

令和元年6月8日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17903

研究課題名(和文) 分子内水素結合を起点とするエナンチオ選択的アシル化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Enantioselective Acylation Based on Hydrogen-Bonding Strategy

研究代表者

萬代 大樹 (Mandai, Hiroki)

岡山大学・自然科学研究科・特任助教

研究者番号：60534427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者が開発したの第三級アルコール部位をもつ光学活性DMAPを用いて、より複雑な構造をもつポリオールの分子変換反応に適用可能か検討を行った。鎖状または環状1,3-ジオールや1,2,3-トリオール誘導体を用いて反応を試みたところ、高いエナンチオ選択性が発現し、目的とするモノアシル化体を高収率で得ることに成功した。また糖類の位置選択的アシル化反応についても検討をおこない、合成的利用価値の高いキラルビルディングの実践的短工程合成にも成功した。様々なコントロール実験の結果、本反応は水素結合により、高い反応加速効果とエナンチオ選択性(または位置選択性)が発現していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、医薬品、農薬、天然物などの生物活性化合物合成に利用できるキラルビルディングを迅速かつ効率的に合成できる方法であり、医薬品や農薬などのファインケミカルの分野に大きく波及するものと期待している。

研究成果の概要(英文)：With an optically active DMAP with tertiary alcohols moiety developed by our group, we examined enantioselective acylation of more complexed polyols. When the reaction was carried out using linear or cyclic 1,3-diol or 1,2,3-triol derivatives, the target monoacylated products were successfully obtained in high yield with high enantioselectivity. We also examined the regioselective acylation of carbohydrates for the synthesis of chiral building with high synthetic utility value. As a result of various control experiments, it was revealed that this reaction had high reaction acceleration effect and enantioselectivity (or regioselectivity) by hydrogen bonding.

研究分野：有機合成化学

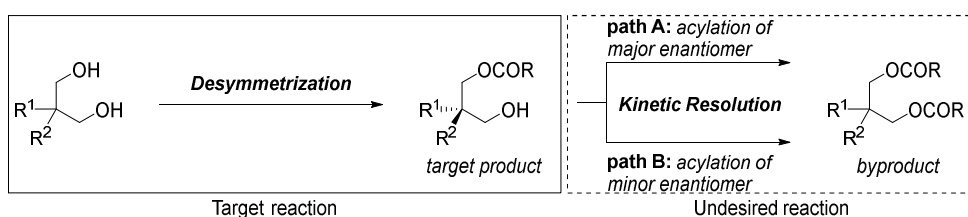
キーワード：有機分子触媒 求核触媒 アシル化 エナンチオ選択的 N,N-ジメチル-4-アミノピリジン 1,3-ジオール 糖

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

グリセロールを含む光学活性な 1,3-プロパンジオール誘導体は多くの生物活性物質にみられる構造であり、プロキラルな 1,3-プロパンジオールのエナンチオ選択的アシル化反応はこれらを合成するための有用な方法の一つである。しかしながら、プロキラル中心が反応点であるヒドロキシ基から離れているため、一般にエナンチオ選択性の発現が難しい分子であると考えられる。さらに第一級ヒドロキシ基の反応性の高さから、過剰反応であるジアシル化の抑制が難しく、いかにモノアシル化体で反応を止めるかも大きな問題である。この二段階目のアシル化反応は原理的に速度論的光学分割 (KR) となるため、ジアシル化が一定程度進行してしまうと、モノアシル化体の収率が低下するだけでなく、エナンチオ選択性も変化してしまうことも留意しなければならない (Scheme 1)。

Scheme 1. Characteristics of desymmetrization of prochiral 1,3-propanediols



さらに複雑な構造をもつ糖類は多数のヒドロキシ基を有しており、糖鎖を合成するためには望みのヒドロキシ基を選択的に官能基化しなければならない。この方法として、従来はヒドロキシ基の保護、脱保護を繰り返す多段階合成が必要であった。しかし、糖類の多段階合成による位置選択的な変換は、廃棄物及び工定数の大幅な増加を引き起こすことに加え、合成に時間がかかる、コストがかかる、原子効率が悪いなどの問題があり、効率的な反応系とは言い難い。そのため、近年では、多数のヒドロキシ基の中から特定のヒドロキシ基を官能基化する反応として、有機分子触媒を用いた手法がわずかに報告されている。しかし、完璧な位置選択性を示す例は少なく、また、基質適用範囲が狭いといった欠点があり、これらを克服できる触媒反応の開発が求められている。

2. 研究の目的

申請者が開発した光学活性 DMAP は触媒の第三級アルコール部位による水素結合を通じて反応基質の活性化が可能であり、この効果により様々な反応に対して触媒の高活性化・低触媒化を可能にしている。特に反応基質に分子内水素結合を形成するようなジオール部位をもつ基質は高エナンチオ選択的にモノアシル化体が得られる。そこで本研究では、これまでに観測された現象がその他のポリオール類に拡張可能か詳細に検討を行う。またなぜ触媒がジオール部位を認識して選択的なアシル化が行えるのか、反応メカニズムを明らかにする。さらに応用展開として、天然から入手容易な出発原料から、保護基の導入・脱保護をすることなく短工程で合成的価値のある化合物へと変換できる高効率変換反応の開発を目的とする。

3. 研究の方法

我々の研究室では、ピナフチルを不斉骨格とする光学活性 DMAP 誘導体が開発している (*Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11297)。そこでこの触媒を用いて、プロキラルな 1,3-プロパンジオールのエナンチオ選択的アシル化反応や糖類の位置選択的アシル化について我々の光学活性 DMAP 誘導体が有効なのではないかと考え、本研究に着手した。

4. 研究成果

まず初めに 2 位にアリール基やアルキル基を有するプロキラルな 1,3-プロパンジオールのエナンチオ選択的アシル化反応について反応条件の検討を行った。本反応系の最適条件を決定するために、基質 **2a** を用いて触媒検討を行った (Table 1)。まず、第三級アルコールを持つ触媒のアリール基上の置換基について検討したところ、置換基を持たない触媒 **1a**、3 位または 4 位に置換基を導入した触媒 **1b-f** や 3,5 位にメトキシ基を持つ触媒 **1g** を用いたとき高いエナンチオ選択性を示した。しかし、アリール基上の 3,5 位に嵩高い置換基を導入した触媒 **1h, 1i** を用いるとエナンチオ選択性は低下した。また、エステル、カルボン酸、アミドを持つ触媒を用いるとエナンチオ選択性は大幅に低下した。この結果より、本反応には第三級アルコールを持つ触媒が有効であることが分かった。触媒検討の結果より、アリール基上に置換基を持たない触媒 **1a** を用いたとき、モノアシル化体 **3a** を最も高収率かつ高エナンチオ選択的 (67% yield, 93:7 er) に得ることができたため、触媒 **1a** を最適触媒とし、以下の検討を行うこととした。

Table 1. Screening of catalysts for desymmetrization of **2a**^a

1a: R = C(OH)Ph₂
1b: R = C(OH)(3-MeO-C₆H₄)₂
1c: R = C(OH)(4-MeO-C₆H₄)₂
1d: R = C(OH)(4-Me-C₆H₄)₂
1e: R = C(OH)(4-Ph-C₆H₄)₂
1f: R = C(OH)(4-*t*-Bu-C₆H₄)₂
1g: R = C(OH)(3,5-(MeO)₂-C₆H₃)₂
1h: R = C(OH)(3,5-(*t*-Bu)₂-C₆H₃)₂
1i: R = C(OH)(3,5-(*t*-Bu)₂-4-MeO-C₆H₂)₂
1j: R = CO₂Et
1k: R = CO₂H (HCl salt)
1l: R = CONHPh

entry	catalyst	yield of 3a (%) ^a	yield of 4a (%) ^a	recovery of 2a (%) ^a	er of 3a ^b
1	1a	67	3	30	93:7
2	1b	48	3	46	92:8
3	1c	45	<2	52	93:7
4	1d	44	2	55	91:9
5	1e	58	4	38	91:9
6	1f	45	5	49	90:10
7	1g	47	4	50	91:9
8	1h	46	4	49	85:15
9	1i	32	14	53	83:17
10	1j	16	3	83	52:48
11	1k	13	<2	87	61:39
12	1l	14	2	86	45:55

^aDetermined by ¹H NMR analysis using benzylbenzoate as an internal standard. ^bDetermined by HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H.

種々の反応条件の精査を行ったところ、触媒量わずか 0.1 mol % で反応は進行し、モノアシル化体 **3a** を収率 90%、94:6 er で得た。さらに、ジアシル化体 **4a** の生成も収率わずか 7% に抑えることができた。用いた最適条件を基に、基質一般性の調査も行った (Figure 1)。

2 位にフェニル基とアルキル基を有する基質 **2a-d** を検討したところ、アルキル基が高くなるにつれてエナンチオ選択性は低下した。次にフェニル基上の電子状態がエナンチオ選択性に与える効果を調査するため、基質 **2e-g** の検討を行った。すると、フェニル基上に電子供与性基を持つ基質が高いエナンチオ選択性が発現するという傾向を示した。続いて、2 位に 2 つのアルキル基を持つ基質 **2h-j** を検討した。鎖状基質である **2h** は低いエナンチオ選択性であったが、環状基質である **2i, 2j** については高いエナンチオ選択性を示した。最後に、2 位に第三級炭素

を有する基質 **2k-n** を検討したところ、いずれの基質においてもエナンチオ選択性は中程度にとどまった。また全体的に、反応溶媒であるトルエンへの溶解性が高い基質は、ジアシル化の抑制ができた (**2a-d**, **2f**, **2h**, **2k**)。一方、溶解性が低い基質はジアシル化体が多く生成する傾向を示した (**2e**, **2g**, **2i**, **2j**, **2l-n**)。

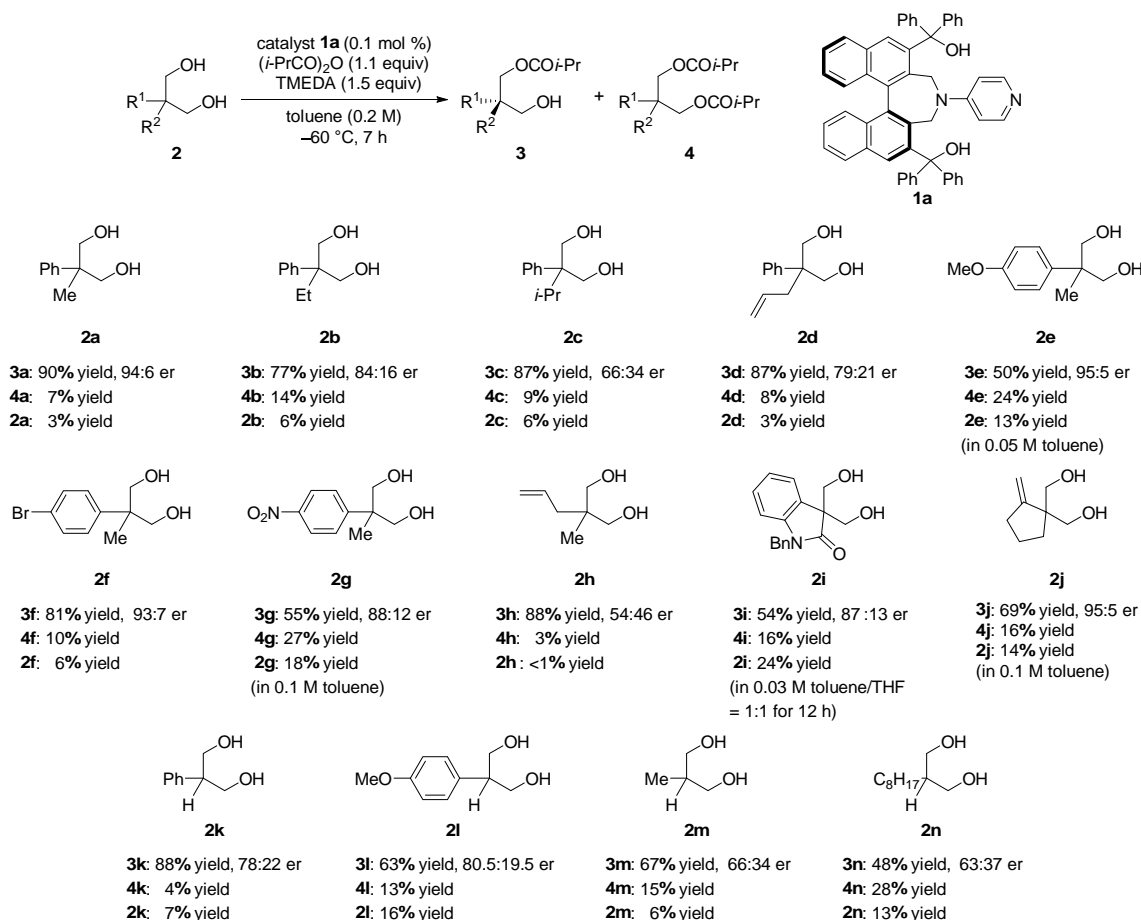


Figure 1. Substrate scope for desymmetrization of prochiral 1,3-propanediols

次にコントロール実験として、2段階目のアシル化反応の調査を行った (Table 2)。ラセミ体のモノアシル化体 **3a** と **3k** を反応条件にさらした結果、どちらの場合も回収基質は低いエナンチオ選択性を示した。分析の結果、Figure 1 の反応でジアシル化体 **4a**、**4k** が生成するとき、それぞれのモノアシル化体 **3a**、**3k** のマイナーエナンチオマーがアシル化された。つまり、ジアシル化が進行すればモノアシル化体 **3a**、**3k** のエナンチオ選択性が向上することが分かった (Scheme 1, path B)。

Table 2. Examination of the second acylation step^a

entry	monoacylate	conv. (%) ^a	er of monoacylate ^b	<i>s</i> ^c
1	3a	50	62:38	2.0
2	3k	59	63:37	1.8

^a Determined by ¹H NMR analysis using benzylbenzoate as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H. ^c The *s* factors were calculated using Kagan's equation.

さらに、本反応系における触媒構造のヒドロキシ基の重要性について調査をした(Figure 2)。最適条件下において、触媒構造中のヒドロキシ基を一つ欠いた触媒 **1a'** を用いたところ、**3a** のエナンチオ選択性は若干低下するのみであったが収率は大きく低下した。ヒドロキシ基を 2 つ欠いた触媒 **1a''** を用いたところ、**3a** の収率、エナンチオ選択性共に大きく低下した。これらの結果より、触媒構造中の 2 つのヒドロキシ基が反応加速効果及びエナンチオ選択性発現のために重要な役割を果たしていることが示唆された。

次に糖の位置選択的アシル化反応を試みた。R 体の触媒を用いて、6 位のヒドロキシ基を保護した様々な糖類に対して位置選択的アシル化反応を行った。その結果、アノマー位の立体化学 (α , β) や官能基にほぼ関係なく、非常に高い 3 位選択性でモノアシル化体を得ることに成功した。一方、マンノース誘導体に対しては、S 体の触媒が適していることが分かった。このことから 2 位ヒドロキシ基の立体化学が位置選択性の発現に重要な役割を担っていることが明らかになった。我々の光学活性 DMAP との触媒活性の比較のために、グルコース誘導体、ガラクトース誘導体、マンノース誘導体に対して DMAP 1 mol %、反応時間 3 時間でアシル化反応を行った。触媒として DMAP を用いた場合、いずれの糖誘導体においてもモノアシル化体の収率は低く、3 位選択性も低下した。これらの結果より、明らかに光学活性 DMAP 誘導体がモノアシル化体の収率向上と位置選択性の発現に効果があることが分かった。

この反応の遷移状態について考察すると、糖は多数の官能基があるため、想像の域をでないが、以下のように考えている。マンノース誘導体 (2 位のヒドロキシ基がアキシアルに配向したもの) では S 体の触媒が R 体の触媒よりも高い 3 位選択性を示し、2-デオキシグルコース誘導体 (2 位にヒドロキシ基をもたないもの) では 3 位選択性が低下したことから、糖の 2 位のヒドロキシ基が反応の遷移状態において、何らかの関与をしていることが強く示唆された。すなわち、触媒および糖の 2 位のヒドロキシ基を含む水素結合ネットワークにより遷移状態が安定化されることで、3 位のヒドロキシ基が活性化され、モノアシル化反応を加速し、高い位置選択性が発現していると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Korenaga, T.; Suga, S., Enantioselective Acyl Migration Reactions of Furanyl Carbonates with Chiral DMAP Derivatives. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25*, 2208-2212. (査読あり)
2. Mandai, H.; Hongo, K.; Fujiwara, T.; Fujii, K.; Mitsudo, K.; Suga, S., Dynamic Kinetic Resolution of Azlactones by a Chiral *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridine Derivative Containing a 1,1'-Binaphthyl Unit: Importance of Amide Groups. *Org Lett* **2018**, *20*, 4811-4814. (査読あり)
3. Mandai, H.; Ashihara, K.; Mitsudo, K.; Suga, S., Enantioselective Desymmetrization of 1,3-Diols by a Chiral DMAP Derivative. *Chem Lett* **2018**, *47*, 1360-1363. (査読あり)

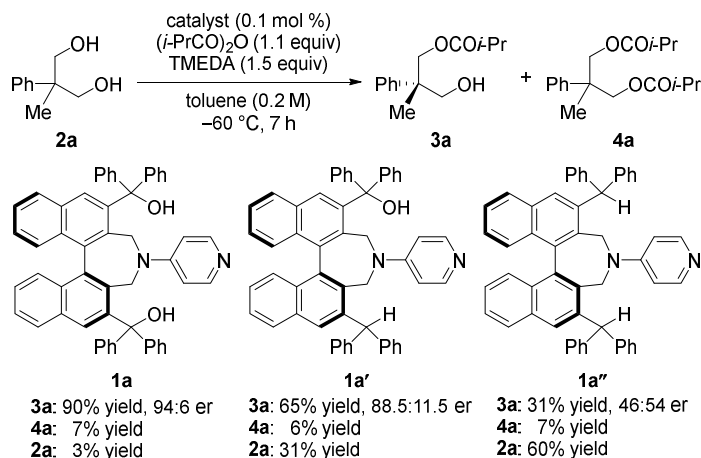


Figure 2. Effects of *tert*-alcohol unit(s) of the catalyst in the desymmetrization of **2a**.

4. Fujii, K.; Mitsudo, K.; Mandai, H.; Suga, S., Hydrogen Bonding-Assisted Enhancement of the Reaction Rate and Selectivity in the Kinetic Resolution of *d,l*-1,2-Diols with Chiral Nucleophilic Catalysts. *Adv Synth Catal* **2017**, *359*, 2778-2788. (査読あり)
5. Mandai, H.; Shimowaki, K.; Hongo, K.; Mitsudo, K.; Suga, S., An Intramolecular Nucleophile-Catalyzed Aldol-Lactonization (NCAL) Reaction of *S*-Aryl-(*E*)-6-oxohex-2-enethioate with *N,N*-4-Dimethylaminopyridine *N*-Oxide. *Heterocycles* **2017**, *85*, 492-502. (査読あり)
6. Mandai, H.; Yasuhara, H.; Fujii, K.; Shimomura, Y.; Mitsudo, K.; Suga, S., Desymmetrization of meso-1,2-Diols by a Chiral *N,N*-4-Dimethylaminopyridine Derivative Containing a 1,1'-Binaphthyl Unit: Importance of the Hydroxy Groups. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 6846-6856. (査読あり)
7. 萬代大樹, 藤居一輝, 菅 誠治 効率的かつ劇的な反応加速効果をもたらす有機分子触媒システムの開発. 有機合成化学協会誌 **2017**, *75*, 632-649. (査読あり)

[学会発表](計 12 件)

1. 第 48 回 複素環化学討論会 長崎ブリックホール国際会議場 2018.9.4
2O-19 光学活性 DMAP 誘導体を用いた糖類の位置選択的アシル化反応 (口頭発表)
(岡山大院自然) 山本知哉・阿部健幸・萬代大樹・菅 誠治
2. 日本化学会第 98 春季年会 日本大学 船橋キャンパス 2018.3.20-23
2H5-32 光学活性 DMAP 誘導体を用いるアシル化反応(1): 3-ヒドロキシ-3-置換-オキシ
インドール類の速度論的光学分割 (口頭発表)
萬代大樹・塩本龍平・菅 誠治
3. 日本化学会第 98 春季年会 日本大学 船橋キャンパス 2018.3.20-23
2H5-33 光学活性 DMAP 誘導体を用いるアシル化反応(2): 1,3-ジオールの
非対称化反応 (口頭発表)
芦原宏介・萬代大樹・菅 誠治
4. 日本化学会第 98 春季年会 日本大学 船橋キャンパス 2018.3.20-23
2H5-34 光学活性 DMAP 誘導体を用いるアシル化反応(3): 糖類の位置選
択的アシル化反応 (口頭発表)
山本知哉・阿部健幸・萬代大樹・菅 誠治
5. 第 47 回複素環化学討論会, 高知県立県民文化ホール (高知) 2017 年 10 月 28 日
3O-15 エナンチオ選択的なアシル化による meso-1,2-ジオール類の非対称化反応
(岡山大院自然) 萬代大樹・安原 宏・藤居一輝・下村征史・菅 誠治 (口頭発表)
6. 第 47 回複素環化学討論会, 高知県立県民文化ホール (高知) 2017 年 10 月 26 日
2P-51 光学活性 DMAP 誘導体を用いるアズラクTONの動的速度論的光学分割反応の開発
(岡山大院自然) 本郷晃平・萬代大樹・菅 誠治 (ポスター発表)
* Chemistry Letters 賞受賞
7. 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム, 大阪国際交流センター (大阪) 2017 年 8
月 4 日 2P-05 ベンゾフランON類のエナンチオ選択的 Steglich 型転位反応の開発
(岡山大院自然) 藤居一輝・萬代大樹・菅 誠治 (ポスター発表)
8. 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム, 大阪国際交流センター (大阪) 2017 年 8
月 3 日 1P-16 ジオール類のエナンチオ選択的モノアシル化反応の開発
(岡山大院自然) 萬代大樹・安原宏・藤居一輝・下村征史・菅 誠治 (ポスター発表)
9. 日本化学会 第 97 春季年会 慶應大学 日吉キャンパス 2017.3.16-19
Asian International Symposium-Organic and Green Chemistry
3D3-29 Development of Extremely Active Nucleophilic Catalyst for Enantioselective
Transformations (invited lecture) Hiroki Mandai*
10. 日本化学会 第 97 春季年会 慶應大学 日吉キャンパス 2017.3.16-19 若い世代の特別講
演, 1E5-28 効率的かつ劇的な反応加速効果をもたらす有機分子触媒システムの開発
萬代大樹
11. 日本化学会 第 97 春季年会 慶應大学 日吉キャンパス 2017.3.16-19
1E5-32 Enantioselective Steglich rearrangement of benzofuranone derivatives with highly active
chiral nucleophilic catalysts (oral) FUJII, Kazuki; MANDAI, Hiroki; SUGA, Seiji
12. 日本化学会 第 97 春季年会 慶應大学 日吉キャンパス 2017.3.16-19
3E8-13 本郷晃平・下脇圭太・萬代大樹・菅 誠治
N,N-4-ジメチルアミノピリジン *N*-オキシド(DMAPO)をプロモーターとする β-ラクTONの
新規合成法 (口頭発表)

[その他]

ホームページ等

<http://mandai.wpblog.jp>