

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590038

研究課題名(和文) イナミドのヨード環化反応

研究課題名(英文) Iodocyclization of ynamides

研究代表者

沖津 貴志 (Takashi, Okitsu)

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：イナミドは電子豊富なアルキンであることから、求電子剤に対して高い反応性を示すだけでなく、そのアミド部位を光学活性体とすることで不斉反応へと展開できる有望な合成素子である。私は、イナミドを基質とするヨード環化反応を精査した結果、ベンゾフラン合成はわずか3秒で完結することを見出した。またホモプロパルギルヒドラジドを基質とした場合、通常のアルキンでは進行しない6-endo環化反応がイナミドでは進行することを明らかにした。更にキラルなイナミドを用いたヨード環化反応についても検討し、光学活性なスピロ環や三環性骨格の構築にも成功した。

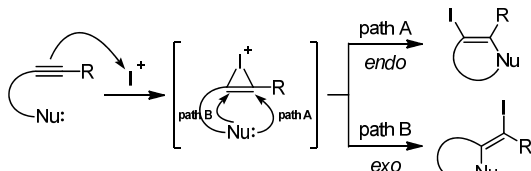
研究成果の概要(英文)：Ynamides are useful synthons because they exhibit high reactivity toward electrophiles and can be adapted to asymmetric reactions if ynamides are chiral. Therefore, I have developed the iodocyclization of ynamides: for examples, benzofuran synthesis was achieved within three seconds in milder reaction conditions than using normal alkynes. In addition, 6-endo type iodocyclization of homopropargylic hydrazides as substrates proceeded by using ynamides to afford dihydropyridazines. Furthermore, tandem dearomative iodocyclization/ Diels-Alder reaction and polyene cyclization using chiral ynamides were demonstrated in diastereoselective manner to obtain optically active spiro rings and tricyclic skeletons.

研究分野：有機化学

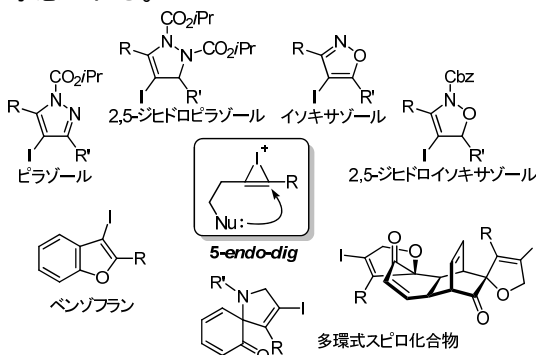
キーワード：イナミド 環化反応 ヨウ素 複素環

1. 研究開始当初の背景

ヨウ素は安価で取り扱いが比較的容易であり、また試薬自身が環境に優しい点から、その有効利用への関心が年々高まっている。特に、日本のヨウ素の産出量はチリに次いで世界第2位であり、この恵まれた地下資源の有効活用こそが我が国のリーダーシップを持続的に発揮できる研究分野であると考えられる。1 価のヨウ素試薬の有機合成への利用法としては、ハロラクトン化に代表されるヨード環化反応が古くから知られている。本法は、環構築の手段としてのみならず、生じるヨウ素部位の更なる官能基化が可能であることから魅力的な分子骨格構築法として捉えることができる。最近になり、アルキンを基質とする環化反応の開発が世界中で活発に行われているが、天然物合成や医薬品合成を志向したヨード環化反応とその利用法についてはまだその例は少ない。また、ヨード環化反応の環化様式は Baldwin 則に支配されており、同一分子内のアルキンと求核部位とが適切な位置関係にないと *endo* (path A) と *exo* (path B) の環化様式の制御が困難となるばかりか、全く環化体を与えないこともあり、反応を行う上では基質を適切にデザインする必要がある。

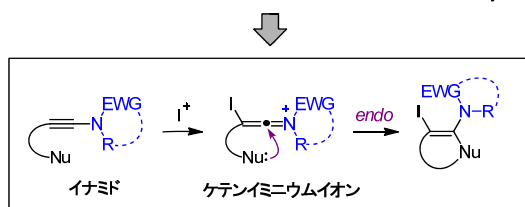
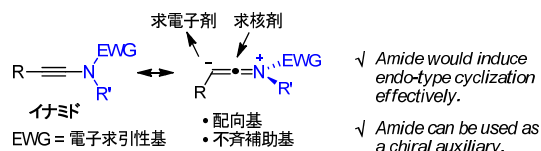


これまで私は、アルキンを基質とするヨード環化反応を基軸とした複素環合成法について検討を行ってきた。その標的骨格としては一貫して生理活性物質に含まれる重要な複素環に絞り、これまでにベンゾフラン、多環式スピロ化合物、ピラゾール、イソキサゾールの一般性の高い合成法を開発してきた。更にピラゾール並びにイソキサゾールについては反応条件を変えるのみで各々の 2,5-ジヒドロ体の合成も可能となることを明らかにしている。上記ヨード環化反応は Baldwin 則許容の 5-*endo-dig* 型環化に依るもので、競合し得る 4-*exo-dig* 型が Baldwin 則禁制であるため環化反応の制御が容易であった。しかしながら、員数を変えると *endo* と *exo* が競合するため環化様式の制御は困難となることが予想される。



2. 研究の目的

私は環化様式の位置制御における問題の解決策として「イナミド」に着目した。イナミドは配向基として機能し、求核剤や求電子剤との反応における位置制御が容易に予測できることから近年注目されている合成素子である。従って、イナミドを基質としてヨード環化反応を行えば、ケテンイミニウムイオンを経由して環化様式を形式的に *endo* のみへと一方向に制御できる可能性がある。またイナミドは通常アルキンと比較して電子豊富であることから、従来よりも温和な条件下でも反応が進行しうるだけでなく、反応性が乏しかった基質にもイナミドを導入することで環化反応が進行するものと期待できる。更にアミド部に不斉補助基を導入することで、光学活性な複素環の合成へと展開できる可能性を秘めている。ところが、これまでにイナミドを基質とする求電子的環化反応についてはあまり報告例がなく、特に 1 価のヨウ素試薬との反応例は研究開始当初においては皆無であった。そこで本研究では、未開拓であるイナミドのヨード環化反応について検討した。



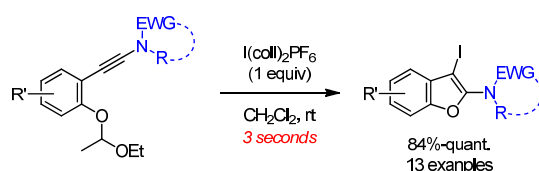
3. 研究の方法

環化前駆体となるイナミド類は、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。反応基質の設計については、私がこれまでに見出したヨード環化反応の基質にイナミドを導入した化合物から検討を開始することとし、従来のアルキンとの反応性の比較および基質一般性について検討した。さらに光学活性なイナミドを基質に用い、不斉反応へと展開した。

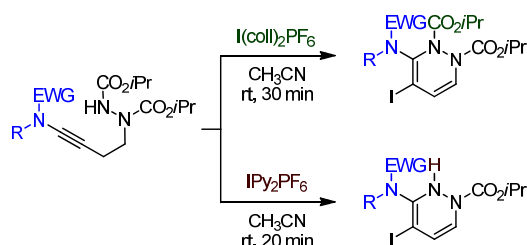
4. 研究成果

(1) 我々が既に報告したヨード環化反応を用いたベンゾフラン合成法 (*Org. Lett.* 2008, 4967) をモデルとして通常アルキンとイナミドの反応性を比較したところ、より温和な条件下でもイナミドではわずか 3 秒で反応が完結し、2-アミド-3-ヨードベンゾフランが高収率で得られることを見出した (*J. Org. Chem.* 2014, 5914)。本結果はイナミドの高い反応性を支持するものである。また 2 位にオキサゾリジノンを含むヨード環化体と、オルト位

にエステルを有するフェニルボロン酸を鈴木-宮浦カップリング条件に付した所、クロスカップリング-脱炭酸-ラクタム化がタンデム型に進行して一挙に四環性イソキノリノンへと誘導できることを明らかにした。

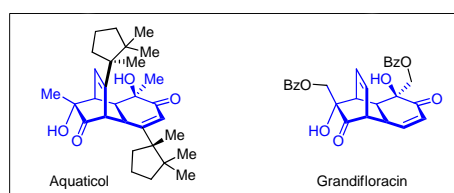
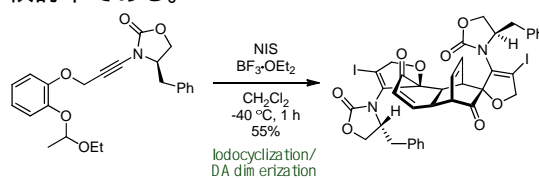


(2) ホモプロパルギルヒドラジドをヨード環化反応の基質とした場合、通常のアルキンでは 6-endo 環化は進行しなかったのに対し、イナミドを基質とすると中程度の収率で 6-endo 環化体であるジヒドロピリダジン類が得られることを明らかにした(日本薬学会第 134 年会、29pmM-195)。本反応の特徴は、ヨード



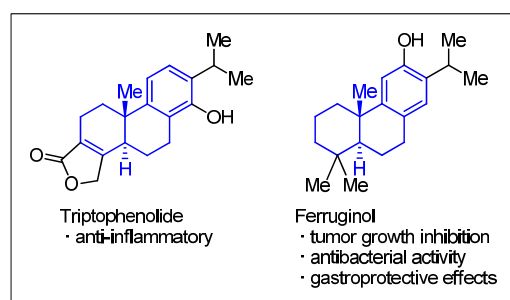
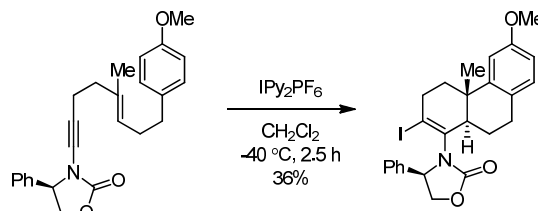
環化後に生じると考えられるテトラヒドロピリダジンがヨウ素試薬によりさらに酸化される点である。またヨウ素試薬のリガンドを変えることで、生成物の窒素置換基をカルバメートと遊離アミンとに作り分けることにも成功した。

(3) 我々が既に報告したタンデム型 ipso-ヨード環化反応 - Diels-Alder 二量化反応 (*Synlett*, **2010**, 203)をモデルとしてキラルなイナミドを導入した基質で検討した結果、高ジアステレオ選択的に光学活性な橋架けスピロ環を構築することができた(第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、1P-32)。得られた基本骨格は天然物 aquaticol や grandifloracin にも見られることから、現在のところ全合成に向けて検討中である。



(4) キラルなオキサゾリジノンを含むイナミドのポリエン環化反応により、新たに 2 個のキラル中心を有する三環性化合物をジア

ステレオ選択的に合成することに成功した(第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会、P2-67)。本反応を利用して、tryptophenolide や ferruginol など天然物の全合成が可能かを現在検討している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Katayama, K.; Okitsu, T.; Imai, H.; Wada, A.; Kandori, H.

Identical Hydrogen-Bonding Strength of the Retinal Schiff Base between Primate Green and Red-Sensitive Pigments: New Insight into Color Tuning Mechanism

J. Phys. Chem. Lett. **2015**, *6*, 1130-1133.

(査読有) DOI: 10.1021/acs.jpcclett.5b00291
Yomoda, H.; Makino, Y.; Tomonaga, Y.; Hidaka, T.; Kawamura, I.; Okitsu, T.; Wada, A.; Sudo, Y.; Naito, A.

Color-Discriminating Retinal Configurations of Sensory Rhodopsin I by Photo-Irradiation

Angew. Chem Int. Ed. **2014**, *53*, 6960-6964.

(査読有) DOI: 10.1002/anie.201309258
Okitsu, T.; Nakata, K.; Nishigaki, K.; Michioka, N.; Karatani, M.; Wada, A.

Iodocyclization of Ethoxyethyl Ethers to Ynamides: An Immediate Construction to Benzo[b]furans

J. Org. Chem. **2014**, *79*, 5914-5920.

(査読有) DOI: 10.1021/jo500903y
Sakane, C.; Okitsu, T.; Wada, A.; Sagami, H.; Shidoji, Y.

Inhibition of lysine-specific demethylase 1 by the acyclic diterpenoid geranylgeranoic acid and its derivatives

Biochem. Biophys. Res. Commun. **2014**, *444*, 24-29.

(査読有) DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.144

Hirota, Y.; Tsugawa, N.; Nakagawa, K.; Sahara, Y.; Tanaka, K.; Uchino, Y.; Takeuchi, A.; Sawada, N.; Kamao, M.;

Wada, A.; Okitsu, T.; Okano, T.
Menadione (Vitamin K₃) Is a Catabolic Product of Oral Phylloquinone (Vitamin K₁) in the Intestine and a Circulating Precursor of Tissue Menaquinone-4 (Vitamin K₂) in Rats
J. Biol. Chem. **2013**, *288*, 33071-33080.
(査読有) DOI: 10.1074/jbc.M113.477356
Wang, S.; Munro, R. A.; Shi, L.; Kawamura, I.; Okitsu, T.; Wada, A.; Kim, S.-Y.; Jung, K.-H.; Brown, L. S.; Ladizhansky, V.
Solid-state NMR spectroscopy structure determination of a lipid-embedded heptahelical membrane protein
Nature Methods **2013**, *10*, 1007-1012.
(査読有) DOI: 10.1038/nmeth.2635
Wang, S.; Shi, L.; Okitsu, T.; Wada, A.; Brown, L. S.; Ladizhansky, V.
Solid-state NMR ¹³C and ¹⁵N resonance assignments of a seven-transmembrane helical protein *Anabaena* Sensory Rhodopsin
Biomol. NMR Assign. **2013**, *7*, 253-265.
(査読有) DOI: 10.1007/s12104-012-9421-y
Furutani, Y.; Okitsu, T.; Reissig, L.; Mizuno, M.; Homma, M.; Wada, A.; Mizutani, Y.; Sudo, Y.
Large Spectral Change due to Amide Modes of a β-Sheet upon the Formation of an Early Photointermediate of Middle Rhodopsin
J. Phys. Chem. B **2013**, *117*, 3449-3458.
(査読有) DOI: 10.1021/jp308765t
Okitsu, T.; Yumitate, S.; Sato, K.; In, Y.; Wada, A.
Substituent Effect of Bis(pyridines)iodonium Complexes as Iodinating Reagents: Control of the Iodocyclization-Oxidation Process
Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 4992-4996.
(査読有) DOI: 10.1002/chem.201204423
Miyagi, R.; Terai, Y.; Aibara, M.; Sugawara, T.; Imai, H.; Tachida, H.; Mzighani, S. I.; Okitsu, T.; Wada, A. Okada, N.
Correlation between nuptial colors and visual sensitivities tuned by opsins leads to species richness in sympatric Lake Victoria cichlid fishes
Mol. Biol. Evol. **2012**, *29*, 3281-3296.
(査読有) DOI: 10.1093/molbev/mss139

[学会発表](計 20 件)

沖津 貴志, 菅 凌介, 松井 佑記, 和田 昭盛 3-メチレン-4-アミド-1,2-ジアゼチジンの求核的開環反応におけるアレナミドの基質一般性の検討; 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 29 日 (神戸)
沖津 貴志, 小林 恵子, 吉田 淳美, 吉田 裕司, 和田 昭盛 3-メチレン-4-アミド-1,2-ジアゼチジンの求核的開環反応; 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2014 年 11 月 10 日 (仙台)
Wada, A.; Okitsu, T.; Futamura, N.; Niimi,

Y.; Ishizuka, T.; Yawo, H.; Matsuyama Hoyos, T.; Yamashiya, T.; Shichida, Y.
Preparation of Red-Shifted PSB of Retinal Having Enamine Structure; 16th International Conference on Retinal Proteins, 2014 年 10 月 5-10 日 (Nagahama)
沖津 貴志, 中田 康平, 西垣 賢志, 道岡 直幸, 柄谷 光章, 和田 昭盛 イナミドのヨード環化反応を利用したベンゾフランの即時合成; 第 17 回ヨウ素学会シンポジウム, 2014 年 9 月 19 日 (千葉)
沖津 貴志, 小林 恵子, 吉田 淳美, 和田 昭盛 3-メチレン-4-アミド-1,2-ジアゼチジンへのアリルシランの求核的開環反応; 第 34 回有機合成若手セミナー, 2014 年 8 月 5 日 (神戸)
沖津 貴志, 森澤 祐介, 和田 昭盛 イナミドのヨード環化反応を利用したピリダジン類の合成; 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 29 日 (熊本)
沖津 貴志, 吉田 淳美, 小林 恵子, 和田 昭盛 アレナミド, アゾ化合物, アリルシランの三成分カップリング; 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 29 日 (熊本)
沖津 貴志, 小林 由佳, 和田 昭盛 長波長口ドプシン作製を指向した共役系伸長レチナル類の合成; 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 29 日 (熊本)
沖津 貴志, 中田 康平, 村井 ちはる, 和田 昭盛 イナミドの特性を生かしたヨード環化反応の開発; 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013 年 11 月 5 日 (福岡)
沖津 貴志, 向井 美好, 和田 昭盛 ヨウ素試薬を用いたイナミドのポリエン環化反応の開発; 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2013 年 10 月 12 日 (京田辺)
沖津 貴志, 山田 翔也, 加来田 博貴, 和田 昭盛 メント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と RXR アゴニスト活性; 日本レチノイド研究会第 24 回学術集会, 2013 年 8 月 30 日 (東京)
Okitsu, T.; Yumitate, S.; Sato, K.; In, Y.; Wada, A. Substitution effect of bis(pyridines)iodonium complexes as iodinating reagents, 14th Tetrahedron Symposium, 2013 年 6 月 25-26 日 (Vienna)
辻本 麻里, 近野 沙織, 沖津 貴志, 松浦 直美, 中川 公恵, 岡野 登志夫, 和田 昭盛 11-*Sis*-デメチルレチノイン酸類の効率的合成とその生物活性; 日本ビタミン学会第 65 回大会, 2013 年 5 月 18 日 (東京)
沖津 貴志, 吉田 裕司, 和田 昭盛 アレナミドとアゾ化合物の[2 + 2]環化付

加反応と続く求核的開環反応の開発; 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 28 日 (横浜)

沖津 貴志、中田 康平、和田 昭盛
イナミドのヨード環化反応を利用した
ベンゾフランの迅速合成; 日本薬学会第
133 年会, 2013 年 3 月 28 日 (横浜)

沖津 貴志、山田 翔也、加来田 博貴、
和田 昭盛 メントロン由来の二環性骨
格を有する 9-*cis*-レチノイン酸誘導体型
RXR アゴニストの創製; 第 30 回メディ
シナルケミストリーシンポジウム, 2012
年 11 月 28 日 (東京)

Okitsu, T.; Nagase, K.; Nishio, N.; Wada, A.
Synthesis of Benzoxazoles by Tandem
Migration-Carboalkoxylation, IKCOC-12,
2012 年 11 月 13 日 (Kyoto)

沖津 貴志、長瀬 建太、西尾 信彦、
和田 昭盛 酸 - 塩基複合系を利用し
たイソシアニドのカルボアルコキシ化;
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム,
2012 年 11 月 5 日 (東京)

和田 昭盛、沖津 貴志、近野 沙織、
辻本 麻里、松浦 直美、中川 公恵、
岡野 登志夫 9Z-デメチルレチノイン
酸類の効率的合成とその生物活性; 第
56 回香料・テルペンおよび精油化学に関
する討論会, 2012 年 10 月 28 日 (鹿児島)

沖津 貴志、村井 ちはる、和田 昭盛
遠隔不斉誘起型ヨード環化反応 - 光学
活性なスピロ化合物の合成 - ; 第 62 回
日本薬学会近畿支部総会・大会, 2012 年
10 月 20 日 (西宮)

〔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