

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410112

研究課題名(和文) 新規光学活性ピコリン酸型配位子の開発と不斉触媒反応への展開

研究課題名(英文) Development of chiral picolinic acid-type ligand and application for saymmetric catalysis

研究代表者

田中 慎二 (TANAKA, Shinji)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・助教

研究者番号：00529034

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ピリジン-2-カルボン酸は、古くから知られている配位子であり、これまでに10000を超える金属錯体が報告されている。一方で、これらの錯体を用いた不斉触媒反応への展開例はほとんどない。本研究では、本配位子の触媒反応における潜在的特徴に着目し、その触媒機能開発にむけて、軸性キラリティーを有する2-アリアルピリジン骨格を設計・合成し、その光学的安定性を調査することによって不斉反応に向けた配位子設計指針を得た。この基盤をもとに、独自に有効性を見出した脱水的アリル化反応を展開して、従来のTsuji-Trostアリル化反応では実現困難であったカルボン酸を求核剤とするアルケニルラクトン合成法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Picolinic acid (pyridine-2-carboxylic acid) is a well known as chelating ligand and more than ten-thousands related complexes has been reported. On the other hand, the number of the reports concerning about extension for catalytic reactions is less, especially in asymmetric reactions. In this work, to present a potential of the picolinic acid for the transition-metal catalysis, we have aimed to construct the library of the chiral ligands, and investigated about optical stability through comparison with the stabilities of their corresponding benzoic acid derivatives. We have established catalytic asymmetric dehydrative intramolecular allylation of carboxylic acids to give alkenyl lactones, which is difficult to be realized by conventional Tsuji-Trost allylation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ピリジン-2-カルボン酸 光学活性配位子 不斉アリル化 アトロープ異性 脱水反応 ルテニウム

1. 研究開始当初の背景

ピリジンの2位にカルボキシ基をもつピコリン酸(ピリジン-2-カルボン酸)は、 α -イミノ酸の一種である。 sp^2N は、高い σ ドナー性をもつとともに、芳香環の π^* 軌道に高い電子受容性をもつため様々な金属に対して親和性が高い。プレンステッド酸であるカルボキシ基OH部は、アニオン性配位子として高原子価金属と共有結合を形成できる。双極子モーメントを小さくすべく、カルボニル基C=OがC(2)=Nに対してs-trans、すなわち先の二つの官能基がs-cisに固定されていることも相俟って、配位子として高い機能を発現できる。実際に、非常に強力なキレート剤として知られ、生体内において、クロム、亜鉛、マンガン、銅、鉄、モリブデンなどの金属錯体が発見されている。錯体化学研究も盛んにおこなわれており、ほぼすべての天然存在金属の錯体が報告され、その数は10000を超える。このような高い錯体形成能に加えて、「芳香族性ピリジンのLUMO軌道による電子緩衝効果」、「カルボン酸・カルボキシラト変換」による「酸化状態の変化への柔軟的対応」や「プロトンと金属の協働効果の発現」など、動的にも特異な性質を示すため、触媒反応化学においても興味深い配位子と考えられる。しかしながら、その数は錯体報告例に比べて極端に少ない。これまでに、関連金属錯体を用いた酸化反応、炭素炭素結合形成反応、官能基変換反応など200程度の触媒反応が報告されているのみであり、未開拓配位子の一つとして注目される。

2. 研究の目的

本研究では、本配位子の触媒反応における潜在的特徴に着目し、光学活性配位子としての有用性を、化合物の物性調査および反応性獲得によって提示することを目的とした。

3. 研究の方法

ピコリン酸はすべての原子が sp^2 混成からなる構造が単純な分子であり、キラリティーの導入法は限られる。具体的な配位子構造として、ピコリン酸の平面的な構造的特徴を活用して、軸性キラリティーを導入した2-アリールピリジン骨格を設計した。3位にメチル基を、アリール基2位に任意の官能基を導入することによって立体的安定性を獲得するとともに、アリール基上の置換基の選択によって配位子の性質に摂動を与える。各種配位子を系統的に合成し、それらの光学的安全性を調査することで光学活性配位子としての可能性を確認するとともに、これまでにその有効性を見だしている脱水的アリル化反応(文献1、2)の展開をはかった。

4. 研究成果

6-アリールピリジンカルボン酸エステル類の安息香酸エステルとの比較による光学的安全性の評価

軸性キラリティーをもつピアリール系化

化合物の重要性は高く、配位子、材料、生理活性物質など様々な有用性が確認されている。これらは、軸上の回転によるエナンチオマーの相互変換可能なアトロプ異性をもつことが知られ、ビフェニル化合物においてその光学的安全性が古くから研究されている。そのラセミ化におけるエネルギー障壁は、図1に示す2,6位の置換基 L, L', S, S' の大きさに支配され(置換基の大きさ: $L, L' > S, S'$)、その立体的影響は Sternhell らによって定義された ER 値によって議論される。ビフェニルの一つを2-ピリジル基としたアリールピリジン類では、C-S基がN基に置換されるため不安定化が予想される。その報告例は多くないが、Clayden、Schlosser らによる定量的な調査により、ビフェニル化合物($S = H$)をピリジン化合物($S = \text{lone pair}$)とする不安定化度は-17.6 kJ/mol とされている。本研究では、5-メチル-(2-R-ナフタレン-1-イル)ピリジン-2-カルボン酸のアリルエステルを取り上げて、対応する安息香酸エステルとの安定性の差を比較することにより置換基効果を検証した。

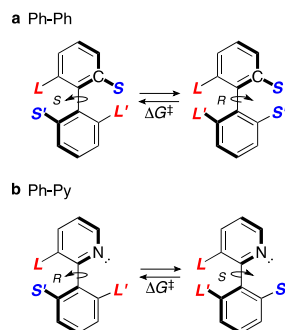


図1. ビフェニル(Ph-Ph)およびフェニルピリジン(Py-Ph)のアトロプ異性.

具体的には、R基としてメチル基、フェニル基、メトキシ基を設定した。図2に示すように、ナフチルピリジンカルボン酸エステルは、ナフチルピリジンの Reissert-Henze 法によるシアノ化、加水分解、アリルエステル化により、ナフチル安息香酸は安息香酸とナフタレンとの Suzuki-Miyaura 反応により合成した。それぞれのアリルエステルを分取HPLCにより光学分割し、光学的に純粋な化合物を得た。

得られた光学活性体をDMA中120 °Cにおけるラセミ化速度を定量化した。その結果、その安定性は、安息香酸において主要な要因となる置換基の立体的効果に加えて置換基の電子的効果が大きく影響することがわかった。図3に、各置換基のハメット定数に対する、ピリジンカルボン酸と安息香酸との立体反転エネルギー差をプロットしたグラフを示した。メトキシ基はその高いアリール基への電子供与性によって、立体反転時の遷移状態を安定化するために安息香酸と比較して

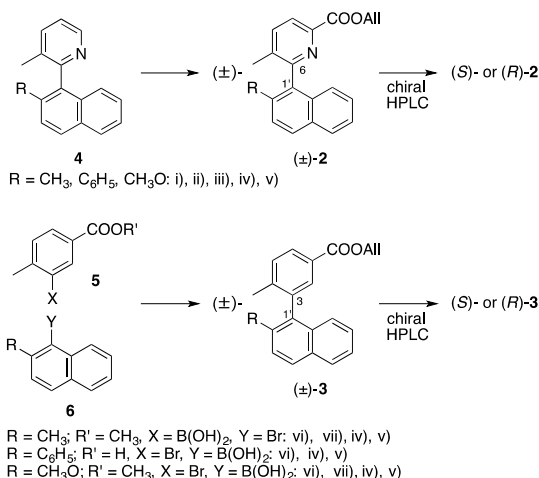


図2. 2-ナフチルピリジンカルボン酸および2-ナフチル安息香酸の合成. i) mCPBA. ii) ClCON(CH₃)₂, (CH₃)₃SiCN. iii) aq HCl. iv) SOCl₂. v) Al(OH). vi) Pd(P(C₆H₅)₃)₄, Na₂CO₃ or K₂CO₃. vii) aq NaOH.

大きく不安定化する。電子供与性の低いフェニル基ではその不安定化効果は低い。2-アリールピリジンの立体安定性は、ピフェニル化合物から単純に予測することはできず、この特有の効果を検討しなければならない点で注意が必要である。

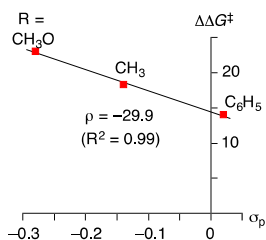


図3. R置換基のハメット定数とフェニル基-ピリジル基間での不安定化との相関.

光学活性アルケニルラクトン合成

光学活性なアルケニルラクトン類は、香料をはじめとする生理活性物質の部分骨格の1つであるとともに、全合成研究における重要なキラルビルディングブロックの1つである。その効率的供給に向け、オレフィン位に任意の官能基を導入できる不斉Tsuji-Trost反応に高い注目が集まっている。しかし、アリルエステルIIをアリル供給源として用いる従来法では、アルケニルラクトン生成物Iもアリルドナーとして働くため、生成物阻害や逆反応の進行に起因する反応性、収率、生成物の光学純度の低下が問題となり(図4)、特殊な系をのぞいて報告例はない。我々が独自に開発したエナンチオ選択的脱水型分子内アリル化触媒法は、求核部および電子部の活性化を必要とすることなく結合形成を行うことが可能である。共生成物は「水」のみであるため、原子効率、環境調和性の高い触媒法である。従来のTsuji-Trost法では塩基性条件下反応するのに対して、本反応は弱酸性条件下、進行する。このことがアルケニルラクトンのアリルドナー性を低減し、上記問題を解決できる

ものと期待される。本研究では、この触媒法の、 α -カルボキシアリルアルコールIIIの分子内脱水型アリル化によるアルケニルラクトン類の触媒的不斉合成への適用性を調査した。

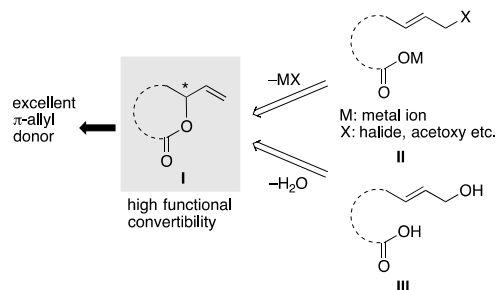
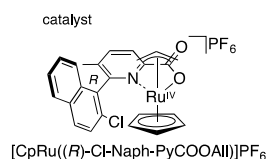
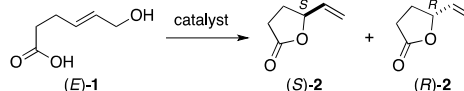


図4. 分子内アリル化によるアルケニルラクトン合成.



スキーム1に示す、(E)-7-ヒドロキシヘプト-5-エン酸((E)-1)を標準基質に取り上げて、反応条件検討を行った結果、基質濃度 100 mM, 基質触媒比(S/C) 100, DMA, 100 °Cにて定量的に対応する5-エテニルブチロラクトンが高エナンチオ選択性で得られた。S/Cを500としても反応は完結する。



スキーム1.

基質汎用性も広く、オレフィン部にメチル基を導入しても、エナンチオ選択性は保たれ、5-メチル基質では4置換不斉炭素中心構築法としても注目される。6員環のバレロラクトン類も高い光学純度で得られる。芳香環が縮合した基質でも反応は進行し、対応する5員環、6員環ラクトンのいずれも高い収率で合成できる。Z体基質を用いると、逆のエナンチオマーを優先して与える。本触媒反応の反応機構を解明するため、ヒドロキシメチレン

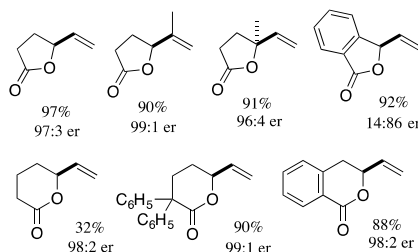


図5. 基質一般性.

部のプロトンを選択的に重水素化した基質を用いて、反応生成物の立体化学をHPLCおよび核磁気共鳴装置を用いて詳細に解析することにより、本触媒系の反応経路に関する重要な知見を得た。

<引用文献>

"Asymmetric Dehydrative Cyclization of ω -Hydroxy Allyl Alcohols Catalyzed by Ruthenium Complexes," Tanaka, S.; Seki, T.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8948–8951.

"Enantioselective Synthesis of Pyrrolidine-, Piperidine-, and Azepane-Type *N*-Heterocycles with α -Alkenyl Substitution: The CpRu-Catalyzed Dehydrative Intramolecular *N*-Allylation Approach," Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 608–611.

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 10件)

"Stereochemical Stability Differences between Axially Chiral 6-Aryl-substituted Picolinic Esters and Their Benzoic Ester Derivatives: sp^2N : vs sp^2CH in CH_3 , C_6H_5 , and CH_3O ortho-Substitution Effect," Tanaka, S.; Suzuki, Y.; Matsushita, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1726–1734. 査読有

"Intramolecular Tsuji–Trost-type Allylation of Carboxylic Acids: Asymmetric Synthesis of Highly π -Allyl Donative Lactones," Suzuki, Y.; Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9539–9542. 査読有

"Catalytic Dehydrogenative *N*-((Triisopropylsilyloxy)carbonyl (Tsoc) Protection of Amines Using iPr_3SiH and CO_2 ," Tanaka, S.; Yamamura, T.; Nakane, S.; Kitamura, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13110–13112. 査読有

"Mechanism of Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by a Combined System of $Ru(\pi-CH_2C(CH_3)CH_2)_2(cod)$ and the Chiral sp^2N/sp^3NH Hybrid Linear N_4 Ligand Ph-BINAN-H-Py," Nakatsuka, H.; Yamamura, T.; Shuto, Y.; Tanaka, S.; Yoshimura, M.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8138–8149. 査読有

"Soft Ruthenium and Hard Brønsted Acid Combined Catalyst for Efficient Cleavage of Allyloxy Bonds. Application to Protecting Group Chemistry," Tanaka, S.; Suzuki, Y.; Saburi, H.; Kitamura, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6559–6568. 査読有

"Donor-Acceptor Bifunctional Molecular

Catalyst: Its Development, Application, and Analysis," Kitamura, M.; Tanaka, S.;

Yoshimura, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2015**, *73*, 690–700. 査読有

"Asymmetric $NaBH_4$ 1,4-Reduction of C(3)-Disubstituted 2-Propenoates Catalyzed by a Diamidine Cobalt Complex," Shuto, Y.; Yamamura, T.; Tanaka, S.; Yoshimura, M.; Kitamura, M. *ChemCatChem.* **2015**, *7*, 1547–1550. 査読有

"CpRu-Catalyzed Asymmetric Dehydrative Allylation," Kitamura, M.; Miyata, K.; Seki, T.; Vatmurge, N.; Tanaka, S. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1121–1132. 査読有

"Asymmetric Hydrogenation of *tert*-Alkyl Ketones: DMSO Effect in Unification of Stereoisomeric Ruthenium Complexes," Yamamura, T.; Nakatsuka, H.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9313–9315. 査読有 Highlighted in *Synfact.*

"Direct Synthesis of Diverse β -Fluoroethylamines by a Multicomponent Protocol," Prakash, G. K. S.; Gurung, L.; Jog, P. V.; Tanaka, S.; Thomas, T. E.; Ganesh, N.; Haiges, R.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3579–3583. 査読有

[学会発表](計 10件)

"Soft Ruthenium and Hard Brønsted Acid Combined Catalyst for Efficient Cleavage of Allyloxy Bonds toward Protecting Chemistry," Tanaka, S.; Suzuki, Y.; Saburi, H.; Kitamura, M., The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, December 17, 2015. ポスター発表

"XAFS 測定による遷移金属錯体触媒前駆体の液相中における構造の推定," Tanaka, S. 第4回 名古屋大学シンクロトロン光研究センターシンポジウム, 名古屋, January 22, 2015. 招待講演

"Asymmetric Synthesis of Saturated Heterocyclic Compounds via Dehydrative Tsuji–Trost Reaction," Tanaka, S.; Kitamura, M., Vietnam Malaysia International Chemical Congress, Hanoi, November 7, 2014. 招待講演

"DMSO Effect for Unification of Ruthenium Complex Bearing Linear Tridentate PNN Ligand in Asymmetric Hydrogenation of Functionalized and Unfunctionalized *tert*-Alkyl Ketones," Tanaka, S.; Yamamura, T.; Kitamura, M., The 18th Malaysian International Chemical Congress, Kuala Lumpur, November 4, 2014. 招待講演

"CpRu-Catalyzed Dehydrative Allylation of Thiols and Application for Peptide Modification," Tanaka, S.; Kitamura, M., XXVI International Conference on Organic Chemistry, Sapporo, July 17, 2014. ポスター発表

"Catalytic Dehydrative S-Allylation of Cysteine-Containing Peptide," Tanaka, S.; Kitamura, M., The 4th International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis, Kyoto, July 11, 2014. ポスター発表

"Mechanistic Study on Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Using Ph-BINAN-H-Py-Ru Complexes," Nakatsuka, H.; Yamamura, T.; Yoshimura, M.; Tanaka, S.; Kitamura, M., The 3rd International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis, Fukuoka, January 10, 2014. ポスター発表

"脱水型分子内不斉アリル化反応による光学活性ヘテロ環状化合物の合成," 田中慎二, 第三回新学術領域「集積反応化学」若手合宿, 鳥取, December 21, 2013. 口頭発表

"Mechanistic Study on Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Using Ph-BINAN-H-Py-Ru Complexes," 中塚宏志, 山村知也, 吉村正宏, 田中慎二, 北村雅人, 第四回統合物質シンポジウム, 札幌, October 31, 2013. ポスター発表

"Development of Magnetically Separable Heterogeneous Deallylation Catalyst," Tanaka, S.; Kitamura, M., The 16th International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, Sapporo, August 6, 2013. ポスター発表

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 慎二 (TANAKA Shinji) 名古屋大学・物質科学国際研究センター・助教

研究者番号：00529034

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし