

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18827

研究課題名(和文) アニオン交換による求核触媒活性化を利用した位置選択的分子変換

研究課題名(英文) Site-Selective Molecular Transformation based on Activation of Catalytic Intermediate via Counterion Exchange

研究代表者

上田 善弘 (Ueda, Yoshihiro)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：90751959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：触媒活性中間体のカウンターアニオンを考慮した反応性の定量的な解析に基づき、糖類の触媒制御による位置選択的アシル化反応の触媒サイクル活性化に成功した。これまで、10 mol%以上の触媒量を必要としていた反応において、0.1 mol%以下まで触媒量を低減化することが可能となった。本反応系は種々の置換ベンゾイル基の導入に適用可能であり、配糖体天然物合成に有用な反応系と言える。また、活性中間体の反応性を精査することで、これまで未報告の位置選択的官能基変換を実現した。

研究成果の概要(英文)：We have proposed a new catalytic cycle for catalytic site-selective acylation of a carbohydrate based on quantitative analysis of reactivity of the catalytic intermediate. Catalyst loading was successfully decreased from 10 mol% to less than 0.1 mol%. Introduction of various substituted benzoyl groups were achieved site-selectively, which indicate that the reaction is applicable for efficient total synthesis of natural glycosides.

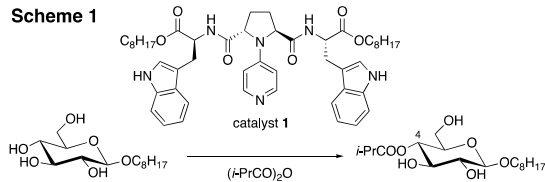
研究分野：医歯薬学

キーワード：求核触媒 カウンターアニオン 位置選択性

### 1. 研究開始当初の背景

糖に代表されるポリオールのような、複数の同一官能基を有する化合物の位置選択的官能基変換は、現代化学においても確実な方法論が存在しない。このため、基質の反応性に準拠した保護-脱保護段階を経ることで、望む位置の官能基変換を行うのが常法であり、本来不要な結合形成に多段階を要する。この課題に対して研究代表者は、糖類の直接的な位置選択的官能基化研究に取り組み、グルコピラノシド 4 位選択的アシル化法を開発している (Scheme 1, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890.)。また、基質本来の反応性とは独立した選択性を発現させる本手法の特徴を利用した、配糖体天然物の全合成に取り組み、エラジタンニン類の短工程全合成を報告している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177.)。本合成では糖水酸基に保護基を用いない戦略に基づくため、従来の半数以下の工程数での全合成を達成している。これは、位置選択的官能基変換手法の開発が有機合成化学に与えるインパクトの大きさを如実に表している。本研究では、Scheme 1 に示す反応のメカニズム解析に基づく改良と、さらなる位置選択的分子変換手法の開発に取り組んだ。

Scheme 1



### 2. 研究の目的

触媒制御の位置選択性を示す反応開発により有機合成化学の躍進に寄与することを目的として以下の二項目を研究対象とした。

(1) 天然物合成を志向した位置選択的アシル化の触媒サイクル活性化

天然に広く見られるアシル化糖のほとんどは置換ベンゾイル基や置換シンナモイル基などの、反応性の低いアシル基を有している。研究開始当初、これらの位置選択的導入には触媒量 10 mol% 以上を用いても、反応完結に 24 時間以上を要していた。これらの反応を迅速に完結させることができれば、より天然物合成に利用しやすい反応となる。

(2) 糖以外の多官能基性化合物の位置選択的官能基化

触媒 **1** は糖に対して高い選択性で位置選択的アシル化を進行させる。本触媒の特性を他の化合物群や他の官能基化へと展開できれば、位置選択的反応の設計指針を与えるものであり、有機合成化学の躍進に重要な知見を与えると考えた。

### 3. 研究の方法

触媒 **1** は求核触媒として求電子剤と反応し、活性なピリジニウム塩中間体を生じる (Figure 2)。このピリジニウム塩が分子認識能を持つため、Scheme 1 ではグルコピラノシド

の本来反応性の高い 6 位第一級水酸基存在下、4 位第二級水酸基選択的アシル化

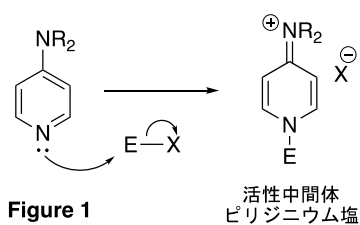


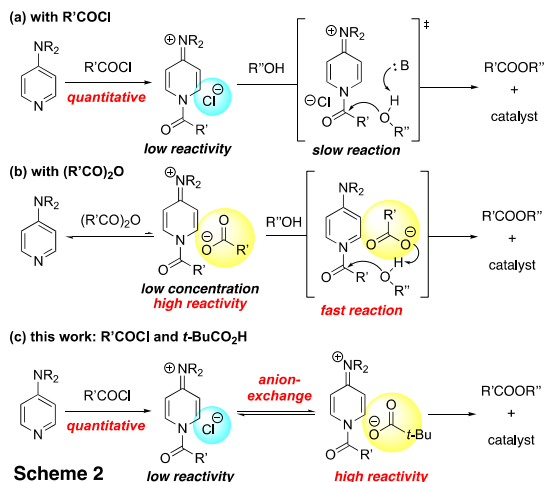
Figure 1

を進行させる。本研究では鍵中間体であるピリジニウム塩の構造に着目し、カウンターアニオンも含めた反応性を精査することで、Scheme 1 の反応の改良と未だ報告例のない位置選択的アシル化が達成できると考えた。

### 4. 研究成果

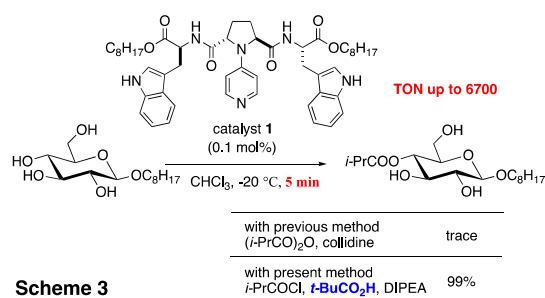
(1) アニオン交換に基づく触媒サイクルの活性化

アルコールのアシル化における 4-ジアルキルアミノピリジンの触媒サイクルは、一段階目のアシルピリジニウム塩の生成と二段階目のアルコールの求核付加により進行すると考えられている。アシル化剤の選択により大きく反応速度が異なることが報告されており、求電子性の高い酸クロリドを用いるよりも、酸無水物を用いる方がアシル化反応が早く進行する。酸無水物を用いた場合、活性中間体であるアシルピリジニウム塩は極少量しか生成しないが、カウンターアニオンであるカルボキシレートが二段階目の遷移状態において一般塩基触媒として働き、大幅に反応を促進させる (Scheme 2b)。一方、酸クロリドを用いた場合、アシルピリジニウム塩は定量的に生じるが、低活性のため全体の反応速度としてはそれほど向上しない (Scheme 2a)。研究代表者は NMR 実験及び速度論解析により一段階目のアシルピリジニウム塩と生じたアシルピリジニウム塩の反応性を定量的に測定し、カウンターアニオンがカルボキシレートの場合が約 1000 倍高い活性を有することを明らかにした。以上の知見に基づき、酸クロリドを用いアシルピリジニウム塩を定量的に生成させた後、系中でカウンターアニオンを交換させる新しい触媒サイクルを考案した (Scheme 2c)。



Scheme 2

考案した触媒サイクルに基づき、カルボキシラート源の添加を検討したところ、ピバル酸を添加するのみで、劇的な反応速度の向上が観測された。触媒 0.1 mol% 存在下、従来法では 5 分ではほとんど生成物がえられないのに対し、アニオン交換法では 5 分で反応は完結し、生成物が定量的に得られた (Scheme 3)。触媒回転数は最高 6700 を記録し、大幅な触媒量の低減化を達成した。また、これまで導入が困難であった種々の置換ベンゾイル基の導入も行うことができ、天然物合成への適用に耐え得る手法を開発することができた。カウンターアニオン源の添加によりカチオン性中間体の反応活性を調整する本手法は有機触媒一般に適用可能な手法と考えられる。



Scheme 3

## (2) 10-deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化

10-deacetylbaccatin III はタキサンに属するジテルペンポリオールであり、抗がん剤タキソールの半合成原料として利用される天然物である。10-deacetylbaccatin III の触媒制御での位置選択的アシル化が達成できれば、様々なタキソール誘導体の効率的合成が行えると考え検討を行った (Figure 2)。触媒 1 存在下、酢酸無水物を用いるアシル化は通常反応活性と言われる 7 位水酸基ではなく、10 位水酸基選択的に進行した。これにより、baccatin III の一段階選択的合成を行うことができた。また、トリクロロ酢酸無水物を用いると 7 位水酸基へ選択的アシル化が進行した。本結果は、アシルピリジニウム塩の構造の違いによって、認識される水酸基が異なることを示しており、さらなる位置選択的反應開発に重要な知見を与えるものである。

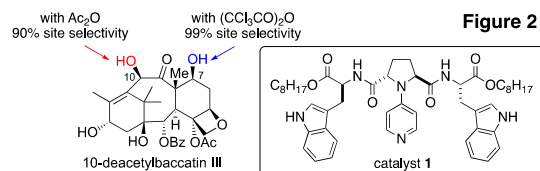
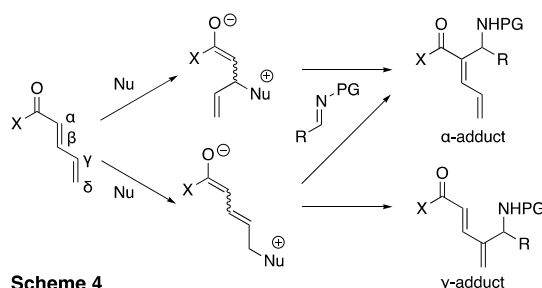


Figure 2

## (3) 触媒制御による位置選択的 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発

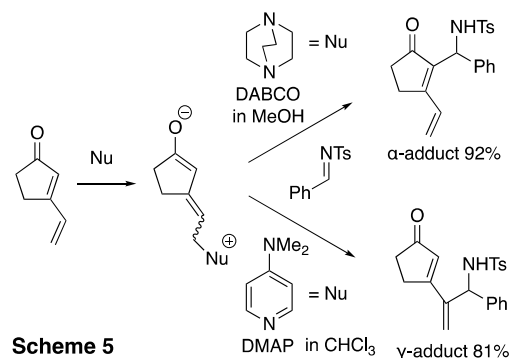
aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は Lewis 塩基存在下、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物がカルボニル  $\alpha$  位でイミンと炭素-炭素結合を形成し、対応するアリルアミンを与える有用な炭素骨格形成反応である。基質が

$\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -不飽和カルボニル化合物の場合、原理的には  $\alpha$  付加体と  $\gamma$  付加体の二種類が生成し得る。触媒制御によりこれらの位置異性体の作り分けが可能であれば、多官能基性有用ビルディングブロックの効率的な構築法となり得る (Scheme 4)。



Scheme 4

そこで、3-cyclopent-2-en-1-one を基質として用い、種々の求核触媒存在下、イミンを作させたところ、MeOH 中 DABCO を用いた場合には  $\alpha$  付加体のみを与えた一方で、CHCl<sub>3</sub> 中 DMAP を用いた場合には  $\gamma$  付加体を優先的に与えた。反応機構解析の結果、DABCO 及び DMAP いずれを用いた場合も触媒の付加は 1 位で起こり、系中では同様の対イオン型エノラートが生じているものの、触媒構造の違いによりその後のメカニズムが異なり異なる位置異性体をそれぞれ選択的に与える。本法は aza-MBH 反応において  $\gamma$  付加体を優先的に与えた初の例であり、多官能基性ビルディングブロックの有用な構築法となり得る。



Scheme 5

## 5. 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 10 件 )

1. Yanagi, M.; Imayoshi, A.; Ueda, Y.\*; Furuta, T.; Kawabata, T.\* Carboxylate Anions Accelerate Pyrrolidinopyridine (PPy)-Catalyzed Acylation: Catalytic Site-Selective Acylation of a Carbohydrate by in Situ Counteranion Exchange. *Org. Lett. in press.*

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01213

2. Yoshida, K.; Hirata, A.; Hashimoto, H.; Imayoshi, A.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T.\* Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of 1,*n*-Linear Disulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1030-1033.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.01.039

3. Takeuchi, H.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T.\* Total Synthesis of Ellagitannins via Sequential Site-Selective Functionalization of Unprotected D-Glucose. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 25-32. DOI: 10.1248/cpb.c16-00436
4. Ueda, Y. Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Synthesis of Natural Glycosides. *YAKUGAKU ZASSHI* **2016**, *136*, 1631-1639. DOI: 10.1248/yakushi.16-00186
5. Yamada, T.; Suzuki, K.; Hirose, T.; Furuta, T.; Ueda, Y.; Kawabata, T.; Omura, S.\*; Sunazuka, T.\* Organocatalytic Site-Selective Acylation of Avermectin B<sub>2a</sub>, a Unique Endectocidal Drug. *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 856-864. DOI: 10.1248/cpb.c16-00205
6. Imayoshi, A.; Yamanaka, M.\*; Sato, M.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Ueda, Y.; Kawabata, T.\* Insights into the Molecular Recognition Process in Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of 1,5-Pentanediol. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1337-1344. DOI: 10.1002/adsc.201600010
7. Hyakutake, R.; Gondo, N.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T.\* Catalyst-Controlled Regiodivergent Vinylogous Aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1321-1324. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.02.029
8. Yanagi, M.; Ninomiya, R.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Yamada, T.; Sunazuka, T.; Kawabata, T.\* Organocatalytic Site-Selective Acylation of 10-Deacetylbaecatin III. *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 907-912. DOI: 10.1248/cpb.c16-00037
9. Ueda, Y.; Kawabata, T.\* Organocatalytic Site-Selective Acylation of Carbohydrates and Polyol Compounds. *Top. Curr. Chem.* **2015**, *372*, 203-231. DOI: 10.1007/128\_2015\_662
10. Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T.\* Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Syntheses of Multifidosides A-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966-11970. DOI: 10.1002/anie.201504729

〔学会発表〕(計 17 件)

1. 橋本 悠、吉田圭佑、平田篤志、上田善弘、古田 巧、川端猛夫  
鎖状 1,*n*-ジスルホンアミドの鎖長識別モノアシル化 (ポスター発表)

日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25 日、東北大学 (仙台市)

2. Yoshihiro Ueda, Masanori Yanagi, Ayumi Imayoshi, Takumi Furuta, Takeo Kawabata  
Counter-Ion-Controlled Reactivity of Acylpyridinium Ion Intermediate in Organocatalytic Site-Selective Acylation (Poster)  
The 10th International Symposium on Integrated Synthesis, 2016 年 11 月 18 日、Awaji Yumebutai International Conference Center (Awaji city)

3. 上田善弘、古田 巧、川端猛夫  
最終段階位置選択的アシル化に基づく multifidoside 類の全合成 (ポスター発表)  
第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム、2016 年 10 月 28 日、千葉大学薬学部 120 周年記念講堂 (千葉市)

4. 柳 正致、二宮 良、上田善弘、山田 健、砂塚敏明、川端猛夫  
有機分子触媒による 10-Deacetylbaecatin の位置選択的アシル化 (口頭発表)  
第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2016 年 10 月 15 日、大阪薬科大学 (高槻市)

5. 権藤匠洋、百武龍一、吉田圭佑、上田善弘、川端猛夫  
触媒制御型位置選択的 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反応 (ポスター発表)  
日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム、2016 年 7 月 29 日、名古屋国際会議場 (名古屋市)

6. 上田善弘、柳 正致、今吉亜由美、二宮 良、古田 巧、川端猛夫  
位置選択的アシル化の触媒サイクル活性化と糖類の脱酸素化への応用 (口頭発表)  
第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2016 年 5 月 28 日、日本薬学会会長井記念ホール (東京都)

7. Atsushi Hirata, Keizo Kan, Valluru Krishna Reddy, Sokeirik Yasser, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata  
Mechanistic Insight into Organocatalytic Enantioselective Discrimination of Axially Chiral Diamines (Poster)  
Molecular Chirality Asia 2016、2016 年 4 月 22 日、Knowledge Capital Congress Convention Center (Osaka city)

8. 柳 正致、二宮 良、上田善弘、山田 健、砂塚敏明、川端猛夫  
10-Deacetylbaecatin III の触媒的位置選択的アシル化 (口頭発表)  
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜 (横浜市)

9. Masanori Yanagi, Ryo Ninomiya, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeshi Yamada, Toshiaki Sunazuka, Takeo Kawabata  
Organocatalytic Site-selective Acylation of 10-Deacetylbatatin III (Poster)  
Institute for Chemical Research International Symposium 2016 -Research Network Based on ICR MOU-, 2016年3月7日、Obaku Plaza, Kyoto University (Uji city)

10. Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata  
Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Syntheses of Multifidosides A-C by Organocatalysis (Poster)  
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015年12月19日、Convention Center (Hawaii, USA)

11. Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata  
Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Syntheses of Multifidosides A-C (Oral)  
The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015年11月10日、Rihga Royal Hotel Kyoto (Kyoto city)

12. 柳 正致、津田亜由美、上田善弘、古田巧、川端猛夫  
カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化 (口頭発表)  
日本薬学会近畿支部総会・大会、2015年10月17日、大阪大谷大学 (富田林市)

13. 藤森悠介、竹内裕紀、上田善弘、芝山啓允、吉村智之、古田巧、川端猛夫  
無保護グルコースを出発物質とする配糖体天然物の短段階全合成 (口頭発表)  
第57回天然有機化合物討論会、2015年9月11日、神奈川県民ホール (横浜市)

14. Masanori Yanagi, Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, and Takeo Kawabata  
Organocatalytic Site-selective Acylation of Polyol Natural Products (Poster)  
The 3rd International Symposium on Process Chemistry, 2015年7月15日、Kyoto International Conference Center (Kyoto city)

15. Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, and Takeo Kawabata  
Total Syntheses of Multifidoside A-C: Application of Predictable Catalytic Regioselective Acylation of Glucosides at Final Stage (Poster)  
The 39th Naito Conference: The chemistry of organocatalysts, 2015年7月8日、CATREAISE Gateaux Kingdom (Sapporo city)

16. Yoshihiro Ueda, Masanori Yanagi, Ayumi Tsuda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata  
Counter-Anion-Controlled Reactivity and Selectivity in Organocatalytic Acylation of Carbohydrates (Poster)  
有機元素セミナー、2015年6月8日、京都大学宇治キャンパス (宇治市)

17. 竹内裕紀、三代憲司、上田善弘、藤森悠介、古田 巧、川端猛夫  
位置選択的官能基化を利用するエラジタンニン類の全合成 (口頭発表)  
第13回次世代を担う有機化学シンポジウム、2015年5月23日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス・ローム記念館 (草津市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

<http://www.fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

上田 善弘 (UEDA, Yoshihiro)  
京都大学・化学研究所・助教  
研究者番号：90751959