

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06971

研究課題名(和文) フロントティア開拓に向けたロジウム触媒の再利用、反応重奏化と創薬への展開

研究課題名(英文) Development of reusable rhodium catalyst and its sequential reactions, and application for new drug discovery

研究代表者

矢倉 隆之 (Yakura, Takayuki)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：70220126

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)：「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ジアゾ化合物の金属触媒による金属カルベノイド反応の利用拡大を目的として、新規回収・再利用容易な触媒の創製、新規なカルベノイド反応の開発とその天然物合成・創薬化学への展開の3つの観点にて研究した。
1) 新触ロジウム触媒創製、2) イリド形成 転位反応、C-H挿入反応、C-Hアミノ化反応の反応重奏化による連続反応の開発、3) 創薬への応用を指向した生物活性天然物 (actinoallolide A, azaspirene) の部分合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数の触媒が重奏的に関与する連続反応系を創製できれば極めて効率の高い有機合成反応が可能となる。特に、活性化されていないC-H結合を官能基化できれば、化合物合成の簡素化をもたらす。また、ナノ粒子触媒は回収・再利用容易な触媒としてその利用が始まったところである。本研究はもっとも注目されている反応の開発を新触媒創製手法を用いておこない、創薬課題へと展開するものであり、本研究はこれらの分野へ貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Metal-catalyzed carbenoid reaction of diazo compounds is one of the best reactions for beginners due to its easy treatment. And it is one of the most environmentally benign reactions because by-product is only nitrogen gas and the used metal can be easily recovered. For further enhancement of metal-catalyzed carbenoid reaction, development of reusable rhodium catalyst and its sequential reactions were investigated. Moreover, application for a few natural product synthesis was also tried.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ロジウム触媒 再利用 反応重奏化 創薬 イリド C-H挿入 C-Hアミノ化

様式 C-19、F-19-1、Z-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、いかなる化合物も合成可能である」と言っても過言ではない。しかし、特別な装置や熟練した技術が必要な反応も少なくなく、「誰もが使える」反応ばかりとは言えない。さらに、大量生産（製造）を考えると、環境への配慮も必要である。ジアゾ化合物の金属触媒によるロジウムカルベノイド反応が、「誰もが使える」「環境調和型」の反応の一つであると考えられる。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、初心者でも容易におこなえる、(iv) 高収率、高立体選択的である、(v) ロジウム触媒の設計、合成が容易で、不斉反応開発が可能である、からであり、ロジウムカルベノイド反応は有機合成化学上有用な反応として認識されるようになってきたが、問題点として（1）ロジウム触媒が高価である、（2）中間体の金属カルベノイド錯体が高い反応性を有し、化学・立体選択性の制御が困難であるため、いまだ反応のバリエーションが少ない、などが挙げられ、すでに工業的にも利用されているものの、これまで有機合成への利用は限られていた。それゆえ、ロジウム触媒の回収、最使用性を向上させること、新規なロジウムカルベノイド反応を開発し天然物合成への応用を示すことがロジウム反応の有用性の増大に繋がり、フロンティア開拓の一手となるだろう。

2. 研究の目的

- (1) 回収・再使用容易な新規 2 価ロジウム触媒の創製
- (2) ロジウムカルベノイド、ニトレノイドの反応重奏化による連続触媒反応の開発
- (3) 生物活性天然物の合成と創薬化学研究への展開

3. 研究の方法

- (1) 回収・再使用容易な新規 2 価ロジウム触媒の創製

① 新規ナノ粒子担持ロジウム触媒の創製

② ヨードベンゼン-ロジウムハイブリッド触媒創製への展開：ニトレノイドの C-H アミノ化反応ではスルファマートが超原子価ヨウ素により酸化されたのちロジウム触媒と反応する。この超原子価ヨウ素酸化過程も触媒化して、ロジウム触媒とヨウ素触媒のハイブリッド触媒を創製する。

- (2) ロジウムカルベノイド、ニトレノイドの反応重奏化：連続触媒反応の構築

① カルベノイドイリド形成-転位-ニトレノイド C-H アミノ化：フラノン形成連続反応の一般性を確立したのち、ピラノンやピロリドン、ピペリドン等に発展させる。

② カルベノイド C-H 挿入-ニトレノイド C-H アミノ化：カルベノイド反応を C-H 挿入反応に展開し連続的な C-H 活性化反応を開発する。

- (3) 生物活性天然物の合成と創薬化学研究への展開

① 血管新生阻害活性 azaspirene の合成：azaspirene は血管新生阻害活性を持つことから、医薬品リード候補化合物として注目されている。連続的な O-イリドが形成-[2,3]-シグマトロピー転位-ニトレノイドが C-H 挿入-β-脱離を応用し、さらに側鎖のスルファマート部位の脱離も一気に進行させビニル基を持つフラノンを構築する。側鎖を修飾して azaspirene を合成する。

② 抗トリパノソーマ活性 actinoallolide A の合成：カルベノイドイリド形成-転位-ニトレノイド C-H アミノ化後の脱離反応を避けるためにケトンの α-位にシクロプロピル基を導入する。シクロプロピル基をさらにフラノン環上のエチル基の導入にも利用でき、側鎖のメタリル基を用いたメタセシス反応により 12 員環を構築する。

4. 研究成果

- (1) 回収・再使用容易な新規 2 価ロジウム触媒の創製

① 新規ナノ粒子担持ロジウム触媒の創製

ナノ粒子への担持方法を種々検討したが、現在難航している。

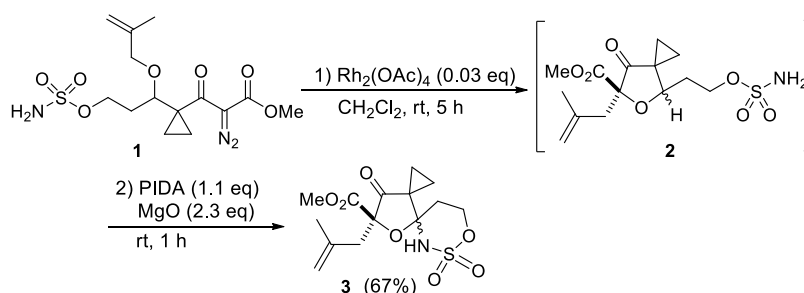
② ヨードベンゼン-ロジウムハイブリッド触媒創製への展開

ヨウ素触媒を使用する際は、ヨウ素を 1 価から 3 価へと酸化する必要がある。この酸化条件で、ロジウム触媒は酸化されて失活してしまうことが判明し、現在、それを避けるための検討をおこなっている。

- (2) ロジウムカルベノイド、ニトレノイドの反応重奏化 連続触媒反応の構築

① カルベノイドイリド形成-転位-ニトレノイド C-H アミノ化

分子内にジアゾ部位とスルファマート部位を併せ持つケトエステル **1** を合成し、触媒量の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ と反応させてオキシニウムイリド形成

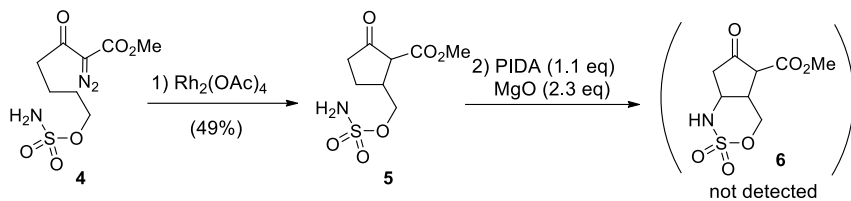


−2,3-転位反応を起こして **2** の生成を確認したのち、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PIDA)を加えると、ニトロノイド生成による C-H アミノ化が一挙に進行して **3** が 67%で得られた。

② カルベノイド C-H 挿入−ニトロノイド C-H アミノ化

δ -バレロラクトン

から 5 段階でスルファマートをもつ α -ジアゾ- β -ケトエステル **4** を合成し、Rh(II)触媒 C-H 挿入反応を検討した結果、49%の収率

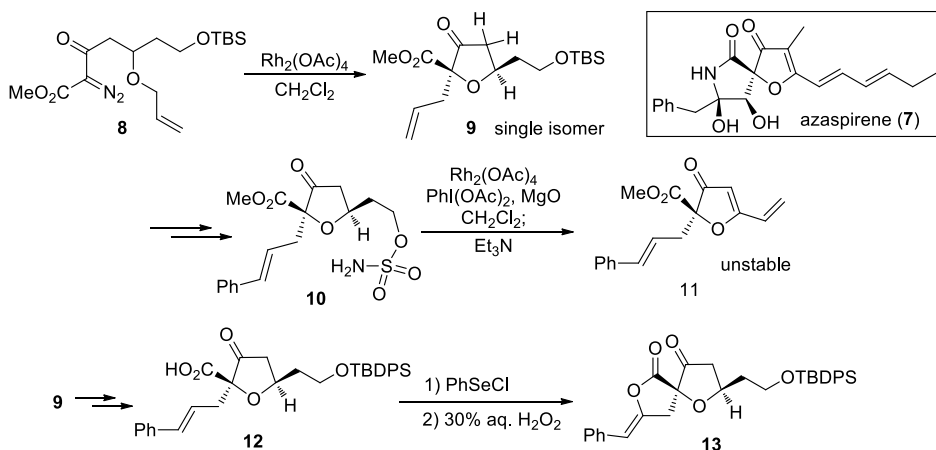


でシクロペンタノン **5** が得られた。しかし、**5** の分子内 C-H アミノ化反応を種々の条件を用いて検討したが、環化生成物 **6** を得ることはできなかった。

(3) 生物活性天然物の合成と創薬化学研究への展開

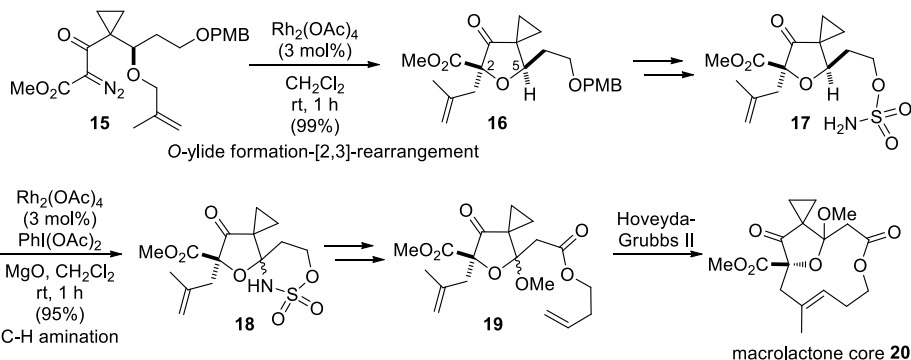
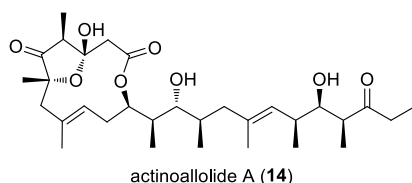
① 血管新生阻害活性 azaspirene (**7**) の合成

市販のアセト酢酸メチルから 8 段階で合成した **8** を $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ と反応させると *O*-イリド形成−転位反応が進行し、ジヒドロフラン **9** が単一の立体異性体として得られた。次に、**9** のアリル末端へのフェニル基を導入した。続いて、スルファマート化によって C-H アミノ化前駆体 **10** を合成した。**10** を $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ と C-H アミノ化反応条件下で反応させると望む C-H アミノ化が進行し、アミノ化反応の終結を確認した後、脱離反応を促進させるためにトリエチルアミンを系中に添加すると C-H アミノ化体から脱離が進行したエノンを経由し、さらにスルファマートも脱離した目的のジエン **11** が得られた。**11** が不安定であったため、合成計画の変更を余儀なくされた。**9** を γ,δ -不飽和カルボン酸 **12** とし、**12** をセレンラクトン化し、30%過酸化水素水溶液で処理するとスピロ体 **13** が合成できた。



② 抗トリパノソーマ活性 actinoallolide A (**14**) の合成

15 を 3 mol % の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ と室温で反応させると、*O*-イリド形成−[2,3]-シグマトロピー転位反応が立体選択的に進行し、テトラヒドロフラン-3-オン **16** が単一のジアステレオマーとして 99%の収率で得られた。次にスルファマート **17** へと変換したのち、3 mol % の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, PIDA, MgO と室温で反応させたところ、C-H アミノ化が進行しオキサチアジナン **18** が 95%の収率で得られた。**18** のオキサチアジナン環を開環、スルホンアミド部の除去、酸化、エステル化によりジエン **19** とした後、Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒を反応させると閉環メタセシス反応が進行してマクロラクトン **20** が得られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Yakura Takayuki, Tanaka Eri, Okada Mai, Hirosawa Chiaki, Noda Narumi, Fujiwara Tomoya	4. 巻 103
2. 論文標題 Stereoselective Alkylation of Oxathiazinane N,O-Ketals for the Construction of Aza-Quaternary Carbon Centers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 425 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)29	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 Nambu Hisanori, Onuki Yuta, Yamazaki Koga, Yakura Takayuki	4. 巻 103
2. 論文標題 Synthesis of 1-Azaazulenes Using Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropane with Amine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1099 ~ 1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)67	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 Yang Haoran, Li Ying, Chai Huining, Yakura Takayuki, Liu Bo, Yao Qingqiang	4. 巻 98
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of 2-epi-jaspine B analogs as selective sphingosine kinase 1 inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 103369 ~ 103369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2019.103369	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 Onuki Yuta, Nambu Hisanori, Yakura Takayuki	4. 巻 68
2. 論文標題 Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes Using Sulfoxonium Ylides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 479 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00132	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 Yakura Takayuki, Fujiwara Tomoya	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Sphingosine-Related Azetidone Alkaloids, Penaresidins: Construction of Highly Substituted Azetidone Rings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 383 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-19-SR(F)3	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 Jinnouchi Hikari, Nambu Hisanori, Takahashi Kanae, Fujiwara Tomoya, Yakura Takayuki	4. 巻 75
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2436 ~ 2445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.03.012	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 Nambu Hisanori, Onuki Yuta, Ono Naoki, Tsuge Kiyoshi, Yakura Takayuki	4. 巻 55
2. 論文標題 Ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with stabilized sulfonium ylides for the construction of a chromane skeleton	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6539 ~ 6542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc03023a	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 Nambu Hisanori, Tamura Takafumi, Yakura Takayuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Protecting-Group-Free Formal Synthesis of Aspidospermidine: Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropane with Amine Followed by Regioselective Alkylations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15990 ~ 15996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02469	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24件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 南部寿則, 瀬戸優希, 大貫悠太, 矢倉隆之
2. 発表標題 硫黄求核剤によるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応を用いるベンゾチオフェンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原朋也, 岡田真紀, Hema Naga Lakshmi Perumalla, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 2-ヨードベンズアミド触媒を用いるピロリジン-2-メタノールから β -ラクタムへの酸化開裂反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大貫悠太, 南部寿則, 山崎航河, 矢倉隆之
2. 発表標題 アミンによるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応を用いる1-アザアズレンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢倉隆之
2. 発表標題 グリーンケミストリーを指向した超原子価ヨウ素触媒の開発研究
3. 学会等名 日本プロセス化学会2021サマーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大貫悠太, 山崎航河, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 非ベンゼン系芳香族複素環化合物1-アザアズレンの合成
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木洸太, 田村貴史, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 保護基を用いないアスピドスベルミジンの短工程合成
3. 学会等名 2021年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hema Naga Lakshmi Perumalla, 岡田真紀, 藤原朋也, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 Oxidative cleavage reaction of pyrrolidine-2-methanols to γ -lactams using 2-iodobenzamide catalyst
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎航河, 大貫悠太, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 シクロヘプタン-1,3-ジオン-2-スピロシクロプロパンからの1-アザアズレンの合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲寛, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 Rh(II)触媒O-イリド形成 - 転位反応つづくC-Hアミノ化 - 脱離反応による3(2H)-フランオン形成を用いるazaspi reneの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南部寿則, 増田雄人, 大貫悠太, 矢倉隆之
2. 発表標題 リンイリドを用いるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫悠太, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 スルホキソニウムイリドを用いるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大貫悠太, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 スピロシクロプロパン類の開裂 環化を鍵反応とする新規含酸素複素環構築法
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山光史, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之
2. 発表標題 ロジウム(II)触媒O-イリド形成 転位およびC-Hアミノ化反応によるフラノン部構築を経る抗トリパノソーマ活性天然物actinoalloyide A マクロラクトン部の合成研究
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nambu H, Tamura T, Yakura T.
2. 発表標題 Concise synthesis of aspidospermidine from spirocyclopropane through ring-opening cyclization-regioselective alkylation sequence
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onuki Y, Nambu H, Yakura T.
2. 発表標題 Ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with sulfonium ylides for the construction of a chromane skeleton
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugiyama K, Nambu H, Fujiwara T, Yakura T.
2. 発表標題 Stereoselective synthesis of actinoalloyide A furanone fragment using Rh(II)-catalyzed O-ylide formation-rearrangement followed by C-H amination
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田真紀, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之
2. 発表標題 オキサチアジナンN,0-ケタールの形成および反応への立体化学ならびに置換基の影響
3. 学会等名 2019年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山光史, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之
2. 発表標題 ロジウム(II)触媒0-イリド形成-[2,3]-転位つづくC-Hアミノ化を用いる抗トリパノソーマ活性天然物actinoallolide Aマクロラクトン部の合成研究
3. 学会等名 2019年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬戸優希, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之
2. 発表標題 遷移金属触媒0-イリド形成-[2,3]-転位によるテトラヒドロピラン構築を鍵工程とする抗がん活性天然物FR901464の合成研究
3. 学会等名 2019年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田倫実, 岡田麻依, 南部寿則, 藤原朋也, 矢倉隆之
2. 発表標題 ホモアリルアルコールの改良アリル位ヒドロキシ化とスフィンゴフィンG合成への展開
3. 学会等名 2019年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南部寿則, 田村貴史, 矢倉隆之
2. 発表標題 アミンによるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応に続く位置選択的アルキル化を利用したアスピドスペルミジンの短工程合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野良哉, 南部寿則, 矢倉隆之
2. 発表標題 Rh(II)触媒を用いるフェニルジアゾセタートの化学および立体選択的メチルC-H挿入反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第131回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大貫 悠太, 南部 寿則, 矢倉 隆之
2. 発表標題 スルホキノニウムイリドを用いるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応 の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南部 寿則, 増田 雄人, 大貫 悠太, 矢倉 隆之
2. 発表標題 リンイリドを用いるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
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
---------	---------