

平成 21 年 06 月 01 日現在

研究種目：	基盤研究(A)
研究期間：	2006 ~ 2008
課題番号：	18209001
研究課題名(和文)	求核触媒を用いる精密有機合成
研究課題名(英文)	Fine Organic Synthesis with Nucleophilic Catalysts
研究代表者	川端 猛夫 (KAWABATA TAKEO)
	京都大学・化学研究所・教授
	研究者番号：50214680

研究成果の概要：

ポリオールなどの多官能基性化合物の位置選択的な官能基化は現代有機化学が最も不得手としている分野で、信頼できる非酵素的な手法は皆無に等しい。本研究では糖類の複数ある水酸基の位置選択的なアシル化を完全な選択性で起こす人工触媒の開発に成功した。本法の特徴は本来反応性の低い水酸基上で触媒主導による反応が進行すること、また第1級アルコールが共存しても、グルコースの2級水酸基のアシル化が優先する点である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	23,900,000	7,170,000	31,070,000
2007年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	30,300,000	9,090,000	39,390,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：位置選択性、求核触媒、アシル化、糖、ポリオール、基質認識

1. 研究開始当初の背景

精密有機合成には大きく2つのテーマがある。ひとつは汎用性合成法の開発で、現在活発な研究が展開されている。この場合の触媒は広汎な基質に対して高選択性、高活性を示すことが望ましい。もうひとつは逆に基質特異的な合成法の開発である。例えば糖類の複数ある水酸基の位置選択的官能基化やミオイノシトールなどのポリオール化合物の位置選択的リン酸化があげられるが、この分野の研究は世界的視野からみても極めて未発達で、位置選択性を達成する確実な非酵素的

的手法は皆無に等しかった。本研究ではこれらの現代有機合成の未解決課題に取り組んだ。

2. 研究の目的

代表的な求核触媒である4-ピロリジノピリジン(PPY)を基本骨格とし基質認識側鎖を持つC₂-対称求核触媒の設計開発を通じて、ポリオール化合物の触媒の位置選択的官能基化の方法論の確立を目的とした。具体的には糖類の位置選択的な保護基導入法の開発、糖類を始めとするポリオール類の位置選択

的リン酸化、硫酸化法の開発をテーマとした。また、不斉合成分野で未解決問題であるラセミ体アミン類の触媒的不斉アシル化による速度論的分割法の開発も目的とした。

3. 研究の方法

4-ピロリジノピリジンを活性中心とし、その2位と5位に基質認識側鎖を持つC₂-対称求核触媒を合成した。基質認識側鎖は主としてアミノ酸誘導体を用いた。これらの触媒を用いて、1位をアセタール保護した4つの水酸基が無保護の単糖類の触媒的不斉アシル化、リン酸化、硫酸化を検討した。ラセミ体アミン類の触媒的速度論的分割については、非触媒プロセスを抑制するため、反応性の低い芳香族軸性不斉アミン類を基質に用いた。

4. 研究成果

糖認識部としてトリプトファン誘導体を持つC₂-対称性不斉求核触媒を合成し、4つの水酸基が無保護のグルコース誘導体のアシル化を行ったところ、本来反応性の低い4位2級水酸基のアシル化が99%の位置選択性で進行した。生成物は本触媒により一段階98%収率で得られるが、同化合物を従来の保護-脱保護法で合成すると、5工程を要し総収率46%である。即ち、本法の開発により糖類の合成ステップを大幅に短縮できた。また本反応を基軸とし、糖鎖合成中間体として有用な保護グルコース合成を行なった。4つの異なる保護基を順次99%以上の位置選択性で導入し、総収率94%で保護グルコースを得た。それぞれの保護基は選択的除去が容易で、4種の保護モノオールをそれぞれ96%以上の収率で得た。

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8件)

- (1) Regioselective Acylation of Octyl β -D-Glucopyranoside by Chiral 4-Pyrrolidinopyridine Analogues. T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, Y. Uruno, R. Stragies, *Synthesis*, **2008**, 747-753 (査読有り).
- (2) An Organocatalytic Regioselective Acylation of Carbohydrates: Toward the Development of Intelligent Catalysts. T. Kawabata, *J. Syn. Org. Chem. Japan*, **2007**, 65, 1081-1087 (査読有り).
- (3) A Catalytic One-Step Process for the Chemo- and Regioselective Acylation of Carbohydrates.

T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12890-12895 (査読有り).

(4) Regioselective Acylation of 6-O-protected octyl β -D-glucopyranosides by DMAP Catalysis.

W. Muramatsu, T. Kawabata, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5031-5033 (査読有り).

(5) Colorimetric Recognition of Length of α,ω -Diamines in Water. K. Tsubaki, D. Tanima, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Kawabata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2135-2138 (査読有り).

(6) Bidirectional and Colorimetric Recognition of Sodium and Potassium Ions. K. Tsubaki, D. Tanima, Y. Kuroda, K. Fuji, T. Kawabata, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5797-5800 (査読有り).

(7) Long-Range Exciton-Coupled Circular Dichroism: Application for Determination of Absolute Configuration of Oligonaphthalenes. K. Tsubaki, K. Takaishi, H. Tanaka, M. Miura, T. Kawabata, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2587-2590 (査読有り).

(8) Visual Enantiomeric Recognition of Amino Acid Derivatives in Protic Solvents. K. Tsubaki, D. Tanima, M. Nuruzzaman, T. Kusumoto, K. Fuji, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* 4609-4616 (査読有り).

[学会発表] (計36件)

- (1) 2009年3月27日, 日本薬学会第129年会(京都), 鎖状ジオールの鎖長識別モノアシル化, 吉田圭佑、川端猛夫
- (2) 2009年3月27日, 日本薬学会第129年会(京都), 求核触媒を用いるグルコース特異的アシル化, 三代憲司、川端猛夫
- (3) 2009年3月27日, 日本薬学会第129年会(京都), C₂-対称求核触媒を用いる糖類の位置選択的官能基化、上田善弘、川端猛夫
- (4) 2008年12月20日, 第4回機能性分子シンポ

ジウム (筑波), 精密分子認識型アシル化触媒,
川端猛夫

(5) 2008年12月9日, UK/Japan Joint Symposium on Asymmetric Catalysis (Kyoto), Selective Acylation by Intelligent Nucleophilic Catalysis.
Takeo Kawabata

(6) 2008年11月27日, 第27回メディシナルケミストリーシンポジウム (大阪), C_2 -対称求核触媒を用いるグルコース誘導体の位置選択的官能基化、上田善弘、川端猛夫

(7) 2008年11月27日, 第27回メディシナルケミストリーシンポジウム (大阪), 選択的脱保護可能なグルコース誘導体の効率的合成、三代憲司、川端猛夫

(8) 2008年7月12日, 有機合成化学協会東海支部講演会 (岐阜), インテリジェント触媒の開発を目指して: 動的分子認識に立脚した触媒設計, 川端猛夫

(9) 2008年5月30日, 第6回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京), 求核触媒を用いる遠隔位官能基識別アシル化、菅慶三、川端猛夫

(10) 2008年5月22日, モレキュラー・キラリティー2008 (岡山) σ -対称 1,9-ジオールの不斉非対称化に基づく触媒的不斉ラクトン化、菅慶三、川端猛夫

(11) 2008年3月27日, 日本薬学会第128年会 (横浜), 糖類への効率的な位置選択的保護基導入法の開発とその応用、村松渉、川端猛夫

(12) 2008年3月27日, 日本薬学会第128年会 (横浜), Peptide [2]Catenane の合成、宇留野義治、椿一典、川端猛夫

(13) 2008年3月27日, 日本薬学会第128年会 (横浜), C_2 -対称求核触媒を用いる糖-アミノ酸ハイブリッドの位置選択的合成、上田善弘、川端猛夫

(14) 2007年12月15日, International Chemical Conference, (Taipei), 2007 (ICCT-2207) National Tsing-Hua University, Hsinchu, (Taiwan), Fine Molecular Transformation by Nucleophilic Catalysis. Takeo Kawabata

(15) 2007年11月5日, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム (長崎), Ligation 法を持ちいるペプチドカテナンの合成、宇留野義治、椿一典、川端猛夫

(16) 2007年11月5日, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム (長崎), 糖類への効率的な一選択的保護基導入法の開発とその応用、村松渉、川端猛夫

(17) 2007年11月5日, 第57回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), C_2 -対称キラル求核触媒を用いる不斉ラクトン化、菅慶三、川端猛夫

(18) 2007年11月5日, 第57回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 糖類の直接的3位水酸基選択的アシル化、村松渉、川端猛夫

(19) 2007年10月9日, 第37回複素環化学討論会 (長野), Kinetic Resolution of (\pm)-1,1'-Binaphthyl-8,8'-diamines by Chiral PPY Organocatalysts, Valluru Krishna Reddy, Kazunori Tsubaki, Takeo Kawabata

(20) 2007年7月27日, 第34回有機反応懇談会 (大阪), インテリジェント触媒の開発を目指して, 川端猛夫

(21) 2007年10月9日, 12th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-12, Awaji Island), Kinetic Resolution of (\pm)-1,1'-Binaphthyl-8,8'-diamines by Chiral PPY Organocatalysts. V. K. Reddy, Kazunori Tsubaki, Takeo Kawabata.

(22) 2007年3月30日, 日本薬学会第127年会 (富山), Kinetic Resolution of 1,1'-Binaphthyl Amines Using Chiral PPY Organocatalysts. Krishna Reddy Valluru, 椿一典、川端猛夫

(23) 2007年3月30日, 日本薬学会第127年会 (富山), Chiral 8,8'-diamino-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthyls: New Acylating Agents for Kinetic Resolution of Amines, Dinh Thi Thanh Hai, 椿一典, 川端猛夫

(24) 2007年3月30日, 日本薬学会第127年会 (富山), C₂-対称 PPY 型不斉求核触媒を用いる不斉ラクトン化, 柴田威, 川端猛夫

(25) 2007年3月9日, GSC-AON 2007 Joint Meeting of The 1st Asian-Oceanian Conference on Green and Sustainable Chemistry and The 7th Annual Green and Sustainable Chemistry Symposium, Regioselective Acylation of Sugars by C₂-Symmetric Chiral Nucleophilic Catalysts Wataru Muramatsu, Takeo Kawabata

(26) 2006年12月5日, 第32回反応と合成の進歩シンポジウム (広島), 不斉求核触媒を用いる糖類の位置選択的アシル化, 川端猛夫

(27) 2006年11月14日, IKCOC-10 (Kyoto). Highly Regioselective Functionalization of Sugars by C₂-Symmetric Chiral Nucleophilic Catalysts. Wataru, Muramatsu, Takeo Kawabata.

(28) 2006年10月11日, 45th Tutzing Symposium: Organocatalysis (Tutzing, Germany), Regioselective Acylation of Sugars by Nucleophilic Catalysis. Takeo Kawabata

(29) 2006年7月13日, 第23回有機合成セミナー (北海道), ペプチドカタナンの合成研究 DL-型キラリティーを利用する高次構造の構築, 宇留野義治, 椿一典, 川端猛夫

(30) 2006年7月13日, 第23回有機合成セミナー (北海道), C₂-対称 PPY 型不斉求核触媒の合成および選択的反応, 柴田威, 川端猛夫

(31) 2006年7月24日 ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Direct Regioselective Acylation of Sugars BY C₂-Symmetric Chiral

Nucleophilic Catalysts, Wataru Muramatsu, Takeo Kawabata

(32) 2006年7月24日 ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Colorimetric Recognition of Molecular Length in Water Based on Phenolphthalein Derivatives. Kazunori Tsubaki, Daisuke Tanima, Takeo Kawabata

(33) 2006年5月18日, International Molecular Chirality Conference (Toyama), Structural and Functional Investigation of D,L-Oligomers. Takeo Kawabata.

(34) 2006年4月24日, The 8th International Symposium on Organic Reactions (Kobe), Highly Regioselective Acylation of Sugars by Chiral Nucleophilic Catalysts. Takeo Kawabata

(35) 2006年3月30日, 日本薬学会第126年会 (仙台), C₂-対称不斉求核触媒を用いる糖類の位置選択的アシル化, 村松渉, 川端猛夫

(36) 2006年3月30日, 日本薬学会第126年会 (仙台), ペプチドカタナンの合成研究: DL-型キラリティーを利用する高次構造の構築 川端猛夫, 宇留野義治, 椿一典

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: アルキルβ-D-(チオ)グルコピラノシド誘導体の位置選択的保護基導入方法
発明者: 川端猛夫

権利者: 和光純薬工業株式会社、池添 太
京都大学、尾池和夫

種類: 特許権

番号: 特願2008-109378

出願年月日: 平成20年4月18日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川端猛夫 (Kawabata Takeo)
京都大学・化学研究所・教授
研究者番号：50214680

(2) 研究分担者

椿一典 (Tsubaki Kazunori)
京都大学・化学研究所・准教授 (平成
20年4月より京都府立大学教授に異動)
研究者番号：50303897

(3) 連携研究者