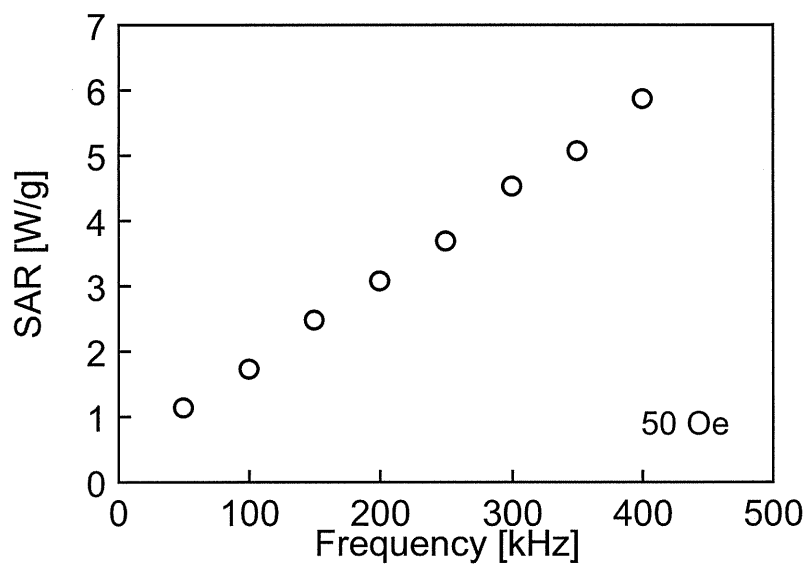
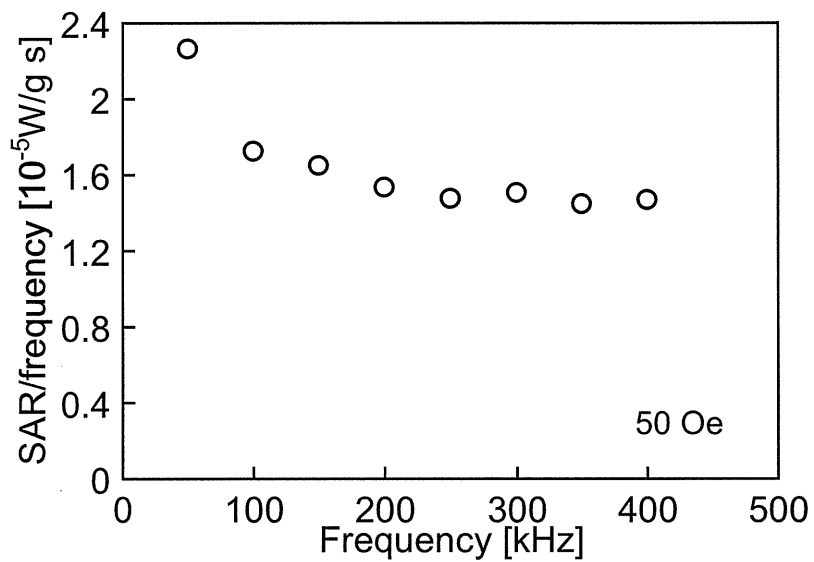


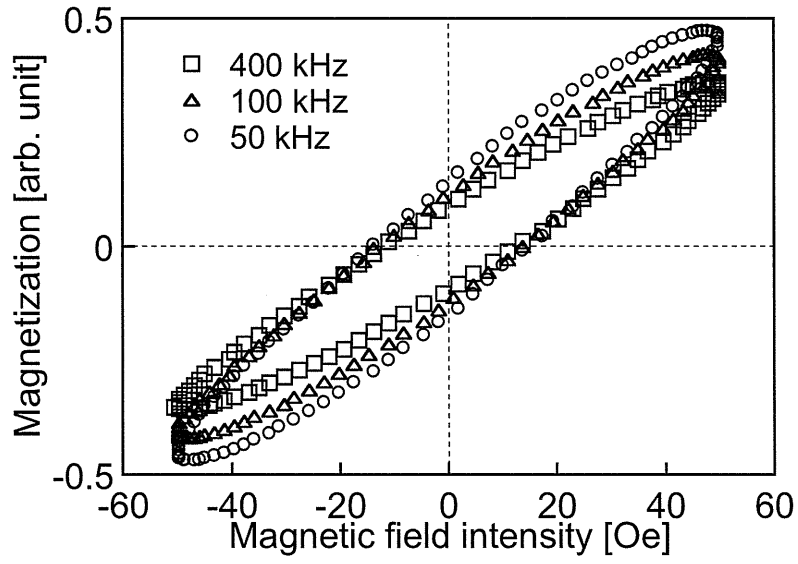
温度上昇特性



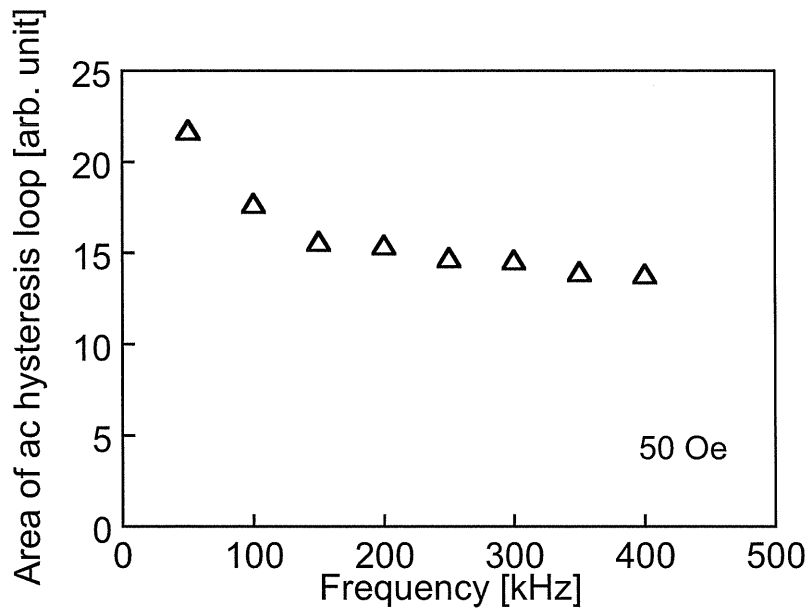
超常磁性ナノ粒子の液中発熱量の周波数特性



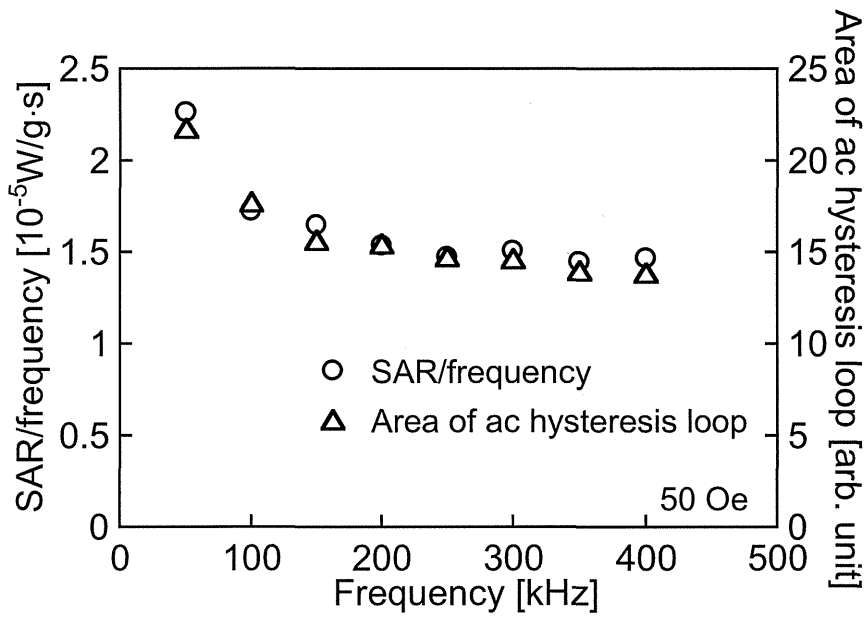
超常磁性ナノ粒子の液中発熱効率の周波数特性



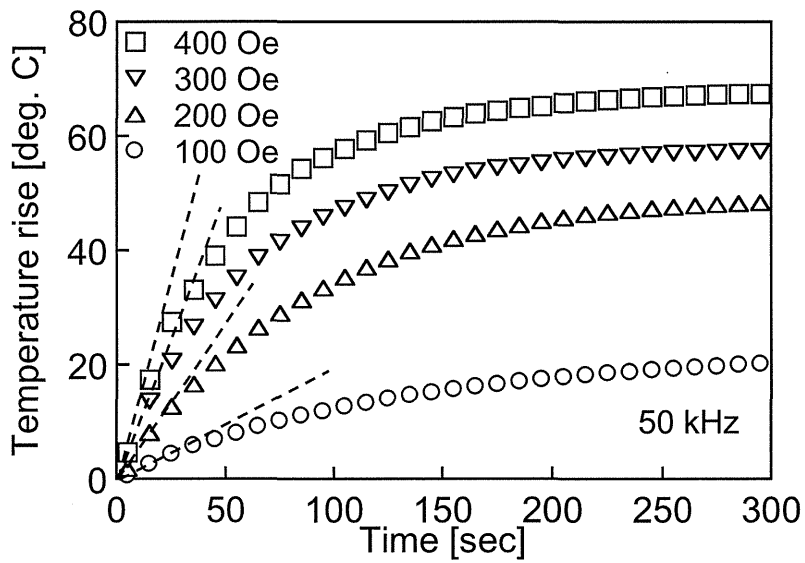
超常磁性ナノ粒子の交流磁化曲線周波数特性



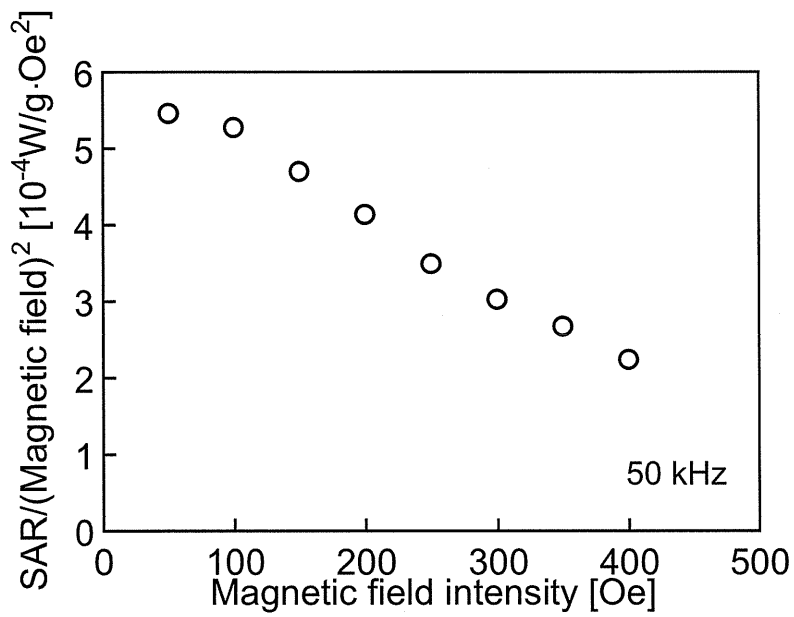
超常磁性ナノ粒子の交流磁化曲線の面積周波数特性



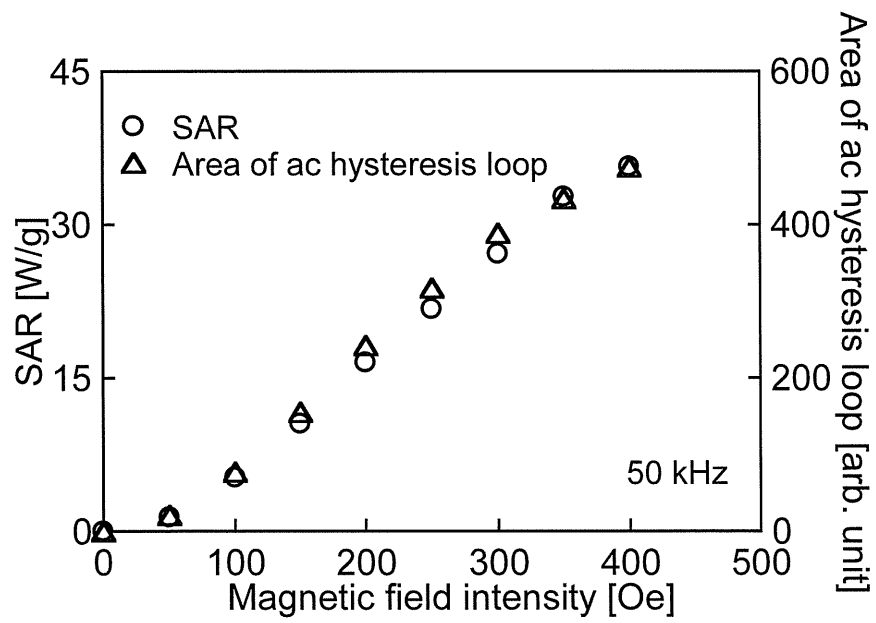
超常磁性ナノ粒子の発熱効率と交流磁化曲線の面積比較周波数特性



超常磁性ナノ粒子の温度上昇磁界強度特性



超常磁性ナノ粒子の発熱効率磁界強度特性



超常磁性ナノ粒子の液中発熱量と交流磁化曲線の面積磁界強度特性

3-2. 参考文献

本研究を実施するにあたり、その基盤となったこれまでの研究等

- (1) Asahi Tomitaka, Hiroki Kobayashi, Tsutomu Yamada, Minhong Jeun, Seongtae Bae, Yasushi Takemura, Magnetization and self-heating temperature of NiFe₂O₄ measured by applying ac magnetic field, *Journal of Physics: Conference Series* Vol. 200, 122010, pp.1-7, Feb. 2010.
- (2) Minhong Jeun, Seung Je Moon, Hiroki Kobayashi, Hye Young Shin, Asahi Tomitaka, Yu Jeong Kim, Yasushi Takemura, Sun Ha Paek, Ki Ho Park, Kyung-Won Chung, and Seongtae Bae, Effects of Mn concentration on the ac magnetically induced heating characteristics of superparamagnetic Mn_xZn_{1-x}Fe₂O₄ nanoparticles, for hyperthermia, *Applied Physics Letters*, Volume 96, Issue 21, Article 202511, pp. 1-3, May 21, 2010.
- (3) Hiroki Kobayashi, Atsuo Hirukawa, Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada, Minhong Jeun, Seongtae Bae and Yasushi Takemura, Self-heating properties under ac magnetic field and their evaluation by ac/dc hysteresis loops of NiFe₂O₄ nanoparticles, *Journal of Applied Physics*, 107, 09B322, pp. 1-3, May 12, 2010.
- (4) Asahi Tomitaka, Tomohiro Koshi, Shinsuke Hatsugai, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura, Magnetic characterization of surface-coated magnetic nanoparticles for biomedical application, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, Issue 10, pp. 1398–1403, May, 2011.
- (5) Asahi Tomitaka, Minhong Jeun, Seongtae Bae and Yasushi Takemura, Evaluation of Magnetic and Thermal Properties of Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications, *Journal of Magnetism*, Vol. 16, No. 2, pp. 164-168, June, 2011.
- (6) Hiroki Kobayashi, Koji Ueda, Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura, Self-heating property of magnetite nanoparticles dispersed in solution, *IEEE Transactions on Magnetics*, Vol. 47, No. 10, pp. 4151-4154, Oct., 2011.
- (7) Y. Ichiyanagi, D. Shigeoka, T. Hiroki, T. Mashino, S. Kimura, A. Tomitaka, K. Ueda and Y. Takemura, Study on increase in temperature of Co-Ti ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia treatment, *Thermochimica Acta*, 532, pp. 123-126, 2012.
- (8) Minhong Jeun, Sanghoon Lee, Jae Kyeong Kang, Asahi Tomitaka, Keon Wook Kang, Young Il Kim, Yasushi Takemura, Kyung-Won Chung, Jiyeon Kwak and Seongtae Bae, Physical limits of pure superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for a local hyperthermia agent in nanomedicine, *Applied Physics Letters*, 100, 092406, pp.1-4, March 2012.
- (9) Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura, Magnetic nanoparticle hyperthermia using Pluronic-coated Fe₃O₄ nanoparticles: an in vitro study, *Journal of Nanomaterials*, Volume 2012, Article ID 480626, 5 pages, April, 2012.
- (10) Asahi Tomitaka, Koji Ueda, Tsutomu Yamada, Yasushi Takemura, Heat dissipation and magnetic

properties of surface-coated Fe₃O₄ nanoparticles for biomedical applications, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 324, Issue 21, pp. 3437-3442. October, 2012.

- (11) K. Nakamura , K.Ueda , A. Tomitaka , T.Yamada, Y. Takemura, Self-heating temperature and ac hysteresis of magnetic iron oxide nanoparticles and their dependence on secondary particle size, IEEE Transactions on Magnetics, vol. 49, no. 1, pp. 240-243, January, 2013.

本研究にかかわる論文

- (12) Satoshi Ota, Yoshiyuki Takahashi, Asahi Tomitaka, Tsutomu Yamada, Daisuke Kami, Masatoshi Watanabe, Yasushi Takemura, Transfection efficiency influenced by aggregation of DNA/polyethylenimine max/magnetic nanoparticle complexes, Journal of Nanoparticle Research, 15, 1653, pp. 1-12, April, 2013.
- (13) Minhong Jeun, Sanghoon Lee, Yu Jeong Kim, Hwa Yeon Jo, Ki Ho Park, Sun Ha Paek, Yasushi Takemura, and Seongtae Bae, Physical Parameters to Enhance AC Magnetically Induced Heating Power of Ferrite Nanoparticles for Hyperthermia in Nanomedicine, IEEE Transactions on Nanotechnology, Vol. 12 , Issue 3, pp. 314-322, May, 2013.

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業研究事業）

分担研究報告書

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発

—鉄-サレン錯体の合成と化学構造—

研究分担者 井上 誠一 横浜国立大学名誉教授

A. 研究目的

鉄サレン錯体は N_2O_2 型四座配位子からなるシッフ塩基錯体の一種である。平面四配位錯体を形成しやすく、錯体構造や物性研究が広く行われている化合物である。近年、鉄サレン錯体がDNAを開裂することが報告されるなど、生体との関連も注目されている化合物である。

最近石川、江口らは抗腫瘍活性を有する有機化合物に鉄サレン錯体を結合することにより、機能性抗がん剤の可能性を示すことに成功した。そこで我々は、機能性を付与するのに適した鉄サレン錯体の構造を設計し、その合成法を開発することを目的とした。

機能性を付与した抗がん剤の開発により、これまで以上に患者への負担を軽減した抗がん剤治療への期待が高まる。

B. 研究方法

石川、江口らが見出した鉄サレン錯体の構造を元に、抗がん剤への結合方法の検討と、鉄サレン錯体の化学構造の解析を行った。合成化学の知識を基礎に、抗腫瘍活性化合物の選択的保護、脱保護、鉄サレン錯体との結合方法を検討した。鉄サレン錯体の構造解明のため、核磁気共鳴分光法、赤外分光法、高速液体クロマトグラフィー、元素分析、質量分析、示差熱分析、単結晶X線結晶構造解析などを駆使した。

(倫理面への配慮)

特に該当する項目はありません。

C. 研究結果

抗がん剤などの生理活性を有する化合物の多くは、複数の官能基を有する多官能性有機化合物である。化学反応を分子内の特定部位において選択的に行い高い収率を得るためには、これらの官能基を選択的に保護する必要がある。また、役目が終了した後には速やかに脱保護できる必要がある。これらを踏まえつつ、適切な合成経路を設計し、いくつかの案を提案した。重要な点は鉄錯体の化学反応性と反応系中での溶解性であり、多くの場合結合段階は全体の合成経路の終盤に位置づけ、錯体形成は最終段階とすることで、その問題の回避を行った。

鉄サレン錯体の合成は、鉄(II)化合物から合成する方法、鉄(III)化合物から合成する方法など、様々な条件を検討した。これらの合成検討において酸素や水の影響が重要であることが明らかとなった。すなわち、脱水、脱気を十分に行うことが適切な鉄サレン錯体の合成において重要であることを明らかにした。

D. 結論

単剤多機能抗がん剤を目指した鉄錯体の設計および合成を行った。抗腫瘍活性を有する有機化合物を適切に保護し、鉄サレン錯体と結合反応を検討し、最終段階で結合することで対応する化合物の合成に成功した。鉄錯体の構造を種々の分析手段を利用して解析をし、その構造に関する重要な知見を得た。

鉄錯体による多機能性付与は抗がん剤だけに留まらず、様々な有機分子へと応用が可能であり、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次

世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

D. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

E. 研究発表

論文発表

1. Y. Hoshino, M. Oyaizu, Y. Koyanagi, K. Honda, “ Enantiomerically Enriched Bicyclic Hydroxamic Acids in One Step from α -Aminohydroxamic Acids and Keto Acids via Cyclocondensation,” *Synthetic Communications* 2013, 43, 2484-2492.

学会発表

1. 星野雄二郎、福地智典、岡田卓也、本田 清、 Ene Reaction of Nitrocarbonyl Compounds Generated by Vanadium-Catalyzed Oxidation of *N*-Hydroxycarbamates、名古屋シンポジウム 2013、名古屋、2013.5.23.

2. 星野雄二郎、新保雄基、鈴木健三、本田 清、ニトロソカルボニル Diels-Alder 反応を用いた官能性 1,2-オキサジンの合成、第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、埼玉、2013.10.5-6.

3. 本田 清、田郡大隆、上野恵子、星野雄二郎、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン環の環拡大反応を用いるビシクロ[4.2.1]ノナン環の合成、第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、埼玉、2013.10.5-6.

4. 星野雄二郎、西村豪剛、本田 清、チタン-環状ヒドロキサム酸触媒を用いた 2-アリルフェノールの不斉エポキシ化、日本化学会第 94 回春季年会、名古屋、2014.3.27-30.

5. 白石奈々恵、本田 清、星野雄二郎、2,2'-スピロビインダン-1,1'-ジオンからの *N*-ヒドロキシアザシクロペンタ[d]ペンタレノンの合成検討、日本化学会第 94 回春季年会、名古屋、2014.3.27-30.

6. 大塚尚哉、本田 清、星野雄二郎、Lossen 転位を経由したカルボン酸からアミンのワンポット合成、日本化学会第 94 回春季年会、名古屋、2014.3.27-30.

7. 本田 清、田中健太、池谷愛里、置塩真奈美、星野雄二郎、オルトキノンメチドを経由した多置換フラボノイドの選択的合成、日本化学会第 94 回春季年会、名古屋、2014.3.27-30.

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

G. その他

特になし。

H. 関連研究成果

本研究課題に関連した事項として、生理活性天然有機化合物合成や新規多機能性有機化合物合成への応用を目指した環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化反応の開

発研究の研究成果、新規液晶性化合物の合成
における炭素骨格構築方法に関する研究成果
を以下にまとめる。

Lossen 転位による O-置換ヒドロキシシアミンの合成

A. 研究目的

含窒素有機化合物は優れた生理活性や機能を有するものが多く、医農薬・電子材料開発において重要な役割を果たしている化合物である。カルボン酸誘導体から転位反応による窒素化合物の合成法には Hofmann 転位、Curtius 転位、Schmidt 転位、そして Lossen 転位が良く知られており、安価な石油原料から窒素化合物を合成できる点、カルボン酸誘導体からアミン誘導体への官能基変換ができるという点から有機合成上非常に有用な反応である¹⁾。これら四つの反応は、出発原料（それぞれアミド、カルボン酸、ヒドロキサム酸）が異なるだけで、その反応機構は非常に酷似しており、いずれもイソシアナートを經由して窒素化合物へと変換される。

これらの反応を用いた医薬品の合成例として、インフルエンザの特効薬であるタミフル（**Figure 1**）が挙げられる。タミフルの現在の合成法は、出発原料であるシキミ酸の入手が制限されているため、必要量供給するためには多くの時間がかかってしまう。そこで、入手容易な石油原料から合成する新しい方法を多くの著名な有機合成化学者が近年報告している²⁾。これらの合成法の多くにおいて、上記の Hofmann 転位、Curtius 転位を用いて二つのアミノ基が導入されている³⁾。

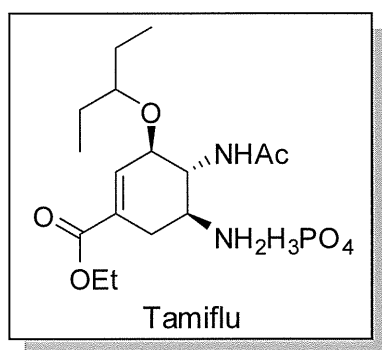


Figure 1

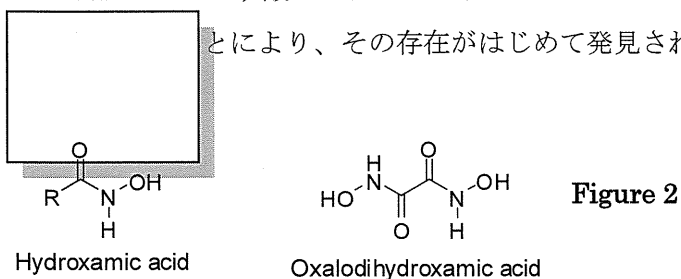
このようにカルボン酸からアミンへと変換する場合には、Hofmann 転位、Curtius 転位が有機合成上頻繁に用いられている。そのためこれらの反応は基質一般性や基質の適用範囲がよく検討されており、優れた改良法も報告されている。例えば、塩入らによって報告されたジフェニルリン酸アジド(DPPA)を用いた Curtius 転位の改良法は天然物合成において頻繁に利用される反応のひとつとなっている⁴⁾。一方、本研究では後述するように、当研究室で過去に報告した塩基のみ

を用いたヒドロキサム酸の Lossen 転位をさらに改良する研究を行った。そこで、ヒドロキサム酸、Lossen 転位、その他の関連反応等に関して次項からさらに詳細に説明する。

ヒドロキサム酸

ヒドロキサム酸はアミドの窒素にヒドロキシル基がついた構造を持つ化合物である。1869年に H. Lossen がシュウ酸ジエチルとヒドロキシルアミンの反応生成物からオキサロジヒドロキサム

とにより、その存在がはじめて発見された⁵⁾ (Figure 2)。



ヒドロキサム酸は適度な酸性度を有するブレンステッド酸であり、遊離するプロトンはヒドロキシル基のプロトンよりも窒素上のプロトンの方がはずれやすいことが知られている。また、その酸性度はカルボン酸より弱くフェノールよりも少し強い酸性度を持っている（水溶液中）⁶⁾ (Figure 3)。

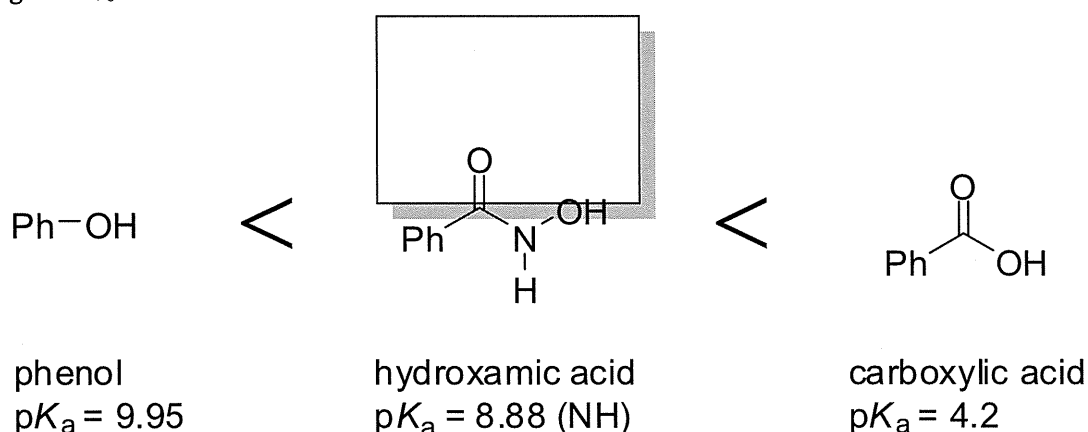


Figure 3

ヒドロキサム酸の重要な特徴として、高い金属錯体形成能力を有することが挙げられる。溶液中で金属イオンと速やかに錯体形成することは古くから知られており、特に鉄、銅、バナジウム、コバルト、ニッケルとは色のついた錯体を形成することがよく知られている⁷⁾。そのため、これらの金属の定量分析に利用され、中でも鉄錯体は赤く発色することから、TLCによる反応追跡の際に塩化鉄(III)が一般的に用いられている (Figure 4)。また、この金属錯体形成能力により、抗菌性、抗かび性、抗炎症性、抗腫瘍活性などの様々な生理活性を示し、さらに成長因子や細胞分裂因子成分であることも知られている⁸⁾。

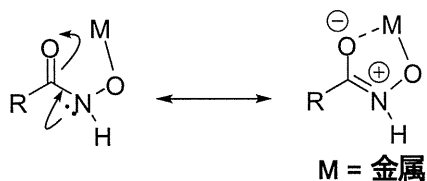
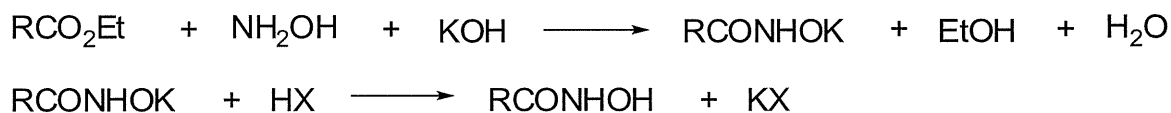


Figure 4

ヒドロキサム酸の合成法

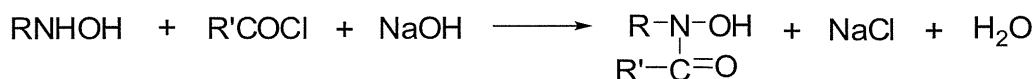
ヒドロキサム酸はカルボン酸もしくはその誘導体から合成する方法が一般的に広く用いられている⁷⁾。その他、ニトロ化合物の光反応による合成⁹⁾や、近年ではニトロソ化合物とアルデヒドから合成する方法¹⁰⁾等も報告されている。

ヒドロキサム酸のもっとも代表的な合成法は、脂肪族または芳香族エステルにヒドロキシルアミンを作用させる方法である⁷⁾(Scheme 1)。すなわち、エステルを塩基性条件下ヒドロキシルアミンと反応させ、生成した固体のアルカリ塩を塩酸等の酸によって処理することで、ヒドロキサム酸を得るという方法である。この方法は、基質の適用範囲が広く、塩基に不安定な化合物でなければ、様々なヒドロキサム酸を合成することが可能である。また、操作も簡便で大量スケールの合成も容易である。



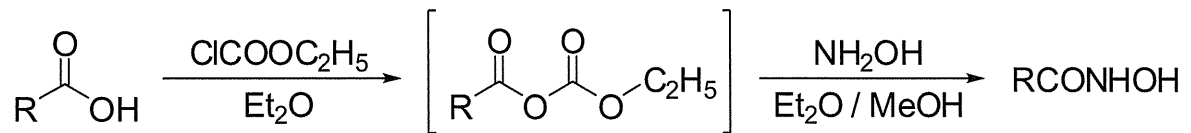
Scheme 1

同様によく用いられる手法として、*N*-置換ヒドロキシルアミンに酸クロライドを作用させアシル化する方法がある⁷⁾(Scheme 2)。この方法は、酸クロライドの反応性の高さから簡便な合成が可能であるが、副生成物の割合が大きくなるので、精製方法に注意が必要である¹¹⁾。



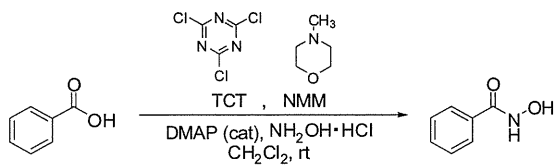
Scheme 2

カルボン酸から直接合成する方法としては、クロロ蟻酸エチルを反応させて系内で混合酸無水物へと活性化し、これとヒドロキシルアミンを反応させる方法がある¹²⁾(Scheme 3)。



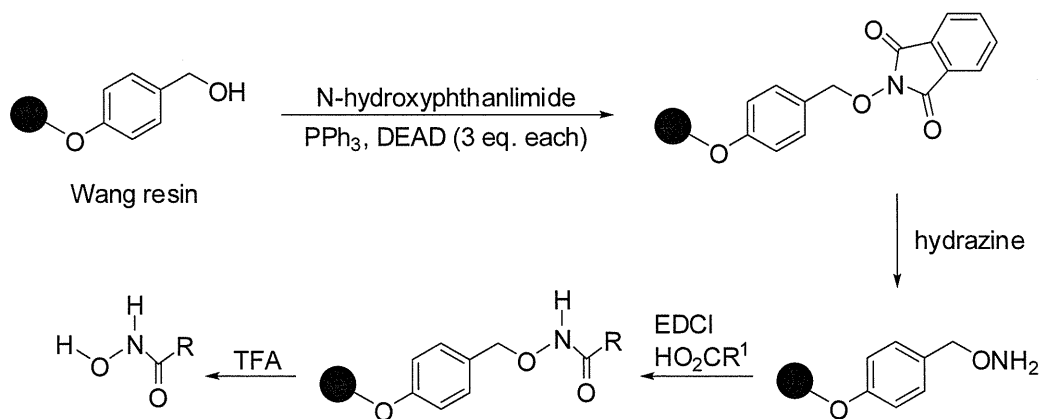
Scheme 3

また、系内でカルボン酸を塩化シアヌル (TCT) により酸クロライドへと活性化させ、ヒドロキシルアミンと反応させる方法も報告されている¹³⁾ (**Scheme 4**)。



Scheme 4

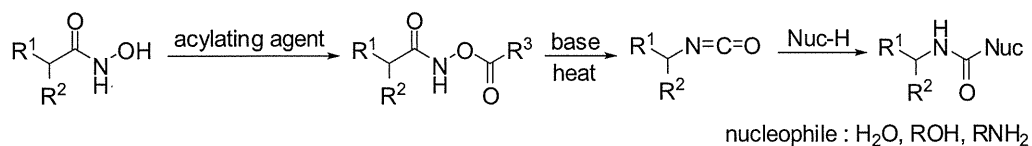
その他の合成法として、Wang resin を用いた固相法が発展してきた¹⁴⁾。固相法の利点は比較的精製が困難とされるヒドロキサム酸を容易に精製できる点である (**Scheme 5**)。



Scheme 5

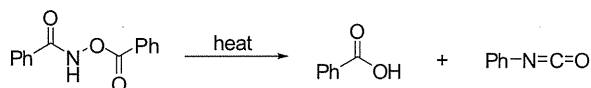
Lossen 転位

ヒドロキサム酸を用いた最も有名な反応が Lossen 転位である。Lossen 転位とはヒドロキサム酸誘導体に熱や塩基を加えることでイソシアナートへと変換する反応で、生成したイソシアナートはアミンがあればウレアに、アルコールとはウレタンに、また加水分解すればアミンになり、前記したように有機合成において非常に有用な反応である (Scheme 6)。



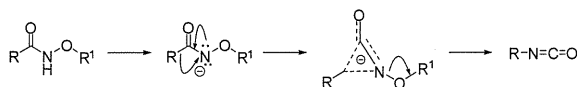
Scheme 6

この反応は 1872 年 W. Lossen によって発見され、*O*-ベンゾイルベンゾヒドロキサマート (フェニルヒドロキサム酸と安息香酸の混合酸無水物) の熱分解が、フェニルイソシアナートと安息香酸を与えることを報告したことから始まった¹⁵⁾ (Scheme 7)。



Scheme 7

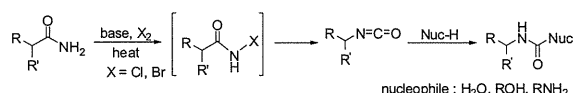
反応機構は、まず塩基による窒素原子上の脱プロトン化が起こり、対応するアルカリ塩を与える。この塩はきわめて不安定で架橋アニオンを経てイソシアナートへの協奏的な転位反応を引き起こす。転位の速度定数 k は、置換基の電子的な性質と相関があり、 R^1 が電子求引性であればあるほど、そして R が電子供与性であるほど、大きくなる傾向がある (Scheme 8)。



Scheme 8

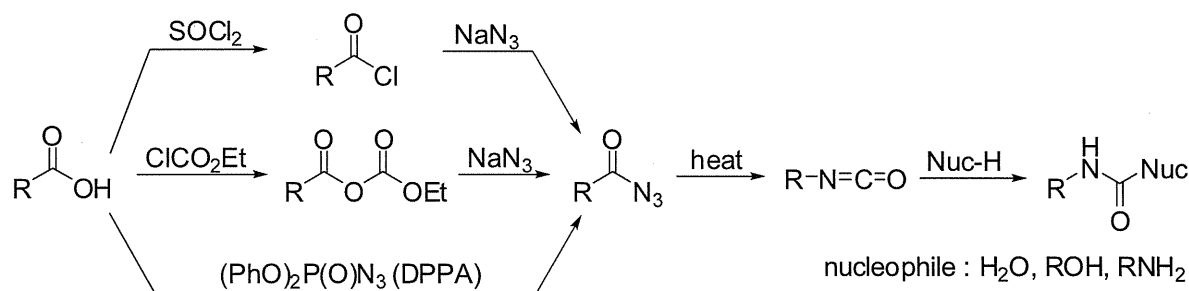
Lossen 転位は出発原料が異なるだけで、Hofmann 転位や Curtius 転位、Schmidt 転位と反応機構が酷似している。しかし、その反応条件や適用範囲などの特徴はそれぞれ違いが存在する。

Hofmann 転位はアミドを出発原料とした反応であり、系中でハロアミドを発生させ、その後は Lossen 転位と同じ[1,2]転位でイソシアナートが生成する (Scheme 9)。この反応はアミンを選択的に生成させるためには過剰の塩基と熱を必要とし、広範囲の低級脂肪族、芳香族アミドに対して高収率で目的のアミンを与える。高級脂肪族では、イソシアナートが加水分解されるよりもハロアミドとの反応性が高いためウレアが生成する¹⁶⁾。この反応は高濃度の塩基と熱という厳しい反応条件が問題となり基質が制限されることがある。



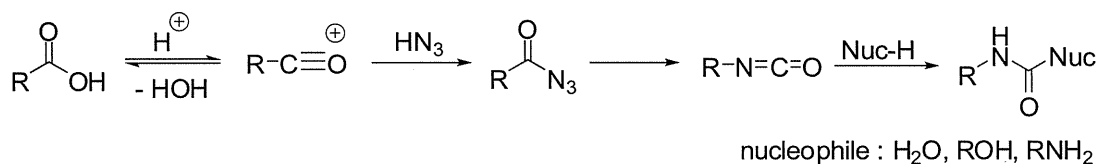
Scheme 9

Curtius 転位はカルボン酸由来のアシルアジドの転位反応で、Lossen 転位と同じ[1,2]転位でイソシアナートが生成する。アシルアジドはカルボン酸塩化物あるいは混合酸無水物とアルカリ金属アジド、もしくはジフェニルリン酸アジド (DPPA) との反応で生成させることができる (Scheme 10)。Curtius 転位はきわめて一般性の高い反応であり種々の官能基をもつカルボン酸類に適応することができる¹⁷⁾。この反応は、カルボン酸から一段階でアミンへと変換できる非常に優れた反応であり、ラボスケールの合成ではほとんどの場合に第一選択される。しかし、爆発性や有毒性の高いアジドを用いる必要があり、特に大量合成を行う上でその安全性が問題となる。



Scheme 10

Schmidt 転位はカルボニル化合物を酸触媒の存在下でアジ化水素またはアルキルアジドと作用させる反応で、Curtius 転位と同様に生成したアシルアジドが[1,2]転位してイソシアナートを生成する (Scheme 11)。カルボン酸から一段階で反応が進行し、反応条件は穏やか、操作も簡便である¹⁸⁾。しかしながら、この反応は酸性条件下で不安定な基質は用いることができず、ニトリル、イミン、イミド、アルケン、アルコールなどの官能基もアジ化水素と反応してしまう。また、Curtius 転位と同様に爆発性や有毒性の高いアジドを用いなくてはならないことも問題となる。

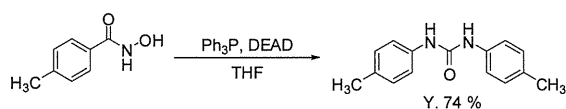


Scheme 11

Lossen 転位がこれら三つの転位反応より優れている点は反応条件が穏和である点で高濃度の強塩基や激しい加熱を必要としないこと、爆発性や有毒性の高いアジドを用いる必要が無いところにある。しかし、*O*-アシルヒドロキサム酸の合成が反応進行に必要であることから、他の反応に比べて反応段階数が増える、手間やコストがかかるという欠点が存在した。効率性を重視する有機合成の分野において、この問題の存在が Lossen 転位の大きな足枷となっている。逆を言えば、この反応段階数の問題を解決できれば、先に述べた三つの転位反応よりも魅力的な反応となりうる可能性を秘めている。そこで、ヒドロキサム酸の活性化を系中で行うことで、工程を短縮化させようとする試みが近年まで報告されている。

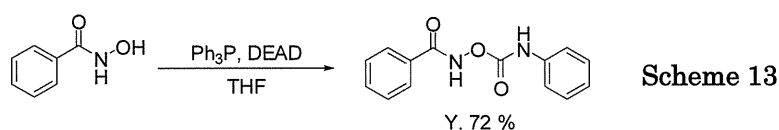
等量以上の活性化剤を用いた Lossen 転位

D. G. Hoare 等は過剰の 1-ベンジル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (BDC) をヒドロキサム酸を含む弱酸性の水溶液中に添加することによって反応が円滑に進行し、アミンが得られることを報告している¹⁹⁾。また、S. Bittner 等はトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキレートを用いたヒドロキサム酸と等モル添加することにより、中性条件下、円滑に反応が進行することを報告している²⁰⁾ (Scheme 12)。

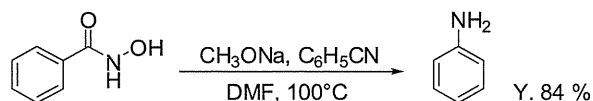


Scheme 12

この報告では得られる生成物はアミンではなくウレアであった。また、基質は芳香族でしか検討されておらず、電子供与基がついた基質以外ではイソシアナートとヒドロキサム酸が反応したカルバモイル体で反応が止まり、最終生成物として得られてきている (Scheme 13)。

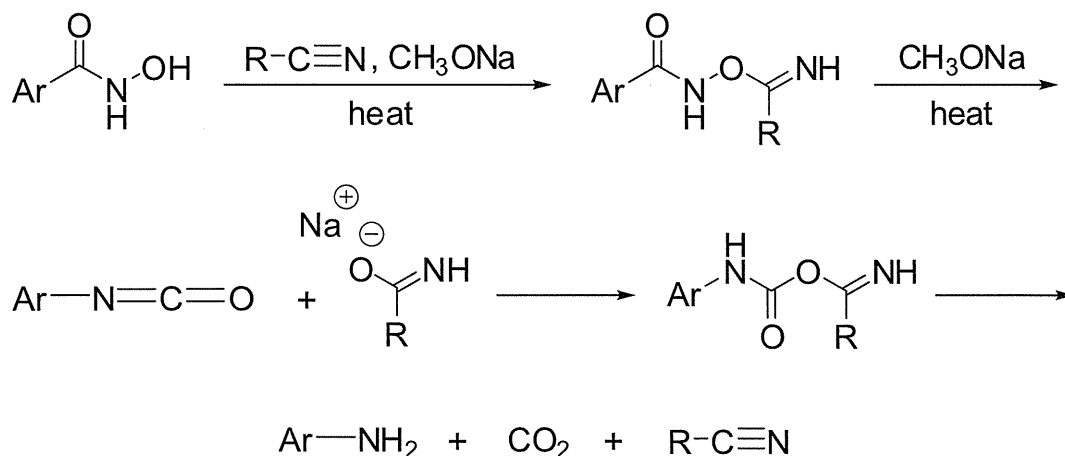


しかし、これらの方法は試薬の価格および反応の基質一般性を考えると有用な方法とは言えない。一方、特許ではあるが、ニトリル類を触媒として用い、系中でヒドロキサム酸を活性化させることで反応が円滑に進行することが報告されている²¹⁾ (Scheme 14)。



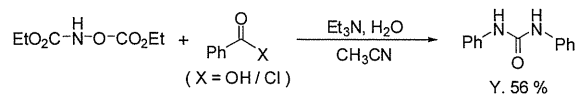
Scheme 14

この場合も基質の検討は芳香族に限定され、ニトリルがヒドロキサム酸の酸素原子と反応することでアシル化剤に相当する役割を担うとともに、系中で再生することによって触媒的に作用すると考察されている (Scheme 15)。



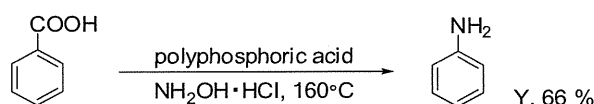
Scheme 15

また、ヒドロキサム酸の合成段階において活性化させる方法として *O*-アシルヒドロキシルアミンを用いる方法がある。しかし、この場合 *O*-アシルヒドロキシルアミンが *N*-アシルヒドロキシルアミンへと異性化してしまうという問題があった。そこで、予め両方をアシル化しておくことでこの問題を解決し、one-pot で反応が進行することが報告されている²²⁾ (Scheme 16)。この場合、生成物はウレアで基質は芳香族に限定される。脂肪族の検討では反応は進行せず主に原料回収であった。



Scheme 16

ポリリン酸による酸触媒存在下加熱すれば、予めヒドロキサム酸のアシル化を行わなくても転位は進行することが報告されている²³⁾ (**Scheme 17**)。この反応はヒドロキサム酸を系中で合成するとともに酸触媒を利用して転位反応を促進していると考えられる。しかし、反応には 160°C という高温が必要で、酸に不安定な化合物は利用できず、ポリリン酸は粘度が高く扱いにくい物質であるという問題がある。

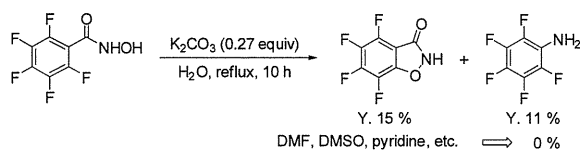


Scheme 17

このように、一般的に無置換のヒドロキサム酸を出発原料にして、外部から活性化剤を添加しないと Lossen 転位は進行しない。しかし、例外として活性化剤を添加しなくても Lossen 転位が進行したという報告が数例ある²⁴⁻²⁶⁾。次節においてその紹介を行う。

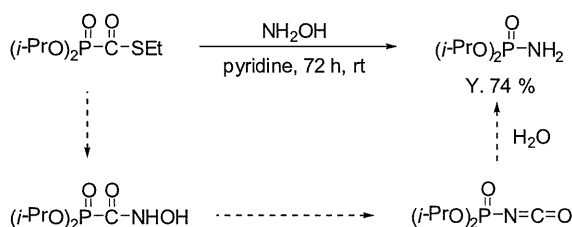
外部からの活性化剤を添加していないヒドロキサム酸の Lossen 転位

1981年、小林らはオルト二置換ペルフルオロベンゼンの合成に関する論文の中で Lossen 転位と思われる興味深い実験結果を報告している²⁴⁾ (**Scheme 18**)。ペンタフルオロベンゾヒドロキサム酸に水溶液中で塩基を加え、加熱還流することによって目的の環化物を 15% で得るとともに還流管の付け根の部分に Lossen 転位が進行してできたと思われるペンタフルオロアニリンが白色の固体として低収率ながら生成していることを報告した。さらに溶媒検討を行ったところ、無水系の溶媒では反応がまったく進行しないという結果も報告している。彼らは環化物を得ることが目的であったため、この Lossen 転位が進行したと思われる反応について特に説明なされおらず、また、その後の研究も報告されていない。



Scheme 18

また、Breuer らはホスホノ基がついた特殊な基質をヒドロキシルアミンと反応させた場合、系中でヒドロキサム酸が生成すると同時にホスホノ基の効果により室温で自発的に Lossen 転位が進行すると報告している²⁵⁾ (**Scheme 19**)。彼らは *N*-メチル化体および *O*-メチル化体をそれぞれ合成し、NMR 解析を行って酸素原子が活性化されていない反応機構を主張している。興味深い結果ではあるが、ホスホノ基がカルボニル基に置換した特殊な基質であり、一般的な有機アミン合成法にはなりえない。



Scheme 19

また、1997年には Exner らによって X 線解析のためにヒドロキサム酸のカリウム塩結晶作成中に Lossen 転位が起こったと考えられる化合物が得られたという報告がなされた²⁶⁾ (**Scheme 20**)。得られた生成物はアミンではなくウレアであった。Exner らもこの反応には疑問を抱いたようでヒドロキサム酸のアルカリ塩で Lossen 転位が進行したという報告はこれまでなされていないと述べている。この反応は反応時間が長く合成化学の観点から更なる改良が必要と考えられるが、その後この反応を進展させた報告はない。

