

平成 30 年 5 月 8 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07878

研究課題名(和文) Baldwin則への挑戦：環化様式を完全に制御する統一的方法論の開発

研究課題名(英文) A challenge to Baldwin's role: Development of the unified methodology for controlling the cyclization mode

研究代表者

沖津 貴志 (Okitsu, Takashi)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50441209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヨード環化反応における求核部位の位置選択性は一般的にBaldwin則に従うのが通例である。従って、endo環化とexo環化が共に許容の場合には反応の制御が難しい。私はアルキンのヨード環化反応における環化様式を、配向基により制御する統一的手法を開発した。すなわち、endo環化の配向基としてアミド基が、exo環化の配向基としてシリル基が利用可能であることを明らかにした。更に、本研究過程において、アレナミドとアゾ化合物との[2+2]環化付加反応と、続く3-メチレン-4-アミド-1,2-ジアゼチジンのシリル求核剤による求核的開環反応を偶然発見した。

研究成果の概要(英文)：In the iodocyclization, the regioselectivity of nucleophilic position toward alkynes has established as Baldwin's role. Therefore, the control of the cyclization mode is difficult when both endo- and exo-mode are favored. I have developed the unified methodology for controlling the iodocyclization mode of alkynes by using directing groups. Amide-substituted alkynes, namely ynamides, were suitable for endo-selective iodocyclizations. In contrast, the iodocyclization of alkynes proceeded in exo mode when silyl groups were used as directing groups. During the course of this project, I serendipitously found that 3-methylene-4-amido-1,2-diazetidene was prepared for the first time via formal [2+2] cycloaddition of an allenamide and an azo compound. This worked as a formal 1,4-dipole precursor toward nucleophilic addition with various silyl nucleophiles.

研究分野：有機化学

キーワード：環化反応 ヨウ素 アルキン イナミド -シリル効果 Baldwin則 環化様式 配向基

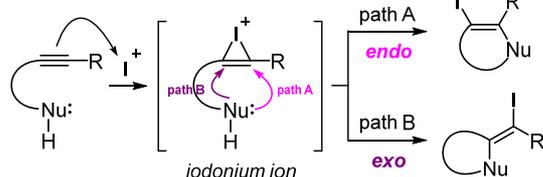
1. 研究開始当初の背景

私はこれまで、1 価のカチオン性ヨウ素試薬を用いるアルキンの求電子的環化反応（ヨード環化反応）を開発してきた。本反応の特長は、生成物である環化体に C(sp²)-I 結合を含むため更なる官能基化が容易という点にある。しかし、従来のヨード環化反応には以下の制限があった。

(1) 分子内閉環反応の進行のしやすさは通常 Baldwin 則に従うため、*endo* 環化 (path A) と *exo* 環化 (path B) が共に許容の場合には両方の生成物が得られることになり、基質を適切に設計しないと環化反応の制御が困難となる。

(2) Baldwin 則禁制の環化様式は特殊な場合を除いて進行しない。

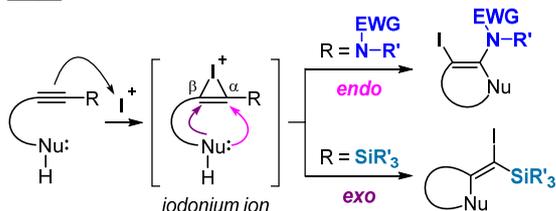
(3) アルキンの置換基 R が sp² 炭素、硫黄、セレンの場合では *endo* 環化しやすいが、閉環後にそれら置換基が不要となる場合には sp² 炭素は適用し難い上、硫黄では悪臭が、セレンでは毒性が問題となる。それら以外の置換基では、中間体であるヨードニウムイオンを安定化できないため環化反応は進行しにくい。



以上の問題点を克服するには、アルキンの置換基 R が *endo* と *exo* を完璧に制御する配向基として機能し、尚且つ R が除去あるいは官能基化が可能な置換基であることが要求される。

2. 研究の目的

私は上記の問題点を解決すべく、置換基 R として **アミド基** 及び **シリル基** に着目した。すなわち、ヨードニウムイオンの α 位が部分正電荷を帯びやすい場合は *endo* 型で閉環するため、α 位カチオンを安定化できる窒素原子 (**アミド基**) を置換基 R に導入すれば一義的に閉環様式は *endo* 型となる。また、β 位カチオンを σ-π 共役により垂直安定化できる **シリル基** を置換基 R に設定すれば *exo* 型で閉環することになる。さらに、導入したアミド部位は閉環後エナミド構造となるため酸加水分解条件により、シリル基は TBAF などのフッ化物イオンにより容易に除去可能と考えた。ヨード環化反応において、除去可能な配向基を用いた環化様式の統一的制御法は前例がない。



3. 研究の方法

(1) 環化前駆体の合成

アミド基が置換したアルキン（イナミド）は、対応するアミドと末端アルキンとの酸化的カップリング、もしくはプロモアルキンとの銅触媒によるクロスカップリングにより調製した。シリルアルキンは、文献既知の方法により合成した。

(2) ヨード環化反応の条件検討

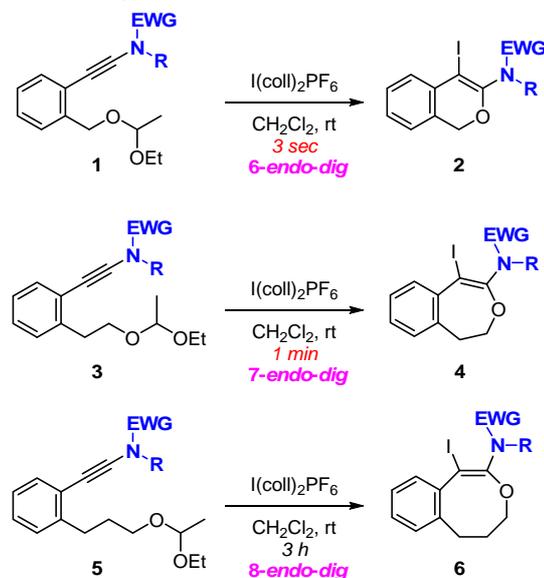
ヨウ素試薬、溶媒、反応温度、反応時間を精査し、環化に最適な反応条件を検討した。

(3) 構造決定

二次元 NMR、IR、MS、X 線結晶構造解析により構造決定を行った。

4. 研究成果

(1) イナミド **1** のヨード環化反応はわずか 3 秒で完結し、6-*endo-dig* 環化体 **2** が高収率で得られることを見出した。また、求核部位を増炭したイナミド **3** のヨード環化反応も 1 分と短時間で完結し、7-*endo-dig* 環化体 **4** を高収率で与えた。さらに、Baldwin 則には規定されていないが 8-*endo-dig* 型ヨード環化反応も進行し八員環生成物 **6** が良好な収率で得られることを発見した。8-*endo-dig* 型ヨード環化反応は本反応が初めての例である（学会発表）。



アルキンのヨード環化反応による八員環合成は世界初

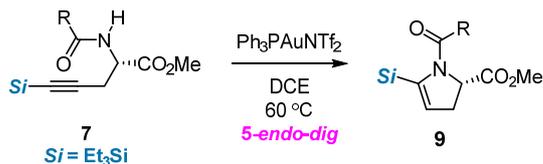
(2) シリルアルキン **7** のヨード環化反応を検討した結果、6-*exo-dig* 型で進行して環状イミデート **8** が得られることを見出した。シリル基の配向性を利用したアルキン類のヨード環化反応は、本反応が初めての例である。な



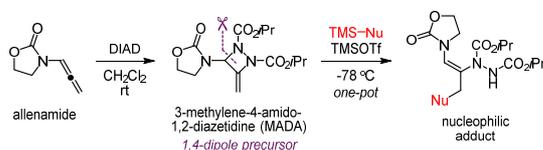
シリル基を配向基とするアルキンのヨード環化反応は世界初

お、求核部位はカルバメート基、アミド基が適用可能であった(学会発表)

(3) シリルアルキン **7** を 1 価の金触媒と反応させると、分子内ヒドロアミノ化が進行して 5-endo-dig 環化体 **9** が得られた。この場合には β -シリル効果が全く現れなかった点が大変興味深い(学会発表)



(4) イナミドのヨード環化反応を検討中、アレナミドとアゾ化合物の[2+2]環化付加反応を偶然発見した。本反応で得られる 3-メチレン-4-アミド-1,2-ジアゼチジン(MADA)は 1,4-双極子をして活用でき、シリル系求核剤による求核的開環反応へと展開した(雑誌論文、学会発表)



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)

Okitsu, T.; Kobayashi, K.; Kan, R.; Yoshida, Y.; Matsui, Y.; Wada, A.

3-Methylene-4-amido-1,2-diazetidone as a Formal 1,4-Dipole Precursor: Lewis Acid-Catalyzed Nucleophilic Addition with Silylated Nucleophiles

Org. Lett. **2017**, *19*, 4592-4595. (査読有)

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02194

沖津 貴志, 松山 武, 山下 高廣, 石塚 徹, 八尾 寛, 今元 泰, 七田 芳則, 和田 昭盛

レチナル由来エナミン型 Schiff 塩基を発色団とする非共有結合型チャンネルロドプシンの開発

Vitamins **2017**, *91*, 426-429. (査読無)

Terai, Y.; Miyagi, R.; Aibara, M.; Mizoiri, S.; Imai, H.; Okitsu, T.; Wada, A.; Takahashi-Kariyazono, S.; Sato, A.; Tichy, H.; Mrosso, H. D. J.; Mzighani, S. I.; Okada, N.

Visual adaptation in Lake Victoria cichlid fishes: depth-related variation of color and scotopic opsins in species from sand/mud bottoms

BMC Evol. Biol. **2017**, *17*:200. (査読有)

DOI: 10.1186/s12862-017-1040-x

Okitsu, T.; Matsuyama, T.; Yamashita, T.; Ishizuka, T.; Yawo, H.; Imamoto, Y.;

Shichida, Y.; Wada, A.

Alternative Formation of Red-Shifted Channelrhodopsins: Noncovalent Incorporation with Retinal-Based Enamine-Type Schiff Bases and Mutated Channelopsin

Chem. Pharm. Bull. **2017**, *65*, 356-358.

(査読有) DOI: 10.1248/cpb.c17-00054

Shigeta, A.; Ito, S.; Inoue, K.; Okitsu, T.; Wada, A.; Kandori, H.; Kawamura, I.

Solid-State Nuclear Magnetic Resonance Structural Study of the Retinal-Binding Pocket in Sodium Ion Pump Rhodopsin

Biochemistry **2017**, *56*, 543-550. (査読有)

DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00999

Okitsu, T.; Ogasahara, M.; Wada, A.

Convergent Synthesis of Dronedarone, an Antiarrhythmic Agent

Chem. Pharm. Bull. **2016**, *64*, 1149-1153.

(査読有) DOI: 10.1248/cpb.c16-00237

Oshima, K.; Shigeta, A.; Makino, Y.; Kawamura, I.; Okitsu, T.; Wada, A.; Tuzi, S.; Iwasa, T.; Naito, A.

Characterization of photo-intermediates in the photo-reaction pathways of a bacteriorhodopsin Y185F mutant using *in situ* photo-irradiation solid-state NMR spectroscopy

Photochem. Photobiol. Sci. **2015**, *14*, 1694-1702. (査読有)

DOI: 10.1039/c5pp00154d

[学会発表](計28件)

沖津 貴志, 堀家 有理紗, 和田 昭盛 アミノ酸ユニットの aza-Michael 付加反応による対称ジエノンの非対称化; 日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月 27 日 (金沢)

沖津 貴志, 吹上 愛, 和田 昭盛 イナミドのヨード環化反応を用いたスピロ環の即時合成; 日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月 27 日 (金沢)

金子 明正, 高山 理穂, 沖津 貴志, 角田 聡, 塚本 卓, 下野 和実, 水野 操, 神取 秀樹, 水谷 泰久, 和田 昭盛, 須藤 雄気 ビニル基挿入レチナル誘導体による光閉型プロトンチャンネルの創成; 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業・CREST「ファイバレス光遺伝学による高次脳機能を支える本能機能の解明」第 2 回ワークショップ, 2017 年 11 月 28-29 日 (下呂)

沖津 貴志, 水谷 卓史, 長綱 優行, 山野 由美子, 和田 昭盛 近赤外光を吸収する人工 ChR 作製を指向したシアニン色素型発色団の開発; 日本レチノイド研究会第 28 回学術集会, 2017 年 11 月 18 日 (神戸)

沖津 貴志, 苗村 彰浩, 近藤 審治, 多田 翔耶, 和田 昭盛 イナミドのヨ

ード環化反応を利用した中員環エーテルの即時合成; 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年 11 月 6 日 (富山)
沖津 貴志、苗村 彰浩、近藤 審治、多田 翔耶、和田 昭盛 イナミドのヨード環化反応を利用した 6, 7, 8 員環エーテルの構築; 第 20 回ヨウ素学会シンポジウム, 2017 年 9 月 8 日 (千葉)
沖津 貴志、赤銅 麻鈴、竹内 沙弥、和田 昭盛 σ -求核剤を用いた 3-メチレン-4-アミド-1,2-ジアゼチジンへの求核的開環反応; 第 37 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」, 2017 年 8 月 9 日 (京都)
沖津 貴志 1,2-ジアゼチジン類を合成素子として利用する反応の開発; 第 25 回分子合成化学セミナー, 2017 年 6 月 17 日 (熱海)
金子 明正、高山 理穂、塚本 卓、沖津 貴志、和田 昭盛、水谷 泰久、須藤 雄気 14-extended-A2 retinal を内包した人工光受容分子の機能的、分光学的解析; 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25 日 (仙台)
沖津 貴志、苗村 彰浩、近藤 審治、和田 昭盛 イナミドのヨード環化反応を用いたエーテル環構築; 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25 日 (仙台)
沖津 貴志、福田 一起、蓑田 翔平、村井 美友、和田 昭盛 金触媒によるシリルアルキンの分子内ヒドロアミノ化; 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25 日 (仙台)
沖津 貴志、杉原 僚祐、俣野 文隆、中東 光、福田 一起、尹 康子、和田 昭盛 シリル基を配向基とするプロパルギルグリシン類のヨード環化反応; 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年 11 月 7 日 (静岡)
沖津 貴志 レチノイン酸を母核とする RXR アゴニストの探索 (招待講演); 日本レチノイド研究会第 27 回学術集会, 2016 年 10 月 22 日 (町田)
和田 昭盛、山野 由美子、沖津 貴志、山下 高廣、今本 泰、七田 芳則 レチナル環構造に共役系を導入したアナログの合成とタンパク質オプシンの相互作用, 日本レチノイド研究会第 27 回学術集会, 2016 年 10 月 21 日 (町田)
沖津 貴志、吉田 裕司、小林 恵子、松井 佑記、大西 莉加、安田 峻佑、和田 昭盛 ドナー-アクセプター置換 1,2-ジアゼチジンの求核的開環反応, 第 46 回複素環化学討論会, 2016 年 9 月 27 日 (金沢)
沖津 貴志、杉原 僚祐、俣野 文隆、中東 光、福田 一起、尹 康子、和田 昭盛 シリル基の配向性を利用した 6-*exo-dig* 型ヨード環化反応, 第 19 回ヨウ素学会シンポジウム, 2016 年 9 月 16

- 日 (千葉)
沖津 貴志、池田 裕明、安田 峻佑、和田 昭盛 1,2-ジアゼチジン類と芳香族化合物の Friedel-Crafts 型反応, 第 36 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」, 2016 年 8 月 9 日 (京都)
神崎 さくら子、石井 菜紬子、沖津 貴志、和田 昭盛 共役したクロメン環を有するレチナルアナログの合成研究, 日本ビタミン学会第 68 回大会, 2016 年 6 月 18 日 (富山)
沖津 貴志 窒素共役型多重結合の特性を生かした複素環合成法の開発 (招待講演); 第 2 回近畿薬学シンポジウム: 化学系の若い力, 2016 年 6 月 4 日 (吹田)
山野 由美子、吉武 亮人、高木 純一、沖津 貴志、和田 昭盛 3 位および 4 位に共役鎖を導入したレチナルアナログの合成, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日 (横浜)
21 石井 菜紬子、神崎 さくら子、沖津 貴志、和田 昭盛 クロメン環含有レチナルアナログの合成, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日 (横浜)
22 沖津 貴志、水谷 卓史、山野 由美子、和田 昭盛 近赤外光を吸収する人工 ChR2 作製を指向したインドリン含有発色団の開発, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日 (横浜)
23 和田 昭盛、山野 由美子、沖津 貴志、石塚 徹、八尾 寛、山下 高廣、今本 泰、七田 芳則 新規チャンネルロドプシンの開発, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27 日 (横浜)
24 沖津 貴志 ヨード環化反応を基軸とする複素環合成 (招待講演); 創薬基盤化学研究 若手セミナー 第 14 回特別講演会, 2016 年 3 月 18 日 (草津)
25 沖津 貴志 イナミドのヨード環化反応; 第 19 回生理活性をあまり意図しない自由な天然物合成勉強会, 2016 年 3 月 5 日 (東京)
26 Okitsu, T.; Murai, C.; Wada, A. Iodonium-mediated dearomative cyclization/Diels-Alder tandem of a chiral ynamide toward diastereoselective construction of bridgehead-spiro system; Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 19 日 (Honolulu)
27 沖津 貴志、森澤 祐介、本村 映人、和田 昭盛 イナミドの求電子性が促進する 6-*endo-dig* 環化: ピリダジン類の制御合成; 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015 年 10 月 26 日 (東大阪)
28 Wada, A.; Okitsu, T.; Yamano, Y.; Kobayashi, Y.; Ishizuka, T.; Yawo, H.; Matsuyama, T.; Yamashiyama, T.; Imamoto, Y.; Shichida, Y. Preparation of New ChR with One Double Bond-elongated

3,4-Dehydroretinals; The 3rd International
Conference on Retinoids, 2015年10月21
日 (Gifu)

〔その他〕

ホームページ等

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

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・講師

研究者番号：50441209