

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590006

研究課題名(和文) 分子認識型軸性不斉触媒を用いる多官能性分子の位置・立体選択的反応の開発

研究課題名(英文) Development of Regio- and Stereoselective Reactions of Polyfunctionalized Molecules by Axially Chiral Catalysts

研究代表者

古田 巧 (Furuta, Takumi)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：30336656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：多数の官能基が共存する多官能性基質について、保護基を用いることなく特定の官能基のみ位置選択的に化学変換する方法が開発できれば、有機合成化学は格段に効率化される。このような無保護多官能性分子の直接的な位置・立体選択的変換法の確立を目的に、分子認識部と触媒活性部を適切な位置関係で配した軸性不斉触媒の開発を行った。分子認識部としてカルボキシラートイオンを持つビアリアル型 DMAP 触媒は、その水酸基認識能に基づいてアルコールのアシル化反応を加速することを明らかにした。他方、アニリン型アミノ基とカルボキシル基を不斉軸まわりに配置した軸性不斉アミノ酸類の簡便な合成法も確立した。

研究成果の概要(英文)：Axially chiral catalysts bearing both of the molecular recognition site and the catalytic active site in proper geometry were prepared to approach novel catalytic process, which enables direct regio- and stereoselective transformation of polyfunctionalized molecules. A biaryl DMAP catalyst with an internal carboxylate, developed in this research, showed high catalytic activity on the acylation of alcohol through activation of the hydroxy group of alcohol by the internal carboxylate ion. On the other hand, an efficient synthetic method for axially chiral amino acids possessing aniline-type amine and carboxylic acid moiety around its chiral axis were also developed. These results provide precious information for developing catalytic regio- and stereoselective transformations of polyfunctionalized molecules.

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：軸性不斉 求核触媒 アシル化 イオンペア 非天然アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

医薬品や生理活性天然物など有用な生理活性分子は、多くの場合複数の官能基を持つ多官能性化合物である。このような多官能性分子の合成において、変換したい官能基より共存する官能基の方が高い反応性を持つ場合、まず反応性の高い官能基を保護した後、目的の化学変換を行うのが常である。他方、多官能性分子中、直接的に目的とする官能基のみ位置選択的に変換する方法が開発できれば、有機合成化学は格段に効率化されると考えられる。しかし、このような無保護多官能性分子の直接的な位置選択的変換の開発は途についたばかりで、その方法論の開発はこれからの課題である。

研究代表者は、これまでの研究から「基質-触媒間の近接を促す親和的な分子間相互作用こそ達成困難な化学変換の加速と選択性実現の鍵となる」との認識を得た。

サイクレン-銅錯体をヘッドグループとして持つ人工リン脂質を用い膜蛋白質の膜界面選択的な切断を検討した。その結果、選択性は不十分ながら切断を達成したが、その反応には膜蛋白認識部となる脂質の修飾が必須で、単純なサイクレン-銅錯体では切断活性がないことを明らかにした (Furuta, T. *et al.*, *Org. Lett.* **10**, 4847 (2008))。また、研究代表者の所属研究室において開発された、分子認識能を持つ求核触媒によるグルコースの位置選択的アシル化 (Kawabata, T. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 12890 (1997)) に携わり、触媒の基質認識に基づいて反応性の高い第一級水酸基存在下、反応性の低い第二級水酸基を位置選択的にアシル化できることを目の当たりにし、その威力を実感してきた。これらの研究は、「分子認識型触媒は無保護多官能性分子の加速的かつ位置選択的な化学変換を可能にする」ことを研究代表者に強く印象付けた。

このような分子認識型触媒を開発する鍵は、分子認識部と反応部を適切に配置する点にある。そこで、本研究では、研究代表者がこれまでに開発してきたピアリール型軸性不斉分子の合成法 (Furuta, T. *et al.*, *Tetrahedron* **60**, 2225 (2004)) を活かし、その剛直な骨格を分子認識部と反応部の位置関係を明確に定義し得るキラルなスペーサーとする触媒の開発を目的に研究を実施した。本研究は多官能性分子の位置選択的官能基化や位置・立体選択的 C-H 水酸化のような新反応の開発に向けて重要な基礎知見となる。

2. 研究の目的

下の2項目を具体的な目的に研究を遂行した。

(1) 分子認識部となるカルボキシラートイオンと触媒活性部(アシルピリジニウムイオン)の位置関係が明確なピアリール型求核触媒の開発

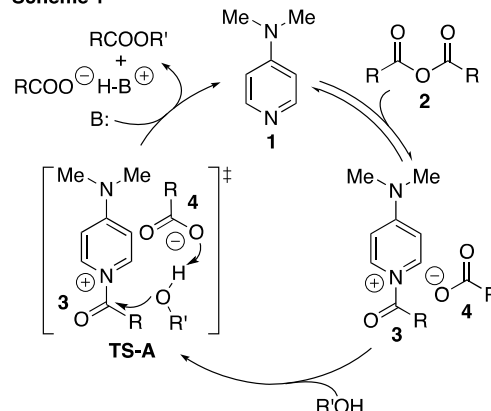
(2) アニリン型アミノ基とカルボキシル基を不斉軸まわりに配置した軸性不斉アミノ酸誘導体の開発

特に(1)の研究では、カルボキシラートイオンがアルコールの水酸基を認識し、アシル化反応を加速することを明らかにし、アシル化触媒の開発に新たなコンセプトを提案するに至った。以下に、それぞれ(1)(2)の具体的な研究背景、研究方法、結果を記載する。

3. 研究の方法

(1) DMAP (1) と酸無水物 2 を組み合わせたアルコールのアシル化は代表的な求核触媒反応で、エステル合成に広く用いられている。この反応ではまず DMAP と酸無水物との反応によりアシルピリジニウムイオン 3 が生成する。次いで 3 へのアルコールの求核攻撃でエステルが生成するが、その際 3 のカウンターアニオンであるカルボキシラートイオン 4 が一般塩基として働き、遷移状態で水酸基を脱プロトン化することで、反応を促進していると推測されている (Scheme 1, TS-A)。

Scheme 1



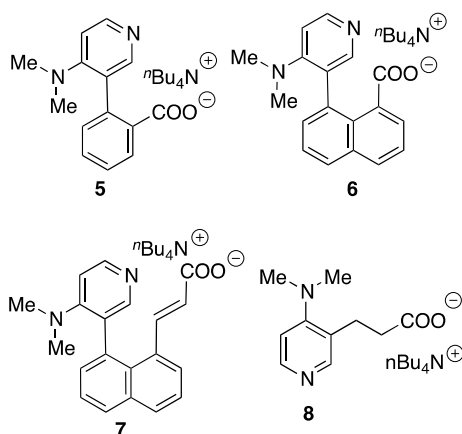
本触媒反応の律速段階は、このアルコールの求核攻撃にあることから、活性化に寄与するカルボキシラートイオンの塩基性や遷移状態での位置がアシル化の結果に影響を及ぼすと考えられる。実際にアシル化剤として塩化アセチルを用いるより、塩基性の強いカルボキシラートイオンを生じる酸無水物を用いる方が、より速くアシル化が進行することが知られている。

当研究室では、官能基化した求核触媒による無保護グルコース誘導体の4位第二級水酸基選択的アシル化を開発している (Kawabata, T. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 12890 (1997))。本反応ではアシル化剤として酸無水物を用いることが重要で、酸塩化物を用いると4位選択性は低下し、6位アシル化体が主生成物となる。この結果は、カルボキシラートイオンがアシル化の効率のみな

らず位置選択性にも影響を及ぼすことを示している。

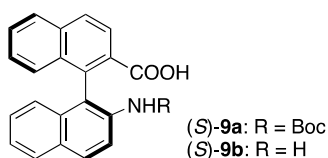
以上のようにアシル化反応の鍵となるカルボキシラートイオンであるが、一般塩基として働くその存在位置は、これまで実験的に解明されていなかった。今回、遷移状態 (TS-A) でのイオンペアの相対位置と距離を、ピリジン環とカルボキシラートイオンを種々のスペーサーで連結することで制御した触媒 5-8 (Figure 1) を設計、合成した。これらの触媒活性を評価することで、アシル化反応に寄与するカルボキシラートイオンの位置を明らかにすべく研究を行った。

Figure 1



(2) 研究代表者は、1-プロモナフトアミドのホモカップリングによってフェナントリジノン誘導体を一段階で与えるドミノ型カップリング反応を開発し、カップリング成績体のラクタム環を開環することで、軸性不斉アミノ酸類 9 へと誘導している (Figure 2, Furuta, T. *et al.*, *J. Org. Chem.* **75**, 7010 (2010)). この新規な人工アミノ酸は、アニリン型アミノ基とカルボキシル基の配置が不斉軸まわりに明確に定義されており、分子認識型触媒の基本骨格として期待される。しかし、これまでに開発した合成法はジアステレオマーに誘導後光学分割する方法をとっており、簡便で大量合成も容易な合成法の開発が求められていた。そこで、本研究ではその改良合成法の確立を目指した。

Figure 2



4. 研究成果

(1) 触媒 5-8 の触媒活性は、無水酢酸 10 当量を用いる擬一次反応条件下、シクロヘキサノールのアセチル化の反応速度で評価した。その結果、6 が特異的に高いアシル化の触媒活性を示すことを見いだした (Figure 3: シクロヘキサノールのアセチル化における

相対触媒活性)。ベンゾイル化反応においては、6 の触媒活性は DMAP を凌駕した。

触媒 6 のアシルピリジニウムイオンにメタノールが求核攻撃する遷移状態の DFT 計算 (Figure 4) は、ピリジン環に向かい合い約 2.8 Å の距離にあるカルボキシラートイオンがアルコールを認識、活性化し、反応を加速していることを示した。本研究は、アルコール認識部としてカルボキシラートイオンを適切な位置に導入すれば、触媒活性を増強できることを示しており、DMAP 型求核触媒や、ひいては多点相互作用型触媒の新たな設計指針を発信するものである (発表論文 3)。

Figure 3

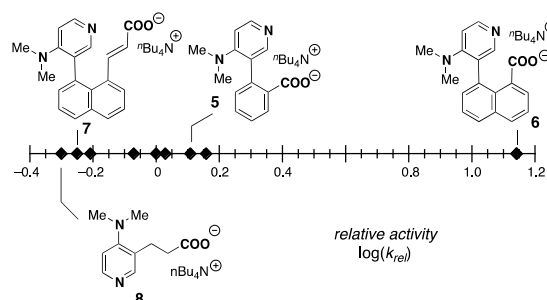
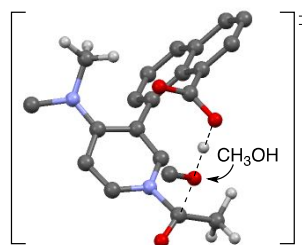
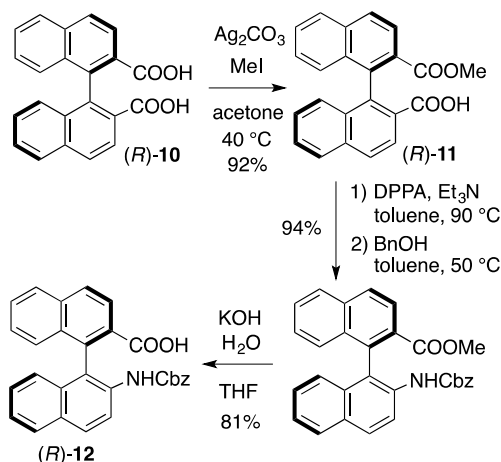


Figure 4



(2) 入手容易な光学活性ピナフルジカルボン酸 (R)-10 の、炭酸銀、ヨウ化メチルを用いる選択的モノエステル化を開発し、モノメチルエステル (R)-11 を高収率で得た。このもののクルチウス転位により光学活性 N-保護アミノ酸 (R)-12 を簡便に合成する方法を確立した (Scheme 2, 発表論文 4)。

Scheme 2



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 12 件)

全件査読あり

- Mishiro, K.; Furuta, T.; Sasamori, T.; Hayashi, K.; Tokitoh, N.; Futaki, S.; Kawabata, T.
A cyclochiral conformational motif constructed using a robust hydrogen bonding network,
J. Am. Chem. Soc. **135**, 13664-13667 (2013).
DOI: 10.1021/ja407051k
- Hamada, S.; Furuta, T.; Wada, Y.; Kawabata, T.
Chemoselective oxidation by electronically tuned nitroxyl radical catalysts,
Angew. Chem. Int. Ed. **52**, 8093-8097 (2013).
DOI: 10.1002/anie.201302261
- Nishino, R.; Furuta, T.; Kan, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T.
Investigation of the carboxylate position during the acylation reaction catalyzed by biaryl DMAP derivatives with an internal carboxylate,
Angew. Chem. Int. Ed. **52**, 6445-6449 (2013).
DOI: 10.1002/anie.201300665
- Furuta, T.; Nikaido, M.; Yamamoto, J.; Kuribayashi, T.; Kawabata, T.
Synthesis of axially chiral amino acid Derivatives via the selective monoesterification of 1,1'-biaryl-2,2'-dicarboxylic acids,
Synthesis **45**, 1312-1318 (2013).
DOI: 10.1055/s-0032-1318506
- Schedel, H.; Kan, K.; Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Asymmetric desymmetrization of meso-diols by C₂-symmetric 4-pyrrolidinopyridines,
Beil. J. Org. Chem. **8**, 1778-1787 (2012).
DOI: 10.3762/bjoc.8.203
- Yoshida, K.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Nonenzymatic geometry-selective acylation of tri- and tetrasubstituted α, α' -alkenediols,
Adv. Syn. Catal. **354**, 3291-3298 (2012).
DOI: 10.1002/adsc.201200242
- Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Regioselective diversification of a cardiac glycoside, lanatoside C, by organocatalysis,
J. Org. Chem. **77**, 7850-7857 (2012).
DOI: 10.1021/jo301007x
- Yoshida, K.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Catalyst-controlled reversal of chemoselectivity in acylation of 2-aminopentane-1,5-diol derivatives,
Chem. Commun. **48**, 6981-6983 (2012).
DOI: 10.1039/C2CC32525J
- Mabuchi, R.; Kurita, A.; Miyoshi, N.; Furuta, T.; Goda, T.; Suwa, Y.; Kan, T.; Amagai, T.; Ohshima, H.
Analysis of N^ε-ethyllysine in human plasma proteins by gas chromatography-negative ion chemical ionization/mass Spectrometry as a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol.,
Alcohol. Clin. Exp. Res. **36**, 496-508 (2012).
- Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Organocatalytic chemoselective monoacylation of 1,n-linear Diols,
Angew. Chem. Int. Ed. **50**, 4888-4892 (2011).
DOI: 10.1002/anie.201100700
- Higashi, T.; Isobe, Y.; Ouchi, H.; Okazaki, Y.; Asakawa, T.; Furuta, T.; Wakimoto, T.; Kan, T.
Stereocontrolled synthesis of (+)-methoxyphenylkainic acid and (+)-phenylkainic acid,
Org. Lett. **13**, 1089-1091 (2011).
DOI: 10.1021/ol103131p
- Yoshida, A.; Hirooka, Y.; Sugata, Y.; Nitta, M.; Manabe, T.; Ido, S.; Murakami, K.; Saha, R. K.; Suzuki, T.; Ohshima, M.; Yoshida, A.; Itoh, K.; Shimizu, K.; Oku, N.; Furuta, T.; Asakawa, T.; Wakimoto, T.; Kan, T.
Concise synthesis of catechin probes enabling analysis and imaging of EGCG,
Chem. Commun. 1794-1796 (2011).
DOI: 10.1039/C0CC03676E

〔学会発表〕(計 18 件)

- 2014年3月28日、日本薬学会第134年会(熊本)、アニリンアミノ基を持つ酸-塩基型軸性不斉触媒による分子内交差アルドール反応の開発、馬場智明、山本純也、古田 巧、川端猛夫
- 2014年3月10日、ICRIS'14 The Science and Technology of Smart Material (Uji)、"Asymmetric intramolecular cross-aldol reaction catalyzed by axially chiral anilines"、Tomonori Baba, Junya Yamamoto, Takumi Furuta, Takeo

Kawabata

3 2013年7月19日、日本プロセス化学会2013サマーシンポジウム(つくば)、軸性不斉アニリン型アミノ酸類縁体による五員環環化分子内不斉アルドール反応、馬場智明、山本純也、古田 巧、川端猛夫

4 2013年5月10日、第20回記念シンポジウム モレキュラー・キラリティー2013(京都)、分子内アミド化を鍵とする官能基化ヘリセンの合成、二階堂誠理、栗林俊文、古田 巧、笹森貴裕、時任宣博、川端猛夫

5 2013年3月25日、日本化学会第93春季年会(滋賀)、分子内にカルボキシレートを持つ求核触媒の創製と触媒活性、古田 巧

6 2012年12月18日、First Japan-USA Organocatalytic Symposium (Hawaii)、"Investigating the location of carboxylate in DMAP catalyzed acylation by carboxylate modified DMAP catalysts", Takumi Furuta

7 2012年11月15日、The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12) (Kyoto)、"Catalytic Profile of DMAP Derivatives with an Internal Carboxylate", Takumi Furuta, Reiko Nishino, Takeo Kawabata

8 2012年11月6日、第38回反応と合成の進歩シンポジウム - ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成 - (東京)、分子内にカルボキシレートを有する DMAP 型触媒の創製と触媒活性、西野玲子、古田 巧、川端猛夫

9 2012年10月20日、第62回日本薬学会近畿支部総会・大会(西宮)、分子内アミド化を利用した官能基化ヘリセンの合成、栗林俊文、古田 巧、笹森貴裕、時任宣博、川端猛夫

10 2012年10月20日、第62回日本薬学会近畿支部総会・大会(西宮)、分子内にカルボキシレートを有する DMAP 型触媒の構造 - 触媒活性相関、西野玲子、古田 巧、川端猛夫

11 2012年10月12日、第42回複素環化学討論会(京都)、縮環構造内にアミド基を持つ官能基化ヘリセンの合成、古田 巧、二階堂誠理、山本純也、栗林俊文、川端猛夫

12 2012年3月29日、日本薬学会第132年会(札幌)、軸性不斉アミノ酸の効率的合成と官能基化ヘリセン合成への応用、二階堂誠理、山本純也、古田 巧、川端猛夫

13 2011年12月1日、8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium "Frontier of Medicinal Science" (Tokyo)、"Catalytic Profile of Biaryl DMAP Derivatives with an Internal Carboxylate", Reiko Nishino, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

14 2011年11月21日、第8回有機元素化学セミナー(京都)、分子内にカルボキシレートを有する DMAP 触媒の創製と触媒活性、西野玲子、古田 巧、川端猛夫

15 2011年11月16日、第31回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために(京都)、軸性不斉アミノ酸の効率的合成と官能基化ヘリセンへの展開、二階堂誠理、山本純也、古田 巧、川端猛夫

16 2011年10月20日、第41回複素環化学討論会(熊本)、芳香族アミノ基を持つ軸性不斉アミノ酸の合成とエナミン触媒としての応用、山本純也、古田 巧、川端猛夫

17 2011年8月12日、The 2nd International Symposium on Process Chemistry (ISPC2011) (Kyoto)、Synthesis of biaryl DMAP derivatives with an internal carboxylate and their catalytic activities on acylation reaction、Reiko Nishino, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

18 2011年5月28日、第9回次世代を担う有機化学シンポジウム(東京)、Pd 触媒ドミノ型ピアリアルカップリング反応による軸性不斉アミノ酸の合成と応用、古田 巧、山本純也、北村祐樹、橋本理乃、柊飛雄真、東屋 功、菅 敏幸、川端猛夫

〔図書〕(計3件)

- 1 Furuta, T.; Kawabata, T. Chiral DMAP-type catalysts for acyl-transfer reactions in *'Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis I'* (Ed.: List, B.) Georg Thieme Verlag KG (Stuttgart•New York), 497-546 (2012).
- 2 Furuta, T.; Kawabata, T. Desymmetrization of meso anhydride in *'Comprehensive Chirality'* (Ed.: Carreira, E. M. and Yamamoto, H.), Elsevier, 5, 581-599 (2012).
- 3 Furuta, T.; Kawabata, T. Desymmetrization of meso diol in *'Comprehensive Chirality'* (Ed.: Carreira, E. M. and Yamamoto, H.), Elsevier, 6, 434-451 (2012).

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

1 名称: アルドール反応触媒
発明者: 古田 巧、馬場智明、川端猛夫
権利者: 京都大学法人
種類: 特願
番号: 特願 2013-127970
出願年月日: 2013年6月18日
国内外の別: 国内

2 名称: 酸化触媒
発明者: 川端猛夫、浜田翔平、古田 巧
権利者: 京都大学法人
種類: 特願
番号: 特願 2011-167425
出願年月日: 2011年7月29日
国内外の別: 国内

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

古田 巧 (Furuta, Takumi)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：30336656