SURE 静岡大学学術リポジトリ
Shizuoka University REpository

触媒的不斉C(sp3)-H活性化反応を実現する新規キラルピリジン配位子の開発

メタデータ	言語: ja 出版者: 静岡大学 公開日: 2019-05-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 仙石, 哲也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10297/00026558

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９　(共通)

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月 １３ 日現在

機関番号：１３８０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2015～2017
課題番号：１５K２１０４６

研究課題名（和文）触媒的不斉C(sp3)-H活性化反応を実現する新規キラルピリジン配位子の開発

研究課題名（英文）Synthesis of new chiral pyridines and efforts of their application to catalytic C(SP3)-H bond functionalization

研究代表者
仙石　哲也（Sengoku, Tetsuya）

静岡大学・工学部・准教授

研究者番号：７０４５１６８０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,900,000円

研究成果の概要（和文）：新規な配位子合成では、テトラミン酸から得られるエナミンとエノンを酸処理することで、ジヒドロピリジン体を得た。これを二酸化マンガンで処理して、エナンチオマー過剰率が>99% eeのピリジン誘導体へと導くことに成功した。また、エノンを種々のアミノ酸誘導体で代替することで非対称型のピリジン誘導体も得た。
上記化合物の機能性の調査においては、パラジウムを金属触媒とするモデル反応が、ビピリジン型誘導体により高い変換効率で進行することを明らかとした。また、この反応では、わずかであったもののエナンチオ選択性も発現しており、アミノ酸由来の置換基やビピリジン周辺の官能基によりその選択性が変化することも確認できた。

研究成果の概要（英文）：We have developed new synthetic methodology for enantiopure C2-symmetric and unsymmetric lactam-fused pyridines. A key outcome of this work is citric acid-promoted cyclisation of benzylidene tetramic acids and various enamines, leading to the relevant pyridines in enantiomerically pure forms. Additionally, we have been investigating their application in catalytic C(sp3)-H bond functionalization. Chiral bipyidine reagent was found to promote palladium-catalyzed reaction to give the product in excellent yield, albeit with low enantioselectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：テトラミン酸　ピリジン誘導体　光学活性　ビピリジン

1．研究開始当初の背景

研究代表者はこれまでに、テトラミン酸の高度に官能基化された構造と高い酸性度に着目し、これをキラル素子とする分子合成法の探索を行ってきた。その結果、水あるいはエタノール溶媒中、プロリンを触媒に用いることで、テトラミン酸2分子とアルデヒド1分子から光学的に純粋なキラルジオールを得ることに成功した。

2．研究の目的

本研究では、上記キラルジオールを複素環化し2および6位の環隣接位に二つの不斉点をもつ極めて稀な多置換ピリジンを得ることを第一の目的とした。さらに、得られた多置換ピリジンの配位子としての機能性を調査することで、触媒的不斉 C(sp^3)-H 活性化反応への適用可能性を検討した。

3．研究の方法

(1) キラルジオールに対し、アンモニウム塩を窒素源とするピリジン化反応を行うことで、光学的に純粋な C_2 対称な多置換ピリジンの合成を試みた。この際、酸触媒の添加効果を調査した。また、キラルジオールの合成中間体を基質に用い、別途調製したカルボニル化合物と連結することで、非対称化によるピリジン生成物の構造多様化を検討した。

(2) 上述の手法にて得たピリジン生成物を用いてパラジウムや銅との錯形成を試みた。さらに、パラジウムを触媒とするクロスカップリングにキラルピリジン類を適用し、その配位子としての機能性を調査した。

4．研究成果

基質のエナミン体(1)はテトラミン酸に対しエタノール/メタノール混合溶媒中過剰量の酢酸アンモニウムを作用させることで 30～43%の収率にて合成した。これを既知法により調製したエノン体(2)と混合し、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)共存下撹拌を継続したところ、9 日間の反応の後、わずかではあるものの、ジヒドロピリジン(3)の生成が確認された。これを反応の副生成物との混合物として分離し、二酸化マンガンを用い酸化することにより、多置換ピリジン(4)を二段階収率 9%で得た(図1)。

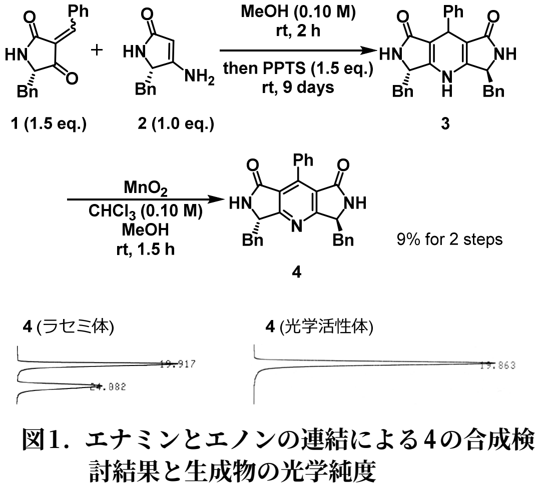

図1．エナミンとエノンの連結による4の合成検討結果と生成物の光学純度

4 に対し、キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析を行ったところ、カラム管に Daicel CHIRALPAK® AD-H (*n*-hexane/EtOH = 1/1 (v/v), Flow Rate : 0.50 mL/min, UV-Detection : 254 nm)を用いることで、目的のキラルピリジンのピークのみが 19.9 分に観測され、そのエナンチオマーのピーク（24.0 分）は全く観測されなかった。これより、この生成物は光学的に純粋であることが判明した。

光学的に純粋な 4 が最も良好な収率で得られる条件を求め、添加する試薬および溶媒の検討を行った（表 1）。PPTS の添加量を 0.5 当量とし還流条件下反応させたところ、48%、>99% ee にて 4 が生成した(表 1, Entry 1)。濃塩酸、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸を用いた場合、PPTS を用いた場合と比べ 4 の収率が低下した（表 1, Entries 2-4）。マロン酸やクエン酸を用いた場合は、光学純度が低下することなく良好な収率（それぞれ 53%、67%）で 4 を与えた（表 1, Entries 5,6）。一方、ルイス酸である、塩化亜鉛や三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いた場合、ほとんど目的物が生成しなかった（表 1, Entries 7,8）。さらに、エタノールを溶媒に用いて反応を試みたものの、収率は 58% となった（表 1, Entry 9）。この結果より、メタノール中クエン酸を 0.5 当量用い還流する合成法が最も良い条件であることが判明した。

表1．4の合成における酸試薬及び溶媒の検討

entry	acid	temp.	time (h)	4 (% for 2 steps)[a]	ee (%)[b]
1	PPTS	reflux	6	48	>99
2	*conc.* HCl	reflux	5	34	98
3	*p*-TsOH	reflux	5	26	>99
4	AcOH	reflux	6	44	>99
5	Malonic acid	reflux	6	53	>99
6	citric acid	reflux	6	67	>99
7[c]	$ZnCl_2$	70 °C	6	N.R.	-
8[c]	BF_3•OEt_2	70 °C	6	trace	-
9[d]	citric acid	70 °C	6	58	>99

[a] Isolated yield. [b] Determined by HPLC analysis using Daicel Chiralpak AD-H. [c] Reactions were carried out in 1,2-dichloroethane. [d] Reaction was carried out in EtOH.

上記の検討に基づき各種キラルピリジンを合成した。イソブチル基、またはベンジルオキシメチル基をもつピリジン誘導体をそれぞれ収率 45%、12%、エナンチオマー過剰率 >99% ee、99% ee にて得ることに成功

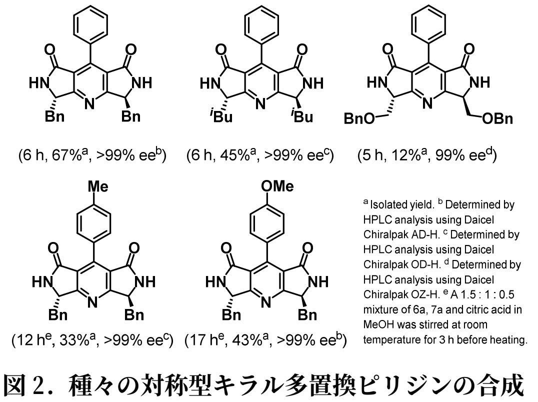

図 2．種々の対称型キラル多置換ピリジンの合成

した。また、ピリジン環の 4 位への *p*-トリル基および *p*-アニス基の導入にも成功した(図 2)。この結果より、本手法を用いることで、環隣接位とフェニル基上にさまざまな置換基を有する対称型キラル多置換ピリジンが合成可能であることが明らかとなった。

また、L-フェニルアラニンから誘導した 1 とL-ロイシンから誘導した5を用い非対称型キラル多置換ピリジンの合成を試みたところ、対称型のピリジン合成法と同様の条件にて非対称型のピリジン誘導体 6 が 37%の収率にて生成した(図 3)。

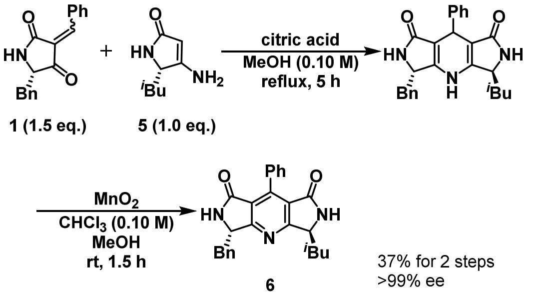

図 3. 非対称型キラル多置換ピリジン合成

上記手法に対して鎖状のエナミンを適用することで、各種非対称型キラル多置換ピリジンの合成を行った。おおむね良好な収率および高い光学純度で目的物を与えたものの、9 の合成において、エピ化が進行した(図 4)。これに関して環化条件での試薬当量と反応温度について再検討したが、室温下でもエピ化が進行しており、それを抑制することが極めて困難であった。本化合物は再結晶により高純度化が可能であり、50 ℃ 下ジクロロメタンに溶解した後、室温に降温し静置する再結晶を二回繰り返すことで光学的に純粋な化合物が得られた。

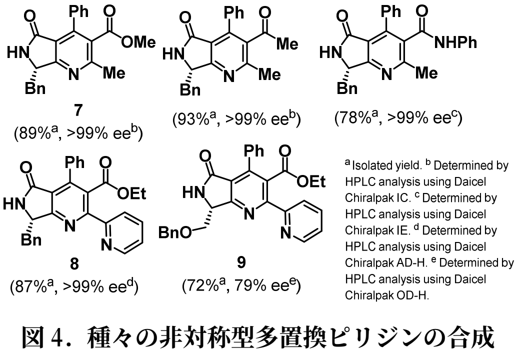

図 4. 種々の非対称型多置換ピリジンの合成

合成した 1 の配位子としての機能性の調査のため、パラジウムおよび銅試薬との錯形成を試みたものの、得られた生成物の分析による錯形成の確認は出来なかった。そこで、モデル反応を通じた配位子としての機能性調査を行った。3-Boc-アミノ-*N*-メチルオキシインドール(10)と 2-アセトキシ *N*-フェニルメタクリルアミド(11)との反応において、7 と $Pd_2(dba)_3$ を添加し反応を試みたものの、反応の進行は見られず基質が回収されるのみであった。一方、ビピリジン配位子 8 を用い同反応を行ったところ、反応は良好に進行し 12 が収率 75%にて生成した。得られた 12 のエナンチオマー過剰率は、キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによる分析結果より 3.3% ee であることが明らかとなった(図 5)。

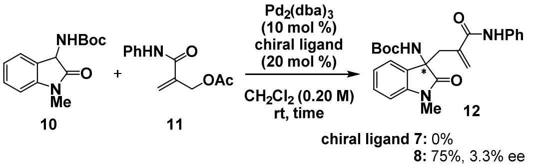

図 5. キラル多置換ピリジンの機能性調査

8 を用いる反応で僅かながらエナンチオマー生成比に偏りが見られたため、そのピリジン環上の各官能基が不斉発現に与える影響を調査した。8 のアミド窒素原子の Boc 保護やエステル基の除去を行ったところ、12 はラセミ体となった。また、ラクタムを開環した化合物による反応もエナンチオマー過剰率が低下した。一方、8 のベンジル基を嵩高いイソブチル基に置換したところ、12 が 7.3% ee で得られ、エナンチオマー過剰率の向上が確認された。これらの結果から、本反応で得られる 8 のエナンチオマー過剰率はビピリジン配位子のアミノ酸由来の置換基に依ることが明らかとなった。さらに、同反応の溶媒検討によりベンゼン誘導体が本反応に適していることが明らかとなり、*tert*-ブチルベンゼンを溶媒とすることで、収率 93%、エナンチオマー過剰率 27% ee の生成物を得ることに成功した。

以上の結果より、本研究で調製したキラルビピリジンはパラジウム触媒の不斉配位子として機能しうることが明らかとなった。

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 7 件）

(1) Electrophilic amide allylation of 3-heterosubstituted oxindoles: a new route to spirocyclic 2-oxindole containing α-methylene-γ-butyrolactam structure
Tetsuya Sengoku, Daichi Hayashi, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda
European Journal of Organic Chemistry, 2018, *2018*, 1813-1820. 査読あり
DOI: 10.1002/ejoc.201800084

(2) Controllable monobromination of perylene ring system: synthesis of bay-functionalized perylene dyes
Masaki Takahashi, Kyohei Asaba, Trinh Thi Lua, Toshiyasu Inuzuka, Naohiro Uemura, Masami Sakamoto, Tetsuya Sengoku and Hidemi Yoda
The Journal of Organic Chemistry, 2018,

83, 624-631. 査読あり
DOI: 10.1021/acs.joc.7b02540

(3) Use of β-Amido Allylboronate as a Nucleophilic Reagent in Catalytic Amide Allylation of *N*-Carbonyl Imides
Tetsuya Sengoku, Yuta Kamiya, Ai Kawakami, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda
European Journal of Organic Chemistry, **2017**, *2017*, 6096-6098. 査読あり
DOI: 10.1002/ejoc.201701112

(4) Use of β-Amido Allylboronate as a Nucleophilic Reagent in Catalytic Enantioselective Addition to Isatins
Tetsuya Sengoku, Akihiro Sugiyama, Yuta Kamiya, Ryunosuke Maegawa, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda
European Journal of Organic Chemistry, **2017**, *2017*, 1285-1288. 査読あり
DOI: 10.1002/ejoc.201601612

(5) Indium-catalysed Amide Allylation of α-Iminoamide: Highly Enantioselective Synthesis of Amide Functionalised α-Methylene-γ-butyrolactams
Tetsuya Sengoku, Kana Kokubo, Masami Sakamoto, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda
Organic & Biomolecular Chemistry, **2017**, *15*, 320-323. 査読あり
DOI: 10.1039/C6OB02506D

(6) Indium-catalyzed Amide Allylation of *N*-carbonyl Imides: Formation of Azaspiro-γ-lactones via Ring Opening-reclosure
Tetsuya Sengoku, Yusuke Murata, Yuwa Aso, Ai Kawakami, Toshiyasu Inuzuka, Masami Sakamoto, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda, *Organic Letters*, **2015**, *17*, 5846-5849. 査読あり
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03021

(7) Synthesis of New Chiral Lactam-fused Pyridine Derivatives
Tetsuya Sengoku, Yusuke Murata, Chihiro Suzuki, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda, *RSC Advances*, **2015**, *5*, 73562-73565. 査読あり
DOI: 10.1039/C5RA16896A

〔学会発表〕(計４３件)

(1) β-アミドアリルボロン酸エステルと $ZnBr_2$ によるケトンの触媒的不斉アリル化反応の開発
仙石哲也, 前川龍之介, 三好絢子, 高橋雅樹, 依田秀実, 日本化学会第 98 春季年会, 2018.

(2) ヒドロキシラクタム環の開閉による新規な触媒的不斉アザスピロラクトン化
仙石哲也, 津田 環, 高橋雅樹, 依田秀実, 日本化学会第 98 春季年会, 2018.

(3) 3-ヘテロ置換オキシインドールへの求電子的アミドアリル化反応とアザスピロラクタム化
仙石哲也, 林 大智, 牧野行記, 高橋雅樹, 依田秀実, 日本化学会第 98 春季年会, 2018.

(4) 新規なスタニルアレニルアミドによるアルデヒドの触媒的不斉プロパルギル化反応の開発
仙石哲也, 阿井敬祐, 池田郁平, 高橋雅樹, 依田秀実, 日本化学会第 98 春季年会, 2018.

(5) フェニルチオ基を有するラクタム環の光触媒的二量化反応
仙石哲也, 阿井敬佑・夏目真那, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(6) 強い生理活性を誘発するオキシインドールアルカロイド cyanogramide の合成研究
仙石哲也, 園田智史, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(7) アミドアリルボロン酸エステルによる互変異性型テトラミン酸への触媒的不斉アリル化反応
仙石哲也, 前川龍之介, 三好絢子, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(8) 新規なスタニルアレニルアミドの調製と触媒的不斉付加反応への利用
仙石哲也, 阿井敬佑, 池田郁平, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(9) 異常な開環-閉環反応を経由する新規な不斉アザスピロ-γ-ラクトン化反応
仙石哲也, 津田 環, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(10) 8-epi-Marinolic acid A の全合成
仙石哲也, 鈴木大智, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(11) ビスアントラセン誘導体の直鎖状連結による多量体合成とそれらの分光特性
高橋雅樹, 三藤啓介, 仙石哲也, 依田秀実, 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2017.

(12) 新規な β-アミドアリルボロン酸エステルの調製ーイサチン誘導体の触媒的不斉アリル化
仙石哲也, 杉山彰浩, 神谷悠太, 前川龍之介, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 47 回複素環化学討論会, 2017.

(13) 新規な β-アミドアリルボロン酸エステルの調製ー*N*-カルボニルイミドとのタンデム型反応
仙石哲也, 神谷悠太, 川上 愛, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 47 回複素環化学討論会, 2017.

(14) β-アミドアリルボロン酸エステルを用

いた隣接ジカルボニル化合物への触媒的不斉アミドアリル化反応
仙石哲也，杉山彰浩，神谷悠太，前川龍之介，高橋雅樹，依田秀実，日本化学会第 97 春季年会，2017．

(15) β-アミドアリルボロン酸エステルを用いた環境調和型アザスピロ-γ-ラクトン合成
仙石哲也，川上 愛，村田優介，高橋雅樹，依田秀実，日本化学会第 97 春季年会，2017．

(16) 分子末端にペリレンを置換した直鎖状多価アントラセン系の構築と分光特性
高橋雅樹，三藤啓介，倉澤彩純，仙石哲也，依田秀実，日本化学会第 97 春季年会，2017．

(17) 特異なスピロオキシインドール骨格を有する cyanogramide の合成研究
仙石哲也，原田康平，園田智史，高橋雅樹，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(18) γ-チオフェニルラクタムの光触媒的活性化と官能基化
仙石哲也，阿井敬佑，高橋雅樹，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(19) 3-ヘテロ置換オキシインドールへの極性転換型不斉アミドアリル化反応の検討
仙石哲也，林 大智，中村祐貴，村田優介，高橋雅樹，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(20) 新規なアミノフェノール配位子を用いるイサチン類の触媒的不斉アミドアリル化反応の開発
仙石哲也，杉山彰浩，神谷悠太，前川龍之介，高橋雅樹，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(21) アミドアリルボロン酸エステルによる環境調和型アザスピロ-γ-ラクトン化反応の検討
仙石哲也，川上 愛，村田優介，高橋雅樹，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(22) α-イミノアミドの触媒的不斉アミドアリル化反応を鍵とする光学活性な α-メチレン-γ-ブチロラクタムの合成
仙石哲也，小久保佳奈，池田郁平，高橋雅樹，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(23) 効率的な三重項-三重項消滅を実現するジフェニルアントラセン二量体の合成
高橋雅樹，池田 諭，仙石哲也，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(24) 芳香族ハロゲン化物の青色ＬＥＤ光増感分解を促進する光捕集増感剤分子の合成
高橋雅樹，志村 優，仙石哲也，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(25) 直鎖状多価アントラセン分子の合成と分光特性
高橋雅樹，三藤啓介，倉澤彩純，仙石哲也，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(26) 9,10-ジフェニルアントラセン分子骨格を融合したペリレン誘導体の合成
高橋雅樹，Trinh Thi Lua，仙石哲也，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(27) 多置換ペリレン誘導体の選択的合成と分光特性
高橋雅樹，浅羽恭平，仙石哲也，依田秀実，第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2016．

(28) 多置換ペリレン構造体の選択的合成とレドックス特性
高橋雅樹，仙石哲也，依田秀実，第 40 回電解技術討論会－ソーダ工業技術討論会－，2016．

(29) アリルボロン酸エステルを用いたイサチン類に対する触媒的不斉アミドアリル化反応の開発
仙石哲也，杉山彰浩，神谷悠太，高橋雅樹，依田秀実，第 46 回複素環化学討論会，2016．

(30) α-イミノアミドに対する触媒的不斉アミドアリル化の開発と光学活性 α-メチレン-γ-ブチロラクタム合成への応用
仙石哲也，小久保佳奈，高橋雅樹，依田秀実，第 46 回複素環化学討論会，2016．

(31) 一置換ペリレン誘導体の実用的合成と分光特性
高橋雅樹，浅羽恭平，仙石哲也，依田秀実，2016 年光化学討論会，2016．

(32) α-イミノアミドの触媒的不斉アミドアリル化反応による光学活性な α-メチレン-γ-ブチロラクタム合成法の開発
仙石哲也，小久保佳奈，村田優介，高橋雅樹，依田秀実，日本化学会第 96 春季年会，2016．

(33) 新規な β-アミドアリルボロン酸エステルを用いるイサチン類の触媒的不斉アリル化反応の開発
仙石哲也, 板倉佑耶, 杉山彰, 高橋雅樹, 依田秀実，日本化学会第 96 春季年会，2016．

(34) 直鎖状多価アントラセン誘導体の合成とそれらの分光特性
高橋雅樹，三藤啓介，仙石哲也，依田秀実，日本化学会第 96 春季年会，2016．

(35) ペリレンテトラカルボン酸エステルからの新規誘導体合成とそれらの分光特性
高橋雅樹，浅羽恭平，仙石哲也，依田秀実，日本化学会第 96 春季年会，2016．

(36) イミドへの触媒的アミドアリル付加体

の異常なアザスピロ-γ-ラクトン化反応の開発
村田優介，麻生悠和，川上　愛，仙石哲也，高橋雅樹，依田秀実，第 45 回複素環化学討論会，2015.

(37) テトラミン酸をキラル源とする新規な光学活性多置換 C_2-ピリジンの合成
仙石哲也，村田優介，鈴木千尋，中村祐貴，林　大智，高橋雅樹，依田秀実，第 45 回複素環化学討論会，2015.

(38) Development of Catalytic Asymmetric Amide Allylation of 1,2-Dicarbonyl Compounds with beta-Amido functionalized Allylstannanes
Yusuke Murata, Tetsuya Sengoku, Masaki Takahashi, and Hidemi Yoda, 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 2015.

(39) フルオラスルテニウム錯体のミセル様会合体に発現するアップコンバージョン増感特性
高橋雅樹，竹下　光，仙石哲也，依田秀実，第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2015.

(40) 両親媒性アントラセン-ルテニウム錯体の逆ミセル会合体に発現するアップコンバージョン増感特性の検討
高橋雅樹，池田　諭，仙石哲也，依田秀実，第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2015.

(41) 立体選択的側鎖導入による Marinolic acid A の合成研究
仙石哲也，百瀬直登，薬科卓也，高橋雅樹，依田秀実，第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2015.

(42) 新規なボロン酸エステルを用いる有機分子触媒的不斉アミドアリル化反応の開発研究
村田優介，杉山彰浩，板倉佑耶，仙石哲也，高橋雅樹，依田秀実，第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2015.

(43) マレイミドの触媒的アミドアリル化反応に基づく異常なアザスピロ-γ-ラクトン化反応
村田優介，麻生悠和，仙石哲也，高橋雅樹，依田秀実，第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2015.

〔その他〕
ホームページ等
https://wwp.shizuoka.ac.jp/lab-o-chem/

６．研究組織

(1)研究代表者
仙石哲也（SENGOKU, Tetsuya）
静岡大学・工学部・准教授
研究者番号：70451680

(2)研究分担者
無し

(3)連携研究者
無し

(4)研究協力者
依田　秀実（YODA, Hidemi）
静岡大学・工学部・教授
研究者番号：20201072

高橋　雅樹（TAKAHASHI, Masaki）
静岡大学・工学部・教授
研究者番号：30313935