

学位論文内容要旨

北里大学大学院薬学研究科薬科学専攻医薬品化学教室

氏名：法村 勇佑



題目：「アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究」

§ 1. 緒言

シアル酸は細胞膜表層の糖鎖末端に存在する八もしくは九炭素からなる酸性糖の総称であり、*N*-アセチルノイラミン酸 (NeuAc **1**, Figure 1)をはじめ、その種類は 50 種以上にも及ぶ¹⁾。それらを含む糖鎖(シアロ糖鎖)は細胞間認識やウイルス感染等の多岐にわたる生命現象への関与が示唆されていることから、近年、医薬品及び腫瘍マーカー等の医療への応用が期待されている²⁾。しかしながら当該研究の発展における障害の一つとして、入手可能なシアル酸が限られていることに因み、研究材料として利用できるシアロ糖鎖が限定的であるという点が挙げられる。代表的なシアル酸である NeuAc (**1**)は酵素を用いた合成法が確立されているものの、基質一般性に乏しく、多様な誘導体合成を指向した場合には酵素法による物質供給は困難である。そこで我々は非天然型を含む多様なシアル酸誘導体を包括的に合成可能な化学合成法の確立を目指し研究に着手した。

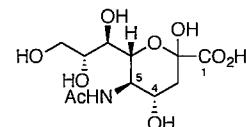


Figure 1 NeuAc (**1**)

§ 2-1. 合成戦略

これまでに数多くのシアル酸の合成法が報告されており、その多くは Cornforth 法³⁾、Barbier 反応⁴⁻⁶⁾を鍵反応とした炭素骨格の構築により行われている。しかしながらいずれも基質一般性に乏しく、また生じるヒドロキシ基の立体化学において満足な立体選択性が得られていないことから実用的な合成法とは言い難い。また最近、金井らにより無保護糖に対するキラル銅触媒の制御に基づく立体選択的プロパルギル化反応を鍵反応としたシアル酸及びその誘導体の合成が報告された⁷⁾。この手法は保護基を用いることなく高立体選択的な炭素骨格の構築を成功させたことから画期的手法であるが、不斉中心の制御を外部の不斉源に依存している点や、導入したアルキン部位の段階的な酸化を要することに改善が求められる。そこで我々はシアル酸の生合成法を模倣し、3 炭素からなるピルビン酸ユニットを求核剤として、糖より誘導したキラルなアルデヒド(C₅ or C₆)に対してジアステレオ制御に基づく高立体選択的なアルドール反応を確立することができれば、直接的にシアル酸の炭素骨格(C₈ or C₉)の構築が可能と考えた (Figure 2)。

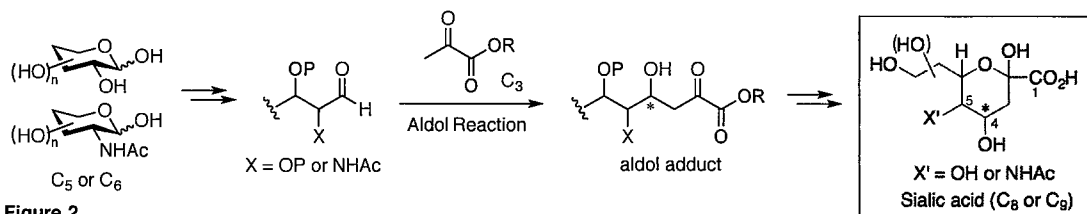


Figure 2

しかしながら電子求引性の高い α -ケト構造を特徴とするピルビン酸等価体において、ケトン部位を求電子剤として利用する化学変換法は数多く報告されているものの、ピルビン酸等価体を求核剤として用いる例は限定的であった⁸⁻¹¹⁾。そこで本方法論に適切なピルビン酸等価体の探索を

行うことが必要となった。当初、ピルビン酸等価体として安価に購入可能なピルビン酸エチル **2**、ピルビンアルデヒドジメチルアセタール **3** を用いてアルドール反応の検討を行った。しかしながら前者では高い電子求引性をもつエステル基の寄与によってレトロアルドール反応が優先して進行し、望む付加体を得ることができなかった。一方、後者ではアルドール反応は進行したも

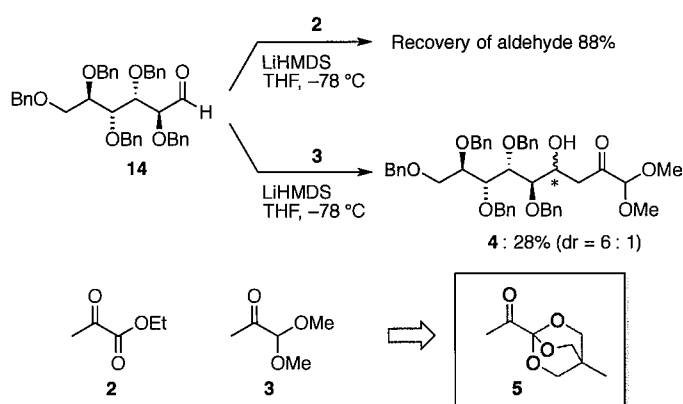
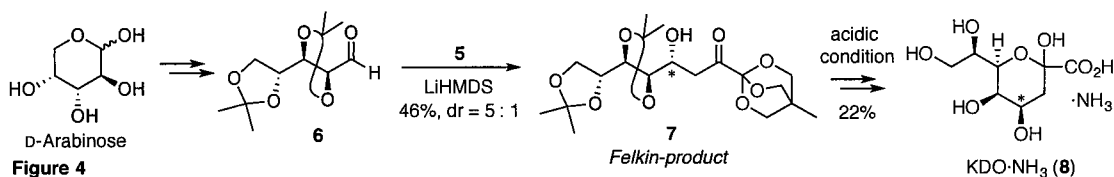


Figure 3

の、かさ高さの乏しい **3** 自身が二量体を形成するために再現性よく付加体 **4** を得ることが困難であった (Figure 3)。以上の知見より、我々は高い電子供与性基をもち、かつ立体的にかさ高いオルトエステル構造を導入したピルビン酸オルトエステル **5** をピルビン酸等価体として用いることとした。加えて **5** は酸化度がピルビン酸と同等であり、アルドール反応後の酸化工程が不要である点からも、ポリオール構造を特徴とするシアル酸類の合成に適切であると考えた。そこで新規化合物である **5** の合成を行い、糖由来のキラルアルデヒドを用いてアルドール反応を検討することとした。

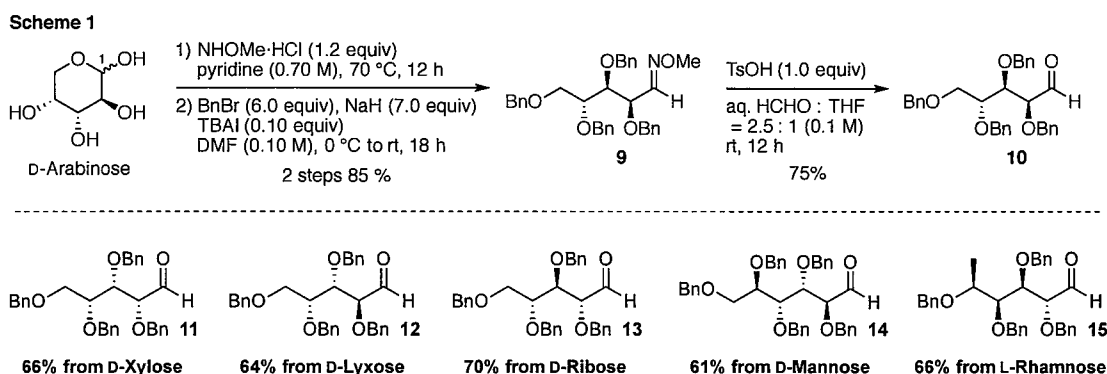
当初、コンホメーションの固定化に基づくアルドール反応における立体選択性の制御を意図し、環状アセタールであるイソプロピリデンアセタールを保護基としたアルデヒド **6** を用いて検討を行った (Figure 4)。しかしながら予想に反し、アルドール反応において満足な立体選択性が得られず、さらに付加体 **7** から KDO·NH₃ (**8**) への変換の際に酸性条件下でのイソプロピリデンアセタールの脱保護が問題となった。



以上の結果を踏まえ、本合成戦略においてピルビン酸オルトエステル **5** のカップリングパートナーとして適切なアルデヒドは、「ヒドロキシ基の保護基が穏和な条件で脱保護可能なものであること」、「糖から短工程で合成可能であること」、さらに「アルドール反応において高い立体選択性が得られること」が必要であると考えた。そこで上記の条件を満たすアルデヒドとして、全てのヒドロキシ基をベンジル基で保護したものをを用いることとした。ベンジル基を保護基として用いる利点は、水素雰囲気下、中性条件下での脱保護が可能となる点や脱保護時に保護基に由来する副成物（トルエン）を減圧留去するのみで生成物となる水溶性化合物が得られる点である。加えて、ヒドロキシ基を同一の保護基で保護するために、保護基の導入と脱保護をそれぞれ1工程で行うことが可能となり、全合成における総工程数を短縮化することができる。一方、アルドール反応における立体選択性に関しては、イソプロピリデンアセタールを用いて環状保護されたアルデヒドと比較し、ベンジル保護された鎖状のアルデヒドはコンホメーションの自由度が高く、アルドール反応における立体選択性が得られないことが懸念された。しかし、シアル酸合成における保護基としてのベンジル基の有用性を鑑み、アルドール反応を検討することとした。

§ 2-2. α -ベンジルオキシアルデヒドを用いたアルドール反応の検討

基質として用いたアルデヒドは市販の糖から三工程で容易に調製可能であった。すなわち 1 位のヘミアセタールに対するイミノ化、ヒドロキシ基のベンジル化、続く酸性条件下でのホルムアルデヒドを用いた脱イミノ化反応を経てアルデヒドの合成を行った。一例として D-Arabinose 由来のアルデヒドの合成を Scheme 1 に示す。また同様の経路で 5 種類の糖由来のアルデヒド 11-15 の合成を行った。



本アルドール反応に際して、 α , β -アルコキシアルデヒドを用いたアルドール反応の立体選択性についての知見が Evans らにより報告されている¹²⁾。Evans らは単純な構造をもつメチルケトンとのアルドール反応において、Cornforth モデルに従い反応が進行することで α 位、 β 位間の立体化学の相対配置が *anti* 配置となるアルデヒドを用いた場合には、*syn* 配置をもつものと比較して高い立体選択性が得られると述べている (Figure 5)。

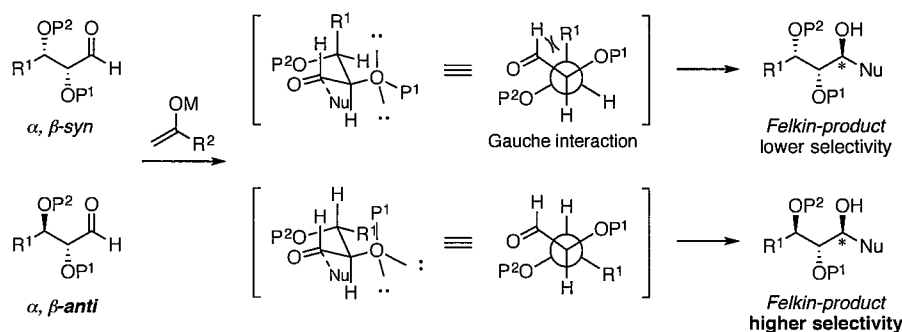


Figure 5 P = TBS, PMB, Bn, R_1 = *i*-Pr, Et, R_2 = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, M = Li, 9-BBN, TMS

今回シアル酸合成の鍵段階となるアルドール反応において、用いるアルデヒドならびに求核剤は、Evans らのそれと比較するとかさ高く、立体的に複雑である点で大きく異なるが、それを踏まえて検討を行った (Figure 6)。種々の基質を用いて系統的な検討を行った結果、本系においてもアルデヒドの α 位、 β 位間の相対的な立体化学の関係が、アルドール反応における立体選択性の主たる支配的要因であることがわかった。すなわち D-Arabinose、D-Xylose 由来の α 位、 β 位の立体化学が *syn* 配置をもつアルデヒド 10、11 とピルビン酸オルトエステル 5 とのアルドール反応では、ジアステレオ選択性はそれぞれ 11 : 1 及び 2 : 1 であるのに対して、アルデヒド 12-15 のように α , β -*anti* 配置の基質を用いた場合に 20 : 1 以上の高いジアステレオ選択性で Felkin 型の付加体が得られることを確認できた。さらに、興味深いことに α , β -*syn* 配置をもつアルデヒド 10、11 間においても、 β , γ 位の相対的な立体配置の違いによってジアステレオ選択性に有意な差が見られることから、 β 位、 γ 位の関係もアルドール反応における立体選択性の制御に対して二次

的な支配要因となることがわかった。すなわち、 α, β -syn 配置をもつアルデヒドにおいて、 β, γ -anti 配置をもつもののほうが、 β, γ -syn 配置をもつものに比べて、アルドール反応における収率及び立体選択性が向上することが見いだされた。

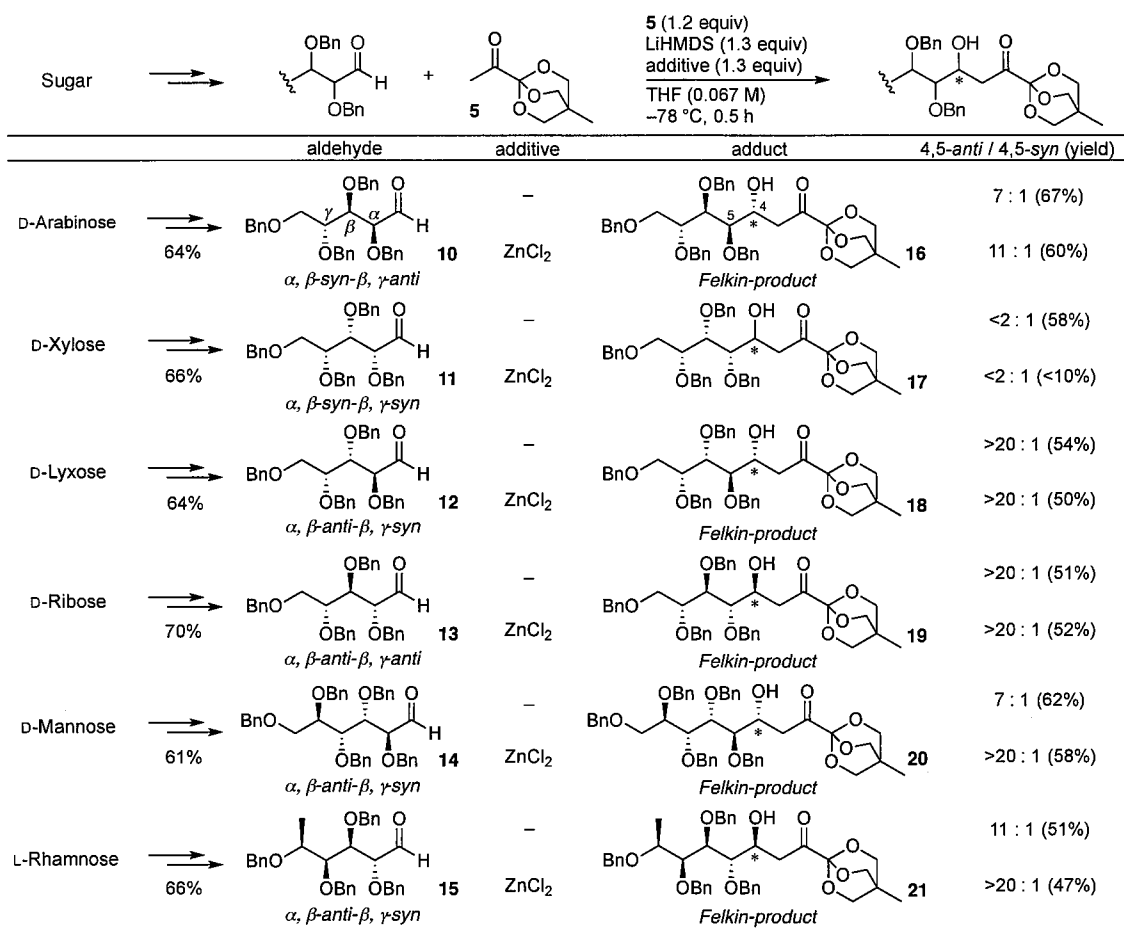
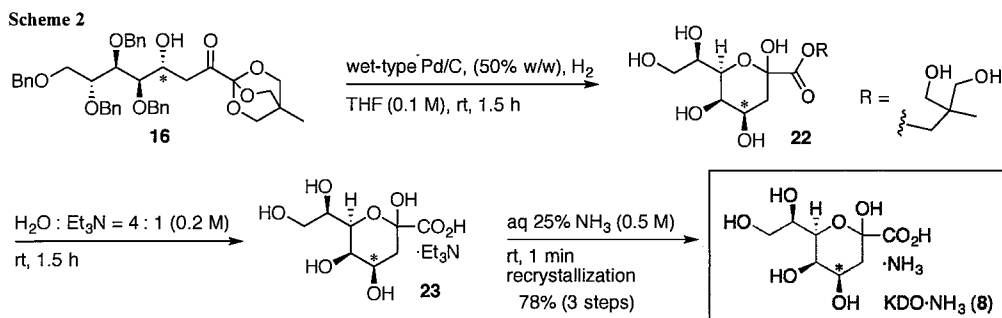


Figure 6

§ 2-3. KDO の合成

D-Arabinose 由来の付加体 **16** が有する立体化学は 5 位にヒドロキシ基が置換したシアル酸である KDO に対応することからその合成を行った (Scheme 2)。付加体 **16** に対して水素雰囲気下、接触還元を行いベンジル基の脱保護を行ったところ良好に反応が進行し、オルトエステル部位が開環したエステル **22** を得た。得られたエステルに対し、穏和な条件下にてエステルの加水分解を行いトリエチルアミン塩 **23** とした後、アンモニア水で処理を行い収率 78% で KDO·NH₃ (**8**) の合成を達成した。なお、イソプロピルデンアセタールを保護基にもつ D-Arabinose 由来の付加体 **7** を用いて酸性条件下、脱保護、環化、エステルの加水分解を一挙に行った後、アンモニア水で処理をすることで KDO·NH₃ (**8**) を得る検討を当初行っていたが、この場合には与える TLC、NMR が複雑となることが問題となっていた。したがって、ヒドロキシ基をベンジルエーテルとして保護したアルデヒドとオルトエステル **5** を用いたアルドール反応による炭素骨格の構築及び中性条件によるベンジル基の脱保護と環化を介した本合成経路がシアル酸の合成に適切であることを確認できた。



§ 2-4. α -アミノアルデヒドを用いたアルドール反応の検討

シアル酸は KDO, KDN のように酸素原子が 5 位に置換したものに比べて、NeuAc (1) に代表される 5 位にアミノ基が置換したシアル酸類縁体が存在する。立体選択的なアルドール反応を基軸とした本方法論を用いてこれらのシアル酸を合成するためには、 α 位にヒドロキシ基にかわりアミノ基が置換したアルデヒドを用いることで可能となる。そこで以下の 4 種類のアルデヒドを用いて α 位、 β 位間の相対的な立体化学の関係が α -アミノアルデヒドとのアルドール反応においてどのような影響を与えるかについて確認を行った後、代表的な NeuAc 及びその誘導体の合成を目指すこととした。まず D-Threonine より誘導した α, β -syn 配置のアルデヒド **24** をモデル化合物としてアルドール反応を行ったところ、顕著な立体選択性を得ることはできなかった ($\text{dr} = 2 : 1$, Figure 7)。また立体的にさらに複雑な α, β -syn 配置をもつアルデヒド **25** を用いた場合も同様の結果 ($\text{dr} = 3.5 : 1$) が得られた。一方で α, β -anti 配置をもつアルデヒド **26**、**27** においては良好な立体選択性で付加体を得ることができた。なお主生成物は α -ベンジルオキシアルデヒドの場合とは逆の立体化学 (*anti*-Felkin product) であることがわかった。この立体選択性に関しては 2 当量の LiHMDS を用いたことでアルデヒドの α 位に置換するアセトアミド基の酸性度の高い水素が脱プロトン化することでリチウムアミドが生成し、隣接するアルデヒドとのキレーション形成を経て反応が進行したためと考えている (Figure 8)。

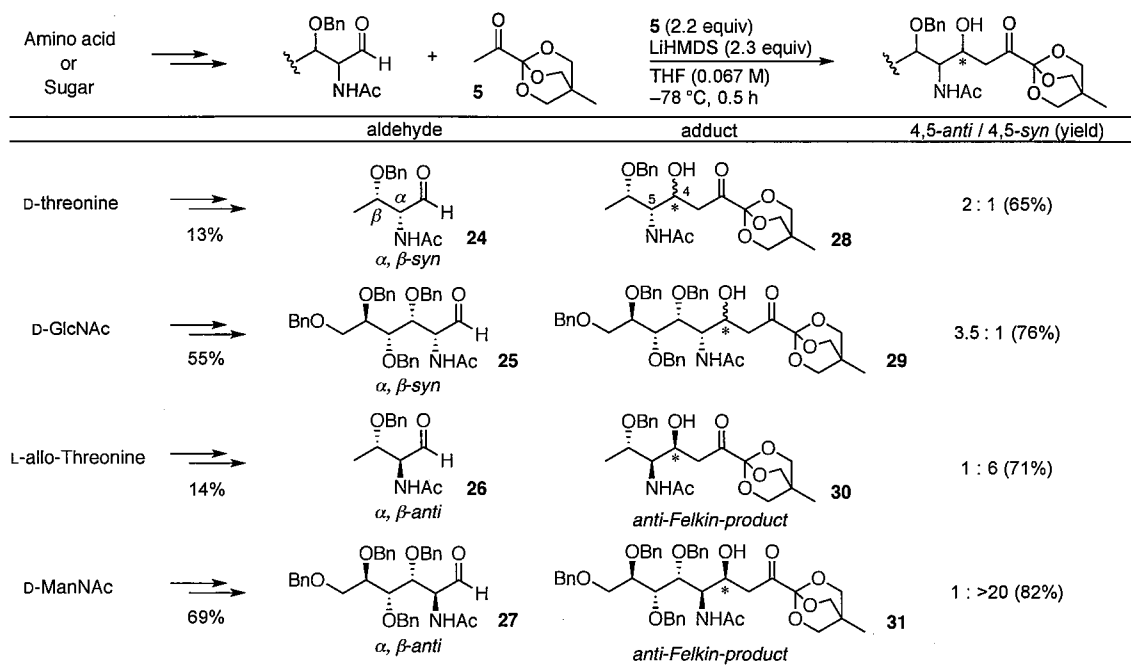


Figure 7

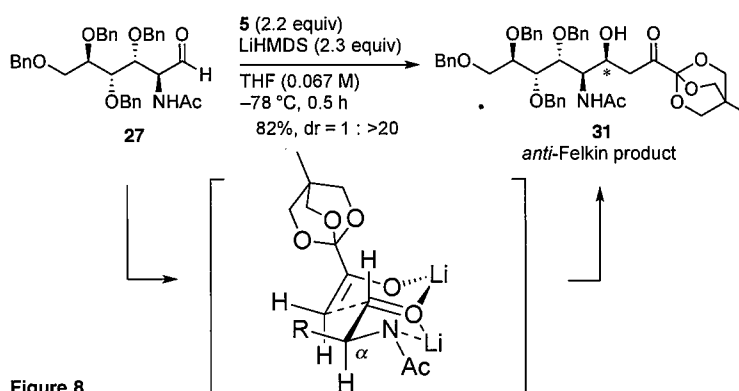
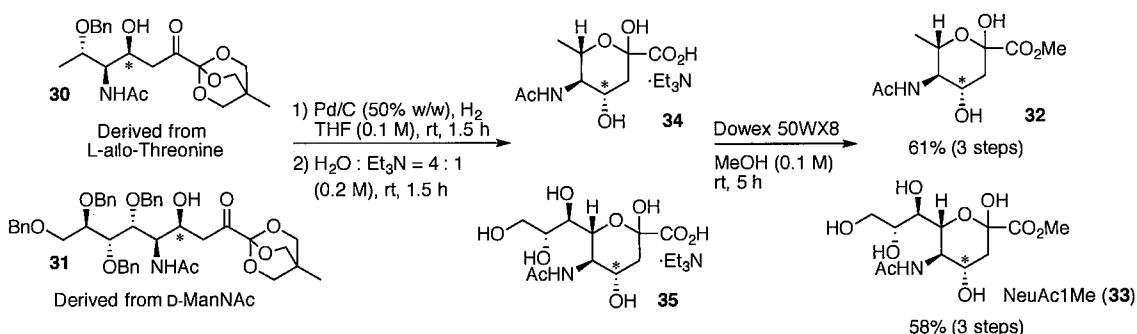


Figure 8

§ 2-5. NeuAc1Me (33)及びその誘導体(32)の合成

良好な立体選択性が得られた付加体 $\mathbf{30}$ 、 $\mathbf{31}$ を用いてそれぞれ $\mathbf{32}$ 、 $\mathbf{33}$ への変換を行った (Scheme 3)。§ 2-3 と同様、中性条件下、ベンジル基の脱保護、環化を一挙に進行させた後、エステルの加水分解を行うことでトリエチルアミン塩 $\mathbf{34}$ 、 $\mathbf{35}$ へと導いた。得られた化合物に対しメチルエステル化を行うことで $\mathbf{32}$ 及び $\mathbf{33}$ の合成を達成した。

Scheme 3



§ 3. 結語

我々は糖より容易に合成可能なアルデヒドと新規ピルビン酸等価体 $\mathbf{5}$ との間でのアルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成法を確立した。なお、本アルドール反応の高い立体選択性は不斉配位子等の外部の不斉源に依存したものではなく、糖が元来もつ立体化学を利用して発現させることができた。また5炭糖より誘導した4種類の α 、 β 、 γ -ベンジルオキシアルデヒドを用いてアルドール反応の系統的な検討を行ったことで、立体的に複雑な構造をもつアルデヒドにおいても α 位、 β 位間の相対的な立体化学の関係が、ジアステレオ選択性の主たる支配的要因であることを確認することができた。すなわち α 位、 β 位の立体化学の関係が *syn* 配置のアルデヒドと比較し、*anti* 配置のアルデヒドを用いた場合には高いジアステレオ選択性で Felkin 型の付加体を得られることがわかった。さらに α 、 β -*syn* 配置をもつアルデヒドに関しては β 位、 γ 位の関係も立体選択性の制御における二次的な支配要因となることを併せて見いだすことができた。一方、 α -アミノアルデヒドを基質としてアルドール反応を行った場合には α -ベンジルオキシアルデヒドとは逆の *anti*-Felkin 型の付加体を与えることがわかった。最後に、得られた付加体 $\mathbf{16}$, $\mathbf{30}$, $\mathbf{31}$ より酸化反応を経ることなく3工程で KDO·NH₃ ($\mathbf{8}$)、NeuAc 誘導体 ($\mathbf{32}$)ならびに NeuAc1Me ($\mathbf{33}$) の合成を達成した。本研究で見いだした基質の立体化学を利用したジアステレオ選択的アルドール反応はシアル酸合成への応用のみならず、 α 、 β 、 γ 位に不斉中心を有するアルデヒドのアルドール反応における立体選択性の発現に関して新たな知見を与えるものである。

References

- 1) A. Varki, Essentials of glycobiology, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2nd edn, **2009**.
- 2) 加藤 幸成. 和光純薬時報, **2012**, 80, 2–4.
- 3) (a) J. W, Cornforth.; M. E, Firth; A, Gottschalk. *Biochem. J.* **1958**, 68, 57–61; (b) P. M, Carroll.; J. W, Cornforth. *Biophys. Acta.* **1960**, 39, 161–162; (c) R, Kuhn.; G, Baschang. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 659, 156–163; (d) I. A, Kozlov.; S, Mao, Y, Xu.; X, Huang.; L, Lee.; P. S, Sears.; C, Gao.; A. R, Coyle.; K. D, Janda.; C.-H. Wong. *CemBioChem.* **2001**, 2, 741–746; (e) R, Shirai.; H, Ogura. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2263–2264.
- 4) Syntheses of 3-deoxy-2-ulosonic acid by addition reaction of α -(bromomethyl)acrylic acid or its esters using indium, see: (a) D. M, Gordon.; G. M, Whitesides. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937–7938; (b) T.-H, Chan.; M.-C, Lee. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4228–4232; (c) M, Warwel.; W.-D, Fessner, *Synlett* **2000**, 865–867; (d) M. D, Chappell.; R. L, Halcomb. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2003–2005; (e) S, Matthies.; P, Stallforth.; P. H, Seeberger. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2848–2851.
- 5) Synthesis of 3-deoxy-2-ulosonic acid by addition reaction of α -(bromomethyl)acrylic esters using zinc, see: (a) R, Csuk.; M, Hugener.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 609–618; (b) M, Banwell.; C. D, Savi.; K, Watson. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2251–2252.
- 6) Syntheses of 3-deoxy-2-ulosonic acid by addition reaction of ethyl α -(bromomethyl)acrylic ethyl esters using indium to aziridine, see: R, Lorpitthaya.; S. B, Suryawanshi.; S, Wang.; K. K. Pasunooti.; S, Cai.; J, Ma.; X.-W, Liu. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12054–12057.
- 7) Wei, X.-H.; Y, Shimizu.; M, Kanai. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 21–26.
- 8) Syntheses of 3-deoxy-2-ulosonic acid by addition reaction of 2-acetylthiazole, see: A, Dondoni.; P, Merino. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5294–5301.
- 9) Syntheses of 3-deoxy-2-ulosonic acid by a chiral secondary amine catalyzed aldol reaction using pyruvic aldehyde dimethyl acetal, see: (a) D, Enders.; T, Gasperi. *Chem. Commun.* **2007**, 88–90; (b) D, Enders.; A, Narine. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7857–7870.
- 10) Syntheses of 3-deoxy-2-ulosonic acid by a chiral tertiary amine, chiral zinc complex or chiral lanthanum-lithium-BINOL complex catalyzed aldol reaction using pyruvic aldehyde dimethyl acetal, 2-acetylthiazole or pyruvic ester see: (a) O, El-Sepelgy.; D, Schwarzer.; P, Oskwarek.; J, Mlynarski. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2724–2727; (b) O, El-Sepelgya.; J, Mlynarskia. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 281–286; (c) M. A, Molenda.; S, Baś.; O, El-Sepelgy.; M, Stefaniak.; J, Mlynarski. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2098–2104.
- 11) Syntheses of 3-deoxy-2-ulosonic acid by radical reaction using pyruvic acid derivatives, see: (a) B, Giese.; B, Carboni.; T, Göbel.; R, Muhn.; F, Wetterich. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2673–

- 2676; (b) B, Giese.; T, Linker. *Synthesis* **1992**, 46–48; (c) D. H. R, Barton.; J. Cs, Jaszberenyi.; W, Liu.; T, Shinada. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2717–2726; (d) D. H. R, Barton.; W, Liu. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12067–12088; (d) D. H. R, Barton.; W, Liu. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 367–370. (e) Z, Pakulski.; A, Zamojski. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3723–3728.
- 12) D. A, Evans.; V. J, Cee.; S. J, Siska. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9433–9441.