

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21210

研究課題名(和文) 温和な条件で導入可能なPMB代替保護基の開発と全合成への応用

研究課題名(英文) Development of mildly introducible PMB-substitute protecting groups and their application to the total synthesis

研究代表者

鳥飼 浩平 (Torikai, Kohei)

九州大学・理学研究院・助教

研究者番号：20456990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では有機化学においてアルコールやチオールを修飾することによりその反応性を抑制し、不要になった時に穏和な条件で除去できる新奇保護基1-NAPOM基および2-NAPOM基を開発した。NAPOM基は、i)良く似た性質を有するベンジル系保護基と外し分けが可能、ii)弱塩基性、室温という穏和な条件で除去できる、iii)導入剤であるNAPOMクロリドが安定かつ純粋な形で取り出せる固体であるため保存性がよく、商品化もできた、という点で既存の同系保護基よりも優れている。またNAPOM基は糖やペプチドの合成に有用であることも確認できたため、今後有機合成化学において使いやすいツールとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this work, "1-NAPOM" and "2-NAPOM" groups were developed as protecting groups, that work in the field of organic chemistry to suppress the reactivity of alcohols and thiols, and which can be cleaved in necessity. NAPOM groups are superior to the conventional members of benzyl and benzyloxymethyl families in that; i) it is orthogonally cleavable in the presence of benzyl and benzyloxymethyl groups; ii) it is removable in mild conditions (mildly basic, room temperature); and iii) NAPOMCl, an introducing reagent of NAPOM groups, is a stable and isolable solid, which can be stored and therefore be commercialized. Besides, it was revealed that these protecting groups can be applicable to the glyco- and peptide-chemistry. Therefore, NAPOM groups are expected to be useful tools in the field of organic chemistry, in the near future.

研究分野：有機合成化学，天然物有機化学，生物有機化学

キーワード：保護基 ナフチルメトキシメチル基 選択的除去

1. 研究開始当初の背景

特定の官能基の反応性を選択的に抑制し、望む部位のみの反応を可能とする保護基は、多くの複雑分子の合成を可能にし有機合成化学の発展に多大なる貢献をしてきた。一方近年では、E-ファクターを究極まで低めんとする潮流が不活性結合の直接活性化化学の発展と相俟って、「保護基の使用はなるべく避ける」ことを美德とする考え方が産業界・学术界問わず徐々に浸透しつつある。しかしながら天然有機化合物(天然物)を代表とする、複雑で多数の官能基を有する分子の合成にはやはり保護基の利用が不可欠で、有機化学がめまぐるしい進歩を遂げた現在においても、しばしば選択的導入や除去に問題を生じる。

ベンジル(Bn)系保護基は酸や塩基、求核剤に対し安定で、触媒的加水素分解で容易に除去できる優れた性質を有している。中でも

-メトキシ Bn (PMB) 基に代表される電子豊富な Bn 系保護基は、無置換 Bn 基の存在下にジクロロジシアノベンゾキノン(DDQ)等の酸化剤を用いることで選択的除去が可能であるため、合成の現場で広く利用されている。しかしながらその導入は一般的に NaH 等の強塩基性条件(Williamson 法)、或いは TfOH 等の強酸性条件(Schmidt 法)下行う必要があるため、他の官能基の共存性に問題を残していた(図1)。

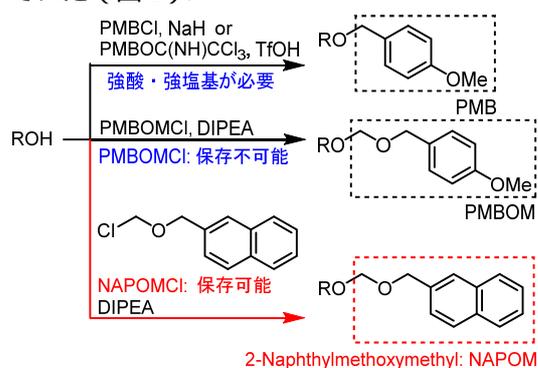


図1. PMB, PMBOM, NAPOM基の導入

これに対し、Bn オキシメチル(BOM)系保護基は弱塩基であるジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)存在下、室温という温和な条件で導入することができる点で優れている。後に酸化的に除去したい場合、*p*-メトキシ BOM (PMBOM) 基を用いればよいが、

PMBOM 基の導入に必要な反応剤である PMBOMCl は不安定で保存できないため低温下要時調製が必要で、さらに PMBOMCl 調製時に副生する含硫黄化合物が遷移金属触媒反応の触媒毒として働くことがある；

PMBOM 基導入時に、使用した PMBOMCl の急速な分解によって生じた HCl が生成物を分解することがある； DIPEA 程度の塩基性でも副反応が進行してしまう系には利用できない； Bn, BOM, PMB, PMBOM の存在下、選択的に除去可能な保護基の多様性は未だ十分とは言い難い、等の問題点が依然として未解決のままであった。

2. 研究の目的

加水素分解に加え、酸化的条件下除去可能なベンジル(Bn)系保護基として *p*-メトキシ Bn(PMB)基が広く知られているが導入時の過酷な条件が問題となることが多い。一方 PMB オキシメチル(PMBOM)基を用いれば導入条件を緩和できるが、導入剤である PMBOMCl が不安定で保存できず、調製も煩雑である。本研究では、上述の問題を解決すべく、①温和な条件下で導入・除去可能な新規 BOM 系保護基 2-ナフチルメトキシメチル(NAPOM)基の開発；②保護剤 NAPOMCl の上市を第一目的とした。さらに③NAPOM 基の特性を最大限に生かし、天然物の全合成へと応用した。

3. 研究の方法

ステージ①ではまず NAPOM 基が一般的なアルコールやチオールの保護基として利用可能かどうか、すなわち保護・脱保護が穏和な条件下、高い収率で進行するかを確認した。続いて PMB 化の条件では分解してしまうような不安定なアルコールの保護へと展開した。さらに酸に対する安定性など NAPOM 基特有の保護基としての性質を、既存の保護基と比較しながら選択的除去法を見出すことで Bn, BOM 系保護基の多様性の拡張を試みた。ステージ②では、保護基導入剤である NAPOMCl の保存条件における安定性を評価した。また①のデータと合わせて販売希望企業を募った。ステージ③では全合成研究へと応用した。本研究立案時には、合成標的として petrosiol(PS)類を想定していたが、実際に研究を進めるうちに、糖やペプチドの合成に応用した方が NAPOM 基の特長をより効果的に活かせると思いついた。そのため標的を糖やペプチドに改めた上で研究を推進した。

4. 研究成果

① NAPOM 基が保護基として首尾よく機能するかどうかを確かめるべく(表1)、第1級から第3級アルコール(エントリー1~3)、カルボン酸(エントリー4)、フェノール(エントリー5)、およびチオール(エントリー6)を基質として、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)と NAPOMCl を用いた NAPOM 基の導入および DDQ による除去反応を検討した。その結果、導入・除去ともに 88~100%の収率で反応が進行することが明らかになり、また導入・除去には多種の溶媒を利用できることも見出した(溶媒検討の詳細は *Organic Letters* 誌参照)。以上のことから NAPOM 基は保護基として問題なく利用できることがわかった。

そこで次により不安定な基質への保護基導入に着手した(表2)。化合物7のような1,2-ジオールのモノアシル体は弱塩基性条件下アシル転移を受けやすいことが知られている。まず通常の DIPEA を用いる弱塩基性条件下で NAPOM 化を試みたが、予想通りアシル転移生成物 8b が 19%の収率で副生し、望む保

表1. 様々な基質に対する NAPOM基の導入・除去

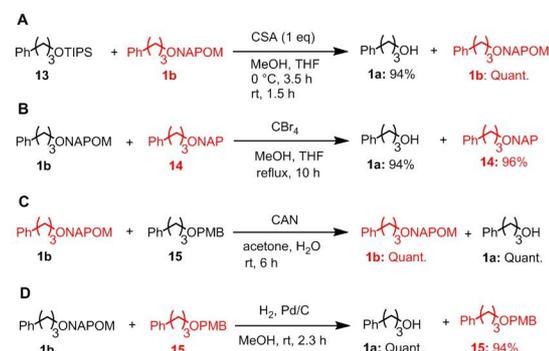
Entry	Substrate	Yield / %	
		Introduction	Removal
1		91	98
	1a: R = H 1b: R = NAPOM		
2		90	96
	2a: R = H 2b: R = NAPOM		
3		96	91
	3a: R = H 3b: R = NAPOM		
4		94	88
	4a: R = H 4b: R = NAPOM		
5		91	Quant.
	5a: R = H 5b: R = NAPOM		
6		88	6c: 94
	6a: R = H 6b: R = NAPOM 6c: R = SCH ₂ CH ₂ Ph		

表2. 保護・脱保護が難しい基質に対する反応

Entry	Substrate	Reagents	Product	Yield / %	
				a	b
1		NAPOMCl DIPEA		47	19
			8a: R ¹ =Ac, R ² =NAPOM 8b: R ¹ =NAPOM, R ² =Ac		
2	7	NAPOMCl TBAI 2,6-lutidine	8a, 8b	89	3
3		NAPOMCl 2,6-lutidine		75	
4		DDQ pH 7.0 buffer		27	51
5	11	DDQ, H ₂ O; then MeOH	12a, 12b	90	N.D.

護体 **8a** の収率は 47% に留まった (エントリー1). 種々検討の結果, NAPOM 化はさらに塩基性の弱い 2,6-lutidine を用いた場合でも効率的に進行することを見出し, アシル転移成績体 **8b** の収率を 3% にまで抑えると同時に, 望む保護体 **8a** の収率を 89% まで向上させることに成功した (エントリー2). さらに 2,6-lutidine を用いる本条件は, 反応性の高いベンジルクロリド構造を有するアルコール **9** の NAPOM 保護にも適用できることがわかった (エントリー3). 一方 **12b** のような環状アセタールが生成してしまうため, DDQ による脱保護が難しい基質として **11** が挙げられる (エントリー4). この場合, 緩衝液を使用せず, 敢えて水を用いて反応を行い, 原料が消失した時点で MeOH を加えると, 問題なく脱保護が行えることも見出した (エントリー6). 以上のことから NAPOM 基は保護基として首尾よく機能することが明らかになったので,

最後に選択的脱保護の検討を行った (スキーム1).



スキーム 1. 選択的除去

まず酸に対する安定性を示す目的で NAPOM エーテル **1b** と TIPS エーテル **13** とを等量混合し, MeOH/THF 中, 1 当量のカンファースルホン酸(CSA)で処理した (A). その結果, TIPS エーテル **13** は消失し 94% の収率で脱保護体 **1a** を与えたが, NAPOM エーテル **1b** は定量的に回収された. このことは NAPOM 基が TIPS 基よりも選択的除去が可能な程酸に安定であることを示している. 一方, アセタールの一種である NAPOM 基は, エーテルである NAP 基よりも酸に弱く, 選択的除去が可能である (B). すなわち, MeOH 加熱還流下 CBr₄ で処理すると (この条件ではゆっくりと HBr が生成すると言われている), 今度は NAPOM 保護体 **1b** が消失し, NAP 保護体 **14** が 96% の収率で回収された. また NAPOM 基は PMB 基と完全にオルソゴナルに除去可能であることも見出した. すなわち硝酸アンモニウムセリウム(CAN)を用いた酸化的条件では PMB を NAPOM 基の存在下除去することができる (C) 一方, 加水素分解条件下では, NAPOM 基を PMB 基の存在下除去することが可能であった (D). これらの優れた選択性は今後 NAPOM 基が広く利用される可能性を示唆していた.

② NAPOM 基を広めるためには, その導入剤である NAPOMCl を上市させることが一番効果的であると考え, まず NAPOMCl の安定性を調査した. NMR 測定の結果, NAPOMCl は -20 °C であれば 2 年以上安定で保存可能な無色固体であることが明らかになったため, 国際特許 (PCT) 出願後, 本安定性と ① で得た有用性を売り込むことで, 販売に協力して下さる企業を探した. 現在までに 3 社と国内外非独占という形で特許実施許諾契約を結び, 2 社が実際に NAPOMCl を販売している.

③ ①, ② の目標を達成したので最後に天然物合成への応用に着手した. 論文発表前であるため結果の詳細は割愛するが, 糖およびペプチドの合成過程で NAPOM 基を用いたところ, 優れた効果を発揮した.

以上をまとめると, 本研究では申請時に掲げた段階的目標 (①~③) を完全にクリアした. さらに当初は考えていなかった 1-NAPOM 基の開発 (*Tetrahedron Lett.* 誌参照) も行ったため, 予想以上に研究が進展したと評価できる.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(**全て査読有**, 計 7 件. 代表者が責任著者として執筆したもののみ, 以下に挙げる.)

- (1) Torikai, K.; Koga, R.; Liu, X.; Umehara, K.; Kitano, T.; Watanabe, K.; Oishi, T.; Noguchi, H.; Shimohigashi, Y. Design and Synthesis of Benzoacridines as Estrogenic and Anti-Estrogenic Agents, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5216–5237. doi: 10.1016/j.bmc.2017.07.067.
- (2) Sato, T.; Joh, Y.; Oishi, T.; Torikai, K. 1-Naphthylmethyl and 1-Naphthylmethoxymethyl Protecting Groups: New Members of the Benzyl- and Benzyloxymethyl-Type Family, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2178–2181. doi: 10.1016/j.tetlet.2017.04.046.
- (3) Koga, R.; Oishi, T.; Torikai, K. Tuned Classical Thermal Aromatization Furnishing an Estrogenic Benzoacridine, *Synlett* **2015**, *26*, 2801–2805. doi: 10.1055/s-0035-1560521.
- (4) Sato, T.; Oishi, T.; Torikai, K. 2-Naphthylmethoxymethyl as a Mildly Introducible and Oxidatively Removable Benzyloxymethyl-Type Protecting Group, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3110–3113. doi: 10.1021/acs.orglett.5b01408.

〔学会発表〕(計 14 件, 代表者が国際会議で発表したものを以下に挙げる.)

- (1) Torikai, K.; Sato, T.; Joh, Y.; Karak, M.; Oishi, T.; Suenaga, M. Development of Novel Benzyloxymethyl Protecting Groups and Their Application to the Stereoselective Glycosylation, 255th ACS National Meeting, **2018**.
- (2) Torikai, K. 2-Naphthylmethoxymethyl: A mildly introducible and oxidatively removable benzyloxymethoxymethyl-type protecting group, International Conference on Organic Chemistry, **2016**.
- (3) Sato, T.; Oishi, T.; Torikai, K. 2-Naphthylmethoxymethyl (NAPOM) Group -a New Member of the BOM Protective Group Family-, Pacificchem, **2015**.
- (4) Sato, T.; Oishi, T.; Torikai, K. 2-Naphthylmethoxymethyl as a Mildly Introducible and Oxidatively Removable Benzyloxymethyl-Type Protecting Group, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), **2015**.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

- (1) 名称: アルコキシアルキル基を有する化合物およびそれを用いたアセタール系化合物の製造方法, ならびにその計測方法

発明者: 鳥飼浩平

権利者: 国立大学法人九州大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2017/046800

出願年月日: 2017 年 12 月 26 日

国内外の別: 国外 (PCT 出願)

- (2) 名称: ヒドロキシ基及び/又はメルカプト基用保護基導入剤

発明者: 鳥飼浩平

権利者: 国立大学法人九州大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2015/077835

出願年月日: 2015 年 9 月 30 日

国内外の別: 国外 (PCT 出願, 現在各国移行手続中)

〔その他〕

記事執筆

鳥飼浩平, ナフチルメトキシメチル: 扱いやすくして酸化的に外せるベンジルオキシメチル系保護基, *Organic Square*, 2016.

ホームページ等

<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003874/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者

鳥飼 浩平 (TORIKAI Kohei)

九州大学・理学研究院・助教

研究者番号: 20456990