

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06980

研究課題名(和文) 環状歪みアルキンの発生を鍵としたヘテロ環の新規変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of new transformation of heterocyclic aromatic compounds utilizing highly strained cyclic alkyne species

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 独自に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。さらに、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などの求核分子を導入するメタルフリー反応や、ヨードニウム塩を用いるスルフィド類のS-アリール化反応を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘテロ芳香族化合物のなかでも、プリン塩基やピリミジン塩基などの核酸塩基は、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、新規官能基法を開発することは創薬化学分野において重要である。本研究で開発した核酸塩基を有するピアリール化合物は、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。また、本研究で見出したウラシルのビシナル官能基化法を用いることで、複雑なヘテロ芳香環化合物の骨格構築を効率よく行うことが可能となった。

研究成果の概要(英文)： 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. Furthermore, we have developed the new metal-free coupling method of nucleobase derivatives such as purines toward nucleophiles (i.e. electron-rich arenes), and S-arylation of diarylsulfides by selective aryl-group transfer utilizing aryl(mesityl)iodonium(III) salts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：超原子価ヨウ素 核酸塩基 ウラシル ヨードニウム塩 ヘテロアライン ベンザイン

## 1. 研究開始当初の背景

核酸医薬は次世代の医薬を担う有力候補として近年注目を集めており、ヘテロ環のなかでも、核酸塩基誘導体の効率的合成法の開発は創薬化学分野において重要な課題である。しかし、出発原料として供給されている核酸塩基誘導体の種類が少なく、その官能基変換法も他のヘテロ環化合物に比べて十分に確立されているとは言い難い。また、核酸塩基のなかでも、ウラシル骨格は生物活性物質や天然物の部分骨格にみられ、ウラシルのふたつの二重結合炭素が官能基化された化合物群は広範な分野において高い利用価値を有している。これらの多官能基化されたウラシル誘導体の合成は、段階的な手法が用いられる。例えば尿酸降下薬として用いられる xanthine oxidase inhibitor である Oxypurinol の合成は、ウラシルのカルボニル基が保護されたハロゲン化体である 2,4-dialkoxypyrimidine 誘導体を原料とした多段階の官能基化 (P. Knochel *et al.*, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3737.) を経る。また、ウラシルの直接的 C(sp<sup>2</sup>)-H 官能基化を 2 回繰り返す 6-aryl-5-trifluoromethyluracil 誘導体の合成が報告されている (M. Hocek *et al.*, *Heterocycles*, **2014**, *89*, 1159.)。このようにいずれも多工程を要する手法であり、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手法は報告されておらず、効率的官能基化法の開発が望まれていた。

## 2. 研究の目的

研究代表者はこれまでに、毒性の高い重金属酸化剤に代わる超原子価ヨウ素反応剤を用いた芳香族化合物の新規酸化反応の開発に携わってきた (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558.)。さらに、これらの研究成果を複素環化合物にも展開し、様々な置換基やカウンターアニオンを有するウラシルヨードニウム塩の簡便な合成法を開発した (*Heterocycles*, **2018**, *97*, 1248.)。ウラシルのヨードニウム塩の合成例はこれまで数例しかなく (Y. H. Kim *et al.*, *Chem. Lett.* **1998**, 1095.)。またウラシルヨードニウム塩の有機合成的利用例はいくつかあるものの (M. F. Greaney *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 1416.)。未だ発展途上である。このような背景下、研究代表者はウラシルのふたつの二重結合炭素を同時に官能基化するビシナル官能基化法として、独自に合成したウラシルヨードニウム塩からヘテロアライン類縁体である環状歪みアルキンを *in situ* に調製し、種々の arynophile と反応させることを着想した。ウラシルに対し一挙にふたつの結合をつくるビシナル官能基化法は魅力的であり、この効率的な合成技術は核酸塩基類の創薬研究に貢献することが期待される。また、反応性の高い環状歪みアルキンを活用する本研究は、通常は合成の容易でない環構築を高効率に行うことが可能であり、合成難易度の高い複雑な芳香環化合物の骨格を構築する際にも適用できるなど、その応用範囲は広く、合成化学への寄与も大きい。

## 3. 研究の方法

本研究では、ウラシルヨードニウム塩を鍵化合物とする新しい官能基化法を検討した。さらに、ウラシルのようなピリミジン塩基に加えて、プリン塩基の官能基化法の検討も行った。

## 4. 研究成果

環状歪みアルキンの発生の活用を検討し、プリン塩基やピリミジン塩基をはじめとするヘテロ環の新規官能基化反応の開発を試み、主に以下の結果を得た。

### (1) ウラシルヨードニウム塩を活用した新規反応の開発

まず、独自に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ピ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。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と考えられる。

また近年、フッ素化合物の合成研究は、新しい機能性分子の創製という観点から精力的に研究されている。そこで、独自に開発したウラシルヨードニウム塩を新規合成素子として活用し、含フッ素置換基の導入法を検討した。種々のウラシルヨードニウム塩に対して、

ジフルオロメチルケト酸塩との反応を行ったところ、ウラシルヨードニウム塩のアリール基がダミーリガンドとして作用し、ウラシル側に含フッ素官能基が導入された生成物が得られた。この際、ヨードニウム塩が結合した炭素の隣の位置である 2 位にジフルオロメチレン基が導入されることを見出した。先行研究として、Cu 触媒下、ウラシルヨードニウム塩をインドール類と反応させると、ウラシルヨードニウム塩の 2 位に官能基導入されることが知られていることから (M. F. Greaney *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 1416.)

2 位にジフルオロメチレン基が導入された本反応は、相補的で有用な反応になりえると考え、さらに反応条件を精査した。ウラシルヨードニウム塩のアリール基やカウンターアニオン、溶媒等の種々の検討を行ったところ、2,6-ジクロロフェニル基を有するトシラート塩を用い、高沸点環状エーテルである 4-methyltetrahydropyrane (4-MeTHP) 中加熱還流下でスムーズに反応が進行することを見出した。さらに、ウラシルヨードニウム塩は、2,6-ジクロロヨードベンゼンを用いるウラシル C-H 結合の直接ヨードニウム化により 1 段階で合成可能であるため、反応中に生成する 2,6-ジクロロヨードベンゼンを回収することで、ヨードアレーンのリサイクル利用が可能となることも見出した。なお、2 位にジフルオロメチレン基が導入されることについて、ウラシルは芳香族性が低く、2,6-ジクロロフェニル基の不飽和カルボニル部位への 1,4-付加反応が優先して進行したためと考えている。

### (2) 核酸塩基を用いた酸触媒による芳香族求核置換反応

核酸塩基を有するピアリール化合物が次世代医薬の有力候補として注目を集めており、創薬化学において核酸塩基誘導体の効率的な合成法の開発は重要である。核酸塩基を有するカップリング体は、抗 HIV 作用を示す化合物や抗結核作用を示す化合物など様々な分野で有用とされており、効率的な合成手法が求められている。

本研究では、電子豊富 *N*-ヘテロ環カップリングの相補的手法として、電子不足なヘテロ芳香環であるプリンに対して効果的な芳香族求核置換 ( $S_NAr$ ) 反応を開発した。本反応は、6-クロロプリンと芳香族求核種をプレンステッド酸存在下反応させ、溶媒に高極性で求核力の低い 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) を用いた新規  $S_NAr$  機構に

よって進行する。遷移金属触媒を用いることなくビアリール骨格の構築に成功し、様々な芳香族求核種が導入できることが明らかになった。また、得られたビアリール化合物に対して抗菌活性を評価したところ、インドール無置換体では抗菌活性が見られなかったが、インドールの5位にメチル基を有する場合、マイクログラムスケールでバイオフィーム阻害に対して有効であることを見出した。また、7位に置換基を有するクロロプリンと芳香族求核種をブレンステッド酸存在下反応させ、プリンを有するビアリール骨格の合成に取り組んだ。その結果、ブレンステッド酸としてトリフルオロメタンスルホン酸イミド、溶媒としてHFIPを用い、60℃、24時間反応させることにより目的のビアリール体を高収率で得ることができ、メタルフリーでの効率的求核種導入反応を確立することができた。

### (3) ヨードニウム塩を用いるスルフィド類のS-アリール化反応

ジアリールヨードニウム塩を用いるジアリールスルフィドのS-アリール化反応として、銅触媒を用いた手法やメタルフリー条件下でのアリール化が知られているが、ダミーリガンドを活用した選択的なS-アリール化反応は報告例がなかった。そこで本研究では、4-フルオロフェニル基をもつメシチレンヨードニウム塩を用いてジフェニルスルフィドとの反応を行ったところ、メシチレン基がダミーリガンドとして作用し、対応するトリアリールスルホニウム塩が得られることを見出した。さらに触媒量の酢酸銅を添加し、100℃にて反応を行ったところ、収率良く反応が進行することを見出した。基質一般性を検討したところ、種々のアリールリガンドを有するメシチレンヨードニウム塩の利用が可能であったものの、オルト位に置換基を有する場合には反応性の低下が見られた。また、電子供与性および求引性置換基をもつジアリールスルフィドのアリール化にも適用可能であった。トリアリールスルホニウム塩は、芳香族求核置換反応などのアリール化反応における有用な合成中間体であり、本法が効率的な合成法のひとつとなりえると期待できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Toshitaka Shoji, Kosuke Fukushima, Takayuki Menjo, Yoichi Yamada, Tomonori Hanasaki, Kotaro Kikushima, Naoko Takenaga, Toshifumi Dohi	4. 巻 69
2. 論文標題 Triflimide-promoted nucleophilic C-arylation of halopurines to access N7-substituted purine biaryls	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 886 - 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00380	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 Ravi Kumar, Fateh V. Singh, Naoko Takenaga, and Toshifumi Dohi	4. 巻 17
2. 論文標題 Asymmetric Direct/Stepwise Dearomatization Reactions Involving Hypervalent Iodine Reagents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry an Asian Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202101115	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 該当する
1. 著者名 Naoko Takenaga, Ravi Kumar, Toshifumi Dohi	4. 巻 -
2. 論文標題 Heteroaryl iodonium(III) Salts as Highly Reactive Electrophiles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2020.599026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Naoko Takenaga, Hideyasu China, Ravi Kumar, Toshifumi Dohi	4. 巻 103
2. 論文標題 AZIDO, CYANO, AND NITRATO CYCLIC HYPERVALENT IODINE(III) REAGENTS IN HETEROCYCLE SYNTHESIS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 144-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-20-SR(K)5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hideyasu China, Nami Kageyama, Hotaka Yatabe, Naoko Takenaga, Toshifumi Dohi	4. 巻 26
2. 論文標題 Practical Synthesis of 2-Iodosobenzoic Acid (IBA) without Contamination by Hazardous 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX) un-der Mild Conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1897-1914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26071897	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takenaga Naoko, Yoto Yusuke, Hayashi Takumi, Miyamoto Naoki, Nojiri Haruna, Kumar Ravi, Dohi Toshifumi	4. 巻 2022
2. 論文標題 Catalytic and non-catalytic selective aryl transfer from (mesityl)iodonium(III) salts to diarylsulfide compounds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arkivoc	6. 最初と最後の頁 7~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202101115	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 Shetgaonkar Samata E., Raju Aleena, China Hideyasu, Takenaga Naoko, Dohi Toshifumi, Singh Fateh V.	4. 巻 10
2. 論文標題 Non-Palladium-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions Using Hypervalent Iodine Reagents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2020.599026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 荘司俊貴、福島康介、校條貴之、花崎知則、菊嶋孝太郎、武永尚子、土肥寿文
2. 発表標題 SNAr反応を利用したプリン骨格を有する新規ピアリアル化合物の合成
3. 学会等名 第118回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Hayashi, Naoko Takenaga, Syohei Ueda, Kotaro Kikushima, Toshifumi Dohi
2. 発表標題 Synthesis of new uracil derivatives through the generation of "uracilyne"
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (PACIFICHEM 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshitaka Shoji, Aki Morita, Takayuki Menjo, Yoichi Yamada, Naoko Takenaga, Toshifumi Dohi
2. 発表標題 Bronsted acid-catalyzed efficient coupling of aryl nucleophiles toward purine electrophiles in fluoroalcohols
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (PACIFICHEM 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荘司俊貴、校條貴行、森田亜希、花崎知則、武永尚子、土肥寿文
2. 発表標題 ブレンステッド酸/フルオロアルコール系を用いる核酸塩基誘導体と求種類とのカップリング反応
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荘司俊貴、森田亜希、校條貴行、山田陽一、武永尚子、土肥寿文
2. 発表標題 酸触媒メタルフリーカップリング反応を用いたアリアルプリン類の合成
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------