

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：32702

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08219

研究課題名(和文) 光学活性2-ピリドン共役酸・塩基触媒を用いた新規カスケード反応の開発と応用

研究課題名(英文) Development of asymmetric organocatalytic cascade reaction by optically active 2-pyridone

研究代表者

山田 健 (Yamada, Takeshi)

神奈川大学・工学部・助教

研究者番号：00608367

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)：1,3-ジアリールプロパンの特異な立体配座を利用し、触媒活性を維持した光学活性2-ピリドンを開発した。シトロネラルとオクチルイソシアニドのPasserini型反応において、他の触媒では、ジアステレオマー比がほぼ1:1であったのに対し、わずかながらジアステレオ選択性の向上が見られた。今後、触媒のアリール部を改変することにより立体選択性の改善が期待される。

適した位置にインドールを有するイソシアニドを2-ピリドン触媒を用いたアルデヒドとのPasserini型反応に用いることにより、インドールの3位でニトリリウムカチオン中間体を捕捉した3位にスピロ構造を有する縮環型インドリンの合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉触媒を用いた多成分連結反応やカスケード反応は、単純な分子から複雑な機能性分子を迅速に合成でき、近年最も注目を浴びている分野の一つである。今回、これまで注目されてこなかった2-ピリドンの性質に目を付け、2-ピリドンの不斉触媒化、および、2-ピリドン触媒を用いた連続反応に取り組んだ。その結果、立体選択性に課題は残るものの、光学活性2-ピリドン合成でき、また、インドールを適した位置に有するイソシアニドを用いることにより、一挙に3結合を形成させた縮環型インドリンを合成することができた。本手法により、様々な医薬品候補物質の合成が期待される。

研究成果の概要(英文)：Optically active 2-pyridone containing 1,3-diarylpropane structure was developed. The catalyst efficiently provided alpha-hydroxyamide from (S)-citronellal and tert-octylisocyanide. The diastereoselectivity was slightly higher than achiral 2-pyridone catalyzed reaction. This type of catalyst will be a useful catalyst after optimization of the structure.

Catalytic interrupted Passerini reaction of isocyanide containing indole by 2-pyridone was achieved. This gave fused spiroindoles.

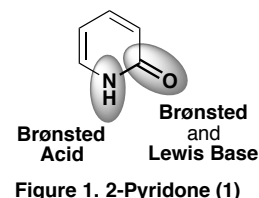
研究分野：有機合成化学

キーワード：有機触媒 イソシアニド カスケード反応 不斉環境 インドール

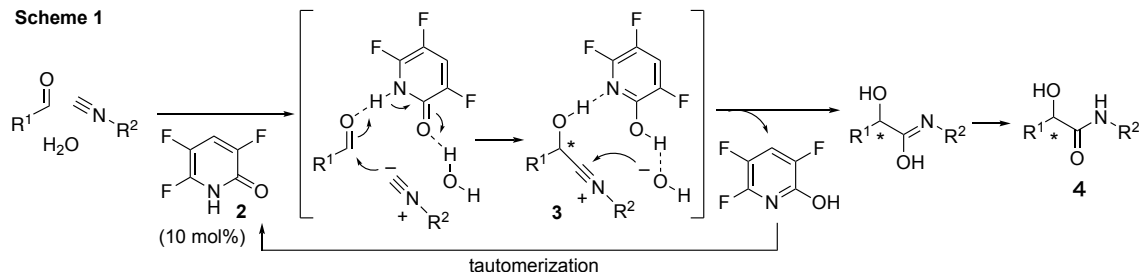
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2-ピリドン(1)は、ジエンに共役した環状アミド構造を有し、NH は、カルボニル酸素と水素結合を形成し、C=O は、水素結合受容体として作用する (Figure 1)。そこで、2-ピリドン(1)を共役ブレンステッド酸・塩基触媒として利用することを独自に発想し、これまでに、3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン(2)がアルデヒドとイソシアニド、水を用いた Passerini 型反応を触媒し、効率的に α -ヒドロキシアミド体 4 を与えることを見出している (Scheme 1, *EJOC*, 2015, 296.)。



Scheme 1



2-ピリドンは、DNA 塩基対のモデルとして古くから幅広い研究分野から研究対象とされてきたが、有機合成触媒としての利用は、エステルのアミノリシス (*J. Mol. Catal.* 2012, 102.) とラクトールの開環 (*JCS Perkin Trans 2*, 1998, 937.) の 2 例にしか用いられたことはなく、不斉触媒としての利用例はない。

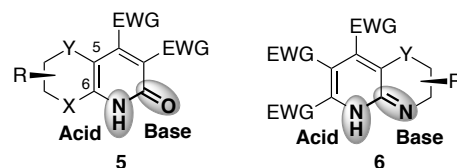
2. 研究の目的

2-ピリドン 1 の共役酸・塩基触媒としての可能性に興味を抱き、生物活性分子によく見られる α -ヒドロキシアミドならびに複素環化合物の効率的かつ実用的な合成法の開発を目的に、新規不斉カスケード反応を実現するピリドン型有機分子触媒の創出とその応用を発想した。具体的には、1. Passerini 型反応の不斉触媒化を実現する光学活性新規ピリドン型触媒 3 の探索、2. ニトリリウムカチオン中間体の分子内インドールによる補足に取り組むこととした。

3. 研究の方法

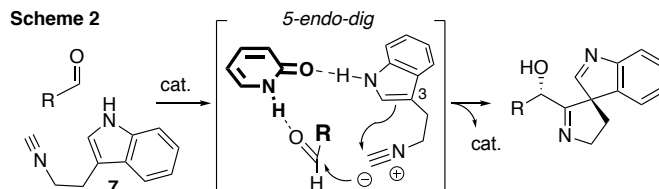
(1) Passerini 型反応の不斉触媒化を実現する光学活性新規ピリドン型触媒 3 の探索

先述の Passerini 型反応は、トリフルオロピリドン 2 が最も触媒活性の高い触媒であった。このことから、開発する新規 2-ピリドン型触媒には、出来るだけ電子求引性基を導入することが望まれる。そこで、アルデヒドが作用する NH の近傍の 5,6 位を光学活性ジフェニルアミノアルコールなどで閉環した二環性 2-ピリドン型触媒 5 と 2-アミノピリジン型触媒 6 を設計した (Figure 2)。



(2) ニトリリウムカチオン中間体の分子内インドールによる補足

トリプタミン由来イソシアニド 7 を上述の Passerini 型反応 (Scheme 1) に適用し、縮環型インドール 3 の触媒的不斉合成に取り組む (Scheme 2)。まずは、3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン 2 を用いて本課題に取り組むこととした。



4. 研究成果

(1) Passerini 型反応の不斉触媒化を実現する光学活性新規ピリドン型触媒 3 の探索

まず、比較的合成容易と考えられた光学活性 2-アミノピリジン型触媒の合成に取り組んだ。Sanford らの手法(*J. Org. Chem.* **2005**, 7208.)を参考に、ペンタフルオロピリジン(**8**)に PhSO_2Na を作用させ、スルホニル基を 4 位に導入した後、光学活性ジアミン **10** とアミノアルコール **12** を作用させ、望む光学活性 2-アミノピリジン型触媒 **11** と **13** をそれぞれ合成した(Scheme 3)。合成した触媒を用いて、Passerini 型反応を検討した(Table 1)。触媒 **11** と **13** は触媒 **2** に比べ大幅に触媒活性が低下し、60°C に加熱しても 10% 以下の変換率であった。また、そのジアステレオ選択性は、1:1 であった。

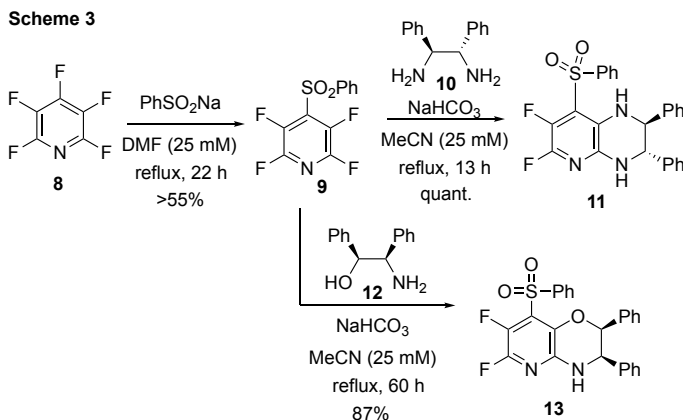
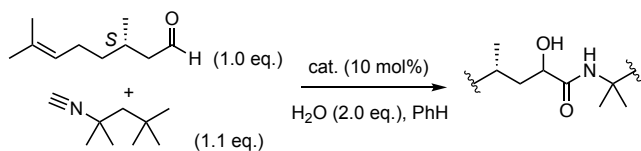


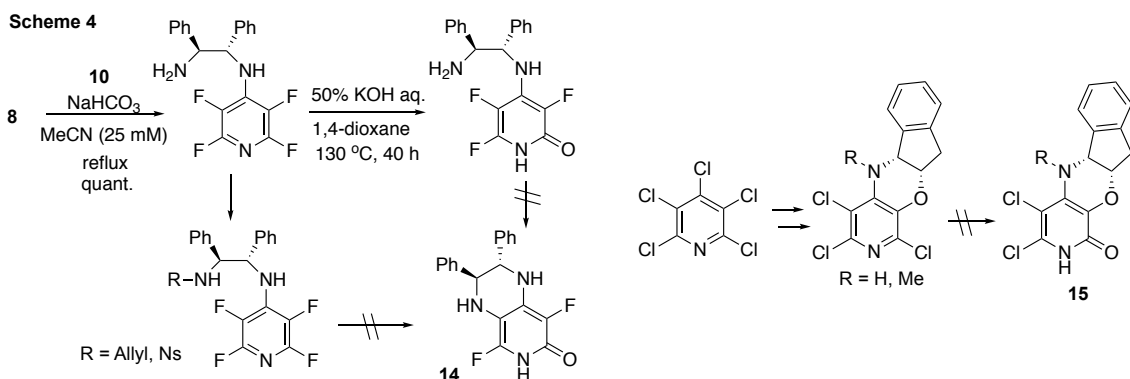
Table 1



entry	cat.	temp.	time	yield	d.r.
1	2	rt	96 h	83%	1 : 1
2	11	60 °C	24 h	4%	1 : 1
3	13	60 °C	24 h	10%	1 : 1
4	none	60 °C	24 h	<1%	

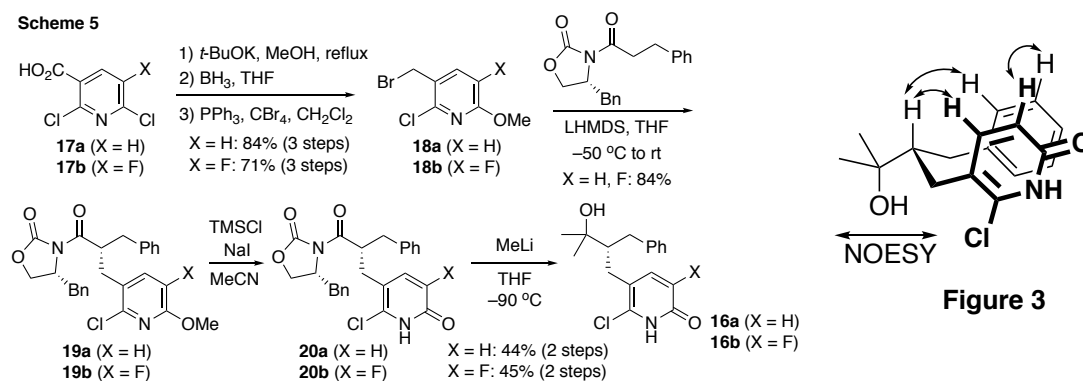
次に、同様の手法を用いて光学活性 2-ピリドン型触媒 **14** と **15** の合成を検討

したが、環化あるいは、2 位への酸素官能基の導入が困難であった。(Scheme 4)



所属研究室では、2 位にかさ高い置換基を有する 1,3-ジアリールプロパン化合物が、溶液中で芳香環が平衡に向き合う立体配座を優先的に占めることを独自に見出している(Okamoto, S. *et al*, *Polymer*, **2016**, 97, 550.)。そこで、1,3-ジアリールプロパンの特異な立体配座を 2-ピリドン触媒に導入した触媒 **16** を設計した(Scheme 5)。市販の 2,6-ジクロロニコチン酸 **17a** の 6 位に位置選択的にメトキシ基を導入し、カルボキシ基の還元、プロモ化してベンジルブロミド **18a** を得た。次に、不斉補助基を有するフェニルプロピオネートとのジアステレオ選択的なアルキル化反応により、**19a** をジアステレオ選択的に合成した。最後に、メチル基の除去、MeLi によるジメチル

化を行い望む光学活性 2-ピリドン **16a** を合成した。NOESY により、**16a** の立体配座を解析したところ、2-ピリドンの片面がフェニル基に遮蔽され、かつ、立体反発により 2 位の擬アキシアル水素とオルト位の塩素が逆を向いた Figure 3 に示す立体配座が優先していることを確認できた。



同様の手法で市販の 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸 **17b** から合成した触媒 **16b** を用いて Passerini 型反応を行った(**Table 2**)。その結果、本触媒は、74%と良好な収率で対応する α -ヒドロキシアミド体を与えた。また、これまでの触媒では、ジアステレオマー比がほぼ 1:1 であったのに対し、わずかながらジアステレオ選択性の向上が見られた。以上のように、後は、アリアル部を改変し、立体選択性の改善を図るだけとなっている。

Table 2

entry	cat.	yield	d.r.
1	2	83%	1 : 1
2	20b	79%	1.3 : 1
3	16b	74%	1.4 : 1
4	21b	5%	1.4 : 1

21b

(2) ニトリリウムカチオン中間体の分子内インドールによる補足

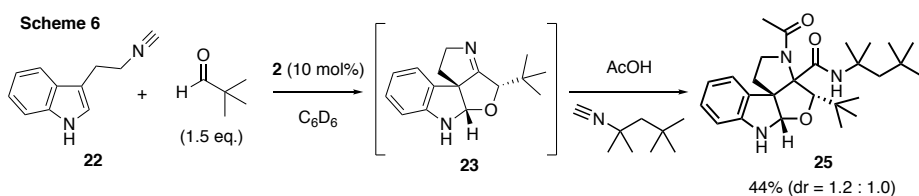
トリプタミンから誘導したイソシアニドを用いて、各種アルデヒドと Passerini 型反応を検討した(**Table 3**)。本反応は、触媒なしでは反応が進行しなかった(entry 1)。本研究の途中で、トリフルオロエタノールを溶媒に用いたイソシアニド **22** の interrupted Ugi 反応が報告され、その中で、縮環型インドール **23** が副生成物として 37%収率で得られることが報告された(*Chem. Commun.*, 2016, 12482.)。本条件を追試したところ、**23** は非常に不安定であり単離することはできなかった。様々な検討の結果、**23** の不安定性は、そのイミン構造にあることが分かったため、イソシアニド **22** が消失した後、 NaBH_4 で処理することにより、3 位にスピロ構造を有するインドリン **24** が 45%収率で得られた(entry 2)。10 mol%のピリドン **2** 存在下、イソシアニド **22** とピバルアルデヒドをベンゼン中で攪拌したところ、6 時間で **22** が消失した。その反応溶液に、 NaBH_4 を加えることにより、85%と高収率で 3 位スピロ体 **24** をシングルジアステレオマーとして得ることができた(entry 3)。次にイソブチルアルデヒドとの反応を試みたが、対応する環化体 **23** は、反応溶液中でも不安定であり、スピロ体 **23,24** は得ることができなかった(entry 4)。そこで、触媒を 20 mol%使い、0°Cで 13 時間反応させ、続いて NaBH_4 で還元することにより、望むスピロ体が 25%収率、シングルジアステレオマーとして得られた(entry 5)。次に、ホルムアルデヒドを検討した

が、含有する水分により、環化体は得られず、 α -ヒドロキシアミド体が主生成物として得られた(entry 6)。次に芳香族アルデヒドを検討したが、反応は遅く、反応性の高い4-ニトロベンズアルデヒドを用いた場合も、望む環化体 **23** は得られず、原料 **22** を回収するとともに α -ヒドロキシアミド体が主生成物として得られた(entry 7,8)。

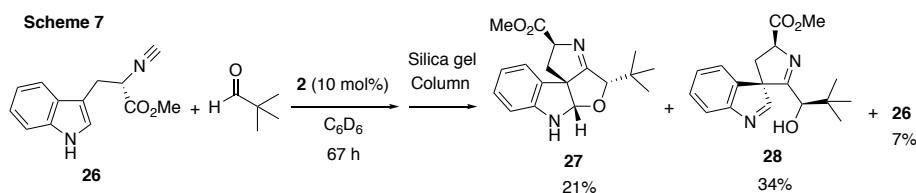
Table 3

entry	R	cat. (mol%)	solvent	temp.	time	NMR Yield of 23	NMR Yield of 24	isolated yield of 24
1	<i>t</i> -Bu	none	C ₆ D ₆	rt	20 h	< 1% (sm >99%)		
2	<i>t</i> -Bu	none	TFE	rt	1 h		45%	
3	<i>t</i> -Bu	2 (10 mol%)	C ₆ D ₆	rt	6 h	87%	94%	85%
4	<i>i</i> -Pr	2 (10 mol%)	C ₆ D ₆	rt	2 h	n.d.		n.d.
5	<i>i</i> -Pr	2 (20 mol%)	C ₆ D ₆	0 °C	13 h			25%
6	H	2 (10 mol%)	C ₆ D ₆	rt	2 h	n.d.		n.d.
7	Ph	2 (20 mol%)	C ₆ D ₆	rt	76 h	n.d. (sm 19%)		
8	4-NO ₂ Ph	2 (20 mol%)	C ₆ D ₆	rt	33 h	n.d. (sm 17%)		

本反応の4環性生成物 **23**(R = *t*-Bu)は、Ugi 反応の良い基質で有り、イソシアニド **22** とピバルアルデヒドの反応完結後に、酢酸とイソシアニドを加えることで4成分が連結した縮環型インドリン **25** を1ポット 44%収率 (dr = 1.2 : 1.0) で与えた。



次に、トリプトファンから誘導したイソシアニド **26** とピバルアルデヒドをベンゼン中、10 mol%の触媒 **2** 存在下反応させた。室温で 67 時間反応させた後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したところ、4環性のインドリン **27** とジイミン体 **28** がそれぞれ 21%, 34%収率で得られた(**Scheme 7**)。



以上のように、基質一般性に課題が残るもののニトリリウムカチオン中間体の分子内インドールによる捕捉に成功し、望む3位にスピロ構造を有するインドリンを合成することができた。今後は、基質の適用範囲を探り、生物活性物質への応用に取り組む。また、光学活性 2-ピリドンを用いた本反応の不斉触媒化にも取り組む予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sentaro Okamoto, Takeshi Yamada, Yu-ki Tanabe, Masaki Sakai	4. 巻 37
2. 論文標題 Alkyne [2 +2 + 2] cyclotrimerization catalyzed by a low-valent titanium reagent derived from CpTiX ₃ (X = Cl, O-i-Pr), Me ₃ SiCl, and Mg or Zn	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 4431-4438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.8b00678	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 Takeshi Yamada, Yuki Horimatsu, Tomoyasu Hirose, Akihiro Sugawara, Satoshi Omura, Toshiaki Sunazuka	4. 巻 58
2. 論文標題 Stereo- and substituent-enabled divergent synthesis of 5,6-spiroketal analogs of avermectin containing a triazole function	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letter	6. 最初と最後の頁 3119-3124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2017.06.072	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 Takeshi Yamada, Miu Yagita, Yutaka Kobayashi, Goh Sennari, Hiroyuki Shimamura, Hidehito Matsui, Yuki Horimatsu, Hideaki Hanaki, Tomoyasu Hirose, Satoshi Omura, Toshiaki Sunazuka	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of antibacterial activity of bottromycins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 inpress
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00045	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 Kouta Ibe, Takeshi Yamada, Sentaro Okamoto	4. 巻 17
2. 論文標題 Synthesis and Vitamin D Receptor Affinity of 16-Oxa Vitamin D ₃ analogues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 10188-10200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB02339A	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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋脩、廣瀬友靖、君嶋葵、岩月正人、穂苅玲、石山亜紀、山田健、菅原章公、佐藤達彦、大村智、砂塚敏明
2. 発表標題 抗マラリア活性を有するDiatretolの不斉全合成と網羅的構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Yamamoto, Misaki Shimada, Takeshi Yamada, Rie Nakagawa, Sentaro Okamoto
2. 発表標題 Synthesis of the auxin analogs to clarify the biological activity of IBA
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nana Kikuta, Takeshi Yamada, Sentaro Okamoto
2. 発表標題 Synthesis of hyperbranched polymer by $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /dipimp/Zn catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction of alkynes
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田春樹、竹村真太郎、太田登茂樹、山田健、岡本専太郎
2. 発表標題 二価チタン反応剤によるアルキンの分子内ビニル - およびアレニル - チタン化環化反応
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬友靖、中島琢自、高田拓和、岩月正人、山田健、落合純也、神谷義之、石原拓真、長井賢一郎、松本厚子、石山亜紀、乙黒一彦、塩見和朗、高橋洋子、砂塚敏明、大村智
2. 発表標題 抗トリパノソーマ活性を有するマングロマイシン類の単離、構造決定ならびに不斉全合成
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石原拓真、廣瀬友靖、高田拓和、山田健、中島琢自、高橋洋子、大村智、砂塚敏明
2. 発表標題 抗トリパノソーマ活性を有するMangromycin類の全合成
3. 学会等名 AKPS集会 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋脩、廣瀬友靖、君嶋葵、岩月正人、穂苅玲、石山亜紀、山田健、菅原章公、大村智、砂塚敏明
2. 発表標題 抗マラリア活性を有する(+)-Diatretolの不斉全合成
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム2019年【秋】
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村祐也、菊田奈菜、安田葉助、山田健、岡本専太郎
2. 発表標題 低原子価チタン反応材によるdual-modeカップリング重合法の開発
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本春佳、小沢早紀、佐野俊市郎、花生瑠汰、中川理絵、山田健、嶋田幸久、岡本専太郎
2. 発表標題 シロイヌナズナに対する側根成長阻害化合物の開発と作用機序について
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村祐也、菊田奈菜、安田葉助、山田健、岡本専太郎
2. 発表標題 低原子価チタン反応剤によるTi(0-i-Pr) ₄ /Me ₃ SiCl/MgによるDual-modeカップリング重合
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大上真由、岡本専太郎、山田健、伊部公太
2. 発表標題 16-oxa型ビタミンD ₃ 誘導体の合成およびVDR結合能活性評価-1
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊部公太、岡本専太郎、山田健、大上真由
2. 発表標題 16-oxa型ビタミンD ₃ 誘導体の合成およびVDR結合能活性評価-2
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡部優作, 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 1,6-ジインのNi触媒環化付加重合
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井一樹, 山田健, 岡本専太郎
2. 発表標題 2-ピリドン類を用いるエステルの触媒的アミノリシス反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山田健, 砂塚敏明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 有機分子触媒の開発と工業利用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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