

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：32660

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23655045

研究課題名(和文) 求核触媒能をもつ軸不斉型ピリジンN-オキシド二量体の創製と革新的不斉合成

研究課題名(英文) Development of C2-Symmetric Pyridine N-Oxides as New Nucleophilic Catalysts and Application for the Asymmetric Synthesis

研究代表者

椎名 勇 (SHIINA, Isamu)

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号：40246690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究室では置換安息香酸無水物を用いる効率的な脱水縮合法を開発しており、この反応では求核性塩基触媒である4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)ならびにその酸化体である4-ジメチルアミノピリジンN-オキシド(DMAPO)が有効な触媒として機能することを明らかとしている。本課題では3,3'-ジメチル-4,4'-ビス(ジメチルアミノ)-2,2'-ピピリジル N,N'-ジオキシド(DM-DMAPO)および3,3'-ジメチル-4,4'-ビス(ジメチルアミノ)-2,2'-ピキノリル N,N'-ジオキシド(DM-DMQO)等を合成し、これらの物性の解析と、さらに不斉反応への適用を試みた。

研究成果の概要(英文)：We had found an effective coupling reaction of carboxylic acids and alcohols using aromatic anhydrides by the promotion of nucleophilic base catalysts, such as DMAP and DMAPO. Furthermore, we have developed a method for the preparation of optically active carboxylic esters by the kinetic resolution of racemic secondary alcohols using carboxylic anhydrides, and achiral carboxylic acids via mixed-anhydride formation method in the presence of chiral acyl-transfer catalysts. In this study, we succeeded in preparing new pyridine oxide compounds (DM-DMAPO and DM-DMQO) and other nucleophilic base catalysts. Moreover, the following reactions were performed in the presence of any of these as a catalyst, (1) a process for producing an ester or amide compound from a carboxylic acid equivalent and an alcohol or amine, (2) an asymmetric esterification reaction, and (3) an asymmetric aldol and allylation reactions.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機化学 有機合成化学 不斉触媒 求核性塩基触媒 不斉合成 光学分割

1. 研究開始当初の背景

4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) と活性化されたカルボン酸等価体を混合するとアシル基がアシリニウムイオンに変換され、これに求核剤が攻撃すると対応するエステル、アミド、ケトンなどが得られることが知られている。一方、従来から核酸合成化学の分野では活性化されたリン酸等価体に対し、アルコールならびに DMAP の酸化物である 4-ジメチルアミノピリジン *N*-オキシド (DMAPO) を加えると目的とするリン酸エステルが高収率で生じることも報告されていた。これらの事実を元に、2004 年、我々の研究室では活性アシリニウムイオンの発生に DMAPO を活用する新しい手法を開発した。そこで申請者は DMAPO の構造上の特徴を生かして軸不斉を導入することができれば新規な不斉塩基触媒が調製可能になると考え、本課題では DMAPO のキラル二量体に相当する化合物群、すなわち、2,2'位で連結した構造を有する 4,4'-ジアミノ-2,2'-ビピリジル *N,N'*-ジオキシド類の置換体に着目し、これらの調製とその不斉合成への応用を目的として研究を行った。

2. 研究の目的

本申請課題では「軸不斉を有する新規塩基触媒ビピリジル *N,N'*-ジオキシド類の創製、ならびにこれらを用いた効率的な速度論的光学分割法の確立」を目指した。研究前半では 2 種の新規触媒 (2,2'位で連結した構造を有する 4,4'-ジアミノ-2,2'-ビピリジル *N,N'*-ジオキシド類ならびに軸性キラリティーに加えてピリジン環接合部の隣接位に点不斉を導入した光学活性 DMAPO 二量体) の調製法を確立し、研究後半においてはラセミアルコールの光学分割、ラセミアミン類の光学分割、ラセミヒドロキシカルボン酸のラクトン化による速度論的光学分割等を試みた。

3. 研究の方法

(A) DMAPO 二量体構造の炭素 4,4'位にアルキル基を導入した軸性不斉分子を以下の手順により合成した。まず、2-プロモ-3-ピコリンを出発原料とし、遷移金属錯体を触媒としてこのホモカップリングを行って 3,3'位にメチルを導入したビピリジルを調製した。次いで、酸化剤を作用させて *N*-オキシ化し、軸性キラリティーが内在するジオキシドへと導いた。この時点で光学活性体の分割を試みたところ、4,4'位にジメチルアミノ基を持たないジオキシドの光学分割同様、ここで調製された新規物質についても同じ手順で光学活性体の入手が実現できた。次に、この様にして得られた *R*あるいは *S*体のビピリジルの 4,4'位にジメチルアミノ基を導入する検討を行った。すなわち、ニトロニウムイオンの求電子反応を活用してニトロ基を 4,4'位に導入し、これの塩素化を経由してアミノ基への変換操作を行い、最終目的物である 3,3'-ジメチル

ル-4,4'-ビス(ジメチルアミノ)-2,2'-ビピリジル *N,N'*-ジオキシドの合成が完了した。得られた化合物の X 線結晶構造解析により 3 次元座標の入手にも成功した。

(B) 点不斉を導入した DMAPO 二量体を以下の供給法に則り合成した。まず、A の合成法に倣い、ビピリジルを出発原料として用いてこれの *N*-オキシ化、ニトロ化、塩素化さらにアミノ化を経由して DMAPO の二量体を合成した。次いで、Friedel-Crafts 型の芳香環アシル化を行い、DMAPO 二量体の炭素 6 位にカルボニル基を導入した後、不斉還元反応を行って光学活性なカルピノール化合物へと変換した。さらに水酸基をアルキル化することにより対応するエーテルへと導き、分子内で縮環部位を形成させて基本骨格の構築を完了した。

(C) 調製した 2 種の新規触媒である 2,2'位で連結した構造を有する 4,4'-ジアミノ-2,2'-ビピリジル *N,N'*-ジオキシド類ならびに軸性キラリティーに加えてピリジン環接合部の隣接位に点不斉を導入した光学活性 DMAPO 二量体を用い、ラセミアルコールの光学分割、ラセミアミン類の光学分割、ラセミヒドロキシカルボン酸のラクトン化による速度論的光学分割を実施し、有用な光学活性有機化合物の新規製造法の開発を図った。

4. 研究成果

まず、DMAPO 二量体構造の炭素 4,4'位にアルキル基を導入した軸性不斉分子の調製法の確立を試み、2-プロモ-3-ピコリンを出発原料とし、5 工程を経て最終目的物である 3,3'-ジメチル-4,4'-ビス(ジメチルアミノ)-2,2'-ビピリジル *N,N'*-ジオキシド (DM-DMAPO) の全合成を完了した。引き続き DM-DMAPO の大量合成を進めてその旋光度ならびに合成中間体の物性値を収集した。さらに、より高い立体選択性を与えると予想されるビピリジル型 *N,N'*-ジオキシド類の一つとして、キノリン残基を分子内に包含する 3,3'-ジメチル-4,4'-ビス(ジメチルアミノ)-2,2'-ビキノリル *N,N'*-ジオキシド (DM-DMQO) を考案し、これをアントラニル酸から調製する検討を行った。DM-DMQO は DM-DMAPO の 5,6 位に新たにベンゼン環を導入した構造となる。実際にアントラニル酸から導かれた 2-アミノベンズアルデヒドのホモカップリングを行ったところ対応するビキノリン型化合物が得られ、さらに、DM-DMAPO の合成の際と同様に過酸を用いることで *N*-オキシ化を進行させ目的とする *N,N'*-ジオキシドを入手することができた。この化合物をピナフトールとの混晶に導いたところ光学分割が進行し、軸性キラリティーを有する 2 種類の光学活性 *N,N'*-ジオキシドが生じた。引き続き 4 位への置換基の導入を試み、ニトロ化、塩素化およびアミノ化を経ることで DM-DMQO の全合成をアントラニル酸から 7 工程で達成した。また、*N*-メチル

ベンゾグアニジン (NMBG) を不斉求核塩基として設計し、新しいグアニジン型のアシルトランスファー触媒の創製を試みた。さらに、これまでの検討を通じて供給可能となった新しい軸不斉型光学活性 DMAPO である DM-DMAPO あるいは DM-DMQO 等を求核的塩基触媒として用い、ラセミアルコールの速度論的光学分割反応、ラセミアミン類の速度論的光学分割反応、ラセミカルボン酸の速度論的光学分割反応、ならびにラセミカルボン酸の動的速度論的光学分割反応等を試みた。その結果、光学活性な DM-DMAPO を不斉塩基触媒として用い、1-フェネチルアルコールに嵩高い脂肪族カルボン酸無水物を作用させアシル化を行ったところ、第二級アルコールの速度論的光学分割が進行し、不斉誘起が確認できた。また、メソ体ジアミンの非対称化においては、芳香族カルボン酸クロリドをアシル化剤として用いた際に約 2:1 の組成比を有する (1*R**,2*S**) 体を得られた。加えて、以前から我々の研究室で継続的に調査している不斉アルドール反応や不斉アリル化反応にこれらの触媒を適用することによって、炭素-炭素結合の形成を伴った不斉合成反応の開発を試みた。まず、光学活性な DM-DMAPO をルイス酸に配位させ、これをキラルな触媒として用いる不斉アルドール反応を実施した。Sn(OTf)₂ ならびに Bi(OTf)₃ をルイス酸として用いた際には不斉誘起が生じないものの、Yb(OTf)₃ を用いた場合に、対応するアルドール付加体がエナンチオ選択的に得られることが分かった。一方、合成した化合物をアリル化反応の求核的塩基触媒として用いる検討を行ったところ、光学活性な DM-DMAPO ならびに DM-DMQO の存在下、ベンズアルデヒドに対しアリルトリクロロシランを作用させたと、対応するホモアリルアルコールが得られた。これらの鏡像体過剰率を測定したところ、特に後者の反応で得られる化合物に良好な不斉誘起が観測された (前者: 60% ee、後者: 71% ee)。

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) [全て審査有り]

- (1) Kenya Nakata, Keisuke Ono, Isamu Shiina, Kinetic Resolution of the Racemic 1-(Aryloxazol-2-yl)carbinols with Achiral Carboxylic Acids by Asymmetric Esterification: A New Method for the Preparation of Chiral 1,2-Amino Alcohols, *Heterocycles*, **82**, 1171-1180 (2011).
 - (2) Kenya Nakata, Isamu Shiina, (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG) Catalyzed Kinetic Resolution of Racemic Secondary Benzylic Alcohols with Free Carboxylic Acids by Asymmetric Esterification, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 7092-7096 (2011).
 - (3) Kenya Nakata, Akihiro Sekiguchi, Isamu Shiina, A Convenient Method for the Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyalkanoates Using Diphenylacetic Anhydride (DPHAA) and Chiral Acyl-transfer Catalyst, *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 1610-1619 (2011).
 - (4) Isamu Shiina, Kenya Nakata, Keisuke Ono, Teruaki Mukaiyama, Kinetic Resolution of Racemic Secondary Benzylic Alcohols by the Enantioselective Esterification Using 3-PCA with Chiral Acyl-transfer Catalysts, *Helvetica Chimica Acta*, **95**, 1891-1911 (2012).
 - (5) Kenya Nakata, Kouya Gotoh, Keisuke Ono, Kengo Futami, Isamu Shiina, Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxy- γ -butyrolactones by Asymmetric Esterification Using Diphenylacetic Acid with Pivalic Anhydride and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst, *Organic Letters*, **15**, 1170-1173 (2013).
 - (6) Isamu Shiina, Keisuke Ono, Takayoshi Nakahara, Kinetic Resolution of Racemic α -Hydroxyphosphonates by Asymmetric Esterification Using Achiral Carboxylic Acids with Pivalic Anhydride and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst, *Chemical Communications*, **49**, 10700-10702 (2013).
 - (7) Kenya Nakata, Tatsuya Tokumaru, Hidetoshi Iwamoto, Yutaka Nishigaichi, Isamu Shiina, An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (-)-Centrolobines via the Asymmetric Esterification Catalyzed by (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG), *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2**, 920-922 (2013).
- [学会発表] (計 22 件)
- (1) 椎名 勇、人工不斉触媒を用いた静的および動的速度論分割反応の開発、埼玉大学大学院理工学研究科講演会、埼玉大学工学部 (2011 年 6 月 13 日)
 - (2) 小野圭輔・中田健也・椎名 勇、不斉エステル化反応によるラセミ 2-アリアルプロピオン酸類の速度論的光学分割、第 99 回有機合成シンポジウム、慶応義塾大学薬学部 (2011 年 6 月 15 日)
 - (3) 椎名 勇、ラセミ 2-アリアルプロピオン酸類の静的および動的速度論分割反応の開発、第 4 回有機触媒シンポジウム、東京理科大学神楽坂キャンパス (2011 年 9 月 17 日)
 - (4) 小野圭輔・中田健也・椎名 勇、ラセミ-2-アリアルプロピオン酸類の立体転換を伴う動的な速度論的光学分割法の開発、日本化学会第 92 春季年会、慶応大学日吉キャンパス (2012 年 3 月 26 日)
 - (5) 天花寺 厚・中田健也・小野圭輔・椎名

- 勇**、ラセミ-2-アリアルオキシプロピオン酸類の速度論的光学分割、日本化学会第92 春季年会、慶応大学日吉キャンパス (2012 年 3 月 26 日)
- (6) Keisuke Ono, Kenya Nakata, **Isamu Shiina**, Dynamic Kinetic Resolution of 2-Arylpropanoic Acids via the Asymmetric Esterification, 244th American Chemical Society National Meeting, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA (2012 年 8 月 19 日)
- (7) **椎名 勇**、触媒的不斉縮合反応 - 計算科学による活性化剤の設計と展開、日本化学会関東支部講演会「進化する有機分子触媒-その最先端と展望-」、日本化学会 7 階ホール (2012 年 8 月 31 日)
- (8) **Isamu Shiina**, Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic α -Arylalkanoic Acids, 11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Tokyo University of Science (2012 年 9 月 26 日)
- (9) Atsushi Tengeji, Kenya Nakata, Keisuke Ono, **Isamu Shiina**, A New Method for Production of Chiral 2-Aryloxypropanoic Acids Using Effective Kinetic Resolution of Racemic 2-Aryloxy-carboxylic Acids, 11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Tokyo University of Science (2012 年 9 月 26 日)
- (10) 小野圭輔・中田健也・**椎名 勇**、不斉エステル化反応によるラセミ-2-アリアルプロピオン酸類の動的速度論光学分割法の開発、第 102 回有機合成シンポジウム、早稲田大学 国際会議場 (2012 年 11 月 9 日)
- (11) **椎名 勇**、高選択的な脱水縮合反応の開発ならびに薬理活性化合物の不斉合成研究、日本化学会第 93 春季年会 平成 24 年度日本化学会学術賞 受賞講演、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 23 日)
- (12) 小野圭輔・天花寺 厚・中田健也・**椎名 勇**、ラセミ-2-アリアルプロピオン酸類の動的速度論光学分割の反応メカニズム解析、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 24 日)
- (13) 天花寺 厚・小野圭輔・中田健也・**椎名 勇**、ラセミ-2-アリアル-2-フルオロプロピオン酸類の速度論的光学分割、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 24 日)
- (14) 中田健也・川西達也・小野圭輔・**椎名 勇**、ラセミ-2-アミノ-2-アリアル酢酸類の静的および動的速度論光学分割反応の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 24 日)
- (15) 中田健也・北島寛能・**椎名 勇**、環状ラセミ-2-ヒドロキシカルボン酸誘導体の

- 速度論的光学分割、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 24 日)
- (16) 中田健也・小野圭輔・**椎名 勇**、ニコチン酸無水物を用いたラセミ第 2 級アルコールの速度論的光学分割法の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 24 日)
- (17) 中田健也・二見賢吾・張 キ・中原貴佳・小野圭輔・**椎名 勇**、ラセミ-2-ヒドロキシオキシムおよびその等価体の速度論的光学分割、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 25 日)
- (18) 小野圭輔・**椎名 勇**、ラセミ-2-ヒドロキシリン酸エステル類の速度論的光学分割、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2013 年 3 月 25 日)
- (19) **Isamu Shiina**, Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic 2-Arylalkanoic Acids Using Chiral Acyl-Transfer Catalysts, International Symposium on Homogeneous Chemical Reactivity, Ibaraki University (2013 年 6 月 14 日)
- (20) **椎名 勇**、計算化学によるトランスアシル化触媒(反応)の機能評価-抗肥満剤の合成を例として、有機分子触媒による未来型分子変換 第 2 回有機分子触媒 若手セミナー特別講演、ラフォーレ倶楽部 伊東温泉 湯の庭 (2013 年 9 月 14 日)
- (21) 天花寺 厚・中原貴佳・**椎名 勇**、ラセミアミノ酸保護体の動的速度論光学分割による光学活性アミノ酸の合成、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス (2014 年 3 月 27 日)
- (22) 張 キ・中原貴佳・石川 凌・中田健也・**椎名 勇**、ラセミ-2-ヒドロキシケトンおよびその等価体の速度論光学分割、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス (2014 年 3 月 27 日)

〔図書〕(計 1 件)

- (1) **Isamu Shiina**, Various Synthetic Methods Using Aromatic Carboxylic Anhydrides, *TCI MAIL Int. Ed.*, **144**, 2-15 (2011).

〔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〕

研究者情報ホームページ
http://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?A06637

6. 研究組織

(1) 研究代表者 椎名 勇 (SHIINA ISAMU)
東京理科大学・理学部応用化学科
教授
研究者番号：40246690

(2) 研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし
()

研究者番号：