

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05494

研究課題名(和文) 閉環アプローチによる不斉ピリジン触媒の実践的合成

研究課題名(英文) Practical Synthesis of Asymmetric Pyridine Catalysts Using Ring-closing Approach

研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA, Kazuhiro)

千葉大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：60375607

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)：我々がこれまでに開発した合成法をベースに、より優れたルートの探索を行った結果、短行程かつアトムエコノミーに優れたN,N-ジアルキル-4-アミノピリジン(Fc*-DAAP)の新たな合成法の開発に成功した。本合成法には汎用性も備わっているため、多数の誘導体の合成も可能である。また、新たな合成法のもう一つの重要な特徴は、合成における最終行程で、ピリジン環の4位に様々なジアルキルアミノ基の導入を行えることである。本研究では、この特徴を活かして、各種Fc*-DAAPのピリジン環4位にジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピロリジル基等の導入を行い、バリエーション豊かな触媒ライブラリーの構築を達成した。

研究成果の概要(英文)：The newly developed method of preparing planar-chiral metallocene-fused 4-dialkylaminopyridine derivatives is versatile and introduction of a wide range of substituents is possible. By this method, previously unknown various planar-chiral pyridine derivatives are prepared in enantiomerically pure forms.

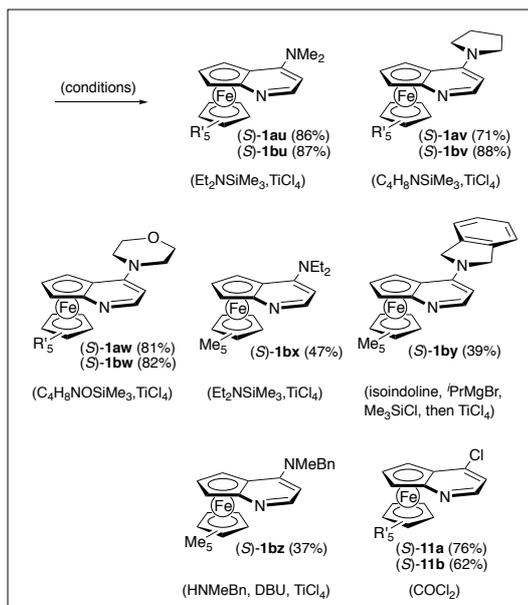
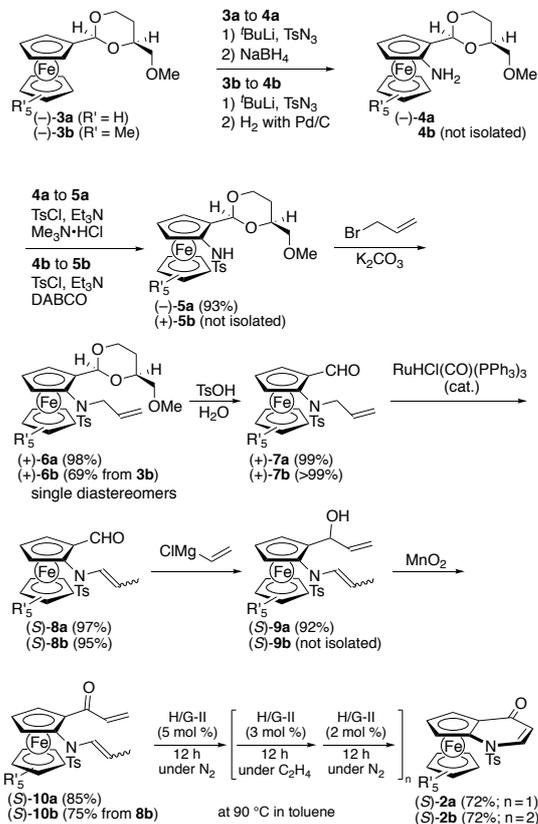
研究分野：化学

キーワード：ピリジン環 面不斉 フェロセン 閉環反応

1. 研究開始当初の背景

ピリジン環の4位にジメチルアミノ基を有する *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) は様々な有機合成反応で広く利用されている求核性有機触媒であり、これらにキラリティーを導入し、不斉反応に応用する研究は重要な研究課題として位置付けられている。そのようなキラル DMAP 触媒の中でも特に有用なものとして知られているのが、米国の Gregory C. Fu 教授らによって開発された面不斉ピリジン誘導体 **1** (**Fc*-DAAP**) である。**Fc*-DAAP** (**1**) はユニークな面性キラリティーをもつ触媒であり、多くの不斉反応で優れた選択性を示す汎用性を備えている。しかしながら、工業化などの大規模合成においては、その潜在的なポテンシャルが十分に引き出されていないのが現状である。その理由は、本触媒のオリジナルの合成法がキラル HPLC によるラセミ体の直接光学分割に基づくもので、大量合成に不向きなためである。

このような背景の下、近年我々は閉環メタセシス反応を利用する光学分割に頼らない面不斉ピリジン誘導体の新たな選択的合成法を報告した (Scheme 1)。本手法では、フェロセン骨格を有するアルデヒドから誘導したキラルアセタール **3** を出発原料として、ジアステレオ選択的に面不斉をコントロールすることで、オリジナル合成法でボトルネックとなっていたラセミ体の直接光学分割を回避している。この方法論により、目的とする **Fc*-DAAP** (**1**) のマルチグラムスケールでの合成を達成することができた。



Scheme 1.

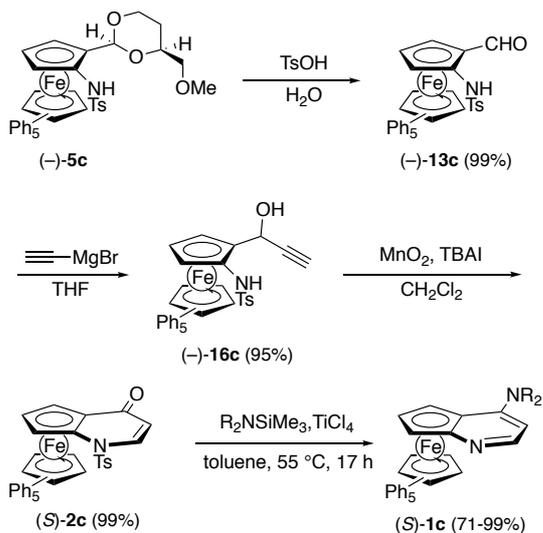
また、ピリドン骨格を合成中間体として経路することで、触媒として機能する際に重要な役割を果たすピリジン骨格の4位に容易に多様な窒素官能基の導入を行うことが可能になった。

2. 研究の目的

一方で、本合成法は依然として工程数が多く、また重要な機能をもつことで知られる嵩高いペンタフェニル Cp タイプの **Fc*-DAAP** (**1c**) の合成には適用できないという重要な問題を抱えていた。そこで本研究では、上述の合成法を基盤とした汎用的かつより実践的な合成法を確立すべく研究を行った。

3. 研究の方法

新たな合成ルートを考案し、その検証を行った (Scheme 2: ペンタフェニル体で例示)。キラルなアセタールユニットを有するペンタフェニル Cp フェロセンを位置選択的に脱プロトン化し、同位置にアミノ基を導入して **4** を得る方法はこれまでの合成ルートと同様であるが、新合成ルートでは、ここから N 上をトシル化させ、アセタール部位を加水分解し、アルデヒド部位をプロパルギルアルコールへと変換することで閉環前駆体となる **16** へと誘導する。得られた **16** のアルコール部位を酸化すれば、置換基の立体的な影響を抑えた付加環化反応が進行し **Fc*-DAAP** の前駆体となるピリドン **2** が得られると期待した。



Scheme 2.

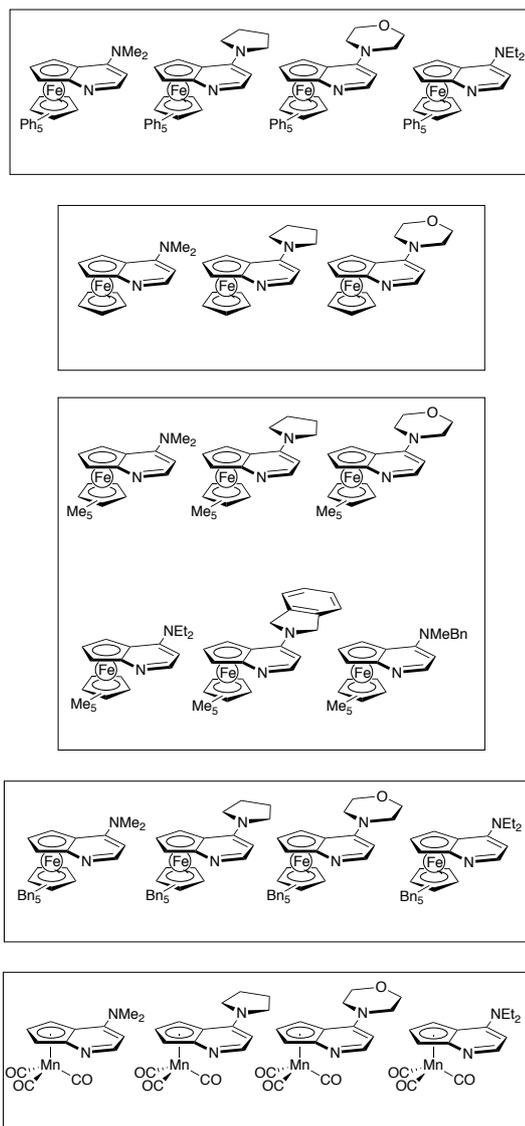
4. 研究成果

考案した新たな合成法によって、狙い通りに Fc^* -DAAP のペンタフェニル体の合成に成功した。また、本手法を応用することで、フェロセン Cp 環上を別の置換基で置き換えた無置換体、ペンタメチル体、ペンタベンジル体の合成も達成することができた。さらに、マンガンをもタロセン母核にもつシマンントレン誘導体の合成にも成功した。

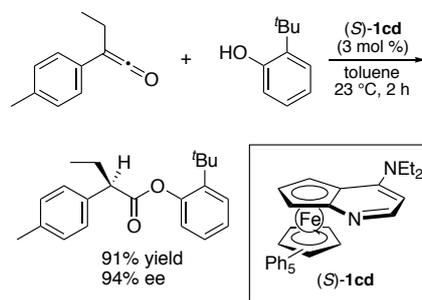
特に、以前の合成法では達成することのできなかったペンタフェニル体の合成に成功したことと、より短工程で種々の目的物を効率的に得ることが出来た意義は大きく、これによって既存触媒ならびに新規触媒の大量供給が可能となった。

また、新たに開発した合成法のもう一つの重要な特徴は、合成における最終行程で、ピリジン環の 4 位に様々なジアルキルアミノ基の導入を行えることである。この特徴を活かして、各種 Fc^* -DAAP (**1**) のピリジン環 4 位にジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピロリジル基等の導入を行い、バリエーション豊かな触媒ライブラリーの構築を行った。合成に成功した触媒のバリエーションを Scheme 3 に示す。

最後に、本合成手法の力量を示すために、構築した触媒ライブラリーを *o*-*t*-Bu-Phenol の Ethyl(*o*-tolyl)ketene への付加反応系に適用した。その結果、今回の研究で新たに開発した触媒(S)-1cd が、従来から知られている触媒を上回るエナンチオ選択性で生成物を与えることを明らかにすることができた (Scheme 4)。



Scheme 3.



Scheme 4.

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 6 件)

① Coordination Behavior of a Planar Chiral

- Cyclic (Amino)(Ferrocenyl)Carbene Ligand in Iridium Complexes *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16806-16812. Yuta Shikata, Risa Yasue, and Kazuhiro Yoshida 査読有
DOI:10.1002/chem.201703467
- ② A Planar Chiral Six-Membered Cyclic (Amino)(Ferrocenyl)Carbene and Its Sulfur Adduct *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 824-829. Risa Yasue, Masaru Miyauchi, and Kazuhiro Yoshida 査読有
DOI:10.1016/j.tetasy.2017.05.004
- ③ Planar Chiral Cyclic (Amino)(ferrocenyl)carbene as Ligand for Transition Metals *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 255-259. Risa Yasue, Masaru Miyauchi, and Kazuhiro Yoshida 査読有
DOI:10.1002/adsc.201600999
- ④ Enantio- and Diastereoselective Cross-Annulation of Enal and Ketone with New Chiral Bicyclic *N*-Heterocyclic Carbene Catalysts *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 294-296. Momo Hasegawa, Kazuhiro Yoshida, and Akira Yanagisawa 査読有
DOI:10.1246/cl.151116
- ⑤ Chiral Bicyclic NHC/Ir Complexes for Catalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15442-15445. Kazuhiro Yoshida, Takumi Kamimura, Hiroshi Kuwabara, and Akira Yanagisawa 査読有
DOI:10.1039/C5CC05318H
- ⑥ Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused 4-Pyridones and Their Application in Construction of Pyridine-Based Organocatalyst Library *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2286-2289. Masamichi Ogasawara, Shiro Wada, Erika Isshiki, Takumi Kamimura, Akira Yanagisawa, Tamotsu Takahashi, and Kazuhiro Yoshida 査読有
DOI:10.1021/acs.orglett.5b01044
- [学会発表] (計 10 件)
- ① 「メタロセン縮環面不斉 4-ピリドンおよび 4-ジアルキルアミノピリジン類のエナンチオ選択的合成法の開発と不斉反応への応用」劉 強、和田 志郎、木村 亮介、安江 里紗、吉田 和弘、小笠原 正道、第 64 回有機金属化学討論会 (2017)
- ② 「面性不斉七員環アミノフェロセニルカルベン配位子が配位したイリジウム錯体の合成」四方 祐太、安江 里紗、吉田 和弘、第 64 回有機金属化学討論会 (2017)
- ③ 「面性不斉六員環アミノフェロセニルカルベンとその硫黄付加体の合成」安江 里紗、四方 祐太、吉田 和弘、第 64 回有機金属化学討論会 (2017)
- ④ 「面性不斉環状アミノフェロセニルカルベン前駆体のモジュール合成」安江 里紗、宮内 大、吉田 和弘、第 63 回有機金属化学討論会 (2016)
- ⑤ 「 Enantioselective Synthesis of Metallocene-Fused Planar-Chiral 4-Dialkylaminopyridine Derivatives and Their Applications」Ryosuke Kimura, Qiang Liu, Shiro Wada, Masamichi Ogasawara, Kazuhiro Yoshida, 2nd Joint Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU) and Soft Molecule Activation (SMA) (2016)
- ⑥ 「メタロセン縮環不斉 4-ジアルキルアミノピリジン誘導体のエナンチオ選択的合成法の開発と応用 (1)」木村 亮介、劉 強、和田 志郎、小笠原 正道、吉田 和弘、日本化学会第 97 春季年会 (2016)
- ⑦ 「メタロセン縮環不斉 4-ジアルキルアミノピリジン誘導体のエナンチオ選択的合成法の開発と応用 (2)」劉 強、木村 亮介、和田 志郎、吉田 和弘、小笠原 正道、日本化学会第 97 春季年会 (2016)
- ⑧ 「 Synthesis of Substituted Aromatic Compounds Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis」Kazuhiro Yoshida, The 6th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (2015)
- ⑨ 「Ring-Closing Metathesis for the Synthesis of Aromatic Compounds」Kazuhiro Yoshida, The Joint Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU) and Soft Molecule Activation (SMA) (2015)
- ⑩ 「 Synthesis of Substituted Aromatic Compounds Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis」Kazuhiro Yoshida, Joint Symposium on Chemistry between

National University of Singapore and Chiba
University (2015)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：4-ピリドンおよびその製造方法
発明者：吉田和弘，小笠原正道，和田志郎，
劉強，木村亮介
権利者：千葉大学
種類：特許
番号：特開 2017-78042
出願年：平成 27 年
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://tmco.chem.chiba-u.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA, Kazuhiro)

千葉大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：6 0 3 7 5 6 0 7