

令和元年6月10日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08158

研究課題名(和文)環境調和型金属カルベノイド反応の開発：触媒創製，不斉反応開発，天然物合成への応用

研究課題名(英文) Development of environmentally benign metal carbenoid reactions: For catalysts, asymmetric reactions, natural products synthesis

研究代表者

矢倉 隆之 (Yakura, Takayuki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：70220126

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ロジウム触媒の磁性鉄ナノ粒子への担持を検討している。連続的ロジウム触媒C-Hアミノ化続くアルキル化および還元反応，立体選択的ロジウム触媒5および6員環O-イリドイリド形成 [2,3]-転位反応，ワンポットロジウム触媒O-イリド形成 [2,3]-転位反応 C-Hアミノ化反応，立体選択的ロジウム触媒C-H挿入反応 還元反応を開発した。ミリオンシン，ミセステリシンD，スフィンゴフンギンE，デオキシスフィンゴフンギンFならびにタニコリドおよびその類縁体の全合成を達成した。異常アミノ酸aiha-Aおよびaiha-B，抗トリパノソーママクロリド アクチノアロリド Aの部分構造の合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属カルベノイド反応が「誰もが使える」反応で，かつ「環境調和型」の究極の反応の1つであると認知され，その利用価値が高まり，広く天然物合成の分野にも利用されていくことが期待される。さらに工業的利用も促進される。(1)の研究ではこれまでに全く例のない磁性鉄ナノ粒子とロジウム触媒の融合であり，新触媒が開発されれば，工業化レベルへの展開も期待される。(2)および(3)の研究では，新規有用反応の開発，それを用いる天然物合成への応用であり，有機合成化学的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Development of easily recoverable and reusable rhodium (II) catalysts, new Rh(II)-catalyzed reactions and their application for the natural products synthesis were investigated. i) Development of easy recoverable and reusable Rh(II) catalysts: immobilization of Rh(II) catalyst on magnetite (Fe₃O₄) has been examined. ii) The following reactions were developed: sequential Rh(II)-catalyzed C-H amination-alkylation and reduction, stereoselective rhodium(II)-catalyzed 5- and 6-membered O-ylide formation-[2,3]sigmatropic rearrangement, one-pot Rh(II)-catalyzed O-ylide formation-[2,3]rearrangement-C-H amination, one-pot Rh(II)-catalyzed C-H insertion-reduction. iii) Total synthesis of the following natural products was achieved: myriosin, mycestrericin, sphingofungin E, deoxysphingofungin F, and tanikolide. The partial structures of the following natural products were synthesized: aiha-A, aiha-B, actinoallolide A.

研究分野：分子合成化学

キーワード：金属カルベノイド ロジウム触媒 オキシニウムイリド [2,3]-シグマトロピー転位 C-Hアミノ化 C-H挿入反応 天然物合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今や、既存の有機合成反応を用いれば、あらゆる化合物の合成が可能になったと言っても過言ではない。しかし、特別の装置や熟練した技術が必要である反応も多く、「誰もが使える」と言った観点からは、まだまだ多くの問題点を有しているのが現状である。研究代表者らは「誰もが使える」反応で、かつ「環境調和型」の反応が究極の反応であると考え、その開発を目指して研究している。そして、ジアゾ化合物の金属触媒による金属カルベノイド反応が、この二つの条件を満たした数少ない反応の一つであると考えた、なぜなら、(i) 中性条件下で反応が進行する、(ii) 反応終了後は生成物の他には気体の窒素のみ生成する(廃棄物ゼロ)、(iii) 操作が簡単で、初心者でも容易に行える、(iv) 高収率、高立体選択的である、(v) 光学活性ロジウムや銅触媒の設計、合成が容易で、不斉反応への展開の可能性が高い、からである。

しかし、問題点として(1) 金属触媒(特にロジウム触媒)が高価である、(2) 反応終了後、金属触媒の除去および回収が容易ではない、(3) 中間体の金属カルベノイド錯体が高い反応性を有し、様々な官能基と反応するため、化学選択性の制御が困難である、などが挙げられ、すでに工業的にも利用されてはいるものの、これらの理由からこれまで有機合成への利用は限られていた。なかでも最も大きな問題点は(1)および(2)の金属触媒特にロジウムが高価であり、回収に手間がかかることである。

2. 研究の目的

ジアゾ化合物の金属触媒による金属カルベノイド反応は「誰もが使える」反応で、かつ「環境調和型」である数少ない反応の一つであるが、その有機合成への利用は限られていた。その最大の問題点は、金属触媒(特にロジウム触媒)が高価で、反応終了後、金属触媒の除去および回収が簡便ではない点である。本研究では、ロジウム触媒の磁性鉄ナノ粒子への担持を行ない、回収・再利用が容易なロジウム触媒を創製する。さらに、金属カルベノイド反応の新規なエナンチオ選択的反応を開発、並びに金属カルベノイド反応を巧みに用いて抗トリパノソーマ活性等を持つ創薬展開が期待される天然物の合成を行なう。これらにより金属カルベノイド反応の有用性を広く有機合成化学界に示し、広く一般的に用いられる反応へと成長させる。

3. 研究の方法

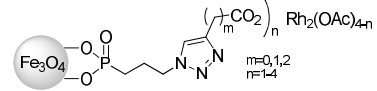
回収・再利用が容易なロジウム触媒として磁性鉄ナノ粒子担持型ロジウム触媒を創製する。マグネタイトとロジウムをリン酸アジドおよびアルキニルカルボン酸をリンカーとして連結する。新規エナンチオ選択的反応としてジアリルアセタールを持つジアゾ化合物と光学活性なロジウムあるいは銅触媒酸素イリド形成-[2,3]-シグマトロピー転位反応に着目し、その選択的反応開発をおこなう。金属カルベノイド反応を鍵反応とする生物活性化合物の全合成については、スフィンゴシン関連天然物ミリオシン類や抗トリパノソーママクロリド アクチノアロリド A を目的化合物とする。特にアクチノアロリド A は 2015 年に単離構造決定が報告された天然物であり、構造活性相関研究への展開を視野に、全合成のみならず、類縁体合成をおこなう。

4. 研究成果

ジアゾ化合物の金属触媒による金属カルベノイド反応は「誰もが使える」反応で、かつ「環境調和型」である数少ない反応の一つであるが、その有機合成への利用は限られていた。そこで、金属カルベノイド反応のさらなる利用拡大を目指し、回収・再利用が容易な**新規ロジウム触媒創製**と、**新規金属カルベノイド反応の開発**、さらに**天然物合成への応用**を目的として本研

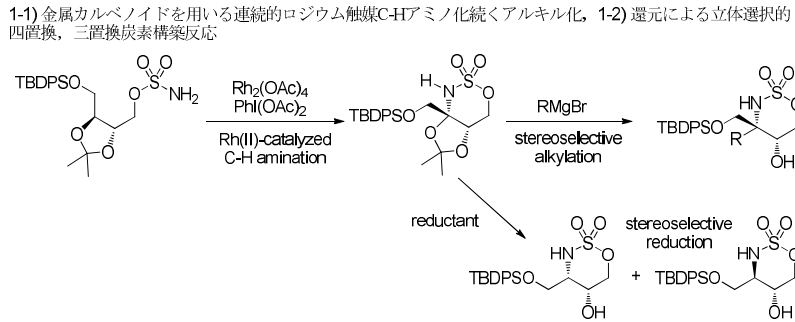
究を開始した。

新規ロジウム触媒創製：ロジウム触媒の磁性鉄ナノ粒子であるマグネタイトへの担持を検討している。



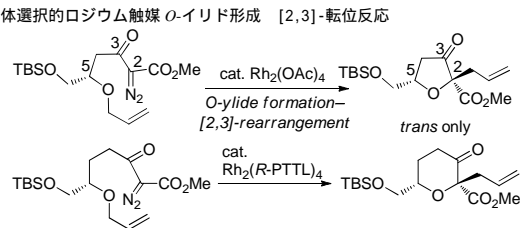
新規金属カルベノイド反応の開発：以下の4つの反応を見出し

た。1-1) 金属カルベノイドを用いる連続的ロジウム触媒C-Hアミノ化続くアルキル化, 1-2) 還元による立体選択的四置換, 三置換炭素構築反応, 2-1) 立体選択的ロジウム触媒5員環お



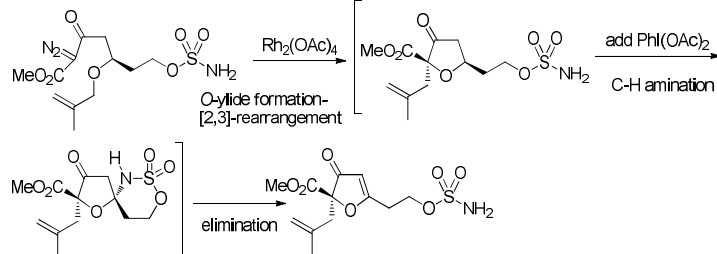
よび2-2) 6員環O-イリド形成—[2,3]-転位反応,

3) 7-アミノスルホニルオキシ-2-ジアゾ-5-メタリルオキシ-3-オキソヘプタン酸メチルのワンポットロジウム触媒O-イリド形成—[2,3]-転位

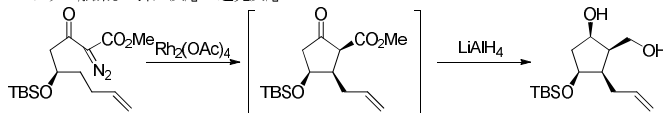


反応—C-Hアミノ化反応, 4) まだ低収率ながら2-ジアゾ-3-オキソ-5-シリルオキシアルカン酸メチルの立体選択的ロジウム触媒C-H挿入反

3) 7-アミノスルホニルオキシ-2-ジアゾ-5-メタリルオキシ-3-オキソヘプタン酸メチルのワンポットロジウム触媒 O-イリド形成—[2,3]-転位反応—C-Hアミノ化反応



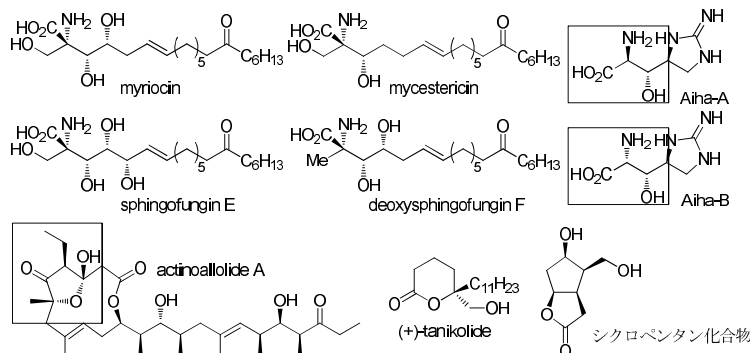
4) 2-ジアゾ-3-オキソ-5-シリルオキシアルカン酸メチルの立体選択的ロジウム触媒C-H挿入反応—還元反応



天然物合成への応用：免疫抑制活

性ミリオシン, ミセステリシンD, スフィンゴフィンE, デオキシスフィンゴフィンFならびにタニコリドおよびその類縁体の全合成を達成した。異常アミノ酸 aiha-Aおよびaiha-Bの部分構造の選択的合成に成功した。アフリカ睡眠病やシャーガス病などのトリパノゾーマ属原虫が原因となる感染症 (トリパノゾーマ症) の治療薬候補

として期待されている抗トリパノゾーママクロリド アクチノアロリド A のフランソンの合成をおこなった。さらに最近生薬車前子が抗ガン薬の副作用である末梢神経障害の改善に効果があり, その活性成分として見出されたシクロペンタン化合物およびその類縁体合成をおこなった。



[雑誌論文](計 11 件)

- 1) Jinnouchi H, Nambu H, Takahashi K, Fujiwara T, Yakura T. Chemo- and stereoselective six-membered oxonium ylide formation-[2,3]-sigmatropic rearrangement of 2-diazo-3-ketoesters with dirhodium(II) catalyst and its application to the synthesis of (+)-tanikolide. *Tetrahedron*. 2019 Mar; 75(16): 2436-45. doi.10.1016/j.tet.2019.03.012
- 2) Yakura T, Fujiwara T, Nishi H, Nishimura Y, Nambu H. [4-Iodo-3-(isopropylcarbamoyl)phenoxy]acetic acid as a highly reactive and easily separable catalyst for the oxidative cleavage of tetrahydrofuran-2-methanols to γ -lactones. *Synlett*. 2018 Oct; 29(17): 2316-20. 10.1055/s-0037-1610657
- 3) Fujiwara T, Hashimoto K, Umeda M, Murayama S, Ohno Y, Liu B, Nambu H, Yakura T. Divergent total synthesis of penaresidin B and its straight side chain analogue. *Tetrahedron*. 2018 Aug; 74(35): 4578-91. 10.1016/j.tet.2018.07.023
- 4) Nambu H, Onuki Y, Ono N, Yakura T. Iodide-catalyzed ring-opening cyclization of cyclohexane-1,3-dione-2-spiro- cyclopropanes. *Adv Synth Catal*. 2018 Aug; 360(15): 2938-44. 10.1002/adsc.201800551
- 5) Yakura T, Fujiwara T, Yamada A, Nambu H. 2-Iodo-*N*-isopropyl-5-methoxybenzamide as a highly reactive and environmentally benign catalyst for alcohol oxidation. *Beilstein J Org Chem*. 2018 Apr; 14(4): 971-8. 10.3762/bjoc.14.82
- 6) Jinnouchi H, Nambu H, Fujiwara T, Yakura T. Divergent synthesis of (+)-tanikolide and its analogues employing stereoselective rhodium(II)-catalyzed reaction. *Tetrahedron*. 2018 Mar; 74(10): 1059-70. org/10.1016/j.tet.2018.01.035
- 7) Nambu H, Hirota W, Fukumoto M, Tamura T, Yakura T. An efficient route to highly substituted indoles *via* tetrahydroindol-4(5*H*)-one intermediates produced by ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with amines. *Chem Eur J*. 2017 Nov; 66(23): 16799-805. 10.1002/chem.201702622
- 8) Noda N, Nambu H, Fujiwara T, Yakura T. Total synthesis of sphingofungin E and 4,5-di-*epi*-sphingofungin E. *Chem Pharm Bull*. 2017 Jul; 65(7): 687-96. 10.1248/cpb.c17-00322
- 9) Noda N, Nambu H, Ubukata K, Fujiwara T, Tsuge K, Yakura T. Total synthesis of myriocin and mycestericin D employing Rh(II)-catalyzed C-H amination followed by stereoselective alkylation. *Tetrahedron*. 2017 Feb; 73(7): 868-78.10.1016/j.tet.2016.12.066
- 10) Nambu H, Shimokawa I, Fujiwara T, Yakura T. Recyclable magnetic nanoparticle-supported iodoarene catalysts for oxidation of 4-alkoxyphenols to quinones. *Asian J Org Chem*. 2016 Apr; 5(4): 486-9. 10.1002/ajoc.201600036
- 11) Nambu H, Jinnouchi H, Fujiwara T, Yakura T. Total synthesis of (+)-tanikolide by a traceless stereoselection method using Rhodium(II)-catalyzed oxonium ylide formation-[2,3]-sigmatropic rearrangement and NHC-catalyzed ring-expansion lactonization. *Synlett*. 2016 Apr; 27(7): 1106-9. 10.1055/s-0035-1561341

[学会発表](計 4 4 件)

- 1) 天野良哉, 南部寿則, 矢倉隆之. ロジウム(II)触媒メチル C-H 挿入反応によるインダン合成. 日本薬学会第 139 年会; 2019 Mar 20-23; 千葉.
- 2) 広澤千晃*, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之. オキサチアジナン *N,O*-ケタールの還元によるアミノアルコール類の両立体異性体の選択的合成. 日本薬学会北陸支部第 130 回例会; 2018 Nov 18; 富山.
- 3) 広澤千晃, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之. アミノアルコール類合成のためのオキサチアジナン *N,O*-ケタールの立体選択的還元反応の開発とその応用. 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2018 Nov 5-6; 熊本.
- 4) 堀本桃代, 宮脇里奈, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之. Pedicularis-lactone 合成を目指した 2-ジアゾ-3-オキソ-5-シリルオキシ-8-ノネン酸エステルのロジウム(II)触媒 C-H 挿入反応の開発研究. 平成 30 年度有機合成化学北陸セミナー; 2018 Sep 13-14; 魚津.
- 5) 南部寿則, 天野良哉, 矢倉隆之. ロジウム(II)触媒を用いるオルト置換フェニルジアゾアセタート類のメチル C-H 挿入反応の開発. 平成 30 年度有機合成化学北陸セミナー; 2018 Sep 13-14; 魚津.
- 6) Hirosawa C, Nambu H, Fujiwara T, Yakura T. Stereoselective reduction of oxathiazinane *N,O*-ketals for the synthesis of amino alcohols. The third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sep 10-12; Toyama.
- 7) Okada M, Tanaka E, Noda N, Hirosawa C, Fujiwara T, Nambu H, Yakura T. Stereoselective alkylation of oxathiazinane *N,O*-ketals: Synthetic studies toward sphingofungin F and its analogues. The third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sep 10-12; Toyama.
- 8) Nambu H. An efficient method for the synthesis of highly substituted indoles from spirocyclopropanes for drug discovery. The third International Symposium on Toyama-Asia-Africa

- Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sep 10-12; Toyama. (Invited lecture)
- 9) 岡田麻依, 田中恵利, 野田成美, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. オキサチアジナン *N,O*-ケタールの立体選択的アルキル化: スフィンゴフィン F の合成研究. 第 48 回複素環化学討論会; 2018 Sep 3-5; 長崎.
 - 10) 藤原朋也, 村山咲, 劉波, 橋本和樹, 南部寿則, 矢倉隆之. 含複素環スフィンゴシン関連天然物 penaresidin B の全合成. 日本薬学会第 138 年会; 2018 Mar 25-28; 金沢.
 - 11) 広澤千晃, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之. オキサチアジナン *N,O*-ケタールの立体選択的還元とアミノアルコール類合成への展開. 日本薬学会第 138 年会; 2018 Mar 25-28; 金沢.
 - 12) 高橋果菜恵, 陣内比加利, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. Rh(II)触媒を用いる α -ジアゾ β -ケトエステルの6員環オキソニウムイリド形成-[2,3]-シグマトロピー転位反応の開発. 日本薬学会北陸支部第 129 回例会; 2017 Nov 26; 金沢.
 - 13) 陣内比加利, 高橋果菜恵, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. α -ジアゾ β -ケトエステルの Rh(II) 触媒6員環 *O*-イリド形成-[2,3]-シグマトロピー転位反応における化学および立体選択性について. 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2017 Nov 6-7; 富山.
 - 14) 藤原朋也, 劉波, 橋本和樹, 村山咲, 南部寿則, 矢倉隆之. 複素環を含むスフィンゴシン関連天然物の合成研究. 第 47 回複素環化学討論会; 2017 Oct 26-28; 高知.
 - 15) 広澤千晃, 杉山光史, 生方花奈, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. 連続的 Rh(II)触媒反応を用いる抗トリパノソーマ活性マクロライド天然物 actinoallolide A の合成研究. 平成 29 年度有機合成化学北陸セミナー; 2017 Oct 6-7; あわら.
 - 16) 広澤千晃, 田中恵利, 岡田麻依, 野田成美, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. オキサチアジナン *N,O*-ケタールの立体選択的アルキル化および還元反応の開発. 平成 29 年度有機合成化学北陸セミナー; 2017 Oct 6-7; あわら.
 - 17) Jinnouchi H, Takahashi K, Fujiwara T, Nambu H, Yakura T. Chemo- and stereoselective Rh(II)-catalyzed 6-membered *O*-ylide formation-[2,3]-sigmatropic rearrangement of 2-diazo-3-ketoesters. The Second International Symposium on Toyama-Asia- Africa Pharmaceutical Network (2nd TAA-Pharm Symposium); 2017 Sep 25-26; Jinan (China).
 - 18) Fujiwara T, Liu B, Yakura T. Divergent total synthesis of heterocycle-containing sphingosine related natural products, pachastrissamine and penaresidin B. The Second International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (2nd TAA-Pharm Symposium); 2017 Sep 25-26; Jinan (China). (Invited lecture)
 - 19) Nambu H, Noda N, Fujiwara T, Yakura T. Stereoselective total synthesis of myriocin and related natural products through oxathiazinane intermediate. The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (26th ISHC Congress); 2017 Sep 3-8; Regensburg (Germany).
 - 20) Nambu H, Tanaka E, Noda N, Okada M, Fujiwara T, Yakura T. Rh(II)-catalyzed C-H amination of sulfamate followed by stereoselective alkylations for construction of quaternary chiral centers. Chirality 2017; ISCD-29; 2017 Jul 9-12; Tokyo.
 - 21) Nambu H, Noda N, Fujiwara T, Yakura T. Asymmetric total synthesis of myriocin and related natural products using stereoselective alkenylation of oxathiazinane *N,O*-acetal. Chirality 2017; ISCD-29; 2017 Jul 9-12; Tokyo.
 - 22) 生方花奈, 広澤千晃, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. 連続的 Rh(II) 触媒反応と抗トリパノソーマ活性天然物 actinoallolide A 合成への応用. 日本薬学会第 137 年会; 2017 Mar 24-27; 仙台.
 - 23) 生方花奈, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之. Rh(II)触媒 *O*-イリド形成-[2,3]-転位反応つづく C-H アミノ化反応を用いる抗トリパノソーマ活性天然物 actinoallolide A の合成研究. 日本薬学会北陸支部第 128 回例会; 2016 Nov 27; 金沢.
 - 24) 陣内比加利, 高橋果菜恵, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. 対称なジアリルアセタール構造をもつ 5,5-ジアリル-2-ジアゾ-3-ケトエステルの Rh(II)触媒 *O*-イリド形成-[2,3]-転位反応における化学および立体選択性について. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2016 Nov 7-8; 静岡.
 - 25) 野田成美, 生方花奈, 田中恵利, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. Rh(II)触媒 C-H アミノ化続くアルキル化を用いるミリオシンおよびその類縁天然物の全合成研究. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2016 Nov 7-8; 静岡.
 - 26) 陣内比加利, 高橋果菜恵, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. 5,5-ジアリルオキシ-2-ジアゾ-3-ケトエステルの Rh(II)触媒反応における化学および立体選択性について. 平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー; 2016 Oct 7-8; 金沢.
 - 27) 野田成美, 田中恵利, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之. 立体選択的第四級不斉中心構築のための Rh(II)触媒 C-H アミノ化-アルキル化とスフィンゴフィン類合成への応用. 平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー; 2016 Oct 7-8; 金沢.
 - 28) Jinnouchi H, Nambu H, Fujiwara T, Yakura T. Total synthesis of tanikolide and its analogues using Rh(II)-catalyzed oxonium ylide formation-[2,3]-sigmatropic rearrangement. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium); 2016 Sep 12-13; Toyama.
 - 29) Ubukata K, Nambu H, Fujiwara T, Yakura T. Stereoselective synthesis of franone fragment of

actinoallolide A using Rh(II)-catalyzed *O*-ylide formation-[2,3]-sigmatropic rearrangement. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium); 2016 Sep 12-13; Toyama.

- 30) Noda N, Ubukata K, Tanaka E, Fujiwara T, Nambu H, Yakura T. Stereoselective total synthesis of myriocin, mycestericin D, and sphingofungin E employing Rh(II)-catalyzed C-H amination followed by alkylation. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium); 2016 Sep 12-13; Toyama.
- 31) Noda N, Tanaka E, Ubukata K, Fujiwara T, Nambu H, Yakura T. Rh(II)-catalyzed C-H amination of sulfamate followed by stereoselective methylation for the synthesis of sphingofungin F. Molecular Chirality Asia 2016; 2016 Apr 20-22; Osaka.

他 全 44 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：南部 寿則

ローマ字氏名：NAMBU, Hisanori

所属研究機関名：富山大学

部局名：大学院医学薬学研究部(薬学)

職名：准教授

研究者番号(8桁): 80399956

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。