

令和 4 年 8 月 30 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06977

研究課題名(和文) 高反応性環状超原子価ヨウ素反応剤の創製を基盤とする新規結合構築法の開発

研究課題名(英文) Development of new bond-forming methods based on the creation of highly reactive cyclic hypervalent iodine reagents

研究代表者

多田 教浩 (Tada, Norihiro)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：20468234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：新規環状超原子価ヨウ素化合物の創製を基盤とし、超原子価ヨウ素化合物の高反応性を活用する新規結合構築法の開発を行った。具体的には、エチニルベンズヨードキソロンの各種溶媒複合体を開発した。高反応性のエチニルベンズヨードキソロンを用いることで、アミノ酸やペプチドから誘導したスルホンアミドの温和な条件下でのエチニル化反応を開発した。アミノ酸やペプチド由来スルホンアミドの温和な条件下での銅触媒的アルキニル化反応を開発した。アミノ酸やペプチド由来スルホンアミド、ヒドロキサム酸誘導体、フェノール類の温和な条件下でビニル化反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、創薬化学の分野では従来の低分子医薬品よりも分子量が大きく複雑な構造の中分子医薬品や高分子医薬品の開発が盛んに行われており、温和な条件下、複雑な分子に適用可能な化学選択的結合構築法の開発が望まれている。今回、高反応性の環状エチニル超原子価ヨウ素化合物を合成し、医薬品、天然物、アミノ酸、ペプチドなどの複雑な分子を温和な条件下で化学選択的にアルキニル化およびアルケニル化する反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：Based on the synthesis of new cyclic hypervalent iodine compounds, we have developed new bond-forming methods that utilize the high reactivity of hypervalent iodine compounds. Specifically, various solvent complexes of ethynylbenziodoxolone were developed. By using highly reactive ethynylbenziodoxolone, we developed ethynylation reactions of sulfonamides derived from amino acids and peptides under mild conditions. Copper-catalyzed alkynylation of sulfonamides derived from amino acids and peptides under mild conditions was developed. Vinylation reactions of sulfonamides and hydroxamic acid derivatives derived from amino acids and peptides and phenols under mild conditions were developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：超原子価ヨウ素 アミノ酸 ペプチド エチニル ビニル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近い将来の枯渇が懸念される希少元素に代わる資源の有効活用は、資源少国の日本にとって生命線であるのみならず、100年、200年後を見据えた持続可能社会の実現に必須の課題である。ヨウ素は日本が世界の約30%の生産量を誇る資源であるにも関わらず、その大部分をそのまま輸出しており有効に活用されておらず、ヨウ素の高付加価値化が急がれる。超原子価ヨウ素化合物は、反応性が高く毒性が低いことから、多くの研究者によって研究されており、最初の有機超原子価ヨウ素化合物の報告から130年以上が経過しているが、超原子価ヨウ素化合物を用いる研究は益々盛んになっている。近年、超原子価ヨウ素化合物を用いなければ達成不可能な画期的反応が相次いで報告されているが、新規超原子価ヨウ素化合物の創製を行わなければ、その進歩は止まってしまうであろう。このような背景から申請者は、高い反応性を有する超原子価ヨウ素化合物の合成と反応に関する研究を行っており、高反応性の環状超原子価ヨウ素化合物であるエチルベンズヨードキソロンのアセトニトリル複合体の合成に成功していた。

2. 研究の目的

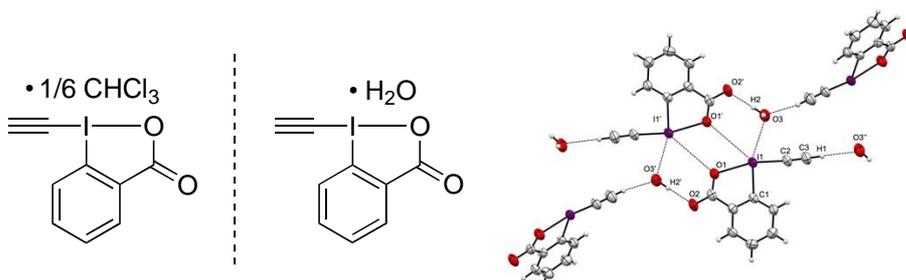
近年、医薬品開発においては従来の低分子医薬品よりも分子量が大きく複雑な構造のペプチドなどの中分子医薬品や、抗体などの高分子医薬品の開発が盛んになっており、複雑分子との結合構築が可能な有機合成反応の開発が急務である。しかしながら、有機合成反応は数多あるが、複雑分子の結合形成には高い化学選択性や温和な反応条件が必要であり、使用可能な反応は限られている。本研究では、高活性環状超原子価ヨウ素化合物を用いることで温和な条件下、複雑な分子と化学選択的に結合を構築する手法を開発し、合成した化合物を用いて他の手法では合成不可能な新規物質を提供することを目的とした。

3. 研究の方法

我々が合成したエチルベンズヨードキソロンのアセトニトリル複合体を用い、他の溶媒複合体を合成し、その物性を解明するとともに以降の結合構築法の開発に用いる。合成したエチルベンズヨードキソロンの溶媒複合体を用いてスルホンアミドのエチル化反応の基質一般性の解明を行う。また、銅触媒を用いてスルホンアミドのアルキニル化反応の検討を行い、反応条件と基質一般性を明らかにするとともに、反応機構の解明を行う。合成したイナミド類を用いて誘導化を検討し、新規アミノ酸誘導体の合成を行う。また、スルホンアミドの立体選択的アルケニル化反応の検討を行い、反応条件と基質一般性を解明する。また、ヒドロキサム酸誘導体のアルケニル化の反応条件と基質一般性の解明を行う。合成したアルケニル化体の誘導化を検討し、新規アミノ酸誘導体の合成を行う。さらに、フェノール類のアルケニル化の反応条件と基質一般性の解明を行う。

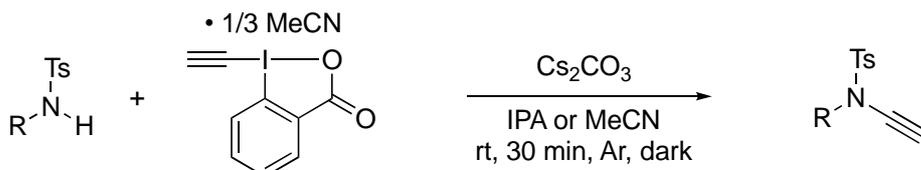
4. 研究成果

(1) エチルベンズヨードキソロンのアセトニトリル複合体を各種溶媒に溶解し、溶媒を減圧留去することで、クロロホルムや酢酸エチルがエチルベンズヨードキソロンと溶媒のモル比6:1で複合体を作ること明らかにした。また、含水クロロホルムとヘキサンを用いてエチルベンズヨードキソロンを再結晶したところ、水との1:1の複合体が得られ、単結晶X線構造解析により固体構造を明らかにした。合成したこれらのエチルベンズヨードキソロンの溶媒複合体は室温下問題なく取り扱うことができ、過去の報告でエチルベンズヨードキソロンが不安定とされていたのは脱保護に用いる試薬や副生物によるものであることを明らかにした。

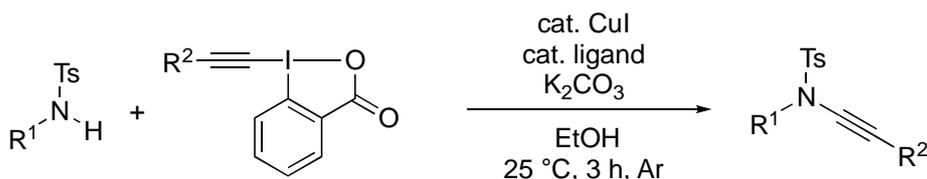


(2) イナミドは、アミドの窒素原子にアルキンが結合した化合物であり、比較的高い反応性と安定性を兼ね備えた取り扱い容易な反応剤として天然物や医薬品合成におけるビルディングブロックとして用いられている。イナミドの一般的な合成法として、アミドのプロモアルキンによる銅触媒のアルキニル化反応が用いられているが、比較的高温条件を必要とする。また、プロモア

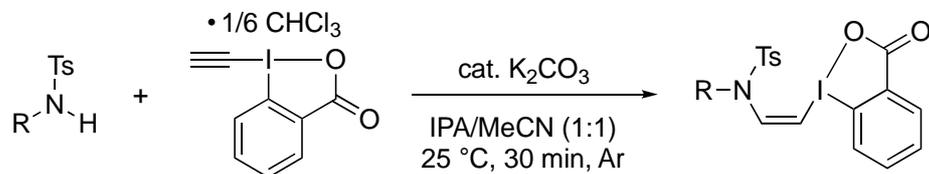
ルキンの代わりに反応性の高いアルキニルヨードニウム塩を用いる方法も知られているが、強塩基や低温条件を必要とする。このため、高温や強塩基条件を適用しにくいアミノ酸やペプチドのような比較的構造が複雑で嵩高い基質に適用できる一般性あるイナミド合成法の開発が望まれていた。そこで、エチルベンズヨードキシロンのアセトニトリル複合体を用いて種々検討し、塩基として比較的マイルドな炭酸セシウムを用い、室温下 30 分攪拌することで、スルホンアミドの N-エチル化反応が進行することを明らかにしていたため、基質適用範囲の解明を行なった。その結果、本反応は様々な基質に適用可能であり、アミノ酸誘導体でも目的の末端イナミドが得られた。さらに、バリンとグリシンのジペプチドやロイシンとバリンのジペプチド誘導体を基質に用いた場合、ペプチドの N 末端選択的に結合を構築することが可能であり、超原子価ヨウ素化合物を用いるペプチドの N 末端選択的結合構築法として確立することができた。本反応にエチルヨードニウム塩やトリメチルシリルエチルベンズヨードキシロンを用いた場合収率の低下が見られ、無置換のエチルベンズヨードキシロンのアセトニトリル複合体が優れた反応性を示すことを明らかにした。



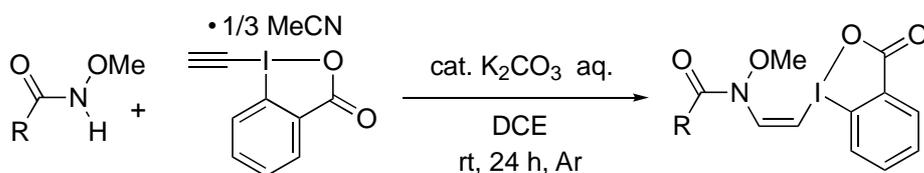
(3) エチルベンズヨードキシロンのアセトニトリル複合体はアルキン末端に置換基が無いことにより嵩高いアミノ酸やペプチド誘導体との反応が可能となっているが、置換基のあるエチルベンズヨードキシロン反応剤では反応が進行しない。そこで、立体的障害により基質が近づきにくいアルキンのβ位ではなくアルキンのα位での結合構築を可能とするため、銅触媒を用いて種々反応条件を検討し、スルホンアミドのアルキニル化反応を見出した。基質検討により、本条件がアミノ酸やジペプチドを含む様々なスルホンアミドや、嵩高い置換基を有するエチルベンズヨードキシロン反応剤に適用可能であることを明らかにし、基質一般性のある温和な条件での内部イナミド合成法として確立した。コントロール実験により、銅触媒、リガンド、塩基、エタノールのいずれも本反応の成功に重要であることが示され、反応機構に関する知見を得た。また、合成したアミノ酸由来イナミドを用いることで、エナミドやジインジアミドなどの様々なアミノ酸誘導体の合成が可能であり、クリック反応を行うことでアミノ糖との複合体の合成も可能であることを明らかにした。



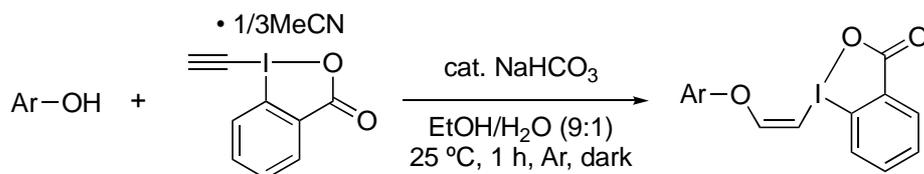
(4) エナミドを有する天然物であるサリシリハラミド B は抗腫瘍活性を示し、エナミドの生物活性に興味を持たれている。またエナミドは多くの有用物質への変換が可能な合成中間体としても用いられている。このため、アミノ酸をエナミドに誘導することができれば、生物活性を有する様々なアミノ酸誘導体の合成が可能になると考えられる。これまで数多くのエナミド合成法が開発されているが、既存の cis 体のエナミド合成法は基質依存性が高く汎用性に乏しい。そこで、エチルベンズヨードキシロンを用いてスルホンアミドをアルケニル化し、生成した cis 体のアミド置換ビニルベンズヨードキシロンを誘導体化することで様々なエナミド類の合成が可能ではないかと考えた。種々反応条件を検討し、エチルベンズヨードキシロンのクロロホルム複合体を用いることで、触媒量の炭酸カリウム存在下、アミノ酸誘導体を含む様々なスルホンアミドのアルケニル化反応を見出した。本反応は、置換基を有するエチルベンズヨードキシロン反応剤には適用できない。また、本反応にトリメチルシリルエチルベンズヨードキシロンを用いた場合収率は低下し、エチルヨードニウム塩では対応するビニルヨードニウム塩は全く生成しなかった。また、エチルベンズヨードキシロンを新たに合成し、エチルベンズヨードキシロンやエチルヨードニウム塩との反応を検討することで、エチルベンズヨードキシロンがアルケニル化反応において優れた結果を示すのは、エチルベンズヨードキシロンの反応性と安定性のバランスが良いことが重要であることを明らかにした。一方で、反応機構を調査する過程で、エチルベンズヨードキシロンのアセチレン水素のプロトン交換が進行していることが示唆されたため、塩基としてジアザビスクロウンデセンを用いることで、良好な収率と重水素化率でビニル位が重水素化されたビニルベンズヨードキシロンを得ることが出来た。さらに、超原子価ヨウ素の高い電子求引性によるビニル位水素の酸性度の高さを利用することで、ビニル位の位置選択的重水素化も可能となった。



(5) 基質にカルボン酸アミドを用いた場合、基質の酸性度が低く反応が進行しない。そこで、より酸性度の高い N-アルコキシアミドを用い種々反応条件を検討した結果、イブプロフェンやインドメタシンなどの医薬品やコール酸などの天然物を含む様々なカルボン酸誘導体で反応が進行し、ジペプチドでは C 末端選択的アルケニル化反応が進行した。本反応ではエチルベンズヨードキシロンの水複合体を用いた際に収率の改善が見られた。また本反応では、トリメチルシリルエチルベンズヨードキシロンを用いた場合全く反応が進行しないため、無置換のエチルベンズヨードキシロンの使用が必須である。また、スルホンアミドの反応と同様に、重水存在下反応を行うと、高い重水素化率で重水素が導入される。生成したビニルベンズヨードキシロンは菌頭反応によりエンイン化合物に、ジアゾ化合物との反応では二重官能基化反応が進行し複雑なアミノ酸誘導体に誘導可能であり、これらの誘導化の過程では高い重水素化率が保持された。



(6) エノールエーテルは比較的安定性の高い求核性シントンとして様々な反応に用いられており、高立体選択的な合成法の開発が望まれる。室温下、弱塩基である炭酸水素ナトリウムを触媒量用いることで、エストロンやトコフェロールなどの分子量の大きい天然物を含む様々なフェノール類から cis 体のビニルベンズヨードキシロンを合成することに成功した。興味深いことにフェノール類では塩基を全く添加しない条件でも中程度の収率ながら反応が進行する。また、本反応でも重水存在下反応を行うことで高い重水素化率でビニル位に重水素が導入されたビニルベンズヨードキシロンを合成することができる。生成したビニルベンズヨードキシロンは菌頭反応によりエンイン化合物に、還元反応によりヨードアルケンに変換することができた。一方でフェノールに代えてカルボン酸を基質に用いた場合、対応するビニルベンズヨードキシロンは生成しなかったため、これらのアルケニル化反応は比較的狭い範囲の酸性度を持つ基質に選択的な反応であることが明らかになった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takai Ryogo, Shimbo Daisuke, Tada Norihiro, Itoh Akichika	4. 巻 86
2. 論文標題 Ligand-Enabled Copper-Catalyzed N-Alkynylation of Sulfonamide with Alkynyl Benziodoxolone: Synthesis of Amino Acid-Derived Ynamide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4699 ~ 4713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimbo Daisuke, Maruyama Toshifumi, Tada Norihiro, Itoh Akichika	4. 巻 19
2. 論文標題 N-Alkenylation of hydroxamic acid derivatives with ethynyl benziodoxolone to synthesize cis-enamides through vinyl benziodoxolones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2442 ~ 2447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob00055a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ura Tomoki, Shimbo Daisuke, Yudasaka Masaharu, Tada Norihiro, Itoh Akichika	4. 巻 15
2. 論文標題 Synthesis of Phenol Derived cis Vinyl Ethers Using Ethynyl Benziodoxolone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 4000 ~ 4004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202001102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Usami, Kaoru; Yamaguchi, Eiji; Tada, Norihiro; Itoh, Akichika	4. 巻 2020
2. 論文標題 Transition-Metal-Free Synthesis of Phenanthridinones through Visible-Light-Driven Oxidative C-H Amidation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1496-1504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimbo, Daisuke; Shibata, Atsushi; Yudasaka, Masaharu; Maruyama, Toshifumi; Tada, Norihiro; Uno, Bunji; Itoh, Akichika	4. 巻 21
2. 論文標題 Synthesis of cis- β -Amidevinyl Benziiodoxolones from the Ethynyl Benziiodoxolone-Chloroform Complex and Sulfonamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9769-9773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 臼井傑、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 新規超原子価ヨウ素化合物を用いるジイン合成法の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新保大輔、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチニル超原子価ヨウ素化合物を利用したシスエナミド誘導体の合成に関する研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高井亮吾、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 超原子価ヨウ素化合物を用いた銅触媒的アミノ酸由来イナミド合成に関する研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臼井傑、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 新規超原子価ヨウ素化合物を用いるジニル化反応の開発
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水彩加、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチルベンズヨードキソロンへのマイケル付加を起点とする4-イミダゾリジノン合成法
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田篤、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチルベンズヨードキソロンを用いる4-イミダゾリジノンの合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Shimbo, Masaharu Yudasaka, Norihiro Tada, Eiji Yamaguchi, Akichika Itoh
2. 発表標題 Synthesis of Ethynyl Benziodoxolone (EBX)-Acetonitrile Complex and Reaction with Sulfonamide
3. 学会等名 第4回プロセス化学国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryogo Takai, Norihiro Tada, Eiji Yamaguchi, Akichika Itoh
2. 発表標題 Developmental Research of Ynamides Synthesis Method Using Copper Catalyst and Hypervalent Iodine Compounds
3. 学会等名 第4回プロセス化学国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井亮吾、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 アルキニル超原子価ヨウ素を用いた銅触媒的イナミド合成法の開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新保大輔、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチルベンズヨードキソロンを用いるcis-beta-アミドビニルベンズヨードキソロンの合成に関する研究
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木野村月南、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 超原子価ヨウ素化合物を用いたエステル合成法としてのオキシカルボニル化反応の開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新保大輔、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチルベンズヨードキソロンとスルホンアミドを用いるビニルベンズヨードキソロンの合成と反応に関する研究
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井亮吾、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 超原子価ヨウ素化合物を用いる銅触媒的イナミド合成法の開発
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新保大輔、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 重水素化cis- β -アミドビニル超原子価ヨウ素化合物の合成
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高井亮吾、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 アルキニルベンズヨードキソロンを用いたアミノ酸誘導体の銅触媒的N-アルキニル化法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦智貴、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチニルベンズヨードキソロンを用いたシス選択的エノールエーテル誘導体合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井傑、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 ジイニルベンズヨードキソロン(diyne-BX)の合成とジイニル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水彩加、柴田篤、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 エチニルベンズヨードキソロンを用いた温和な条件での複素環合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井傑、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 ジイニル超原子価ヨウ素化合物を用いる1,3-ブタジイン合成法の開発
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田教浩、伊藤彰近
2. 発表標題 超原子価ヨウ素化合物と銅触媒を用いるイナミド合成法の開発
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田教浩、伊藤彰近
2. 発表標題 エチルベンズヨードキソロンを用いる求核剤のアルケニル化
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上諒平、多田教浩、山口英士、伊藤彰近
2. 発表標題 クリック反応を用いるイナミド合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田教浩、清水彩加、柴田篤、江寄啓祥、福島和明、伊藤彰近
2. 発表標題 求電子的イノール等価体を用いる4-イミダゾリジノン構築法
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

岐阜薬科大学 合成薬品製造学研究室
<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/gousei/>
【研究成果】超原子価ヨウ素を用いる銅触媒的アミノ酸由来イナミド合成法の開発
<https://www.gifu-pu.ac.jp/news/2021/03/research-20210325-02.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 彰近 (Itoh Akichika) (10203126)	岐阜薬科大学・薬学部・教授 (23701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------