

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：浦田 沙梨

題目：「ボロン酸エステルを用いるジオールの保護基の開発と硫酸化糖脂質全合成への応用」

1. 緒言

複雑な化学構造を有する標的化合物の合成では、しばしば複数の官能基存在下、特定の官能基に対してのみ所望とする化学変換を達成することが求められる。近年、高い官能基許容性を示す直接的な結合形成反応ならびに官能基化反応の開発が精力的に行われている。しかしながら、依然として有機化学合成における保護基は重要な役割を担っているのが現状である。とりわけジオールは、糖質やヌクレオシドなどの生体分子に含まれる構造様式であることから実用性の高い保護基の開発が求められる。これまでに多くのジオールの保護基が開発されており、実績のある保護基として、環状アセタール系保護基、環状オルトエステル系保護基、環状炭酸エステル系保護基、環状シリレンアセタール系保護基が知られている。しかしながら、これらは保護基の着脱には酸性または塩基性の反応条件を必要とすることから、これらの条件に耐性を示さない官能基を有する基質に対しては適用困難である点が課題となっていた(Figure 1a)。この課題を克服するための一つの方法論として、従来フェニルボロン酸がジオールの保護基または一過性のマスキング剤として用いられてきた (Figure 1b)¹⁾。ボロン酸はジオールとの脱水反応により容易に環状ボロン酸エステルを形成する。保護基の導入に相当するボロン酸エステル形成反応にはボロン酸とジオール以外の試薬を一切使用しないことから、中性条件の極めて穏和な条件下、保護基の導入が可能であるが、一方でボロン酸エステルの安定性はジオールの種類に大きく依存するため、不安定な基質に対しては適用可能な化学変換が限定されてしまうことが課題となっていた。そこで、我々はボロン酸の構造修飾により対応するボロン酸エステルの安定性を向上することが可能ではないかと考えた(Figure 1c)。このような性質を持つボロン酸を見出すことで、より一般性の高い有用なジオールの保護基の開発とその応用研究の実現を目指した(Figure 2)。

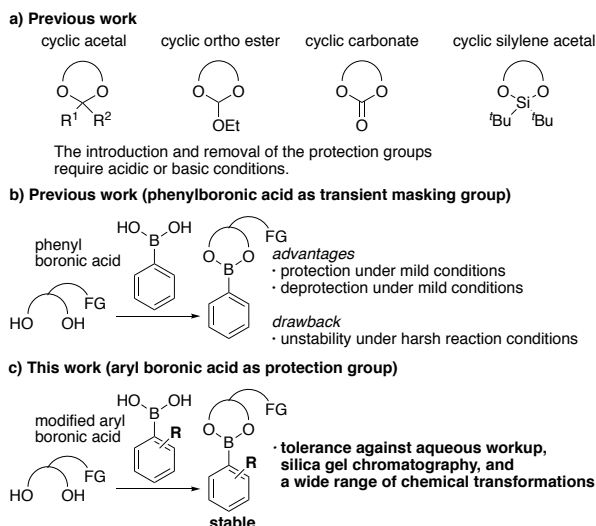


Figure 1

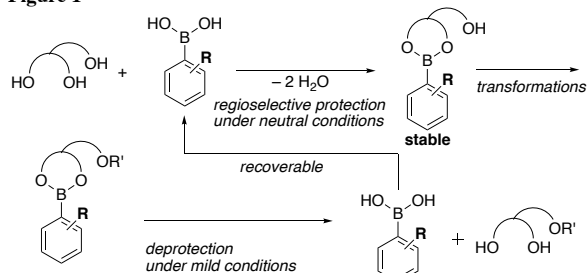
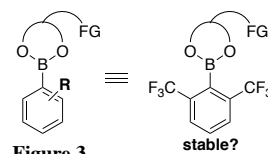


Figure 2

2. ボロン酸エステルを用いるジオールの保護基の開発

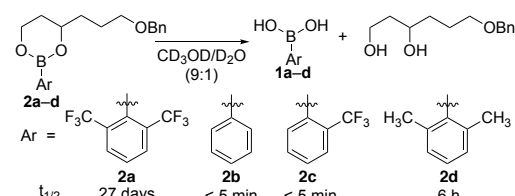
2-1. ボロン酸の探索と安定性の検証^{2,3)}

ごく最近JakleとMarderら⁴⁾グループにより、2,4,6-トリス(トリフルオロメチル)フェニル基による有機ホウ素化合物の安定化効果が報告された。このような知見を踏まえるならば、両オルト位にトリフルオロメチル基を有する2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(*o*-FXylB(OH)₂, **1a**)が対応するボロン酸エステルを安定化し、ジオールの保護試薬として機能するのではないかと期待した(Figure 3)。



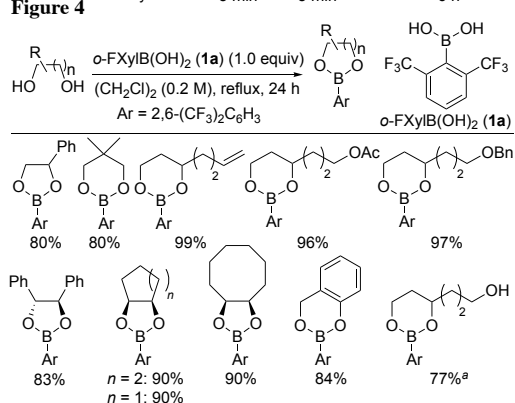
はじめに、重メタノール/重水(9:1)の混合溶媒中における半減期により

各種ボロン酸エステルの安定性について検証した(Figure 4)。その結果、**2b-d**の半減期は5分から6時間程度と短時間であったのに対し、**2a**の半減期は27日間となり、期待通り水に対して高い安定性を示すことが明らかとなった。



2-2. 中性条件における保護基導入の検討^{2,3)}

ボロン酸エステル形成反応について検討を行った(Figure 5)。その結果、ジクロロエタン加熱還流条件下ジオールに1当量のボロン酸**1a**を作用させるのみで、環状ジオール、鎖状ジオール、トリオールいずれも良好な収率で生成物が得られた。なお、トリオールに関しては、1,4-ジオール存在下、1,3-ジオールを位置選択的に保護することが可能であった。得られた生成物はいずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製に耐性を示した。



2-3. 各種官能基変換に対する耐性の検証^{2,3)}

各種官能基変換について検討した結果、アセチル化、ベンジル化、シリル化およびエステルからアルコールへの還元反応、酸性条件下での脱シリル化、いずれも良好な収率で生成物が得られた(Figure 6)。Swern酸化やDess-Martin酸化の反応条件にも耐性を示し、得られたアルデヒドはGrignard反応、還元的アミノ化反応などにも適用可能であった。一般的にボロン酸エステルは酸化条件に不安定であることが知られているが、**1a**由来のボロン酸エステルは、Pinnick-Kraus酸化によりカルボン酸を良好な収率で与えた。さらに、フェニルボロン酸エステルを用いた場合には基質の分解が観測された*m*-CPBAによるエポキシ化を検討したところ、所望とするエポキシドが高収率で得られた。その他、オレフィンクロスメタセシスやStillカップリング反応の条件にも許容であった。以上の結果から、**1a**由来のボロン酸エステルは、酸化反応や還元反応、C-C/C-N結合形成反応、遷移金属触媒反応を含む計20種類の化学変換に耐性を示すことが明らかとなった。

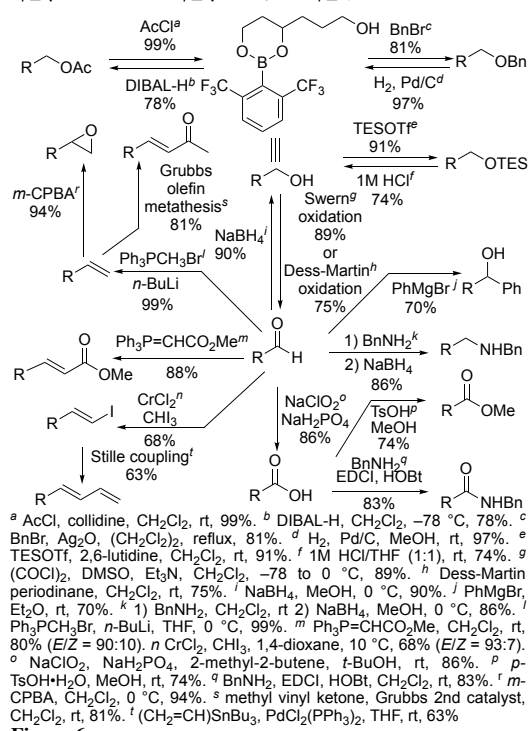
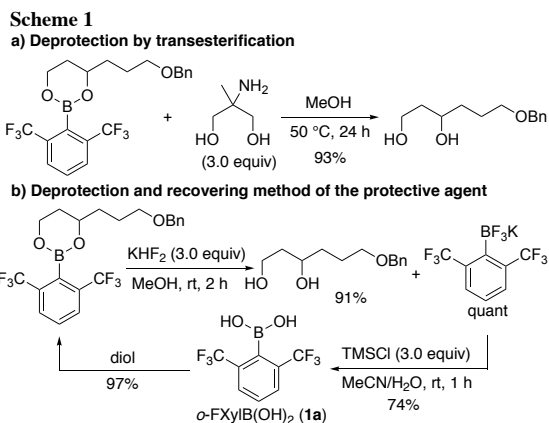


Figure 6

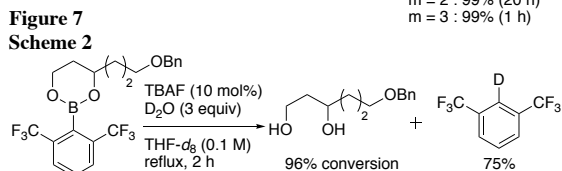
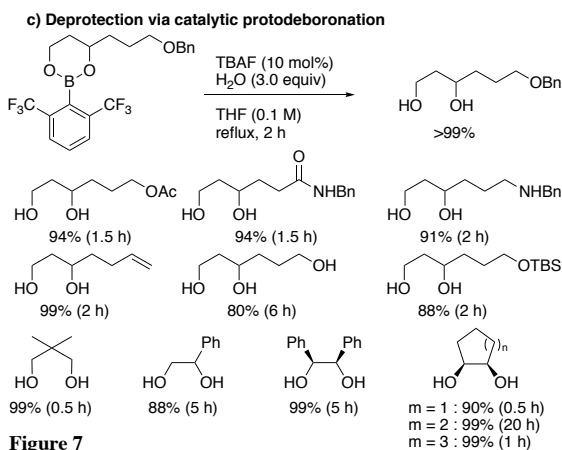
2-4. ボロン酸エステルの脱保護条件の探索^{2,3)}

これまでに、ボロン酸エステルの脱保護法としてボロン酸エステル交換反応は広く利用されてきた。本法は、中性条件下における脱保護を可能にする一方で、後処理の際における原料への逆反応がしばしば問題となる。このような欠点を克服するため、我々は 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールの利用を試みた。メタノール溶媒中加熱条件下、過剰量 (3.0 当量) の 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールを作用させることにより、目的とするジオールを 93% の高収率で得ることができた (Scheme 1a)。本反応は、副生したボロン酸エステルと過剰のジオールが有機相/水相二相系の分液分離操作により除去可能であり、有機相からは純度の高い生成物が容易に得られる特長を有する。次にボロン酸 **1a** の回収について検討を行った。KHF₂ を用いた脱保護法により対応するジオールが 91% で得られた。さらに、副生したボラート塩に対し含水条件下 TMSCl を作用させたところ、加水分解が進行しボロン酸 **1a** が 74% の良好な収率で得られた (Scheme 1b)。以上のように、*o*-FXylB(OH)₂ (**1a**) 由来のボロン酸エステルが穏和な条件で脱保護可能であるとともに、ボロン酸 **1a** が回収可能な保護試薬として機能することを見出した。



2-5. TBAF による *o*-FXyl ボロン酸エステルの触媒的脱保護法の開発^{5,6)}

次に、新規脱保護法として触媒量の試薬を用いた脱保護法の開発を目指し、我々はボロン酸エステルのプロト脱ホウ素化反応に着目した。これまでに Aggawar¹ ら⁷⁾ は化学量論量のフッ化物イオンを用いたボロン酸エステルのプロト脱ホウ素化反応について報告している。そこで我々は、取り扱い容易な TBAF を用いる方法論が *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護にも適用できるのではないかと考えた。種々検討の結果、THF 溶媒中加温条件下、10mol% の TBAF を作用させるのみでボロン酸エステルの脱保護が円滑に進行しジオールが定量的に得られることを見出した (Figure 7)。我々が見出した反応条件は、1,3-ジオール由来のボロン酸エステルのみならず、1,2-ジオール由来のボロン酸エステルにも適用可能であり、対応するジオールが高収率で得られた。また、エステルやアミド、アミン、オレフィン、アルコールのようなさまざまな官能基を有する基質においても脱保護は円滑に進行し、高収率で対応するジオールを得ることができた。通常シリル基は TBAF により脱保護されるが、本触媒条件は TBS エーテルにも適用可能であり、高収率で望みとするジオールが得られた。続いて、添加剤として水の代わりに重水を用いた重水素化実験を行った結果、変換率 96%、重水素化率 75% で 1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンが得られた (Scheme 2)。以上の結果は、本脱保護反応がプロト脱ホウ素化メカニズムで進行することを強く支持するものである。以上我々は触媒量の TBAF を用いた新規脱保護法の開発に成功した。



3. *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)を利用したスフィンゴ硫酸化糖脂質スルファチドの全合成

3-1. ボロン酸 **1a** を用いた位置選択的硫酸化反応⁸⁾

当研究室では二大硫酸化糖脂質の一つであるセミノリピド(**3**)の全合成をすでに報告している⁹⁾。今回、もう一つの二大硫酸化糖脂質として知られるスルファチド(**4**)の全合成に着手した(Figure 8)。はじめに、無保護糖に対する位置選択的硫酸基の導入について検討を行った(Scheme 3)。モデル基質 **5** に対して **1a** を作用させたとこ、その分子認識能が如何なく発揮され4,6 位ヒドロキシ基の選択的な保護を行うことができた。その後、

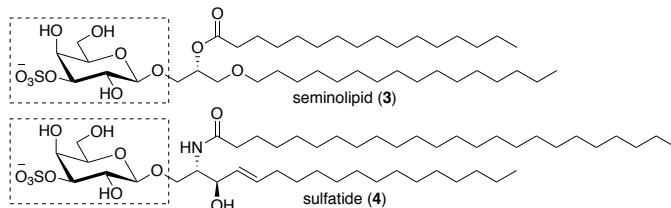
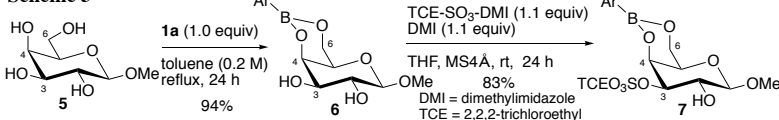


Figure 8

硫酸化反応条件¹⁰⁾に付すことにより 3 位硫酸化糖 **7** のみを得ることに成功した。

Scheme 3



3-2. スフィンゴ硫酸化糖脂質スルファチドの全合成^{11,12)}

スルファチド合成の課題となるのがグリコシド結合の形成である。グリコシド結合を形成しているのはセラミド誘導体**8**の一級ヒドロキシ基であるが、一般に分子内窒素上の水素原子との水素結合形成のために求核性が低下することが知られている(Figure 9a)¹³⁾。そのため従来法ではグリコシド化を行う前に二級ヒドロキシ基を保護する必要がある、このことがセラミド誘導体の合成に多工程を要する一因となっていた。そこで、我々が独自に見出したジオールの求核性を効率的に向上させることができるボロン

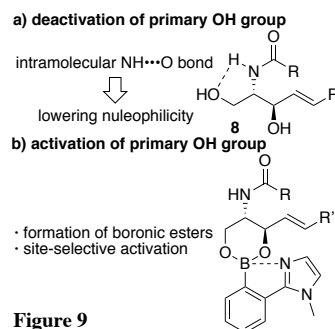
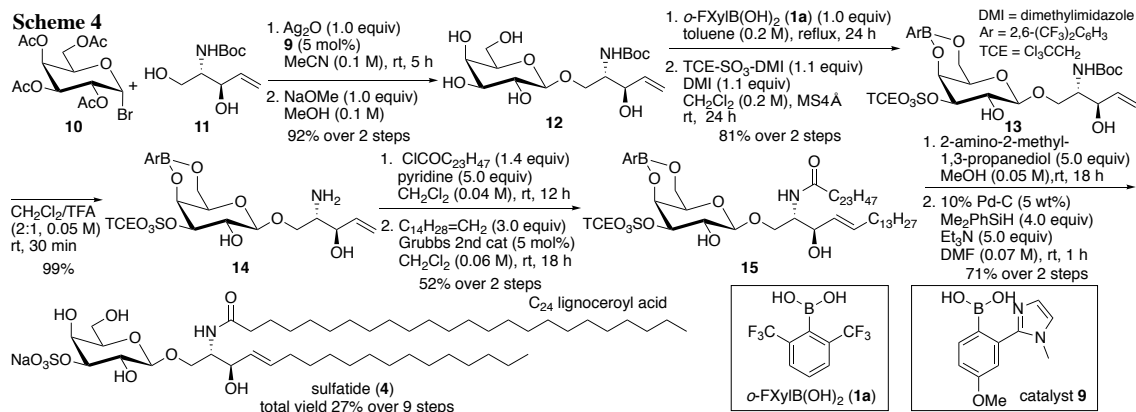


Figure 9

酸触媒^{9¹⁴⁾}の利用を試みた。本触媒は 4 配位環状ボロン酸エステル形成を経てジオールを活性化することから、分子内での水素結合が形成されることなく、**8**のより立体障害の小さい一級ヒドロキシ基が位置選択的に反応するのではないかと考えた(Figure 9b)。そこで、ボロン酸触媒**9**存在下、ガラクトシルブロミド**10**とジオール**11**との反応を行った結果、期待通り一級ヒドロキシ基とのグリコシド化が進行し、続く加溶媒分解により無保護糖**12**が高収率で得られた。次に、**1a**を用いた4,6位ヒドロキシ基の位置選択的保護に続く硫酸化反応により、望みとする3位硫酸化糖**13**を81%の収率で得た。次に、Boc基の脱保護を行うことにより、多様な側鎖導入が可能となるアミン**14**へと変換後、酸塩化物を用いた*N*-アシル化を行い、クロスメタセシス反応により側鎖を構築し化合物**15**を得た。最後にボロン酸エステル、トリクロロエチル基の脱保護を順次行うことにより、9工程総収率27%でスルファチド(**4**)の全合成を達成した(Scheme 4)。



4. 結語

以上筆者は、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸 (*o*-FXylB(OH)₂, **1a**)が対応するボロン酸エステルを安定化することを見出し、ジオールの保護基として機能することを見出した。本法は、ボロン酸がジオールとの脱水反応により容易にボロン酸エステルを形成するという特性を利用することで、極めて穏和な条件下、保護基の導入が可能であるという長所を有する。筆者の見出したボロン酸エステルは、単純なフェニルボロン酸エステルを用いた場合には耐性を示さなかった反応条件にも耐性を示し、広範な化学変換に適用可能であることを見出した。また、*o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護条件について検討したところ、ボロン酸エステル交換反応を利用することで穏和な条件下で脱保護が可能であることを明らかにした。さらに、KHF₂を用いた脱保護法により *o*-FXylB(OH)₂ が回収可能な保護試薬であることを示した。加えて、触媒量の TBAF を用いることでプロト脱ホウ素化反応を経た *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護が可能であることを見出した。最後に、ボロン酸保護試薬 *o*-FXylB(OH)₂ を用いた応用研究の一環として、硫酸化スフィンゴ糖脂質スルファチドの全合成を達成し、その有用性を示すことができた。

References

- 1) (a) Hall, D. G. *Boronic Acids*, 2nd Completely Revised Edition; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**; (b) Duggan, P. J.; Tyndall, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2002**, 1325–1339; (c) McClary, C. A.; Taylor, M. S. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 112–122.
- 2) Shimada, N.; Urata, S.; Fukuhara, K.; Tsuneda, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6064–6068.
- 3) (a) 日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月 29 日、横浜、口頭発表、29O-pm21、○浦田沙梨、押田紀之、福原賢司、嶋田修之、牧野一石); (b) 第 46 回複素環化学討論会 (2016 年 9 月 27 日、金沢、ポスター発表、1P-53、**Chemical and Pharmaceutical Bulletin 賞受賞**、○浦田沙梨、福原賢司、嶋田修之、牧野一石); (c) 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月 25 日、仙台、口頭発表、25U-am09S、○浦田沙梨、長谷川博、福原賢司、嶋田修之、牧野一石).
- 4) (a) Yin, X.; Chen, J.; Lalacette, R. A.; Marder, T. B.; Jäkle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9761–9765; (b) Zhang, Z.; Edkins, R. M.; Nitsch, J.; Fücke, K.; Steffen, A.; Longobardi, L. E.; Stephan, D. W.; Lambert, C.; Marder, T. B. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 308–321; (c) Zhang, Z.; Edkins, R. M.; Haehnel, M.; Wehner, M.; Eichhorn, A.; Mailänder, L.; Meier, M.; Brand, J.; Brede, F.; Müller-Buschbaum, K.; Braunschweig, H.; Marder, T. B. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5922–5927.
- 5) Urata, S.; Nojima, S.; Makino, K.; Shimada, N. *Synlett accepted*. DOI: 10.1055/s-0039-1690236
- 6) (a) 日本薬学会 関東支部大会第 63 年会 (2019 年 9 月 14 日、東京、ポスター発表、P-043、○野島信哉、浦田沙梨、嶋田修之、牧野一石)、**優秀発表賞受賞**
- 7) Nave, S.; Sonawane, R. P.; Elford, T. G.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17096–17098.
- 8) unpublished results.
- 9) Shimada, N.; Fukuhara, K.; Urata, S.; Makino, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 7325–7329.
- 10) Fukuhara, K.; Shimada, N.; Nishino, T.; Kaji, E.; Makino, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 902–905.
- 11) Shimada, N.; Urata, S.; Makino, K. *manuscript in preparation*
- 12) (a) 日本薬学会第 139 年会 (2019 年 3 月 23 日、千葉、口頭発表、23M-pm14S、○浦田沙梨、嶋田修之、牧野一石)、**優秀発表賞受賞**; (c) 日本薬学会 関東支部大会第 63 年会 (2019 年 9 月 14 日、東京、ポスター発表、P-042、○坂井遥菜、浦田沙梨、嶋田修之、牧野一石)、**優秀発表賞受賞**
- 13) (a) Ishizuka, I. *Chemistry and functional distribution of sulfoglycolipids*. *Prog Lipid Res.* **1997**, 36, 245–319; (b) Michieletti, M.; Sillani, L.; Panza, L. *Synlett* **2009**, 16, 2609–2612. and reference therein.
- 14) Shimada, N.; Nakamura, Y.; Ochiai, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3789–3794.

以上