

酸化芳香化の制御を機軸とするヨード環化反応の開発

沖津 貴志

Novel Iodocyclization Method Based on the Controlling of Oxidative Aromatization

Takashi OKITSU

Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1 Motoyamakita-machi,
Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

(Received May 17, 2011)

We have developed a new method of iodocyclization based on reagent-controlled oxidative aromatization. Our strategy takes advantage of the dual nature of iodine as both an iodinating and an oxidizing agent. This approach enabled “product switch” and enhanced the flexibility of the synthetic pathway toward pyrazoles and isoxazoles. In addition, the iodo moiety of the cyclized product could create further diversity. The utility of our methodology was demonstrated in the synthesis of valdecoxib and its 2,5-dihydro analogs.

Key words—iodocyclization; oxidation; pyrazole; isoxazole; alkyne

1. はじめに

1 価のヨウ素試薬を用いるヨード環化反応は、環化体を得るため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なることから、多様性に富む化合物を合成する手段として魅力的な分子骨格構築法である (Scheme 1, *endo* 型環化のみ記載).^{1,2)} 最近になり、アルキンを基質としたヨード環化反応の開発が世界中で活発に行われているが、生理活性天然物や医薬品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。これに対し、筆者らはアルキンを基質としたヨード環化反応を活用し、これまでにベンゾ [*b*] フラン及びスピロ複素環の合成法を開発している。^{3,4)} ここでは誌面の都合上割愛するが、興味のある方は引用論文を参考にして頂きたい。

一段階で 2 つの反応が一挙に進行するタンデム反応は単離・精製の工程を省略できるため低コスト化、簡素化、環境配慮の点において実用性に優れている。筆者は 1 価のヨウ素試薬の「ヨード化能」と

「酸化能」の 2 つの性質に着目し、それらを制御できれば単一反応とタンデム反応の切り替えを行えるものと考えた。すなわち、**A** のヨード環化反応により生じる環化成績体 **B** が、ヨウ素試薬の「酸化能」により芳香化されて **C** を生成するのであれば、ヨウ素試薬の酸化能を制御することで **B** と **C** の作り分けが理論上可能となる (Scheme 2)。本概念の下、筆者は生物活性化合物の系統的創出を意識し、ヨード環化反応を基盤とするピラゾール及びイソキサゾール骨格の構築法並びに酸化芳香化の自在制御について検討した。

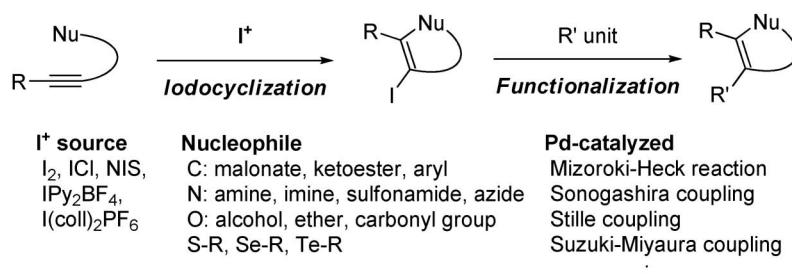
2. ピラゾール骨格の構築

入手可能なプロパルギルアルコールとアゾ化合物との光延反応⁵⁾により 1 工程で容易に得られるプロパルギルヒドラジド **1a** を基質としてヨード環化反応を検討した (Table 1)。その結果、ヨウ素試薬として bis (2,4,6-collidine) iodonium hexafluorophosphate [I(coll)₂PF₆]⁶⁾を用いると 2,5-ジヒドロピラゾール **2a** が高収率で得られるのに対して (Entry 2)、NIS/BF₃·OEt₂ の組み合わせ条件に付すとピラゾール **3** が一方的に得られることを見出した (Entry 5)。⁷⁾ 本反応の一般性を Table 2 に示したが、アルキンの置換基 R¹ がアリール基若しくはビニル基の際に良好な収率で環化成績体が得られる傾向がみら

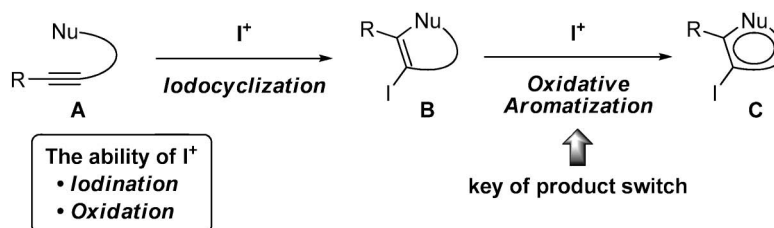
神戸薬科大学 (〒658-8558 神戸市東灘区本山北町 4-19-1)

e-mail: okitsu@kobepharm-u.ac.jp

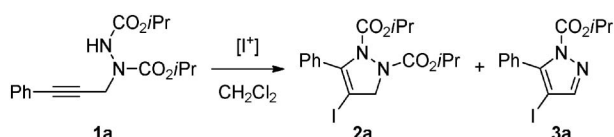
本総説は、平成 22 年度日本薬学会近畿支部奨励賞 (化学系薬学) の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. General Strategy for the Creation of Functionalized Cyclic Compounds by Iodocyclization



Scheme 2. Concept of This Work

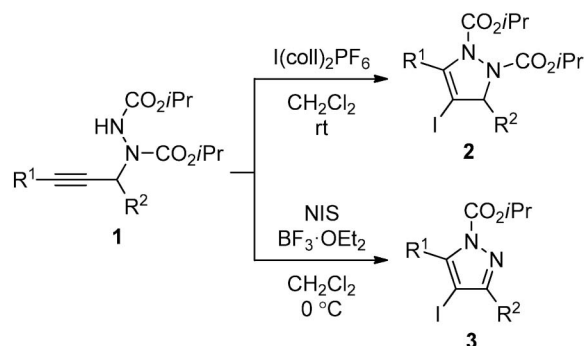
Table 1. Iodocyclization of Propargylic Hydrazide **1a**

Entry	[I ⁺] (equiv)	Additive ^{a)}	Temp. (°C)	Time (min)	2a (%)	3a (%)
1	I(coll) ₂ PF ₆ (2)	BF ₃ ·OEt ₂	rt	30	17	44
2	I(coll)₂PF₆ (2)	none	rt	30	85	0
3	NIS (2.5)	none	0	180	19	7
4	NIS (2.5)	BF ₃ ·OEt ₂	0	30	0	72
5	NIS (3)	BF₃·OEt₂	0	10	0	84
6	ICl (2.5)	NaHCO ₃	rt	30	8	48

^{a)} Equivalent of additive is the same as that of [I⁺].

れ、またプロパルギル位に置換基 R² を有する基質においても首尾よく反応が進行した。

さらに、本反応機構の詳細を明らかにするため、2,5-ジヒドロピラゾール **2a** を NIS/BF₃·OEt₂ 組み合わせ条件に付したところピラゾール **3a** が 67% の収率で得られた (Scheme 3)。さらに酸化的芳香化の反応機構を調べる目的で基質 **2a** を NBS/BF₃·OEt₂ 組み合わせ条件で処理したところ、ヨード体 **3a** が 9%、ブロモ体 **4a** が 72% の収率で得られることがわかった。この結果から、ピラゾール **3** の生成機構としては 2,5-ジヒドロピラゾール **2** を中間体として経由し、酸化的芳香化はエンカルバメート部へ

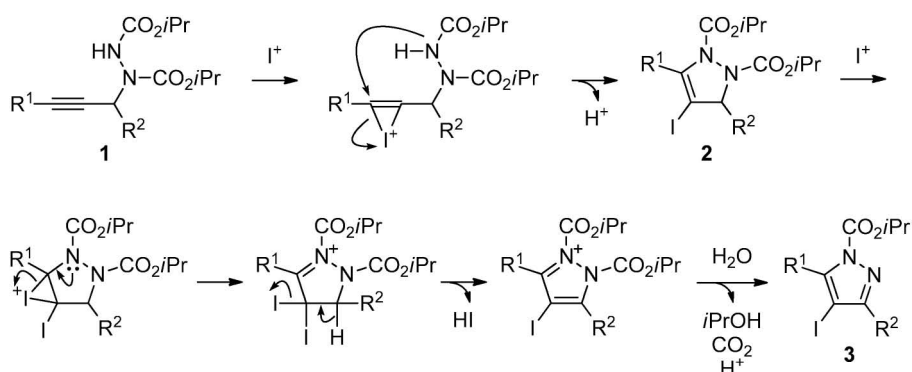
Table 2. Switchable Access to 2,5-Dihydropyrazoles **2** and Pyrazoles **3**

Entry	R ¹	R ²	2 (Yield %)	3 (Yield %)
1	2-MeOC ₆ H ₄	H	2b (quant)	3b (99)
2	3-MeOC ₆ H ₄	H	2c (79)	3c (74)
3	4-MeOC ₆ H ₄	H	2d (78)	3d (quant)
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	2e (23)	3e (0)
5	2-thienyl	H	2f (88)	3f (91)
6	3-thienyl	H	2g (84)	3g (90)
7	3-(<i>N</i> -Ts-indolyl)	H	2h (83)	3h (87)
8	1-cyclohexenyl	H	2i (54)	3i (70)
9	<i>n</i> -Bu	H	2j (60)	3i (28)
10	Ph	Me	2k (97)	3k (80)



沖津貴志

神戸薬科大学助教。1980年生まれ。石川県白山市出身。2002年金沢大学薬学部製薬化学科卒業。2004年同大学大学院自然科学研究科博士前期課程修了。2006年大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程中退。同年神戸薬科大学助手を経て、2008年10月より現職。2007年有機合成シンポジウムポスター賞受賞。

Scheme 3. Transformation from 2,5-Dihydropyrazole **2** to Pyrazole **3**

Scheme 4. Plausible Reaction Mechanism

のハロニウムイオンの求電子付加が引き金となっていることが示唆された (Scheme 4)。

これまでも基質を変えることで酸化的芳香化を制御した例^{8,9)}や環化体を段階的に酸化させる手法^{10,11)}が報告されているが、反応条件により酸化的芳香化を制御した例は、筆者らとときを同じくして Kirsch らが報告した 1,5-エンイン類を基質とするヨード環化反応以外では皆無である。¹²⁾ また本手法は、共通の基質である **1** から生成物である **2** と **3** を完全に作り分けることができる点で系統的合成の観点からも効率的である。

3. イソキサゾール骨格の構築

イソキサゾール及びそのジヒドロ体もまたメディシナルケミストリーにおいて重要な複素環であり、ヨード環化反応を利用した合成法が報告されている。Larock らは *O*-メチルオキシムを基質としたイソキサゾール合成法を見出し¹³⁾ Knight らは *N*-トシルアルコキシアミンを基質とした 2,5-ジヒドロイソキサゾール合成法を報告している。¹⁴⁾ 後者の手法により得られた 2,5-ジヒドロイソキサゾールをクロスカップリング条件下に付すと、ヨウ素部位の官能基化とイソキサゾールへの芳香化が一挙に進行することが報告されていることから、これらの方法は多置換イソキサゾールの合成法として利用でき

る。驚くべきことに、2,3-若しくは 4,5-ジヒドロイソキサゾールの合成法はよく知られているものの、^{15,16)} 2,5-ジヒドロイソキサゾールの合成法はほとんど報告されておらず、¹⁷⁾ 多官能基化された 2,5-ジヒドロイソキサゾールの構築法はいまだにチャレンジングな研究課題となっている。

筆者は、窒素原子をカルバメートで保護したアルコキシアミン **5** を基質としてヨード環化反応並びに酸化的芳香化の自在制御について検討した結果、先の反応条件と同様、ヨウ素試薬として $I(\text{coll})_2\text{PF}_6$ を用いる条件では 2,5-ジヒドロイソキサゾール **6** が得られ、NIS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の組み合わせ条件ではイソキサゾール **7** をそれぞれ選択的に与えることが分かった (Table 3)。¹⁸⁾ **5** のカルバメート基 R^3 部分については、ベンジル基の際に 2,5-ジヒドロイソキサゾール **6** が高収率で得られたものの、イソキサゾール **7** は中程度の収率でしか得られなかった。そこで R^3 部分を精査したところ、イソプロピル基のときにイソキサゾール **7** が良好な収率で得られることが判明した。さらに、本反応の一般性を検討した結果、基質 **5** のアルキンの置換基 R^1 の芳香環上に電子供与性基や電子求引性基を有する基質でも良好な収率で **6** 及び **7** を与えた (Entries 2-5)。また、 R^1 がビニル基のような sp^2 中心やアルキル基のような

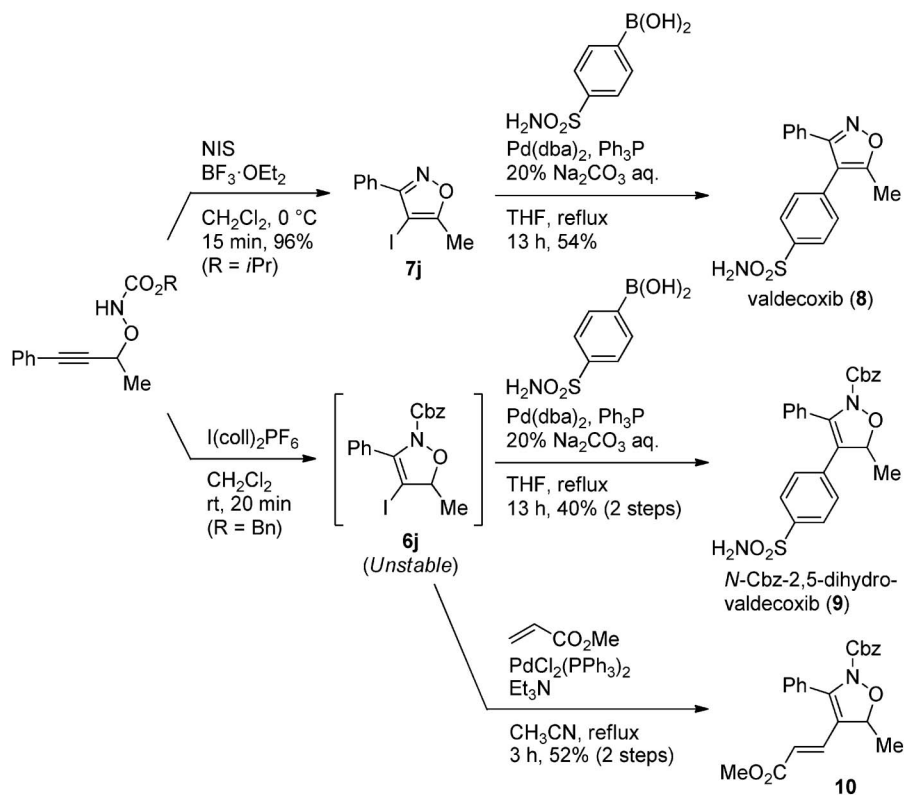
Table 3. Iodocyclization of *N*-Alkoxy carbonyl *O*-Propargylic Hydroxylamines

Entry	R ¹	R ²	6 (Yield %)	7 (Yield %)
1	Ph	H	6a (97)	7a (63)
2	2-MeOC ₆ H ₄	H	6b (95)	7b (80)
3	3-MeOC ₆ H ₄	H	6c (98)	7c (58)
4	4-MeOC ₆ H ₄	H	6d (80)	7d (70)
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	6e (87)	7e (62)
6	1-naphthyl	H	6f (95)	7f (45)
7	2-thienyl	H	6g (96)	7g (79)
8	1-cyclohexenyl	H	6h (80)	7h (66)
9	<i>n</i> -Bu	H	6i (95)	7i (53)
10	Ph	Me	6j (<96) ^{a)}	7j (96)

^{a)} Compound **6j** was unstable.

sp³ 中心の場合でも、収率よく環化成績体が得られた (Entries 8, 9). プロパルギル位に置換基 R² がある場合には生じる環化体 **6j** は不安定であったが (Entry 10), そのままクロスカップリングに付すことで安定な多置換 2,5-ジヒドロイソキサゾールが得られることがわかった (Scheme 5 で詳述).

筆者は本反応の有用性を確かめるため、非ステロイド系抗炎症薬として知られる COX-2 阻害薬 valdecoxib (**8**) 及びその 2,5-ジヒドロ体 **9** の合成に着手した (Scheme 5). **5j** (R = *i*Pr) のヨード環化反応/酸化的芳香化により得られたイソキサゾール **7j** を、市販の 4-(アミノスルホニル) ベンゼンボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応¹⁹⁾ に付すことにより valdecoxib (**8**) の合成を達成した. また, **5j** (R = Bn) のヨード環化反応で得られた **6j** は不安定であるため、そのまま鈴木-宮浦カップリング反応を行うことで valdecoxib の 2,5-ジヒドロ体 **9** を 2 工程 40% 収率で得ることに成功した. 注目すべきは、Knight らの手法において問題となっていた官能基化に伴う芳香化¹⁴⁾ に対して筆者らの基質は全く問題とならなかった点であり、その他 Heck 反応条

Scheme 5. Synthesis of Valdecoxib (**8**) and Its 2,5-Dihydro Derivatives **9** and **10**

件下においても2,5-ジヒドロイソキサゾールが芳香化されずに官能基化できることを確認している。

4. おわりに

以上、筆者は「酸化的芳香化の自在制御」というコンセプトに基づくヨード環化反応を開発し、本反応がピラゾールやイソキサゾール及びそれらの2,5-ジヒドロ体の合成に適用できることを明らかにした。またヨウ素部位の官能基化も可能であることから、本法は多様性に富む環式化合物の合成法として利用できるだけでなく、従来法では合成困難な化合物群の合成をも可能とすることから、医薬品合成における化合物ライブラリーの効率的構築法として有用な手段となり得るものと考えられる。わが国は小資源国でありながらもヨウ素産出量は世界第2位であり、またヨウ素の環境への負荷が低い点も勘案すると、有機合成へのヨウ素試薬の積極的な利用は持続性、内需拡大、エコの観点からも推奨されるものと考えており、更なるヨウ素の有機合成への利用を今後とも推進していきたい。

謝辞 本研究は神戸薬科大学・生命有機化学研究室で行われたものであり、終始ご指導を賜りました神戸薬科大学和田昭盛教授、絶えず温かく見守り励まして下さいました立命館大学薬学部北 泰行教授、並びに大阪大学大学院薬学研究科藤岡弘道教授に厚く御礼申し上げます。貴重なご助言を頂きました山野由美子博士に深く感謝致します。また本研究に直接ご協力頂きました Taterao M. Potewar 博士、中澤大祐修士、佐藤可奈修士を始め、共同研究者の方々に感謝の意を表します。最後に、本研究の一部は文部科学省並びにヨウ素学会の援助を受けて行ったものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Larock R. C., "Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science, Synthesis of heterocycles and carbocycles by electrophilic cyclization of alkynes," eds. by Diederich F., Stang P. J., Tykwinski R. R., Wiley-VCH, New York, 2005, pp. 51–99.
- 2) Togo H., Iida S., *Synlett*, 2159–2175 (2006).
- 3) Okitsu T., Nakazawa D., Taniguchi R., Wada A., *Org. Lett.*, **10**, 4967–4970 (2008).
- 4) Okitsu T., Nakazawa D., Kobayashi A., Mizohata M., In Y., Ishida T., Wada A., *Synlett*, 203–206 (2010).
- 5) Mitsunobu O., Yamada M., Mukaiyama T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 935–939 (1967).
- 6) Homsí F., Robin S., Rousseau G., *Org. Synth.*, **77**, 206–211 (2000).
- 7) Okitsu T., Sato K., Wada A., *Org. Lett.*, **12**, 3506–3509 (2010).
- 8) Zhang X., Campo M. A., Yao T., Larock R. C., *Org. Lett.*, **7**, 763–766 (2005).
- 9) Likhari P. R., Subhas M. S., Roy S., Kantam M. L., Sridhar B., Seth R. K., Biswas S., *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 85–93 (2009).
- 10) Knight D. W., Redfern A. L., Gilmore J., *Chem. Commun.*, 2207–2208 (1998).
- 11) Schumacher R. F., Rosário A. R., Souza A. C., Menezes P. H., Zeni G., *Org. Lett.*, **12**, 1952–1955 (2010).
- 12) Crone B., Kirsch S. F., Umland K.-D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 4661–4664 (2010).
- 13) Waldo J. P., Larock R. C., *Org. Lett.*, **7**, 5203–5205 (2005).
- 14) Foot O. F., Knight D. W., Low A. C. L., Li Y., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 647–650 (2007).
- 15) Yu X., Du B., Wang K., Zhang J., *Org. Lett.*, **12**, 1876–1879 (2010).
- 16) Cecchi L., De Sarlo F., Machetti F., *Chem. Eur. J.*, **14**, 7903–7912 (2008).
- 17) Yeom H.-S., Lee E.-S., Shin D., *Synlett*, 2292–2294 (2007).
- 18) Okitsu T., Sato K., Potewar T. M., Wada A., *J. Org. Chem.*, **76**, 3438–3449 (2011).
- 19) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **95**, 2457–2483 (1995).