

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分
平成29年3月10日現在

多官能基性化合物の位置選択的分子変換

Regioselective Molecular Transformation of
Multifunctionalized Molecules

課題番号：26221301

川端 猛夫 (Kawabata Takeo)

京都大学・化学研究所・教授



研究の概要

有機合成化学における未解決重要課題に取り組む。(1) 糖類などのポリオールに代表される多官能基性化合物の位置選択的官能基化、(2) 保護-脱保護を最小限にする配糖体天然物の合成、(3) トポロジカルキラリティーを持つ超分子の不斉構築、(4) ペプチドの位置選択的官能基化、(5) 位置選択的 C-C 結合形成反応、(6) 位置選択的 C-H 活性化反応。

研究分野：有機合成化学

キーワード：糖、ペプチド、超分子、分子認識、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学や不斉合成分野は高度に発展した学問分野であるが、以下の未解決重要課題があった。(1) 糖類などのポリオールに代表される多官能基性化合物の位置選択的官能基化は、通常、基質の反応性に準拠した保護-脱保護法によって行われ、無保護糖への直接的な位置選択的官能基化に有効な非酵素法の欠如。(2) 不斉合成分野における遠隔位不斉誘導法の開発。(3) トポロジカルキラリティーを持つ超分子の不斉構築法の欠如。(4) ペプチドの位置選択的官能基化法の開発。(5) 位置選択的 C-C 結合形成反応、C-H 活性化反応の開発。

2. 研究の目的

上記の未解決課題の解決に向けて、本研究では触媒分子による精密分子認識に立脚した多官能基性化合物の直接的な位置選択的変換法を開発する。本研究は、官能基変換の化学を中心軸として発展してきた合成化学を、分子の全体構造を見据えた“真の意味での分子変換の化学”へと進化させ、合成法の革新を目指すとともに、動的分子認識の観点から有機化学の深化を図るものである。また、これまでの分子認識の概念が及ばなかった超分子の可動性トポロジカルキラリティーの不斉識別にも挑戦する。

3. 研究の方法

(1) すでに開発した糖類の位置選択的アシル化触媒を用い、無保護糖への連続的位置選択的官能基化に立脚した配糖体天然物の全合成を行う。このために、先ず無保護グルコースを用いる立体選択的グリコシル化法を開発する必要があり、この点から検討を開始する。

(2) σ -対称-1,n-ジアミンの遠隔位不斉非対称化に有効な触媒系を開発する。

(3) ポロジカルキラリティーを持つ超分子ロタキサンの不斉識別に有効な触媒系を開発する。

(4) ペプチドの位置選択的 α -フッ素化法を開発する。

(5) ジエノンを経由する位置選択的不斉 Morita-Baylis Hilman 反応を開発する。

(6) Rh 触媒を用いる位置選択的 C-H 活性化反応を開発する。

4. これまでの成果

配糖体天然物の全合成

無保護グルコースを用いる立体選択的グリコシル化法を開発し、その反応機構が S_N2 型であることを明らかにした。本法を用いる配糖体天然物、strictinin、tellimagrandin II、及び pterocarinin C の短段階全合成を達成し

た。また、無保護前駆体への最終段階位置選択的官能基化という、従来の逆合成解析にはない方法により、糖体天然物 mutifidoside C の全合成を達成した。

遠隔位不斉誘導

σ -対称-1,7-ジアミンの高度に選択的な不斉非対称化を達成した。

ロタキサンの不斉識別

ポロジカルキラリティーを持つラセミ体ロタキサンの不斉アシル化による高度な不斉識別に成功した。

ペプチドの位置選択的官能基化

ジペプチド類の位置選択的不斉 α -フッ素化法を開発した。

位置選択的 C-C 結合形成反応

ジェノンを経る *aza*-Morita-Baylis Hillman 反応の位置選択性を触媒により制御することに成功した。

位置選択的 C-H 活性化反応

Rh 二核錯体を用いる位置選択的 C(sp²)-H アミノ化反応を見いだした。

5. 今後の計画

配糖体天然物の全合成

無保護グルコースを用いる立体選択的グリコシル化法を、ジカルボン酸を経る二重グリコシル化に展開し、巨大配糖体天然物 coriariin A (分子量 1874、分子径 約 3 nm) の位置選択的短段階全合成を行う。

遠隔位不斉誘導

σ -対称-1,n-ビスフェノール類の触媒的不斉ハロゲン化による不斉非対称化を行う。

超分子の不斉識別

カテナンの不斉識別に展開する。また、プロタキサンの動的速度論的分割に基づくロタキサンの不斉合成を行う。

ペプチドの位置選択的官能基化

ペプチド類の位置選択的不斉 α -フッ素化を一般化する。

位置選択的 C-C 結合形成反応

ジェノンを経る *aza*-Morita-Baylis Hillman 反応の γ -位選択的反応を不斉触媒化する。

位置選択的 C-H 活性化反応

アルカンの位置選択的 C-H 活性化が可能となれば、アルカンは究極の多官能基性化合物前駆体とみなすことができる。そこで、分子認識側鎖を持つ Rh 二核錯体を開発し、触媒制御の位置選択性を発現する C(sp³)-H アミノ

化反応の開発を目指す。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

- 1) Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Syntheses of Multifidosides A-C
Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 11966-11970.
Highlighted in *Synfacts* **2015**, *11*, 1131.
- 2) Total Synthesis of Ellagitannins via Regioselective Sequential Functionalization of Unprotected Glucose
Takeuchi, H.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Fujimori Y.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 6177-6180.
Highlighted in *ファルマシア*, **2015**, *6*, 521, and in *月刊化学*, **2015**, *10*, 61-62.
- 3) Site-Selective Catalysis
Kawabata, T. Ed.
Springer International Publishing 2016 (Book). ISBN: 978-3-319-26333-5.
- 4) Catalyst-Controlled Regiodivergent Vinylogous *Aza*-Morita-Baylis-Hillman Reactions
Hyakutake, R.; Gondo, N.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Furuta, T.; Kawabata, T.
Tetrahedron Lett. **2016**, *57*, 1321-1324.
- 5) Insights into the Molecular Recognition Process in Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of 1,5-Pentanediol
Imayoshi, A.; Yamanaka, M.*; Sato, M.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Ueda, Y.; Kawabata, T.*
Adv. Synth. Catal. **2016**, *358*, 1337-1344.

受賞

平成 29 年度日本薬学会賞

『不斉及び位置選択的分子変換の新機軸』

ホームページ等

<http://www.fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp/index.html>