

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2009～2012
 課題番号：21249001
 研究課題名（和文） 触媒的な位置選択的官能基化を基盤とする精密有機合成
 研究課題名（英文） Fine Organic Synthesis based on Catalytic Regioselective Functionalization
 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（和文）：

触媒的位置選択的アシル化を基盤とし、配糖体天然物 tellimagrandin II の短段階全合成を達成した。強心配糖体天然物 lanatoside C の一段階触媒的位置選択的官能基化法を開発した。さらに、4 置換アルケンジオールの幾何異性選択的アシル化、 σ -対称長鎖ジオールの高エナンチオ選択的な不斉非対称化にも成功した。

研究成果の概要（英文）：

Short-step total synthesis of natural glycoside, tellimagrandin II, was achieved via organocatalytic regioselective acylation. A method for one-step regioselective functionalization of natural cardiac glycoside, lanatoside C, was developed. Geometry-selective acylation of tetrasubstituted alkendiols and highly enantioselective asymmetric desymmetrization of σ -symmetric long-chain alkane diols were also developed by organocatalysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	14,000,000	4,200,000	18,200,000
2010 年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2011 年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2012 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
年度			
総計	33,000,000	9,900,000	42,900,000

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・配糖体天然物・アシル化・全合成・幾何異性・遠隔位不斉誘導

1. 研究開始当初の背景

我々は 2007 年にグルコース誘導体の位置選択的アシル化を発表した。この方法はグルコース誘導体の 4 つの水酸基の内、反応性の低い 2 級水酸基上で排他的に反応を起こし、基質本来の反応性とは独立したほぼ完全な触媒主導の選択性を発現できる点が従来法にはない

特徴である(*JACS.* **2007**, *129*, 12890)。しかしこの触媒的位置選択的選択的アシル化は、これまでグルコース誘導体の単純アシル化（イソブチリル化、アセチル化）に限られており、応用性に問題があった。準備状況として、2008 年度にこの位置選択的アシル化の一般性獲得と天然物合成に向けた基礎研究を行

い、アシル化剤として官能基を持つアミノ酸由来の酸無水物を用い、4位選択性が高度に保持されたグルコースへのアミノ酸導入法の開発に成功した。次に配糖体天然物に多く見られるシンナモイル基やガロイル基の直接導入を念頭に、位置選択的なシンナモイル化及びガロイル化を達成した (*JOC.* **2009**, *74*, 8802)。また、2009年度にはこのグルコピラノースの4位選択的アシル化を鍵工程とし、6位、2位、3位に何れの段階も99%以上の位置選択性で順次保護基を導入する方法を確立し、グルコピラノースの四つの水酸基に異なる保護基を持つ糖鎖合成中間体を得た。本化合物は任意に脱保護でき、糖鎖合成に有用な保護モノオール類を得た。さらに本化合物を中間体として種々のアジド糖、トリアゾール糖、チオ糖、及び希少糖など、天然型、および非天然型の多糖類の合成に有用な中間体を得た (*Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *5*, 827-831)。以上の成果をもとに、ガロイル基やシンナモイル基を持つ配糖体天然物の全合成研究に着手し、また位置選択的官能基化を基盤とする精密有機合成法開発に向けた展開を行った。

2. 研究の目的

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手法は皆無に等しい。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む。具体的には、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的で位置選択的な官能基化法の確立と、それを鍵工程とする配糖体天然物の短段階全合成に取り組む。また、本触媒によるアシル化は位置選択的に進行するのみでなく、糖特異性を有し、グルコース特異的に進行する。この基質特異性発現の詳細を糖の種類や機構に関して調べ、グルコース特異的アシル化法を確立する。また、触媒的な位置選択的アシル化をポリオール類の位置選択的スルホン化、無保護ミオイノシトールの位置選

択的リン酸化、糖類の位置選択的硫酸エステル化へと展開する。一方、不斉合成法として、不斉アシル化によるアミン類の触媒的な速度論的分割法の開発と1,n-ジオール (n≥9) を基質とするエナンチオ区別アシル化を行い、遠隔不斉誘導の限界に挑戦する。

3. 研究の方法

2007年に開発したグルコース誘導体の位置選択的アシル化を基盤とし、配糖体天然物 ellagitannin 類の全合成を行う。また、多官能基性天然物の一段階変換を目標とし、8つの遊離水酸基を持つ強心配糖体天然物 lanatoside C の触媒的位置選択的官能基化を行う。さらに本法を種々のポリオール類やアミノアルコール類の位置選択的官能基化や遠隔不斉誘導に適用する。

4. 研究成果

Ellagitannin 類は1800年代から知られている配糖体天然物であるが、最近、その抗ウイルス活性、抗腫瘍活性が再注目され、合成研究が盛んに行われている。Ellagitannin 類の特徴はグルコース4,6位に軸性不斉を持つビフェニル型のHHDP基を有する点である。Ellagitannin 類のひとつである tellimagrandin II の全合成を行った。従来、4,6位へのHHDP基の導入はグルコピラノース部位の保護、脱保護を駆使して行われてきたが、本研究で開発した位置選択的アシル化触媒を用い、4つの遊離水酸基を持つグルコピラノースに一気に4,6位ガロイル化を行い、残った2,3位に他のガロイル基の導入、4,6位のガロイル基の酸化的カップリング、アノマー位へのガロイル基の導入を経て、tellimagrandin II の短段階全合成を達成した。また、8つの遊離水酸基を持つ強心配糖体天然物 lanatoside C の触媒的位置選択的アシル化を行い、これら8つの遊離水酸基の内、特定の水酸基上での種々のアシル基導入に成功した。また、4置換アルケンジオールの幾何異性選択的アシル化、σ-対称長鎖ジオールの高選択的な不斉非対称化、さらに、軸性不斉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にも成功した。

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11件)

(1) Schedel, H.; Kan, K.; Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.

Asymmetric Desymmetrization of meso Diols by C_2 -Symmetric Chiral 4-Pyrrolidinopyridines. Beilstein *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1778-1787. (査読あり). DOI: 10.3762/bjoc.8.203

(2) 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.* **2012**, *354*, 3291-3298. (査読あり). DOI: 10.1002/adsc.201200242

(3) Furuta, T.; Kawabata, T.

Chiral DMAP-Type Catalysts for Acyl-Transfer Reactions.

Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1, Lewis Base and Acid Catalysts:

List, B. Eds; George Thieme Verlag KG, **2012**, 497-546. (査読あり).

http://www.thieme.com/index.php?option=com_virtuemart&page=shop_product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=1423&Itemid=53

(4) Watanabe, H.; Yoshimura, T.; Kawakami, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. Asymmetric aldol reaction via memory of chirality.

Chem. Commun. **2012**, *48*, 5346-534.

(査読あり). DOI: 10.1039/C2CC31447A

(5) Teraoka, F.; Fujii, K.; Ozturk, O.; Yoshimura, T.; Kawabata, T.

Asymmetric Carbonyl Migration of α -Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality.

Synlett **2011**, *13*, 543. (査読あり). DOI: 10.1055/s-0030-1259324.

(6) Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.

Perfectly Regioselective Acylation of a Cardiac Glycoside, Digitoxin, via Catalytic Amplification of the Intrinsic Reactivity.

Tetrahedron Lett. **2010**, *51*, 4830-4832.

(査読あり). DOI: org/10.1061/j.tetlet.2010.07.036.

(7) Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T.

Perfectly Regioselective and Sequential Protection of Glucopyranosides.

Eur. J. Org. Chem. **2010**, *5*, 827-831. (査読あり) DOI: 10.1002/ejoc.200901393.

(8) Hayashi, K.; Matubayasi, N.;

Jiang, C.; Yoshimura, T.; Majumdra, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N. Kawabata, T.

Insights into Origins of Configurational Stability of Axially Chiral Biaryl Amines with an Intramolecular N-H-N Hydrogen Bond.

J. Org. Chem. **2010**, *75*, 5031-5036. (査読あり). DOI: 10.1021/jo100586b.

(9) Ueda, Y.; Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.

Functional Group Tolerance in Organocatalytic

Regioselective Acylation of Carbohydrates.

J. Org. Chem. **2009**, *74*, 8802-8805. (査読あり). DOI: 10.1021/jo901569v.

(10) Kawabata, T.; Furuta, T.

Nonenzymatic Regioselective Acylation of Carbohydrates.

Chem. Lett. **2009**, *38*, 640-647. (査読あり). DOI: 10.1246/cl.2009.640.

(11) Kawabata, T.; Jiang, C.; Hayashi, K.; Tsubaki, K.; Yoshimura, T.; Majumdar, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.

Axially Chiral Binaphthyl Surrogates with an Inner N-H-N Hydrogen Bond.

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 54-55. (査読あり). DOI: 10.1021/ja808213r.

[学会発表] (計 18 件)

(1) 上田善弘、古田巧、川端猛夫、
有機分子触媒による強心配糖体 lanatoside C の位置選択的官能基化、
第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2012年11月29日、タワーホール船堀(東京)

(2) Takumi Furuta, Reiko Nishino, Takeo Kawabata,

Catalytic Profile of DMAP Derivatives with an Internal Carboxylate,

The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012年11月15日、リーガロイヤルホテル京都(京都市)

(3) 三代憲司、古田巧、川端猛夫、
環状分子内水素結合により構築されるキラルな C_2 -対称構造モチーフ、
第 42 回複素環化学討論会、2012年10月12日、京都テルサ(京都市)

(4) 竹内裕紀、三代憲司、上田善弘、古田巧、川端猛夫、
エラジタンニン類の触媒的位置選択的全合成、
第 54 回天然有機化合物討論会、2012年9月20日、東京農業大学(東京)

(5) 吉田圭佑、繁田堯、古田巧、川端猛夫、
触媒制御による非対称ジオールアシル化の位置選択性の逆転、

日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム、2012年7月20日、京都テルサ(京都市)

(6) Shohei Hamada, Takumi Furuta, Takeo Kawabata,

Development of a Nitroxyl Radical Oxidation Catalyst based on Electronic Tuning,

The 10th International Conference on Heteroatom chemistry,

2012年5月22日、京都大学おうばくプラザ(宇治市)

(7) Takeo Kawabata,

Remote Asymmetric Desymmetrization of Flexible Linear Diols by Organocatalysis.

BIT's 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis,
2012年5月12日, Beijing International Convention Center (北京,中国)

(8) 浜田翔平、古田巧、川端猛夫、
Electronic Tuning に基づくニトロキシル型酸化触媒の開発、
第10回次世代を担う有機化学シンポジウム、
2012年5月11日、大阪大学銀杏会館(吹田市)

(9) Takeo Kawabata,
Regioselective Functionalization by Organocatalysis,
The 7th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7),
2011年10月10日,シーサイドホテル舞子ビラ神戸(神戸市)

(10) 上田善弘、三代憲司、村松渉、吉田圭佑、古田巧、川端猛夫、
有機触媒による糖類の位置選択的アシル化：配糖体天然物の位置選択的全合成並びに官能基化、
第53回天然有機化合物討論会、2011年9月29日、大阪国際センター(大阪市)

(11) Yoshihiro Ueda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata,
Organocatalytic Enantioselective and Regioselective Total Syntheses of Multifidolide A and B,
The 2nd International Symposium on Process Chemistry (ISPC2011),
2011年8月12日,国立京都国際会館(京都市)

(12) Takashi Shigeta, Keisuke Yoshida, Takumi Furuta, Takeo Kawabata,
Asymmetric desymmetrization of σ -symmetrical diols by chiral PPY catalysts,
5th ChemComm International Symposium,
2011年5月16日、京都大学(京都)

(13) Kenji Mishiro, Takumi Furuta, Takeo Kawabata,
Glucose-specific acylation with a nucleophilic organocatalyst via fine molecular recognition,
Pacifichem 2010, 2010年12月19日, Hawaii Convention Center (ハワイ, ホノルル)

(14) Yoshihiro Ueda, Wataru Muramatsu, Takumi Furuta, Takeo Kawabata,
Organocatalytic regioselective acylation of carbohydrates with functionalized acid anhydrides toward efficient synthesis of 4-O-acylglycosides,
Pacifichem 2010, 2010年12月18日, Hawaii Convention Center (ハワイ, ホノルル)

(15) 繁田堯、吉田圭佑、古田巧、川端猛夫、
キラル PPY 触媒による σ -対称-1,5-ジオールの不斉非対称化、
第30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」、2010年11月10日、

大阪府立大学(大阪市)

(16) 吉田圭佑、古田巧、川端猛夫、
基質認識型求核触媒による 2-alkylidene-1,3-diol の E-選択的アシル化、
第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、
2010年10月30日、摂南大学(寝屋川市)

(17) 吉田圭佑、古田巧、川端猛夫、
基質認識型 PPY 触媒を用いる 2-alkylidene-1,3-diol の E-選択的アシル化、
日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム、2010年7月16日、タワーホール船堀(東京都)

(18) Takeo Kawabata,
Dynamic Molecular Recognition by an Organocatalyst: Glucose-Specific Acylation,
11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry,
2009年11月10日,リーガロイヤルホテル(京都市)

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

吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)
京都大学・化学研究所・助教
研究者番号：20432320

古田 巧 (FURUTA TAKUMI)
京都大学・化学研究所・准教授
研究者番号：30336656