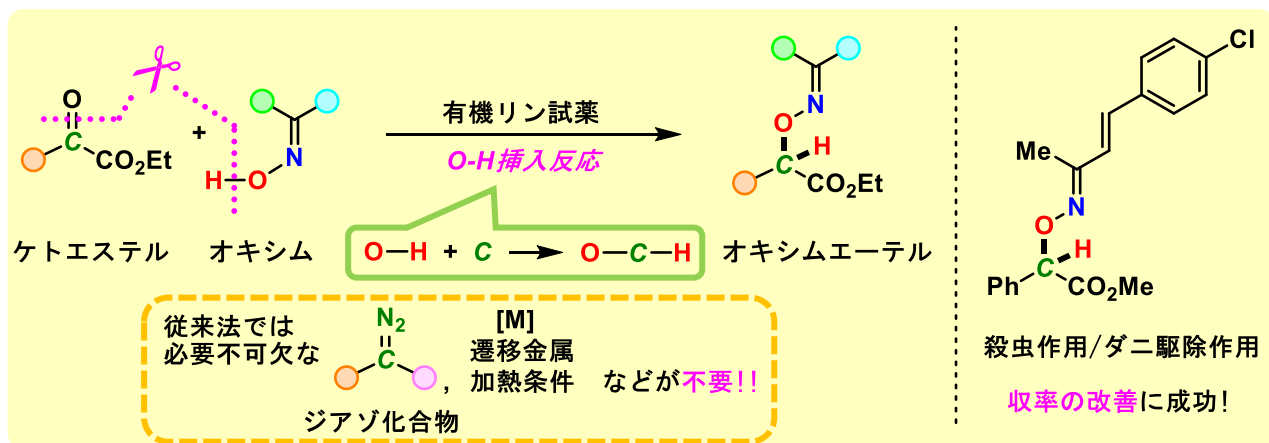


報道関係者 各位

2023 年 12 月 15 日

挿入反応を利用したオキシムエーテルの新たな合成法の開発に成功
～特定の結合を“切る、つなげる、割り込む”安全な分子変換技術～

神戸薬科大学 薬品化学研究室 上田昌史教授、武田紀彦准教授、安井基博助教(研究当時、現:京都工芸繊維大学)らは、挿入反応^{*1}を利用したオキシムエーテル^{*2}の新たな合成法の開発に成功しました。一般的に挿入反応は、出発原料にジアゾ化合物^{*3}の使用が必要であり、さらには高価な遷移金属の使用、場合によっては加熱条件などが必要でした。本成果では、この限定条件を回避し、ジアゾ化合物や遷移金属を必要としない挿入反応を新たに開発し、医薬品や農薬の候補として重要なオキシムエーテル合成を実現しました。この挿入反応は、酸素－水素(O－H)結合の間に、炭素原子を挿入し(割り込ませ)、酸素－炭素－水素(O－C－H)結合をつくることができます。さらに、開発した合成法を用いて、殺虫作用/ダニ駆除作用をもつ化合物を既存の方法よりも効率よく合成することに成功しました。本成果によって、単純な原料から多彩なオキシムエーテルの迅速供給が可能になり、医薬品や農薬の創製に繋がることが期待されます。2023 年 12 月 6 日に英国王立化学会の「*Chemical Communications*」への掲載に先立ち Web 上で公開されました。さらに、本研究のイメージ図が研究成果を発表する論文の掲載号での inside front cover (裏表紙)の表紙画に選ばれました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬品化学研究室

教授 上田昌史、准教授 武田紀彦

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7554 FAX: 078-441-7554

E-mail: masa-u@kobepharmaceutical-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp/medchem/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharmaceutical-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp>

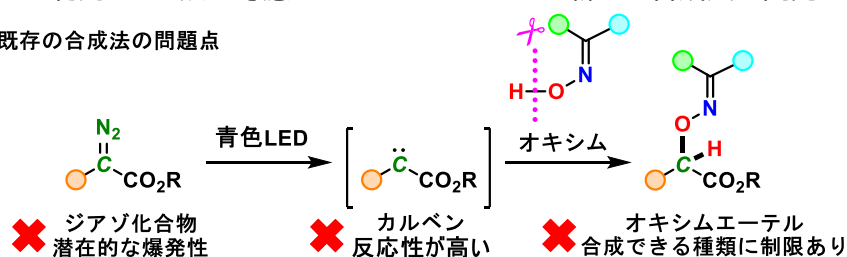


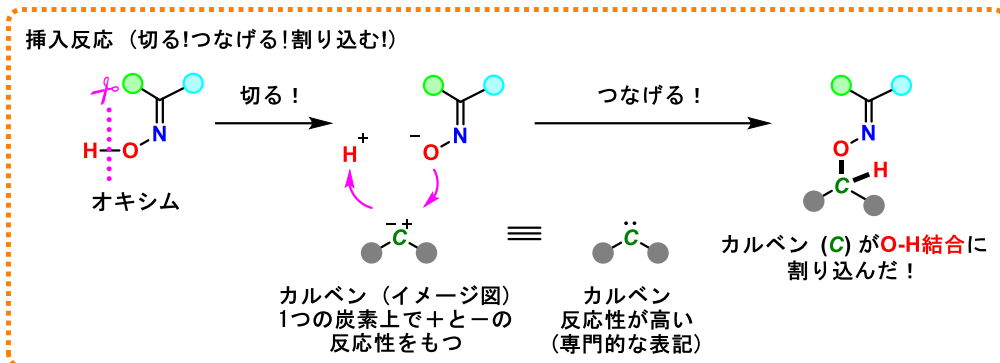
本研究のイメージ図：左奥側は従来の合成法、右手前側に今回開発した安全な合成法のイメージ

【研究の背景】

オキシムエーテルは医薬品や農薬の候補化合物によく見られる構造であり、抗うつ薬であるフルボキサミンや抗真菌薬であるオキシコナゾールなどに含まれている重要な構造単位です。そのため、医薬品の研究開発を進展させる上で重要な化合物群です。従来のオキシムエーテル合成法として、酸触媒による脱水縮合反応や遷移金属触媒を用いたカップリング反応がありますが、別途合成が必要な化合物を出発原料とする場合も多く、一般性や汎用性の問題がありました。最近では、持続可能な開発目標(SDGs)の観点から光エネルギーを利用したオキシムエーテル合成法が、相次いで報告されています。この方法は、オキシム^{*4}へのO-H挿入反応がカギであり、その進行には反応性の高いカルベン^{*5}の発生が必要不可欠です。また、一般的にO-H挿入反応は出発原料に潜在的に爆発性の懸念があるジアゾ化合物を用いることが必須となります。そのため、安全性の観点からジアゾ化合物の使用を避ける挿入反応を開発することは重要な研究課題です。本研究では、①ジアゾ化合物を用いないO-H挿入反応の設計、②カルベン等価体の利用、③入手容易なオキシムの利用、の三点を考慮し、オキシムエーテルの新たな合成法の開発を計画しました。

既存の合成法の問題点

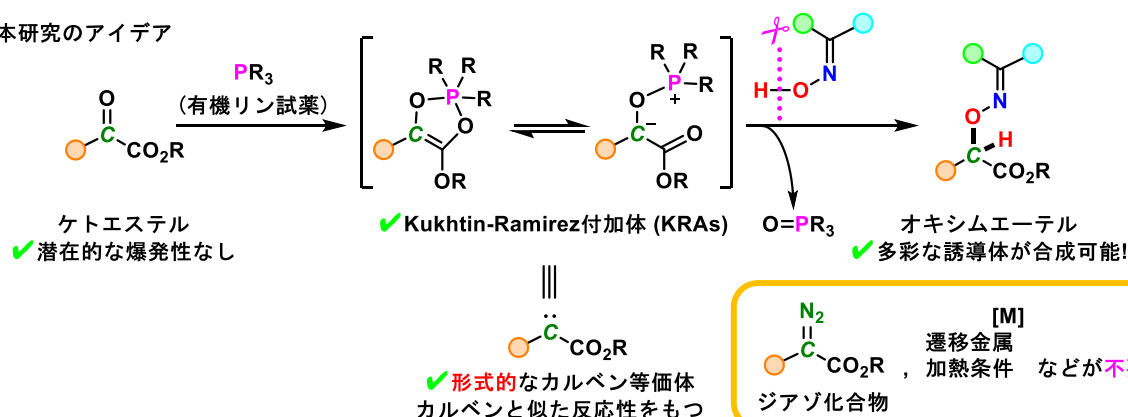




【研究の方法】

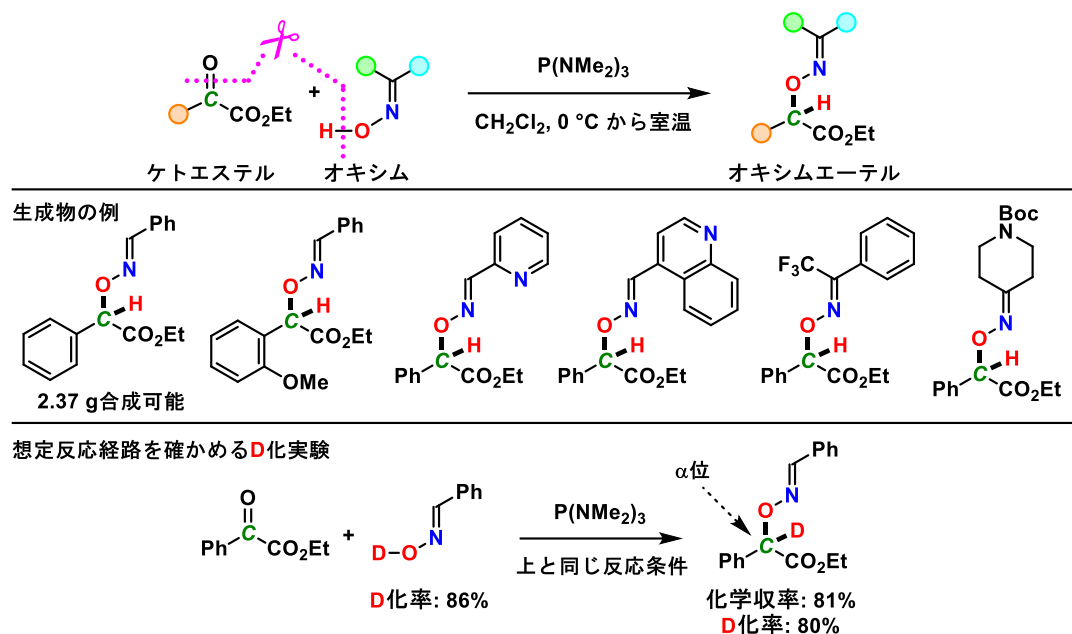
上記の計画をもとに熟慮した結果、Kukhtin-Ramirez 付加体(KRAs)に着目しました。KRAs は1964年に初めて報告されて以降、約50年間にわたって活躍の場を失っていました。しかし、2012年に有機合成化学的な有用性、すなわちカルベン等価体として利用可能であることが報告されて以降、その有用性が改めて見直され、新たな利用法が次々と報告されています。KRAsの特徴は、ケトエステルと有機リン試薬(PR_3)を反応させるだけでカルベン等価体が発生可能であり、実験操作が極めて簡単である点です。今回我々は、KRAsにオキシムを反応させれば、ジアゾ化合物や遷移金属触媒の使用、加熱条件などが必要なく、O-H挿入反応が進行し、新たなオキシムエーテル合成が可能であると考えました。さらに、ジアゾ化合物は、一般的にケトエステルから合成されるため、工程数の削減にも貢献できると考えました。

本研究のアイデア

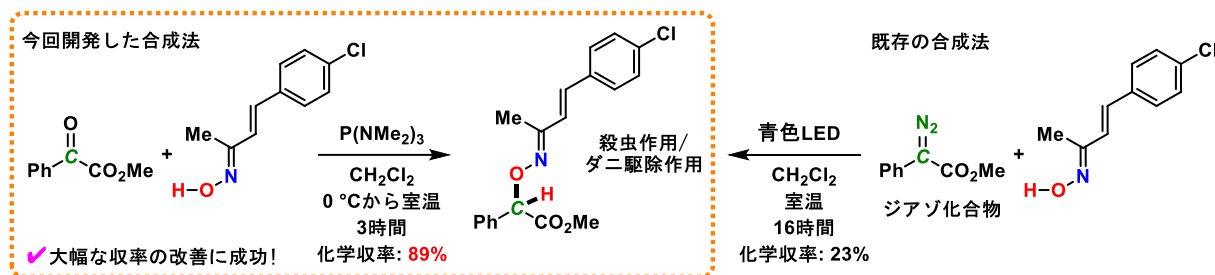


【研究成果の概要】

ケトエステルとオキシムを用いて、様々な有機リン試薬、溶媒、反応温度について検討しました。詳細な検討の結果、有機リン試薬としてトリス(ジメチルアミノ)ホスフィン($\text{P}(\text{NMe}_2)_3$)、溶媒としてジクロロメタン(CH_2Cl_2)、反応温度を 0°C から室温に設定すると、本反応が円滑に進行することが分かりました。本反応はベンゼン環上に様々な置換基があっても問題なく進行し、特にピリジンやキノリンなどの含窒素ヘテロ芳香族化合物でも利用できることから、高い官能基許容性^{*6}を有していることが示されました。また、この反応は大量合成への応用も可能であることを確認しています。推定反応経路を確かめるため、オキシムの一部をD(D:重水素)に変更した化合物を用いて、最適条件下で反応を行うと、期待通り生成物の α 位に重水素が組み込まれた生成物が得られました。この結果から、反応経路は予想通り、オキシムのO-H挿入反応が進行していることが明らかになりました。



本研究で得られるオキシムエーテルの高い基質一般性を利用して、殺虫作用/ダニ駆除作用をもつ化合物の合成を行いました。既存の合成法では、青色 LED 照射条件下、ジアゾ化合物とオキシムを用いると目的化合物の収率は低収率(23%)でしたが、私たちが開発した合成法では、その収率が 89%まで向上し、飛躍的な収率改善に成功しました。この結果から、今回開発した合成法の有用性が実証できました。



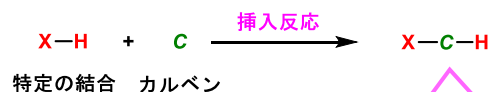
以上のように、本研究では医薬品や農薬に含まれるオキシムエーテルの新たな合成法を開発し、そのカギとなる O-H 挿入反応は、従来法とは異なる方法を適用することで、安全性や操作性、実用性の高い優れた合成手法を実現しました。本成果によって、単純な原料から複数の官能基をもつ複雑化されたオキシムエーテルの迅速供給が可能になり、医薬品や農薬などの探索研究の加速、さらには医薬品の創製に繋がることが期待されます。また、開発した手法を応用して、生物活性を有する化合物を高収率で合成することに成功しました。

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP19K05467, JP21K06465) の助成により行われました。

【用語説明】

*1 挿入反応: 特定の結合の間に、1 原子または 1 原子団を挿入する(割り込ませる)反応のこと。

特定の結合には、O-H 結合だけでなく、例えば N-H 結合、C-H 結合、S-H 結合なども含まれる。X-H 挿入反応は、形式上、生成物はカルベンが反応する結合に割り込んだ形になる。詳しくは p.3 の図参照。

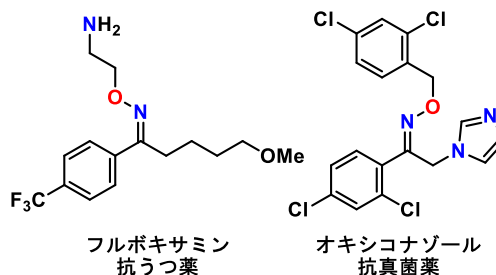
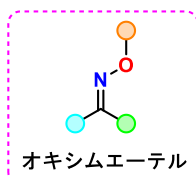


例えば、O-H, N-H
C-H, S-H など

カルベン (C) が特定の X-H 結合に割り込んだ!



*² **オキシムエーテル**: $R_2C=N-OR$ で表される有機化合物の総称。フルボキサミンやオキシコナゾールなどの医薬品に含まれる部分構造であるだけでなく、近年ではケミカルバイオロジーの分野でも利用されている。



*³ **ジアゾ化合物**: 分子中にジアゾ基 ($N_2=$ または $N^-=N^+=$) と結合した炭素原子を含む化合物の総称。ジアゾ基は生成エネルギーの大きい窒素分子 (N_2) として脱離しやすいため、様々な反応に適用できる。一方で、一般的に不安定で爆発性があるものが多いため、取り扱いに注意を要する。



*⁴ **オキシム**: $R_2C=N-OH$ で表される有機化合物の総称。市販のアルデヒドやケトンとヒドロキシルアミンから 1 工程で簡単に合成できる有用な化合物である。



*⁵ **カルベン**: 一般的な炭素は価電子 8 が安定であるため、4 本の結合を形成できる。一方で、カルベンは価電子 6 であり、2 本の結合がある不安定な化学種である。オクテット則 (炭素の場合は価電子 8 が安定) を満たしていないため、カルベンは電子を奪って新たに 2 本の結合を形成して、安定になる傾向が強い。この性質が、カルベンの高い反応性に起因しており、高すぎる反応性をどのように制御するかは、重要な研究課題の一つである。

*⁶ **官能基許容性**: 目的の反応に対して、どの程度多様な官能基をもつ原料を利用できるかという度合いのこと。官能基許容性の高い反応は、官能基をもつ複雑な分子にも利用できるため、合成上利用価値が高い。(KPUnews202203 参照)

[掲載論文]

雑誌名: *Chemical Communications*, DOI: 10.1039/D3CC05522A.

論文名: Synthesis of oxime ethers via a formal reductive O-H bond insertion reaction of oximes to α -keto esters

著者: Norihiko Takeda, Ryoya Maeda, Motohiro Yasui, Masafumi Ueda

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/cc/d3cc05522a>