

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：中村 優生

題目：「ボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的官能基化反応の開発と天然物の短工程全合成への応用」

1. 緒言

糖鎖関連化合物は、数多くの生命現象に関与することから、医薬品創出の一端を担う分子として注目されている。しかしながら、現代の有機合成化学の叡智を集結してもなお、糖鎖修飾法ならびに糖鎖合成は、適切な保護基の着脱を経た多段階合成で行われているのが現状である(Figure 1, route A)。そのため、従来法に替わる「特定のヒドロキシ基のみを位置選択的に分子変換する技術の開発」が強く望まれている(Figure 1, route B)¹⁾。このような背景のもと我々は、特定の位置のヒドロキシ基のみを活性化して求核性を向上させることができれば、糖質の位置選択的分子変換が実現可能ではないかと考えた。元来、潜在的な分子認識能を有するボロン酸化合物は3配位ホウ素中間体形成による糖質ジオールの不活性化に利用されてきた(Figure 2a)²⁾。これに対して我々はボロン酸の同一分子内にLewis塩基性官能基を組み込むことで、4配位ホウ素中間体を経由したジオールの活性化機構を考案した(Figure 2b)。類似の先行研究として、ボロン酸とLewis塩基を組み合わせた青山ら³⁾の報告があるものの、化学量論量のボロン酸を要する点に改善の余地が残されている(Figure 3)。また近年、Taylor⁴⁾らはジフェニルボリン酸を用いることでその触媒化に成功しているが、ジフェニルボリン酸の化学的安定性が乏しいことから触媒構造の修飾によるさらなる触媒活性の向上は困難であるのが現状である。そこで我々は、独自にボロン酸の同一分子内にLewis塩基性官能基を組み込むことで、取り扱い容易かつ高活性な触媒が創製できるものと考えた。なお、ボロン酸エステル形成反応は可逆反応であることから望みの反応が進行したのちに、ボロン酸が再生するならば、触媒として機能すると期待した(Figure 4)。筆者は上記作業仮説を基に、糖質の位置選択的官能基化反応の開発とその応用を目的とし研究に着手した。

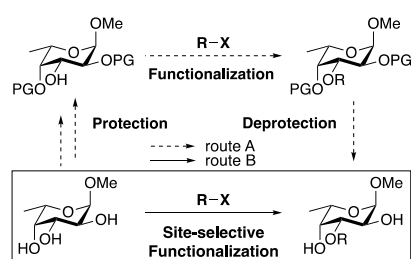


Figure 1.

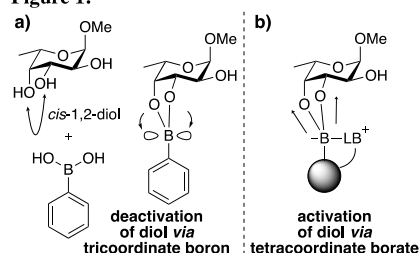


Figure 2.

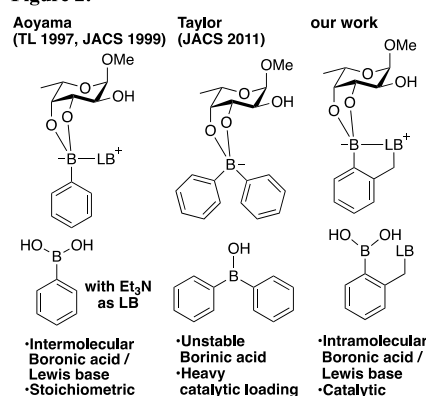


Figure 3.

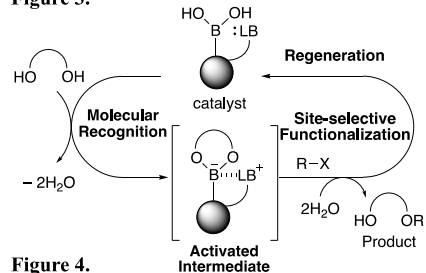


Figure 4.

2. ボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的アシル化反応の開発^{5), 6)}

2-1. ボロン酸触媒の探索と反応条件の最適化

糖質の位置選択的アシル化反応を活性評価のベンチマークとして選定し、触媒候補分子の探索を行った結果、イミダゾール環を有する芳香族ボロン酸誘導体**1c**が高活性な触媒として機能することが明らかとなった(Table 1, entry 4)。さらに、溶媒を1,4-ジオキサンへと変更すると0.5 mol%まで触媒量が低減可能であることを見出した(entry 5)。また、触媒ベンゼン環上の置換基効果の検討を行なった結果、メトキシ基を有するボロン酸**1d**を用いるとわずか0.2 mol%の触媒量においても定量的に3位ベンゾイル化体**3c**が得られた(entry 8)。

Table 1.

| entry | catalyst [x mol%] | solvent | time [h] | yield (3a / 4 / 5) [%] ^a | total yield [%] ^a |
|-------|--|---------------------------------|----------|-------------------------------------|------------------------------|
| 1 | DMAP (5.0) | CH ₂ Cl ₂ | 4 | 44 / 5 / 38 | 87 |
| 2 | 1a (5.0) | CH ₂ Cl ₂ | 4 | 14 / 3 / - | 17 |
| 3 | 1b (5.0) | CH ₂ Cl ₂ | 4 | 5 / 1 / - | 6 |
| 4 | 1c (R = H) (5.0) | CH ₂ Cl ₂ | 4 | >99 / - / - | >99 |
| 5 | 1c (R = H) (0.5) | 1,4-dioxane ^b | 17.5 | 99 / - / <1 | 99 |
| 6 | 1d (R = OMe) (0.5) | 1,4-dioxane ^b | 4 | >99 / <1 / - | >99 |
| 7 | 1e (R = CF ₃) (0.5) | 1,4-dioxane ^b | 24 | 93 / <1 / <1 | 93 |
| 8 | 1d (R = OMe) (0.2) | 1,4-dioxane ^b | 7 | >99 / - / <1 | >99 [99] ^d |
| 9 | 1f (borinic acid) (0.2) | 1,4-dioxane ^b | 24 | 24 / 4 / 1 | 29 |
| 10 | 1f (borinic acid) (0.2) | MeCN | 24 | 19 / 3 / - | 22 |
| 11 | none | 1,4-dioxane ^b | 7 | 1 / 1 / - | 2 |

^aDetermined by ¹H-NMR. ^b0.4 M. ^c2.0 equivalent of BzCl and ^dPr₂NEt were used. ^eIsolated yield.

2-3. アシル化剤の適用範囲拡張

次に、アシル化剤の適用範囲について検討した(Scheme 1)。その結果、芳香族アシル側鎖のみならず、アルキル側鎖や α,β -不飽和結合を有する様々なアシル化剤が適用可能であった。中でも、4-クロロベンゾイル化体**3c**を与える反応では触媒量の大幅な低減が可能であり、わずか0.05 mol%の触媒を用いるのみで3位アシル化体**3c**が高収率にて得られた。この際の触媒回転数は1,780回転を記録した(TON = 1,780)。また、本反応はカルボナート合成にも適用可能であり対応する化合物を高収率で与えた。なお、無触媒条件下ではいずれの場合においても反応がほとんど進行しなかったことから、ボロン酸触媒の添加による優位性は明白であった。

Scheme 1.

| aromatic acid-derived esters | aliphatic acid-derived esters ^d |
|--|--|
| <p>R = OMe (3b) 99% [0%]^a, (1.0 mol%, 9 h)</p> <p>R = Cl (3c) 99% [0%]^a, (1.0 mol%, 1.5 h)</p> <p>R = Cl (3c) 89% [2%]^a, (0.05 mol%, 24 h)^b</p> <p>R = CF₃ (3d) 89% [1%]^a, (1.0 mol%, 0.75 h)</p> <p>R = NO₂ (3e) 87% [2%]^a, (1.0 mol%, 0.5 h)</p> <p>3f, 99% [0%]^a (1.0 mol%, 7 h)</p> <p>3g, 98% [1%]^a (1.0 mol%, 4 h)^c</p> <p>3h, 94% [0%]^a (1.0 mol%, 3 h)</p> | <p>3i, 90% [24%]^a (1.0 mol%, 4 h)</p> <p>3j, 97% [4%]^a (1.0 mol%, 0.5 h)</p> <p>3k, 99% [2%]^a (1.0 mol%, 0.5 h)</p> <p>3l, 80% [9%]^a (1.0 mol%, 12 h)</p> <p>3m, 97% [9%]^a (1.0 mol%, 1 h)</p> <p>3n, 96% [5%]^a (1.0 mol%, 1 h)</p> <p>3o, >99% [3%]^a (1.0 mol%, 0.5 h)</p> <p>3p, 90% [9%]^a (1.0 mol%, 24 h)^c</p> |
| α,β -unsaturated acid-derived esters ^d | carbonates |
| <p>3q, 83% [23%]^a (1.0 mol%, 16 h)</p> <p>3r, 98% [14%]^a (1.0 mol%, 16 h)^e</p> <p>3s, 95% [9%]^a (1.0 mol%, 16 h)</p> | <p>3t, 79% [0%]^a (1.0 mol%, 16 h)</p> <p>3u, 81% [0%]^a (1.0 mol%, 24 h)</p> <p>3v, 75% [0%]^a (1.0 mol%, 24 h)</p> <p>3w, 84% [0%]^a (1.0 mol%, 24 h)</p> |

^aNo catalyst. ^bTON = 1,780. ^c3.0 equivalent of acyl chloride and base were used. ^dCollidine was used instead of Pr₂NEt. ^e4.0 equivalent of acyl chloride and base were used.

2-2. 基質適用範囲の拡張

基質適用範囲の拡張を目指し、様々な糖基質を用いて位置選択的ベンゾイル化の検討を行った(Scheme 2)。その結果、本反応は各種ガラクトース誘導体に適用可能であり、高収率で対応するモノベンゾイル化体が得られた。また、マンノース誘導体、ラムノースやアラビノースを基質に用いた場合、ボロン酸**1c**、**1e**を触媒として用いることで高収率にて対応するモノベンゾイル化体が得られた。

2-3. 推定触媒サイクル

筆者らの想定する触媒サイクルをFigure 5に示す。はじめにボロン酸と基質のジオール間でボロン酸エステルを形成し4配位ホウ素中間体が生成する。その後、活性化されたヒドロキシ基とアシル化剤が反応し生成物を与えるとともに、ボロン酸もしくは活性中間体が再生し触媒サイクルが成立する。なお、中間体の¹¹B-NMRを測定したところ10.5 ppmにホウ素のピークが観測され当初の期待通り4配位ホウ素中間体を経由して反応が進行していることが示唆された。

Scheme 2.

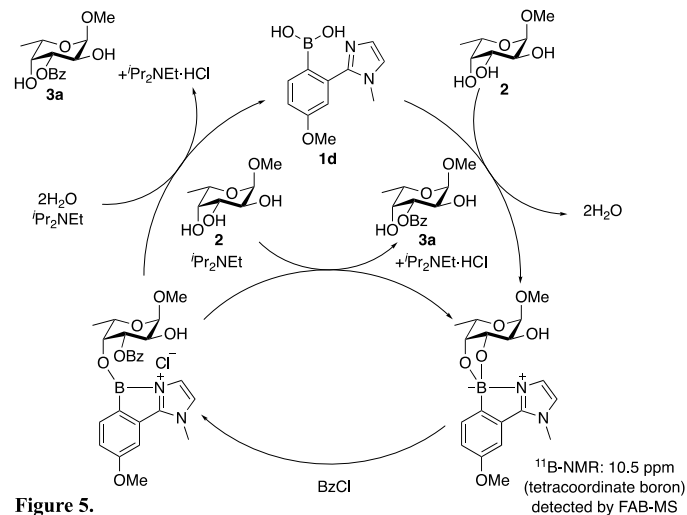
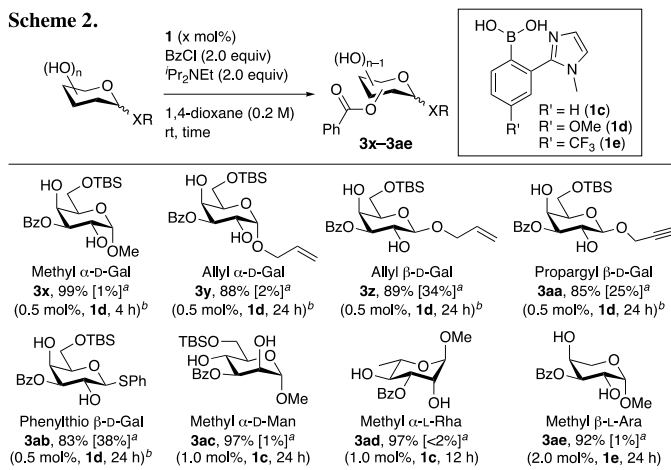


Figure 5.

3. ボロン酸触媒とパラジウム錯体を併用した糖質の位置選択的アリル位置換反応の開発^{7), 8)}

3-1. 反応条件の最適化

ボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的官能基化反応のさらなる適用系拡張を目指し位置選択的アリル位置換反応の検討を行った(Table 2)。イミダゾールボロン酸**1**存在下、パラジウム錯体を併用した協働触媒系を用い、 π -アリルパラジウム中間体を経るマンノース**6**の位置選択的アリル位置換反応を行った結果、ホウ素のパラ位に電子求引性のクロロ基を有する新規ボロン酸**1g**が最良の結果を与えることを見出し、3位アリル化体**7a**が高収率かつ高位置選択的に得られることを明らかにした (entry 4)。

Table 2.

Reaction conditions: **6**, **1** (1.5 equiv), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0.6 mol%), PPh₃ (1.0 mol%), 1,4-dioxane (0.2 M), rt, 2 h.

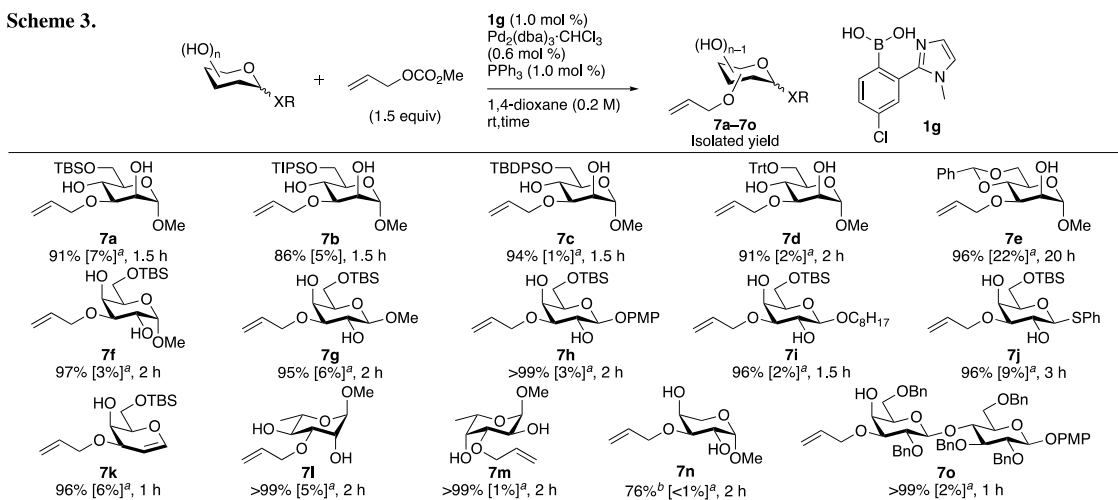
| entry | 1 | [x mol%] | B / Pd / P | yield (7a / 8) [%] ^a | SM [%] ^a | 7a : 8 |
|----------------|------------------------------|----------|------------|---|---------------------|----------------------|
| 1 | — | — | — / 1 / 1 | 7 / 8 | 79 | 1 : 1.1 |
| 2 | 1d (OMe) | 1.0 | 1 / 1 / 1 | 28 / 4 | 68 | 7 : 1 |
| 3 | 1c (H) | 1.0 | 1 / 1 / 1 | 92 / 8 | — | 13 : 1 |
| 4 ^b | 1g (Cl) | 1.0 | 1 / 1 / 1 | 93 [91] ^c / 7 | — | 13 : 1 |
| 5 | 1e (CF ₃) | 1.0 | 1 / 1 / 1 | 92 / 8 | — | 13 : 1 |
| 6 ^d | 1c (H) | 0.5 | 1 / 2 / 2 | 66 / 7 | 26 | 9.4 : 1 |
| 7 ^d | 1g (Cl) | 0.5 | 1 / 2 / 2 | 91 / 9 | — | 10 : 1 |
| 8 ^d | 1e (CF ₃) | 0.5 | 1 / 2 / 2 | 43 / 7 | 50 | 6 : 1 |

^aDetermined by ¹H-NMR. ^b1.5 h. ^cIsolated yield. ^d3 h.

3-2. 基質適用範囲の拡張

最適条件下、基質適用範囲の拡張を目指し検討を行った(Scheme 3)。その結果、マンノース6位の置換基に依らず高収率で3位アリル化体が得られた。また、アノマー位の立体化学や置換基の異なるガラクトース誘導体も基質として適用可能であり、それぞれ高収率でモノアリル化体を与えた。さらに、ガラクターールやラムノース、フコースの他、二糖を基質に用いた場合においても反応は円滑に進行し、いずれも対応するモノアリル化体が高収率で得られることを見出した。

Scheme 3.

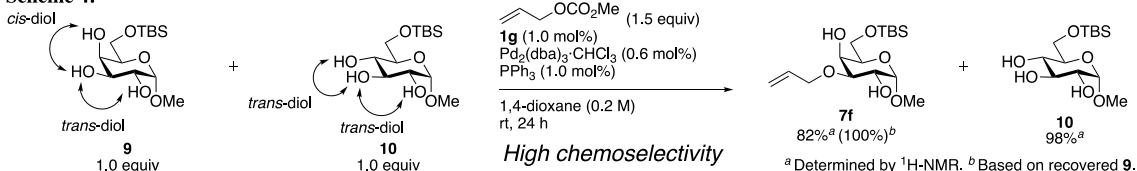


^aNo catalyst. ^bDetermined by ¹H-NMR.

3-3. 化学選択的糖質の位置選択的アリル位置換反応

開発したボロン酸触媒は高い化学選択性を示すことが明らかとなった(Scheme 4)。すなわち、*cis*-ジオールを有するガラクトース**9**と*trans*-ジオールのみを有するグルコース**10**との競争実験を行った結果、ガラクトース**9**由来の3位アリル化体**7f**が82%の高収率で得られる一方で、未反応のグルコース**10**はほぼ定量的に回収された。この結果は、ボロン酸の分子認識能が如何なく発揮されガラクトース**9**の*cis*-ジオールが位置選択的に活性化されていることを示している。

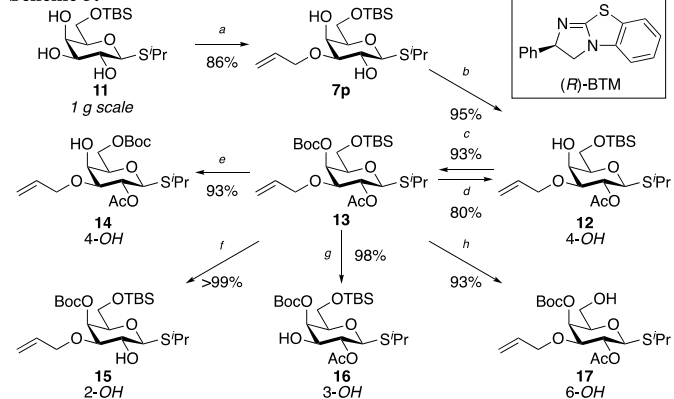
Scheme 4.



3-3. 位置選択的アリル位置換反応を基軸とするオルソゴナル糖質アクセプターの合成

続いて、糖質の位置選択的アリル位置換反応を基軸とするオルソゴナルな糖質アクセプターの合成を行った(Scheme 5)。3位アリル化体**7p**に対して、(*R*)-BTM触媒を用いた位置選択的アセチル化⁹⁾、続くBoc基の導入によってオルソゴナルな保護基を有する**13**を合成した。得られた**13**は、選択的脱保護によって2位、3位、4位、6位いずれかの特定のヒドロキシ基のみが遊離した、合成化学上有用な糖質アクセプターへと誘導可能であった。

Scheme 5.

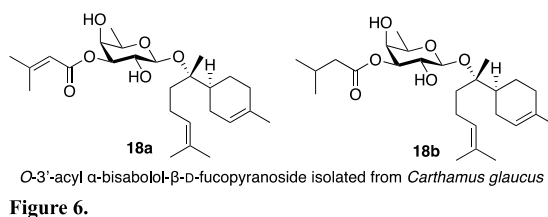


^a1g, Pd₂(dba)₃·CHCl₃, PPh₃, 1,4-dioxane, rt, 86%. ^b(*R*)-BTM, AcOH, (tBuCO)₂O, Pr₂NEt, CHCl₃, rt, 95%. ^cDMAP, Boc₂O, CH₂Cl₂, rt, 93%. ^d*o*-chlorobenzene, 180 °C, 80%. ^eTBAF, THF, rt, 93%. ^fDIBAL-H, THF, -40 °C, >99%. ^gPd(PPh₃)₄, dimedone, THF, 40 °C, 98%. ^hHF·pyridine, MeCN, rt, 93%.

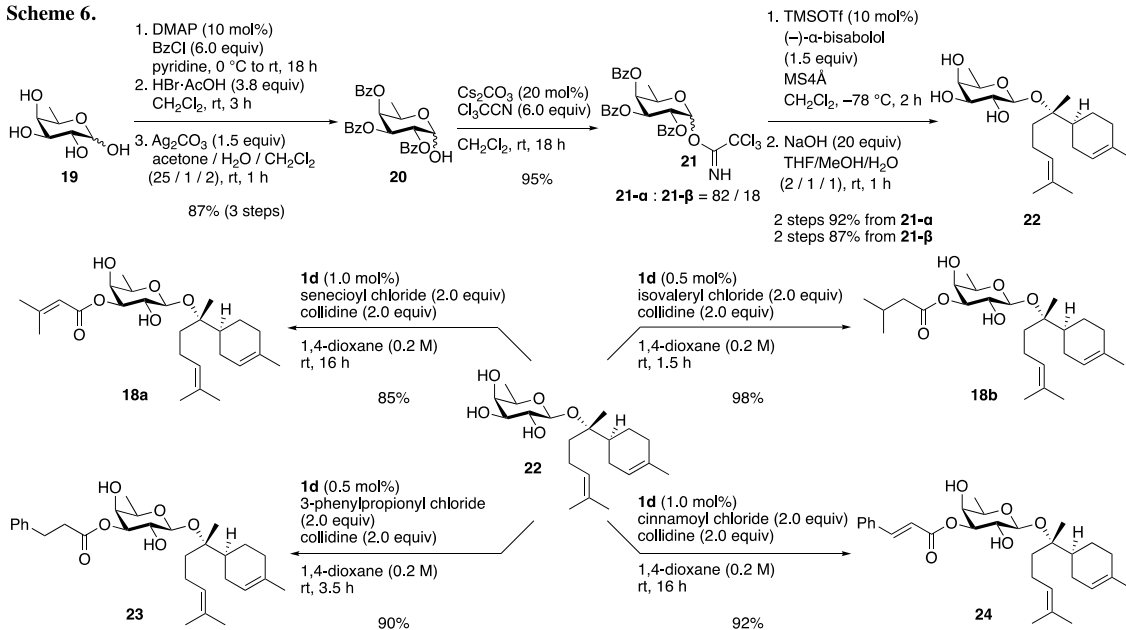
4. ボロン酸触媒を用いた位置選択的アシル化反応を鍵とする天然物の短工程全合成への応用

4-1. O-3'-アシル α -ビスアボロール- β -D-フコピラノシド天然物の初の全合成^{6), 10)}

O-3'-アシル α -ビスアボロール- β -D-フコピラノシド **18a**, **18b**¹¹⁾は2012年に単離構造決定された化合物であり、ビスアボロールが β 結合したD-フコースの3位ヒドロキシ基のみがアシル化された特徴的な化学構造を有している(Figure 6)。開発した位置選択的なアシル化反応を利用するならば、最終工程での直截的なアシル基の導入が可能となり、短工程での全合成が達成できるものと考えた。実際に、D-フコース(**19**)から6工程を経て調製した**22**を前駆体として用い、鍵反応である位置選択的アシル化反応を行った(Scheme 6)。その結果、わずか1.0 mol%のボロン酸触媒**1d**を作用させるのみで対応する不飽和結合を有する天然物**18a**が85%の高収率で得られ、O-3'-アシル α -ビスアボロール- β -D-フコピラノシド天然物の初の全合成を達成した。また、対応する酸クロリドを変更することで、共通の前駆体より天然物**18b**や非天然型アシル側鎖を有する類縁体**23**、**24**を簡便に合成することができた。



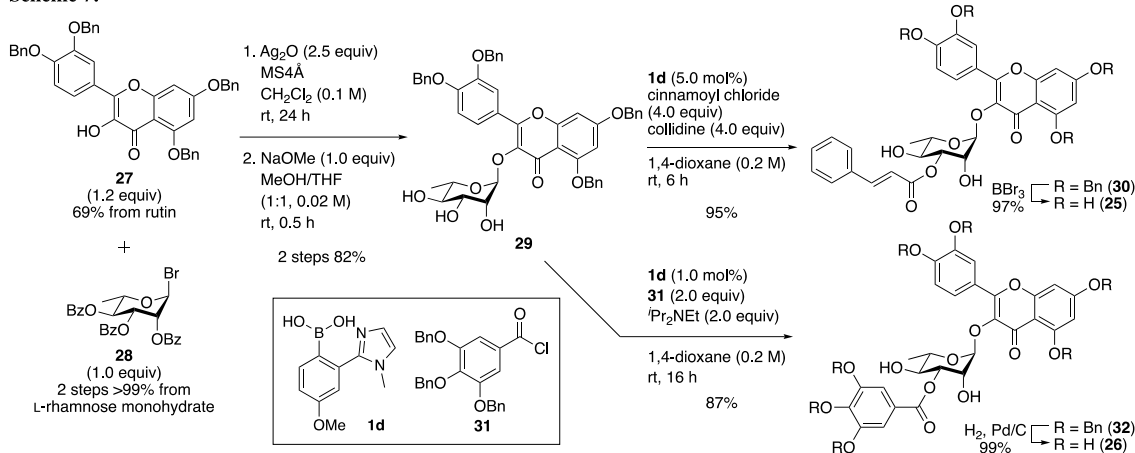
Scheme 6.



4-2. O-3''-アシル ケルセチン- α -L-ラムノピラノシド天然物の短工程全合成¹²⁾

O-3''-アシル ケルセチン- α -L-ラムノピラノシド **25**^{13a)}および **26**^{13b)}はそれぞれ2012年ならびに2006年に単離構造決定された化合物であり、いずれもケルセチンの3'位が α 結合したL-ラムノースの3''位のみがアシル化された化学構造を有している。これらに関しても、先と同様に共通の前駆体を用いた位置選択的アシル化を鍵反応とすることで簡便に合成可能であると考えた。はじめに、ルチンから誘導したケルセチン保護体**27**とL-ラムノースより調製した臭化糖**28**とのグリコシド化、続く加水分解反応によってアシル化反応前駆体**29**を2工程82%の収率で合成した。続いてボロン酸触媒**1d**存在下、シンナモイルクロリドとの位置選択的アシル化反応の検討を行った結果、3位にシンナモイル基が導入された**30**が95%の高収率で得られた(Scheme 7)。さらに、アシル化剤と塩基の変更により、3位ガロイル誘導体**32**が87%の収率で得られた。最後に、Bn基の脱保護を行うことでアシルケルセチンラムノピラノシドの初の全合成を達成した。

Scheme 7.



5. 結語

以上筆者は、イミダゾール含有芳香族ボロン酸を触媒として用いた糖質の位置選択的アシル化反応ならびに位置選択的アリル位置換反応の開発に成功した。また、開発した位置選択的アシル化反応を鍵反応としたアシルビサボロールグリコシドもしくはアシルフラボノールグリコシド天然物の初となる短工程全合成を達成するとともに、その類縁体の効率的な合成を実現した。筆者が開発したボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的官能基化反応は糖質合成化学分野の発展のみならず、創薬を志向した化合物ライブラリーの構築にも貢献できるものと期待される。

References

- (a) Lawandi, J.; Rocheleau, S.; Moitessier, N. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6283–6319. (b) Dimakos, V.; Taylor, M. S. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 11457–11517.
- (a) Kaji, E.; Nishino, T.; Ishige, K.; Ohya, Y.; Shirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1570–1573. (b) Kaji, E.; Yamamoto, D.; Shirai, Y.; Ishige, K.; Arai, Y.; Shirahata, T.; Makino, K.; Nishino, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3536–3539. (c) Fukuhara, K.; Shimada, N.; Nishino, T.; Kaji, E.; Makino, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 902–905. (d) Shimada, N.; Urata, S.; Fukuhara, K.; Tsuneda, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6064–6068. (e) Shimada, N.; Fukuhara, K.; Urata, S.; Makino, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 7325–7329.
- (a) Oshima, K.; Kitazono, E.; Aoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5001–5004. (b) Oshima, K.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2315–2316.
- (a) Lee, D.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724–3727. (b) Taylor, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 295–305.
- Shimada, N.; Nakamura, Y.; Ochiai, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3789–3794.
- (a) 第 60 回日本薬学会関東支部大会 (2016 年 9 月、本郷、口頭発表、中村優生、落合貴之、嶋田修之、牧野一石)、優秀口頭発表賞受賞; (b) 第 46 回複素環化学討論会 (2016 年 9 月、金沢、口頭発表、中村優生、落合貴之、森理恵、嶋田修之、牧野一石); (c) 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月、仙台、口頭発表、中村優生、落合貴之、嶋田修之、牧野一石)、優秀口頭発表賞受賞; (d) 第 34 回有機合成化学セミナー (2017 年 9 月、金沢、ポスター発表、中村優生、若槻誠、落合貴之、嶋田修之、牧野一石)、優秀ポスター賞受賞
- Shimada, N.; Nakamura, Y.; Wakatsuki, M.; Makino, K. *manuscript in preparation*.
- (a) 日本薬学会第 140 年会 (2020 年 3 月、京都、口頭発表、中村優生、嶋田修之、牧野一石); (b) 第 64 回日本薬学会関東支部大会 (2020 年 9 月、東京、口頭発表、中村優生、嶋田修之、牧野一石)
- Blaszczczyk, S. A.; Xiao, G.; Wen, G.; Hao, P.; Wu, J.; Wang, B.; Carattino, F.; Li, Z.; Glazier, D. A.; McCarty, B. J.; Liu, P.; Tan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 9542–9546.
- Nakamura, Y.; Ochiai, T.; Makino, K.; Shimada, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2021**, 69, 281–285.
- Tagliatela-Scafati, O.; Pollastro, F.; Cicioni, L.; Chianese, G.; Bellido, M. L.; Munoz, E.; Özen, H. Ç.; Toker, Z.; Appendino, G. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 453–458.
- Shimada, N.; Nakamura, Y.; Makino, K. *unpublished results*.
- (a) Yahagi, T.; Daikonya, A.; Kitanaka, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 129–136. (b) Moharram, F. A.; Marzouk, M. S. A.; Ibrahim, M. T.; Mabry, T. J. *Nat. Prod. Res.* **2006**, 20, 927–934.

以上