

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月16日現在

機関番号：34512

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790027

研究課題名（和文） ヨード環化反応による複素環合成と芳香化の自在制御

研究課題名（英文） Synthesis of heterocycles by iodocyclization and controlling of aromatization

研究代表者

沖津 貴志（OKITSU TAKASHI）

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：50441209

研究成果の概要（和文）：

ヨード環化反応は環構築法としてのみならずヨウ素部位の更なる官能基化が可能であることに加え、ヨウ素試薬は安価で環境に優しいことから、官能基化された分子骨格を構築する上で魅力的な手段の一つと言える。私はヨウ素試薬のヨード化能と酸化能の二つの性質に着目し、ヨード環化反応により得られる環化体の酸化的芳香化を反応条件によって制御できることを見出した。すなわち本手法は化合物の作り分けを可能とし、これまでにピラゾール、イソキサゾール及びピロールとそれらの2,5-ジヒドロ体（ピロールの場合は2,3-ジヒドロ体）の柔軟な合成法へと展開した。さらに環化体のヨウ素部位は多様性の増幅を可能とすることから、この方法論をCOX-2阻害薬である valdecocix とその2,5-ジヒドロ体の合成に適用し、その有用性を示すことができた。また本研究過程で、イソシアノフェニルアセタール類のタンデム型転位-カルボアルコキシ化を伴う新規ベンゾオキサゾール合成法を偶然見出した。

研究成果の概要（英文）：

Iodocyclization is one of the most attractive methods for the construction of functionalized molecular architecture. This reaction can create not only the ring skeleton but also the iodo functionality for further transformation. In addition, iodinating reagents are relatively inexpensive and are ideal for achieving environmentally friendly reactions. I have developed a new method of iodocyclization based on reagent-controlled oxidative aromatization. This strategy takes advantage of the dual nature of iodine as both an iodinating and an oxidizing agent. The revealed approach enabled “product switch” and enhanced the flexibility of the synthetic pathway toward pyrazoles, isoxazoles, and pyrroles. In addition, the iodo moiety of the cyclized product could create further diversity. The utility of this methodology was demonstrated in the synthesis of valdecocix and its 2,5-dihydro analogs. During the elaborating process, fortunately, an efficient approach to benzoxazoles via tandem migration-carboalkoxylation of *o*-isocyanophenyl acetals has been developed.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

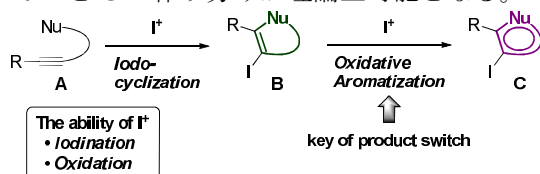
キーワード：複素環、環化反応、ヨウ素、芳香化、ピラゾール、イソキサゾール、ピロール

1. 研究開始当初の背景

“ものづくり大国ニッポン”を謳う我が国においては、産業界へのインパクトを与える「意味のある化合物合成」が有機合成化学分野に要求されている。特に複素環化合物はしばしば医薬品や導電性ポリマー等に組み込まれ、その効率的合成法の開発はまさに「意味のある化合物合成」に当てはまる。一方、我が国は小資源国でありながらもヨウ素産出量は世界第2位であり、またヨウ素の環境への負荷が低い点も勘案すると、有機合成へのヨウ素試薬の積極的な利用は持続性、内需拡大、エコの観点からも推奨される。私は有機合成化学分野においては産業界に革新をもたらす「意味のある化合物合成」を標榜し、上記の「複素環」と「ヨウ素試薬」の2つのキーワードを柱とした研究を行っている。ヨード環化反応は本コンセプトに適合する重要な反応であり、また生成する環状化合物中にはヨウ素部位を含むことから官能基化の足掛かりにもなる。このことからヨード環化反応は近年注目され、これまでも数多くの反応例が報告されている。しかしながら、本反応を活用する複素環の実践的な合成例はいまだ数少なく、真に「意味のある化合物合成」とまでは言えないものも多い。従って、ヨード環化反応を活用する「意味のある化合物合成」を行うにあたり、重要なポイントとして①従来にない付加価値を提供すること、②汎用性の高い複素環化合物を標的骨格とすること、③反応の一般性が高いこと、が要求される。

2. 研究の目的

私はヨード環化反応に付加価値をもたらす一つのアイデアとして、ヨウ素試薬の「ヨード化能」と「酸化能」の2つの性質に着目した。すなわち、従来のヨード環化反応では専ら「ヨード化能」に焦点を当てており、「酸化能」を伴う反応は未開拓の領域である。私は、ヨード環化反応の反応条件を変えることで「酸化能」を自在に制御できれば単一反応とタンデム反応の切り替えを行えるものと考えた。すなわち、Aのヨード環化反応により生じる環化生成体Bが、ヨウ素試薬の「酸化能」により芳香化されてCを生成するのであれば、ヨウ素試薬の酸化能を制御することでBとCの作り分けが理論上可能となる。



本概念の下、私は生物活性化合物の系統的

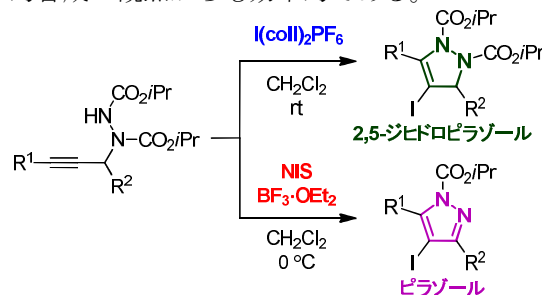
創出を意識し、ヨード環化反応を基盤とする高汎用複素環の構築法並びに酸化的芳香化の自在制御について検討した。

3. 研究の方法

先述の概念を実現する上でポイントとなるのが標的骨格とその環化前駆体の設定である。私は医薬品や生理活性物質中によく見られるピラゾール、イソキサゾール並びにピロロールをターゲットとし、この環化前駆体として求核種の異なるプロパルギル化合物を設計した。ヨード環化反応においては、ヨウ素化剤として I₂、ICl、NIS、IPy₂PF₆、I(coll)₂PF₆ を、添加剤として BF₃•OEt₂、NaHCO₃、PBu₃ 等を、更には反応温度や溶媒を種々検討し、環化条件の最適化を計った。

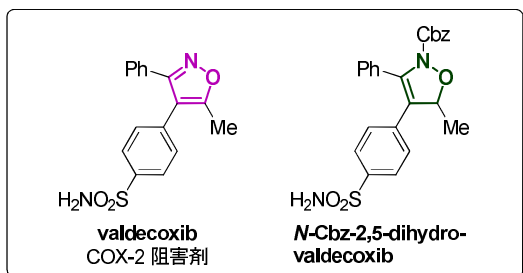
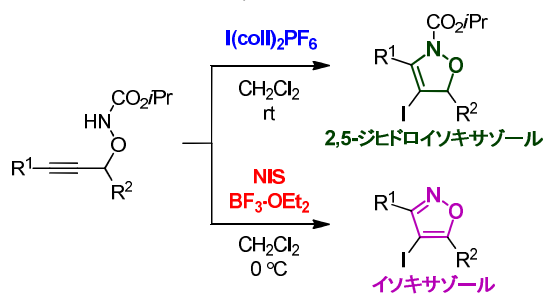
4. 研究成果

(1) プロパルギルヒドラジドを基質としてヨード環化反応を検討した結果、ヨウ素試薬として I(coll)₂PF₆ を用いると 2,5-ジヒドロピラゾールが高収率で得られるのに対して、NIS/BF₃•OEt₂ の組み合わせ条件に付すとピラゾールが一方向的に得られることを見出した。またピラゾールの生成機構として、2,5-ジヒドロピラゾールを中間体として経由し、酸化的芳香化はエンカルバメート部へのハロニウムイオンの求電子付加が引き金となっていることを明らかにした (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 3506)。これまでも基質を変えることで酸化的芳香化を制御した例や環化体を段階的に酸化させる手法が報告されているが、反応条件により酸化的芳香化を制御した例は、我々と時を同じくして Kirsch らが報告した 1,5-エンイン類を基質とするヨード環化反応以外では皆無である (Crone B.; Kirsch S. F.; Umland K.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661)。また本手法は、共通の基質から2種の生成物を完全に作り分けることが出来る点で系統的合成の観点からも効率的である。

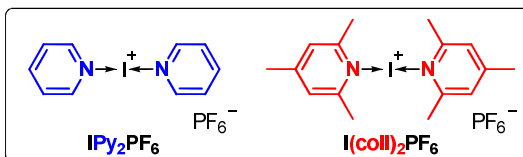
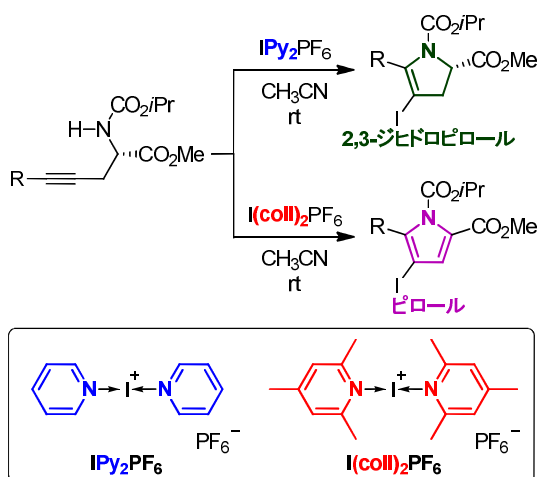


(2) O-プロパルギルヒドロキシルアミン類を先と同じヨード環化反応の条件に付したところ、2,5-ジヒドロイソキサゾール及びイソキサゾールを選択的に合成できることを見出した。また本法を利用し、非ステロイ

ド系抗炎症薬として知られる COX-2 阻害薬 valdecoxib 及びその 2,5-ジヒドロ体の合成に適用可能であることを明らかにした(*J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438)。

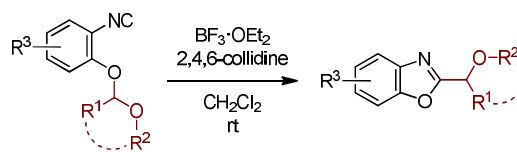


(3) α -プロパルギルグリシン類を IPy_2PF_6 で処理すると 2,3-ジヒドロピロールのみが生成したのに対し、 $\text{I(coll)}_2\text{PF}_6$ で処理すると環化と酸化芳香化が一挙に進行したピロールが一方的に得られることを見出した。ヨウ素試薬のリガンドを変えるのみで生成物の酸化段階を制御したのは初めての例である(論文投稿準備中)。なお、生成した 2,3-ジヒドロピロールは 2,3-デヒドロプロリン誘導体とも捉えることができるため、天然物合成や有機触媒としての活用についても今後検討する予定である。



(4) 本研究過程で、イソシアノフェニルアセタール類を Lewis 酸として $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 、Lewis 塩基として 2,4,6-collidine の組み合わせ条件で処理すると、タンデム型転位-カルボアルコキシ化が進行してベンゾオキサゾールが得られることを偶然見出した。本反応では

Lewis 酸、塩基共に必須であり、またエステル、カルバメート、シリルエーテルを有する基質に対しても本反応が適用可能であったことから温和な反応条件であると言える(*Org. Lett.* **2012**, *14*, 708)。



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 9 件)

- ① Suhara, Y.; Hanada, N.; Okitsu, T.; Sakai, M.; Watanabe, M.; Nakagawa, K.; Wada, A.; Takeda, K.; Takahashi, K.; Tokiwa, H.; Okano, T. Structure-activity relationship of novel menaquinone-4 analogues: Modification of the side chain affects their biological activities; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1553-1558. (査読有)
DOI: 10.1021/jm2013166
- ② Fujioka, H.; Yahata, K.; Hamada, T.; Kubo, O.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Ohnaka, T.; Maegawa, T.; Kita, Y. Reaction of acetals with various carbon nucleophiles under non-acidic conditions: C-C bond formation via a pyridinium-type salt; *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 367-373. (査読有)
DOI: 10.1002/asia.201100812
- ③ Okitsu, T.; Nagase, K.; Nishio, N.; Wada, A. Tandem migration-carboalkoxylation of *o*-isocyanophenyl acetals leading to benzoxazoles; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 708-711. (査読有)
DOI: 10.1021/ol203175a
- ④ Tomonaga, Y.; Hidaka, T.; Kawamura, I.; Nishio, T.; Ohsawa, K.; Okitsu, T.; Wada, A.; Sudo, Y.; Kamo, N.; Ramamoorthy, A.; Naito, A. An active photo-receptor intermediate revealed by *in-situ* photo-irradiated solid-state NMR spectroscopy; *Biophys. J.* **2011**, *101*, L50-L52. (査読有)
DOI: 10.1016/j.bpj.2011.10.022
- ⑤ Okitsu, T. Novel iodocyclization method based on the controlling of oxidative aromatization; *Yakugaku Zasshi* **2011**, *131*, 1323-1327. (査読有)
DOI: 10.1248/yakushi.131.1323
- ⑥ Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. Iodocyclization of hydroxylamine derivatives based on the control of oxidative aromatization leading to

- 2,5-dihydroisoxazoles and isoxazoles; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438-3449. (査読有)
DOI: 10.1021/jo200407b
- ⑦ Okitsu, T.; Sato, K.; Iwatsuka, K.; Sawada, N.; Nakagawa, K.; Okano, T.; Yamada, S.; Kakuta, H.; Wada, A. Replacement of the hydrophobic part of 9-*cis*-retinoic acid with cyclic terpenoid moiety results in RXR-selective agonistic activity; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2939-2949. (査読有)
DOI: 10.1016/j.bmc.2011.03.033
- ⑧ Okitsu, T.; Sato, K.; Wada, A. Reagent-controlled oxidative aromatization in iodocyclization: Switchable access to dihydropyrazoles and pyrazoles; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3506-3509. (査読有)
DOI: 10.1021/ol101365x
- ⑨ Wada, A.; Wang, F.; Suhara, Y.; Yamano, Y.; Okitsu, T.; Nakagawa, K.; Okano, T. Efficient synthesis and biological evaluation of demethyl geranylgeranoic acid derivatives; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5795-5806. (査読有)
DOI: 10.1016/j.bmc.2010.07.003
- [学会発表] (計 2 1 件)
- ① 沖津貴志, 島浩一, 山田翔也, 加来田博貴, 和田昭盛 メントン由来二環性骨格を有する 9-*cis*-レチノイン酸誘導体の合成; 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 30 日 (札幌)
- ② 沖津貴志, 西垣賢志, 村井ちはる, 和田昭盛 イナミドを基質とするヨード環化反応; 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 29 日 (札幌)
- ③ 沖津貴志, 小笠原瑞紀, 和田昭盛 Dronedarone 及び SKF-74652 の合成; 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 29 日 (札幌)
- ④ 沖津貴志, 弓立沙希, 佐藤可奈, 和田昭盛 ヨウ素試薬の特性を二重活用する非天然環状アミノ酸の網羅的創生; 第 14 回ヨウ素学会シンポジウム, 2011 年 11 月 18 日 (千葉)
- ⑤ 沖津貴志, 弓立沙希, 佐藤可奈, 和田昭盛 ヨウ素試薬のリガンド効果による酸化的芳香化の制御; 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011 年 11 月 7 日 (徳島)
- ⑥ 沖津貴志 ヨード環化反応を基盤とする複素環合成とその展開; 第 61 回日本薬学会近畿支部大会・総会, 2011 年 10 月 22 日, 神戸学院大学 (神戸)
- ⑦ 沖津貴志, 長瀬建太, 西尾信彦, 和田昭盛 イソニトリルのカルボアルコキシ化を利用したベンゾオキサゾールの合成; 創薬懇話会 2011, 2011 年 7 月 6 日 (岡山)
- ⑧ 和田昭盛, 沖津貴志, 町谷友紀奈, 中川公恵, 岡野登志夫 グラニルゲラノイン酸類似体の合成と生物活性; 日本ビタミン学会第 63 回大会, 2011 年 6 月 5 日, 安田女子大学 (広島)
- ⑨ 沖津貴志, 長瀬建太, 西尾信彦, 和田昭盛 酸・塩基複合反応系によるイソニトリルのカルボアルコキシ化を利用したベンゾオキサゾールの合成; 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 31 日 (静岡)
- ⑩ 沖津貴志, 佐藤可奈, 弓立沙希, 和田昭盛 ヨード環化反応を利用したプロリン誘導体の合成; 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 31 日 (静岡)
- ⑪ 沖津貴志, 佐藤可奈, 和田昭盛 ヨード環化反応を利用したレチノイン酸アナログの合成研究; 第 1 回近畿地区ビタミン懇話会, 2011 年 1 月 23 日 (神戸)
- ⑫ 沖津貴志, 佐藤可奈, 和田昭盛 ヨード環化反応を利用したレチノイン酸アナログの合成研究; 第 1 回近畿地区ビタミン懇話会, 2011 年 1 月 23 日 (神戸)
- ⑬ Okitsu, T.; Sato, K.; Wada, A. Reagent-controlled oxidative aromatization in iodocyclization: a versatile synthesis of dihydropyrazoles and pyrazoles; PACIFICHEM 2010, 2010 年 12 月 18 日 (Honolulu)
- ⑭ Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. An efficient synthesis of dihydroisoxazoles and isoxazoles by iodocyclization of alkoxyamine derivatives; PACIFICHEM 2010, 2010 年 12 月 18 日 (Honolulu)
- ⑮ 沖津貴志, 佐藤可奈, Potewar, T. M., 和田昭盛 ヨード環化反応を活用したイソキサゾール及びそのジヒドロ体の簡便合成法; 第 30 回有機合成若手セミナー, 2010 年 11 月 10 日 (堺)
- ⑯ 沖津貴志, 佐藤可奈, Potewar, T. M., 和田昭盛 ヨード環化反応と酸化的芳香化の自在制御に基づく複素環合成; 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010 年 11 月 1 日 (名古屋)
- ⑰ 沖津貴志, 佐藤可奈, Potewar, T. M., 和田昭盛 酸化的芳香化の制御を機軸とするヨード環化反応の開発; 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2010 年 10 月 30 日 (枚方)
- ⑱ 和田昭盛, 沖津貴志, 山野由美子, 須原義智, 中川公恵, 岡野登志夫 グラニルゲラノイン酸誘導体の合成と生物活性; 第 54 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2010 年 10 月 24 日 (甲府)
- ⑲ 沖津貴志, 佐藤可奈, 岩塚欣也, 澤田夏美, 中川公恵, 岡野登志夫, 和田昭盛 テルペノイド由来の疎水性ユニットを有する 9Z-レチノイン酸アナログの合成と生

物活性; 第24回カロテノイド研究談話会,
2010年9月14日(徳島)

- ⑳ 佐藤可奈、沖津貴志、和田昭盛、澤田夏美、中川公恵、岡野登志夫 環状モノテルペンを組み込んだ9Z-レチノイン酸誘導体の合成と転写活性; 日本ビタミン学会第62回大会, 2010年6月12日(盛岡)
- 21 Okitsu, T.; Sato, K.; Sawada, N.; Nakagawa, K.; Okano, T.; Wada, A. Preparation and biological evaluation of 9Z-retinoic acid analogs having cyclic monoterpenoid motif as hydrophobic unit; The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2010年5月10日(Kyoto)

[産業財産権]

○出願状況(計1件)

名称: テルペノイド由来二環性骨格を有するレチノイド化合物

発明者: 和田昭盛, 沖津貴志, 加来田博貴

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願2012-043411

出願年月日: 2012年2月29日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://www.kobepharma-u.ac.jp/~ocls/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沖津 貴志 (OKITSU TAKASHI)

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号: 50441209