

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：30110

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18849

研究課題名(和文) エージング金属錯体の新規反応性開拓研究

研究課題名(英文) Development of Reactivity of Aging Metal-Complexes

研究代表者

阿部 匠 (ABE, Takumi)

北海道医療大学・薬学部・講師

研究者番号：80453273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属錯体は高価であるので、古くなった金属錯体(エージング金属錯体)の有効利用はグリーンケミストリーの観点から重要な研究課題である。本研究課題では、エージング金属錯体の有効利用と新規反応性開拓研究を両輪として研究を実施した。潮解性のルイス酸が2-ヒドロキシインドリンを基質とする脱水型Mannich反応を促進することを見出した。非水条件に比べて、含水溶媒中の方が反応が円滑に進行することがわかった。すなわち、新品の金属錯体に比べてエージングした金属錯体の方が高い反応活性を有することがわかった。本反応を利用して、ビスインドールアルカロイド iheyamine Aの短工程合成を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的に、金属錯体は空気中で“エージング(aging)”するため、反応への使用や保存の際に不活性ガス雰囲気下厳重に扱わなければならない。また、金属錯体は高価であるにもかかわらず、エージングした金属錯体は目的の反応を選択的に媒介できないため、金属錯体を目的通り使い切ることが難しい。その問題を回避するため、金属錯体の失活を見越した小分け分注や用事調製を行う必要があった。したがって、古くなった金属錯体を積極的に使用できる方法論の開発は、エコノミクスやグリーンケミストリーの観点からも重要な研究課題である。

研究成果の概要(英文)：Investigation of the reactivity of aging metal complexes are important in the green chemistry due to their high cost. This works were conducted from viewpoint of both use of aging metal complexes and development of novel reactivity of the aging metal complexes. It is found that aged Lewis acid catalyst could promote dehydrate Mannichi-type cyclization of 2-hydroxyindolines. Thus the aged Lewis acid showed higher reactivity in comparison with fresh Lewis acid. We accomplished the total synthesis of iheyamine A using this aged Lewis acid catalyst.

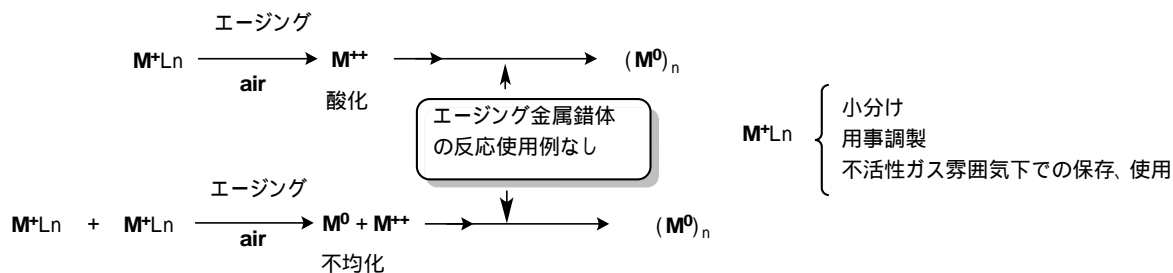
研究分野：有機合成化学

キーワード：エージング 金属錯体 潮解性 酸化 失活 インドール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般的に、金属錯体は空气中で "エージング (aging)" するため、反応への使用や保存の際に不活性ガス雰囲気下厳重に扱わなければならない。また、金属錯体は高価であるにもかかわらず、エージングした金属錯体は目的の反応を選択的に媒介できないため、金属錯体を目的通り使い切るとは難しい。その問題を回避するため、金属錯体の失活を見越した小分け分注や用事調製を行う必要があった。したがって、古くなった金属錯体を積極的に使用できる方法論の開発は、エコノミクスやグリーンケミストリーの観点からも重要な研究課題である。これまで金属錯体を用いる触媒反応について膨大な研究成果があるが、申請者の知る限り、金属錯体の "エージング" を反応開発に利用した例は皆無である。



以上の学術的背景から、金属錯体の "エージング" が反応に及ぼす影響についての開発研究は、大変興味深い検討課題の一つであると言える。

2. 研究の目的

金属錯体は高価であるにもかかわらず、空气中で "エージング(aging) = 熟成" した金属錯体は目的の反応を選択的に媒介できないため、金属錯体を目的通り使い切るとは難しい。したがって、古くなった金属錯体を積極的に活用できる方法論の確立は、グリーンケミストリーの観点から検討する価値が高いと言える。さらに、新品金属錯体を使用した競合研究と比較し未開拓な研究分野であるため、新規反応性の宝庫であり、新規触媒反応開発研究分野に対し非常に有益な情報を与えると考えられる。しかし、エージング金属錯体を活用した研究例は皆無である。そこで本研究課題では、失活金属錯体の有効利用と "エージング(aging) = 熟成" 錯体特有の新規反応性の開拓を目指す。

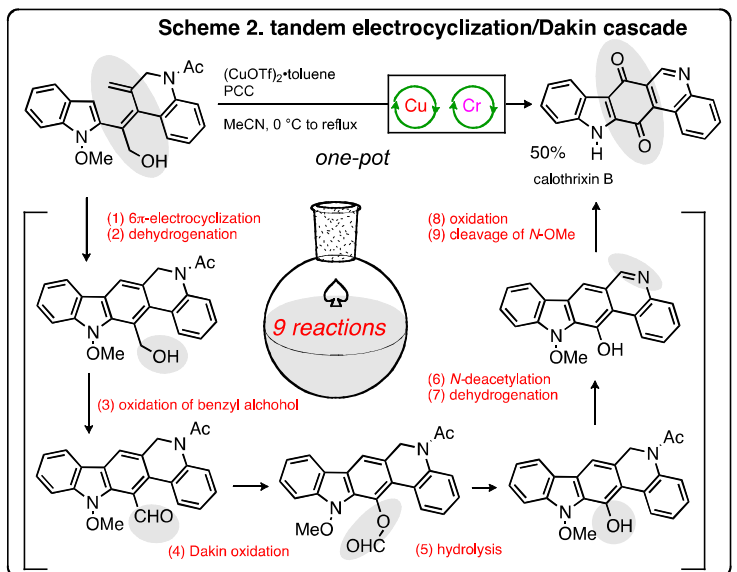
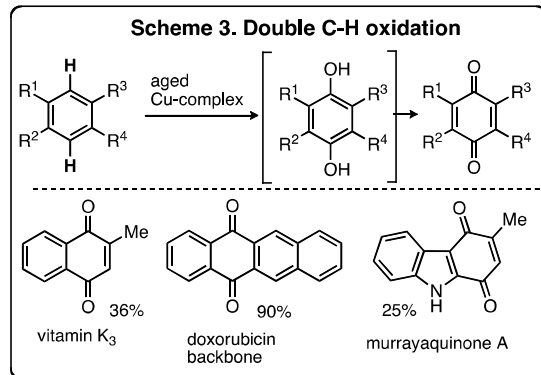
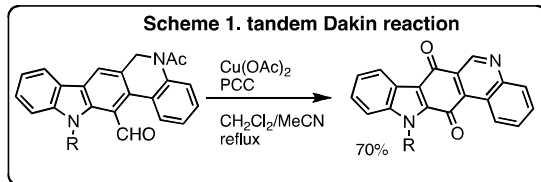
3. 研究の方法

本研究課題において次の A, B, C の 3 項目の検討により、失活金属錯体の有効利用と "エージング(aging) = 熟成" 錯体特有の新規反応性の開拓を目指す。

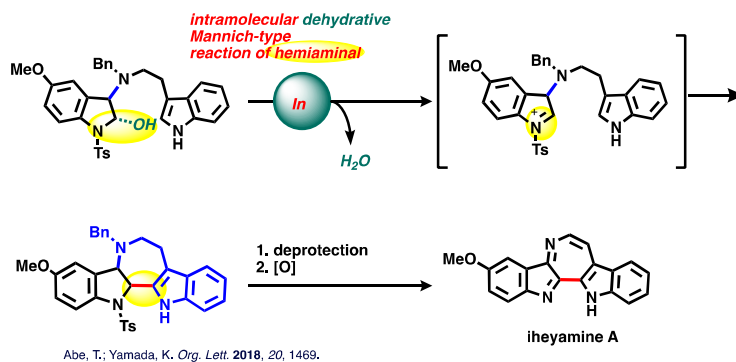
- A. 銅錯体のエージング法の確立
- B. 新品金属錯体とエージング銅錯体の反応性比較検討
- C. エージング銅錯体の構造について各種機器分析による解析

4. 研究成果

1) 本研究課題に先立ち、エージング法として空气中暴露する方法を見出している。しかし、空气中の酸素と湿気は季節や場所により成分が変動するため代替法の開発が望ましい。(CuOTf)₂•toluene 錯体のエージングにおいて、酸素が原因であればオキソ錯体の生成 (式 2) や Cu(I) から Cu(II) への変換 (式 1,3) が本反応の進行に関与していると考えられる。しかしながら、単純な Cu(I) から Cu(II) への変換 (式 1,3) が原因ではないことを確かめている。すなわち、(CuOTf)₂•toluene の代わりに Cu(OTf)₂ を用いてもトリエン 1 の環化反応は全く進行しなかった。トリエンの 6π-電子環状反応に用いた (CuOTf)₂•toluene 錯体は、通常アルゴン雰囲気下、厳密な反応操作を行う必要があるほど空气中の酸素や湿気に対して極めて敏感な一価の銅錯体である。当然、(CuOTf)₂•toluene 錯体をエージングさせてから使用する報告例はない。この結果から、エージングにより一価銅と二価銅が生じ、これらが供養的に 6π-電子環状反応を進行させていると考えられる。すなわち、酸化剤の併用により新品の銅錯体を再現性よくエージングできる可能性があることが示唆される。準備段階の知見ではあるが、PCC と酢酸銅(II) から調製したエージング錯体が 6π-電子環状反応を進行させることを見出している。そこで、新品の銅錯体のエージング方法について、酸化剤の検討を行う。以上の反応は新品の銅錯体および既出の反応条件では進行しないことを確認している。すなわち、エージング金属錯体の新規反応性と言える。



2) エージング金属錯体の検討中に、潮解性のルイス酸が2-ヒドロキシインドリンを基質とする脱水型Mannich反応を促進することを見出した。非水条件に比べて、含水溶媒中、反応が円滑に進行することがわかった。本反応を利用して、ビスインドールアルカロイド iheyamine A の短工程合成を行なった。同様なインドールアルカロイドは、rhodozepinone、iheyamine B など複数ある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13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 Takumi Abe, Yuta Kosaka, Miku Asano, Natsuki Harasawa, Akane Mishina, Misato Nagasue, Yuri Sugimoto, Kazuaki Katakawa, Shunsuke Sueki, Masahiro Anada, and Koji Yamada	4. 巻 21
2. 論文標題 Direct C4-Benzylolation of Indoles via Tandem Benzyl Claisen/Cope Rearrangements	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 826-829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b04120	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 Takumi Abe, Syuhei Satake, and Koji Yamada	4. 巻 99
2. 論文標題 Biomimetic Synthesis of Iheyamine A from Spirocyclic Oxindoles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 379-388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)30	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 Takumi Abe, Yuka Takahashi, Yuki Matsubara, and Koji Yamada	4. 巻 4
2. 論文標題 An Ullmann N-Arylation/2-Amidation Cascade by Self-Relay Copper Catalysis: One-pot Synthesis of Indolo[1,2-a]quinazolines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2124-2127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7QO00549K	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 Takumi Abe, Tomohiro Haruyama, and Koji Yamada	4. 巻 49
2. 論文標題 C4 Pictet-Spengler Reactions for the Synthesis of Core Structures in Hyrtiazepine Alkaloids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4141-4150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588438	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 Takumi Abe, Takuro Suzuki, Masahiro Anada, Shigeki Matsunaga, and Koji Yamada	4. 巻 19
2. 論文標題 2-Hydroxyindoline-3-triethylammonium Bromide: A Reagent for Formal C3-Electrophilic Reactions of Indoles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4275-4278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b01940	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 Takumi Abe, and Masaru Terasaki	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Phaitanthrin E and Tryptanthrin through Amination/Cyclization Cascade	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Helv. Chm. Acta	6. 最初と最後の頁 e1700284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hlca.201700284	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 Takumi Abe, and Koji Yamada	4. 巻 20
2. 論文標題 Dehydrative Mannich-type Reaction for the Synthesis of the Azepinobisindole Alkaloid Iheyamine A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1469-1472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b00330	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 Takumi Abe	4. 巻 96
2. 論文標題 Nazarov Cyclization of an Indolyl Vinyl Ketone Promoted by Acetyl Chloride and Sodium Iodide: Formal Synthesis of Bruceolline E	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 4900-500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/com-18-13866	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 Takumi Abe, Tsuyoshi Morita, and Koji Yamada	4. 巻 97
2. 論文標題 Radical Cyclizations of Aryl Bromides for Synthesis of Cyclopenta[b]indoles from Vince Lactam	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/com-17-s(t)15	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 Takumi Abe, Haruka Shimizu, Shiori Takada, Takahiro Tanaka, Mai Yoshikawa, and Koji Yamada	4. 巻 20
2. 論文標題 Double “Open and Shut” Transformation of g-Carbolines Triggered by Ammonium Salts: One-Pot Synthesis of Multiheterocyclic Compounds	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1589-1592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b00332	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 Takumi Abe, Koshiro Kida, Koji Yamada	4. 巻 53
2. 論文標題 Copper-catalyzed Ritter-type Cascade via Iminoketene for the Synthesis of quinazolin-4(3H)-ones and Diazocines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 4362-4365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC01406F	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 Takumi Abe, Koji Yamada	4. 巻 80
2. 論文標題 Concise Syntheses of Hyrtioreticulins C and D via a C-4 Pictet-Spengler Reaction: Revised Signs of Specific Rotations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 241-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00008	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 Takumi Abe, Koji Yamada	4. 巻 18
2. 論文標題 Amination/Cyclization Cascade by Acid-catalyzed Activation of Indolenine for the One-pot Synthesis of Phaitanthrin E	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6504-6507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.6b03466	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35件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 松原裕希、山田康司、阿部匠
2. 発表標題 オルト効果を利用したUllmann型カスケード反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会 (札幌)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋侑加、寺崎将、山田康司、阿部匠
2. 発表標題 Phaitanthrin誘導体のワンポット合成と抗腫瘍活性
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会 (札幌)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水遥、高田志緒里、田中崇大、吉川舞、山田康司、阿部匠
2. 発表標題 アンモニウム交換を引き金とする連続的骨格転位カスケードの開発
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会 (札幌)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田康司、阿部 匠
2. 発表標題 アゼビノビスインドールアルカロイド Theyamine Aの全合成
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会（札幌）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三品茜、浅野未来、杉本友里、永末みさと、原澤夏希、阿部匠、山田康司
2. 発表標題 2-アルコキシインドールの合成とベンジル基の予期せぬ転移反応
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会（札幌）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部 匠、松原裕希、高橋侑加、山田康司
2. 発表標題 オルト効果を利用したインドロ[1,2-a]キナゾリノン簡便合成法の開発
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会（長崎）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田康司、阿部 匠
2. 発表標題 インドール-2,3-エポキシド等価体の開発と反応性を利用した抗マラリア活性 cryptolepine の合成
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会（久留米）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部 匠、清水遥、高田志緒里、田中崇大、吉川舞、山田康司
2. 発表標題 アンモニウム塩とガンマカルボリンを用いるカスケード反応の開発
3. 学会等名 第44回 反応と合成の進歩シンポジウム(熊本)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田康司、阿部 匠
2. 発表標題 iheyamine Aの全合成
3. 学会等名 第44回 反応と合成の進歩シンポジウム(熊本)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤智貴、阿部 匠、寺崎 将、山田康司
2. 発表標題 フォンタネシンBの初全合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会(千葉)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐竹周平、阿部 匠、山田康司
2. 発表標題 スピロオキシンドールを経由するiheyamine Aの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会(千葉)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木田恒志郎、山田康司、阿部匠
2. 発表標題 イミノケテンのRitter型カスケードの開発
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第144回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部匠、木田恒志郎、山田康司
2. 発表標題 プレnstेटド酸触媒カスケードを利用したphai tanthr in Eの迅速合成
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第144回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若林俊、早坂充希、高田嘉一、阿部匠、山田康司
2. 発表標題 アゼビノインドールアルカロイドhyrtioreticul in C, Dの簡便合成
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第144回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 門馬美佳、谷口香織、阿部匠、山田康司
2. 発表標題 lheyamine A骨格の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第144回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田康司、阿部匠
2. 発表標題 C4 Pictet-Spengler反応を用いるアゼピノインドールアルカロイドの合成
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田康司、阿部 匠
2. 発表標題 アゼピノインドール骨格の簡便合成とアルカロイド合成への応用
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部 匠、山田康司
2. 発表標題 インドール-3-カルボン酸メチルの2-アミノ化/環化カスケード反応の開発
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部 匠、木田恒志郎、山田康司
2. 発表標題 Ritter型カスケード反応を用いるキナゾリノンとジアゾシンの簡便合成
3. 学会等名 第43回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田康司、鈴木拓郎、穴田仁洋、松永茂樹、阿部 匠
2. 発表標題 インドール-2,3-エポキシド等価体の合成と求核試薬との反応
3. 学会等名 第43回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部 匠、木田恒志郎、山田康司
2. 発表標題 酸化銅を用いたジベンゾジアゾシンのワンポット合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋侑加、松原裕希、山田康司、阿部匠
2. 発表標題 Phaitanthrin E異性体の合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松原裕希、高橋侑加、山田康司、阿部匠
2. 発表標題 Ulmannアリアル化/2-アミド化カスケード反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田康司、阿部 匠
2. 発表標題 アゼビノインドールアルカロイドの短工程合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤智貴, 田口 諒, 堀川聡太, 阿部 悠太, 阿部匠, 石倉稔
2. 発表標題 ラン科植物アルカロイドphaitanthrin Eのワンポット合成
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第143回例会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 加藤 彰仁, 片倉佐都子, 伊藤智貴, 阿部匠, 石倉稔
2. 発表標題 ラン科植物アルカロイド(±)-cephalanthrin Aの合成
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第143回例会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomoki Itoh, Takumi Abe, Takashi Nishiyama, Tominari Choshi, Minoru Ishikura
2. 発表標題 One-pot Access to Tryptanthrins via Oxidative Dimerization
3. 学会等名 27th International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takumi Abe、Tomoki Itoh、Takashi Nishiyama、Tominari Choshi、Minoru Ishikura
2. 発表標題 Catalytic Synthesis of Carbazole Alkaloids using Cu-complexes
3. 学会等名 27th International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tominari Choshi、Takaya Fujiwaki、Takumi Abe、Minoru Ishikura、Takashi Nishiyama
2. 発表標題 Concise Synthesis of Azafluorenone Alkaloids, Onychine and its Application to Indeno[1,2-c]isoquinolines
3. 学会等名 27th International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takashi Nishiyama、Mami Fujii、Nanase Satsuki、Satoshi Hibino、Noriyuki Hatae、Takumi Abe、Minoru Ishikura、Tominari Choshi
2. 発表標題 One-pot Synthesis of Carbazole-1,4-quinones through Pd-catalyzed Cyclocarbonylation
3. 学会等名 27th International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 阿部 匠、伊藤智貴、田口 諒、石倉 稔
2. 発表標題 Indolo[2,1-b]quinazolineアルカロイドの簡便全合成
3. 学会等名 第58回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 伊藤智貴、阿部 匠、石倉 稔
2. 発表標題 (±)-cephalanthrin Aの簡便合成
3. 学会等名 第46回複素環化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 伊藤智貴、阿部 匠、石倉 稔
2. 発表標題 カスケード反応を利用したphaitanthrin Eのワンポット合成
3. 学会等名 第42回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 阿部 匠、山田康司
2. 発表標題 インドレニンの酸触媒活性化を利用したphaitanthrin Eの簡便合成
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田康司、阿部 匠
2. 発表標題 インドロキノリン骨格の簡便合成
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----