

令和元年6月5日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18854

研究課題名(和文) 高反応性炭素-ヨウ素結合を利用した多環式芳香族化合物の新規変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of new transformation of polycyclic aromatic compounds utilizing reactive carbon-iodine(III) bond

研究代表者

武永 尚子 (Takenaga, Naoko)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：60734845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：プリン類などの核酸塩基誘導体に対し、電子豊富なアリール基やアミノ基などの求核分子を導入するメタルフリー反応や、核酸塩基の新規合成素子となるウラシルヨードニウム塩の効率的合成法を見出した。合成したウラシルヨードニウム塩からの環状歪みアルキンの発生条件についての検討を詳細に行い、ウラシルのふたつの二重結合炭素を一挙に官能基化することができる新しいビシナル官能基化法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核酸塩基のなかでも、ウラシル骨格は抗がん活性や抗ウイルス活性等を示す医薬品のファーマコアとして重要な機能を有しており、ウラシルのふたつの二重結合炭素を官能基化する手法を開発することは、創薬化学分野において重要である。本研究で開発したウラシルのビシナル官能基化法を用いると、合成難易度の高い複雑な芳香環化合物の骨格構築を高効率に行うことが可能であり、医薬品関連分子や機能性分子の創生研究への寄与につながりうる。

研究成果の概要(英文)：We have developed the new metal-free coupling method of nucleobase derivatives such as purines toward nucleophiles (i.e. electron-rich arenes or amines), and facile synthesis of uracil-iodonium(III) salts as new attractive synthetic modules of these nucleobases. We have investigated in detail the optimized conditions for generating highly strained heterocyclic alkyne species from uracil-iodonium(III) salts with basic activation, which have led to development of the new vicinal functionalization of the uracil ring in a single synthetic operation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヨウ素 芳香環 複素環 多環式 核酸塩基

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は世界的なヨウ素産出国であるが、その産出量の大部分を海外へ輸出している。国内においても、世界に誇れる輸出資源であるヨウ素をより有効に利用することは重要であり、ヨウ素の特性を活かした化学研究を今後も発展させる必要がある。有機合成的な観点から、「超原子価ヨウ素反応剤」が高付加価値ヨウ素化合物として重要であり、鉛(IV)、水銀(II)、タリウム(III)などの重金属酸化剤に代わる環境調和を志向した有機合成に即した酸化剤として、天然物や医薬品中間体などの合成に威力を発揮する。現代の有機合成化学では単に目的の化合物をつくり出すという役割のみでなく、環境にやさしく希少資源に頼りすぎない持続可能な合成プロセスが求められており、超原子価ヨウ素反応剤は本点において特に有望である。現在、超原子価ヨウ素反応剤は、毒性の高い重金属酸化剤の代替として用いられるだけではなく、ヨウ素反応剤独自の興味深い反応性が近年注目され、精力的に研究されている。

そこで本研究では、超原子価ヨウ素種に含まれる「高反応性炭素 - ヨウ素結合」の有用性のさらなる拡張を目指し、多環式芳香族化合物に着目した新規変換反応の開発に着手した。

2. 研究の目的

芳香族化合物は、創薬化学や有機材料化学分野において重要な構成単位のひとつであるが、多環式芳香族化合物は出発原料として供給されている誘導体の種類が少なく、その官能基導入も単環式の芳香族化合物に比べて十分には確立されていない。

本研究では、多環式芳香族化合物の超原子価ヨウ素種を鍵化合物として用い、その酸化的官能基化を検討する。これまでに広く研究されているベンゼン等の単環式芳香族化合物の超原子価ヨウ素種(例えば phenyliodine diacetate (PIDA))とは異なり、多環式芳香族化合物の超原子価ヨウ素種の利用は限られている。近年、核酸医薬が次世代の創薬化学を担う有力候補として注目を集めていることから、多環式芳香族化合物のなかでも特に重要な骨格であるプリン塩基やピリミジン塩基といった核酸塩基誘導体に着目し、これらの新規変換反応の開拓を行うこととした。

3. 研究の方法

これまで詳細な検討が行われていなかった核酸塩基の超原子価ヨウ素種について、その効率的合成法を確立する。さらに合成した核酸塩基の超原子価ヨウ素種の反応性や合成素子としての有用性を明らかとすべく、新規反応の開発を行う。

4. 研究成果

「高反応性炭素 - ヨウ素結合」を活用したプリン塩基やピリミジン塩基等の核酸塩基誘導体の直接的官能基化を検討し、主に以下の結果を得た。

(1) プリン塩基誘導体へのメタルフリー求核種導入反応

プリン塩基をはじめとする核酸塩基誘導体に対し、電子豊富なアリール基やアミノ基などの多様な求核種の導入反応の検討を試みた。その結果、基質が求電子種に活性化され、かつ求核種自身は活性を失わない適度な酸性条件下において、望みの求核種導入反応がハロゲン原子特異的に進行することを新たに見出した。ここで溶媒や添加剤を精査することにより、一般性の高い反応条件を確立することができた。さらに、通常の溶媒とは異なる興味深い反応性を示す有機溶媒としてフルオロアルコールを用いることで、メタルフリーでの効率的求核種導入反応を達成することができた。

(2) ウラシルヨードニウム塩の効率的合成法の開発とライブラリー構築

核酸塩基の超原子価ヨウ素種として、高い反応性を有するヨードニウム塩の簡便かつ効率的な合成の検討を試みた。核酸塩基のヨードニウム塩としてウラシルの塩が報告されているが、その反応性はほとんど知られていない。ウラシルからの直接的ヨードニウム塩合成を試みたところ、フルオロアルコールを用いる脱水縮合法が有効であることがわかった。そこで、さまざまな置換基やカウンターアニオンを有する種々のウラシルヨードニウム塩を合成し、分子設計により安定性が向上し、有機合成に利用可能な核酸塩基ヨードニウム塩の開発に成功した。

(3) ウラシルヨードニウム塩を活用した新規反応の開発

合成したヨードニウム塩を新規合成素子として活用するウラシルの新規ビシナル官能基化法を検討した。ウラシルヨードニウム塩からの環状歪みアルキンの発生条件について、塩基や溶媒、ヨードニウム塩の配位子の検討を行ったところ、基質は反応性の高い環状ウレア構造を有しているため、脱離反応を選択的に引き起こす塩基の選択が重要となることが明らかとなった。また、ウラシルヨードニウム塩とフランを LiHMDS 存在下反応させると Diels-Alder 生成物が得られ、ウラシルのふたつの二重結合炭素を一挙に官能基化することができる新規ビシナル官能基化法を開発した。本法を用いると、合成難易度の高い環構築を高効率に行うことが可能であり、複雑な芳香環化合物の骨格構築に適用できるなど、その応用範囲は合成化学に広く役立つと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8件)

Naoko Takenaga, Shohei Ueda, Takumi Hayashi, Toshifumi Dohi, and Shinji Kitagaki
Vicinal Functionalization of Uracil Heterocycles with Base Activation of Iodonium(III) Salts
Heterocycles (Special issue), **2019**, vol.99, pp.865-874, DOI: 10.3987/COM-18-S(F)93, 査読有

Shinji Kitagaki, Mayuka Tsuji, Hideki Teramoto, Naoko Takenaga, and Keisuke Yoshida,
Planar Chiral Phosphino[2.2]paracyclophanol-Catalyzed Highly Regio- and Stereoselective [3+2] Annulation Reaction of Morita-Baylis-Hillman Carbonates with Dicyanomethylideneoxindoles
Heterocycles (Special issue), **2019**, vol.101, in press, DOI: 10.3987/COM-19-S(F)3, 査読有

Shinji Kitagaki, Shunsuke Murata, Kisaki Asaoka, Kenta Sugisaka, Chisato Mukai, Naoko Takenaga, Keisuke Yoshida
Planar chiral [2.2]paracyclophane-based bisoxazoline ligands: design, synthesis, and use in Cu-catalyzed inter- and intra-molecular asymmetric O-H insertion reactions
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **2018**, Vol. 66, pp.1006-1014, DOI: doi.org/10.1248/cpb.c18-00519, 査読有

Naoko Takenaga, Shohei Ueda, Takumi Hayashi, Toshifumi Dohi, and Shinji Kitagaki
Facile Synthesis of Stable Uracil-Iodonium(III) Salts with Various Counterions
Heterocycles (Special issue), **2018**, Vol. 97, Issue 2, pp.1248-1256, DOI: 10.3987/COM-18-S(T)80, DOI: 10.3987/COM-18-S(T)80, 査読有

Shinji Kitagaki, Kento Nakamura, Chiharu Kawabata, Asuna Ishikawa, Naoko Takenaga, Keisuke Yoshida
Planar chiral [2.2]paracyclophane-based phosphine-phenols: use in enantioselective [3+2] annulations of allenates and N-tosylimines
Organic and Biomolecular Chemistry, **2018**, Vol.16, pp.1770 - 1778, DOI: 10.1039/C8OB00248G, 査読有

Toshifumi Dohi, Hirotaka Sasa, Keitaro Miyazaki, Mihoyo Fujitake, Naoko Takenaga, Yasuyuki Kita
Chiral atropisomeric 8,8'-diiodobinaphthalene for asymmetric dearomatizing spirolactonizations in hypervalent iodine oxidations
Journal of Organic Chemistry, **2017**, Vol. 82, pp.11954 - 11960, DOI: 10.1021/acs.joc.7b02037, 査読有

Masamichi Ogasawara, Hirotaka Sasa, Hao Hu, Yuta Amano, Hikaru Nakajima, Naoko Takenaga, Kiyohiko Nakajima, Yasuyuki Kita, Tamotsu Takahashi, Toshifumi Dohi
Atropisomeric chiral diiododienes (Z,Z)-2,3-di(1-iodoalkylidene)tetralins: synthesis, enantiomeric resolution, and application in asymmetric catalysis
Organic Letters, **2017**, Vol.19, pp.4102 - 4105, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01876, 査読有

Naoko Takenaga, Saki Adachi, Akitomo Furusawa, Kento Nakamura, Nodoka Suzuki, Yuu Ohta, Mika Komizu, Chisato Mukai, Shinji Kitagaki
Planar chiral [2.2]paracyclophane-based phosphine-phenol catalysts: Application to the aza-Morita-Baylis-Hillman reaction of N-sulfonated imines with various vinyl ketones
Tetrahedron, **2016**, Vol.72, pp.6892-6897, DOI: 10.1016/j.tet.2016.09.023, 査読有

[学会発表](計 17件)

武永尚子、上田祥平、林 巧実、土肥寿文、北垣伸治
安定かつ取扱い容易な核酸塩基ヨードニウム塩の開発
日本薬学会第 139 年会、2019

上田祥平、林 巧実、小林将太、武永尚子、土肥寿文
環状歪みアルキンの発生を鍵とした核酸塩基の新規縮環反応の開発

日本薬学会第 139 年会、2019

吉田圭佑、舛中荘太、吉田絵巳香、鷲野友亮、稲野真衣、武永尚子、北垣伸治
[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉ホスフィン-フェノール触媒：アレンとメチレン
インドリノンの[3+2]環化反応への適用
第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、2018

Shohei Ueda, Takumi Hayashi, Naoko Takenaga, Toshifumi Dohi, Shinji Kitagaki,
Synthesis and Reactivity of Stable Uracil-Iodonium(III) Salts
Frontiers in Chemistry Armenia, 2018

武永尚子、上田祥平、林巧実、土肥寿文、北垣伸治
核酸塩基ヨードニウム塩の合成と新規環状アルキン等価体としての変換反応
第 68 回日本薬学会 近畿支部 総会・大会、2018

武永尚子、上田祥平、平井晶子、林巧実、土肥寿文、北垣伸治
核酸塩基の酸触媒カップリング法と新規合成素子の開発
第 7 回 JACI/GSC シンポジウム、2018

服部友美、鈴木晶絵、小園友明、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治
面不斉ビスチオウレア分子が触媒する不斉 Henry 反応における基質適用範囲の拡大検討
第 64 回日本薬学会東海支部大会、2018

北垣伸治、中村顕斗、川端千晴、舛中荘太、寺本英樹、辻真由香、吉田絵巳香、鷲野友亮、
稲野真衣、武永尚子、吉田圭佑
[2.2]パラシクロファン骨格を有する面不斉ホスフィン触媒を用いた[3+2]型環化反応
第 113 回有機合成シンポジウム、2018

武永尚子、上田祥平、土肥寿文、北垣伸治
核酸塩基ヨードニウム塩の効率的合成と反応
日本薬学会第 138 年会、2018

武永尚子、上田祥平、中山卓也、土肥寿文、北垣伸治
核酸塩基の新規合成素子および効率的カップリング法の開発
第 112 回有機合成シンポジウム、2017

中村顕斗、川端千晴、石川明日菜、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治
面不斉シクロファン含有ホスフィン触媒によるイミンとアレンの[3+2]環化付加反応
第 47 回複素環化学討論会、2017

寺本英樹、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治
スピロオキシンドール合成を志向した MBH 付加体の[3+2]環化反応への面不斉シクロフ
アン含有ホスフィン触媒の適用
第 63 回日本薬学会東海支部大会、2017

舛中荘太、武永尚子、吉田圭佑、北垣伸治、
スピロオキシンドール合成を志向したアレニルエステルの[3+2]環化反応への面不斉シ
クロファン含有ホスフィン触媒の適用
第 63 回日本薬学会東海支部大会、2017

武永尚子、鈴木晶絵、小園友明、北垣伸治
[2.2]パラシクロファンを基本骨格とする面不斉ビスチオウレア触媒を用いたニトロアル
ドール反応の基質一般性の検討
日本薬学会第 137 年会、2017

武永尚子、霜依莉子、深井凜太郎、北垣伸治
[2.2]パラシクロファンを基本骨格とする面不斉ビスチオウレア触媒を用いたニトロアル
カンのニトロオレフィンへの Michael 付加反応
日本薬学会第 137 年会、2017

Naoko Takenaga, Kento Nakamura, Chiharu Kawabata, Shinji Kitagaki
Cyclophanylphosphine-catalyzed enantioselective [3+2] annulation of aldimine and
allenoate
The 7th Nagoya/Nanjing/Shenyang Symposium of Pharmaceutical Science, 2016

武永尚子、中村顕斗、川端千晴、兒玉直子、石川明日菜、安達早紀、北垣伸治
[2.2]パラシクロファン含有ホスフィン - フェノール触媒によるアレニルエステルの不斉
[3+2]環化反応
第 46 回複素環化学討論会、2016

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。