

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 26 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460002

研究課題名(和文)ルテナサイクルの形成を機軸とする新規環化反応の開発と応用に関する研究

研究課題名(英文)Development of novel cyclization reactions via formation of ruthenacycle intermediate and their application to organic synthesis

研究代表者

齋藤 望 (Saito, Nozomi)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80349258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：低原子価ルテニウム触媒とアレン及びアルキンから形成されるルテナシクロペンテン中間体を經由する環化反応の開発とその有機合成への応用に関する研究を行ってきた。特に0価ルテニウム錯体を用いて、配位子の電子的性質の違いによるルテナサイクル形成の制御に関して検討を重ねた。その結果、電子豊富なリン配位子と電子不足のリン配位子を使い分けることにより、生成するルテナサイクルの選択性が変化することを明らかにした。さらに本反応の応用研究として、抗真菌活性を有するインドールアルカロイドの全合成研究を進め、必要な官能基を有する環化生成物が高収率で生成することも明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Studies on the development of the novel cyclization reactions via ruthenacyclopentene intermediate formed by oxidative cyclization of allene and alkyne were conducted. Furthermore, we performed synthetic studies on indole alkaloids by using the above our ruthenium-catalyzed cyclization as a key step.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：環化反応 ルテニウム メタラサイクル アレン アルキン 環状化合物 天然物合成 アルカロイド

1. 研究開始当初の背景

アルキンやアルケンなどの多重結合は低原子価遷移金属錯体に容易に酸化的環化付加し、炭素-炭素結合の形成を伴って金属を含む環状の中間体メタラサイクルを与える。代表者はこれまで低原子価ニッケルやルテニウムなどの後周期遷移金属錯体を用いたメタラサイクル中間体を経由する新しい炭素-炭素結合形成反応の開発研究を行ってきた。その中でも、2価ルテニウム錯体をアレン-アルキンと反応させると、アレンの二重結合のうちどちらと反応するかによって2種類ルテナサイクル(ルテナシクロペンテン)が形成される可能性がある。代表者は2価ルテニウム錯体を用い、反応溶媒をトルエンにすることにより、アレンの末端の二重結合が反応し、5-5に縮環したルテナサイクルを与え、メタノール中で反応させることでアレンの内側の二重結合とアルキンから6-5縮環したルテナシクロペンテンが形成されることを明らかにしていた。本結果は用いる溶媒を変えることのみによって、全く異なるメタラサイクルを作り分けることができることを示している。一方、配位子によってメタラサイクル形成の選択性を制御できることは知られておらず、未開拓の研究領域であった。

2. 研究の目的

本研究課題では上記のアレンとアルキンから形成される2種類のルテナシクロペンテンの選択性を溶媒ではなく配位子によって制御することにより、より一般性の高い環化反応へ展開することを目的とした。また、アレンとアルキンから生成するルテナシクロペンテン中間体を経由する環化反応の有機合成への利用に関する研究、特に有用な生物活性を有する天然物の合成に関する研究を推進することを目的とした。

3. 研究の方法

研究期間においては下記の2つの方法にて研究目的の達成を目指した。

低原子価ルテニウム錯体として0価のRu(cod)(cod)並びにRu(cod)(naphthalene)に種々の配位子を添加し、1,6-allenynesを基質としてその選択性の制御ができるかどうかについて検討を行った。

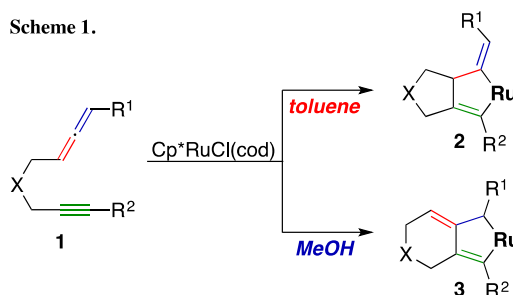
代表者が開発したカチオン性2価ルテニウム触媒を用いた1,7-アレンインの[2+2]反応を鍵工程に用いた、抗真菌活性を有する(+)-Welmitindolinone A isonitrileの全合成研究を推進した。

4. 研究成果

低原子価ルテニウム触媒を用いた配位子によるルテナシクロペンテン形成の制御法に関する研究：代表者はこれまで1,7-アレンイン1と2価ルテニウム錯体を反応させると、反応溶媒にトルエンを用いるとType-Iルテナサイクル2が、メタノール中ではType-II

ルテナサイクル3が生成することを明らかにしていた。

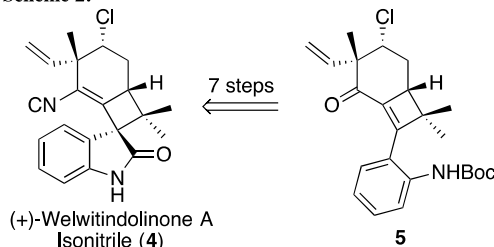
Scheme 1.



用いる溶媒ではなく配位子によりこのルテナサイクルの形成を制御できないかと考え、0価ルテニウム錯体であるRu(cod)(cot)を用い、種々の配位子を用いて検討を行った。その結果、比較的電子供与性の高いリン配位子存在下で反応させた場合、ルテナサイクル2を経由した反応が進行し、電子不足な配位子を用いた場合にルテナサイクル3が優先的に形成することを明らかにすることができた。

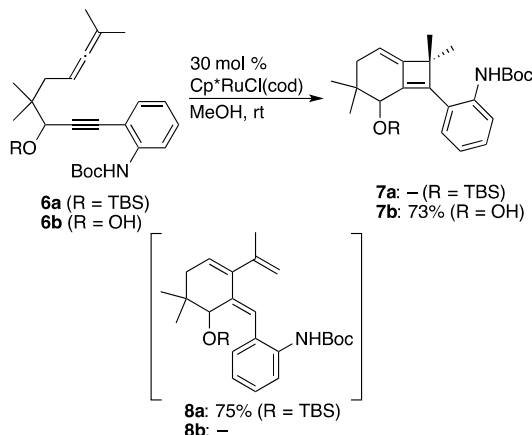
代表者が開発したカチオン性2価ルテニウム触媒を用いた1,7-アレンインの[2+2]反応を鍵工程に用いた、抗真菌活性を有する(+)-Welmitindolinone A isonitrile (4)の全合成研究：代表者は上記の研究とともに、田言氏が開発したType-IIルテナサイクル3を経由した[2+2]環化反応の応用研究の一環として、本反応を鍵工程に用いた(+)-Welmitindolinone A isonitrileの合成研究を進めた。すなわち、Woodらは化合物5から7工程で4へと導いている(スキーム2)。

Scheme 2.



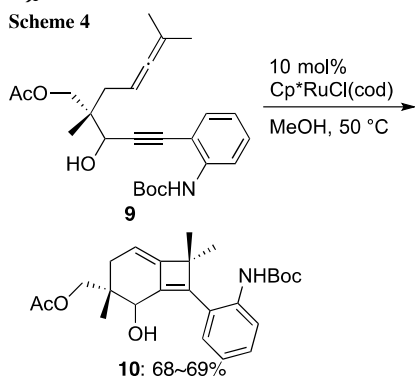
そこで代表者は独自に開発したルテニウム触媒による1,7-アレンインの[2+2]環化付加反応によるピシクロ[4.2.0]オクタジエン化合物合成を鍵工程として4を合成することにした。

Scheme 3

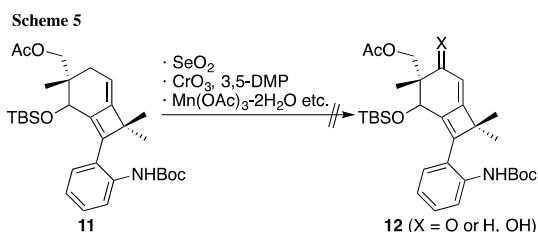


まずモデル基質として **6a** を[2+2]環化反応の最適条件に付したところ、予想された **7a** は生成せず、トリエン **8a** のみが得られた(スキーム3)。一方、プロパルギル位にフリー水酸基を持つ **6b** を用いたところ、目的とする環化体 **7b** が良好な収率で得られた。

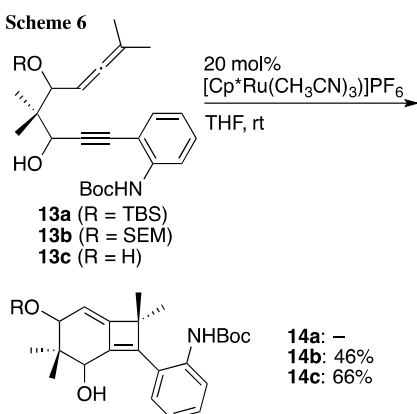
そこで5への変換を視野に入れ、官能基を持つ9を基質としたところ、水酸基の立体化学の違いにかかわらず、良好な収率で2環式化合物 **10** が生成することが分かった(スキーム4)。



次に **10** の水酸基を TBS 基で保護した **11** へのアリル位酸化による酸素官能基の導入を検討した(スキーム5)。様々な酸化剤を用いたがいずれも **11** が分解するのみであり、目的とする **12** は全く得られなかった。



そこであらかじめ酸素官能基をもつ1,3-ジオール誘導体 **13** を用いて環化反応を検討した(スキーム6)。その結果、アリル位水酸基の保護基の有無によって収率が変化するが、目的の環化体 **14** が中程度の収率で得られることが明らかになった。



今後は、4の全合成を達成するべく、引き続き **14** からの分子変換を進める予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

齋藤 望、Abdullah Iman、林香代子、濱田勝征、小山桃子、佐藤美洋、Enantioselective Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via Nickel-Promoted Regioselective Carboxylation of Ynamides and Sequential Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation、*Org. Biomol. Chem.*、2016年、14巻、10080-10089、DOI: 10.1039/C6OB01234E、査読有り

星谷尚亨、藤木勝将、谷口敬寿、本間徹生、為則雄祐、Xiao Mincen、齋藤 望、横山真美、石井 晃、藤岡弘道、周東 智、佐藤美洋、有澤光弘、Self-assembled Multi-layer Stabilized Nickel Nanoparticle Catalyst for Ligand-free Cross-coupling Reactions: in situ Metal Nanoparticle and Nanospace Simultaneous Organization、*Adv. Synth. Catal.*、2016年、395巻、2449-2459、DOI: 10.1002/adsc.201600024、査読有り

齋藤 望、孫 仲冬、佐藤美洋、Nickel-Promoted Highly Regioselective Carboxylation of Aryl Ynol Ether and Its Application to the Synthesis of Chiral α -Aryloxypropionic Acid Derivatives、*Chem. Asian J.*、2015年、10巻、1170-1176、DOI: 10.1002/asia.201403399、査読有り

齋藤 望、谷口敬寿、星谷尚亨、周東 智、有澤光弘、佐藤美洋、Double Carbonylation of Aryl Iodides with Amines under an Atmospheric Pressure of Carbon Monoxide Using Sulfur-Modified Au-Supported Palladium、*Green Chem.*、2015年、17巻、2358-2361、DOI: 10.1039/C4GC02469A、査読有り

〔学会発表〕(計20件)

田湯正法、野村和也、河内晃樹、樋口和宏、齋藤 望、川崎知己、スルホニウム種を用いたインドールの芳香族求核置換反応、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、東北大学河内北キャンパス(宮城県仙台市)

Abdullah Iman、土井良平、齋藤 望、佐藤美洋、From Stoichiometry to Catalysis: Hydrocarboxylation of Ynamides with Nickel Complex Employing CO₂、日本化学会第97春季年会、2017年3月16~19日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市)

Abdullah Iman、土井良平、齋藤 望、佐藤美洋、Ni-Catalyzed Regioselective Hydrocarboxylation of Ynamides、第63回有機金属化学討論会、2016年9月14~16日、早稲田大学西早稲田キャンパス(東京都新宿区)

齋藤 望、片桐光一、花形 聡、田湯正法、佐藤美洋、アレンインの触媒的環化二量化反

応による光学活性 C_2 対称ラダー状分子の合成、第 46 回複素環化学討論会、2016 年 9 月 26~28 日、金沢歌劇座（石川県金沢市）

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、本間徹生、周東 智、藤岡弘道、有澤光弘、佐藤美洋、Nickel-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes and Styrenes Using Sulfur-Modified Au-Supported Nickel Nanoparticles Catalyst (SANi)、ICOMC2016、2016 年 7 月 17~21 日、メルボルン（オーストラリア）

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、本間徹生、周東 智、藤岡弘道、有澤光弘、佐藤美洋、硫黄修飾金担持型ニッケル触媒 SANi の開発と二酸化炭素固定化反応への利用、第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2016 年 5 月 27~28 日、長井記念ホール（東京都渋谷区）

齋藤 望、Abdullah Iman、林香代子、濱田勝征、小山桃子、佐藤美洋、Enantioselective Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via Nickel-Mediated Carboxylation of Ynamides and Sequential Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation、26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry、2016 年 5 月 15~18 日、京王プラザホテル多摩（東京都多摩市）

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、藤木勝将、周東 智、本間徹生、藤岡弘道、有澤光弘、佐藤美洋、Development of Sulfur-Modified Au-Supported Nickel Catalyst (SANi) and Its Application to Catalytic Carboxylation of Multiple Bonds、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24~27 日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）

淡路直矢、谷口敬寿、齋藤 望、佐藤美洋、ニッケララクトン中間体を經由するエチレンと二酸化炭素からのアクリル酸合成法の開発研究、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24~27 日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）

Abdullah Iman、齋藤 望、林香代子、濱田勝征、小山桃子、佐藤美洋、Nickel-Mediated and α -Catalyzed Carboxylation of Ynamide and Its Application to the Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids Derivatives、IKCOC13、2015 年 11 月 9~13 日、リーガロイヤルホテル京都（京都府京都市）

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、本間徹生、周東 智、藤岡弘道、有澤光弘、佐藤美洋、Sulfur-Modified Au-Supported Nickel Nanoparticles Catalyst (SANi)-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes、IKCOC13、2015 年 11 月 9~13 日、リーガロイヤルホテル京都（京都府京都市）

淡路直矢、田口直人、齋藤 望、谷口敬寿、佐藤美洋、Nickel-Promoted Carboxylation

of Alkenes: Synthesis of Acrylic Acid Derivatives、OMCOS18、2015 年 6 月 28 日~7 月 2 日、シッチェス（スペイン）

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、藤木勝将、周東 智、本間徹生、藤岡弘道、有澤光弘、佐藤美洋、Nickel-Catalyzed Carboxylation of Alkynes Using Sulfur-Modified Au-Supported Nickel Nanoparticles Catalyst (SANi)、OMCOS18、2015 年 6 月 28 日~7 月 2 日、シッチェス（スペイン）

谷口敬寿、齋藤 望、星谷尚亨、本間徹生、周東 智、藤岡弘道、有澤光弘、佐藤美洋、硫黄修飾金担持型ニッケル触媒の開発とアルキンへの二酸化炭素固定化反応の利用、日本薬学会 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸学院大学（兵庫県神戸市）

田口直人、齋藤 望、佐藤美洋、ニッケル錯体によるスチレン誘導体への二酸化炭素固定化反応の開発、日本薬学会 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸学院大学（兵庫県神戸市）

齋藤 望、孫 仲冬、佐藤美洋、ニッケル錯体によるイノールエーテルのカルボキシル化と不斉水素化を經由した、 α -アリールオキシカルボン酸類のエナンチオ選択的合成、第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム、2014 年 11 月 10~11 日、東北大学百周年記念会館（宮城県仙台市）

齋藤 望、市丸泰介、片山智之、齋藤圭一、林香代子、佐藤美洋、Transition Metal-Catalyzed Transformations of Ynamide and Their Application to Natural Product Synthesis、VIETNAM MALAYSIA INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS、2014 年 11 月 7~9 日、ハノイ（ベトナム）

齋藤 望、市丸泰介、片山智之、齋藤圭一、林香代子、佐藤美洋、Molecular Transformations of Ynamide and Their Application: Total Synthesis of (-)-Herbindoles、18th MALAYSIAN INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS、2014 年 11 月 3~5 日、クアラルンプール（マレーシア）

孫 仲冬、齋藤 望、佐藤美洋、Nickel(0)-Promoted Carboxylation of Aryl Ynol Ether with CO_2 、ICOMC 2014、2014 年 7 月 13~18 日、ロイトン札幌（北海道札幌市）

齋藤 望、谷口敬寿、星谷尚亨、周東 智、有澤光弘、佐藤美洋、Sulfur-Modified Au-Supported Palladium (SAPd)-Catalyzed Double Carbonylation of Aryl Iodides under Atmospheric CO Pressure、ICOMC 2014、2014 年 7 月 13~18 日、ロイトン札幌（北海道札幌市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 望 (SAITO, NOZOMI)
明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80349258

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()