

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05858

研究課題名(和文) 新規なホウ素種/亜鉛交換反応を用いる環境調和型不斉スピロ環構築法の開発

研究課題名(英文) Development of new asymmetric spirocyclization based on boron-zinc transmetallation strategy

研究代表者

依田 秀実 (Hidemi, Yoda)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：20201072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：N-メチルイサチンとアミド修飾されたアリルボロン酸エステルの触媒的不斉アリル化反応では、ジエチル亜鉛とキラルアミノフェノール誘導体を用いることで高い収率とエナンチオ選択性にて対応するホモアリルアルコールが得られた(95%, 92% ee)。本反応はイサチン上に様々な置換基を導入した分子に対しても有効であった。

また、同アリルボロン酸エステルとイミドから得られるヒドロキシラクタムに対し、クロロホルム溶媒中、臭化マグネシウムとキラルアミノフェノール誘導体を触媒量添加することで高収率かつ高エナンチオ選択的にスピロラクタムを得た。本反応は側鎖の窒素原子上の置換基に関わらず適用可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉炭素構築法のうち特に有力な手法とされ、近年も多数の論文が報告されているアリル化反応の、環境調和かつ多官能性分子の合成に耐えうる手法を実現した。加えて、分子合成(特に薬剤候補分子合成)において利用価値の高いカルボニル基を配した生成物を得ることに成功した。また、立体化学や構成元素の異なるスピロラクタムを複数調製し、それらの生物活性を調査することで、構造と活性の相関関係を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：We developed a new catalytic system that enables enantioselective tin-free allylation with the aid of a newly prepared γ -amido functionalized allylboronate for nucleophilic addition to isatins. This system consisting of a catalytic amount of diethylzinc in the presence of a newly prepared chiral aminophenol afforded the respective products in excellent yields with remarkably high enantiopurities.

Hydroxylactams prepared from N-carbonylphthalimides and γ -amide allylboronates underwent ring opening-asymmetric reclosure in the presence of catalytic amounts of MgBr₂ and a chiral aminophenol to afford the desired lactones in excellent yields with high enantioselectivities.

研究分野：有機化学

キーワード：アミドアリルボロン酸エステル スピロ環 キラルアミノフェノール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アリル化反応は不斉炭素構築法のうち特に有力な手法とされ、近年も多数の論文が報告されている。これまで我々は、アミド基を導入したアリルスズによるアルデヒドへのアリル化反応において、インジウム-pybox 触媒の使用により良好なエナンチオ選択性が発現することを見出し、この反応を光学活性 α -メチレン- β -ブチロラク톤の合成へと利用した。さらに、この反応を、 α -ケトカルボニル化合物に適用することで、極めて高い収率かつほぼ完全なエナンチオ選択性で抗腫瘍性スピロオキシンドールを合成している。本反応は幅広いスピロ化合物合成に適用できたが、有機スズ試薬を使用するため環境適合性の観点から改良の余地が残されていた。

2. 研究の目的

我々の直近の研究から、上記の反応において亜鉛種の添加が、その反応効率を劇的に向上させることを見出していた(図1)。そこで、有害な有機スズを無害な有機亜鉛で代替することによって、毒性分子(Sn)やレアメタル(In)を用いない、新たな環境調和型不斉反応を開発することを目指した。さらに、開発した反応を応用する新しい不斉スピロ環構築法の確立を目指した。

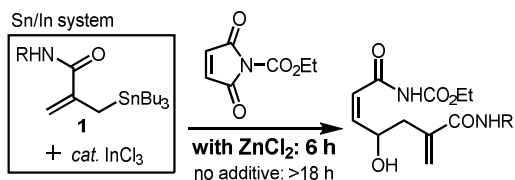


図1. Sn/In 型反応に対する亜鉛種の添加効果

3. 研究の方法

- (1) ホウ素上の置換基の異なるアリルボロン酸エステルを調製し、安定に生産可能かつ効率的に反応が進行するアミドアリルボロン酸エステルを探索した。
- (2) 亜鉛試薬とキラル配位子を添加し、イサチンやイミドとの不斉反応を検討した。キラル配位子として用いたアミノフェノールの構造を変換し、アミノ酸由来の不斉置換基やアミド部位の立体障害が立体制御に及ぼす影響を調査した。
- (3) (2)で開発した反応を利用し、スピロ化合物の不斉合成を行った。

4. 研究成果

(1) アリルボロン酸エステルの調製(図2)

メタクリルアミドに対し、カリウム *tert*-ブトキシドと *n*-ブチルリチウムを作用させこれに対し、1当量のホウ酸トリメチルを加えた後、酸性条件下1当量のネオペンチルグリコールと反応させることにより、アミドアリルボロン酸エステルAを収率31%で調製した。一方、ホウ酸トリメチルを加えた後、酸性条件下1当量のピナコールと反応させることで、アミドアリルボロン酸エステルBを別途調製した。これらをトルエン溶媒中、室温下 α -ケトアミドと反応させたところ、Bはほとんど反応せず原料回収となった。一方、同条件下Aを用いた場合は、対応するホモアリルアルコールが39%にて生成した。この結果から、Aが高い反応性を有していることが判明した。ネオペンチルグリコールとの反応により得られるアリルボロン酸エステルには、様々なアミド基を導入可能であり、いずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離が可能である安定性の高い化合物であった。これらは高い結晶性を示したため、単結晶の作製およびX線構造解析を試みたところ、カルボニル基の酸素原子とホウ素原子の原子間距離は2.47 Åであり酸素原子とホウ素原子のファンデルワールス半径の和である3.18 Åよりも小さい値であることが明らかとなった。

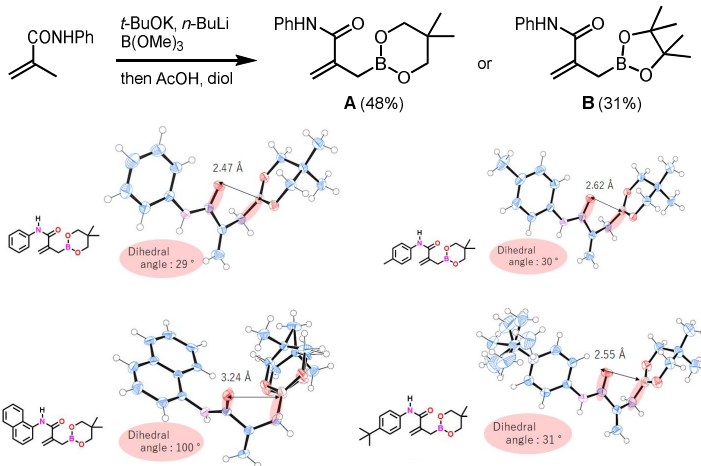


図2. アリルボロン酸エステルの調製と結晶サンプルのORTEP図

(2) 不斉反応の検討

はじめに、Aと*N*-メチルイサチンとの反応について検討した。*N*-メチルイサチンのトルエン溶液に対して1.5当量のAを添加し、室温下24時間撹拌を行った。この場合、反応はほとんど進行せず、対応するアリル付加体が10%にて生成した。次に、亜鉛試薬を添加し検討を行ったところ、ジエチル亜鉛が最も優れた作用を示し、アリル付加体を収率97%にて与えることが判明した(図3a)。次に、この反応条件下において、生成物への触媒的な不斉誘導が可能であるか調査するため、種々のキラル試薬共存下における反応検討を行った。ジオール系化合物である酒石酸誘導体(TADDOL)や1,1'-ビ-2-ナフトール((*S*)-BINOL)を共存させた場合は、不斉誘導は認められずラセミ体のみが生成した一方、アミノフェノール誘導体を触媒量(11 mol%)使用した場合、良好なエナンチオマー過剰率(77% ee)にて目的物が生成した。同試薬を用いた反応において、溶媒

をトルエンからクロロホルムへと変更したところ、収率(99%)とエナンチオ選択性(88% ee)がともに向上した。続いてアミノフェノールの構造最適化を行った。メトキシ基や *tert*-ブチル基をもつものを用いた場合、いずれもやや低いエナンチオマー過剰率を与えた(84 および 74% ee)。同様に、メチル置換の二級アミドやベンゼン環を置換した場合もやや低いエナンチオマー過剰率(86 および 79% ee)となったが、*N*-ベンジル誘導体を用いた場合、エナンチオ選択性は 90% ee、92% ee まで向上することが明らかとなった(図3b)。そこで本手法を用いて抗腫瘍性スピロオキシンドールを得ることを目的に、5位をヨウ素化したイサチン誘導体に対する反応を試みた。不斉アミドアリル化反応は、生成物を定量的かつ高エナンチオ選択的に与え(99%, 84% ee)、これは酸性条件下環化することでスピロオキシンドールへと誘導可能であった(図3c)。

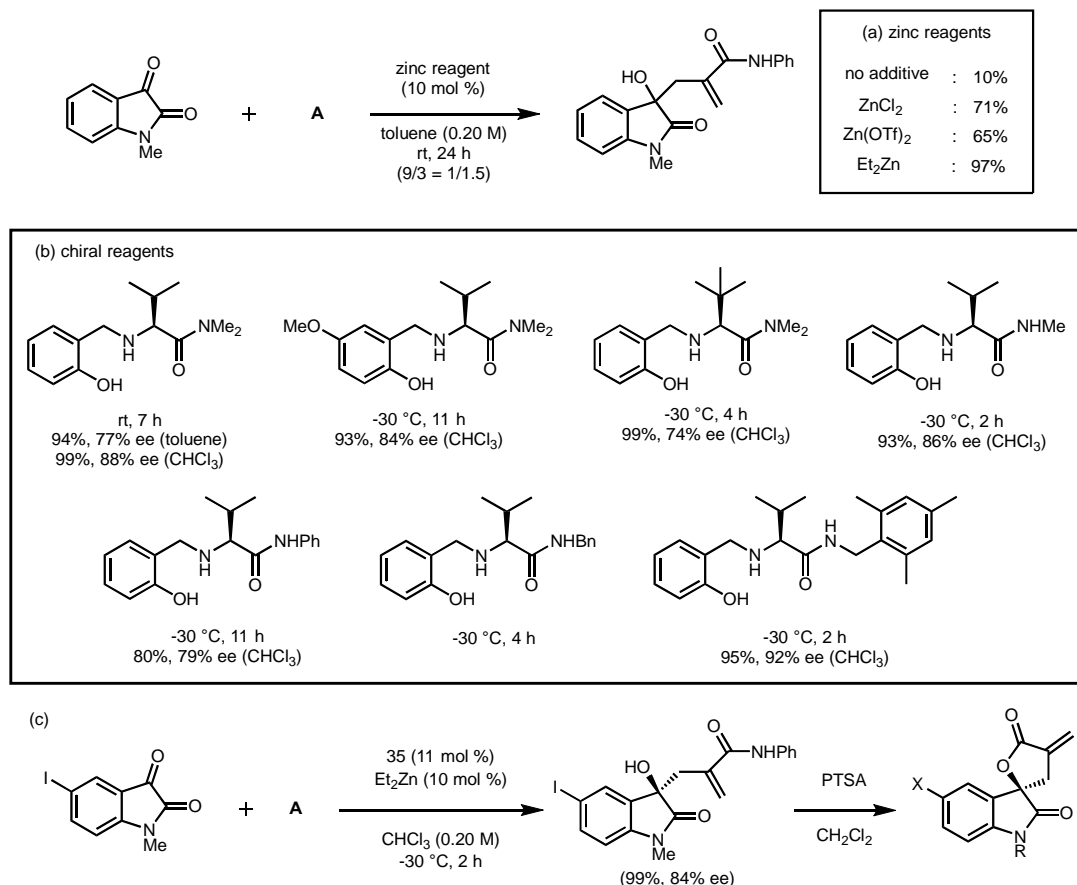


図 3. *N*-メチルイサチンに対する触媒的不斉アリル化反応

(3) スピロ化合物の不斉合成法の開発

上記結果を受け、次にイミド誘導体からのアザスピロ- β -ラク톤の不斉合成を検討した。はじめに A と *N*-エトキシカルボニルフルタルイミドを基質とする不斉反応を検討した。1,1'-ビ-2-ナフトールを不斉試薬とし、クロロホルム溶媒下、臭化亜鉛(II) (ZnBr₂)、炭酸カリウム(K₂CO₃) および 18-クラウン-6 を添加し反応を試みたところ、ほぼラセミ体の生成物が得られた(1% ee)。一方、キラルアミノフェノールを用いた場合、エナンチオマー過剰率 7% ee にて生成した。さらに、種々の添加剤を検討したものの、エナンチオ選択性の向上が見られなかったため、A と *N*-エトキシカルボニルフルタルイミド光学活性な生成物を直接得る試みを断念した(図4)。

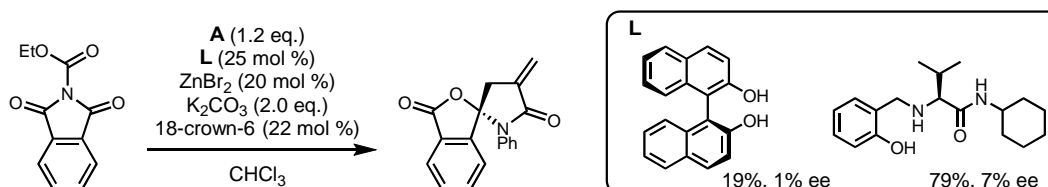


図 4. *N*-エトキシカルボニルフルタルイミドに対する直接的不斉スピロ化反応

次に、アリル付加体を単離し、これに対する不斉反応を試みた。A と *N*-エトキシカルボニルフルタルイミドの付加反応により得られた生成物に対し、キラルアミノフェノール共存下、触媒量の ZnBr₂ や臭化銅(II) (CuBr₂) を用いて反応を試みたが、目的物はほとんど得られなかった。一方、マグネシウム塩を添加すると反応が進行し、臭化マグネシウム(MgBr₂)を用いた場合に最も良い結果(92%, 56% ee)を与えた。また、アミノフェノールの構造検討においては、*N*-アルキルアミド類では中程度のエナンチオ選択性の向上しかみられなかった一方、フェニルアミドのオルト

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 2件）

1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Ikeda Ikuhei, Ai Keisuke, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 17
2. 論文標題 Indium- and zinc-catalyzed enantioselective amide propargylation of aldehydes with stannylated allenyl amides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2614 ~ 2618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1039/C9OB00040B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoda Hidemi, Sengoku Tetsuya, Nagai Yuichiro, Inuzuka Toshiyasu	4. 巻 30
2. 論文標題 New Synthetic Methodology Toward Azaspiro- -Lactones by Oxidative C?H Spirocyclization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 199 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1055/s-0037-1611941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sengoku Tetsuya, Hayashi Daichi, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 -
2. 論文標題 Electrophilic Amide Allylation of 3-Heterosubstituted Oxindoles: A Route to Spirocyclic 2-Oxindoles Containing the -Methylene- -butyrolactam Structure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201800084	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 Takahashi Masaki, Asaba Kyohei, Lua Trinh Thi, Inuzuka Toshiyasu, Uemura Naohiro, Sakamoto Masami, Sengoku Tetsuya, Yoda Hidemi	4. 巻 83
2. 論文標題 Controllable Monobromination of Perylene Ring System: Synthesis of Bay-Functionalized Perylene Dyes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 624 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b02540	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 Sengoku Tetsuya, Kamiya Yuta, Kawakami Ai, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 -
2. 論文標題 Use of α -Amido Allylboronate as a Nucleophilic Reagent in Catalytic Amide Allylation of N-Carbonyl Imides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6096 ~ 6098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201701112	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 Sengoku Tetsuya, Shirai Anna, Takano Ayaka, Inuzuka Toshiyasu, Sakamoto Masami, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 84
2. 論文標題 Divergent Synthesis of Methylene Lactone- and Methylene Lactam-Based Spiro Compounds: Utility of Amido-Functionalized α -Hydroxylactam as a Precursor for Cytotoxic N,O- and N,N-Spiro Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12532 ~ 12541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02038	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 Sengoku Tetsuya, Maegawa Ryunosuke, Imamura Hiroki, Wada Mitsuo, Yoda Hidemi	4. 巻 -
2. 論文標題 Zinc Hydroxide Catalyzed Asymmetric Allylation of Acetophenones with Amido Functionalized Allylboronate in Water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000195	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 Sengoku Tetsuya, Miyoshi Ayako, Tsuda Tamaki, Inuzuka Toshiyasu, Sakamoto Masami, Takahashi Masaki, Yoda Hidemi	4. 巻 76
2. 論文標題 Development of new catalytic enantioselective formation of methylenelactam-based N,O-spirocyclic compounds via ring opening-asymmetric reclosure of hydroxylactams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131252 ~ 131252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131252	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27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 仙石哲也, 近藤 篤, 夏目真那, 室伏峻汰, 依田秀実
2. 発表標題 可視光レドックス触媒によるスルホンへの新規な脱硫カップリング反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 園田智史, 牧野行記, 飯島あゆみ, 依田秀実
2. 発表標題 求電子アミドアリル化反応を利用する新規スピロラクタム構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 今村大貴, 和田光生, 依田秀実
2. 発表標題 水を溶媒とする触媒的不斉アミドアリル化反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 和田光生, 依田秀実
2. 発表標題 水を溶媒とする環境調和型触媒的不斉アミドアリル化反応の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 永井悠一郎, 依田秀実
2. 発表標題 酸化的C-Hラクトン形成による新規なN,O-スピロ化反応の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 白井杏奈, 依田秀実
2. 発表標題 ヒドロキシラクタムを鍵中間体とするアザスピロ化合物の包括的合成
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 津田環, 三好絢子, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 ヒドロキシラクタムの触媒的開環-閉環による新規な不斉スピロ化反応の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 園田智史, 牧野行記, 飯島あゆみ, 依田秀実
2. 発表標題 パラジウム触媒による求電子的アミドアリル化反応を利用した新規スピロラクトン構築法の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 三好絢子, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 -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
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 津田 環, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 林 大智, 牧野行記, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 阿井敬祐, 池田郁平, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石哲也, 阿井敬佑・夏目真那, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙石哲也, 園田智史, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙石哲也, 前川龍之介, 三好絢子, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙石哲也, 阿井敬佑, 池田郁平, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙石哲也, 津田 環, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙石哲也, 鈴木大智, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 8-epi-Marinolic acid Aの全合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋雅樹, 三藤啓介, 仙石哲也, 依田秀実
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 新規な γ -アミドアリルボロン酸エステルの調製-イサチン誘導体の触媒的不斉アリル化
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 仙石哲也, 神谷悠太, 川上 愛, 高橋雅樹, 依田秀実
2. 発表標題 新規な α -アミドアリルボロン酸エステルの調製-N-カルボニルイミドとのタンデム型反応
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tetsuya Sengoku, Anna Shirai, Ayaka Takano, Hidemi Yoda
2. 発表標題 Divergent synthesis of methylene lactone- and methylene lactam-based spiro compounds
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 仙石哲也, 飯島あゆみ, 牧野行記, 青木萌子, 依田秀実
2. 発表標題 求電子的アミドアリル化反応を利用した新規なN,0-およびN,N-スピロラクタム構築法
3. 学会等名 第50回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 市原奨之, 稲葉真理, 依田秀実
2. 発表標題 酸化的N,0-およびN,N-スピロ環化による新規なラクタム類の合成
3. 学会等名 第50回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石哲也, 三好絢子, 種村愛奈, 依田秀実
2. 発表標題 ヒドロキシラクタムの開閉を経由する触媒的不斉アザスピロラクトン化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙石哲也, 牧野行記, 飯島あゆみ, 依田秀実
2. 発表標題 求電子アミドアリル化反応を利用する新規なN,0-およびN,N-スピロラクタム構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙石哲也, 夏目真那, 三村和之, 小川大智, 依田秀実
2. 発表標題 硫黄置換基を有するオキシインドール誘導体への可視光応答型炭素-炭素結合形成反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究代表者研究室webサイト(静岡大学工学部依田・仙石研究室)
<https://wpp.shizuoka.ac.jp/lab-o-chem/>

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
研究分担者	高橋 雅樹 (Takahashi Masaki) (30313935)	静岡大学・工学部・教授 (13801)	
研究分担者	仙石 哲也 (Sengoku Tetsuya) (70451680)	静岡大学・工学部・准教授 (13801)	