

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  $\alpha$ -Aminohydroxamic Acids and Keto Acids via Cyclocondensation,” *Synthetic Communications* **2013**, *43*, 2484-2492.

2. K. Honda, M. Konishi, M. Kawai, A. Yamada, Y. Takahashi, Y. Hoshino, S. Inoue, “ Stereoselective Synthesis of Bicyclo[3.1.1]heptane Derivatives via Intramolecular Photocycloaddition Reaction, ” *Natural Product Communications* **2012**, 459-462.

3. Y. Hoshino, K. Suzuki, K. Honda, “ Vanadium-Catalyzed Oxidation of *tert*-Butyl *N*-Hydroxycarbamate to Nitrosoformate and Its Diels-Alder Reaction with Simple and Functionalized Dienes,” *Synlett* **2012**, *23*, 2375-2380.

##### 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*]ペントレノンの合成検討、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.
8. 井上誠一、江川 良、星野雄二郎、本田 清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する化合物の高 Tc 化、第 16 回液晶化学研究会シンポジウム、神奈川、2012.5.18.
9. 星野雄二郎、鈴木健三、真杉恵梨、兪 輝、藤本峻也、本田 清、Diels-Alder 反応を利用した多官能性 1,2-オキサジンの合成、第 42 回複素環化学討論会、京都、2012.10.11-13.
10. 星野雄二郎、福地智典、本田 清、バナジウム触媒を用いたニトロソギ酸エステルの発生と分子内及び分子間エン反応、第 56 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、鹿児島、2012.10.27-29.
11. 本田 清、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によるビシクロ[4.2.1]ノナン環の構築、第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟、2012.12.1-2.
12. 本田 清、佐藤 剛、高須典明、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012.3.25-28.
13. 本田 清、島村佳久、星野雄二郎、井上誠一、ベンゾピラノオキセピノン骨格を有する縮合三環式化合物の合成、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、2012.3.25-28.5.21.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特願 2012-241804「新規化合物及び植物用抵抗性誘導剤」発明者：本田清，星野雄二郎，平塚和之 出願日：平成24年11月1日

#### 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-置換ヒドロキシルアミンの合成

### 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<sup>1)</sup>。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経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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

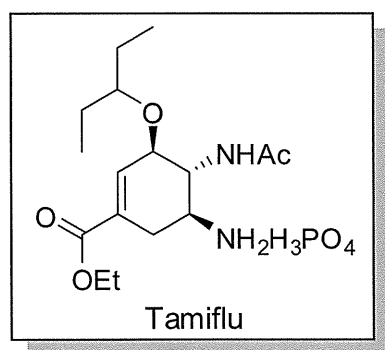


Figure 1

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<sup>4)</sup>。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酸を単離したことにより、その存在がはじめて発見された<sup>5)</sup>(Figure 2)。

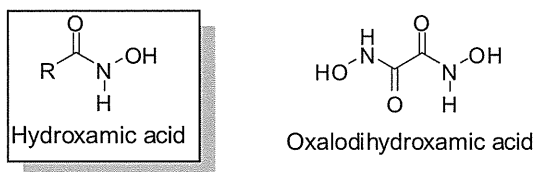


Figure 2

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）<sup>6)</sup>(Figure 3)。

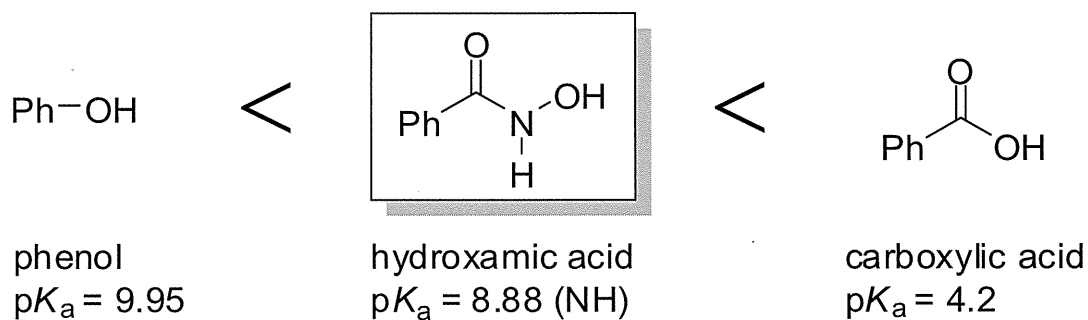
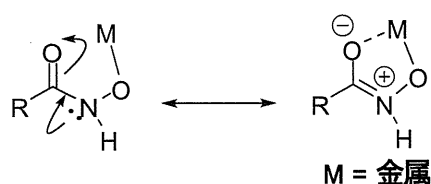


Figure 3

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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

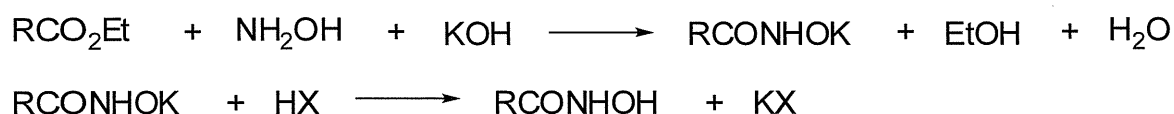


**Figure 4**

### 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<sup>7)</sup>。その他、ニトロ化合物の光反応による合成<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>7)</sup> (**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。



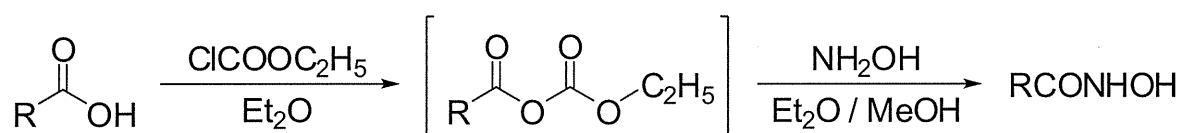
**Scheme 1**

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<sup>7)</sup>(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<sup>11)</sup>。



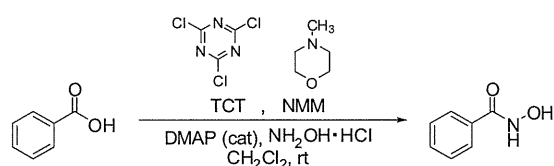
### Scheme 2

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<sup>12)</sup>(Scheme 3)。



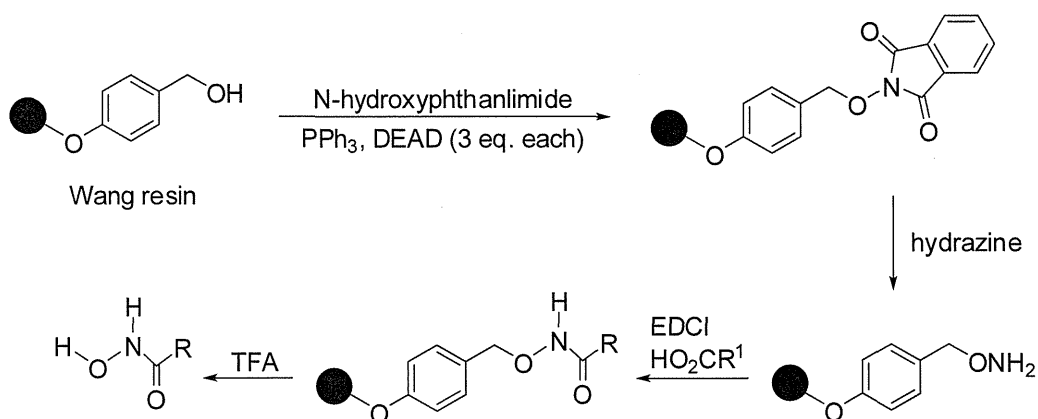
### Scheme 3

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<sup>13)</sup>(Scheme 4)。



### Scheme 4

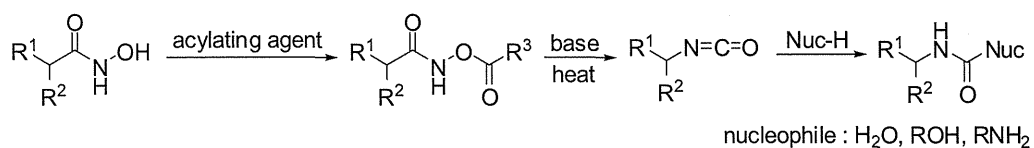
その他の合成法として、Wang resin を用いた固相法が発展してきた<sup>14)</sup>。固相法の利点は比較的精製が困難とされるヒドロキサム酸を容易に精製できる点である (Scheme 5)。



Scheme 5

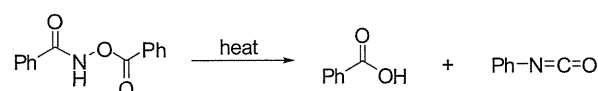
### Lossen 転位

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)。



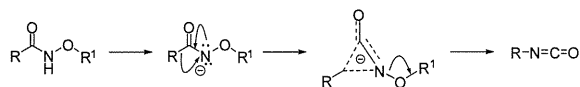
Scheme 6

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<sup>15)</sup> (Scheme 7)。



Scheme 7

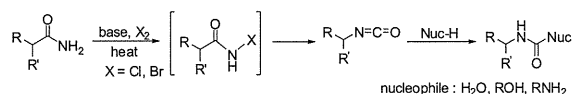
反応機構は、まず塩基による窒素原子上の脱プロトン化が起こり、対応するアルカリ塩を与える。この塩はきわめて不安定で架橋アニオンを経てイソシアナートへの協奏的な転位反応を引き起こす。転位の速度定数  $k$  は、置換基の電子的な性質と相関があり、 $R^1$  が電子求引性であればあるほど、そして  $R$  が電子供与性であるほど、大きくなる傾向がある (Scheme 8)。



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。

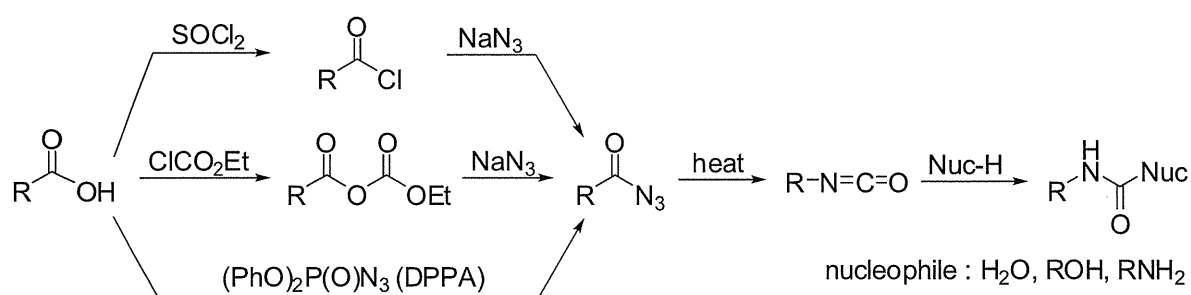
Hofmann 転位はアミドを出発原料とした反応であり、系中でハロアミドを発生させ、その後は Lossen 転位と同じ [1,2] 転位でイソシアナートが生成する (Scheme 9)。この反応はアミンを選択的に生成させるためには過剰の塩基と熱を必要とし、広範囲の低級脂肪族、芳香族アミドに対して高収率で目的のアミンを与える。高級脂肪族では、イソシアナートが加水分解されるよりもハロアミドとの反応性が高いためにウレアが生成する<sup>16)</sup>。この反応は高濃度の塩基と熱という厳しい反応条件が問題となり基質が制限されることがある。



Scheme 9

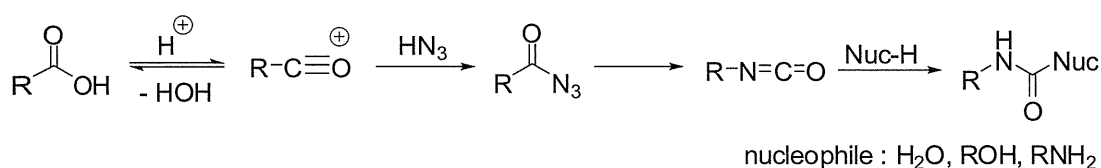


Curtius 転位はカルボン酸由来のアシルアジドの転位反応で、Lossen 転位と同じ[1,2]転位でイソシアナートが生成する。アシルアジドはカルボン酸塩化物あるいは混合酸無水物とアルカリ金属アジド、もしくはジフェニルリン酸アジド ( DPPA ) との反応で生成させることができる ( Scheme 10 )。Curtius 転位はきわめて一般性の高い反応であり種々の官能基をもつカルボン酸類に適応することができる<sup>17)</sup>。この反応は、カルボン酸から一段階でアミンへと変換できる非常に優れた反応であり、ラボスケールの合成ではほとんどの場合に第一選択される。しかし、爆発性や有毒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<sup>18)</sup>。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。



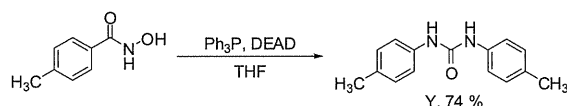
Scheme 11

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なことから、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。

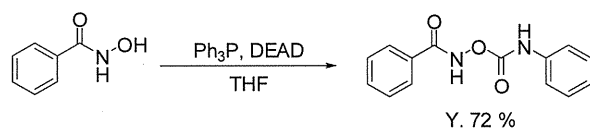
### 等量以上の活性化剤を用いた Lossen 転位

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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup> (**Scheme 12**)。



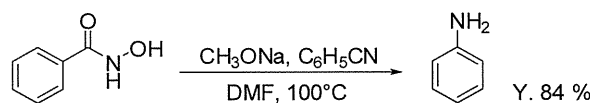
**Scheme 12**

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**)。



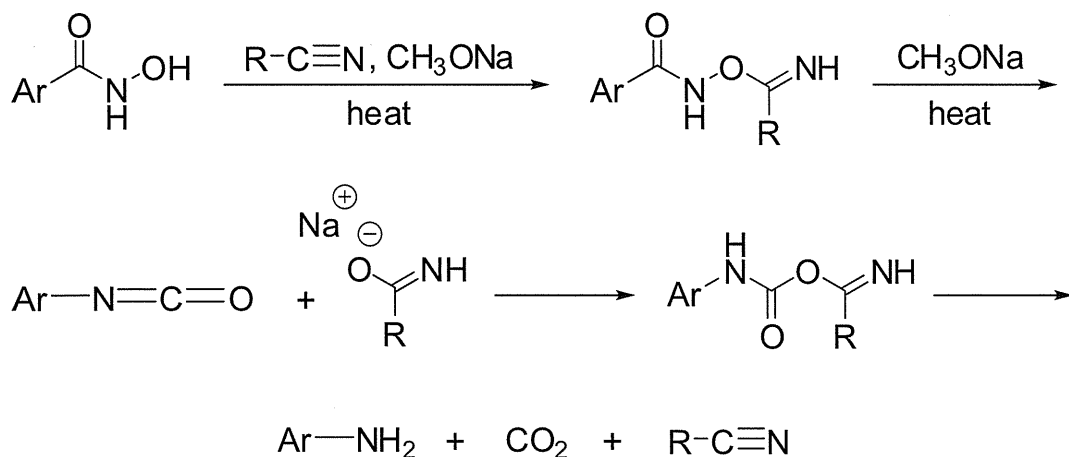
**Scheme 13**

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<sup>21)</sup> (**Scheme 14**)。



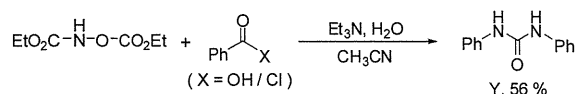
**Scheme 14**

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)。



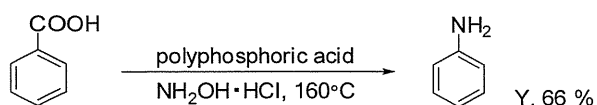
Scheme 15

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<sup>22)</sup> (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<sup>23)</sup> (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。

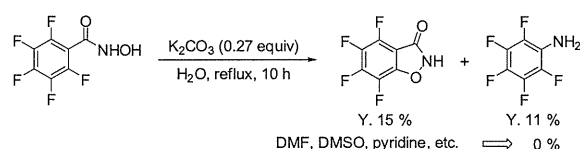


Scheme 17

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<sup>24-26)</sup>。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<sup>24)</sup> (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。

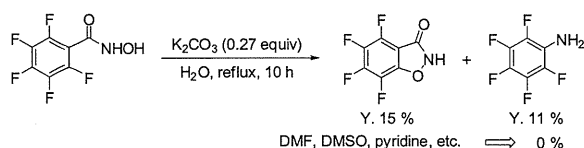


Scheme 18

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<sup>24-26)</sup>。次節においてその紹介を行う。

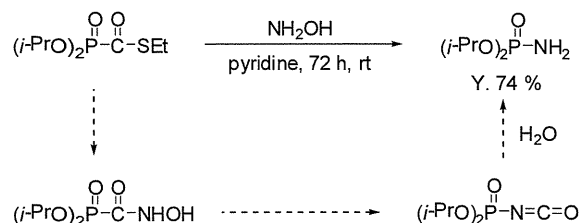
#### 外部からの活性化剤を添加していないヒドロキサム酸の Lossen 転位

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<sup>24)</sup> (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。



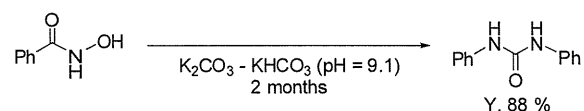
**Scheme 18**

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<sup>25)</sup> (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<sup>26)</sup> (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。

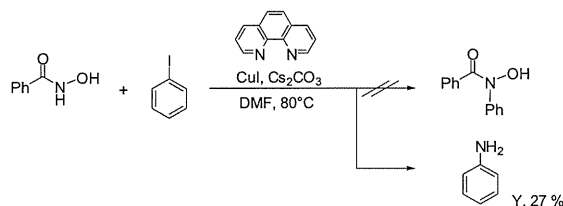


**Scheme 20**

このようにヒドロキサム酸の酸素原子をアシル基などで活性化せずに Lossen 型転位が進行した報告例はごく稀であり、いずれもきわめて特殊な構造の基質に限られている。さらに、Lossen 型転位によって得られてくる化合物がアミンである報告例は最初に紹介した小林らの文献のみである。

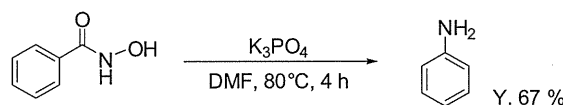
#### 塩基のみを用いたヒドロキサム酸の転位反応<sup>27, 28)</sup>

当研究室の過去の検討において、銅触媒を用いたヒドロキサム酸の *N*-アリール化反応の検討を行ったところ、目的の *N*-アリール体は得られずアニリンが生成する結果が得られた<sup>27)</sup> (Scheme 21)。



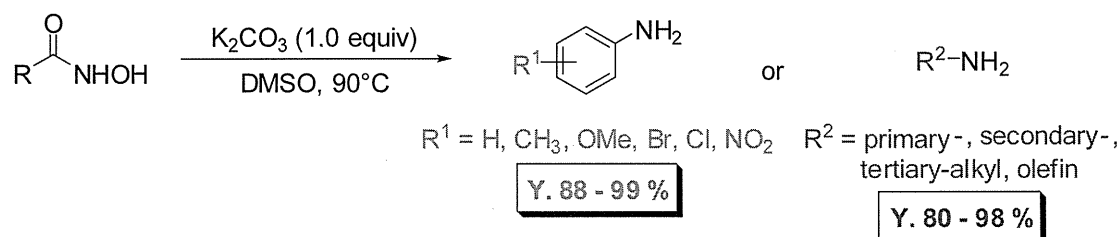
Scheme 21

さらに条件検討を行ったところ、以下のような条件でアニリンが収率 67 %で得られることを見出した (Scheme 22)。



Scheme 22

そこで、ヒドロキサム酸の Lossen 型転位反応について反応条件の最適化を行い、様々なヒドロキサム酸に対して直接熱と塩基を加えることで、一段階でアミンを高収率で合成することに成功した (Scheme 23)。

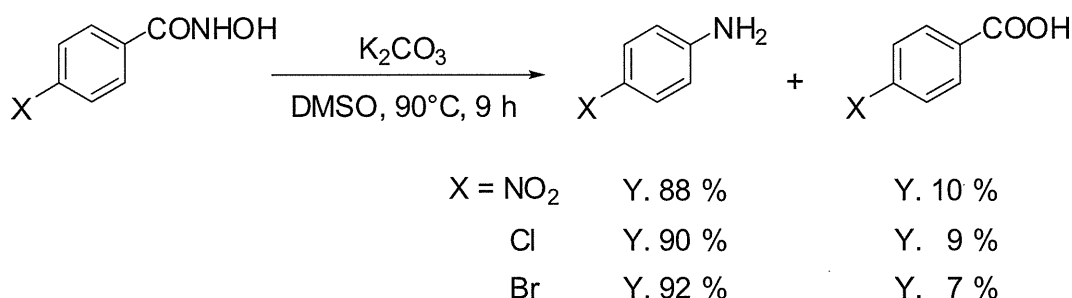


Scheme 23

基質としては、芳香族では置換基効果による収率への影響はほとんど無く、いずれも高収率で反応が進行している。脂肪族では、カルボニルのα位の炭素が第一級・第二級・第三級のヒドロキサム酸いずれもこの反応に適用でき、高収率で反応が進行することを見出した。

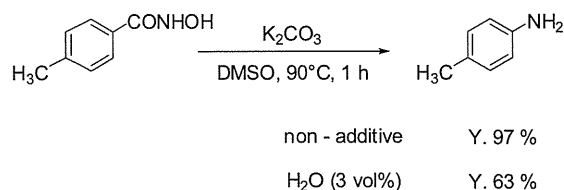
### 反応機構の考察

芳香族ヒドロキサム酸において反応性の低かった電子求引基がついた基質で、副生成物としてカルボン酸が得られており、反応機構にカルボン酸生成の経路が存在する可能性が示唆された (Scheme 24)。



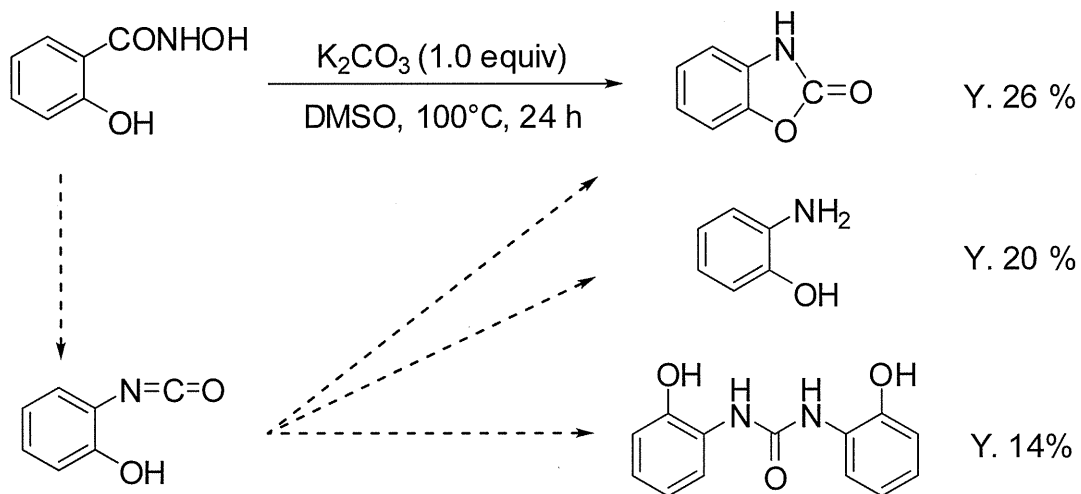
Scheme 24

また、このヒドロキサム酸の転位反応では系中に水が存在すると反応が阻害されることが検討により明らかになった (Scheme 25)。これは一般的な Lossen 転位の際、系中に水を添加しても同じように反応が進行するか、むしろ反応が加速されるという点と異なる事象である。



Scheme 25

さらに、基質としてサリチルヒドロキサム酸を用いて分子内でのイソシアナートのトラップを試みた検討、つまりイソシアナートが生成した場合に分子間で加水分解されるよりも速く分子内で反応し環化した化合物の生成を狙った反応を行なった結果、分子内で環化された化合物が最も収率良く得られた (Scheme 26)。この結果から、この反応ではイソシアナートを經由していること、つまり Lossen 転位していることが推定される。

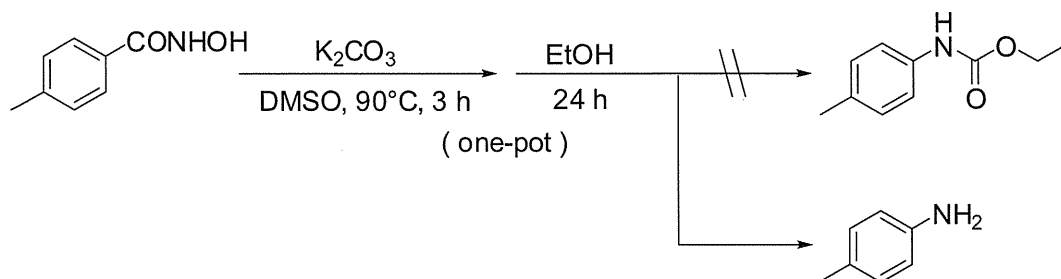


Scheme 26

系内でイソシアナートをトラップできる水を添加した場合、添加しない場合よりも収率の低下が見られ、分子内でイソシアナートをトラップできる官能基を有する基質を用いた場合はトラップされた生成物の確認と反応時間の延長が確認された。ここで、イソシアナートをトラップすると反応時間の延長・収率の低下が見られることから、イソシアナートが反応へ関与していることが推定された。



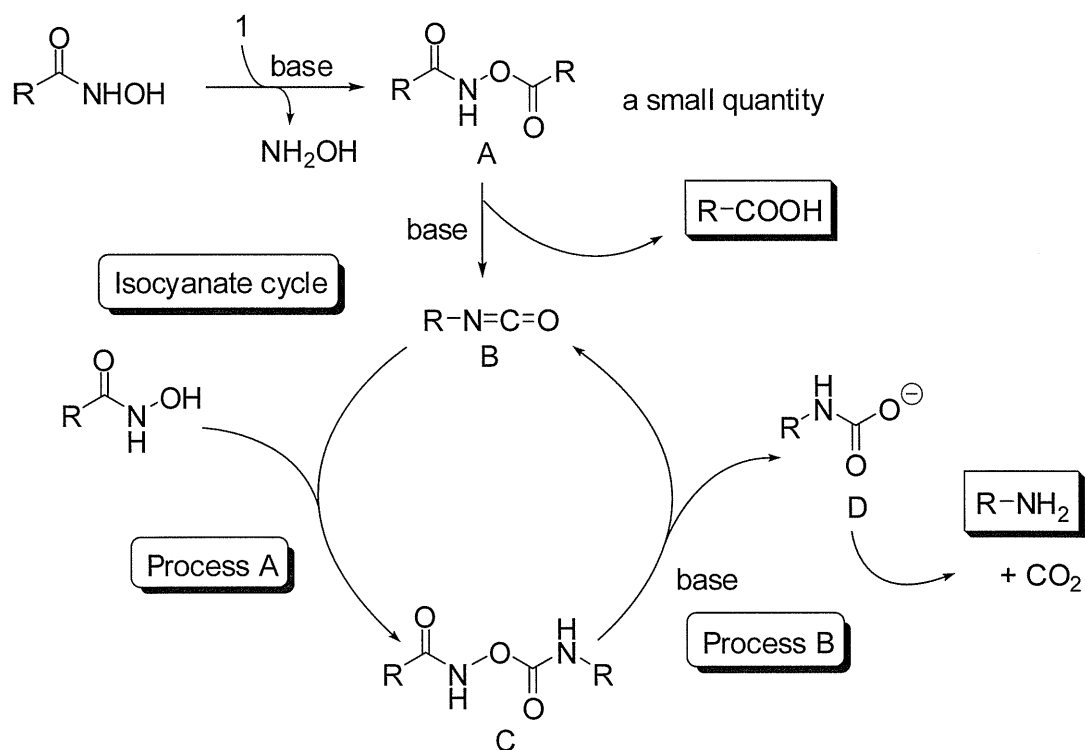
また、本研究にて生成したイソシアナートを反応後にアルコールでトラップする追加検討を試みたが目的のウレタン化合物は得られず、アミンのみを得た (**Scheme 27**)。これらの結果からも本反応は系中でイソシアナートが消費される機構を通過していると考えられる。



**Scheme 27**

### 反応機構の推定

これまでの検討から進行していると思われる反応機構が推定された (**Scheme 28**)。



**Scheme 28**

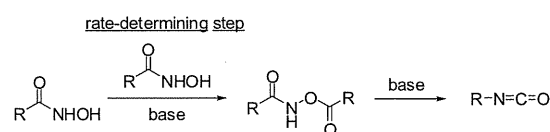
まず、ヒドロキサム酸同士が反応して *O*-アシルヒドロキサム酸 **A** を生成する。この 中間体 **A** は酸素原子が活性化されているので Lossen 転位し、イソシアナート **B** を生成する。しかし、この反応機構では原料ヒドロキサム酸を 2 分子使用するため最高収率 50 % となってしまう本反応結果とは一致しない。よって、これらの反応（カルボン酸生成プロセス）は非常に遅く反応としてはほとんど進行していないことが考えられる。一度発生したイソシアナート **B** はヒドロキサム酸と反応することで中間体 **C** を生成する。この **C** も酸素原子が活性化されているため再び Lossen 転位してイソシアナート **B** を再生することができる。そしてこのときの脱離物であるカルバミン酸 **D** が脱炭酸を伴い生成物のアミンへと変換される。このように、極微量でもイソシアナートが発生すれば、イソシアナートを鍵中間体とするサイクルが形成され、次々とアミンへと変換される機構が推定された。この反応機構は、先ほどのカルボン酸の脱離、イソシアナートの反応性と矛盾しない。

### 反応機構の検討

過去の研究において、推定された反応機構（**Scheme 28**）の妥当性を検証するため、**Scheme 28** においてイソシアナートとヒドロキサム酸が反応する **Process A**、イソシアナートが再生する **Process B**、この二つを連続させた **Isocyanate cycle** についてそれぞれ実際の反応として検討が行われた。ここでは、本研究において重要な **Isocyanate cycle** について紹介する。

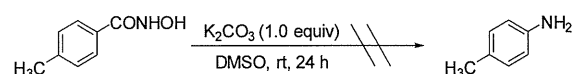
### Isocyanate cycle の検討

イソシアナートがサイクルとして回るかを確認するための検討が行われた。方法としては、推定反応機構（**Scheme 28**）において最初のヒドロキサム酸同士のカップリングが律速段階（**Scheme 29**）であると考え、予めイソシアナートを存在させれば室温のような穏和な条件下でも反応が進行するとして検討がなされた。



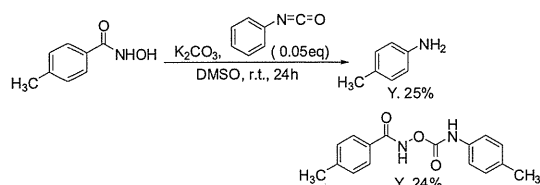
**Scheme 29**

まずイソシアナートを添加しない場合は、一般的に知られている通り反応は進行せず原料回収という結果であった（**Scheme 30**）。



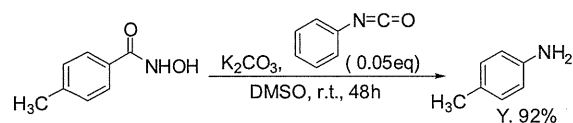
**Scheme 30**

続いて、イソシアナートを触媒量添加する検討が行われた。この反応では律速段階と考えられた最初のイソシアナート発生が必要でないので、室温でも反応が進行すると期待された。その結果、24 時間では反応が完結しなかったものの、期待通り目的生成物であるアニリンが生成し、反応の進行が確認された (Scheme 31)。



Scheme 31

さらに反応時間を 48 時間へと延ばした結果、反応は完結し通常の反応と同じようにアミンを高収率で得ることができた (Scheme 32)



Scheme 32

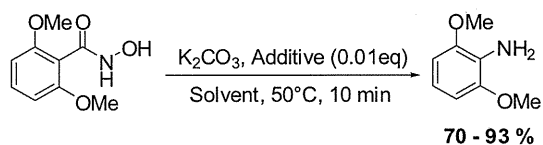
これらの検討により、イソシアナートが活性種である可能性が示唆された。これは先ほど推定した Process A と Process B による Isocyanate cycle が形成されたものと考えられる。

#### 触媒量の活性化剤を用いるヒドロキサム酸の連鎖型転位反応によるアミン合成法の開発

さらに最近、当研究室で見出したヒドロキサム酸に対して直接熱と塩基を加えるという条件で、1 段階でアミンを得る反応をさらに改良した活性化剤を加えたヒドロキサム酸の転位反応により、より常温に近い温度、汎用性の高い溶媒でのアミン合成を目的として検討を行った。

結果、反応系中に活性化剤を添加することで、より低い反応温度、具体的には  $90^\circ\text{C}$  から  $50^\circ\text{C}$  (もしくは  $25^\circ\text{C}$ ) まで反応温度を下げた条件でも良好な収率で目的のアミンを得ることができた。また、溶媒についても幅広いものに適応可能性を見出すことができた。反応基質としては 2,6-ジメトキシベンゾヒドロキサム酸を用いたとき、またオルト位に置換基を有するベンゾヒドロキサム酸を用いたときに特に高収率が得られた。同時に本論で挙げたようにオルト位に置換基をもたない基質ではほとんど反応が進行しないことが確認された。このように基質のバリエーションは限られたものとなったが、活性化剤として無水酢酸など取り扱いやすい試薬を用い、またワンポッ

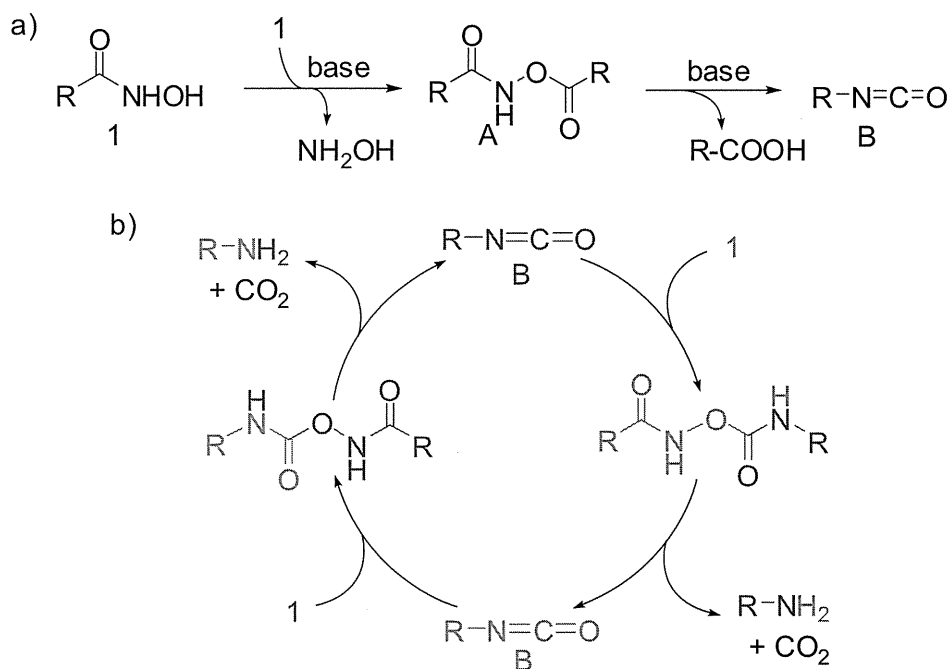
トで穏和な条件で反応が進行することからこの反応は非常に有用な反応である。



Additive      PhNCO, Ac<sub>2</sub>O, AcCl  
 Solvent        DMSO, DMF, DCE, MeCN, acetone

### 研究目的

推定された **Scheme 28** の反応機構を系中での物質収支、反応機構サイクルをより正確に描き表わしたものととして以下の連鎖型反応機構を記す (**Scheme 33**)。



**Scheme 33**

**Scheme 33** の反応系では、はじめにヒドロキサム酸を合成し、それから Lossen 転位反応によってアミン化合物得るといものである。本研究では、カルバミン酸エステルからの転位反応によって *O*-置換ヒドロキシルアミンを得る反応の検討を目的とした (**Scheme 34**)。Lossen 転位によって酸素置換基が窒素原子へうまく転位するか興味をもたれる。一般的な *O*-置換ヒドロキシルアミンの合成法は、一度アミノ基を保護した後に酸素原子上に置換基を導入し、脱保護をするために反応段階数が多いという欠点がある (**Scheme 35**)。