

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：33708

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05456

研究課題名(和文) 不斉求核触媒による高難度分子変換反応の深化と応用

研究課題名(英文) Application of Chiral Nucleophilic Catalysts for Highly Difficult Molecular Transformations

研究代表者

萬代 大樹 (Mandai, Hiroki)

岐阜医療科学大学・薬学部・准教授

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)：本触媒を用いる高難度分子変換反応のさらなる深化を目指して、エナンチオ選択性発現に重要なN-アシルピリジニウム塩の構造解明と鎖状ポリオールのエナンチオ選択的(または位置選択的)アシル化反応の開発に取り組み、さらには本触媒の応用展開を目指して、簡易型固定化触媒の開発に取り組んだ。それぞれの研究項目において、これまでに無い重要な知見を与えることができた。特にポリオール類のアシル化については、当初の想定以上の成果を得ることができた。

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(キラル合成素子)を迅速かつ効率的に合成できる方法であり、従来の触媒ではなし得なかった高選択的な分子変換を実現できた。将来的には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)：In order to further exploration of difficult molecular transformations reactions using binaphthyl-based DMAP derivatives, we worked on (1) structural elucidation of N-acylpyridinium salts important for enantioselectivity, (2) development of enantioselective (or regioselective) acylation of polyols, and (3) development of simple immobilized catalysts for acylation. In each research field, In each of these research items, we were able to obtain unprecedented knowledge. In particular, we obtained various the acylation of polyols yielded results that exceeded our initial expectations.

研究分野：有機合成化学

キーワード：求核触媒 アシル化 有機分子触媒

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)はアルコールのアシル化反応を効率的に促進できる求核触媒として知られている。このプロセスを不斉化できるキラルな DMAP 誘導体が現在までにいくつも報告されているものの、触媒に導入した不斉環境に由来する立体障害のために、触媒活性が低く通常 10 mol %以上の触媒を反応に用いる必要があり、基質の適用範囲も限定的であった(Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570; 萬代、菅ら. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1787)。このような背景のもと、基質適用範囲が広く様々なアシル化反応に適用できる、高活性な光学活性 DMAP 誘導体の開発が強く求められている。

申請者らは独自のアプローチでキラルな求核触媒の開発研究に取り組んだところ、ピナフチル骨格に極性官能基を導入したキラルな DMAP 誘導体が劇的な反応加速効果を伴いながら、エナンチオ選択的なアシル化反応を促進することを明らかにした。さまざまなコントロール実験と計算化学による検討により、キラルな DMAP 触媒に組み込んだ極性官能基が水素結合を通じて反応基質の活性化をすることが、高エナンチオ選択性の発現と触媒の低触媒化(通常 0.5 mol %以下)の鍵となっていることを明らかにした(萬代、菅ら *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11297; 有機合成化学協会誌, **2017**, *75*, 632)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は「様々なアシル化剤を用いることができる汎用性のある反応を開発すること、および簡易型固定化触媒を創製すること」である。様々なアシル化剤から系内で発生する *N*-アシルピリジニウム塩(イオン対)は、触媒に組み込んだ極性官能基とどのような相互作用をしながら反応が進行し、エナンチオ選択性が発現しているのか、系統的かつ定量的に吟味し、エナンチオ選択性発現に必須な対カチオンや対アニオンを特定する。従来の触媒では不斉源の立体障害によるエナンチオ選択性の制御をしており、イオン対の構造に着目した系統的な検討はこれまで報告例はない。ここで得られる知見は新たな触媒の設計指針としてフィードバックする。また応用として、現在保有している触媒ライブラリーをそのまま活用するために、これまでにない配位結合に基づくアプローチで触媒の固定化に挑む。キラルな DMAP 誘導体を直接固定しない固定化触媒が創製できれば、新たな触媒担持法としてさらなる展開が期待できると考えている。

## 3. 研究の方法

本触媒を用いる高難度分子変換反応のさらなる深化を目指して エナンチオ選択性発現に重要な *N*-アシルピリジニウム塩の構造解明と 鎖状ポリオールのエナンチオ選択的(または位置選択的)アシル化反応の開発に取り組み、本触媒の応用展開を目指して 簡易型固定化触媒の開発に取り組んだ。

## 4. 研究成果

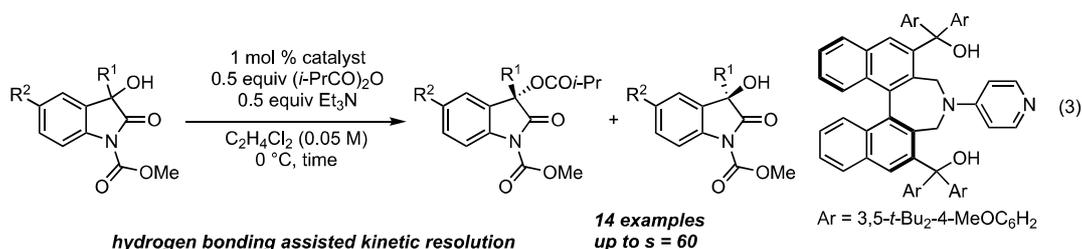
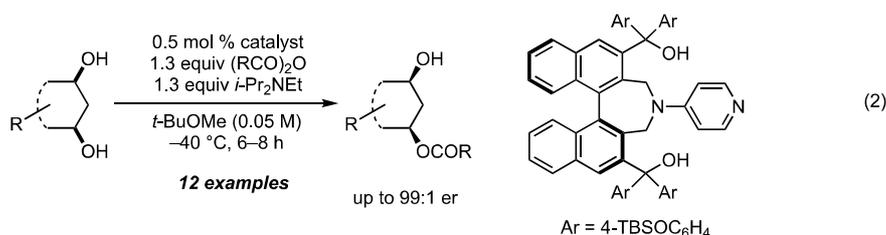
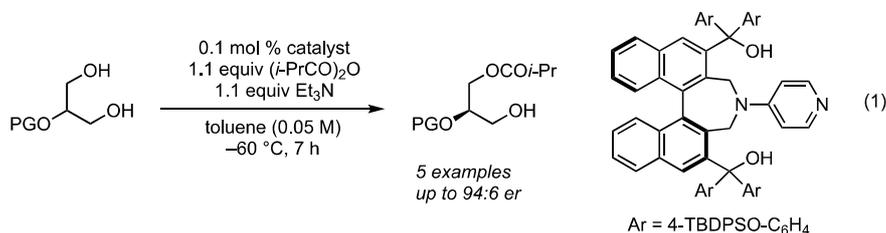
### エナンチオ選択性発現に重要な *N*-アシルピリジニウム塩の構造解明

ピナフチル骨格をもつ光学活性 DMAP 誘導体を用いたアルコールのアシル化反応においては、アシル化剤としてイソ酪酸無水物を用いなければ目的物の収率、エナンチオ選択性が低下するという問題があった。その原因としてこれらの反応の鍵中間体である *N*-アシルピリジニウム中間体の対アニオンがイソ酪酸アニオンであることが反応加速効果およびエナンチオ選択性の発

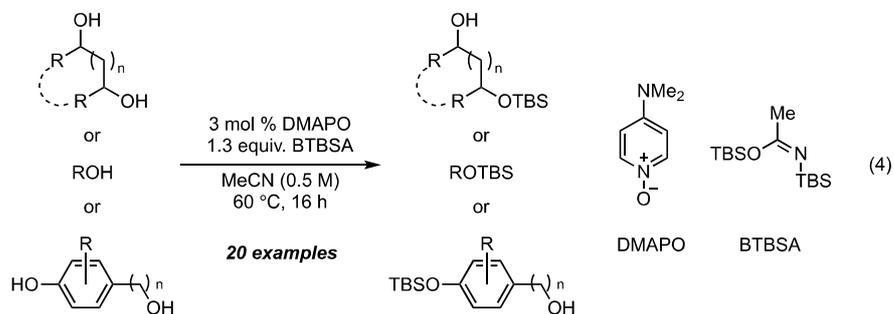
現に必要であるとの仮説を立て、プロキラルな 1, 3-プロパンジオールの非対称化(ベンゾイル化)をモデル反応として *N*-アシルピリジニウム 中間体の対アニオンの影響を調査した。種々検討の結果、触媒と無水安息香酸から生成する *N*-アシルピリジニウム中間体に対して触媒量の酸を添加すると、予期したとおりエナンチオ選択性の向上と反応加速効果が得られた。これは、触媒と無水安息香酸から生成する *N*-アシルピリジニウム中間体の対アニオンを安息香酸アニオンから酸の対アニオンに交換され、エナンチオ選択性の向上と反応加速効果が出たものと考えている。

#### 鎖状ポリオールのエナンチオ選択的(または位置選択的)アシル化反応の開発

鎖状アルコールの一種であるグリセロール誘導体(式 1)および環状 1,3-ジオールのエナンチオ選択性非対称化反応(式 2)および第三級アルコール(3-ヒドロキシ-3-置換 2-オキシインドール誘導体)の速度論的光学分割(式 3)を試みたところ、高いエナンチオ選択性で目的物を得ることができた。比較的構造的な自由度が高い鎖状アルコールを用いてもモノアシル化反応のみが進行し、高いエナンチオ選択性が発現することは特筆すべきである。様々な検証実験を行った結果、求核触媒中に存在する二つの極性官能基(第三級アルコール)と反応基質(アルコール)との間に働く水素結合によって、高い位置選択性およびエナンチオ選択性が発現することを見いだした。



一方、これらの研究過程において、触媒として *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン *N*-オキシド(DMAPO)、シリル化剤として *N,O*-Bis(tert-butyldimethylsilyl)acetamide (BTBSA)を用いるとアルコール類のシリル化反応(式 4)が進行することを見出した。反応基質としてジオールを用いると化学選択的にモノシリル化反応が進行した。また分子内に無保護の第一級ヒドロキシ基をもつ反応基質を用いた場合でも、興味深いことにフェノール性ヒドロキシ基のみ化学選択的にシリル化反応が進行した。各種コントロール実験の結果から、酸性度の高いヒドロキシ基が優先的にシリル化されることを明らかにした。また DFT 計算によってもこの反応機構を支持する結果が得られた。



### 簡易型固定化触媒の開発

初期検討として、ボロン酸由来の化合物に対して DMAP を簡易固定化させた化合物を調製し、これがアシル化触媒として機能するか検討した。第二級アルコールのアシル化反応において、簡易固定化された触媒を用いると目的物であるアシル化体が定量的に得られる最適条件を見出した。また、同時に触媒の回収検討を行い、3 回繰り返し用いることができたものの、触媒の回収が 4 回の時点で回収率が低下する結果となった。この初期検討の知見をもとに光学活性 DMAP 誘導体の簡易型固定化触媒の開発検討を引き続き行っていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12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<br>Mitsudo Koichi, Habara Nanae, Kobashi Yoshiaki, Kurimoto Yuji, Mandai Hiroki, Suga Seiji  | 4. 巻<br>31                    |
| 2. 論文標題<br>Integrated Synthesis of Thienyl Thioethers and Thieno[3,2-b]thiophenes via 1-Benzothiophen-3(2H)-ones  | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Synlett   | 6. 最初と最後の頁<br>1947-1952       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0040-1707280  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Nakagawa Saki, Omori Kazuhiro, Nakayama Masaaki, Mandai Hiroki, Yamamoto Satoshi, Kobayashi Hiroya, Sako Hidefumi, Sakaida Kyosuke, Yoshimura Hiroshi, Ishii Satoki, Ibaragi Soichiro, Hirai Kimito, Yamashiro Keisuke, Yamamoto Tadashi, Suga Seiji, Takashiba Shogo | 4. 巻<br>83                    |
| 2. 論文標題<br>The fungal metabolite (+)-terrein abrogates osteoclast differentiation via suppression of the RANKL signaling pathway through NFATc1   | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>International Immunopharmacology  | 6. 最初と最後の頁<br>106429 ~ 106429 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.intimp.2020.106429  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Fujii Kazuki, Mitsudo Koichi, Mandai Hiroki, Korenaga Toshinobu, Suga Seiji   | 4. 巻<br>25                    |
| 2. 論文標題<br>Enantioselective Acyl Migration Reactions of Furanyl Carbonates with Chiral DMAP Derivatives   | 5. 発行年<br>2019年               |
| 3. 雑誌名<br>Chemistry - A European Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>2208-2212       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/chem.201806050  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Shigemori Keisuke, Watanabe Momoka, Kong Julie, Mitsudo Koichi, Wakamiya Atsushi, Mandai Hiroki, Suga Seiji   | 4. 巻<br>21                    |
| 2. 論文標題<br>Iodide-Mediated or Iodide-Catalyzed Demethylation and Friedel-Crafts C-H Borylative Cyclization Leading to Thiophene-Fused 1,2-Oxaborine Derivatives   | 5. 発行年<br>2019年               |
| 3. 雑誌名<br>Organic Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>2171-2175       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.orglett.9b00485   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Mitsudo Koichi, Yoshioka Kazuki, Hirata Takayuki, Mandai Hiroki, Midorikawa Koji, Suga Seiji | 4. 巻<br>30              |
| 2. 論文標題<br>1,10-Phenanthroline- or Electron-Promoted Cyanation of Aryl Iodides                         | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Synlett  | 6. 最初と最後の頁<br>1209-1214 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0037-1611793   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Mitsudo Koichi, Matsuo Ren, Yonezawa Toki, Inoue Haruka, Mandai Hiroki, Suga Seiji   | 4. 巻<br>59              |
| 2. 論文標題<br>Electrochemical Synthesis of Thienoacene Derivatives: Transition Metal Free Dehydrogenative C2S Coupling Promoted by a Halogen Mediator | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Angewandte Chemie International Edition  | 6. 最初と最後の頁<br>7803-7807 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/anie.202001149   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Mandai Hiroki, Suga Seiji, Ashihara Kosuke, Mitsudo Koichi                     | 4. 巻<br>102             |
| 2. 論文標題<br>Acylation Desymmetrization of Glycerol Derivatives by Chiral DMAP Derivatives | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>HETEROCYCLES   | 6. 最初と最後の頁<br>1083-1083 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3987/com-21-14433   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Mandai Hiroki, Hironaka Tsubasa, Mitsudo Koichi, Suga Seiji                             | 4. 巻<br>50            |
| 2. 論文標題<br>Acylation Desymmetrization of Cyclic <i>meso</i> -1,3-Diols by Chiral DMAP Derivatives | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Chemistry Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>471-474 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1246/cl.200809   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Mandai Hiroki, Shiomoto Ryuhei, Fujii Kazuki, Mitsudo Koichi, Suga Seiji  | 4. 巻<br>23              |
| 2. 論文標題<br>Kinetic Resolution of Tertiary Alcohols by Chiral DMAP Derivatives: Enantioselective Access to 3-Hydroxy-3-substituted 2-Oxindoles | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Organic Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>1169-1174 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.orglett.0c03956   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Mitsudo Koichi, Kobashi Yoshiaki, Nakata Kaito, Kurimoto Yuji, Sato Eisuke, Mandai Hiroki, Suga Seiji    | 4. 巻<br>23              |
| 2. 論文標題<br>Cu-Catalyzed Dehydrogenative C <sub>2</sub> O Cyclization for the Synthesis of Furan-Fused Thienoacenes | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Organic Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>4322-4326 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.orglett.1c01256  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Sakaida Kyosuke, Omori Kazuhiro, Nakayama Masaaki, Mandai Hiroki, Nakagawa Saki, Sako Hidefumi, Kamei Chiaki, Yamamoto Satoshi, Kobayashi Hiroya, Ishii Satoki, Ono Mitsuaki, Ibaragi Soichiro, Yamashiro Keisuke, Yamamoto Tadashi, Suga Seiji, Takashiba Shogo | 4. 巻<br>12      |
| 2. 論文標題<br>The Fungal Metabolite (+)-Terrein Abrogates Ovariectomy-Induced Bone Loss and Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand-Induced Osteoclastogenesis by Suppressing Protein Kinase-C / II Phosphorylation   | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Pharmacology  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fphar.2021.674366  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Mandai Kyoko, Yamamoto Tetsuya, Mandai Hiroki, Nagaki Aiichiro                               | 4. 巻<br>18            |
| 2. 論文標題<br>Rapid gas-liquid reaction in flow. Continuous synthesis and production of cyclohexene oxide | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Beilstein Journal of Organic Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>660-668 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3762/bjoc.18.67   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tsubasa Hironaka, Hiroki Mandai, and Seiji Suga                                |
| 2. 発表標題<br>Acylation Desymmetrization of meso-1,3-Diols by Chiral DMAP Derivatives        |
| 3. 学会等名<br>27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC-27) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>萬代大樹 , 山本知哉 , 阿部健幸 , 菅誠治        |
| 2. 発表標題<br>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 |
| 3. 学会等名<br>第45回反応と合成の進歩シンポジウム              |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>萬代大樹 , 山本知哉 , 阿部健幸 , 菅誠治      |
| 2. 発表標題<br>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 |
| 3. 学会等名<br>第36回有機合成セミナー                  |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hiroki Mandai, Yuichiro Matsuura, Fatin Mahfuzah, Seiji Suga                    |
| 2. 発表標題<br>Silylation of Alcohols by N,O-Bis(tert-butyl dimethylsilyl)acetamide with DMAPO |
| 3. 学会等名<br>第12回 有機触媒シンポジウム   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>萬代大樹                             |
| 2. 発表標題<br>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 |
| 3. 学会等名<br>有機合成化学協会中国四国支部支部奨励賞受賞講演（招待講演）    |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>萬代大樹、松浦悠一郎、マフザ ファティン、光藤耕一・菅 誠治              |
| 2. 発表標題<br>N,N-4-ジメチルアミノピリジンN-オキシドを用いる アルコールの触媒的シリル化反応 |
| 3. 学会等名<br>第50回複素環化学討論会                                |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>萬代大樹、松浦悠一郎、マフザ ファティン、光藤耕一・菅 誠治              |
| 2. 発表標題<br>N,N-4-ジメチルアミノピリジンN-オキシドを用いる アルコールの触媒的シリル化反応 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会                                 |
| 4. 発表年<br>2022年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| <a href="https://hmandai.com">https://hmandai.com</a> |
|---|

6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 菅 誠治<br><br>(Suga Seiji)<br><br>(50291430) | 岡山大学・自然科学研究科・教授<br><br><br><br><br>(15301) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |